

ПИРИДОКСИН-ЗАВИСИМАЯ И ПИРИДОКСАЛЬ-5'-ФОСФАТ-ЗАВИСИМАЯ ЭПИЛЕПСИЯ [16, 17]

(Pyridoxine-dependent and pyridoxal
5'-phosphate-dependent epilepsy)

Резюме

Активная форма витамина В₆ (пиридоксаль-5'-фосфат, PLP) принимает участие в метаболизме углеводов, жиров и белков, гормонов, эритроцитов, нейротрансмиттеров в 160 реакциях, в качестве кофактора входит в структуру более 100 ферментов, более 20 пиридоксальных ферментов, катализирующих ключевые реакции азотистого обмена: в частности, в простетическую группу трансаминаз, участвующих в энергетическом обмене, в которых PLP служит переносчиком аминогруппы; декарбоксилаз, отщепляющих карбоксильную группу аминокислот с образованием биогенных аминов (дофамина, норадреналина, серотонина); ГАМК — основного тормозного медиатора в ЦНС; таурина — нейромодулятора, ингибирующего гиперактивность NMDA-глутаматергических рецепторов. Пиридоксаль-5'-фосфат-зависимая эпилепсия формируется при мутации гена *PNPO* пиридокс(ам)инфосфат-5'-оксидазы (в этом случае введение пиридоксина неэффективно; эффективная терапия возможна PLP), катализирующей синтез активной формы PLP. Пиридоксин-зависимая эпилепсия (вторая по частоте случаев) связана с мутациями в гене *ALDH7A1* α-аминоадипиновой семиальдегиддегидрогеназы (антиквитина), приводящими к накоплению дельта-1-пиперидин-6-карбоксилата, инактивирующего PLP. Такой же генез PLP-зависимой эпилепсии наблюдается при мутации гена *ALDH4A1* фермента 1-пирролин-5-карбоксилатдегидрогеназы, приводящей к накоплению токсических концентраций пролина и дельта-1-пирролин-5-карбоксилата, также инактивирующего PLP (гиперпролинемия тип II). Тяжелая форма пиридоксин-зависимой эпилепсии наблюдается при мутациях *ALPL*-гена тканевой неспецифической фосфатазы (когда блокируется дефосфорилирование PLP и его предшественников), вследствие чего нарушается их всасывание в ткани и ЦНС (гипофосфатазия). Мутации в системе расщепления глицина (*GLDC*-ген Р-протеина, глицин-декарбоксилирующей дегидрогеназы, содержащей пиридоксаль-5'-фосфат в качестве кофактора) в 80% случаев приводят к гиперактивации NMDA-глутаматергических рецепторов, некотической гиперглициемии, эпилепсии и тяжелым неврологическим дефектам (эффективная терапия возможна пиридоксаль-5'-фосфатом, блокатором NMDA-рецептора — декстрометорфаном, бензоатом, выводящим глицин из организма), кетогенной диетой (вальпроаты категорически противопоказаны). Дефицит PLP, любого генеза, и нарушения

метаболизма PLP формируют гипергомоцистеинемию (снижающую порог судорожной готовности), приводят к таурин-зависимой и ГАМК-зависимой эпилепсии, многообразным неврологическим дефектам (среди них — эпилепсия, аутизм, шизофрения, болезни Альцгеймера и Паркинсона). Этот генез эпилептиформных состояний резистентен к традиционной противосудорожной терапии, но эффективным средством являются PLP или пиридоксин, таурин, рибофлавин и фолиевая кислота.

Ключевые слова: эпилепсия, пиридоксин, пиридоксаль-5'-фосфат, дефекты метаболизма витамина B₆, витаминотерапия).

Abstract

The vitamin B₆ active form (pyridoxal 5'-phosphate, PLP) participates in the metabolism of carbohydrates, fat, proteins, hormones, erythrocytes, neurotransmitters in 160 reactions. It is a cofactor of more than 100 enzymes, more than 20 pyridoxal enzymes that catalyze key reactions of nitrogen metabolism. It is incorporated in the prosthetic group of transaminases participating in the energy metabolism (where PLP transports amino group), decarboxylases that remove carboxyl group to form biogenic amines (dopamine, norepinephrine and serotonin), GABA (key inhibitory neurotransmitter in the central nervous system), taurine (neuromodulator that inhibits hyperactive excitatory glutamate NMDA-receptors). PLP-dependent epilepsy is caused by the mutations of the *PNPO* gene for pyridoxine 5'-phosphate oxidase (in this case treatment with pyridoxine is not effective, effective therapy is possible with PLP) that catalyzes the synthesis of PLP active form. The second most frequent pyridoxine-dependent epilepsy is caused by the mutations of *ALDH7A1*-gene for alpha amino-adipic semialdehyde dehydrogenase (antiquitin) leading to the accumulation of delta-1-piperidine 6-carboxylate that inactivates PLP. Similar pathogenesis of PLP-dependent epilepsy occurs in the mutation of *ALDH4A1*-gene for delta-1-pyrroline 5-carboxylate dehydrogenase that leads to the accumulation of toxic levels of proline and delta-1-pyrroline 5-carboxylate inactivating PLP. (hyperprolinemia type II). The mutations in *ALPL*-gene encoding tissue-nonspecific alkaline phosphatase cause severe form of PLP-dependent epilepsy when dephosphorylation of PLP and its precursors is blocked and its absorption into tissues and central nervous system is impaired (hypophosphatasia). The mutations in the glycine cleavage enzyme (*GLDC*-gene for glycine decarboxylase or glycine cleavage system P protein containing PLP as a cofactor) in 80% of cases results in hyperactivation of glutamate NMDA-receptors, non-ketotic hyperglycinemia, epilepsy and severe neurologic defects (effective therapy is possible with PLP, NMDA-receptor blocker dextromethorphan, benzoate removing glycine from the organism, and ketogenic diet, but valproate is strictly contraindicated). PLP deficit of any etiology and PLP metabolism defects cause hyperhomocysteinemia that decreases seizure threshold, lead to taurine-dependent and GABA-dependent epilepsy, and various neurologic defects (among those are epilepsy, autism, schizophrenia, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease). The epileptiform conditions of this etiology are resistant to traditional anti-seizure therapy but PLP, pyridoxine, taurine, riboflavin and folic acid are effective.

Keywords: epilepsy, pyridoxine, pyridoxal-5'-phosphate, vitamin B₆ metabolism defects, vitamin therapy.

**МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА В₆, ГИПОВИТАМИНОЗ,
ГИПЕРВИТАМИНОЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
ЕГО ДЕФИЦИТА И ТЕРАПИЯ, ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ [16]
(Vitamin B₆ metabolism, hypovitaminosis, hypervitaminosis,
vitamin B₆ deficiency and its clinical manifestations and treatment,
hyperhomocysteinemia)**

Введение

Витамины необходимы для жизнедеятельности организма. Для здорового организма является достаточным поступление полного комплекса витаминов в пределах физиологической нормы (без гипердозирования), обеспечивающей весь спектр метаболизма, структуру и функцию ферментов, органов, тканей. В случае дефектов усвоения; недостаточности поступающих с питанием витаминов; преобразования их в активную форму, связанную с мутациями в генах, кодирующих соответствующие ферменты; снижения активности этих ферментов под влиянием аномальных метаболитов возникает необходимость, с терапевтической целью, превышения профилактических дозировок отдельных витаминов или их предшественников. Таким образом, возникает принципиальная разница между профилактикой гиповитаминозов для здорового организма и патогенетически обоснованной витаминотерапией, требующей повышенного дозирования отдельных витаминов. Применение среднестатистического традиционного профилактического дозирования комплекса витаминов неэффективно для компенсации патологических процессов, связанных с дефицитом определенных кофакторов витаминной природы, что вызывает скепсис у врачей к витаминотерапии. Так, введение терапевтических доз предшественников или активной формы витамина В₆ (многократно превышающих профилактические дозы) необходимо при врожденных дефектах его метаболизма на этапах: всасывания диетарных предшественников; фосфорилирования-дефосфорилирования, после чего проникновение их сквозь тканевые барьеры (включая ГЭБ) и вновь фосфорилирования; активации и поддержания необходимого внутриклеточного уровня активной формы; при чрезмерном накоплении в тканях аномальных метаболитов (дельта-1-пиперидин-6-карбоксилата или дельта-1-пирролин-5-карбоксилата), инактивирующих пиридоксаль-5'-фосфат; для обеспечения функции отдельных ферментов требуются повышенные концентрации пиридоксаль-5'-фосфата; при чрезмерном повышении в тканях и ЦНС глицина, вызванного нарушением его катаболизма (наиболее часто возникающем при дефиците активности пиридоксаль-5'-фосфат-зависимого Р протеина). К драматическим проявлениям нарушений метаболизма витамина В₆ относятся: таурин- и ГАМК-зависимая эпилепсия, гипергомоцистеинемия.

