

УДК 616.8-00

DOI 10.52246/1606-8157_2023_28_2_41

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭПИЛЕПСИИ

А. Е. Новиков^{1*}, доктор медицинских наук,
Е. А. Бирюков²

¹ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», 153000, Россия, г. Иваново, ул. Любимова, д. 1

РЕЗЮМЕ Рассмотрены этиология, механизмы развития, диагностические маркеры при различных формах метаболических эпилепсий (МЭ), наблюдаемых в раннем детстве. Затронуты вопросы тактики ведения и лечения пациентов. Особое внимание обращено на отдельные лабораторно-клинические формы многочисленной группы наследственных нарушений метаболизма.

Ключевые слова: метаболические нарушения, биохимические маркеры, гены, дети, метаболические эпилепсии.

*Ответственный за переписку (corresponding author): aenov37@gmail.com

Метаболическая эпилепсия является распространенным синдромом нарушений энергетического обмена, гликозилирования, работы нейротрансмиттеров, цикла синаптических пузырьков и других отклонений в нейронах головного мозга, когда судороги являются основным симптомом метаболического расстройства [1]. В качестве основы для идентификации и классификации МЭ используется Международная классификация наследственных нарушений обмена веществ [2].

К настоящему времени известно о 600 видах МЭ, частота которых составляет 37 % от всех описанных наследственных метаболических нарушений [3]. Мы остановились только на отдельных лабораторно-клинических формах их различных групп. Необходимость рассмотрения данной патологии обусловлена вниманием к проведению диагностического лабораторного обследования (метаболического тестирования) пациентов с судорожным синдромом, т. к. его первопричиной являются нарушения обмена в клетках головного мозга.

Синдром дефицита GLUT1

Существует несколько подтипов рецепторов, переносящих глюкозу в головной мозг из капиллярного русла: GLUT1 преимущественно обнаруживается на эндотелиальных клетках гематоэнцефалического барьера, GLUT2 – на астроцитах

и GLUT3 на нейронах. Изменение в структуре и работе GLUT1 является наиболее важным для развития эпилепсии [4].

Синдром дефицита GLUT1 является аутосомно-доминантным наследственным неврологическим заболеванием, характеризующимся низким уровнем глюкозы (менее 40 мг/дЛ) и лактата в ликворе. Данный переносчик глюкозы при мутации в гене SLC2A1, которую обнаруживают методом секвенирования молекулярно-генетического анализа, изменяет свою конформацию и функциональную активность, уменьшает транспорт глюкозы [5–7]. Патогномичным для дефицита GLUT1 (характерно для 90 % наблюдений) считается содержание глюкозы в спинномозговой жидкости менее 2,2 ммоль/л при соотношении уровня в ликворе и сыворотке крови менее 0,45 [5].

В клинической картине большинства детей с эпилепсией отмечаются припадки (фокальные, абсансы, генерализованные тонико-клонические), которые дебютируют в первые четыре месяца жизни (до четырехлетнего возраста). Нередко у пациентов наблюдается задержка роста, приобретенная микроцефалия, атаксия, мышечные спазмы и пароксизмальные дискинезии, приступы которых могут быть связаны с повышенным потреблением глюкозы, во время физической нагрузки. Сочетание эпилепсии с

легкой пароксизмальной дискинезией при нагрузке – важный и полезный диагностический признак [5, 7].

Детям с эпилепсией при диагностированном дефиците GLUT1 чрезвычайно полезно соблюдать кетогенную диету, обеспечивающую синтез кетоновых тел в качестве альтернативного источника энергии для мозга и позволяющую обойти проблему транспорта глюкозы, имитируя условия, возникающие при голодании [8, 9].

Дефицит биотинидазы

Заболевание является аутосомно-рецессивным и обусловлено мутациями в гене BTD, кодирующем фермент биотинидазу [10]. Его частота в разных источниках различается – от 1 : 60 000 [10] до 1 : 100 000 новорожденных [3]. Изменения в строении фермента приводит к нарушению работы всех биотинзависимых карбоксилаз, что является причиной лактатацидоза и вторичной гипераммониемии [3, 10, 11].

