



Шалькевич Л.В.¹ ✉, Кузнецова К.В.^{1,2}

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² 3-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Пиридоксин-зависимая эпилепсия у детей: этиология, клиника, диагностика и лечение

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Шалькевич Л.В., Кузнецова К.В. – сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Для цитирования: Шалькевич Л.В., Кузнецова К.В. Пиридоксин-зависимая эпилепсия у детей: этиология, клиника, диагностика и лечение. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(2):320–329. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.011>

Подана: 04.03.2024

Принята: 15.05.2024

Контакты: shalkevich_@tut.by

Резюме

Пиридоксин-зависимая эпилепсия (ПЗЭ) относится к группе наследственных нейрометаболических заболеваний с началом в детском возрасте и характеризуется резистентными к стандартным противоэпилептическим препаратам стойкими, повторяющимися приступами судорог с терапевтическим ответом на введение высоких доз витамина В6. Болезнь обусловлена мутацией в гене *ALDH7A1*, которая приводит к нарушению метаболизма церебральных аминокислот и нейротрансмиттеров, в первую очередь недостаточной активности пиридоксальфосфат-зависимого фермента глутаматдекарбоксилазы и дисбалансу между возбуждающими (глутамат) и тормозными (ГАМК) нейромедиаторами. ПЗЭ обладает рядом клинических особенностей: начало заболевания чаще в неонатальном периоде, сопутствующее нарушение психомоторного развития, резистентность к классическим противоэпилептическим препаратам, высокая чувствительность к пиридоксину. В течении ПЗЭ выделяют классический вариант (дебют в первые недели жизни, склонность к развитию эпилептических статусов, появление электрографических припадков без клинических проявлений, формирование у большинства заболевших нарушения психомоторного развития) и атипичный вариант (старт приступов в более старшем возрасте, менее выраженные когнитивные нарушения). Диагностика ПЗЭ состоит из клинической, фармакологической, генетической и лабораторной линий. Характер приступов не имеет решающего значения в определении причины болезни, принципиальным является купирование припадков в ответ на введение пиридоксина. Верифицирующий диагностический метод – молекулярно-генетическое исследование и выявление мутации в гене *ALDH7A1*. Биохимическими маркерами пиридоксин-зависимой эпилепсии являются повышение уровня альфа-аминоадипинового полуальдегида (α -AASA) в крови и моче, повышение концентрации пипекоевой кислоты в крови и цереброспинальной жидкости, развитие лактатацидоза, гипогликемии и др. Лечение заключается в пожизненном приеме пиридоксина в дозе 100 мг/сутки у новорожденных, 30 мг/кг/сутки у детей первого года жизни (однако не более

300 мг/сутки), 200–500 мг/сутки у взрослых. Эта терапия не только оказывает влияние на купирование приступов, но и улучшает психоневрологический статус. Дополнительно, особенно при недостаточном эффекте при приеме пиридоксина, может использоваться диета с ограничением лизина и аргинина.

Ключевые слова: эпилепсия, пиридоксин, психомоторное развитие, антиквитин, ALDH7A1, дети

Shalkevich L.¹ ✉, Kuznetsova K.^{1,2}

¹ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 3rd City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Pyridoxine-Dependent Epilepsy in Children: Etiology, Clinical Features, Diagnosis and Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Shalkevich L., Kuznetsova K. – collecting material, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

For citation: Shalkevich L., Kuznetsova K. Pyridoxine-Dependent Epilepsy in Children: Etiology, Clinical Features, Diagnosis and Treatment. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(2):320–329. <https://doi.org/10.34883/Pl.2024.12.2.011>