Метаболизм витамина В₆

В 1934 году венгерский врач Пол Дьердь (P. Gyorgy) обнаружил вещество, способное вылечить особую форму дерматита конечностей у крыс (акродинию). Он назвал это вещество витамином В₆ [102]. В 1938 г. Самуэль Лепковский (S. Lepkovsky) выделил витамин В₆ из рисовых отрубей. С. Харрис (S.A. Harris) и К. Фолькерс (K. Folkers) в 1939 г. определили структуру пиридоксина. Витамин В₆ в соответствии с его структурной формулой был назван пиридоксином [103].

Витамин B_6 — собирательное название производных 3-гидрокси-2-метилпиридинов, обладающих биологической активностью, — это пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин, а также их фосфаты, среди которых пиридоксаль-5'-фосфат — кофактор ферментов, катализирующих декарбоксилирование и трансаминирование аминокислот, участвует в синтезе нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина, адреналина, норадреналина, ГАМК), гистамина, в синтезе и функции гемоглобина, синтезе липидов, глюконеогенезе, экспрессии генов, в метаболизме макроэлементов [145, 209]. Пиридоксаль-5'-фосфат в качестве кофактора серин-рацемазы участвует в преобразовании L-серина в D-серин (важнейшей нейромодулятор, активирующий NMDA-рецепторы); участвует в качестве кофактора ферментов, высвобождающих селен из диетарных селенометионина и селеногомоцистеина с образованием селеноводорода (H_2Se), который затем встраивается в селенопротеины (среди них глутатионпероксидаза). Пиридоксаль-5'-фосфат является необходимым коэнзимом гликогенфосфорилазы. Гликогенфосфорилаза (glycogen phosphorylase) — фермент, катализирующий расщепление гликогена до глюкозы. Это связано с процессами сокращения мышц (мышечная гликогенфосфорилаза), контролем уровня глюкозы в крови (печеночная гликогенфосфорилаза), межклеточной передачи энергии в условиях аноксии (гликогенфосфорилаза мозга). При этом 50% всего количества витамина B_6 в организме находится в виде пиридоксаль-5'-фосфата в составе мышечной фосфорилазы (важнейшая роль пиридоксаль-5'-фосфата в энергетическом обмене) и при дефиците B_6 в организме его значительная часть может служить резервным источником на другие цели. Мышечная гликогенфосфорилаза представляет собой димер, каждый мономер которого содержит одну молекулу пиридоксаль-5'-фосфата. Ее активация происходит путем фосфорилирования (форма А) за счет АТФ при действии специфического фермента киназы фосфорилазы. Под действием дефосфорилирования специфической фосфатазой (протеинфосфатаза-1) фермент превращается в неактивную фосфорилазу (форма В). Активная фосфатаза дефосфорилирует-инактивирует как киназу фосфорилазу, так и гликогенфосфорилазу. Замедление утилизации АТФ сопровождается снижением активности гликогенфосфорилазы и уменьшением скорости распада гликогена. Напротив, увеличение расходования АТФ ведет к повышению уровня АМФ, активации гликогенфосфорилазы и ускорению распада гликогена. В экстремальных ситуациях в мышечных клетках мобилизация гликогена ускоряется адреналином. В состоянии покоя при низких концентрациях адреналина в крови гликогенфосфорилаза мышц находится в дефосфорилированном — неактивном состоянии (форма В), но распад гликогена все-таки происходит. Активаторами фермента служат АМФ и H_3PO_4 , образующиеся в клетке при распаде АТФ [1, 183].

Пиридоксин (pyridoxine) представляет собой бесцветные кристаллы, растворимые в воде (рис. 1). В большинстве съедобных растений пиридоксин встречается в незначительных количествах. Но существуют растения, например пшеница, фисташки, семена подсолнечника, исключительно богатые пиридоксином. Пиридоксин синтезируется некоторыми бактериями. Также он содержится в мясных и молочных продуктах, но менее устойчив к высоким температурам, чем другие формы витамина B_6 , поэтому в вареных и жареных мясных продуктах его мало. Vegetарианцы могут получить пиридоксин из кожицы некоторых овощей, например картофеля, моркови.

Пиридоксаль (pyridoxal, pyridoxal) отличается от пиридоксина тем, что вместе одной из трех гидроксогрупп к пиридиновому кольцу присоединена карбонильная

группа, поэтому пиридоксаль является одновременно альдегидом, представляет собой кристаллический порошок, плавящийся при 165°С. Пиридоксаль содержится в зеленых частях некоторых растений, в цветной и белокочанной капусте, в мясе. Свободный пиридоксаль катаболизируется под влиянием пиридоксальдегидрогеназы, щелочной фосфатазы или печеночной и ренальной альдегидоксидазы.

Пиридоксамин (pyridoxamin) отличается от пиридоксина тем, что вместо одной из трех гидроксогрупп к пиридиновому кольцу присоединена аминогруппа. Пиридоксамин содержится в мясе животных и в некоторых пищевых добавках (в них же может находиться соль пиридоксамина — дигидрохлорид пиридоксамина). Пиридоксамин-5'-фосфат обладает ограниченной биологической активностью, принимает участие только в реакциях переаминирования. В США в 2009 г. FDA постановила, что пиридоксамин считается лекарством и его нельзя вносить в пищевые добавки.

Вышеперечисленные предшественники активной формы витамина В₆ отличаются наличием спиртовой, альдегидной или аминной группы. В организме эти соединения находятся преимущественно в фосфорилированной форме — пиридоксин-5'-фосфат, пиридоксаль-5'-фосфат и пиридоксамин-5'-фосфат. Все перечисленные формы витамина В₆ подвергаются в организме взаимопревращениям (рис. 1).

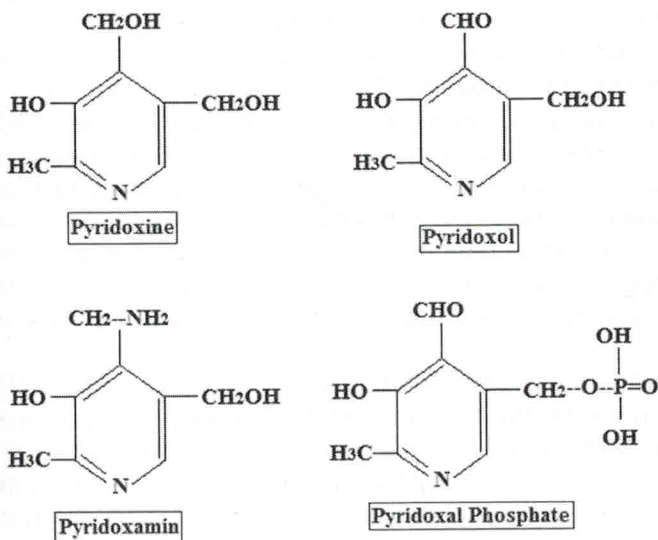


Рис. 1. Пиридоксамин конвертируется в пиридоксамин-фосфат при участии пиридоксалькиназы. Затем пиридоксамин-фосфат (как и пиридоксин-фосфат) при участии пиридоксин-5'-фосфат оксидазы (или пиридоксамин-фосфат трансминазы) конвертируется в активную форму — пиридоксаль-5'-фосфат (pyridoxal-5'-phosphate, PLP) — витамин В₆. Важно то, что кофактором пиридоксин-5'-фосфат оксидазы является флавиномононуклеотид (FMN), синтезируемый из рибофлавина (витамина В₂), поэтому диетарный витамин В₆ может в организме человека конвертироваться в активную форму только в присутствии витамина В₂ [123].

