

DOI 10.58351/2949-2041.2025.21.4.003

Никитина Вероника Владленовна,

д.м.н., доцент по нервным болезням, доцент кафедры неврологии и мануальной медицины факультета повышения образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета

имени И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9582-8019>,

e-Library SPIN код ABC-9426-0109, AuthorID: 395578

Nikitina Veronika Vladlenovna, Grand PhD in (Medical) sciences,

docent for nervous system, docent of neurology and manual medicine

of the faculty of advanced education of I.P. Pavlov First

St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9582-8019>,

e-Library SPIN code 9426-0109

Гусева Виталина Романовна,

Студентка, Частного Образовательного Учреждения

Высшего Образования Санкт-Петербургский

Медико-Социальный Институт, Санкт-Петербург,

ORCID_ID: <https://orcid.org/0000-0001-7139-0593>

Guseva Vitalina Romanovna, student of a Private educational

Institution of Higher Education Saint Petersburg

Medical and Social Institute, Saint Petersburg,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7139-0593>

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ.

ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ.

METABOLIC EPILEPSY.

PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS, THERAPY.

Аннотация. Эпилептические припадки являются самым частым клиническим проявлением метаболической эпилепсии. Нейрометаболические, митохондриальные, нарушения в головном мозге у пациентов с эпилепсией регистрируются с помощью неврологического, нейрофизиологического, нейровизуализационного исследований. В настоящее время продолжается применение современных противоэпилептических препаратов у пациентов.

Abstract: Epileptic seizures are the most common clinical manifestation of metabolic epilepsy. Neurometabolic, mitochondrial, and brain disorders in patients with epilepsy are recorded using neurological, neurophysiological, and neuroimaging studies. Currently, the use of modern antiepileptic drugs in patients continues.

Ключевые слова: метаболическая эпилепсия, вигабатрин, пиридоксин.

Keywords: metabolic epilepsy, vigabatrin, pyridoxine.

Введение. Метаболический гомеостаз и функции мозга следует рассматривать как взаимодействие между структурами мозгового кровообращения, глией и нейронами. Клеточный метаболизм мозга является одним из наиболее важных биологических процессов, в рамках которого возникают эпилептические припадки у пациентов с метаболической эпилепсией [13]. Действительно, без фундаментальных субстратов, ферментов и биохимических путей, которые в совокупности составляют метаболический гомеостаз или нарушения в мозге, как нормальная, так и аномальная активность нейронов и глии была бы невозможна. В последние годы это представление было дополнено фундаментально-трансляционными исследованиями, а также исследованиями на людях, раскрывающими метаболические основы возникновения приступов и эпилептогенеза.