Submitted: 04.03.2024

Accepted: 15.05.2024

Contacts: shalkevich_@tut.by

Abstract

Pyridoxine-dependent epilepsy belongs to group of hereditary neurometabolic diseases presenting persistent and recurrent seizures that starts in the childhood. These seizures are resistant to standard antiepileptic drugs and have good response to high doses of vitamin B6. The disease is caused by a mutation in the ALDH7A1 gene which leads to disruption of cerebral amino acids and neurotransmitters metabolism, primarily, to insufficient activity of the pyridoxal phosphate-dependent enzyme glutamate decarboxylase and an imbalance between excitatory (glutamate) and inhibitory (GABA) neurotransmitters. Pyridoxine-dependent epilepsy exhibit a number of clinical features: the disease onset mostly in the neonatal span, concomitant impairment of psychomotor development, resistance to classical antiepileptic drugs, and high sensitivity to pyridoxine. Pyridoxine-dependent epilepsy has two variants of courses. The first one is known as classic variant. It is characterized by onset in the first weeks of life, tendency to develop status epilepticus, appearance of electrographic seizures without clinical manifestations, development of psychomotor development disorders in the majority of patients. The second one is known as atypical variant. It is characterized by seizures onset at an older age and less prominent cognitive impairment. The diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy consists of clinical, pharmacological, genetic and laboratory stages. The clinical features of seizures are not decisive in determining the cause of the disease. The main is seizures relief in response to pyridoxine administration. The validating diagnostic method is molecular genetic testing to detect mutations in ALDH7A1 gene. Biochemical markers of pyridoxine-dependent

epilepsy are high levels of alpha-amino adipic semialdehyde (α -AASA) in the blood and urine, high level of pipercolic acid in the blood and cerebrospinal fluid, periodic presence of lactic acidosis, hypoglycemia, etc. The treatment consists of lifelong administration of pyridoxine dosed 100 mg per day in newborns, 30 mg/kg/day in children of the first year of life (but not more than 300 mg per day), and 200–500 mg per day in adults. This therapy not only affects the relief of attacks, but also improves the psychoneurological status. Additionally, when the effect of pyridoxine is insufficient, a diet restricting lysine and arginine can be prescribed.

Keywords: epilepsy, pyridoxine, psychomotor development, antiquitin, ALDH7A1, children

■ ВВЕДЕНИЕ

Встречаемость эпилепсии в мире составляет в среднем 7 случаев на 1000 населения. Среди детей эти цифры выше, чем у взрослых, при этом максимально высокие значения регистрируются у детей раннего возраста: так, почти треть всех эпилепсий дебютирует в возрасте пациента до трех лет [1]. Характер эпилептических нарушений очень разнообразен, и чем младше ребенок, тем шире диапазон этиологических факторов, клинических проявлений и исходов этого заболевания. Существуют как относительно доброкачественные судорожные синдромы, самостоятельно купирующиеся по достижении определенного возраста, так и злокачественные, относящиеся к категории эпилептических энцефалопатий и энцефалопатий развития – генетически гетерогенной группе тяжелых расстройств, при которых выраженные и стойкие когнитивные и поведенческие нарушения доминируют над тяжестью судорожного синдрома [2]. Отдельно рассматриваются эпилепсии, имеющие установленную причину своего развития, лежащую в области метаболических нарушений. Их особенностью является клиническая картина, соответствующая эпилептическим энцефалопатиям и энцефалопатиям развития, в сочетании с высокой вероятностью достижения ремиссии по приступам и нормального нервно-психического развития при назначении таргетного субстрата, лежащего в основе дисметаболических реакций. Одна из таких форм метаболических эпилепсий была впервые описана в 1954 г. у новорожденного с фармакорезистентными судорогами, которые купировались в ответ на введение мультивитаминного комплекса, содержащего большие дозы витамина B6 [3]. В последующем эта форма эпилепсии получила название пиридоксин-зависимой (ПЗЭ) [4]. На сегодняшний день пиридоксин-зависимая эпилепсия определяется как нейрометаболическое заболевание, которое характеризуется резистентными к противосудорожным препаратам стойкими, повторяющимися приступами судорог с терапевтическим ответом на введение высоких доз пиридоксина (витамина B6) [4]. Более чем в 70% случаев судороги дебютируют в неонатальном периоде, намного реже – в более старшем возрасте. Как правило, для сохранения стойкого эффекта требуется ежедневный прием пиридоксина.