Биохимическими маркерами дефицита биотинидазы являются: лактатацидоз (нормальный уровень рН крови – 7,35–7,45; лактата крови – 0,5–2,2 ммоль/л); ацидурия: повышена экскреция с мочой органических кислот (3-гидроксиизовалериановой, 3-метилкротоновой, пропионовой, 3-гидроксипропионовой, 3-окси-2-метилмасляной), 3-метил-кротонилглицина; гипераммониемия (в норме уровень аммония в крови – 18–72 мкмоль/л); низкая активность биотинидазы в крови (референсные значения – 4,4–15 нмоль/мин/мл) [11].

Дефицит биотинидазы проявляется в первую очередь неврологической симптоматикой (судороги, нарушение сознания, атаксия, мышечная гипотония/спастический тетрапарез), задержка моторного и речевого развития, дыхательные нарушения (ларингеальный стридор) и кожными синдромами (дерматит, алопеция). Неврологические проявления длительное время могут быть единственным признаком заболевания [10]. В дальнейшем, при отсутствии лечения, развиваются такие осложнения, как нейросенсорная тугоухость, атрофия дисков зрительных нервов, угнетение сознания.

P. Singhi et al. [8] впервые подробно описан случай синдрома Отахары с дефицитом биотинидазы. У 3,5-месячной пациентки в анамнезе отмечали неконтролируемые судороги, рези-

стентные к вальпроевой кислоте (60 г/кг/сут) и фенобарбиталу (5 мг/кг/сут).

Сложность в определении данного синдрома у детей заключается в том, что кетоацидоз, который является основным признаком продолжительной недостаточности биотина в организме, определяется спустя время и на начальных стадиях не выявляется [10]. Средний возраст дебюта заболевания составляет 1–6 месяцев, в редких случаях манифестирует после 10 лет [11].

Дефицит биотинидазы в исследовании [8] был заподозрен при выявлении метаболического ацидоза с высокими лактоацидозом, эугликемией, кетонурией и кожным синдромом (алопеция, несмотря на нормальный уровень аммиака в плазме). Применение депакина эффекта не имело. Пациента лечили пероральным приемом биотина (10 мг/сут), который нормализовал его метаболический ацидоз в течение нескольких часов, а проявления энцефалопатии и судорожного синдрома купировались в течение 48 ч. Ребенок достиг основных двигательных показателей, но имел задержку речи [8].

Дефицит фолиевой кислоты

Церебральный дефицит фолата (CFD) – это неврологический синдром, связанный со снижением уровня 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF), который является активным метаболитом фолата в нервной системе при нормальном метаболизме фолата вне нервной системы. CFD развивается при нарушении в транспортных системах содержания фолатов либо при состояниях, требующих интенсификации обмена фолатов в центральной нервной системе. CFD проявляется в виде двигательного-когнитивных нарушений развития, эпилепсии и лейкоцистозии [12].

Возникновение синдромов CFD объясняется появлением аутоантител к белку фолатного рецептора-альфа, который может блокировать транспорт фолата через сосудистое сплетение, мутацией гена FOLR1 или митохондриальными нарушениями [3, 8].

Первые симптомы дефицита фолиевой кислоты появляются через 4–6 месяцев в виде возбуждения и нарушения сна, за которыми следует психомоторная заторможенность с гипотонией и атаксией. У трети пациентов развиваются дискинезии, эпилептические припадки (генерализованные/фокальные). При отсутствии терапии

на поздней стадии происходит двусторонняя потеря слуха и зрения. У части этих больных в качестве дополнительного признака был обнаружен низкофункциональный аутизм [13].

Лечение вальпроевой кислотой (30 мг/кг/сут) и вигабатрином (50 мг/кг/сут) было неэффективным в отношении судорожного синдрома. Пробное лечение пиридоксином и фолиновой кислотой привело к значительному уменьшению частоты приступов [8].