Пиридоксаль-5'-фосфат (pyridoxal-5'-phosphate) — альдегидная форма витамина В₆ образуется в организме человека из любого из трех вышеуказанных веществ. Пиридоксаль-5'-фосфат также может быть получен с пищей в готовом виде из мяса животных или синтезирован искусственно химическим путем.

Пиридоксаль-5'-фосфат является коферментом большого числа ферментов азотистого обмена (трансаминаз, декарбоксилаз аминокислот) и других ферментов. Пиридоксаль-5'-фосфат принимает участие: в образовании эритроцитов; участвует в процессах усвоения нервными клетками глюкозы; необходим для белкового обмена и трансминирования аминокислот; принимает участие в обмене нейромедиаторов, нейромодуляторов, жиров; оказывает гипохолестеринемический эффект; оказывает липотропный эффект; достаточное количество пиридоксаль-5'-фосфата необходимо для нормального функционирования печени. Пиридоксаль-5'-фосфат — коферментная форма пиридоксина, отличается тем, что оказывает быстрый терапевтический эффект, может успешно применяться в случаях, когда нарушено фосфорилирование пиридоксина или конвертирование его в активную форму — в пиридоксаль-5'-фосфат (в этом случае пиридоксин не оказывает терапевтического эффекта).

Витамин B_6 растворяется в воде и спирте, но нерастворим в жировых растворителях, эфире, быстро выводится из организма (в течение восьми часов после приема), не накапливается, поэтому его необходимо постоянно употреблять. Синтез активной формы витамина B_6 — пиридоксаль-5'-фосфата (pyridoxal-5'-phosphate, PLP) осуществляется в несколько этапов (рис. 2). Диетарный витамин B_6 представлен в рационе питания как пиридоксаль, пиридоксамин и пиридоксин, а также их 5'-фосфатированные производные (пиридоксин-5'-фосфат, PNP; пиридоксамин-5'-фосфат, PMP; и 5'-гликозилированный пиридоксин, PNG). Чтобы состоялась их абсорбция в тонком кишечнике, фосфорилированные формы дефосфорилируются интестинальной мембран-связанной щелочной фосфатазой (TNSALP, TNAP), а гликозилированная форма расщепляется кишечными гидролазами (пиридоксин-5'- β -D-глюкозид гидролазой) до пиридоксамин и пиридоксина; после чего они абсорбируются посредством пассивной диффузии в тонком кишечнике — в тощей кишке (jejunum) и подвздошной кишке (ileum). Далее, пиридоксамин (PM), пиридоксин (PN) и пиридоксаль (PL) всасываются в портальную циркуляцию, связываются с альбумином, транспортируются в печень, распределяются между тканями и органами [123].

Пиридоксин-5'- β -D-глюкозид (pyridoxine-5'- β -D-glucoside, PNG) — это гликозилированный пиридоксин, составляющий половину диетарного витамина B_6 (соотношение PNG/PN как 1/1). PNG полностью абсорбируется, но не полностью гидролизуется (с образованием пиридоксина) под влиянием интестинальной PNG-гидролазы в цитозоле, мембранной лактазо-флоризин гидролазой и глюкозидазой в почках, или экскретируется в мочу [182].

После абсорбции пиридоксин, пиридоксамин и пиридоксаль транспортируются в гепатоциты посредством облегченной диффузии, где накапливаются путем превращения в фосфорилированные производные [266]. Здесь под влиянием пиридоксалькиназы пиридоксин и пиридоксамин фосфорилируются, а затем при участии флаavin-зависимой пиридокс(ам)ин-5'-оксидазы конвертируются в пиридоксаль-5'-фосфат (PLP). Далее, PLP остается в гепатоцитах и вступает в связь с апоферментом (белковой частью фермента) или высвобождается в сыровотку крови, вступает в прочную связь с альбумином и гемоглобином эритроцитов, транспортируется в органы, ткани и ЦНС. Пиридоксаль-5'-фосфат, образующийся в печени, является основной циркулирующей формой витамина B_6 , в основном связанный с альбумином. Для проникновения в органы и ЦНС сквозь тканевые барьеры и ГЭБ пиридоксаль-5'-фосфат дефосфорилируется — расщепляется

ферментом — неспецифической щелочной фосфатазой. В печень, мышцы и ЦНС (сквозь ГЭБ) поступают только неактивные формы B_6 — пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин, где под влиянием пиридоксалькиназы (PK) вновь фосфорилируются. Затем при участии пиридокс(ам)ин-5'-фосфат оксидазы (PNPO) пиридоксин-5'-фосфат и пиридоксамин-5'-фосфат преобразуются в активную форму — пиридоксаль-5'-фосфат (рис. 2) [69].

