

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №1



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №1

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-65, эл-почта: info@ipbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ЭПИЛЕПСИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТАХ МЕТАБОЛИЗМА

Белоусова Е. Д.

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва

Резюме

Эпилепсия — частый симптом врожденных дефектов метаболизма, особенно тех, которые начинаются в неонатальном и младенческом возрасте. Она может быть первым, а иногда и ведущим симптомом заболевания. Ранняя миоклоническая энцефалопатия и миоклонии, как тип эпилептического приступа, являются прототипом эпилепсии при врожденных дефектах метаболизма. Но эпилепсия может проявляться и резистентными к терапии неонатальными судорогами, синдромом Отахара, инфантильными спазмами, а также фенотипом прогрессирующей миоклонус-эпилепсии. Большинство эпилепсий при врожденных дефектах метаболизма текут как эпилептические энцефалопатии и фенотипически схожи. Обсуждаются отдельные курабельные дефекты метаболизма, их диагностика и лечение. Приводится алгоритм лабораторной диагностики наследственных метаболических эпилепсий. Возможно, следует избегать назначения вальпроата в тех ситуациях, когда мы не знаем, каким врожденным дефектом метаболизма страдает ребенок. Альтернативой вальпроату является леветирацетам, высоко эффективный при миоклонических приступах. При неклассифицированных дефектах метаболизма с эпилептической энцефалопатией имеет смысл пробное последовательное назначение в течение 3-5 дней пиридоксина, пиридоксальфосфата, биотина и фолиевой кислоты.

Ключевые слова

Дети, эпилепсия, эпилептические энцефалопатии, врожденные дефекты метаболизма, диагностика, лечение.

Статья поступила: 06.11.2015 г.; в доработанном виде: 20.01.2016 г.; принята к печати: 26.02.2016 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Белоусова Е. Д. Эпилепсия при врожденных дефектах метаболизма. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 55-61.

EPILEPSY IN INBORN ERRORS OF METABOLISM

Belousova E. D.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary

Epilepsy is a frequent and sometimes leading symptom in inborn errors of metabolism, especially in neonatal or infantile ones. Early myoclonic encephalopathy and myoclonus as a seizure type are the prototypes of epilepsy in inherited metabolic diseases. But clinical presentation also includes refractory neonatal seizures, Ohtahara syndrome, infantile spasms and progressive myoclonic epilepsy. Clinical manifestations seems to be similar in different etiology and in majority of cases look like unspecific epileptic encephalopathy. Selected treatable inborn errors of metabolism are

discussed alongside with diagnostic approach to inherited metabolic epilepsies. Probably it's better to avoid the treatment with valproic acid in clinical situations when etiology is unclear. Alternative use of levetiracetam is recommended. Besides the antiepileptic drugs we can also make pyridoxine, pyridoxal-5-phosphate and folic acid consequent trials for 3-5 days before our diagnostic quest succeed.

Key words

Children, epilepsy, inborn errors of metabolism, epileptic encephalopathies, clinical approach to.

Received: 06.11.2015; **in the revised form:** 20.01.2016; **accepted:** 26.02.2016.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Belousova E. D. Epilepsy in inborn errors of metabolism. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions. 2016; 1: 55-61 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: ebelousova@inbox.ru (Belousova E. D.).

Эпилепсия — частый симптом врожденных дефектов метаболизма, особенно тех, которые начинаются в неонатальном и младенческом возрасте. Она может быть первым, а иногда и ведущим симптомом заболевания. Иногда конкретный эпилептический синдром или тип эпилептического приступа помогают нам понять, с каким именно дефектом метаболизма мы столкнулись. То же самое можно сказать и об изменениях биохимических показателей, электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и МРТ головного мозга. В то же время очень многие врожденные дефекты метаболизма по клиническим проявлениям схожи друг с другом, и далеко не всегда мы можем выделить какие-то диагностически значимые специфические симптомы, способные указать на правильный диагноз. Большинство эпилепсий при врожденных дефектах метаболизма текут как эпилептические энцефалопатии. В целом ранняя миоклоническая энцефалопатия и миоклонии, как тип эпилептического приступа, ассоциированы с врожденными дефектами метаболизма. Но эпилепсия может также проявляться резистентными к терапии неонатальными судорогами, синдромом Отахара, инфантильными спазмами, а также фенотипом прогрессирующей миоклонус-эпилепсии. Понятно, что идентификация метаболического дефекта может привести к специфической терапии и именно поэтому необходима быстрая диагностика и раннее начало лечения. Но в обычной клинической неврологической практике это не всегда возможно в связи с необходимостью довольно сложного и дорогостоящего обследо-