Z. Ciliu et al. [14] представлено наблюдение за пациентом мужского пола с CFD, у которого генерализованные судорожные приступы начались в возрасте двух лет. Секвенирование всего экзона (WES) выявило новый гомозиготный миссенс-вариант с.524G>T (p.C175F) в гене FOLR1. При лабораторном тестировании обнаружен чрезвычайно низкий уровень 5-MTHF в ликворе пациента, что было связано с недостаточностью транспорта фолата в мозге. После внутривенного и перорального приема кальция фолината уровень 5-MTHF в ликворе восстановился до нормального значения, значительно снизилась частота судорожных приступов.

Нарушения, связанные с содержанием креатина

Креатин является наиболее важным материалом для синтеза высокоэнергетического соединения – креатинфосфата. L-аргинин глицин амидинтрансфераза (AGAT) и гуанидина ацетат-метилтрансфераза (GAMT) – ключевые ферменты в синтезе креатина. Креатин, синтезируемый в печени, транспортируется переносчиком креатиним в мышечные и мозговые ткани с высоким энергетическим метаболизмом [5]. Дефект транспортера креатина (CT1) является относительно распространенным X-сцепленным заболеванием (мутации в гене SLC6A8) [15–17].

Отличительным признаком заболевания является полное отсутствие Cr и фосфокреатина в головном мозге, что вызывает целый ряд неврологических состояний, таких как глобальная задержка развития, умственная отсталость, нарушения речи, особенно в изучении языка, экстрапирамидное двигательное расстройство, расстройство аутистического спектра и судороги [17–19]. Наиболее распространенными вариантами припадков, о которых сообщалось в литературе, являются фебрильные судороги, генерализованные тонико-клонические и миокло-

нические припадки, эпилептический судорожный статус и фокальные судороги с вторичной генерализацией [8, 9]. Важным диагностическим критерием является снижение уровня креатина в крови (в норме – 0,55–1,3 мг/дл, при дефиците – 0,18–0,2 мг/дл) [21].

Пероральный прием препаратов креатина способствует контролю судорожных пароксизмов, улучшению качества жизни [8, 21]. В тематическом исследовании [8] прием моногидрата Cr (400 мг/кг/день) вызывал прекращение эпилептических припадков через месяц после приема, повышал уровень Cr в мозге до 40 % от нормального уровня через три месяца и до 80 % – через девять месяцев. Через год приема уровень креатина восстанавливался до нормы в клетках серого вещества головного мозга и мозжечка, но оставался ниже нормы в белом веществе полушарий. Судорожный синдром разрешался, но мультифокальная эпилептическая активность еще присутствовала на ЭЭГ.

Для лечения дефицита CT1 обычные противоэпилептические препараты (ПЭП) показали хороший контроль припадков [15, 16]. K. Morey et al. описывают отрицательное влияние (увеличение случаев насильственных движений, самоповреждений) приема креатина в дозе 300 мг/кг/сут у ребенка-аутиста с дебютом судорожного синдрома в три года в виде абсансных приступов (до 40 раз в день), фебрильных судорог [22].

Митохондриальные нарушения (MIDS)

Девииции функции митохондрий происходят в результате аномалий в структуре ДНК (ядерной или матриксной) [23]. Среди таких мутаций чаще всего отмечают мутации 8344A>G в гене лизина, кодируемом в митохондриях tPHK, 3243A>G в гене tRNA-Leu, кодируемом (UUA/G), 3302A>G в гене tRNA-Leu, кодируемом в (UUA/G) [24].

Сегодня выдвигаются гипотезы, которые связывают возникновение судорог при MIDS с изменением в гомеостазе кальция, окислением ионных каналов и переносчиков нейротрансмиттеров активными формами кислорода, уменьшением потенциала плазматической мембраны нейронов и снижением торможения сети из-за дисфункции межнейронных связей [6].

