

Ю.Г. Антипкін<sup>1</sup>, Л.Г. Кирилова<sup>1</sup>, О.О. Мірошников<sup>1</sup>, О.О. Доленко<sup>2</sup>, В.М. Бадюк<sup>2</sup>

## Епілептичні енцефалопатії при вроджених порушеннях метаболізму в дітей раннього віку: фокус на піридоксин-залежній епілепсії

<sup>1</sup>ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>ТОВ «УЛЬТРАГЕНОМ», м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2026). 1(153): 146-156; doi 10.15574/SP.2026.1(153).146156

**For citation:** Antypkin YuH, Kyrylova LH, Miroshnykiv OO, Dolenko OO, Badiuk VM. (2026). Epileptic encephalopathies in inborn errors of metabolism in young children: focus on pyridoxine-dependent epilepsy. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(153): 146-156. doi: 10.15574/SP.2026.1(153).146156.

Вроджені порушення метаболізму (ВПМ) є однією з найбільш значущих і водночас недостатньо діагностованих причин епілептичних енцефалопатій у дітей раннього віку. Колектив відділення дитячої неврології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» понад 25 років вивчає цю проблему, що стало підґрунтям для підготовки цієї публікації. Особливої уваги заслуговує піридоксин-залежна епілепсія (ПЗЕ) – рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, зумовлене мутаціями в гені ALDH7A1, як класичний приклад курабельної метаболічної епілептичної енцефалопатії.

**Мета** – систематизувати сучасні дані щодо епілептичних енцефалопатій при ВПМ у дітей раннього віку; висвітлити патогенетичні механізми, клінічні особливості, підходи до діагностування і лікування.

Проведено систематизацію наукової літератури з баз «PubMed/MEDLINE» та «OMIM» за останні 10 років.

Наведено **клінічний випадок** дівчинки 3 місяців із резистентною неонатальною епілепсією, обстеженої із застосуванням відео-ЕЕГ-моніторингу, магнітно-резонансної томографії головного мозку, біохімічних досліджень і NGS-діагностики (панель CarrierSeq, 420 генів). Епілептичні напади при ВПМ резистентні до стандартних протинападкових препаратів і можуть дебютувати епілептичним статусом. Вік маніфестації є ключовим діагностичним орієнтиром. Діагностичний алгоритм передбачає три рівні: базову біохімічну панель, спеціалізовані метаболічні тести та молекулярно-генетичне дослідження. Усім новонародженим із резистентними судомою невідомої етіології показано емпіричну пробу піридоксином. У наведеному випадку в гені ALDH7A1 виявлено два патогенні варіанти в компаунд-гетерозиготному стані, завдяки чому верифіковано діагноз ПЗЕ. Призначення таргетної терапії (піридоксин, аргінін, фолінова кислота, дієта з обмеженням лізину) забезпечило стійку ремісію і нормалізацію психомоторного розвитку.

**Висновки.** Раннє виявлення метаболічного дефекту відкриває можливість патогенетичної терапії, здатної кардинально змінити прогноз. Нутритивна і вітамінно-мікроелементна терапія є ефективним методом лікування курабельних форм метаболічної епілепсії.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вроджені порушення метаболізму, епілептична енцефалопатія, метаболічна епілепсія, піридоксин-залежна епілепсія, ген ALDH7A1, піридоксин, неонатальні судоми, резистентна епілепсія, діти раннього віку.

### Epileptic encephalopathies in inborn errors of metabolism in young children:

#### focus on pyridoxine-dependent epilepsy

Yu.H. Antypkin<sup>1</sup>, L.H. Kyrylova<sup>1</sup>, O.O. Miroshnykiv<sup>1</sup>, O.O. Dolenko<sup>2</sup>, V.M. Badiuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the NAMS of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup>LLC «ULTRAGENOME», Kyiv, Ukraine

Inborn errors of metabolism (IEM) represent one of the most clinically significant yet underdiagnosed causes of epileptic encephalopathies in young children. The team of the Department of Pediatric Neurology at the State Institution «Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the NAMS of Ukraine» has been investigating this problem for over 25 years, which served as the foundation for the preparation of this publication. Particular attention is warranted by pyridoxine-dependent epilepsy (PDE) – a rare autosomal recessive disorder caused by pathogenic variants in the ALDH7A1 gene – as a classical example of a treatable metabolic epileptic encephalopathy.

**Aim** – to systematize current evidence on epileptic encephalopathies in inborn errors of metabolism in young children, and to elucidate the underlying pathogenetic mechanisms, clinical features, and approaches to diagnosis and treatment.

A systematic review of the scientific literature was conducted using PubMed/MEDLINE and OMIM databases, with a focus on publications from the past 10 years. A **clinical case** of a 3-month-old girl with neonatal epilepsy refractory to standard therapy is presented. The diagnostic workup included prolonged video-EEG monitoring, brain MRI, biochemical investigations, and next-generation sequencing (NGS) using the CarrierSeq panel (420 genes). Epileptic seizures associated with IEM are characteristically resistant to standard antiseizure medications and may present as status epilepticus at onset. Age of manifestation serves as a key diagnostic indicator: the neonatal period is most typical for pyridoxine-dependent epilepsy, urea cycle defects, and nonketotic hyperglycinemia, while infancy is more characteristic of GLUT1 deficiency, biotinidase deficiency, and peroxisomal disorders. The diagnostic algorithm encompasses three tiers: a basic biochemical panel (glucose, lactate, pyruvate, ammonia, blood gas analysis, plasma amino acids, urine organic acids, acylcarnitine profile), specialized metabolic tests ( $\alpha$ -aminoacidic semialdehyde, pipercolic acid, cerebrospinal fluid pyridoxal phosphate level), and molecular genetic analysis. An empirical therapeutic trial with pyridoxine (30 mg/kg/day for 3 days) is indicated in all neonates with seizures of unknown etiology refractory to conventional therapy. In the presented case, two pathogenic variants in compound heterozygous state were identified in the ALDH7A1 gene, confirming the diagnosis of PDE. Targeted therapy comprising pyridoxine, arginine, folic acid, and a lysine-restricted diet resulted in sustained seizure remission and normalization of psychomotor development.

**Conclusions.** Early identification and verification of a metabolic defect enables pathogenetically targeted treatment with the potential to fundamentally alter the disease prognosis. Nutritional and vitamin-micronutrient therapy represents an effective therapeutic approach for treatable forms of metabolic epilepsy, particularly in pyridoxine-dependent epilepsies.

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** inborn errors of metabolism, epileptic encephalopathy, metabolic epilepsy, pyridoxine-dependent epilepsy, ALDH7A1 gene, pyridoxine, neonatal seizures, drug-resistant epilepsy, young children.

