

## Патогенетическое значение серотонинергических механизмов

### в развитии идиопатических генерализованных форм эпилепсии

Губанова Н.Б., Каракулова Ю.В.

### Pathogenetical meaning of serotonergic mechanisms in the development of idiopathic generalised forms of epilepsy

Gubanova N.B., Karakulova Yu.V.

Пермская государственная медицинская академия, г. Пермь

© Губанова Н.Б., Каракулова Ю.В.

В основе развития эпилепсии лежит дисбаланс нейротрансмиттеров, в частности нарушение деятельности серотонинергической системы. Обследовано 46 больных (29 женщин и 17 мужчин) в возрасте 11–37 лет с генерализованными идиопатическими формами эпилепсии. У 30,4% выявлены депрессивные нарушения. Методом иммуноферментного анализа обнаружено снижение показателей серотонина сыворотки крови у больных в межприступный период заболевания. В иктальном периоде наиболее существенное падение значений сывороточного серотонина зафиксировано при генерализованных судорожных и миоклонических приступах.

Neurotransmitters disturbances with the certain role of serotonergic system are in the basis of pathogenesis of epilepsy. 46 patients (29 females, 17-males) with idiopathic generalized epilepsy (mean age  $21,8 \pm 1,82$ ) were investigated. In 30,4% of patients depressive disorders were revealed. Significant decreasing of blood serotonin level in patients with during the interictal period which decreased more after the generalised convulsive and myoclonic seizures was found by the immune assay method.

#### Введение

В основе патогенеза эпилепсии, одного из самых частых неврологических заболеваний, лежат чрезмерные нейрональные разряды, которые реализуются посредством патологии клеточных мембран и дисбаланса возбуждающих и тормозных нейромедиаторов головного мозга. Несмотря на широкое распространение эпилепсии, нейрохимическая природа пароксизмальных состояний до конца не изучена [6]. В этом плане большой интерес представляет серотонин – нейромедиатор с тормозным механизмом действия, который синтезируется в клетках головного мозга [5]. По данным ряда авторов, при эпилепсии отмечается истощение запасов серотонина в головном мозге [1, 3], снижение уровня серотонина в сыворотке крови [2]

и увеличение его в тромбоцитах крови [4]. Однако в настоящее время не известно, каким образом серотонин участвует в развитии различных типов эпилептических приступов, коррелирует ли его уровень в периферической крови с различными периодами заболевания, а также с наличием у больных эпилепсией депрессивных нарушений.

Цель настоящего исследования – изучение уровня серотонина периферической крови и нейропсихологического статуса у больных с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии при различных типах припадков и в зависимости от периода заболевания (в иктальный и интериктальный периоды).

#### Материал и методы

Проведено клинико-биохимическое исследование 46 больных (29 женщин и 17 мужчин) в возрасте от 11 до 37 лет с генерализованными идиопатическими формами эпилепсии. Средний возраст обследуемых составил ( $21,8 \pm 1,82$ ) года. Все больные были разделены на три группы: 14 человек страдали юношеской миоклонической эпилепсией, 15 пациентов — абсансными формами эпилепсии и 17 больных — изолированными генерализованными судорожными приступами. Дебют заболевания приходился в среднем на ( $12,6 \pm 2,3$ ) года. В иктальную фазу заболевания обследовано 19 человек, из них 7 — во время абсанса, 6 больных — при миоклонических приступах, 7 — во время или после генерализованных судорожных припадков.

В контрольную группу вошли 20 человек, не страдающих эпилепсией, сопоставимых с группой наблюдения по полу и возрасту.

Всем пациентам проводилось нейроклиническое обследование, компьютерная электроэнцефалография на аппаратуре «Сономед» (г. Иваново) с регистрацией корковой ритмики во время приступа и в межприступный период. Для исключения симптоматических форм эпилепсии использовалась магнитно-резонансная томография. Уровень тревожно-депрессивных нарушений оценивался по опроснику Бека, госпитальной шкале HADS. Реактивную и личностную тревожность исследовали по шкале Спилбергера-Ханина. Уровень серотонина в сыворотке периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа в иктальный и межприступный периоды [7].

Полученные результаты обработаны статистически с помощью компьютерной программы Statistica.

## Результаты

Результаты нейрофизиологического обследования, проведенные во время эпилептических приступов, выявили типичную эпилептическую активность для каждого типа припадков при сохранении основного ритма. Так, у всех больных, обследованных во время типичного абсанса, регистрировалась генерализованная пиково-волновая активность 3 Гц. Во время миоклонического приступа у 6 пациентов зафиксированы генерализованные билатерально-синхронные множественные спайки и комплексы «пик — волна», а во время генерализованных судорожных пароксизмов отмечалась быстрая диффузная активность в виде множественных пиков и комплексов «пик — волна». В межприступный период ЭЭГ носила полиморфный характер. У 60,8% пациентов регистрировалась нормальная корковая ритмика, в 21,7% случаев была выявлена генерализованная субклиническая эпилептиформная активность при функциональных пробах, в остальных случаях регистрировались неспецифические изменения биоэлектрической активности головного мозга (билатерально-синхронные вспышки тета-волн, повышение диффузного бета-ритма — влияние приема некоторых антиконвульсантов и др.).