J. Li et al. приведены результаты исследования 34 пациентов с MELAS (в возрасте от 0,5 до 57 лет, 20 мужчин и 14 женщин). Диагноз MELAS

и эпилепсии подтвержден на основании диагностических критериев, представленных S. Yatsuga et al. [26], клинических характеристик, биопсии мышц, генетического тестирования и видеоэлектроэнцефалограммы [25]. Дебют симптомов отмечался в 22,6 года (до 12 лет уходило на постановку диагноза). Доминировали следующие неврологические симптомы: судороги (у 58,82 % больных), головные боли (у 14,71 %) и потеря зрения (у 8,82 %). Среди 24 пациентов, которым была проведена биопсия скелетных мышц, в 20 образцах после окрашивания трихромом Гомори были обнаружены типичные рвано-красные волокна (RRF), а в четырех случаях – атипичные RRF [25]. У 35,29 % испытуемых отмечался хотя бы один эпилептический статус в анамнезе. Большинство пациентов получали симптоматическое и поддерживающее лечение: коэнзим Q10, L-карнитин и аденозинтрифосфат. Все больные принимали ПЭП после подтверждения их диагнозов. Среди них 16 (47,06 %) пациентов использовали препараты с высокой митохондриальной токсичностью, такие как вальпроевая кислота, карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал. При последующем наблюдении через два года у 7 (20,59 %) больных наблюдалось снижение количества приступов на 100 % по сравнению с исходным уровнем, и они считали, что их эпилепсия полностью находится под контролем. Ещё у 12 было снижение частоты приступов на 50–99 %, и лечение считалось эффективным. В 15 наблюдениях терапия не была результативной [25]. Отмечено, что вальпроевая кислота, карбамазепин и окскарбазепин токсичны для митохондрий [46], но их применение было оправданно, если не достигался контроль над приступами за счет других препаратов, а побочные эффекты не превышали пользу.

Наиболее распространенными при MIDS были фокальные миоклонические приступы (58,82 %), за которыми следовали генерализованное припадки (32,35 %) [6, 27]. У большинства пациентов наблюдались повторные приступы с ежедневной или еженедельной частотой. У 80 из 98 больных (82 %) отмечалось снижение частоты приступов на 50–100 % при приеме леветирацетама [28]. Монотерапия леветирацетамом в дозе 2000 мг/сут является схемой выбора для лечения митохондриальных нарушений, поскольку был обнаружен наибольший эффект в отноше-

нии купирования приступов [8]. Антиоксиданты (коэнзим Q10, L-карнитин и мексидол) также были предложены в качестве вспомогательных средств при MIDS для снижения чрезмерного окислительного стресса, вызываемого избытком свободных радикалов [8, 25, 28].

Пероксисомные расстройства

Специфические функции пероксисом включают β -окисление жирных кислот с очень длинной цепью пристрановой кислоты, α -окисление фитановой кислоты и другие метаболические активности, включая метаболизм пипеколовой кислоты, биосинтез желчных кислот и эфирного глицерофосфолипида (плазмалогена) [29].

Пероксисомные изменения являются редкой причиной эпилепсии, обычно проявляющейся в виде судорог в раннем возрасте с тяжелыми неврологическими нарушениями [8]. Пероксисомные болезни делятся на две группы: расстройство спектра Зеллвегера (ZSD) (включая синдром Зеллвегера (ZS), неонатальную адренолейкодистрофию (NALD), детскую рефлюкс-болезнь и синдром Хеймлера) и точечная ризомелическая хондродисплазия 1-го типа. Пороки развития коры головного мозга могут сопровождаться судорогами при специфических пероксисомных расстройствах, таких как ZS и неонатальная адренолейкодистрофия [6, 8, 29]. Нарушения биогенеза пероксисом в первую очередь вызываются мутациями в любом из 14 различных генов PEX, которые кодируют пероксины, белки, участвующие в сборке пероксисом, импорте белка их матрикса, в их пролиферации и делении [6, 29, 30].

При исследовании состояния 64 пациентов M. Bose et al. выявили, что распространенность судорог (фокальных с вторичной генерализацией, генерализованных) составляла 41,3 %, мышечной гипотонии – 72,2 %, глобальной задержки развития – 97,5 %, отставания речевого развития – 71,7 %, умственной отсталости – 100 %, гастроэзофагеального рефлюкса – 51,7 %, нарушений функции печени – 92,9 %, недостаточности надпочечников – 54,2 %. Самостоятельная ходьба как достижение наилучших показателей мобильности, речь короткими предложениями как достижение наилучших коммуникативных способностей наблюдалась у 1,9–5,7 % пациентов. Возраст начала клинических проявлений варьировал от 0,2 до 20,7 года [29].