■ ЭТИОЛОГИЯ

Генетическая основа пиридоксин-зависимой эпилепсии была открыта в 2006 г. [5]. В большинстве случаев развитие дефицита пиридоксина связано с мутацией

в гене ALDH7A1, который кодирует фермент α -аминоадипиновую полуальдегидную дегидрогеназу (α -AASA, антиквитин) [6]. Антиквитин является ферментом, участвующим в окислении лизина, является членом генетического семейства альдегиддегидрогеназ (ALDH) [5, 7–10]. Ген ALDH7A1 (5q23.2) картирован в 5-й хромосоме, содержит 18 экзонов, кодирует РНК-транскрипт, состоящий из 4964 оснований и порождающий белок, состоящий из 539 аминокислот [4, 5, 7, 9]. Антиквитин принимает участие в катаболизме лизина в тканях мозга и печени посредством преобразования в сахаропин в клетках печени и фибробластах, а также через преобразование в пипеколиновую кислоту, чаще в ЦНС. Исследователями описано более 165 патогенных вариантов гена ALDH7A1 [4–7, 9]. Были описаны мутации в гене ALDH7A1 в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии [13]. Следует отметить, что у части пациентов с пиридоксин-зависимой эпилепсией мутаций не выявлено, и такие пациенты формально входят в группу с неизвестной причиной заболевания, несмотря на хороший ответ на введение пиридоксина [4, 14]. Нарушение метаболизма в связи с мутациями в генах, кодирующих антиквитин, приводит к накоплению токсичных для нервных клеток метаболитов в биологических жидкостях организма, таких как пипеколиновая кислота [12, 15], α -AASA [12, 16] и его циклического партнера Δ 1-пиперидеин-6-карбоксилата (Δ 1-P6C) [12]. Накопление токсичных веществ приводит к возникновению когнитивных нарушений, задержке развития, умственной отсталости [4, 12]. Введение в организм активной формы пиридоксина пиридоксальфосфата (ПЛФ) способствует устранению метаболических и клинических нарушений. ПЛФ участвует в метаболических цепочках трансминирования и декарбоксилирования нейромедиаторов гамма-аминомасляной кислоты, дофамина, серотонина [4, 6, 12], которые задействованы в патофизиологии эпилептических приступов. Таким образом, приступы судорог при ПЗЭ возникают вследствие нарушения метаболизма церебральных аминокислот и нейротрансмиттеров, в первую очередь недостаточной активности пиридоксальфосфат-зависимого фермента глутаматдекарбоксилазы и дисбаланса между возбуждающими (глутамат) и тормозными (ГАМК) нейромедиаторами [4–6].

■ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Характерной клинической особенностью ПЗЭ являются полиморфные судороги, которые плохо купируются противосудорожными препаратами, но хорошо реагируют на ежедневное введение пиридоксина. Различают классическое и атипичное течение заболевания.

При классическом течении дебют заболевания наблюдается вскоре после рождения, чаще в первые недели жизни. Примечательно, что некоторые матери вспоминали о необычных движениях плода начиная со второго триместра беременности, что отдельными авторами трактуется как внутриутробные судороги [17]. Припадки имеют длительную продолжительность, часто развиваются в повторяющиеся эпизоды эпилептического статуса, который носит рефрактерный и суперрефрактерный характер. Спектр приступов представлен припадками с фокальным началом, пароксизмами с вторичной генерализацией, описаны атонические, клонические, миоклонические приступы, а также инфантильные спазмы. Могут возникать электрографические припадки без клинических коррелятов, определяемые только на электроэнцефалограмме [18]. У 75% детей с классическим течением формируются задержка

психомоторного развития и умственная отсталость [19], в некоторых случаях эти нарушения опережают старт эпилептических приступов. Время появления приступов имеет значение: чем раньше началось заболевание, тем хуже прогноз в отношении когнитивных функций.

К атипичному течению заболевания относятся все случаи с более поздним дебютом, начиная со второго месяца жизни, после года [20] и даже в подростковом возрасте [21]. В связи с этим менее характерны психоневрологические нарушения. По реакции на пиридоксин атипичная ПЗЭ имеет два варианта течения: первый, при котором ребенок изначально хорошо реагирует на витамин В6, но затем эффект исчезает и приступы начинают носить фармакорезистентный характер; и второй, при котором исходно в дебюте болезни у ребенка нет улучшения в ответ на прием пиридоксина, но повторное введение пиридоксина в более старшем возрасте способствует купированию судорог. Также некоторые авторы относят к атипичному течению наличие длительных (до 5 месяцев) клинических ремиссий, возникающих после отмены пиридоксина у ребенка с подтвержденной ПЗЭ. Данные ремиссии носят, однако, нестойкий характер, требуя возврата к таргетной терапии.

Часть пациентов с ПЗЭ, у которых отмечается слабая реакция на пиридоксин или даже ее отсутствие, могут отвечать на терапию фолиновой кислотой [22].