Психометрическое тестирование больных эпилепсией выявило депрессивные нарушения у 14 (30,4%) человек. Средний уровень депрессии по шкале Beck составил ( $12,8 \pm 9,0$ ) балла, что достоверно ( $p_{\text{www}} < 0,05$ ) превышало контрольное значение этого показателя ( $(4,2 \pm 3,21)$  балла) в группе здоровых лиц. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) также подтвердила наличие среди обследованных больных с эпилепсией легкой (субклинически выраженной) тревоги у 12 (28%) и депрессии — у 14 (30,4%) человек. В группе больных с генерализованными идиопатическими приступами эпилепсии среднее значение по шкале тревоги HADS равнялось ( $6,87 \pm 2,3$ ) балла, что не существенно отличалось от группы контроля ( $(4,37 \pm 2,38)$  балла). Среднее значение депрессии по данной шкале равнялось ( $5,8 \pm 4,5$ ) балла, что достоверно ( $p_{\text{www}} = 0,06$ ) выше показателей группы контроля ( $(2,87 \pm 2,1)$  балла). Исследование эмоционально-аффективной сферы по тесту Спилбергера-Ханина показало, что уровень реактивной тревожности в группе больных составил ( $36,5 \pm 7,04$ ) балла (в контрольной группе — ( $31,6 \pm 9,2$ ) балла;  $p_{\text{www}} > 0,05$ ), личностной тревожности — ( $45,24 \pm 12,2$ ) балла, что соответствует средней степени повышения тревоги (показатели контроля — ( $34,0 \pm 5,8$ ) балла;  $p_{\text{www}} < 0,05$ ).

Исследование уровня сывороточного серотонина в межприступный период у пациентов с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии выявило значимое ( $p_{\text{ww}} < 0,01$ ) его снижение до  $(135,4 \pm 36,2)$  нг/мл относительно цифр группы контроля ( $(295,2 \pm 23,9)$  нг/мл) по группе больных в целом. Весьма интересные сведения получены при сравнении уровня гуморального серотонина при различных формах идиопатической эпилепсии: у больных с генерализованными общесудорожными приступами значение показателя составило  $(124,04 \pm 26,9)$  нг/мл ( $p_{\text{ww}} > 0,01$ ), в группе пациентов с миоклоническими припадками —  $(162,7 \pm 23,49)$  нг/мл ( $p_{\text{ww}} > 0,05$ ), а при абсансных формах эпилепсии —  $(119,40 \pm 20,01)$  нг/мл ( $p_{\text{ww}} > 0,001$ ), что во всех случаях достоверно ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, при всех типах припадков наибольшее падение серотонина наблюдалось у пациентов с депрессивными нарушениями. Полученная закономерность нашла подтверждение при проведении корреляционного анализа между этими показателями. Так, обнаружена достоверная отрицательная связь степени депрессии по группе больных в целом с уровнем серотонина периферической крови (коэффициент Спирмена  $r = -0,322535$ ;  $t = -2,095743$  (норма — 2);  $p = 0,048799$ ).

У 19 больных зафиксированы показатели сывороточного серотонина в иктальный период. Значение данного нейромедиатора в периферической крови по группе больных в целом снизилось до  $(89,01 \pm 41,4)$  нг/мл, что существенно ниже, чем в контрольной группе ( $(295,2 \pm 23,9)$  нг/мл;  $p_{\text{ks}} < 0,01$ ,  $p_{\text{mw}} < 0,01$ ), и отличается от показателя в межприступный период ( $(135,4 \pm 36,2)$  нг/мл;  $p_{\text{ks}} > 0,05$ ,  $p_{\text{mw}} < 0,03$ ). При ранжировании генерализованных пароксизмов по типам получены следующие данные: у больных с миоклоническими приступами: количественное содержание сывороточного серотонина состави-

ло  $(84,66 \pm 41,92)$  нг/мл, при генерализованных судорожных приступах  $(64,12 \pm 32,64)$  нг/мл, что достоверно ( $p_{\text{ks}} < 0,05$  и  $p_{\text{ks}} < 0,01$  соответственно) ниже, чем в межприступный период. В группе больных с абсансами показатели серотонина практически не изменились относительно значений в интериктальный период ( $(118,26 \pm 53,68)$  нг/мл).

## Выводы

Таким образом, среди обследованных больных у трети были выявлены депрессивные нарушения. При всех типах припадков в интериктальный период отмечалось снижение уровня серотонина в периферической крови, особенно у пациентов с наличием депрессии. Наибольшее падение значений серотонина в иктальном периоде зафиксировано при генерализованных судорожных и миоклонических приступах.

## Литература

1. Абзалеев В.А., Окладников В.И. Нейрофармакология серотонинергических процессов у больных эпилепсией // Актуальные вопросы современной медицины. 1989. С. 5–7.
2. Аванесова Т.С., Свиридова Е.И. Терапевтическая активность L-триптофана и его влияние на обмен серотонина у больных эпилепсией // Журн. неврологии и психиатрии. 1980. Т. 6. С. 857–863.
3. Бондаренко Л.А., Сергиенко Н.Г. Биохимические основы противосудорожной роли пинеальной железы. М., 1994. С. 21–24.
4. Гузева В.И., Коровин А.М. Некоторые вопросы диагностики эпилептических пароксизмов у детей (серотонин тромбоцитов, магнитные поля). Л., 2002. С. 112–115.
5. Иззати-заде К.Ф., Баша А.В., Демчук Н.Д. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы // Журн. неврологии и психиатрии. 2004. № 9. С. 62–70.
6. Раевский К.С., Авакян Г.Н., Кудрин В.С. и др. Особенности нейротрансмиттерного пула в спинномозговой жидкости больных эпилепсией // Журн. неврологии и психиатрии. 2001. № 6. С. 39–41.
7. 5-HT mechanisms in Primary Headaches / Ed. Jes Olesen, P.R. Saxena. Raven Press, 1992.