Материалы и методы. Митохондриальные заболевания составляют 1:4000 у родившихся, являются одной из наиболее распространенных наследственных заболеваний у взрослых. Примерно четверть пациентов с митохондриальными заболеваниями страдают эпилепсией [3, 4]. Эпилепсия у этих пациентов часто протекает тяжело и устойчива к обычным противосудорожным препаратам. Авторы исследования разработали модель митохондриальной эпилепсии с использованием срезов мозга крыс-самцов линии Вистар в возрасте 10-12 недель путем применения астроцитарно-специфического ингибитора аконитазы, фторцитрата, в сочетании с ингибиторами митохондриального дыхания, ротеноном и цианистым калием. Модель была надежной и продемонстрировала как фактическую, так и прогностическую валидность, давала представление о том, как астроциты управляют возникновением припадков при митохондриальной эпилепсии. При использовании экспериментальной модели была дана оценка роли астроцитов, ГАМК-глутамат-глутаминового цикла в формировании судорог. Примечательно, что глутамин, по-видимому, является важной молекулой-посредником между нейрональным и астроцитарным компартментами в регуляции ГАМКергического ингибирующего влияния, дефицит глутаминсинтетазы является важным патогенетическим процессом для возникновения судорог как в экспериментальной модели среза мозга, так и в невропатологическом исследовании пациентов. Для определения метаболических нарушений, концентрации аминокислот в срезах мозга крыс использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, газохроматографической масс-спектрометрии [8]. Больным с митохондриальными заболеваниями с эпилепсией выполнялась конфокальная лазерная сканирующая микроскопия, иммуногистохимическое исследование, полученных при биопсии структур мозга. Области очагового некроза нейронов были выявлены в проекции затылочных долей мозга у 40 % пациентов с митохондриальным заболеванием. У других 60 % больных с митохондриальным заболеванием наблюдалась более диффузная потеря нейрональных клеток и атрофия кортикальных структур коры мозга. Склероз гиппокампа был очевиден у пациентов с височной эпилепсией. Эти данные указывают на нарушения глутаматно-ГАМК-глутаминового цикла, снижение цикличности глутамат-глутамина у пациентов митохондриальными заболеваниями с эпилепсиями. Термин "глутамат-глутаминовый цикл" применяется в течение нескольких последних лет [15]. Действительно, независимо от фактических провоцирующих событий или причин, эпилептическая активность характеризуется порочным кругом метаболических нарушений и эксайтотоксического повреждения мозга, что еще больше усугубляет фундаментальные механизмы, которые порождают aberrантную возбудимость и нестабильность структур мозга [9]. Энергетические потребности функционирования мозга большие и непрерывные. Нейрометаболическая дисфункция структур мозга является ключевым патофизиологическим феноменом у больного с метаболической эпилепсией. Кроме того, нейрометаболическая дисфункция митохондрий, внутриклеточных органелл обладает многими самораспространяющимися проявлениями, типичными для эпилептогенеза. Нейрометаболические, митохондриальные, нарушения в головном мозге у пациентов с эпилепсией зафиксированы при неврологическом, нейрофизиологических, нейровизуализационных исследованиях. В частности, устанавливался интракраниальный катетер вместе с внутричерепными электродами для ЭЭГ для осуществления микродиализа для определения концентрации нейротрансмиттеров, таких как глутамат и ГАМК у бодрствующих пациентов с рефрактерной к противосудорожным препаратам эпилепсией [15]. В свою очередь, астроциты мозга продуцируют глутамин, который попадает в нейроны для использования в качестве предшественника синтеза либо глутамата, либо ГАМК. В настоящее время продолжаются исследования в области нейробиологии, направленные на определение функциональных ролей различных структур этого цикла. Описанные выше механизмы в значительной степени поддерживают метаболическую и митохондриальную основу эпилепсии. Метаболическая эпилепсия у людей обычно может быть связана с врожденными нарушениями обмена веществ, которые обычно проявляются в раннем детском возрасте. Классическим примером является