вания. Уже до получения результатов исследований мы должны понимать, что выбор антиэпилептических препаратов (АЭП) при врожденных дефектах метаболизма должен проводиться с учетом потенциального токсического их действия при этих заболеваниях. В данной статье мы хотели бы остановиться на нескольких аспектах проблемы диагностики и лечения эпилепсии при врожденных дефектах метаболизма:

— Как выделить ребенка с врожденным дефектом метаболизма из общей группы эпилепсий?

— Можно ли по типу эпилептического приступа предположить, с каким врожденным дефектом метаболизма мы столкнулись?

— Могут ли нам что-нибудь подсказать в отношении этиологии изменения на ЭЭГ и МРТ головного мозга?

— Каковы симптомы отдельных метаболических эпилепсий, при которых существует специфическое лечение?

— Алгоритм обследования, назначения антиэпилептических и других препаратов у ребенка с эпилепсией, обусловленной врожденным дефектом метаболизма.

Как выделить ребенка с врожденным дефектом метаболизма из общей группы эпилепсий?

В анамнезе у такого ребенка нередко встречается семейная отягощенность по неврологическим заболеваниям и близкородственному браку. Может отмечаться патология неонатального периода — у ново-

рожденного с мышечной гипотонией возможны нарушения глотания и сосания с летаргией, дыхательными нарушениями и лактат-ацидозом, в классическом варианте — с эпилептическими приступами по типу миоклоний. При осмотре могут выявляться дисморфии, нейрокожные симптомы, макро- или микроцефалия, а также аномалии органа зрения, включая катаракту, нарушения слуха, кардиомиопатия, холестаза, дисфункция печени, кисты в почках. При этом тяжесть состояния ребенка невозможно объяснить тяжелым течением беременности и родов. Эпилептические приступы при врожденных дефектах метаболизма не чувствительны или мало чувствительны к АЭП.

Можно ли по типу эпилептического приступа или по эпилептическому синдрому предположить, с каким врожденным дефектом метаболизма мы столкнулись?

Иногда провоцирующие факторы приступов могут подсказать нам этиологию страдания. Так, гипогликемия в неонатальном периоде связана, как правило, с нарушениями β-окисления жирных кислот или гиперинсулинизмом. Фебрильные судороги могут быть началом гиперпролинемии 2-го типа, а судорожный фебрильный статус может быть проявлением болезни Менкеса [5]. Эпилепсия, текущая как ранняя миоклоническая эпилептическая энцефалопатия (дебют в первые дни жизни, миоклонии, вспышка-подавление на ЭЭГ), характерна для самых разных дефектов метаболизма, но чаще это симптом пиридоксиновой зависимости, глициновой энцефалопатии, дефицита пиридоксин-оксидазы и сульфит-оксидазы, врожденного недостатка транспорта глутамата и митохондриальных энцефалопатий [5]. Эпилепсия с инфантильными спазмами характерна для фенилкетонурии, различных митохондриальных нарушений, включая мутации NARP и нарушения обмена карнитина, дефицита 3-фосфоглицерат дегидрогеназы, пируват дегидрогеназы и аденилат циклазы, для неонатальной адренолейкодистрофии и для болезни Менкеса [5]. Атипичные абсансы характерны для дефицита GAMT, нарушений обмена мочевины, дефицита пируватдегидрогеназы и мутации GLUT1. Симптомкомплекс прогрессирующих миоклонус-эпилепсий (сочетание мио-