■ ДИАГНОСТИКА

Диагностика ПЗЭ состоит из клинической, фармакологической, генетической и лабораторной линий.

К клинической линии относятся следующие проявления судорожной активности [5, 18]:

- эпилептические приступы у детей в возрасте до одного года при отсутствии пороков развития или травм головного мозга, которые могут быть причиной судорог;
- судороги неясного происхождения у детей без отягощенного гестационного и перинатального анамнеза;
- фармакорезистентные судороги у новорожденных с предполагаемой гипоксически-ишемической энцефалопатией;
- длительные фокальные или гемиконвульсивные судороги, как правило, с частичным сохранением сознания, резистентные к стандартным противоэпилептическим препаратам;
- появление перед развитием судорог неспецифических симптомов нарушения со стороны ЦНС: повышенная возбудимость, длительный плач и рвота;
- судороги, слабо поддающиеся терапии стандартными противоэпилептическими препаратами, особенно у детей с задержкой развития и умственной отсталостью. Фармакологическая линия:
- купирование судорог в ответ на введение пиридоксина. Внутривенно вводится 100 мг пиридоксина [4, 12, 18]. Если в течение нескольких минут приступ не прекращается, то введение препарата повторяется до максимальной суммарной дозы 500 мг [4, 12, 18]. При этом необходимо проводить мониторинг ЭЭГ, сатурации и показателей дыхания и сердцебиения, поскольку существует риск развития кардиореспираторной депрессии, выраженного синдрома угнетения ЦНС или комы [4, 12, 18, 23]. При наличии частых резистентных к лечению припадков (не эволюционирующих в эпилептический статус) может назначаться пиридоксин

в дозе 30 мг/кг/день перорально. В этом случае клинического эффекта следует ждать в течение трех-пяти дней;

- купирование судорог в ответ на введение фолиновой кислоты в дозе 3–5 мг/кг/сутки с разделением на 3 приема [12].

Генетическая линия: выявление мутации в гене ALDH7A1.

Лабораторная линия: пиридоксин-зависимая эпилепсия не может быть диагностирована посредством лабораторных анализов, однако их проведение необходимо с целью исключения других причин развития фармакорезистентных судорог. Биохимическими маркерами пиридоксин-зависимой эпилепсии в настоящее время считаются повышение уровня альфа-аминоадипинового полуальдегида (α -AASA) в крови и моче, повышение концентрации пипеколовой кислоты в крови и цереброспинальной жидкости.

Также у пациентов с ПЗЭ могут развиваться лактатацидоз, гипогликемия, гипотиреоз, нарушения электролитного баланса, изменение концентрации аминокислот в спинномозговой жидкости и сыворотке, отклонения в распределении нейромедиаторов в ЦНС [4, 11, 12, 18, 22, 24]. Забор анализов рекомендуется проводить при подозрении на пиридоксин-зависимую эпилепсию одновременно с назначением пиридоксина. Также следует помнить, что витамин B6 компенсирует сопутствующие отклонения в состоянии (лактатацидоз и другие) [4, 11, 12, 18, 24].

В настоящее время не существует патогномичных электроэнцефалографических данных в пользу ПЗЭ. ЭЭГ-картина может быть в пределах возрастной нормы, в некоторых случаях наблюдаются высокоамплитудные дельта-волны, паттерн «вспышка – подавление», редко гипсаритмия. При внутривенном введении пиридоксина можно наблюдать нормализацию ритма на электроэнцефалограмме [11, 25], однако следует помнить, что заболевание может протекать как с нормальной картиной ЭЭГ, так и с сохранением эпилептиформной активности на ЭЭГ после введения пиридоксина. Эти данные не позволяют относить ЭЭГ к специфическим методам диагностики ПЗЭ [7, 26].

ПЗЭ не имеет и специфической нейровизуализационной картины. Результаты варьируют от нормы до вентрикуломегалии, корковой атрофии, незавершенной миелинизации, дисгенезии мозолистого тела, гипоплазии и дисплазии мозжечка, гипоплазии зрительного перекреста и др. Однако ни одно из них не является патогномичным [20, 21, 27].

Таким образом, основными диагностическими критериями ПЗЭ являются купирование приступов в ответ на введение пиридоксина и выявление мутации в гене ALDH7A1.