пиридоксинзависимая эпилепсия, которая проявляется рецидивирующими, невосприимчивыми к лекарствам неонатальными припадками и возникает из-за наследственных нарушений катаболизма лизина [2]. Применение пиридоксина в терапевтических дозах способствует регрессу клинических проявлений пиридоксинзависимой эпилепсии у больных. Дефицит пиридоксина нарушает функцию пиридоксаль-5'-фосфата, активной формы витамина В6, кофермента, необходимого для синтеза и метаболизма аминокислот. Дефицит пиридоксаль-5'-фосфата, таким образом, приводит к снижению концентрации ГАМК в головном мозге, что является одним из основных патогенных механизмов метаболической эпилепсии [13]. Одной из тяжелых форм метаболической эпилепсии является пиридоксинзависимая эпилепсия с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся неонатальными судорогами, резистентными к стандартной противосудорожной терапии, и терапевтическим ответом на введение фармакологических доз витамина В6 [1]. Витамин В6-зависимые эпилепсии включают поддающиеся лечению заболевания, реагирующие на пиридоксин или пиридоксаль-5'-фосфат вызываемые мутациями гена ALDH7A1, дефицитом пиридокс (ам)ин 5'-фосфатоксидазы (ПФО), дефицитом пиридоксаль-5'-фосфатсвязывающего белка, гиперпролинемия II типа и гипофосфатазия, а также дефекты синтеза гликозилфосфатидилинозитола. [1, 7]. Альфа-аминоадипиновая полуальдегиддегидрогеназа (также известная как ALDH7A1 или антиквитин, АТQ) кодируется геном ALDH7A1 или АТQ, и ее функция заключается в катаболизме лизина. Дефицит ПФО наследуется аутосомно-рецессивным путем, характеризующийся эпилептическими припадками, когнитивными нарушениями, диффузной мышечной гипотонией у пациентов. Диагностика этого расстройства осуществляется у пациентов с резистентными формами эпилепсии к противосудорожным препаратам путем определения уровня пиридоксаль-5'-фосфат в крови, молекулярно-генетического исследования. Независимо от возраста возникновения у пациентов судорог, показано пожизненное лечение витамином В6 – пиридоксаль-5'-фосфат – примерно в 60% и пиридоксином – примерно у 40% случаев. Эти лекарственные препараты обычно назначаются перорально, 4-6 раз в день [10]. PLP-связывающий белок играет важную роль в выработке витамина В6 в организме. Потеря этого белка в таких организмах, как *Escherichia coli* и у человека, нарушает метаболизм витамина В6 накапливает и индуцирует внутриклеточное накопление ПФО [6]. Гиперпролинемия II типа – это наследственное метаболическое заболевание, обусловленное генетическими мутациями в гене ALDH4A1, приводящие к нарушению метаболизма Δ-1-пирролин-5-карбоксилатдегидрогеназы, пролина, глутаминовой кислоты, пиридоксаль-5'-фосфата, метаболической эпилепсии у пациентов с дебютом в раннем детском возрасте. Гипофосфатазия – наследственное заболевание, вызываемое низкой активностью тканевой неспецифической щелочной фосфатазы. Снижение активности щелочной фосфатазы приводит к нарушению метаболизма пиридоксаль-5'-фосфата, неорганического пирофосфата и фосфоэтаноламина, метаболической эпилепсии, рахитоподобным изменениям костей, мочекаменной болезни [12]. Лечение состоит из патогенетической заместительной ферментной терапии препаратом асфотаза альфа. Асфотаза альфа изменила прогноз заболевания у больных. После терапии у пациентов отмечаются уменьшения деформации костей за счет их минерализации, мышечной слабости, улучшения функции легких.

Заключение. Однако, появляются доказательства того, что первичные нарушения клеточного и/или митохондриального метаболизма, кровообращения в мозге могут приводить к возникновению рецидивирующих судорожных припадков. Первичные дефекты в генах, кодирующих митохондриальные белки, ферменты, могут приводить к возбудимости нейронов и клеток глии мозга [13]. Фундаментальные и трансляционные исследования показывают, что взаимосвязи между метаболизмом мозга и эпилептическими припадками являются сложными и двунаправленными, создавая порочный круг, который усугубляет тяжелые последствия припадков. Методы лечения, основанные на метаболизме, такие как кетогенная диета с высоким содержанием жиров, предотвращающая судороги, стали общепринятыми, а



метаболические субстраты и ферменты стали привлекательными молекулярными мишенями для первичной и вторичной профилактики судорог. Независимо от этиологии эпилепсии, существует высокая потребность в энергии для предотвращения возникновения судорог (иктогенеза), обеспечения энергией для поддержания длительной судорожной активности, а также для восстановления после судорог и устранения повреждений [13] Действительно, без достаточного количества АТФ – универсальной энергии жизнедеятельности, вырабатываемой в основном митохондриями клеток головного мозга экспериментальных животных – было бы невозможно восстановить функционирование головного мозга, необходимые для обеспечения эпилептиформной активности [5, 11] По нашему мнению, авторов других научных исследований наиболее эффективным для физиологического функционирования головного мозга являются функционирующие метаболические митохондриальные процессы, приводящие в действие окислительное фосфорилирование в нейронах и астроцитах. Таким образом, метаболические методы лечения, такие как кетогенная диета, которые увеличивают поступление в мозг топлива в виде кетоновых тел, уникально подходят для предотвращения судорог и содействия восстановлению после припадка. Метаболические основы эпилепсии дают рациональное объяснение патогенезу и метаболической терапии синдромов и множеству симптомов пациентов с эпилепсией. При лечении метаболической эпилепсии применяется вигабатрин, который нацелен как на переносчики ГАМК, так и на фермент, метаболизирующий ГАМК, ГАМК-трансаминазу, что является доказательством принципа использования систем цикличности метаболизма нейромедиаторов в качестве фармакологических мишеней [14] Однако, что касается транспорта и метаболизма глутамата, таких препаратов разработано не было.