Уровни жирной кислоты C26:0 (гексакозановой кислоты) были значительно выше у пациентов со средней степенью выраженности симптомов по сравнению с компенсированными больными, а содержание дигидрокаффеиновой и тетрагидроканнабиноловой кислоты в крови было значительно выше у лиц со средней степенью тяжести проявлений [29].

Вопрос о тактике лечения остается нерешенным [6, 29], но в последние годы показана эффективность применения холевой кислоты [31–33].

Пиридоксинзависимая эпилепсия (PDE)

Заблевание, возникающее в результате дефицита фермента α -аминодипиновой полуальдегиддегидрогеназы (ALDH7A1), более известного как антиквитин, имеет аутосомно-рецессивный тип наследования [6, 8, 34, 35].

Диагноз PDE основывался на четырех критериях:

1. Эпилептические приступы, устойчивые к противосудорожным препаратам.
2. Хороший ответ на пиридоксин.
3. Полный контроль приступов на монотерапии пиридоксином.
4. Повторение приступов после отмены пиридоксина [6].

Клинически диагноз PDE также может быть поставлен на основе количественного определения содержания биомаркеров, таких как повышенные экскреция с мочой α -аминодипинового полуальдегида (AASA) и концентрация пипеколовой кислоты в плазме и ликворе. Диагноз PDE устанавливается и с помощью мутационного анализа гена ALDH7A1. Дефицит антиквитина вызывает накопление AASA и его циклической формы Δ^1 -пиперидин 6-карбоксилата, который образует комплекс с пиридоксальфосфатом (PLP), вызывая вторичный дефицит пиридоксина и приводя к судорогам [6, 8].

Припадки устойчивы к стандартному ПЭП и могут быть тоническими, клоническими или миоклоническими. Сопутствующие клинические признаки включают респираторный дистресс, вялость, раздражительность и гипотонию [34, 35]. ЭЭГ обычно показывает паттерн подавления импульсов, который может развиваться в гипсаритмию и мультифокальные или фокальные разряды [6].

Эффекты, вызванные дефицитом пиридоксина, могут быть устранены введением фармакологических доз монотерапии пиридоксином, а также политерапией последнего с леветирацетамом [8, 35]. Хотя лечение пиридоксином компенсирует инактивацию пиридоксальфосфата, оно не уменьшает накопление субстратов при деградации лизина. Эти потенциально нейротоксичные соединения могут снижать эффективность пиридоксинотерапии и вызывать задержку развития или умственную отсталость у 75–80 % пациентов. Отмечено, что диета с ограниченным содержанием лизина эффективно снижала уровень химических биомаркеров PDE и приводила к контролю приступов, позволяя снизить дозировку пиридоксина [8, 34, 35].

Дефицит янтарной полуальдегиддегидрогеназы (SSADH)

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), основной ингибирующий нейротрансмиттер в центральной нервной системе (ЦНС), образуется из L-глутамата путем декарбоксилирования глутаминовой кислоты. ГАМК превращается в янтарный полуальдегид с помощью ГАМК-трансаминазы. Янтарный полуальдегид может быть преобразован либо в янтарную кислоту янтарной полуальдегиддегидрогеназой (SSADH), либо в γ -гидроксимасляную кислоту (GHB) ферментом янтарной полуальдегидредуктазы [8, 36].

Дефицит SSADH – это аутосомно-рецессивное заболевание, которое приводит к дефекту катаболического пути ГАМК. GHB определяется в физиологических жидкостях и является биохимическим маркером. GHB-карнитин и GHB-глутамат были впервые предварительно идентифицированы как метаболиты GHB в моче [37]. Исследования показали, что этот ферментативный дефицит вызван мутацией гена ALDH5A1 [8, 38, 39].

В младенчестве и детском возрасте у лиц с дефицитом SSADH обычно наблюдается задержка развития, гипотония, эпилепсия (в раннем возрасте дебютируют абсансы и генерализованные тонико-клонические судороги [38]) и атаксия [39]. Пациенты с SSADH подвержены риску внезапной смерти при эпилепсии (синдром SUDEP) [38]. Из-за разнообразных симптомов, общих для других распространенных нарушений развития нервной системы, диагностика SSADH

критически зависит от комбинированного генетического (т. е. секвенирования ALDH5A1) и метаболического тестирования [38].