клоний и прогрессирующего когнитивного и двигательного регресса) встречается при дефиците сульфит оксидазы (в неонатальном периоде), дефиците биотинидазы (в младенчестве), цероидном липофусцинозе и атаксии — прогрессирующей миоклонус-эпилепсии (в позднем младенчестве), сиалидозе, болезни Унферрихта-Лундберга, Лафора, Гоше и Нимана-Пика (в подростковом возрасте), при митохондриальных заболеваниях — в любом возрасте. Фокальный миоклонический статус (*epilepsia partialis continua*) характерен для синдрома MERF, тяжелые повторные эпизоды генерализованного миоклонического статуса (иногда летальные) — для болезни Альперса [5].

Могут ли нам что-нибудь подсказать в отношении этиологии изменения на ЭЭГ и МРТ головного мозга?

Нейрорадиологические исследования при врожденных дефектах метаболизма далеко не всегда являются ключом к диагнозу. Изменения могут носить самый разнообразный характер — можно обнаружить пороки развития головного мозга, изменения плотности белого вещества, неспецифическую атрофию серого и белого вещества. В качестве характерных симптомов можно выделить повышения сигнала в базальных ядрах при болезни Лея и нейрорадиологическую картину ишемического инсульта, свойственную синдрому MELAS.

Несмотря на то, что отдельные авторы выделяют характерные для отдельных заболеваний и групп заболеваний ЭЭГ-паттерны [2] (см. табл. 1), в целом картина ЭЭГ довольно неспецифична. Такие межприступные паттерны как «вспышка-подавление» и гипсаритмия встречаются при большом числе врожденных дефектов метаболизма и не являются «ключом» к диагностике конкретного заболевания [2].

Отдельные метаболические эпилепсии, при которых существует специфическое лечение

Ниже мы останавливаемся на краткой характеристике только тех дефектов метаболизма, при которых эпилепсия является ведущим симптомом, и метаболическая терапия которых приводит либо к исчезновению, либо к существенному облегчению течения эпилепсии.

ЭЭГ-паттерн	Заболевание
Ритм «расчески»	Болезнь кленового сиропа, пропионовая ацидемия
Быстрые центральные спайки	Болезнь Тея-Сакса, дефицит биотинидазы
Ритмичные вертекс-позитивные спайки	Сиалидоз
«Vanishing» ЭЭГ (с угасанием основной биоэлектрической активности)	Инфантильный цероидный липофусциноз
Высокоамплитудная (16-24 Гц) активность	Инфантильная нейроаксональная дистрофия
Гигантские соматосенсорные вызванные потенциалы	Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии
Значительная фотосенситивность	Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии
Низкоамплитудное замедление и мультифокальные разряды	Нарушения цикла мочевины

Таблица 1. ЭЭГ-паттерны, характерные для отдельных заболеваний и групп заболеваний [2].

Нарушения обмена биотина возникают при генетически детерминированном снижении активности двух ферментов — биотинидазы и синтетазы голокарбоксилаз. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Симптомы появляются в неонатальном или младенческом возрасте. Типичен симптомокомплекс «вялого ребенка» в сочетании с кожными проявлениями и эпилептическими приступами. Кожные проявления в виде дерматита и алопеции развиваются раньше, чем приступы. Эпилептические приступы могут протекать как инфантильные спазмы, но чаще всего это — миоклонии [1,8]. Позже становятся очевидными задержка развития, снижение слуха и атаксия. Существуют и редкие атипичные варианты с развитием в более позднем возрасте, со слабостью в конечностях, парезами и скотомами. Диагноз ставится на основании обнаружения снижения или отсутствия активности биотинидазы в сыворотке крови (норма 4,40-12 нмоль/мин/мл). Как частичный дефицит оценивается снижение активности на 20-30% от нормативных показателей, как тяжелый — снижение менее 10% от нормальной активности фермента. Возможна молекулярно-генетическая диагностика — определение мутаций в гене HLCS при дефиците голокарбоксилаз и в гене *BTB* при дефиците биотинидазы [9]. Приступы быстро реагируют на назначение биотина в суточной дозе от 10 до 30 мг. Своевременное лечение биотином предотвращает развитие или прогрессирование симптомов (задержки развития, потери слуха и остроты зрения), а также способствует купированию приступов. Препарат принимается пожизненно: в тяжелых случаях в суточной дозе 5-10 мг, при частичном дефиците активности фермента — 1-5 мг в сутки [8].