Список литературы:

1. Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Лукьянова Е. Г., Осипова К.В., Айвазян С.О., Притыко А. Г. Мутация в гене ALDH7A1 у пациента с пиридоксин-зависимой неонатальной эпилептической энцефалопатией: клинический случай. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (1): 70-78. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.70-78.
2. Bouchereau J., Schiff M. Inherited Disorders of Lysine Metabolism: A Review. J Nutr. 2020;150 (Suppl 1):2556S-2560S. doi: 10.1093/jn/nxaa112.
3. Chan F., Lax N.Z., Voss C.M., Aldana B.I., Whyte S., Jenkins A., Nicholson C., Nichols S., Tilley E., Powell Z., Waagepetersen H.S., Davies C.H., Turnbull D.M., Cunningham M.O. The role of astrocytes in seizure generation: insights from a novel in vitro seizure model based on mitochondrial dysfunction. Brain. 2019;142 (2):391-411. doi: 10.1093/brain/awy320.
4. Gorman G.S., Schaefer A.M., Ng Y., Gomez N., Blakely E.L., Alston C.L., Feeney C., Horvath R., Yu-Wai-Man P., Chinnery P.F., Taylor R.W., Turnbull D.M., McFarland R. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. Ann Neurol. 2015;77 (5):753-9. doi: 10.1002/ana.24362.
5. Hall C.N., Klein-Flügge M.C., Howarth C., Attwell D. Oxidative phosphorylation, not glycolysis, powers presynaptic and postsynaptic mechanisms underlying brain information processing. J Neurosci. 2012;32 (26):8940-51. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0026-12.2012.
6. Ito T., Ogawa H., Hemmi H., Downs D.M., Yoshimura T. Mechanism of Pyridoxine 5'-Phosphate Accumulation in Pyridoxal 5'-Phosphate-Binding Protein Deficiency. J Bacteriol. 2022;204 (3):e0052121. doi: 10.1128/JB.00521-21.
7. Merx J., van Outersterp R.E., Engelke U.F.H., Hendriks V., Wevers R.A., Huigen M.C.D.G., Waterval H.W.A.H., Körver-Keularts I.M.L.W., Mecinović J., Rutjes F.P.J.T., Oomens J., Coene K.L.M., Martens J., Boltje T.J. Identification of Δ -1-pyrroline-5-carboxylate derived biomarkers for hyperprolinemia type II. Commun Biol. 2022;5 (1):997. doi: 10.1038/s42003-022-03960-2
8. McNair L.F., Kornfelt R., Walls A.B., Andersen J.V., Aldana B.I., Nissen J.D., Schousboe A., Waagepetersen HS. Metabolic Characterization of Acutely Isolated Hippocampal and Cerebral Cortical Slices Using [U-13C]Glucose and [1,2-13C]Acetate as Substrates. Neurochem Res. 2017;42 (3):810-826. doi: 10.1007/s11064-016-2116-5.



9. Pan J.W., Williamson A., Cavus I., Hetherington H.P., Zaveri H., Petroff O.A., Spencer D.D. Neurometabolism in human epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 3 (0 3):31-41. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01508.x.
10. Plecko B., Mills P. PNPO Deficiency. 2022 Jun 23. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
11. Rangaraju V., Calloway N., Ryan T.A. Activity-driven local ATP synthesis is required for synaptic function. *Cell*. 2014;156 (4):825-35. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.042.
12. Reis F.S., Lazaretti-Castro M. Hypophosphatasia: from birth to adulthood. *Arch Endocrinol Metab*. 2023;67 (5):e000626. doi: 10.20945/2359-3997000000626.
13. Rho J.M., Boison D. The metabolic basis of epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2022;18 (6):333-347. doi: 10.1038/s41582-022-00651-8.
14. Sarup A., Larsson O.M., Schousboe A. GABA transporters and GABA-transaminase as drug targets. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2003;2 (4):269-77. doi: 10.2174/1568007033482788. PMID: 12871037.
15. Sonnewald U., Schousboe A. Introduction to the Glutamate-Glutamine Cycle. *Adv Neurobiol*. 2016;13:1-7. doi: 10.1007/978-3-319-45096-4_1.