В разных источниках замечено, что комбинированная терапия, состоящая из вигабатрина, леветирацетама, окскарбамазепина и клоназепама, была эффективной в борьбе с миоклоническими и тонико-клоническими припадками у пациента с диагнозом «Дефицит SSADH» [8, 38].

Таким образом, клиническая картина большинства рассматриваемых метаболических эпилепсий характеризуется комплексными нарушениями: судороги, задержка психомоторного развития, микроцефалия, мышечная гипотония,

атаксия, поведенческая и психиатрическая симптоматика. Поэтому при обследовании детей с судорогами всегда следует учитывать наличие метаболического заболевания. Это связано с тем, что многие метаболические нарушения потенциально поддаются лечению. Метаболическую природу припадков следует иметь в виду при необъяснимых пароксизмах у новорожденных, в случае рефрактерных припадков. Немедленная диагностика метаболических судорог важна, поскольку начало соответствующей комбинированной нутрициологической поддержки и фармакотерапии, включая витамины и микроэлементы, многих метаболических заболеваний может предотвратить осложнения.

ЛИТЕРАТУРА

- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. 2017;58:512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
- Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J. ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J. Inherit. Metab. Dis.* 2021;44:164-177. <https://doi.org/10.1002/jimd.12348>.
- Tumiene B, Ferreira CR, van Karnebeek CDM. 2022 Overview of Metabolic Epilepsies *March. Genes.* 2022;13(3):508 <https://doi.org/10.3390/genes13030508>.
- Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch.* 2020;Sep, 472(9):1299-1343. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02441-x>.
- Fei Y, Shi R, Song Z, Wu J. Metabolic Control of Epilepsy: A Promising Therapeutic Target for Epilepsy. *Front Neurol.* 2020;11:592514. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.592514>.
- Almannai M, Al Mahmoud RA, Mekki M, El-Hattab AW. Metabolic Seizures. *Front. Neurol.* 2021;12:640371. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.640371>.
- Гамирова Р.Г., Афави З., Гамирова Р.Р., Горобец Е.А., Прусаков В.Ф., Волгина С.Я. Дефицит транспортера глюкозы I типа и ассоциированные с ним состояния у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64:(5):155-158. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-155-158>.
- Lin Lin Lee V, Kar Meng Choo B, Chung Y-S, Kundap P, Kumari U, Shaikh Y, Treatment MF. Therapy and Management of Metabolic Epilepsy: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:871. <https://doi.org/10.3390/ijms.19030871>.
- Kovács R, Gerevich Z, Friedman A, Otáhal J, Prager O, Gabriel S, Berndt N. Bioenergetic Mechanisms of Seizure Control. *Front. Cell. Neurosci.* 2018;12:335. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00335>.
- Потешкина О.В., Артюшкина Ю.Н., Щугарева Л.М., и др. Диагностика и лечение дефицита биотинидазы в практике детского невролога. *Педиатр.* 2018;9(1):106-111. <https://doi.org/10.17816/PED91106-111>.
- Галиева Г.Ю., Федосеева И.Ф., Бедарева Т.Ю., Урбан Е.Н. Клинический случай недостаточности биотинидазы у ребенка раннего возраста. *МиД.* 2019;4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-nedostatocchnosti-biotinidazy-u-rebenka-rannego-vozrasta> (дата обращения: 29.04.2023).
- Pope SR, Heales S, Rahman S. Cerebral folate deficiency: Analytical tests and differential diagnosis. *J Inherit Metab Dis.* 2019;Jul,42(4):655-672. <https://doi.org/10.1002/jimd.12092>.
- Ramaekers VT, Segers K, Sequeira JM, Koenig M, Van Maldergem L, Bours V, Kornak U, Quadros EV. Genetic assessment and folate receptor autoantibodies in infantile-onset cerebral folate deficiency (CFD) syndrome. *Mol Genet Metab.* 2018;May,124(1):87-93. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.001>.
- Zhang C, Deng X, Wen Y, He F, Yin F, Peng J. First case report of cerebral folate deficiency caused by a novel mutation of FOLR1 gene in a Chinese patient. *BMC Med Genet.* 2020;Nov26,21(1):235. <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01162-3>.
- Farr CV, El-Kasaby A, Erdem FA, Sucic S, Freissmuth M, Sandtner W. Cooperative Binding of Substrate and Ions Drives Forward Cycling of the Human Creatine Transporter-1. *Front Physiol.* 2022;Jun28(13):919439. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.919439>.
- Ghirardini E, Calugi F, Sagona G, Di Vetta F, Palma M, Battini R, Cioni G, Pizzorusso T, Baroncelli L. The Role of Preclinical Models in Creatine Transporter