Скрининг членов семьи пациента на генетическое носительство для постановки пренатального диагноза проводится посредством молекулярно-генетического тестирования [4, 10–12, 28, 29]. Осуществление скрининга необходимо для дальнейшего планирования беременностей. Проспективный генетический анализ выявил лиц с ALDH7A1-ассоциированной ПЗЭ среди пациентов, диагноз которым не устанавливался другими методами, что говорит о возможной необходимости проведения генетического тестирования всем детям с судорогами неуточненной этиологии [10–12, 28].

Дискуссия о необходимости внесения ПЗЭ в неонатальный скрининг в настоящее время не завершена. Вопрос актуален, поскольку генетическое подтверждение

требует времени, обследование после начала приступов имеет отсроченный результат, а течение требует незамедлительного назначения лечения; наличие атипичного течения болезни не вызывает у врача настороженности в отношении ПЗЭ, что приводит к поздней этиологической диагностике и несвоевременному началу терапии. Необходимо отметить, что у части пациентов задержка развития и умственная отсталость возникают до появления эпилептических приступов, тогда как вовремя начатая терапия может повлиять на когнитивный статус.

Пиридоксин может оказывать неспецифическое терапевтическое воздействие на некоторые типы криптогенных и симптоматических эпилепсий, однако эпилептический статус, задержка психомоторного развития и умственная отсталость при них встречаются реже [7, 12].

Существуют другие дисметаболические заболевания, клинически имитирующие ПЗЭ, особенно в виде положительной реакции на введение пиридоксина, но иного генеза, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике:

1. Пиридоксальфосфат-зависимая эпилептическая энцефалопатия, вызванная недостаточностью фермента пиридоксамин-5'-фосфатоксидазы вследствие мутации в гене PNPO (пиридоксаминфосфат-5'-оксидазы, 17q.21.32). Это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которого характерны неонатальные судороги, не поддающиеся терапии пиридоксином и стандартными противосудорожными препаратами, а также задержка развития или умственная отсталость примерно у половины пациентов. Диагностика заключается в генетическом тестировании и исследовании уровней ванилиллактида в моче, гомованилиновой кислоты, гидроксииндолуксусной кислоты, треонина и глицина в СМЖ. Некоторый эффект в виде ослабления приступов наблюдается на фоне приема пиридоксаль-5'-фосфата (ПЛФ) в дозировке 30 мг/кг/сутки [30, 31].
2. Неонатальная гипофосфатазия, в основе развития которой лежит недостаточность тканевой неспецифической щелочной фосфатазы (ТНЩФ) вследствие мутации гена ALPL (1p36.1-34). Болезнь характеризуется аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типом наследования, причем последний сопровождается более благоприятным течением. Клинические проявления очень разнообразны: нарушение минерализации костей и зубов, приступы судорог, гипотрофия, мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, затруднения вскармливания, частые респираторные инфекции, деформация грудной клетки, краниосиностоз и др. Степень выраженности этих симптомокомплексов находится в диапазоне от изолированных стоматологических проявлений до летального антенатального исхода. Диагностика заключается в молекулярно-генетическом исследовании: выявление мутации в гене ALPL; биохимическом: снижение уровня щелочной фосфатазы, снижение уровня ПЛФ, повышение уровня кальция в сыворотке крови; снижение уровня фосфоэтаноламина в моче. Рентгенологически можно выявить нарушение процессов окостенения, особенно в зонах метафиза, и явления остеопороза. Основная терапия заключается в подкожном введении рекомбинантной формы тканевой неспецифической щелочной фосфатазы, может наблюдаться некоторое снижение частоты и выраженности судорог в ответ на введение пиридоксина. Исход варьирует от достижения контроля над приступами до летальной костной патологии [31, 32].