Пиридоксин-зависимая эпилепсия — аутосомно-рецессивное заболевание, которое возможно встречается чаще, чем описывалось раньше. Предполагается, что его распространенность составляет 1:20000 новорожденных [12]. Характерно начало приступов либо в первые часы после рождения, либо в первые два месяца жизни. В дальнейшем заболевание течет как эпилептическая энцефалопатия. В классическом варианте пациент с пиридоксин-зависимой эпилепсией — это возбужденный новорожденный с нарушением сна и аномальными движениями глаз. У него отмечаются повторные фокальные моторные, генерализованные тонические и миоклонические приступы, позже могут развиваться и инфантильные спазмы. Если ребенку не проводится лечение пиридоксином, он может погибнуть от эпилептического статуса или дать в дальнейшем развитие умственной отсталости и детского церебрального паралича. Раннее лечение может уменьшить степень двигательных и психических нарушений. Есть и атипичные случаи с более поздним началом и с первоначальной чувствительностью к противосудорожной терапии. ЭЭГ не имеет специфических характеристик, могут фиксироваться любые изменения от «вспышки-подавления»

до нормальной межприступной ЭЭГ. Также нет специфического паттерна на МРТ головного мозга, описаны различные степени церебральной атрофии у пациентов, которые не получают лечения [12].

Диагностика основывается на пробе с пиридоксином, который применяется в течение нескольких дней. Если приступы повторные, но короткие, то пиридоксин назначается перорально до 30 мг на 1 кг веса в сутки. Эффект наблюдается в сроки от 3-го до 7-го дня. Если приступы тяжелые и протекают статусно, то пиридоксин вводится внутривенно в суточной дозе от 20 до 100 мг на 1 кг веса. В условиях реанимации могут применяться и более высокие дозы, но они чреваты угнетением центральной нервной системы. Эффект наступает быстро — у некоторых пациентов в течение нескольких минут. В дальнейшем суточные дозы пиридоксина от 50 до 200 мг (в 1 или 2 приема) в состоянии предотвратить повторные приступы. По мере роста ребенка дозу можно не увеличивать, и постепенно она снижается до 15-20 мг на 1 кг веса. Дозу можно увеличивать во время инфекций [12]. Часть пациентов наряду с пиридоксином все-таки продолжают получать и противосудорожную терапию. С целью подтверждения диагноза проводится молекулярная диагностика с определением мутаций в гене *ALDH7A1*, кодирующим белок антиквитин.

Пиридоксальфосфат-зависимые судороги — также аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *PNPO*. По течению заболевание похоже на пиридоксин-зависимую эпилепсию с ранним (иногда пренатальным) началом судорог и отсутствием эффекта от АЭП. Наряду с приступами у ребенка отмечаются аномальные движения глаз и гримасы. Могут регистрироваться «вспышка-подавление» на ЭЭГ, а на МРТ — атрофия серого вещества и нарушения миелинизации белого вещества. Введение пиридоксина неэффективно, но оказывает эффект пероральное назначение пиридоксальфосфата 30-50 мг на 1 кг веса в сутки (суточную дозу необходимо делить на 4-6 приемов). Если ребенок не получает специфической терапии, то он либо погибает, либо в дальнейшем у него развивается тяжелый двигательный и интеллектуальный дефицит [6].