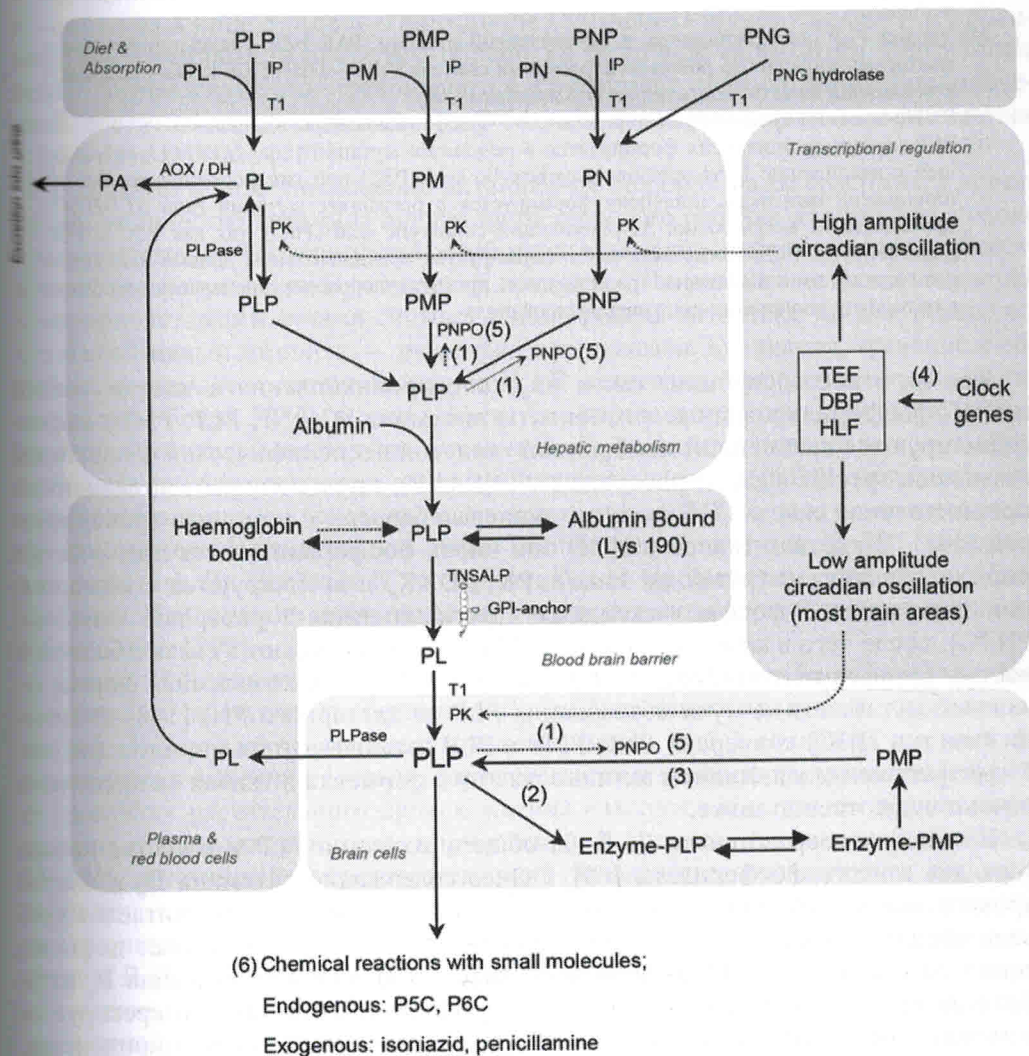


Рис. 2. Метаболизм (рециклинг) витамина B_6 и нарушения на разных этапах его преобразования, приводящие к пиридоксин-зависимой или PLP-зависимой эпилепсии [73]. PLP — пиридоксаль-5'-фосфат, активная форма (pyridoxal-5'-phosphate); PMP — пиридоксамин-5'-фосфат (pyridoxamine-5'-phosphate); PL — пиридоксаль (pyridoxal); PN — пиридоксин (pyridoxine); PNP — пиридоксин-5'-фосфат (pyridoxine-5'-phosphate); PNG — пиридоксин-5'- β -D-глюкозид (pyridoxine-5'- β -D-glucoside); IP — интестинальная фосфатаза (intestinal phosphatases); транспортер T1 (transporter — identity unknown, T1); PK — пиридоксалькиназа (pyridoxal kinase); PNPO — пиридокс(ам)ин-5'-фосфат оксидаза (pyridox(am)ine-5'-phosphate oxidase); TNSALP — тканевая неспецифическая щелочная фосфатаза (tissue non-specific

**СПОСОБ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

**ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПАТОХИМИИ ЭПИЛЕПТИФОРМНЫХ
СОСТОЯНИЙ ДИКТУЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ КООПЕРАЦИИ
СПЕЦИАЛИСТОВ И МЕДИЦИНСКИХ ЦЕНТРОВ
ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ СОВРЕМЕННОГО АЛГОРИТМА
ИХ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ [1]**

Количество эпилептиформных состояний, связанных с инфекциями, токсикоманиями, травмами, ферментопатиями, каналопатиями, мальформациями, диабетом, инсультами, опухолями ЦНС, неуклонно растет и в ближайшее время достигнет 4% (или более) генеральной популяции в Европе (вывод ученых Великобритании) [3] — для России это 5.5 миллиона (в Санкт-Петербурге 220 тысяч) пациентов-инвалидов на долгие годы или на всю жизнь. По меньшей мере 40% из них резистентны к традиционной противосудорожной терапии [3, 4, 7–10]. Одна треть случаев (вероятно, гораздо больше) рекомендуемой противосудорожной терапии ошибочна, формирует фармакорезистентность и в итоге — фатальный исход [2, 4, 6, 9, 10]. В связи с этим 42% больных эпилепсией частично или полностью отказываются от предлагаемых им терапевтических схем, так как перед больным стоит дилемма — «что опаснее — болезнь или ее лечение».

В результате формируется гигантская социально-гуманитарная и медицинская проблема, которая может успешно решаться только при кооперации усилий ведущих специалистов, медицинских центров разного профиля и государственных органов здравоохранения: при внедрении в клинику-эмпирическую эпилептологию данных фундаментальных наук о гетерогенности генеза эпилептиформных состояний; на этой основе выявление причины, вызвавшей эпилептиформные состояния; проведение персонализированной метаболической и генетической терапии.

Эпилептиформные проявления — это в 70% случаев неспецифическая реакция мозга, на разнообразные грубые нарушения метаболических процессов, обеспечивающих его функционирование (Поздеев В.К. 1978–2019 гг.). Метаболические дефекты (редко диагностируемые) приводят к нарушению функции печени, почек, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, желез внутренней секреции, сердечно-легочной системы, генетическим мутациям. Например: у 25% больных диабетом наблюдаются генерализованные судорожные припадки, в 50% случаев у них диабет не диагностирован [5]. Редко диагностируются: генетические митохондриальные дефекты, сопровождаемые дефицитом АТФ, оксидантным стрессом;

у детей они в 60% случаев сопровождаются тонико-клоническими припадками [11]; некетогическая гиперглицинемия, когда уровень глицина в ЦНС в 10–30 раз выше нормы; мутации в хромосомах; дефицит активности декарбоксилазы, аминотрансфераз, липоаминдегидрогеназы, приводящие к атрофии п. opticus и неконтролируемым миоклоническим судорогам; генерализованные судороги при дефектах Na^+ , K^+ , Ca^{++} — ионных каналов. Дефекты обмена жиров и углеводов, без своевременного метаболического и генетического диагноза, приводят к фатальному исходу.

Моногенные формы эпилепсии составляют около 1% случаев, они связаны с дефектами потенциал-зависимых ионных каналов, рецепторов нейротрансмиттеров, синаптических белков, отвечающих за синтез, инактивацию медиаторов. В основе большинства генерализованных и фокальных проявлений лежит полигенный комплекс наследственных и приобретенных факторов.

В 40% случаев провоцирующий фактор установить возможно — это опухоли, последствия травм, энцефалитов, менингитов, ишемических нарушений, СПИД, гепатитов, нарушений функции печени, почек, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта, хорошо известных метаболических нарушений (например, фенилкетонурии), мальформаций и другие.

В 60–70% случаев установление генеза эпилептиформных состояний труднодиагностируемая задача — это дефекты ДНК (мутации генов) и РНК. Они впадают в приобретенные провоцирующие факторы, утяжеляя их и формируя резистентность к традиционным противосудорожным средствам, использование которых, как правило, осуществляется методом проб и ошибок, основано на усредненных клинико-эмпирических данных, не привязанных к этиологии, вызвавшей заболевание.

Хирургический способ лечения эпилептиформного синдрома при опухолях, мальформациях, гиперостозах и других, морфологически оформленных очагах в ЦНС совершенно необходим и эффективен. Однако лоботомии, коллезотомии, подсечки кортикоспинального тракта при метаболической основе эпилептиформного синдрома лишь утяжеляют патогенез-этиологию эпилепсии и привносят дополнительную инвалидизацию для больного, являются паллиативом, не исключающим ранее проводимую противосудорожную терапию. Кроме того, на фоне большого количества больных они лишь отдельные и очень дорогостоящие манипуляции, по существу, не влияющие на исход решения проблемы в целом. Электрические стимуляции ЦНС через воздействие на зрительный и блуждающий нервы несут: реальную угрозу КИНДЛИНГ-ФЕНОМЕНА (раскачки) — обострения эпилептиформных проявлений; дополнительную инвалидизацию; зависимость от электрофизиолога; ограничены временем действия дорогостоящего оборудования; сохраняется необходимость продолжения традиционной противосудорожной терапии; не влияют на решение проблемы в целом (ибо единичны); являются также дорогостоящим паллиативом.

Для реального решения проблемы необходима кооперация медицинских учреждений, способных, взаимно дополняя возможности, осуществлять глубокую диагностику причины возникновения эпилептиформного синдрома, после чего рекомендовать персонализированную метаболическую терапию (при выявлении генеза) или превентивную метаболическую терапию (в случае невозможности установить причину эпилепсии). Необходимо создание центров, включающих в свой коллектив, наряду с клиницистами (невропатологами, психиатрами, педиатрами),

генетиков, нейрохимиков, диетологов, нейрофармакологов, специалистов тандемной масс-спектрометрической-хроматографической (газовой и жидкостной) исследовательской техники, позволяющей устанавливать маркеры метаболических дефектов. Необходимо выделить специальность — «эпилептология» и экзаменовать этих врачей посредством программ, включающих данные фундаментальных наук (биофизики, нейрохимии, нейрофармакологии, иммунологии, генетики). Появление таких специалистов может иметь решающее значение на современном этапе развития эпилептологии. Эрудиция и морально-этические качества врача-эпилептолога (до появления высокоспециализированных эпилептологических центров) существенно повысят эффективность лечения и предупреждение эпилептиформных состояний.