3. Семейная гиперфосфатазия, вызванная недостаточностью PIGV (белок класса 5 биосинтеза фосфатидинозитолгликанового якоря), обусловленной мутацией в генах PVIG (1p36.11), PIGO (9p13.3), PGAP2 (11p15.4). Клинически проявляется задержкой психомоторного развития в раннем возрасте и формированием тяжелой степени умственной отсталости в старшем возрасте, формированием дисморфических черт лица, пороками развития мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем, скелетными аномалиями. Диагностика базируется на обнаружении повышенной концентрации щелочной фосфатазы. При присоединении судорог эффект может быть достигнут приемом пиридоксина или пиридоксальфосфата, причем в некоторых случаях с полным контролем над приступами [31, 33].
4. Гиперпролинемия типа 2, которая вызывается недостаточностью P5CD (Δ^1 -пирролин-5-карбоксилатдегидрогеназа) и приводит к накоплению Δ^1 -пирролина-5-карбоксилата, который, в свою очередь, инактивирует пиридоксаль-5'-фосфат. Патология обусловлена мутацией гена P5CDH (1p36.13) и имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. В клинической картине доминируют задержка психического и моторного развития, умственная отсталость, приступы генерализованных судорог, которые часто носят фебрильный характер. Заболевание считается доброкачественным, с непрогрессирующим течением. В основе диагностики лежит определение повышенного уровня пролина и его родственного соединения пирролин-5-карбоксилата в плазме крови, ликворе и моче. Как правило, судороги хорошо поддаются лечению классическими противосудорожными препаратами, при сложно контролируемых приступах дополнительный эффект наступает при добавлении в схему лечения пиридоксина [31, 34].

■ ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время эффективной терапией при ПЗЭ является пожизненный прием пиридоксина. Оптимальными дозировками считаются 100 мг/сутки у новорожденных, 30 мг/кг/сутки у детей первого года жизни (максимальная доза – 300 мг/сутки), 200–500 мг/сутки у взрослых [12]. Эта терапия направлена на контроль эпилептических приступов, однако у многих пациентов под ее влиянием может наступать улучшение в психоневрологическом статусе. При отсутствии эффекта от пиридоксина можно использовать пиридоксальфосфат в дозе 30 мг/кг/сутки [12]. При неполном терапевтическом ответе на пиридоксин или пиридоксальфосфат может добавляться фолиевая кислота 3–5 мг/кг/сутки [12].

Если эпилептический статус не купируется, то используются анестетики общего действия (мидазолам, пропофол), барбитураты, кетамин, изофлуран. Применяется иммуномодулирующая терапия кортикостероидами, плазмаферез, внутривенная терапия иммуноглобулином.

При инфекционных заболеваниях с целью предотвращения возникновения приступов рекомендовано увеличить дозу пиридоксина в два раза [12].

Важно отметить, что длительная терапия пиридоксином в больших дозах может привести к поражению периферической нервной системы и развитию сенсорной нейропатии. Нейропатия носит обратимый характер, поэтому необходимо проходить неврологический осмотр для ее исключения не реже 1 раза в 1–2 года.

В связи с тем, что ПЗЭ представляет собой органическую ацидурию, дополнительная терапия в виде диеты с ограничением лизина также может эффективно снижать концентрацию производных лизина и улучшать функциональное состояние ЦНС [10]. Показано, что назначение аргинина в дозе 200 мг/сутки улучшает двигательные и вербальные функции пациентов [35]. В ряде случаев применение только лизин-заместительной терапии приводило к нормальному исходу развития детей с ПЗЭ [36]. Использование одновременно трех видов воздействия (пиридоксин, диета с ограничением лизина, аргинин) получило название тройной терапии.

В случае риска рождения ребенка с ПЗЭ или в случае уже подтвержденного диагноза на этапе беременности матери может быть рекомендован пренатальный прием пиридоксина в дозе 100 мг/сутки для профилактики внутриутробных эпилептических приступов и необратимых повреждений головного мозга. В этом случае терапию следует начинать на ранней стадии беременности с переходом на назначение пиридоксина ребенку после рождения. Информации о развитии побочных эффектов у плода при пренатальном назначении пиридоксина нет [6], однако указывается на то, что, несмотря на отсутствие у ребенка клинических или электроэнцефалографических проявлений судорог, часто отмечается задержка психического развития или умственная отсталость [37].