## Вступ

**Е**пілептичні напади є одним із найпоширеніших неврологічних розладів дитячого віку. За даними досліджень, судоми виникають приблизно в 5% дітей раннього віку (співвідношення – 1:20), тоді як епілепсія розвивається в 0,5% (1:200) із них [3]. Незважаючи на те, що вроджені порушення метаболізму (ВПМ) традиційно вважалися рідкісною причиною епілепсії в дітей, сучасні генетичні дослідження кардинально змінили цю концепцію. Встановлено, що з 880 генів, асоційованих із розвитком епілепсії, 373 (42%) є генами ВПМ [17]. Епілептичні напади, пов'язані з ВПМ, потребують невідкладного діагностування і специфічного лікування, оскільки лише своєчасна терапія дає змогу уникнути повторних епізодів метаболічної декомпенсації та непоправного ураження нервової системи. Найчастіше ВПМ слід підозрювати в дітей із резистентною до лікування епілептичною енцефалопатією.

Колектив відділення психоневрології та орфанних захворювань у дітей ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» понад 25 років вивчає орфанну патологію нервової системи в дітей, зокрема, епілептичні енцефалопатії різного генезу. Накопичений клінічний досвід лікування дітей із резистентними формами епілепсії, у тому числі з верифікованою метаболічною етіологією, став підґрунтям для систематизації знань у цій галузі та практичних розробок підходів до діагностування курабельних форм захворювань. Впровадження в клінічну практику відділення сучасних методів молекулярно-генетичного діагностування, зокрема, секвенування нового покоління, дало змогу суттєво розширити можливості верифікації метаболічних епілепсій та забезпечити патогенетично обґрунтовану терапію пацієнтам, які раніше роками отримували неefективне симптоматичне лікування. Саме поєднання багаторічного клінічного досвіду з можливостями сучасної нейрогенетики зумовило актуальність підготовки цієї публікації, спрямованої на підвищення обізнаності практикуючих лікарів щодо метаболічних причин резистентної епілепсії в дітей раннього віку.

**Мета** дослідження – систематизувати сучасні дані щодо епілептичних енцефалопатій при ВПМ у дітей раннього віку; висвітлити патогенетичні механізми, клінічні особливості, підходи до діагностування і лікування, а також проілюструвати

описані стани клінічних випадків піридоксин-залежної епілепсії (ПЗЕ) з верифікованим молекулярно-генетичним діагнозом і сприятливим результатом лікування.

Систематизовано сучасну наукову літературу з питань метаболічних епілептичних енцефалопатій у дітей, зокрема, дані міжнародної бази «PubMed/MEDLINE» та бази даних «OMIM» з акцентом на публікації останніх 10 років. Використано результати комплексного клінічного обстеження дівчинки віком 3 місяці з резистентною до стандартної терапії неонатальною епілепсією.

У новітньому огляді А. Sesse та співавт. [12] проаналізовано понад 600 метаболічних розладів, що супроводжуються епілепсією. Автори наголошують, що приблизно кожна шоста форма метаболічної епілепсії потенційно піддається лікуванню, спрямованому на первинну причину (treatable), тоді як решта (близько 83–85%) не піддаються лікуванню (non-treatable) і становлять значну клінічну та наукову проблему.

До курабельних форм належать: піридоксин-залежна епілепсія, піридоксаль-5'-фосфат-залежна епілепсія, рання вітамін-В6-залежна епілепсія, дефіцит біотинідази, дефіцит голокарбоксілаз-синтетази, церебральний дефіцит фолатів і дефіцит транспортера глюкози типу 1. Ці стани добре реагують на специфічну терапію (відповідно на піридоксин, піридоксаль-5'-фосфат (PLP), біотин, фолінову кислоту та кетогенну дієту).

До некурабельних форм належать: дефіцит аденілосукцинат-ліази, дефіцит ГАМК-трансамінази, дефіцит дигідропіримідин-дегідрогенази, дефіцит дигідропіримідинази, хвороба Гоше типів 2 і 3 і дефіцит сульфат-оксидази. Ці розлади характеризуються тяжким перебігом, рефрактерністю до антиепілептичних препаратів і прогресуючою нейродегенерацією.

За допомогою аналізу метаболічних шляхів бази даних «Reactome» виявлено суттєві відмінності між цими двома групами:

- гени курабельних метаболічних епілепсій найчастіше асоційовані зі шляхами «Метаболізм амінокислот та їхніх похідних», «Метаболізм», «Метаболізм вітамінів та кофакторів»

- гени некурабельних форм частіше пов'язані з порушеннями шляхів «Метаболізм», «Метаболізм білків», «Аеробне дихання та транспортування електронів», «Процесинг тРНК», «Мітохондріальна деградація протеїнів».

Патогенез епілепсії при вроджених порушеннях метаболізму

Механізм	Приклади
Енергетична недостатність	Гіпоглікемія, дефіцит транспортера глюкози-1, дефекти дихального ланцюга, дефіцит пірватдегідрогенази, дефекти циклу Кребса, дефіцит креатину
Токсичний ефект	Аміноацидопатії, органічні ацидурії, дефекти циклу сечовини, дефіцит кофактора молібдену, дефіцит сульфітоксидази
Порушення функції нейронів	Хвороби накопичення
Порушення систем нейро-трансмітерів	Некетотична гіпергліцинемія, атипова фенілкетонурія, дефіцит ГАМК-трансамінази, дефіцит сукцинатсеміальдегіддегідрогенази
Мальформації мозку	Пероксисомні розлади (синдром Цельвегера), дефіцит дихального ланцюга, дефіцит пірватдегідрогенази, дефекти О-глікозилювання (вроджені м'язові дистрофії)
Залежність від вітамінів або кофакторів та дефекти транспортерів вітамінів	Дефіцит біотинідази, піридоксин-залежна та піридоксаль-5'-фосфат-залежна епілепсія (судоми, чутливі до фолінової кислоти), дефіцит транспортера тіаміну, хвороба Менкеса, дефект транспортера фолатів, дефіцит дигідрофолатредуктази

Виявлено лише 17 спільних метаболічних шляхів шляхів між двома групами, що свідчить про принципову різницю в патогенезі. Зроблено висновок, що курабельні форми переважно пов'язані з порушенням кофакторів і вітамінів (що легко корегується), тоді як некурабельні – з більш глибокими порушеннями енергетичного обміну та білкового гомеостазу, що пояснює їхню рефрактерність до лікування.

Патогенез епілептичних нападів при ВПМ є гетерогенним і реалізується через кілька взаємопов'язаних механізмів (табл. 1). Центральне місце посідає гостра або хронічна церебральна енергетична недостатність – стан, за якого порушення вироблення або утилізації енергії в нейронах знижує судомний поріг і створює умови для виникнення спонтанних розрядів. Класичним прикладом є дефіцит транспортера глюкози типу 1, за якого порушення надходження глюкози через гематоенцефалічний бар'єр безпосередньо позбавляє нейрони основного енергетичного субстрату. Паралельно діє механізм токсичного ураження: накопичення патологічних метаболітів – як це відбувається при ПЗЕ з акумуляцією  $\alpha$ -аміноадипінової семіальдегідної кислоти та  $\Delta 1$ -піперидеїн-6-карбоксилату – призводить до інактивації PLP і грубого порушення нейромедіаторного обміну [2,5,14].