Целесообразно создать Санкт-Петербургский ЭПИЛЕПТОЛОГИЧЕСКИЙ СОВЕТ, в состав которого, помимо клиницистов, должны войти специалисты (генетики, биохимики, диетологи, нейрофармакологи), способные реально работать: консультировать пациентов (и клиницистов), организовывать амбулаторное и стационарное наблюдение, консилиумы, обобщать результаты работы в научных статьях, включаться в работу (в качестве консультантов) городских органов здравоохранения. В помощь эпилептологам необходимо создать компьютерные программы, способные вступать в диалог с врачом и пациентом.

В Санкт-Петербурге в настоящее время несколько крупных центров, профессионально занимающихся проблемой эпилепсии. Все находятся в сфере сформированных много десятилетий назад технологий (в каждом учреждении свои способы). Однако ни одно из учреждений не располагает полным набором средств диагностики: вирусологической, генетической (включая ферментопатии), эндокринологической, иммунологической, биохимической, гематологической, паразитологической, возможностью исследовать уровни в крови противосудорожных препаратов, макро- и микроэлементов, кислотно-щелочного равновесия, ключевых биологически активных субстратов (гомоцистеина, глутатиона, медиаторов и биологически активных аминокислот), баланса витаминов, возможностью широко обследовать функцию печени, почек, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта (включая дисбактериоз). Это можно выполнить только благодаря кооперации диагностических и интеллектуальных средств, учреждений разной специализации или в результате создания эпилептологических центров с широкой специализацией.

Безусловно, алгоритм обследования каждого пациента индивидуален (нередко универсально в полном объеме осуществлять весь спектр диагностических процедур для каждого больного). Необходима координация обследования и терапии пациентов эпилептологами, обладающими достаточной эрудицией. В особо сложных случаях необходим консилиум специалистов.

Важна просветительская работа с пациентами, так как эпилепсия это не только болезнь, но еще и образ жизни для пациента. Важно организовать лекции-презентации-собеседования не только для врачей, но и для пациентов, в частности по радио и телевидению. Положительный эффект такой просветительской работы невозможно переоценить.

Список литературы

1. Поздеев В. К., Хачатрян В. А. Гетерогенность патохимии эпилептиформных состояний диктует необходимость кооперации специалистов и медицинских центров для формирования современного алгоритма их диагностики и терапии // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Давиденковские чтения», 30 сентября — 01 октября 2014 г. — СПб. — С. 212–213.

2. *Berkovic S.F.* Treatment with anti-epileptic drugs // *Aust. Fam. Physician.* — 2005. — Vol. 34. — P. 1017–1020.
3. *Fountain N.B., Van Ness P.C., Swain-Eng R., Bever C.T.* Quality improvement in neurology: AAN epilepsy quality measures: report of the quality measurement and reporting subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* — 2011. — Vol. 76 (1). — P. 94–99.
4. *Heron S.E. et al.* Channelopathies in idiopathic epilepsy // *Neurotherapeutics.* — 2007. — Vol. 4, No. 2. — P. 295–304.
5. *Huang C.W., Tsai J.J., Ou H.Y., Wang S.T. et al.* Diabetic hyperglycemia is associated with the severity of epileptic seizures in adults // *Epilepsy Res.* — 2008. — Vol. 79 (1). — P. 71–7. doi: 10.1016/j.eplesyres.2007.12.012.
6. *Kwan P., Brodie M.J.* Early identification of refractory epilepsy // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 314–319.
7. *Kwan P., Brodie M.J.* Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy // *Neurology.* — 2003. — Vol. 60, No. 11, Suppl. 4. — S2–S12.
8. *Loscher W., Potschka H.* Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2005. — Vol. 6, No. 8. — P. 591–602.
9. *Schmidt D., Löscher W., 2005.* Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: A review of current clinical experience // *Acta Neurol. Scand.* — 2005. — Vol. 111. — P. 291–300.
10. *Stafstrom C.E., Carmant L.* Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists // *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.* — 2015. — Vol. 5 (6). — a022426. doi: 10.1101/cshperspect.a022426.
11. *Waldbaum S., Patel M.* Mitochondria, oxidative stress, and temporal lobe epilepsy // *Epilepsy Res.* — 2010. — Vol. 88 (1). — P. 23–45. doi: 10.1016/j.eplesyres.2009.09.020.

**ВЭЖХ-ОПРЕДЕЛЕНИЕ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ЦСЖ
НЕЙРОАКТИВНЫХ АМИНОКИСЛОТ (ГЛУТАМАТА, АСПАРТАТА,
ТАУРИНА, ГАМК) И АМИНОТИОЛОВ (ГЛУТАТИОНА,
ГОМОЦИСТЕИНА, ЦИСТЕИНА) — СПОСОБ ИНТЕГРАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ [22]
(HPLC-determination in plasma and cerebrospinal fluid of neuroactive
amino acids (glutamate, aspartate, taurine, GABA) and aminothiols
(glutathione, homocysteine, cysteine) is the way of integral diagnostics
of the methabolic disturbances)**

Резюме

Одновременное определение в биологическом материале ключевых метаболитов позволяет получать интегральную информацию о состоянии метаболического здоровья пациента при любом заболевании, осуществлять патогенетически обоснованную терапию, контролировать ее эффективность [35, 46, 49]. Нами предложен в значительной степени отвечающий этим требованиям метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим детектированием одновременного определения глутамата, аспартата, таурина, гамма-аминомасляной кислоты, гомоцистеина, цистеина, глутатиона (подробное описание метода представлено ранее [20, 21] и в Electronic publication). Метаболизм этих биологически активных веществ между собой прямо или опосредованно связан и определяет состояние энергетического, медиаторного, иммунологического статуса организма. Одновременное их определение в исследуемом образце вскрывает взаимное влияние метаболических событий, развитие патогенеза заболеваний, прогноз, позволяет осуществлять контроль за эффективностью патогенетически обоснованной терапии [16, 18].

Ключевые слова: аминотиолы, аминокислоты, плазма крови, эксайтотоксичность, гипергомоцистеинемия, ВЭЖХ.

Abstract

Simultaneous determination of key metabolites in the biologic material allows obtaining an integral information about metabolic health condition of the patients with various diseases, performing pathogenetically justified treatment, and monitoring its effectiveness [35, 46, 49]. We suggest a high performance liquid chromatography fluorescence detection method of simultaneous determination of glutamate, aspartate, taurine, gamma-aminobutyric acid, homocysteine, cysteine, glutathione that fits above criteria. Detailed description of the method was published earlier in the electronic form [20, 21]. Metabolism of these biologically active substances is directly or indirectly interrelated and defines energy, neurotransmitter, and immunologic status of the organism. Their simultaneous determination in the sample reveals mutual interrelationship of metabolic events, development of disease pathogenesis, prognosis, allows monitoring of the effectiveness of pathogenetically based therapy [16, 18].

Keywords: ainothiols, amino acids, plasma, exitotoxicity, hyperhomocysteinemia, HPLC.

Введение

В настоящее время предложено множество методов под конкретные исследовательские задачи. Ряд обзоров детально рассматривают особенности способов определения аминотиолов и нейроактивных аминокислот, ставят задачи их совершенствования по возможностям — доступность, надежность, экологичность, информативность, экономичность [19, 20, 30, 46, 50, 53, 54].