Необходимо упомянуть и судороги, чувствительные к фолиевой кислоте, обусловленные мутацией в гене *FOLR1*, хотя они достаточно неполно описаны в доступной литературе. К 2014 г. было описано всего 10 таких пациентов [6]. Считаются аллельными по отношению к пиридоксин-зависимым судорогам, поэтому часть пациентов чувствительна и к пиридоксину. Приступы развиваются в первые пять дней жизни, заболевание течет как эпилептическая энцефалопатия. Кроме эпилепсии у пациентов отмечаются задержка психического и моторного развития, атаксия и черты аутизма. На ЭЭГ обнаруживается мультифокальная эпилептиформная активность, на МРТ головного мозга — задержка миелинизации белого

Материалы форума

вещества и значительная атрофия мозжечка. Фолиевая кислота по 2,5 мг 2 раза в день способствует улучшению состояния ребенка [3,11].

К частично курабельным метаболическим эпилепсиям с ранним началом относят и *дефицит транспортера глюкозы, тип I (GLUT1)*. Частота заболевания в популяции неизвестна, оно обусловлено мутациями в гене SCL2A1, локализованном на 1p35-31.3. Характерно раннее начало (в среднем около 1 года) и резистентность развивающейся эпилепсии. Приступы в младенческом возрасте чаще миоклонические, в более старшем возрасте — генерализованные тонико-клонические, абсансы, парциальные, миоклонические и астатические. У пациентов, получающих только АЭП, развивается микроцефалия и задержка развития, атаксия и па-

роксизмальные движения (описаны опсоклонус, хореоатетоз, миоклонус), спастичность или, наоборот, снижение мышечного тонуса. Предполагается, что один из фенотипов заболевания — альтернирующая гемиплегия. Картина ЭЭГ не специфична, на МРТ описывается снижение миелинизации белого вещества и негрубая атрофия коры. Заболевание диагностируется на основании обнаружения снижения глюкозы в ликворе до 40 мг/дл при нормальных показателях глюкозы в крови. Мы упоминаем здесь это состояние, так оно хорошо лечится с помощью кетогенной диеты. Ответ на кетогенную диету быстрый и драматический, кетогенная диета проводится длительно вплоть до подросткового возраста. Сообщается о том, что при этом заболевании нежелательно применение фенобарбитала, валь-