Не менш важливими є порушення функції нейронів на рівні синаптичного передавання і нейромедіаторного синтезу. Дефіцит ключових кофакторів, зокрема, PLP, фолату або біотину, блокує ферментативні реакції, необхідні для синтезу гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), серотоніну та інших нейромедіаторів, що порушує баланс збудження та гальмування в мозку. Окре-

му роль відіграють структурні аномалії розвитку мозку – зокрема, фокальна кортикальна дисплазія та інші мальформації кори, що можуть бути наслідком метаболічного ураження в критичні періоди нейрогенезу. Нарешті, порушення транспортування метаболітів до мозку – глюкози, креатину, фолату – формує окремий патогенетичний кластер, за якого нейрони страждають не від накопичення токсичних речовин, а від дефіциту есенційних субстратів [5,12].

Клінічна картина ВПМ у дітей раннього віку є поліморфною і рідко обмежується лише епілептичними нападами. Системні прояви – затримка фізичного розвитку та росту, втрата маси тіла, підвищена втомлюваність, дифузна м'язова гіпотонія, порушення харчування, блювання та біль у животі – нерідко передують появі судом або супроводжують їх, формуючи характерний клінічний фенотип, що має насторожити лікаря щодо метаболічної природи захворювання. Особливо важливою діагностичною ознакою є схильність до гострих метаболічних декомпенсацій (криз), які можуть провокуватися інфекційними захворюваннями, голодуванням або надмірним білковим навантаженням. Епілептичні напади при ВПМ характеризуються зазвичай резистентністю до стандартних антиепілептичних препаратів, а в дебюті деяких нозологій – зокрема, ПЗЕ та дефекту транспортера тіаміну – може розвиватися епілептичний статус, що потребує негайного специфічного лікування і є прямою загрозою для життя дитини [2,5].

За даними великого огляду метаболічних епілепсій, опублікованого В. Tumiene та співавт. у 2022 р., серед супутніх клінічних проявів у дітей із метаболічною епілепсією найчастіше

Таблиця 2

Метаболічна етіологія епілептичних нападів у різних вікових групах

Вікова група	Етіологія
Неонатальний період	Гіпоглікемія, дефекти циклу сечовини, ПЗЕ (зокрема, судоми, чутливі до фолінової кислоти), дефіцит піридокс(амін)-5'-фосфату, некетоїчна гіпергліцинемія, дефіцит голокарбоксилази синтази, дефіцит кофактора молібдену, дефіцит сульфітоксидази, органічні ацидурії, синдром Цельвегера, неонатальна адренолейкодистрофія, дефіцит аденілосукцинатліази, дефіцит дигідрофолатредуктази
Немовлячий вік	Наслідки тяжкої гіпоглікемії, дефіцит транспортера глюкози-1, дефіцит креатину, дефіцит біотинідази, аміноацидопатії, органічні ацидурії, вроджені порушення глікозилювання, ПЗЕ, дитяча форма нейронального цероїдного ліпофусцинозу, дефіцити транспортерів фолатів і тіаміну, пероксисомні розлади, хвороба Менкеса
Дошкільний вік	Пізня дитяча форма нейронального цероїдного ліпофусцинозу, мітохондріальні розлади, зокрема хвороба Альперса, лізосомальні накопичувальні захворювання, дефіцит транспортера тіаміну, дефіцит транспортера фолатів
Шкільний вік і підлітковий вік	Мітохондріальні розлади, ювенільна форма нейронального цероїдного ліпофусцинозу, прогресуючі міоклонічні енцефалопатії, лізосомальні накопичувальні захворювання, дефіцит транспортера тіаміну, хвороба Лафора, хвороба Гоше, хвороба Німана–Піка типу С

спостерігаються затримка психомоторного розвитку і/або інтелектуальна недостатність (66,0%) і м'язова гіпотонія (64,5%), що підкреслює системний характер ураження нервової системи при ВПМ. Мікроцефалія виявляється майже в кожного другого пацієнта (40,5%), атаксія – у 26,0%, поведінкові або психіатричні симптоми – у 21,0%, дистонія – у 17,0%. Порушення слуху фіксуються у 14,0% випадків, патологія нирок – у 12,0%, кардіоміопатія – у 6,0% пацієнтів [16]. Така висока частота поєднаних неврологічних і полісистемних проявів є важливим клінічним орієнтиром: виявлення в дитини з резистентною епілепсією будь-якої з перерахованих ознак має суттєво підвищувати настороженість щодо метаболічної природи захворювання та спонукати до цілеспрямованого діагностичного пошуку.

Вік початку захворювання є важливим діагностичним орієнтиром при метаболічних епілепсіях, оскільки різні нозологічні форми ВПМ мають характерні вікові «вікна» маніфестації – від неонатального періоду, коли найчастіше дебютують ПЗЕ, дефекти циклу сечовини, некетоїчна гіпергліцинемія та дефіцит кофактора молібдену, до шкільного і підліткового віку, для якого більш типові мітохондріальні розлади, ювенільна форма нейронального цероїдного ліпофусцинозу та хвороба Лафора [13]. Детальний розподіл нозологічних форм ВПМ за віковими групами – неонатальний період, немовлячий вік, дошкільний і шкільний/підлітковий вік – наведено в таблиці 2.

Нейровізуалізація відіграє важливу допоміжну роль у діагностуванні метаболічних епілепсій, однак її інформативність суттєво варіює залежно

від нозологічної форми. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку може виявляти як специфічні зміни (наприклад, симетричне ураження базальних гангліїв при дефіциті кофактора молібдену або характерну картину інсультподібних епізодів при мітохондріальній патології (хвороба Альперса, мутації гена POLG) (рис. 1)), так і неспецифічні знахідки (гіпоплазію або агенезію мозолистого тіла, затримку мієлінізації, дифузну атрофію кори та білої речовини). Принципово важливим є те, що нормальні результати МРТ жодним чином не спростовують наявності ВПМ, оскільки на ранніх стадіях захворювання може не бути структурних змін. Дані електроенцефалографії (ЕЕГ) також не є патогномонічними: хоча при метаболічних епілепсіях характерне дифузне уповільнення фонові активності та специфічні патерни (трифазні хвилі,

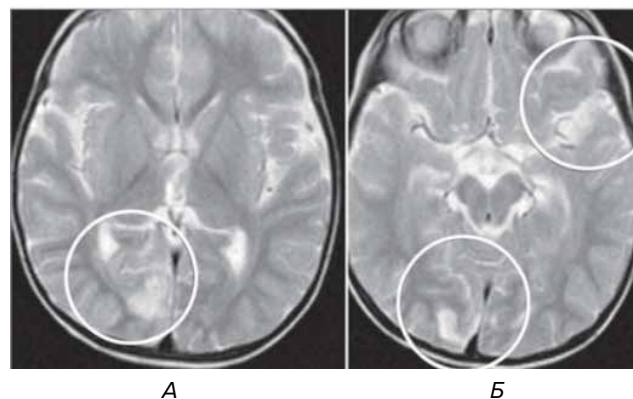


Рис. 1. Аксиальні магнітно-резонансні томограми головного мозку дитини віком 2 роки з підтвердженими мутаціями гена POLG у режимах T2/FLAIR: візуалізуються чітко обмежені гіперінтенсивні ділянки, що відповідають інсультподібним епізодам (stroke-like episodes) (А – гострий період; Б – динаміка за 3 місяці)

генералізована ритмічна дельта-активність), у значній частині пацієнтів ЕЕГ залишається незміненою на початку захворювання, що додатково ускладнює діагностування [1,5,15].