Благодаря одномоментному исследованию ключевых метаболитов проведенные нами исследования цереброспинальной жидкости при эпилепсии позволили сформулировать концепцию гетерогенности патохимии эпилептиформных состояний (при относительно единообразных клинических симптомах разный механизм их возникновения на нейрохимическом уровне), выявить патогенный (преобладание возбуждающей медиации — глутамат- и аспартатергической) и компенсаторный (ответную активацию тормозных систем — ГАМКергической и таурина) механизмы и в соответствии с характером метаболических нарушений рекомендовать патогенетически (персонально) обоснованную щадящую терапию [15–18, 21]. Наши исследования плазмы крови при гепатите С выявили, на фоне существенного снижения содержания таурина, повышения концентрации глутамата и аспартата, значительную гипергомоцистеинемию и гиперцистеинемию. Коэффициент $tCys/tHCSu$ в 1.9 раза меньше, чем у здоровых волонтеров, что свидетельствует о недостаточной инактивации гомоцистеина посредством транссульфирования. Эти отклонения в метаболизме нарастают параллельно тяжести и длительности заболевания [13, 21].

Обсуждение метода

Мы детально описали простой и чувствительный метод определения общего гомоцистеина ($tHCSu$), общего цистеина ($tCys$), общего глутатиона ($tGSH = GSH + GSSG$) и нейроактивных аминокислот ($Asp, Glu, Tau, GABA$) при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с предколоночной дериватизацией орто-фталевым альдегидом и флуориметрическим детектированием на

длинах волн 360 и 470 нм для возбуждения и эмиссии, соответственно. Дериватизация осуществлялась орто-фталевым альдегидом в присутствии 2-меркаптоэтанола после S-карбоксиметилирования свободных сульфгидрильных групп йодоуксусной кислотой. Для определения аминотиолов дисульфидные связи восстанавливались и связанные с белками тиолы высвобождались посредством добавления дитиотрейтола к плазме. Преимущество этого метода [19, 20] заключается в возможности одновременного определения в одной пробе ключевых метаболитов, связанных метаболически и функционально (рис.).

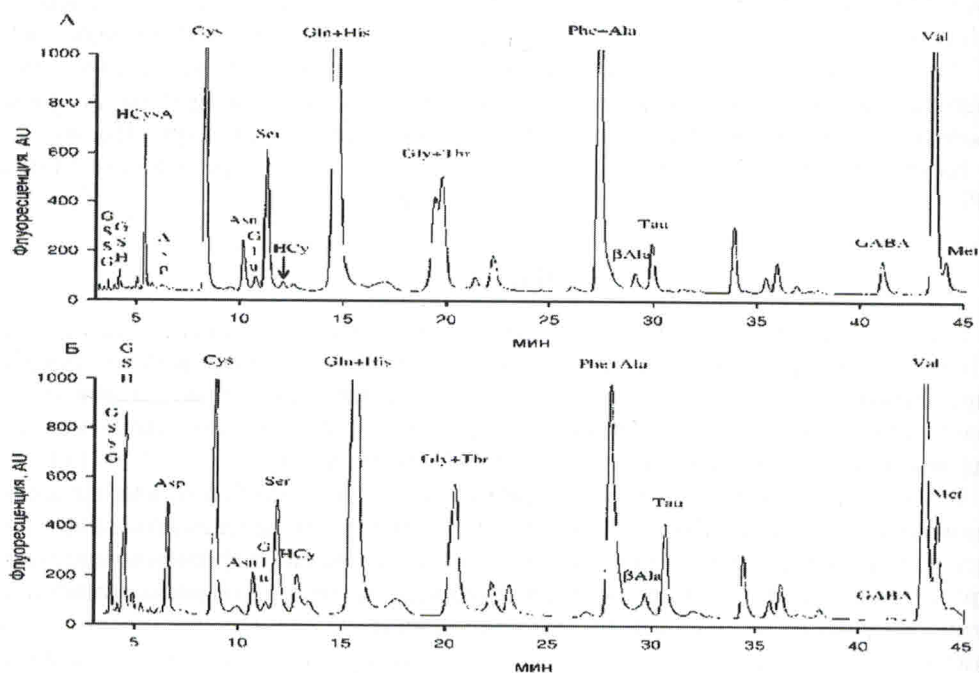


Рис. Типичные хроматограммы плазмы здорового волонтера: ВЭЖХ система — Agilent Technologies 1100 HPLC; колонка Biophase ODS 250*3.5 мм, 5 мкм; 0–8 мин — изократическая элюция при pH 5.45, фаза А; затем линейный градиент с 8 по 14 мин до 16% фазы В (pH 5.6) и с 14 по 45 мин содержание фазы В линейно повышалось до 58% (pH 5.9); флуоресцентная детекция, возбуждение-эмиссия 360–470 нм.

Для идентификации пиков в плазму добавлено: А — по 50 мкМ гомоцистеиновой кислоты (HCysA), GABA; Б — по 50 мкМ GSH, Asp, Cys, Hcy, Tau, Met [19, 20].

Орто-фталевый альдегид дериватизирует метаболиты (с высоким уровнем флуоресценции аддуктов) как по сульфгидрильным, так и по первичным аминогруппам, поэтому представляется возможность определять и аминотиолы, и аминокислоты одновременно [53]. Дериватизация происходит быстро, на свету, при комнатной температуре, стабильность аддуктов и реактивов достаточная для проведения ВЭЖХ-хроматографии с предколоночной дериватизацией. Флуориметрическое детектирование, с одной стороны, обеспечивает высокую чувствительность метода; с другой стороны, удобно для выбора длин волн — возбуждение в пределах 330–360 нм, эмиссия 400–470 нм с полушириной полосы пропускания 10–15 нм. Экологичность метода (при использовании вытяжного шкафа в момент работы

с 2-меркаптоэтанолом и ледяной уксусной кислотой) вполне удовлетворительная. Реактивы недорогие и доступные.

Метод позволяет определять общее содержание (свободные + связанные с белками формы) аминоктиолов (глутатиона, цистеина, гомоцистеина). При исключении из технологии обсуждаемого метода дитиотрейтола возможно определять свободные — цистеин и гомоцистеин, общий глутатион. Определение восстановленной и окисленной его формы не представляется возможным, так как в процессе дериватизации при pH 12 около 30% GSH окисляется до GSSG и 68% GSSG восстанавливается до GSH [19, 20]. Определение окисленного глутатиона (GSSG) интенсивно обсуждается в литературе [19, 20, 50, 53–55], предлагается большое количество методов определения, приводятся цифры от минимальных его концентраций в крови и тканях (с предположением представительства только GSH) до высоких концентраций при оксидантном стрессе, действии ксенобиотиков, разной патологии метаболизма при множестве заболеваний, несовершенстве методик определения [54]. Неопределенность связана как с энзиматической активностью (с момента забора материала исследования) и гемолизом; так и с методическими операциями, приводящими к окислению аминоктиолов — высокой щелочностью, кислородом воздуха, тяжелыми металлами, повышением температуры сред.

Энзиматическое расщепление GSH при pH выше 7 происходит при участии гамма-глутамилтранспептидазы, в результате чего остаток Glu (входящий в структуру GSH) конвертируется в цистин [50]. В это же время под влиянием оксигемоглобина и активных форм кислорода при участии глутатинпероксидазы (до момента кислотной денатурации белков плазмы) восстановленный глутатион окисляется до GSSG: $2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$. Одновременное восстановление GSSG происходит при участии глутатионредуктазы: $\text{GSSG} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NADPH} + 2\text{GSH}$ [26, 30, 56]. В процессе определения аминоктиолов необходимо остановить эти реакции, что достигается двумя способами — охлаждением образца (в частности, венозной крови) до 0°С и кислотной денатурацией белков.