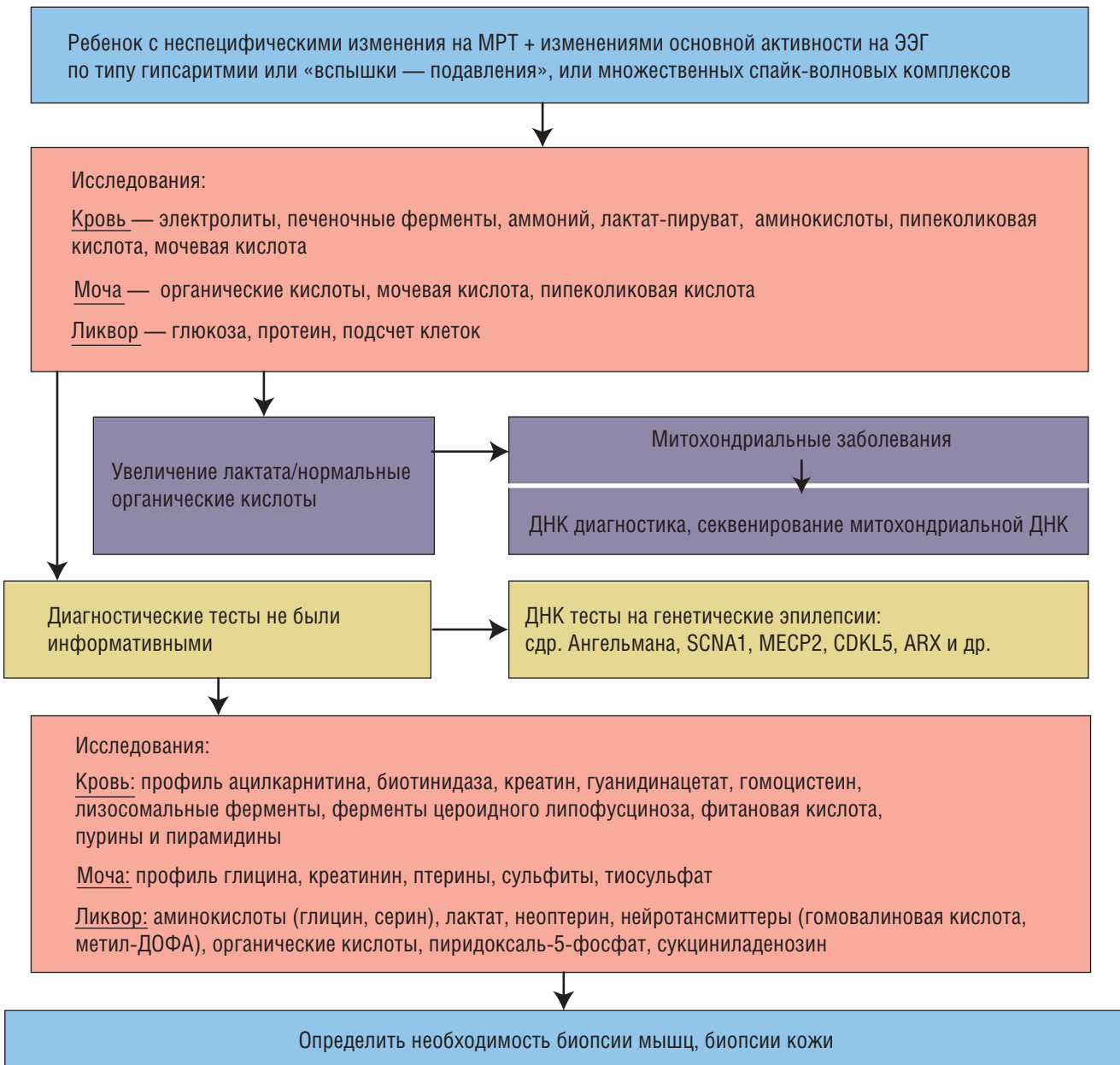


Рисунок 1. Диагностический алгоритм обследования ребенка с эпилепсией, если она может быть обусловлена врожденным дефектом метаболизма ([11] в модификации).

проата и бензодиазепинов, а ацетазоламид, наоборот, может помочь в отношении эпилептического и неэпилептического миоклонуса, а также в отношении нарушений движения [4].

Алгоритм обследования ребенка с эпилепсией, предположительно обусловленной врожденным дефектом метаболизма

В первую очередь исключаются неметаболические причины эпилепсии с ранним началом — гипоксически-ишемические энцефалопатии новорожденных, нейроинфекции, нейрокожные болезни, нарушения обмена электролитов (гипогликемия, гипокальциемия) и др. На этом этапе обследования закономерно обследование на наличие инфекций, в т.ч. внутриутробных, проведение люмбальной пункции, МРТ головного мозга и ЭЭГ, а также биохимия крови с определением электролитов. Дальнейший алгоритм поиска причины эпилепсии приводят A. L. Pinto and P. L. Pearl (2013) (см. рис. 1) [10].

Из рисунка 1 следует, что подозрение на врожденный дефект метаболизма запускает целый каскад лабораторных исследований, которые должны завершаться молекулярной диагностикой конкретного заболевания. Но клинически эти состояния чрезвычайно схожи и почти все текут однотипно — с частыми приступами, с регрессом развития ребенка и с частыми разрядами на ЭЭГ, то есть как эпилептические энцефалопатии. Именно поэтому профессором Е. Л. Дадали была разработана отдельная диагностическая панель, направленная на диагностику мутаций в генах, вызывающих ранее развитие эпилепсии. Диагностическая панель позволяет определить мутации более чем в 400 генах, включая и гены, ответственные за развитие врожденных дефектов метаболизма. Применение этой панели, а также в некоторых случаях экзомного секвенирования, может существенно улучшить диагностику врожденных дефектов метаболизма, протекающих с эпилепсией.