Лабораторне обстеження є ключовим етапом діагностичного алгоритму в разі підозри на метаболічну природу епілепсії. Базова діагностична панель передбачає визначення рівня глюкози, аналіз капілярних газів крові, лактату та пірувату в плазмі і спинномозковій рідині, співвідношення лактат/піруват, аміаку, гомоцистеїну, печінкових і ниркових показників, амінокислот крові, органічних кислот сечі, ацилкарнітинового профілю та ліпідограми.

Упродовж останніх років підходи до лікування метаболічних епілепсій зазнали суттєвої еволюції: від симптоматичної протисудомної терапії до таргетних патогенетично обґрунтованих втручань, що базуються на результатах генетичного діагностування та спрямовані безпосередньо на первинний молекулярний дефект. Для курабельних форм терапія нерідко є простою, доступною та високоефективною: за даними систематичного огляду Lin Lin Lee та співавт. (2018), 59% методів лікування метаболічних епілепсій базуються на нутритивних втручаннях (дієтотерапія, обмеження або збагачення певних субстратів), а 32% – на замісній терапії вітамінами та мікроелементами. Основними терапевтичними мішенями є порушення енергетичного обміну, метаболізму складних молекул, функцій органел і нейротрансмітерних систем. Поглиблене розуміння молекулярних механізмів розвитку метаболічних епілепсій відкриває перспективи персоналізованої терапії, здатної кардинально змінити перебіг і прогноз захворювання [7,8,12].

Наведений нижче клінічний випадок ілюструє одну з найбільш клінічно значущих курабельних форм метаболічних епілепсій – піридоксин-залежної епілепсії (ПЗЕ) з дебютом у неонатальному періоді.

*Дотримання етичних норм.* Автори рукопису свідомо засвідчують, що підготовку рукопису здійснювали винятково на основі відкрито опублікованих наукових джерел. У роботі не застосовували персоналізованих даних пацієнтів, результатів первинних клінічних або доклінічних досліджень. У зв'язку з цим отримання схвалення комісії з питань біоетики не було потрібно. Дослідження виконували з дотриманням принципів належної наукової практики та відповідно до

міжнародних етичних стандартів, зокрема, рекомендацій Комітету з публікаційної етики «COPE» (Committee on Publication Ethics).

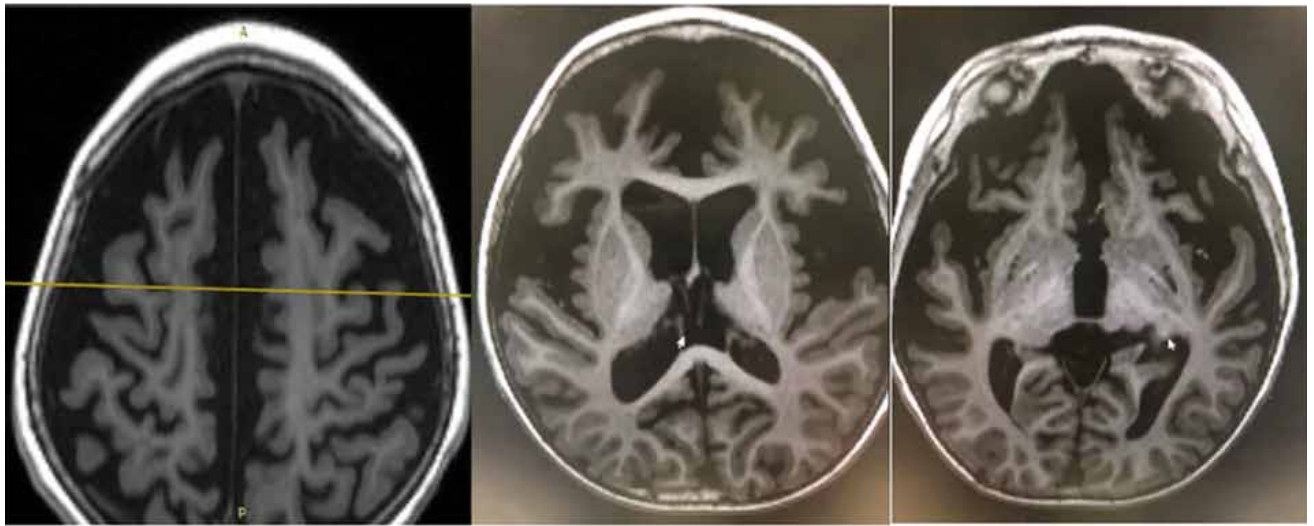
### Клінічний випадок

Дівчинка віком 3 місяці, народжена від першої вагітності у матері 30 років. Перебіг вагітності ускладнився двома епізодами гострої респіраторної вірусної інфекції на 25 і 30-му тижнях гестації. Пологи перші, термінові, на 40-му тижні, самостійні, ускладнені розривом промежини першого ступеня. Антропометричні показники на момент народження відповідали нормі: зріст – 51 см, маса тіла – 3210 г, обвід голови – 36 см; на момент виписки маса тіла – 3670 г. Стан дитини на момент народження був задовільний (оцінка за шкалою Апгар – 9 балів), закричала відразу. Таким чином, перинатальний анамнез не містив очевидних патологічних чинників, що могли б пояснити подальший розвиток резистентної епілепсії, і саме це робить даний клінічний випадок типовим для ПЗЕ – захворювання, за якого судомою виникають на тлі зовні неускладнених пологів і задовільного стану новонародженого [4,14].

Незважаючи на задовільний стан на момент народження, вже за 3 години після пологів у дитини виник епізод тонічних судом кінцівок із вираженою десатурацією до 72%, що тривав до 10 с і припинився самостійно з відновленням рівня насичення крові киснем до 95–96%. Враховуючи тяжкість стану та ризик повторних нападів із розвитком апное, дитину перевели до відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених для подальшого моніторингу і лікування.

Під час огляду у відділенні інтенсивної терапії стан дитини розцінили як тяжкий: свідомість збережена, проте фізіологічні рефлексії новонародженого пригнічені, на огляд реагує руховим неспокоєм. Велике тім'ячко розміром 3,0×3,0 см, розташоване на рівні кісток черепа, не вибухає, не напружене; реакція зіниць на світло збережена, D=S; оксигенотерапія не потрібна. Звертають на себе увагу стигми дизембріогенезу: монголоїдний розріз очей, гіпертелоризм, широке перенісся та мікрогнатія нижньої щелепи. Відзначили широкорозмашистий тремор усього тіла і плач за типом «котячого крику».