■ ВЫВОДЫ

1. ПЗЭ относится к группе наследственно обусловленных метаболических эпилепсий вследствие мутации в гене ALDH7A1 с рядом клинических особенностей: раннее начало (как правило, в неонатальном периоде), сопутствующее нарушение психомоторного развития, резистентность к стандартному противоэпилептическому лечению, высокая чувствительность к пиридоксину.
2. Назначение пиридоксина до получения подтвержденного генетического анализа оправдано у новорожденных с клинико-электроэнцефалографическими признаками пиридоксин-зависимой эпилепсии, а также у новорожденных с судорогами без установленной этиологии, не реагирующими на стандартную противосудорожную терапию.
3. Лечение пиридоксином носит пожизненный характер с влиянием как на приступы, так и на психоневрологический статус. Повысить эффективность лечения можно дополнительным назначением диеты с ограничением лизина и аргинина.
4. В случае выявления у пациента пиридоксин-зависимой эпилепсии для дальнейшего планирования беременностей необходимо проводить скрининг членов его семьи на генетическое носительство для постановки пренатального диагноза и, при необходимости, раннего назначения терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shalkevich L., Zhauniaronak I., Lun A. Features of Neonatal Seizures in Preterm Infants. *Pediatrics. Eastern Europe*. 2021;9(3):393–402. (in Russian)
2. Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I. Mutation of the ALDH7A1 gene in a patient with pyridoxal phosphate-dependent neonatal epileptic encephalopathy: a clinical case. *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2019;11(1):70–78 Available at: <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.1.70-78>. (in Russian)
3. Hunt A., Stokes J., McCrory W., Stroud H. Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine. *Pediatrics*. 1954;13(2):140–145.
4. Stockler S., Plecko B., Gospe S.M. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol. Genet. Metab.* 2011;104(12):48–60. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.05.014>

