

СУДОРОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ НАРУШЕНИЯХ МЕТАБОЛИЗМА

Колубаева Е.Ю., Ярмыш Н.В., ХНМУ, кафедра биохимии

Эпилепсия – это общее заболевание с ранним началом и выраженной задержкой психомоторного развития. Хотя врожденные нарушения метаболизма встречаются достаточно редко, чтобы их можно было рассматривать как причину развития эпилепсии, судорожные приступы являются частыми симптомами метаболических нарушений.

Митохондриальная эпилепсия. В периоде новорожденности и детском возрасте эпилепсия выявляется в 20–60% случаев всех митохондриальных нарушений. Снижение продукции АТФ, вызывает неустойчивый мембранный потенциал и судорожную готовность нервной системы, потому что около 40% нейронов нуждаются в Na-K-АТФазе в процессе продукции АТФ и для сохранения мембранного потенциала. Одна из мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК) обуславливает миоклоническую эпилепсию с прерывистыми красными волнами (МЭПКВ), с поврежденным кальциевым обменом, ведущим к повышенной судорожной готовности.

Нарушение метаболизма креатина. Нарушения метаболизма креатина включают в себя три различных дефекта: нарушение транспорта креатина в головной мозг из-за нарушения сцепленного транспортера креатина, нарушение синтеза креатина при дефектах ГАМТ (гуанидинацетатметилтрансфераза) и АГАТ (аргининглицин-амидинтрансфераза). Только дефицит ГАМТ постоянно ассоциируется с эпилепсией, которая резистентна к общепринятому лечению. Назначение добавок с креатином часто приводит к улучшению состояния.

Дефицит глут-1. Нарушение транспорта глюкозы в мозг через кровь обусловлено мутацией доминантного гена транспортера глюкозы 1 (ГЛУТ-1). Этот диагноз следует подозревать, если обнаружен сниженный уровень глюкозы в крови ($< 0,46$). Диагноз должен быть подтвержден исследованием транспорта глюкозы через мембрану эритроцита (эритроциты переносят также транспортер глюкозы) и анализом генных мутаций. Лечение целесообразно и включает в себя кетогенную диету, так как кетоновые тела являются альтернативной энергетических субстратов для мозга.

Нарушение обмена аминокислот. У детей, больных фенилкетонурией, эпилептические приступы появляются в 40–60% случаев. Синдром Веста с гипсаритмией и инфантильными судорогами является наиболее частым синдромом у новорожденных, который полностью регрессирует при назначении симптоматической терапии. Судороги могут сопровождаться болезнью «кленового сиропа» в неонатальном периоде.

Нарушение обмена органических кислот. Чаще всего судорожные приступы наблюдаются при метилмалоновой ацидемии и пропионовой ацидемии. При глутаровой ацидурии 1 типа приступы могут развиваться в остром случае, но они проходят после начала адекватного лечения. При дефиците 2-метил-3-гидроксипропионат-CoA-дегидрогеназы, отвечающей за брахиоцефальное ожирение и нарушение обмена изолейцина, выраженная эпилепсия проявляется часто.

Нарушение обмена пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. При дефиците аденилсукцината, регулирующего синтез пуринов, эпилепсия часто развивается на первом году жизни или в неонатальном периоде. У пациентов дополнительно обнаруживаются выраженные психомоторные нарушения и аутизм.

Нарушения метаболизма ГАМК. Дефицит ГАМК-трансаминазы – вызывает судороги у пациентов с данной патологией с рождения. Уровень ГАМК в ЦСЖ и плазме при этом повышается. Дефицит сукцинат-полуальдегид-дегидрогеназы вызывает тяжелую задержку умственного развития и эпилепсию. Биохимический признак — накопление в жидкостях организма 4-гидрооксибутирата.

Пиридоксинзависимая эпилепсия. В классификации пиридоксинзависимой эпилепсии выделяют типичную, рано начинающуюся, появляющуюся в первые дни жизни, и атипичную, поздно начинающуюся, проявляющуюся к 34-летнему возрасту. При раннем начале могут быть пренатальные судороги, возникающие в срок гестации около 20 недель. Пиридокс(ам)инфосфат-оксидаза (ПФО) катализирует превращение пиридоксинфосфата в активный кофактор – пиридоксальфосфат. Дефицит ПФО обуславливает неонатальные приступы, похожие на таковые при пиридоксиндефицитной эпилепсии с ранним дебютом, но они не поддаются лечению пиридоксином, а лечатся пиридоксальфосфатом в суточной дозе 10–50 мг/кг.

Фолиевозависимые приступы. Это редкое заболевание, лечение которого проводится фолиевой кислотой. Новорожденным с фолиевозависимой эпилепсией необходимо пробное назначение фолиевой кислоты в том случае, если нет эффекта от пиридоксина и пиридоксальфосфата.

Дефицит биотинидазы и голокарбоксилазсинтазы. Биотинидаза — кофактор различных карбоксилаз. В моче накапливаются разные метаболиты и часто развивается лактат-ацидоз. При дефиците биотинидазы развиваются эндогенные нарушения обмена биотина. Эпилепсия начинается обычно после 3–4-месячного возраста. Ключом к диагнозу является наличие алопеции и дерматита. Приступы обычно купируются при назначении биотина в дозе 5–20 мг/сут.

Мальформации в головном мозге. Среди пероксисомных нарушений тяжелый синдром Зельвегера характеризуется мальформациями в коре головного мозга. Эпилепсия при синдроме Зельвегера типично включает в себя парциальные моторные припадки, которые поддаются лечению стандартными противоэпилептическими препаратами и указывают, в какой области мозга имеется мальформация. Нарушение О-гликозилирования (синдром Валкера–Варбурга, заболевание мышц глаз, мозга, мышечная дистрофия Фукуямы) приводит к мальформациям мозга, включая лиссэнцефалию.

Болезнь Менкеса. Дети с таким дефектом рецессивной X-хромосомы всегда страдают эпилепсией, часто с резистентными к лечению инфантильными спазмами. Диагноз подтверждается при выявлении низкого уровня меди и церулоплазмينا в сыворотке крови. Назначение подкожного введения гистидината меди может вызвать прекращение приступов и приостановить развитие заболевания.

Дефицит биосинтеза серина. Биосинтез серина нарушается при дефиците двух ферментов: 3-фосфатглицератдегидрогеназы и 3-фосфосеринфосфатазы. Дети с данной патологией рождаются с микроцефалией. Приступы у них развиваются на первом году жизни, чаще это синдром Веста.

Итак, метаболические расстройства могут быть причиной эпилепсии, если заболевание резистентно к стандартному лечению и если есть такие симптомы, как задержка умственного развития и двигательные нарушения. Если первый приступ имеет место во взрослом возрасте пациента, спектр метаболических расстройств более узок по сравнению с таковым у детей.