За рекомендацією невролога дитині розпочали терапію фенобарбіталом, призначили L-карнітин і моніторинг ЕЕГ. За результатами аналізу газів



**Рис. 2.** Магнітно-резонансна томографія дитини віком 3 місяці з піридоксин-залежною епілепсією (патогенні варіанти в гені *ALDH7A1*)

крові виявили тенденцію до метаболічного ацидозу; у зв'язку з появою темно-коричневого вмісту по назогастральному зонду з гемостатичною метою ввели свіжозаморожену плазму. Попри збільшення дози фенобарбіталу до 20 мг/кг на наступну добу, судоми зберігалися, що є характерним проявом резистентності до стандартних антиепілептичних препаратів при метаболічних епілепсіях. Прогресуюче наростання рівня лактату з 3,2 до 6,6 ммоль/л на тлі метаболічного лактат-ацидозу спонукало до вилучення амінокислот із парентерального харчування та до збільшення дози L-карнітину до 100 мг/кг, що супроводжувалося зниженням лактату до 1,5 ммоль/л і нормалізацією газів крові. Вирішальним діагностично-терапевтичним кроком стало призначення вітаміну B<sub>6</sub> у дозі 100 мг/добу для спростування ПЗЕ: вже невдовзі після початку терапії дитина стала помітно спокійнішою, зник грубий тремор, подовжилися періоди фізіологічного сну – клінічна картина, що є типовою відповіддю на піридоксин при ПЗЕ і слугує потужним діагностичним аргументом на користь цього діагнозу [14,18].

За даними тривалого відео-ЕЕГ-моніторингу верифікували два типи іктальних патернів: тип А – фокальні напади з початком у правій скроневій ділянці з поширенням на парасагітальні відділи правої півкулі тривалістю до 25 с; тип В – фокальні напади з лівої скроневої ділянки з обмеженим або відсутнім поширенням тривалістю до 30 с; клінічно напади проявлялися відкриванням очей, руховим неспокоєм, напруженням і посмикуваннями нижніх кінцівок.

В інтеріктальному періоді реєструвалися часті ритмічні тета-пробіжки в скроневих відведеннях Т3–Т4, мультифокальні гострі та загострені хвилі під час спалахів фонові активності. Найбільш діагностично значущою знахідкою стала динаміка фонові активності: на першу добу реєструвався патерн «спалах-пригнічення» – характерна ознака тяжкої неонатальної епілептичної енцефалопатії, який був повністю купований після призначення вітаміну B<sub>6</sub>; на 2-гу добу відзначалася перервна активність з міжспалаховим інтервалом 8–21 с та амплітудою менше 25 мкВ, а на 3–4-ту добу – безперерна активність у стані бадьорості та перервна уві сні з МБІ до 8 с, що свідчило про поступове дозрівання та відновлення біоелектричної активності мозку на тлі специфічної терапії [5,14].

За результатами МРТ головного мозку (рис. 2) виявлено поєднання структурних аномалій розвитку та гострих змін: у білій речовині правих лобних відділів визначалася зона підвищення сигналу на T1 і FLAIR з гіпоінтенсивним сигналом на T2 розміром до 3 мм та обмеженням дифузії на DWI, що відповідало мікрокрововиливу. Найбільш значущими структурними знахідками стали агенезія мозолистого тіла, аплазія мозочка зі зменшенням об'єму його півкуль і згладженістю звивин, розширення великої цистерни мозку та надмозочкової системи. Виявлені мальформації – агенезія мозолистого тіла та аплазія мозочка – є добре відомими структурними ознаками, що можуть асоціюватися з метаболічними енцефалопатіями, зокрема, з ПЗЕ та іншими ВПМ, що маніфестують у неонатальному періоді, і свід-

чать про вплив патологічного метаболічного середовища на формування структур мозку в критичні періоди внутрішньоутробного розвитку.

За даними молекулярно-генетичного дослідження в лабораторії медичної генетики «Ультрагеном» методом повноекзомного секвенування (WES) панелі CarrierSeq (420 генів) верифікували діагноз: у гені *ALDH7A1* (транскрипт NM\_001182.5), асоційованому з ПЗЕ (OMIM #266100), виявили два патогенні варіанти в компаунд-гетерозиготному стані – с.902A>T (р. Asn301Ile) та с.328C>T (р. Arg110\*), обидва з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Виявлення компаунд-гетерозиготних патогенних варіантів у гені *ALDH7A1* є остаточною молекулярним підтвердженням діагнозу ПЗЕ та повністю узгоджується з клінічною картиною: раннім неонатальним дебютом резистентних судом і драматичним поліпшенням стану на тлі призначення вітаміну B<sub>6</sub> [14]. Дитину консульгували медичні генетики ТОВ «Ультрагеном», які підтвердили діагноз ПЗЕ.

На момент огляду у віці 3 місяці дитина отримувала комплексну патогенетично обґрунтовану терапію: піридоксин (150 мг на добу) як основний специфічний засіб лікування ПЗЕ, левіцитам (40 мг/кг на добу), аргінін (1000 мг на добу) з метою зниження накопичення токсичних проміжних продуктів катаболізму лізину, фолінову кислоту (400 мкг на добу), а також дієту з обмеженням лізину – відповідно до сучасних рекомендацій з ведення ПЗЕ. Комбінований підхід, що поєднує замісну терапію піридоксином із дієтичним обмеженням лізину та призначенням аргініну, спрямований на зменшення субстратного навантаження на дефектний фермент антиквітин і є сучасним стандартом лікування ПЗЕ. Результатом своєчасно встановленого діагнозу та розпочатої специфічної терапії стало повне припинення епілептичних нападів і нормалізація психомоторного розвитку дитини – наочна демонстрація того, що раннє встановлення діагнозу курабельної метаболічної епілепсії здатне кардинально змінити прогноз захворювання [18].

### Обговорення

Отже, наведений клінічний випадок яскраво ілюструє ключові особливості ПЗЕ – рідкісного аутосомно-рецесивного метаболічного захворювання з поширеністю приблизно 1:20 000–1:600 000, спричиненого патогенними варіантами

гена *ALDH7A1*, ідентифікованого у 2006 р. Захворювання дебютує рецидивними судомами вже в пренатальному або ранньому неонатальному періоді, є резистентним до стандартних антиепілептичних препаратів, проте демонструє швидко та виражену відповідь на введення піридоксину, що і підтверджено в наведеному випадку: купування патерна «спалах-пригнічення» на ЕЕГ та клінічне поліпшення вже після першого призначення вітаміну B<sub>6</sub>. Важливо зазначити, що мутації в гені *ALDH7A1* можуть зумовлювати судоми, чутливі не лише до піридоксину, але й до фолінової кислоти, що розширює терапевтичні можливості за недостатньої відповіді на монотерапію піридоксином; це враховано в схемі лікування наведеної нами пацієнтки [4,14].