Отдельные вопросы лечения

Диагностический поиск этиологии может затянуться на несколько месяцев. Что может сделать невролог в ситуации неопределенного нозологического диагноза? Ведь родители больного ребенка ожидают от него не только назначения обследований, но и какой-то реальной терапевтической помощи. Для невролога принципиально важно не пропустить курабельные врожденные дефекты метаболизма, основным симптомом которых является эпилепсия. Позднее (месяцы и, иногда, годы после рождения) назначение специфических препаратов (биотина, пиридоксина, пиридоксальфосфата и фолиевой кислоты) не способно предотвратить формирование стойкого неврологического дефицита. В то же время их пробное применение в течение 3-5 дней вызывает быстрое прекращение судорог и регресс неврологической симптоматики при условии, что выбран кон-

кретный препарат для устранения специфического дефекта. Поэтому большинство специалистов по врожденным нарушениям метаболизма советуют эмпирическое последовательное применение этих препаратов в лечебных дозах, если диагностирована эпилептическая энцефалопатия, и есть предположение, что она носит метаболический характер. Другим аспектом терапии является осторожное назначение вальпроата в качестве противосудорожного препарата. Возможно, следует избегать назначения вальпроата в тех ситуациях, когда врач точно не знает, какой врожденный дефект метаболизма имеется у ребенка. При приеме вальпроата может нарушаться цикл мочевины, что влечет за собой развитие гипераммониемии, сонливости и даже комы [2]. Вальпроат может способствовать ухудшению течения нарушений β-окисления жирных кислот, синдрома MELAS и POLG-мутаций [7]. При врожденных дефектах метаболизма назначение вальпроата требует мониторинга функций печени, так как самый большой риск связан с развитием острой печеночной недостаточности. Группой риска являются дети до двух лет с задержкой развития и эпилепсией, резистентной к противосудорожным препаратам, а также дети с мутациями POLG [7]. Проблема заключается в том, что многие пациенты к моменту возникновения подозрения на врожденный дефект метаболизма уже получают вальпроат. Если назначение вальпроата не вызвало ухудшения состояния пациента, то его можно рекомендовать и в дальнейшем, мониторируя печеночные ферменты [5]. Альтернативой вальпроату является леветирацетам, который показал свою высокую эффективность при миоклонических приступах и лучше переносится при врожденных дефектах метаболизма [5].

Выводы

1. Большинство эпилепсий при врожденных дефектах метаболизма текут как эпилептические энцефалопатии.
2. Ранняя миоклоническая энцефалопатия и миоклонии, как тип приступа, ассоциированы с врожденными дефектами метаболизма. Но эти заболевания могут проявляться и резистентными к терапии неонатальными судорогами, синдромом Отахара, инфантильными спазмами, прогрессирующими миоклонус-эпилепсиями.
3. Возможно, следует избегать назначения вальпроата в тех ситуациях, когда мы не знаем, каким врожденным дефектом метаболизма страдает ребенок. Альтернативой вальпроату является леветирацетам, который высоко эффективен при миоклонических приступах.
4. При неклассифицированных дефектах метаболизма с эпилептической энцефалопатией имеет смысл пробное последовательное назначение в течение 3-5 дней пиридоксина, пиридоксальфосфата, биотина и фолиевой кислоты.

Литература:

1. Михайлова С. В., Захарова Е. Ю., Ильина Е. С., Петрухин А. С. Диагностика и лечение недостаточности биотинидазы у детей раннего возраста. *Лечащий врач*. 2005; 6: 79-82.
2. Alduligan M. S., Pearl P. L. Electroencephalography in the Metabolic Epilepsies. In *Inherited Metabolic Epilepsies*. New York. 2013; 39-68.
3. Al-Baradie R. S., Chaudhary M. W. Diagnosis and management of cerebral folate deficiency. A form of folinic acid-responsive seizures. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014 Oct; 19 (4): 312-6.
4. Anheim M., Maillart E.,