Стабилизация концентрации аминоктиолов и аминокислот достигается хранением плазмы при –70°С в микропробирках с минимальным количеством воздуха. Кроме того, плазма немедленно отделяется от эритроцитов центрифугированием при +4°С (гемолизованные образцы не исследуются). Забор крови осуществляется в вакутейнеры с EDTA. Этот хелатирующий металл антикоагулянт в значительной степени предотвращает реакции окисления аминоктиолов и аминокислот [19, 20, 53–55]. Цистеин более устойчив к неэнзиматическому окислению. Наибольший вклад в ошибки определения GSH, GSSG, HCu привносит способ забора крови, сопровождающийся оксидацией, протеолизом, гемолизом эритроцитов (содержание GSH в них в 500 раз выше, чем в плазме) [26, 50, 54].

В связи с тем, что в процессе подготовки/дериватизации образца большая часть GSSG восстанавливается до GSH и частично GSH окисляется до GSSG, возможен расчет только tGSH. Флуоресценция одной молекулы GSSG равна флуоресценции двух молекул GSH (это связано с тем, что число аминоктиолов одной молекулы GSSG, участвующих в дериватизации, равно числу аминоктиолов в двух молекулах GSH). Поэтому общий глутатион рассчитывается как $\text{tGSH} = \text{GSH} + \text{GSSG}$, используя общую флуоресценцию добавленного в плазму стандарта GSH, суммируя увеличение площадей пиков GSH и GSSG.

Итак, для повышения надежности метода и уменьшения влияния артефактов нами используются: 1) стабилизирующие реагенты и антиоксиданты (ЭДТА, дитиотрейтол, йодоуксусная кислота, 2-меркаптоэтанол) на различных этапах метода; 2) кровь собирается в вакутейнеры, содержащие ЭДТА, быстро охлаждается до 0°C и немедленно центрифугируется при +4°C для удаления форменных элементов крови (затем плазма анализируется немедленно или хранится при -70°C); 3) в процессе дериватизации GSH, HCu и Cys стабилизировались повышенной концентрацией 2-меркаптоэтанола; 4) перед введением пробы в ВЭЖХ систему щелочность пробы нейтрализовалась до pH 6–7 [19, 20].

Диагностика метаболических нарушений

Глутатион

Глутатион (гамма-L-глутамил-L-цистеинилглицин) — важнейший представитель эндогенных пептидов, функции которого в организме чрезвычайно широки. В большинстве клеток на его долю приходится 90% всех тиоловых соединений. Глутатион существует в двух основных формах: восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG). В здоровых клетках соотношение GSH/GSSG около 400 [26, 42, 52]. Благодаря наличию высокореактивной сульфгидрильной группы глутатион поддерживает функциональную активность биологических мембран, участвует в передаче нервных импульсов, синтезе белков и ДНК, транспорте аминокислот, регуляции активности ферментов [42, 52], детоксикации ксенобиотиков [26]. GSH обеспечивает защиту клеток от повреждающего действия органических перекисей, активных форм кислорода, сохраняя тиол-дисульфидное равновесие, являясь акцептором гидроксильного и супероксидного радикалов [43]. Благодаря обратимости реакции окисления сульфгидрильных групп глутатиона поддерживается гомеостаз тиоловых антиоксидантов в клетке [26, 52, 53]. GSH поддерживает в восстановленном состоянии цистеиновые остатки гемоглобина и других белков эритроцитов, сохраняет гемоглобин в ферроформе, защищает тиоловые ферменты (оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, лигазы) от окисления [56]. Для нормальной работы глутатион-зависимых ферментов необходим восстановленный глутатион. Скорость восстановления GSSG под действием флавоэнзима глутатион-редуктазы зависит от НАДФН, который образуется в результате пентозофосфатного пути метаболизма углеводов при участии глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, что и лимитирует редокс-циклирование GSH [42, 56].

Гомоцистеин

Гомоцистеин (HCu) — серусодержащая аминокислота, образующаяся путем деметилирования незаменимой аминокислоты — метионина. Дефициты витаминов B₆, B₂, B₁₂, фолиевой кислоты, бетаина; генетические нарушения метаболизма приводят к гипергомоцистеинемии, лежащей в основе нейродегенеративных (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, деменция), сердечнососудистых (атеросклероз, инсульты, инфаркты миокарда) заболеваний, инсулин-независимого сахарного диабета. На фоне гипергомоцистеинемии формируется дефицит α -1-антитрипсина, жировая дистрофия печени, нарастает тяжесть вирусных гепатитов, хронической почечной и печеночной недостаточности, злокачественной анемии (при отсутствии

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ, ПРАВИЛА ПОВЕДЕНИЯ РОДСТВЕННИКОВ, СОЦИАЛЬНО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ

В настоящем разделе представлены: краткое описание клинических проявлений эпилепсии для ознакомления пациентов и людей, ухаживающих за ними; основные социально-правовые аспекты.

По данным В. И. Яковенко, в 1893 г. в Московской губернии болел эпилепсией 1 человек из 2000 [8]. В настоящее время около 80 из 2000 когда-либо в жизни имеют эпилептиформные проявления в странах с высоким уровнем цивилизации (в некоторых странах Африки заболеваемость эпилепсией достигает 200 человек на 2000 населения). Это связано с катастрофическим ухудшением экологии и качества продуктов питания, токсикоманиями (курением, особенно женщин, алкоголизмом, наркоманиями), инфекциями, поздним деторождением, накоплением ядохимикатов в растениях, животных и воде. Процент больных эпилепсией в ближайшем будущем будет расти. Дети родителей, больных эпилепсией (особенно если больны и отец, и мать), заболевают гораздо чаще — 20–50 на 1000 человек.

Заболевание возможно в любом возрасте: в период вынашивания младенца, сразу после рождения и во все последующие периоды жизни. Наиболее часто эпилепсия начинается в возрасте от 9 до 14 лет. Считается, что приблизительно половина всех больных заболевает до 15-летнего возраста.

В семьях, из которых происходят больные эпилепсией, нередко жалуются на мигрень (особенно женщины), часто бывают алкоголики, эксплозивные психопаты, люди, обладающие преувеличенным педантизмом и излишней аккуратностью.

Эпилептические припадки резко бросаются в глаза и производят сильное впечатление на окружающих. Неудивительно поэтому, что внимание к этой болезни было привлечено с самой глубокой древности.

На невежественных людей эпилептические припадки производили впечатление чего-то непонятного и сверхъестественного, поэтому эпилепсию долгое время лечили не врачи, а жрецы. Гиппократ, подробно изучивший проявления эпилепсии, впервые резко выступил против этих тенденций, заявив, что эпилепсия — не проявление вмешательства каких-то таинственных сил, а болезнь мозга. У определенной части больных Гиппократ установил наследственную предрасположенность к эпилепсии. Позже Гален и Делазнов разделили эпилепсию на «идиопатическую» (наследственную) и симптоматическую.

Такое деление оправдано тем, что тактика лечения различается. Так, если судороги вызваны опухолью, травмой, токсическим или инфекционным поражением мозга (симптоматическая эпилепсия), то наряду с противосудорожным лечением

(как и в случае идиопатической эпилепсии) необходимо лечение первопричины, вызвавшей судороги (хирургическое, дезинтоксикационное, антибактериальное).

Естественно, чем выше наследственная предрасположенность к судорогам, тем легче спровоцировать эпилепсию. Например, в ряде случаев заболевание начинается после алкогольной интоксикации (даже небольшой) или после сотрясения мозга.

Особое место среди причин, провоцирующих эпилепсию (прежде всего, «височную») занимает родовая травма с длительной и тяжелой асфиксией новорожденных. Припадки в этих случаях наблюдаются обычно рано — на первом году жизни. Следует иметь в виду: возможны родовые травмы, которые не сопровождаются явными внешними признаками, такими как длительная асфиксия.

Наиболее распространенной точкой зрения на происхождение различных компонентов эпилептического припадка является воззрение, сформулированное В. М. Бехтеревым: «Судороги в эпилептическом приступе имеют источником своего происхождения мозговую кору, причем мелкие клонические судороги всецело принадлежат возбуждению корковых двигательных центров, тогда как в развитии тонических судорог и больших размашистых движений принимают участие подкорковые узлы».