Молекулярною основою ПЗЕ є патогенні варіанти гена *ALDH7A1*, що призводять до дефіциту ферменту  $\alpha$ -аміноадипінсеміальдегіддегідрогенази (антиквітину) – ключового ензиму катаболізму лізину в мозку. В умовах дефіциту антиквітину в церебральній тканині накопичуються два токсичні проміжні метаболіти:  $\alpha$ -аміноадипінсеміальдегід (AASA) і  $\Delta$ -1-піперидин-6-карбоксилат (P6C), між якими існує стан хімічної рівноваги. Накопичений P6C вступає в реакцію конденсації з PLP – активною коферментною формою вітаміну B<sub>6</sub>, необоротно інактивуючи його. Саме дефіцит PLP є безпосередньою причиною епілептичних нападів, оскільки PLP є незамінним кофактором більш ніж 140 ферментативних реакцій, включаючи синтез ГАМК, серотоніну, дофаміну та інших нейромедіаторів; порушення цих процесів призводить до дисбалансу збудження і гальмування в мозку та зниження судомного порогу. Паралельно накопичення AASA та піпекोलінової кислоти – другого маркерного метаболіту, що утворюється за альтернативним шляхом катаболізму лізину, також робить свій внесок у патогенез захворювання через безпосередній токсичний вплив на нейрони [12,14].

Клінічна картина ПЗЕ характеризується насамперед епілептичними нападами, резистентними до традиційних протинападкових препаратів, що є її найбільш діагностично значущою ознакою. Напади можуть розпочинатися ще внутрішньоутробно – у вигляді надмірних різких рухів плода в останньому триместрі вагітності – або маніфестувати в неонатальному чи ранньому дитячому віці. Семіологія нападів є різноманітною:

фокальні моторні, генералізовані тонічні, міоклонічні, складні фокальні, інфантильні спазми та рецидивний епілептичний статус. Окрему діагностичну складність становлять атипові форми захворювання: з пізнім початком, з початковою відповіддю на протинападкові препарати та подальшим розвитком рефрактерних судом, а також із відсутністю контролю після першої дози піридоксину з наступною позитивною відповіддю на повторне введення – такі варіанти нерідко призводять до діагностичних затримок і вказують на необхідність активного скринінгу на ПЗЕ у всіх дітей із резистентною епілепсією раннього віку незалежно від характеру відповіді на початкову вітамінну терапію [4,20].

Окрім судом, ПЗЕ характеризується широким спектром супутніх проявів, що відображають системний вплив дефіциту PLP на мозок, що розвивається. У неонатальному періоді захворювання може маніфестувати картиною енцефалопатії з шлунково-кишковими симптомами – блюванням і здуттям живота, поведінковими порушеннями у вигляді безсоння, гіперактивності та дратівливості, а також окуломоторними розладами з аномальними рухами очей. Нейророзвиткові наслідки є невід’ємною частиною фенотипу ПЗЕ: пацієнти, навіть ті, у кого судами контролюються, нерідко мають затримку психомоторного розвитку різного ступеня тяжкості, при цьому найбільш вразливими є експресивне мовлення та загальний когнітивний розвиток. На ЕЕГ характерними є дифузне уповільнення фонової активності, двобічні незалежні мультифокальні епілептиформні розряди, генералізовані спалахи поліспайкових повільних хвиль, фокальні або генералізовані гострі хвилі, патерн «спалах-пригнічення» – саме він зафіксований у наведеному нами випадку в пацієнтки та купований після призначення вітаміну В<sub>6</sub>. МРТ головного мозку може виявляти ураження білої речовини, генералізовану атрофію та аномалії мозолистого тіла, що також підтверджено в описаному клінічному випадку [4,14,18,20].

Скринінг на ПЗЕ показаний усім дітям із раннім початком судом невідомої етіології та недостатньою відповіддю на стандартні протинападкові препарати. Діагностування ґрунтується на визначенні специфічних біохімічних маркерів: ААSА і Р6С є первинними і найбільш надійними діагностичними маркерами, що вимірюються в сечі, плазмі та/або цереброспінальній рідині

й залишаються підвищеними навіть на тлі лікування піридоксином, що робить їх придатними для діагностування на будь-якому етапі захворювання. Піпеколінова кислота, яка раніше широко використовувалась як скринінговий маркер, виявилась менш надійною через обмежену чутливість і специфічність, тому нині розглядається лише як вторинний маркер і має інтерпретуватися виключно в поєднанні з рівнем ААSА. Остаточним підтвердженням діагнозу є виявлення патогенних варіантів у гені *ALDH7A1* за результатами молекулярно-генетичного аналізу – саме цей підхід реалізовано в наведеному клінічному випадку, де компаунд-гетерозиготні мутації с.902А>Т та с.328С>Т підтвердили діагноз ПЗЕ [11,20].

Основою лікування ПЗЕ є позитивна саплементация піридоксином у фармакологічних дозах. При гострих судамах початкова доза становить 100 мг внутрішньовенно одноразово; введення здійснюється в умовах моніторингу через ризик розвитку апное – потенційно небезпечного ускладнення, що може виникати на тлі швидкої нормалізації нейромедіаторного балансу. Підтримувальна доза для перорального тривалого застосування становить 15–30 мг/кг/добу, розділена на 2–3 застосування; при цьому в неонатальному періоді добова доза може сягати 200 мг, а в старших дітей – до 500 мг/добу, однак перевищення цього порогу є небажаним через ризик розвитку сенсорної периферичної нейропатії, що є додозалежним ускладненням тривалої терапії піридоксином. Важливо наголосити, що припинення застосування піридоксину навіть на короткий термін призводить до рецидиву судом, тоді як відновлення терапії зазвичай забезпечує їх швидке купування – цей феномен є одночасно і діагностичним критерієм, і нагадуванням про необхідність суворого дотримання режиму лікування протягом усього життя пацієнта [14,18].

У частини дітей із рефрактерними судами, що не відповідають на піридоксин, може спостерігатися позитивна відповідь на PLP – активну коферментну форму вітаміну В<sub>6</sub>, що безпосередньо доступна для ферментативних реакцій без попереднього метаболічного перетворення. У більшості таких випадків причиною є дефіцит ферменту піридоксин-5'-фосфатоксидази (PNPO), що каталізує перетворення піридоксину на PLP. Оскільки PLP є потенційно ефективним як при дефіциті PNPO, так і при ПЗЕ, ряд провід-

них медичних центрів розглядає його як препарат першої лінії в разі підозри на В6-залежну епілепсію в дозі 30 мг/кг/добу; інші центри рекомендують послідовний підхід – призначення PLP лише за неефективності піридоксину протягом трьох послідовних діб, з продовженням терапії до отримання результатів метаболічних досліджень і молекулярного аналізу гена PNPO. Слід однак пам'ятати про важливі обмеження PLP-терапії: високі концентрації препарату в мозку можуть самі по собі спричиняти судом та гепатотоксичність, а його вартість у 6–10 разів перевищує вартість звичайного піридоксину, що нерідко обмежує його практичне застосування [9].