5. Mills P.B., Struys E., Jakobs C. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat. Med.* 2006;12(3):307–9. Available at: <https://doi.org/10.1038/nm1366>
6. Coughlin C.R., 2nd, Swanson M.A., Spector E. The genotypic spectrum of ALDH7A1 mutations resulting in pyridoxine dependent epilepsy: A common epileptic encephalopathy. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019;42(2):353–361. Available at: <https://doi.org/10.1002/jimd.12045>
7. Kaur S., Pappas K. Genetic Etiologies of Neonatal Seizures. *Neoreviews.* 2020;21(10):e663–e672. Available at: <https://doi.org/10.1542/neo.21-10-e663>
8. Coughlin C.R., 2nd, van Karnebeek C.D., Al-Hertani W. Triple therapy with pyridoxine, arginine supplementation and dietary lysine restriction in pyridoxine-dependent epilepsy: Neurodevelopmental outcome. *Mol. Genet. Metab.* 2015;116(1-2):35–43. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.05.011>
9. Van Karnebeek C.D., Stockler-Ipsiroglu S., Jaggamantri S. Lysine-Restricted Diet as Adjunct Therapy for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations. *JIMD Rep.* 2014;15:1–11. Available at: <https://doi.org/10.1007/8>
10. Van Karnebeek C.D., Jaggamantri S. Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2015;17(2):335. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0335-0>
11. Van Karnebeek C.D., Tiebout S.A., Niermeijer J. Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum. *Pediatr. Neurol.* 2016;59:6–12. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.013>
12. Coughlin C.R., 2nd, Tseng L.A., Abdenur J.E. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2021;44(1):178–192. Available at: <https://doi.org/10.1002/jimd.12332>
13. Jagadeesh S., Suresh B., Murugan V. Pyridoxine-dependent epilepsy owing to antiquitin deficiency – mutation in the ALDH7A1 gene. *Paediatr Int Child Health.* 2013;33(2):113–115. Available at: <https://doi.org/10.1179/2046905512Y.0000000028>
14. Kabakus N., Aydin M., Ugur S. Very-late-onset pyridoxine-dependent seizures not linking to the known 5q31 locus. *Pediatr Int.* 2008;50(5):703–5. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02712>
15. Willemsen M.A., Mavinkurve-Groothuis A.M., Wevers R.A. Pipecolic acid: a diagnostic marker in pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol.* 2005;58(4):653. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.20610>
16. Struys E.A., Jakobs C. Alpha-aminoacidic semialdehyde is the biomarker for pyridoxine dependent epilepsy caused by alpha-aminoacidic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Mol. Genet. Metab.* 2007;91(4):405. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.04.016>
17. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev. Med. Child Neurol.* 2001;43(6):416–20. Available at: <https://doi.org/10.1017/s0012162201000779>
18. Gospe S.M. Jr. Neonatal vitamin-responsive epileptic encephalopathies. *Chang Gung Med J.* 2010;33(1):1–12.
19. de Rooy R.L.P., Halbertsma F.J., Struijs E.A. Pyridoxine dependent epilepsy: Is late onset a predictor for favorable outcome? *European Journal of Paediatric Neurology.* 2018;22(4):662–666. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.03.009>
20. Jiao X., Xue J., Gong P., Wu Y. Clinical and genetic features in pyridoxine-dependent epilepsy: a Chinese cohort study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2020;62(3):315–321. Available at: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14385>
21. Osman C., Foulds N., Hunt D. Diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy in an adult presenting with recurrent status epilepticus. *Epilepsia.* 2020;61(1):e1–e6. Available at: <https://doi.org/10.1111/epi.16408>
22. Gallagher R.C., Van Hove J.L., Scharer G. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol.* 2009;65(5):550–6. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.21568>
23. Basura G.J., Hagland S.P., Wiltse A. Clinical features and the management of pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures: review of 63 North American cases submitted to a patient registry. *Eur J Pediatr.* 2009;168(6):697–704. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0823-x>
24. Mercimek-Mahmutoglu S., Horvath G.A., Coulter-Mackie M. Profound neonatal hypoglycemia and lactic acidosis caused by pyridoxine-dependent epilepsy. *Pediatrics.* 2012;129(5):e1368–72. Available at: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0123>
25. Bok L.A., Halbertsma F.J., Houterman S. Long-term outcome in pyridoxine-dependent epilepsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2012;54(9):849–54. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04347.x>
26. Bok L.A., Maurits N.M., Willemsen M.A. The EEG response to pyridoxine-IV neither identifies nor excludes pyridoxine-dependent epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51(12):2406–11. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02747.x>
27. Navarro-Abia V., Soriano-Ramos M., Núñez-Enamorado N. Hydrocephalus in pyridoxine-dependent epilepsy: New case and literature review. *Brain Dev.* 2018;40(4):348–352. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.12.005>
28. Mercimek-Mahmutoglu S., Sidky S., Hyland K. Prevalence of inherited neurotransmitter disorders in patients with movement disorders and epilepsy: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:12. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0234-9>
29. Van Karnebeek C.D.M., Sayson B., Lee J.J.Y. Metabolic Evaluation of Epilepsy: A Diagnostic Algorithm With Focus on Treatable Conditions. *Front Neurol.* 2018;9:1016. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01016>
30. Alghamdi M., Bashiri F.A., Abdelhakim M. Phenotypic and molecular spectrum of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency: A scoping review of 87 cases of pyridoxamine-5'-phosphate oxidase deficiency. *Clin. Genet.* 2021;99(1):99–110. Available at: <https://doi.org/10.1111/cge.13843>
31. Kaminiov K., Paj M., Paprocka J. Pyridoxine-Dependent Epilepsy and Antiquitin Deficiency Resulting in Neonatal-Onset Refractory Seizures. *Brain Sci.* 2022;12:65. Available at: <https://doi.org/10.3390/brainsci12010065>
32. Baujat G., Michot C., Cormier-Daire V. Perinatal and infantile hypophosphatasia: clinical features and treatment. *Arch. Pediatr.* 2017;24(5S2):S561–S565. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(18\)30016-2](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(18)30016-2)
33. Fu L., Liu Y., Chen Y. Mutations in the PIGW gene associated with hyperphosphatasia and mental retardation syndrome: a case report. *BMC Pediatr.* 2019;19:68. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1440-8>
34. Merx J., van Outersterp R.E., Engelke U. Identification of Δ -1-pyrroline-5-carboxylate derived biomarkers for hyperprolinemia type II. *Commun. Biol.* 2022;5(1):997. Available at: <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03960-2>
35. Mercimek-Mahmutoglu S., Cordeiro D., Cruz V. Novel therapy for pyridoxine dependent epilepsy due to ALDH7A1 genetic defect: L-arginine supplementation alternative to lysine-restricted diet. *Eur. J Paediatr. Neurol.* 2014;18(6):741–6. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.07.001>
36. Al Teneiji A., Bruun T.U.J., Cordeiro D. Phenotype, biochemical features, genotype and treatment outcome of pyridoxine-dependent epilepsy. *Metab Brain Dis.* 2017;32:443–451. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9933-8>
37. Yeghiazaryan N.S., Striano P., Spaccini L. Long-term follow-up in two siblings with pyridoxine-dependent seizures associated with a novel ALDH7A1 mutation. *Eur. J Paediatr. Neurol.* 2011;15(6):547–50. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2011.05.011>