- Deficiency: Neurobiological Mechanisms, Biomarkers and Therapeutic Development. *Genes* (Basel). 2021;Jul24,12(8):1123. <https://doi.org/10.3390/genes12081123>.
17. Wang Q, Yang J, Liu Y. et al. A novel SLC6A8 mutation associated with intellectual disabilities in a Chinese family exhibiting creatine transporter deficiency: case report *MC Med Genet*. 2018;19:193. <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0707-5>
 18. Afjei SA, Mohammadi MF, Pourbakhtyaran E, Ghabeli H, Ashrafi MR, Haghighi R, Rasulinezhad M, Pak N, Tavasoli AR, Heidari M. Expanding the neuroimaging findings of guanidinoacetate methyltransferase deficiency in an Iranian girl with a homozygous frameshift variant in the GAMT. *Neurogenetics*. 2023;Apr,24(2):67-78. <https://doi.org/10.1007/s10048-022-00708-2>.
 19. Иллариошкин С.Н., Селиверстов Ю.А., Ключников С.А. Проблемы ранней диагностики наследственных заболеваний нервной системы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(4):8-15. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-8-15>.
 20. Ostojic SM. Low Tissue Creatine: A Therapeutic Target in Clinical Nutrition. *Nutrients*. 2022;Mar15,14(6):1230. <https://doi.org/10.3390/nu14061230>.
 21. Narayan V, Mahay SB, Verma IC, Puri RD. Case Series of Creatine Deficiency Syndrome due to Guanidinoacetate Methyltransferase Deficiency. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020;May-Jun,23(3):347-351. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_367_18.
 22. Morey K, Hallinan B, Cecil KM. Case report: Clinical and magnetic resonance spectroscopy presentation of a female severely affected with X-linked creatine transporter deficiency. *Radiol Case Rep*. 2022;Feb3,17(4):1115-1119. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.01.053>.
 23. Russell OM, Gorman GS, Lightowlers RN, Turnbull DM. Mitochondrial Diseases: Hope for the Future. *Cell*. 2020;Apr2,181(1):168-188. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.051>.
 24. Huang G, Wang Y, Yao D. Myoclonic epilepsy with ragged red fibers syndrome associated with mitochondrial 3302A>G mutation in the MT-TL1 gene: A case report. *Exp Ther Med*. 2023;Jan4,25(2):87. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11786>.
 25. Li J, Zhang W, Cui Z, Li Z, Jiang T, Meng H. Epilepsy Associated With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes. *Front Neurol*. 2021;12:675816. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.675816>.
 26. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, Kakuma T, Koga Y, Taro Matsuoka for MELAS Study Group in Japan. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta*. 2012;May18,20(5):619-624. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.03.015>.
 27. Finsterer J. MELAS Missed for Years: Stroke-Like Lesions Are No Indication for Brain Biopsy. *Case Rep Neurol Med*. 2019;Dec27:9312451. <https://doi.org/10.1155/2019/9312451>.
 28. Ticci C, Sicca F, Ardisson A, Bertini E, Carelli V, Diodato D, Di Vito L, Filosto M, La Morgia C, Lamperti C, Martinelli D, Moroni I, Musumeci O, Orsucci D, Pancheri E, Peverelli L, Primiano G, Rubegni A, Servidei S, Siciliano G, Simoncini C, Tonin P, Toscano A, Mancuso M, Santorelli FM. Mitochondrial epilepsy: a cross-sectional nationwide Italian survey. *Neurogenetics*. 2020;Apr21(2):87-96. <https://doi.org/10.1007/s10048-019-00601-5>.
 29. Bose M, Yergeau C, D'Souza Y, Cuthbertson DD, Lopez MJ, Smolen AK, Braverman NE. Characterization of Severity in Zellweger Spectrum Disorder by Clinical Findings: A Scoping Review, Meta-Analysis and Medical Chart Review. *Cells*. 2022;Jun10,11(12):1891. <https://doi.org/10.3390/cells11121891>.
 30. Бережанская С.Б., Афонин А.А., Вострых Н.Н., Лазарева К.И., Логинова И.Г., Кравченко Л.В., Медо-ян А.В., Монат Л.И. Клинический случай семейной формы наследственного заболевания обмена веществ из группы пероксисомных болезней (дефицит Д-бифункционального белка) в неонатальном периоде (кодирование по МКБ-10 E88.8). *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(1):56-65. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-56-65>.
 31. Compassionate Treatment of Patients With Inborn Errors of Bile Acid Metabolism With Cholic Acid September 29, 2023 updated by: Mirum Pharmaceuticals, Inc.
 32. Klouwer FCC, Koot BGP, Berendse KVK, Ferdinands EMS, Koelfat M, Lenicek FM. The cholic acid extension study in Zellweger spectrum disorders: Results and implications for therapy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019;42(10). <https://doi.org/10.1002/jimd.12042>.
 33. Heubi JE, Setchell KDR. Open-Label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr*. 2020;70:423-429.
 34. Tseng LA, Abdenur JE, Andrews A, Aziz VG, Bok LA, Boyer M, Buhas D, Hartmann H, Footitt EJ, Grønborg S, Janssen MCH, Longo N, Lunsing RJ, MacKenzie AE, Wijburg FA, Gospe SM, Coughlin CR van Karnebeek CDM. Timing of therapy and neurodevelopmental outcomes in 18 families with pyridoxine-dependent epilepsy. *Mol Genet Metab*. 2022;Apr135(4):350-356. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.02.005>.
 35. Tokatly Latzer I, Pearl PL. Treatment of neurometabolic epilepsies: Overview and recent advances. *Epilepsy Behav*. 2023;May142:109181. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109181>.
 36. Lee HHC, McGinty GE, Pearl PL, Rotenberg A. Understanding the Molecular Mechanisms of Succinic

- Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency (SSADHD): Towards the Development of SSADH-Targeted Medicine. *Int J Mol Sci.* 2022;Feb26,23(5):2606. <https://doi.org/10.3390/ijms23052606>.
37. Steuer AE, Raeber J, Steuer C, Boxler MI, Dornbierer DA, Bosch OG, et al. Identification of New Urinary Gamma-Hydroxybutyric Acid Markers Applying Untargeted Metabolomics Analysis Following Placebo-Controlled Administration to Humans. *Drug Test. Anal.* 2019;11:813-823. <https://doi.org/10.1002/dta.2558>.
38. Lee HHC, McGinty GE, Pearl PL, Rotenberg A. Understanding the Molecular Mechanisms of Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency (SSADHD): Towards the Development of SSADH-Targeted Medicine. *Int J Mol Sci.* 2022;Feb26,23(5):2606. <https://doi.org/10.3390/ijms23052606>.
39. Phakey S, Rego T, Gaillard F. et al. OCD symptoms in succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency: a case report. *BMC Psychiatry.* 2020;20:395. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02794-8>.

METABOLIC EPILEPSIES

A. E. Novikov, E. A. Biryukov

ABSTRACT. The authors considered the etiology, developmental mechanisms, diagnostic markers in different forms of metabolic epilepsies (ME) which were observed in early childhood. The issues of management and treatment for patients were touched upon. Particular attention was paid to individual laboratory clinical forms of the large group of hereditary metabolic disorders.

Key words: metabolic disorders, biochemical markers, genes, children, metabolic epilepsies.