Окреме місце в терапевтичному арсеналі ПЗЕ посідає фолінова кислота, позитивна відповідь на яку виявлена в пацієнтів із підтвердженим діагнозом ПЗЕ, що спочатку погано реагували на піридоксин, хоча точний молекулярний механізм цього ефекту досі не встановлений. У новонароджених фолінову кислоту можна застосовувати як додаткову терапію в дозі до 3–5 мг/кг/добу, особливо за неповної відповіді на піридоксин; для старших пацієнтів рекомендована доза становить 10–30 мг/добу. Водночас слід дотримуватись обережності: питання про доцільність тривалого застосування фолінової кислоти після досягнення контролю над судом залишається відкритим, а найважливішим застереженням є здатність високодозової терапії фоліною кислотою парадоксально посилювати напади – цей ефект потребує ретельного клінічного моніторингу та індивідуального зважування співвідношення користь/ризик для кожного пацієнта [14,18,20].

Хоча терапія піридоксином ефективно компенсує інактивацію PLP і забезпечує контроль над судом, вона недостатньо знижує накопичення потенційно нейротоксичних проміжних продуктів катаболізму лізину – AASA і P6C. Саме персистуюча токсична дія цих сполук, імовірно, пояснює несприятливий нейророзвитковий прогноз, що спостерігається в 75–80% пацієнтів із ПЗЕ у вигляді затримки психомоторного розвитку та інтелектуальної недостатності, незважаючи на адекватний контроль судом. Це патофізіологічне обґрунтування зумовило введення дієтичного обмеження лізину до сучасних терапевтичних протоколів: зниження надходження лізину зменшує субстратне навантаження на дефектний фермент антиквітин і, відповідно, накопичення лізипохідних токсичних метаболітів, що потенційно

покращує церебральну функцію – розвиток, пізнання, поведінку та контроль судом. Дієта з обмеженням лізину рекомендована пожиттєво кожному пацієнтові з підтвердженою ПЗЕ, у якого судом не повністю контролюються або наявні порушення нейророзвитку, що і реалізовано в схемі лікування наведеної нами пацієнтки [6,18].

Перспективним доповненням до базової терапії піридоксином є призначення аргініну, механізм дії якого ґрунтується на конкурентному антагонізмі з лізином за транспортування через гематоенцефалічний бар'єр (за допомогою переносника CAT1) та через внутрішню мітохондріальну мембрану (транспортери ORNT1 та ORNT2). Зменшуючи надходження лізину в мозок, аргінін опосередковано знижує накопичення нейротоксичних субстратів AASA і P6C, спричинене дефіцитом антиквітину. Доказова база для такого підходу підкріплена досвідом лікування глутарової ацидурії типу I, при якій конкурентний антагонізм аргініну та лізину за церебральне транспортування є добре доведеним терапевтичним принципом. На практиці застосовують два режими комбінованої терапії: подвійну терапію (аргінін 400 мг/кг/добу + піридоксин без дієтичного обмеження лізину) та потрійну терапію (аргінін 150 мг/кг/добу + піридоксин + дієтичне обмеження лізину); останню і застосовано в наведеної нами пацієнтки, що забезпечило повне припинення судом та нормалізацію психомоторного розвитку [6,14].

У більшості випадків епілепсії при ВПМ специфічна патогенетична терапія потребує доповнення симптоматичними протинападковими препаратами, що застосовуються в рамках комбінованого підходу. При цьому принципово важливим є вибір безпечних для мітохондрій препаратів: слід уникати вальпроатів, карбамазепіну, окскарбазепіну, фенобарбіталу та бензодіазепінів через їхню потенційну мітохондріальну токсичність, що може погіршити перебіг метаболічного захворювання. Оптимальними препаратами вибору є ламотриджин (1–15 мг/кг/добу у 2 застосування), леветирацетам (20–60 мг/кг/добу у 2–3 застосування), габапентин (10–50 мг/кг/добу в 3 застосування) і лакосамід (2–10 мг/кг/добу у 2 застосування) – усі вони не чинять негативного впливу на мітохондріальну функцію і можуть безпечно поєднуватися зі специфічною метаболічною терапією. Слід зазначити, що в наведеної нами пацієнтки на початковому етапі лікування застосовано фено-

барбітал, проте після верифікації діагнозу ПЗЕ його замінено на леветирацетам (левіцитам) у дозі 40 мг/кг/добу як безпечно для мітохондрій альтернативу [5,10].

### Висновки

Вроджені порушення метаболізму в дітей раннього віку є важливою та нерідко недооціненою причиною епілептичних енцефалопатій, що характеризуються тяжким перебігом із резистентними до стандартної терапії нападами і затримкою психомоторного розвитку. Наведений клінічний випадок є наочною демонстрацією того, що навіть за наявності супутніх структурних аномалій мозку метаболічна природа епілепсії може залишатися єдиною курабельною складовою захворювання, і саме її своєчасне виявлення визначає подальший прогноз для дитини.

Раннє виявлення і верифікація метаболічного дефекту відкривають можливість призначення специфічного патогенетичного лікування, здатного кардинально змінити перебіг захворювання – досягти контролю над судомами, запобігти подальшому ураженню нервової системи та підтримати нейророзвиток дитини. Саме тому активний діагностичний пошук ВПМ є обов'язковим у кожному випадку в дитини з резистентною епілепсією раннього віку.

Нутритивна і вітамінно-мікроелементна терапія є ефективним та нерідко єдиним патогенетично обґрунтованим методом лікування при дефіцитах коферментів, амінокислот або вітамінів. Показово, що найчастіше вона є простою, відносно доступною і безпечною; а це особливо важливо для педіатричної практики. Досвід лікування В6-залежної епілепсії є найяскравішим підтвердженням цього принципу.

Усім дітям із фармакорезистентними нападами невідомої етіології слід проводити діагностичну терапевтичну пробу піридоксином; у разі позитивного ефекту підтримувальну терапію слід продовжувати до отримання результатів біохімічного і молекулярно-генетичного досліджень. Піридоксин є препаратом першої лінії в разі підозри на ПЗЕ і застосовується пожиттєво в дозі

15–30 мг/кг/добу для немовлят або до 500 мг/добу для старших пацієнтів. Викладені в цій статті дані мають безпосереднє практичне значення для дитячих неврологів, педіатрів і неонатологів: саме ці фахівці першими зустрічають дитину з резистентними судомами, тому від їх настороженості щодо метаболічної природи епілепсії, готовності своєчасно призначити вітамінну пробу та ініціювати поглиблений метаболічний скринінг залежить те, чи отримає дитина шанс на повноцінний нейророзвиток. Затримка діагнозу навіть на кілька тижнів при курабельній формі метаболічної епілепсії може мати неоправдані наслідки для мозку, що розвивається. Тоді своєчасно встановлений діагноз і правильно підібрана специфічна терапія, як це наведено в наведеному клінічному випадку, здатні забезпечити дитині повноцінне життя.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

**Використання штучного інтелекту.** Авторі рукопису свідомо засвідчують, що в процесі дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту (GAIDeT, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

**Інформація про фінансування.** Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» «Оптимізувати діагностику та терапію стрес-індукованих розладів у дітей раннього та дошкільного віку з хворобами нервової системи в умовах воєнного стану», № держ. реєстрації 0121U0058, термін виконання: 2025–2027 рр., керівники: академік НАМН України Ю.Г. Антипкін, академік НАН та НАМН України В.І. Цимбалюк, д-р мед. наук, професор Л.Г. Кирилова.