Эпилептическая активность начинается в эпилептическом очаге и затем в той или иной степени генерализуется. Gastaut Н. [9–11] эпилептический очаг рассматривает как «...группу нейронов, вовлеченных в фокальный эпилептический разряд». Наиболее часто эпилептогенные зоны локализуются в височной доле. Однако у многих больных определить расположение эпилептического очага трудно или невозможно.

Клинические проявления эпилепсии многообразны, но главный симптом болезни — это эпилептический припадок (пароксизм). Основными являются три типа припадков — большой, абсанс и эпилептический автоматизм.

Большой судорожный припадок

Большой судорожный (генерализованный тонико-клонический) припадок происходит следующим образом: больной внезапно теряет сознание и обычно падает как подкошенный там, где его застал припадок, иногда в самом неудобном для падения месте, нередко нанося себе повреждения. Одновременно с потерей сознания может развиваться тоническая фаза припадков, когда мускулатура приходит в состояние сильнейшего напряжения. Лицо искажено застывшей судорожной гримасой. Голова часто повернута в сторону, глаза отведены в сторону и вверх. Конечности и туловище застывают в судорожной, часто в выпрямленной позе. Челюсти судорожно сжаты. Грудная клетка и диафрагма застывают в положении форсированного выдоха. Одновременная судорога мышц голосовой щели, нередко, приводит к тому, что в момент начала припадка больной издает громкий бессмысленный крик. Дыхание останавливается. Шейные вены вздуваются. Зрачки расширены и не реагируют на свет. Тоническая фаза длится от нескольких секунд до полминуты и сменяется второй, клонической фазой припадка (у детей раннего возраста тоническая фаза может значительно преобладать). Во время клонической фазы дыхание восстанавливается, делается шумным и хриплым, цианоз лица исчезает. В мышцах лица, туловища и конечностей появляются сильнейшие неритмичные судорожные толчки, большей частью синхронные и симметричные. Судорожные толчки постепенно усиливаются, делаются более распространенными и более

редкими. Судороги — это произвольные сокращения отдельных мышечных групп, поэтому не выливаются в целенаправленные двигательные акты. Из рта выделяется пенистая слюна, иногда окрашенная кровью, так как больной во время судорог, нередко, прикусывает язык. Сфинктеры расслабляются, поэтому больные часто мочатся под себя. Реже происходит выделение семени или произвольная дефекация. Судорожные толчки могут быть настолько сильными, что больной может вывихнуть себе нижнюю челюсть или какой-нибудь сустав конечности. Постепенно судорожные толчки становятся более редкими и, наконец, исчезают. Это нередко сопровождается глубоким вздохом. Вся клоническая фаза длится 2–3 мин и затем начинается третья фаза — сопорозного состояния. Оно несколько напоминает сон, но отличается от естественного сна большой глубиной коркового торможения. Разбудить больного во время такого состояния обычно не удастся. Больной в это время лежит совершенно спокойно, с полностью расслабленной мускулатурой. Лицо часто бледное, кожа покрыта потом. Это бессознательное состояние длится до четверти часа, иногда до получаса, после чего больной постепенно приходит в себя, причем часто в течение некоторого времени он не может правильно разобраться в окружающей обстановке. В других случаях это бессознательное состояние постепенно превращается в естественный сон, который может продолжаться несколько часов, после чего больной просыпается, испытывая только чувство общей разбитости, и ничего не помнит о произошедшем. Иногда во время припадка бывает рвота. Сознание во время эпилептического судорожного припадка выключается полностью, никакого контакта с больным в это время установить не удастся. Придя в себя, больной, часто, даже не знает, что с ним был припадок, или лишь догадывается об этом по каким-нибудь косвенным признакам. Эпилептический припадок заканчивается восстановлением всех функций. От самого припадка больные не погибают, но несчастье может произойти от случайных причин, например, если он упадет в воду, попадет под проходящее транспортное средство или в станок, под электрический удар, обольется кислотой или щелочью, разобьет сосуд с отравляющим веществом, задохнется, упершись лицом в подушку, или ударится головой об острый, жесткий предмет.

Однако большой припадок не всегда проявляется в таком классическом виде, некоторые его компоненты могут отсутствовать или выражены слабо. Примерно в половине случаев потере сознания предшествует стереотипное ощущение (аура), сохраняющееся впоследствии в памяти.

Аура

Аура предшествует судорожному припадку. Иногда вслед за этим привычным начальным ощущением судорожного припадка не происходит («изолированная» аура). Различают ауры: сенситивную, сенсорную, моторную, речевую, вегетативную и психическую. Сенситивная аура представляет собой своеобразные парестезии в виде ощущения холода, или онемения, или ползания мурашек в той или иной части тела (причем такое ощущение стереотипно появляется перед потерей сознания). Иногда возникает ощущение дуновения или ветерка, сухости во рту, искаженное восприятие своего тела («нарушение схемы тела»). Из сенсорных аур бывает обонятельная (ощущение какого-то необычного запаха), вкусовая, зрительная, слуховая, вестибулярная (головокружение). Моторная

аура — стереотипное движение, которое произвольно осуществляется перед утратой сознания и о котором впоследствии сохраняется воспоминание. Иногда начальное движение состоит в повороте головы и глаз в определенную сторону («адверсивный» припадок); сосущие, жевательные движения, бег, вращение. Очень разнообразны вегетативные ауры: кардиальная — неприятные ощущения в области сердца; эпигастральная и абдоминальная — неприятные ощущения со стороны органов живота. Психическая аура — это иногда чувство страха, тоски или, наоборот, необъяснимой радости и счастья, ощущение «никогда не виденного» и ощущение «уже виденного».

Абсанс

Термины «малый припадок» и «абсанс» — синонимы (французское *absence* — «отсутствии»). Малым эпилептическим припадком называют внезапную «остановку» психической деятельности, длящуюся доли секунды или несколько секунд. Вслед за этим сразу восстанавливается нормальное состояние и больной продолжает свою речь или работу, на которой он остановился в момент припадка. Иногда в этот момент лицо несколько бледнеет, реже — краснеет. Общими судорогами приступ не сопровождается, и больные в этом состоянии не падают (иногда могут покачнуться или выронить предмет, который держали в руках). Нередко в этот момент наблюдаются отдельные короткие однократные вздрагивания в мышцах лица или конечностей. Часто миоклонический компонент выступает более отчетливо. Сами больные знают, что с ними только что был припадок. Окружающие или ничего не замечают, или описывают это, примерно, так: больной вдруг остановился, побледнел, у него сделались стеклянные глаза, затем все прошло. Абсанс не следует путать с изолированной аурой, особыми состояниями сознания (когда больной помнит, что с ним происходило) или с автоматизмами, когда больной (хоть и недолго) может идти, что-то делать. Абсансы чаще встречаются в детском возрасте и, нередко, в течение дня бывают многократно. С возрастом порой становятся реже или заменяются судорожными припадками, нередко перед судорожным припадком учащаются.

Приступы эпилептического автоматизма

Комплексные парциальные припадки с нарушением сознания и двигательными автоматизмами (по международной классификации) или приступы эпилептического автоматизма (синонимы — амбулаторный автоматизм, психомоторный припадок) — это состояния, когда больной внезапно теряет всякую связь с окружающим, перестает понимать обращенную к нему речь, производит какие-то немотивированные, часто довольно сложные и нелепые действия. Порой лицо краснеет, возникает слюнотечение, сердцебиение. Совершенно не отдавая себе отчет в своих действиях, больной в таком состоянии может быть иногда очень опасным для себя и окружающих.

Состояние автоматизма может возникать или внезапно, или после ауры. Длительность приступа — от минут до десятков минут (или дольше). Некоторые больные, находясь в состоянии автоматизма, стереотипно воспроизводят одно и то же, другие совершают разнообразные бессмысленные действия.