- Vuillaumier-Barrot S. et al. Excellent response to acetazolamide in a case of paroxysmal dyskinesias due to GLUT1-deficiency. *J Neurol*. 2011; 258: 316-1.
5. Bahi-Buisson N., Dulac O. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Handb Clin Neurol*. 2013; 111: 533-41.
6. Gospe SM Jr. Natural history of pyridoxine-dependent epilepsy: tools for prognostication. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Sep; 54 (9): 781-2.
7. Kossak B. D., Schmidt-Sommerfeld E., Schoeller D. A., Rinaldo P., Penn D., Tongsgard J. H. Impaired fatty acid oxidation in children on valproic acid and the effect of L-carnitine. *Neurology*. 1993 Nov; 43 (11): 2362-8.

8. Küry S., Ramaekers V., Bézieau S., Wolf B. Clinical utility gene card for: Biotinidase deficiency *European Journal of Human Genetics*. Eur J Hum Genet. 2015 Nov 18; doi: 10.1038/ejhg.2015.246.
9. OMIM. Режим доступа: <http://omim.org/entry/609019>. Дата обращения: 10.10.15.
10. Pinto A. L., Pearl P. I. Clinical Approach in Inherited Metabolic Epilepsies. In *Inherited Metabolic Epilepsies*. NY. 2013; 335-337.
11. Sidney M. Gospe, Jr. Neonatal epileptic encephalopathies. *Chang Gung Med J*. 2010; 33 (1): 29-32.
12. van Karnebeek C. D., Jaggamantri S. Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Feb; 17 (2): 335.

References:

1. Mikhailova S. V., Zakharova E. Yu., Il'ina E. S., Petrukhin A. S. *Lechashchii vrach*. 2005; 6: 79-82.
2. Alduligan M. S., Pearl P. L. Electroencephalography in the Metabolic Epilepsies. In *Inherited Metabolic Epilepsies*. New York. 2013; 39-68.
3. Al-Baradie R. S., Chaudhary M. W. Diagnosis and management of cerebral folate deficiency. A form of folinic acid-responsive seizures. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014 Oct; 19 (4): 312-6.
4. Anheim M., Maillart E., Vuillaumier-Barrot S. et al. Excellent response to acetazolamide in a case of paroxysmal

- dyskinesias due to GLUT1-deficiency. *J Neurol*. 2011; 258: 316-1.
5. Bahi-Buisson N., Dulac O. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Handb Clin Neurol*. 2013; 111: 533-41.
6. Gospe SM Jr. Natural history of pyridoxine-dependent epilepsy: tools for prognostication. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Sep; 54 (9): 781-2.
7. Kossak B. D., Schmidt-Sommerfeld E., Schoeller D. A., Rinaldo P., Penn D., Tongsgard J. H. Impaired fatty acid oxidation in children on valproic acid and the effect of L-carnitine. *Neurology*. 1993 Nov; 43 (11): 2362-8.
8. Küry S., Ramaekers V., Bézieau S., Wolf B. Clinical utility gene card for:

- Biotinidase deficiency *European Journal of Human Genetics*. Eur J Hum Genet. 2015 Nov 18; doi: 10.1038/ejhg.2015.246.
9. OMIM. URL: <http://omim.org/entry/609019>. Accessed: 10.10.15.
10. Pinto A. L., Pearl P. I. Clinical Approach in Inherited Metabolic Epilepsies. In *Inherited Metabolic Epilepsies*. NY. 2013; 335-337.
11. Sidney M. Gospe, Jr. Neonatal epileptic encephalopathies. *Chang Gung Med J*. 2010; 33 (1): 29-32.
12. Van Karnebeek C. D., Jaggamantri S. Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Feb; 17 (2): 335.

Сведения об авторе:

Белюсова Елена Дмитриевна — д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации. Отдел психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. Н. Пирогова» Минздрава РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(499)4833086. E-mail: ebelousova@inbox.ru.

About the author:

Belousova Elena Dmitrievna — MD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation. Department psychoneurology Epileptology and Research Clinical Institute of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel.: +7(499)4833086. E-mail: ebelousova@inbox.ru.