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Aklamanu BW. (2025). A review of neuroimaging in epilepsy: Diagnostic strategies and clinical decision framework. *Brain Disorders*. 19; Suppl C: 100261. <https://doi.org/10.1016/j.dscb.2025.100261>.
2. Almannaï M, Al Mahmoud RA, Mekki M, El-Hattab AW. (2021, Jul 6). Metabolic Seizures. *Front Neurol*. 12: 640371. doi: 10.3389/fneur.2021.640371. PMID: 34295297; PMCID: PMC8290068.

3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 51(4): 676-685. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>.
4. Coughlin CR 2nd, Swanson MA, Spector E, Meeks NJL, Kronquist KE, Aslamy M et al. (2019). The genotypic spectrum of ALDH7A1 mutations resulting in pyridoxine dependent epilepsy: A common epileptic encephalopathy. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 42(2): 353-361. <https://doi.org/10.1002/jimd.12045>.
5. Dulac O, Plecko B, Gataullina S, Wolf NI. (2014, Jul). Occasional seizures, epilepsy, and inborn errors of metabolism. *Lancet Neurol*. 13(7): 727-739. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70110-3. PMID: 24943345.
6. Kava MP, Bryant L, Rowe P, Lewis B, Greed L, Balasubramaniam S. (2020). Beneficial outcome of early dietary lysine restriction as an adjunct to pyridoxine therapy in a child with pyridoxine dependant epilepsy due to Antiquitin deficiency. *JIMD Reports*. 54: 9-15. <https://doi.org/10.1002/jimd.12121>.
7. Kurylova LH, Miroshnykov OO, Yuzva OO. (2018). Neirometabolichni porushennia v patohenezi epileptychnykh entsefalopatii i rozladiv autystychnoho spektra v ditei. *Zhurnal nevrologii im. B. M. Mankovskoho*. 6; 1: 55-62. [Кирилова ЛГ, Мірошников ОО, Юзва ОО. (2018). Нейрометаболичні порушення в патогенезі епілептичних енцефалопатій і розладів аутистичного спектра в дітей. *Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського*. 6; 1: 55-62].
8. Lin Lin Lee V, Kar Meng Choo B, Chung Y-S, P Kundap U, Kumari Y, Shaikh MF. (2018). Treatment, therapy and management of metabolic epilepsy: A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*. 19(3): 871. <https://doi.org/10.3390/ijms19030871>.
9. Mills PB, Camuzeaux SS, Footitt EJ, Mills KA, Gissen P, Fisher L et al. (2014, May). Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain*. 137; Pt 5: 1350-1360. Epub 2014 Mar 18. doi: 10.1093/brain/awu051. PMID: 24645144; PMCID: PMC3999720.
10. Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S, Clayton PT. (2013, Jan). Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 55(1): 23-36. Epub 2012 Sep 24. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04406.x. PMID: 22998469.
11. Salih MA, Al Bakheet A, Almass R, Hamed AAA, AlOdaib A, Kaya N. (2024, Dec 23). Case report: Clinical and genetic characterization of a novel ALDH7A1 variant causing pyridoxine-dependent epilepsy, developmental delay, and intellectual disability in two siblings. *Front Psychiatry*. 15: 1501238. doi: 10.3389/fpsy.2024.1501238. PMID: 39763688; PMCID: PMC11701133.
12. Sesse A, Ladias P, Kostoulas C, Chatzistefanidis D, Georgiou I, Markoula S. (2025, Mar 14). Metabolic pathways and genes involved in treatable and non-treatable metabolic epilepsies. A comprehensive review and metabolic pathway analysis. *Metab Brain Dis*. 40(3): 152. doi: 10.1007/s11011-025-01562-5. PMID: 40085371; PMCID: PMC11909059.
13. Sharma S, Prasad AN. (2017). Inborn errors of metabolism and epilepsy: Current understanding, diagnosis, and treatment approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(7): 1384. <https://doi.org/10.3390/ijms18071384>.
14. Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr, Coulter-Mackie M, Connolly M, van Karnebeek C et al. (2011, Sep-Oct). Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab*. 104(1-2): 48-60. Epub 2011 May 24. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.05.014. PMID: 21704546.
15. Tokatly Latzer I, Yang E, Pimenta de Figueiredo VL, Huang SY, Matsubara T, Pearl PL. (2025, Apr 22). Neuroimaging in Children With Inherited Metabolic Epilepsies. *Neurology*. 104(8): e213485. Epub 2025 Mar 25. doi: 10.1212/WNL.0000000000213485. PMID: 40132153; PMCID: PMC12334337.
16. Tumienne B, Ferreira CR, Van Karnebeek CDM. (2022). 2022 Overview of metabolic epilepsies. *Genes*. 13(3): 508. <https://doi.org/10.3390/genes13030508>.
17. Tumienne B, Peterlin B, Maver A, Utkus A. (2018, Dec). Contemporary scope of inborn errors of metabolism involving epilepsy or seizures. *Metab Brain Dis*. 33(6): 1781-1786. Epub 2018 Jul 13. doi: 10.1007/s11011-018-0288-1. PMID: 30006695.
18. Van Karnebeek CDM, Jaggamantri S. (2015). Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy. *Current Treatment Options in Neurology*. 17(2): 7. <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0335-0>.
19. Van Karnebeek CDM, Sayson B, Lee JY, Tseng LA, Blau N et al. (2018, Dec 3). Metabolic Evaluation of Epilepsy: A Diagnostic Algorithm With Focus on Treatable Conditions. *Front Neurol*. 9: 1016. doi: 10.3389/fneur.2018.01016. PMID: 30559706; PMCID: PMC6286965.
20. Van Karnebeek CDM, Tiebout SA, Niermeijer J, Poll-The BT, Ghani A, Coughlin CR 2nd et al. (2016). Pyridoxine-dependent epilepsy: An expanding clinical spectrum. *Pediatric Neurology*. 59: 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.013>

#### Відомості про авторів:

**Антипкін Юрій Геннадійович** – д.мед.н., проф., акад. НАМН України, ген. директор ДУ «ВЦМД НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-8018-4393>.

**Кирилова Людмила Григорівна** – д.мед.н., проф., зав. відділення психоневрології та орфанних захворювань ДУ «ВЦМД НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-9879-1132>.

**Мірошников Олександр Олександрович** – д.мед.н., ст.дослід., учений секретар ДУ «ВЦМД НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0002-7614-6335>.

**Доленко Олексій Олегович** – лікар-психіатр, к.мед.н., директор ТОВ «УЛЬТРАГЕНОМ» Адреса: м. Київ, Куринівський пров., 17. <https://orcid.org/0000-0001-7508-3160>.

**Бадюк Вікторія Михайлівна** – к.мед.н, доц., гол. біолог ТОВ «Ультрагеном». Адреса: м. Київ, Куринівський пров., 17. <https://orcid.org/0009-0001-8014-3436>.

Стаття надійшла до редакції 06.11.2025 р., прийнята до друку 08.02.2026 р.