



Сложный диагноз: эпилепсия, задержка психомоторного развития, вторичная карнитиновая недостаточность, митохондриальная патология? Разбор клинического случая

Е.С. Кешишян, М.В. Прыткина, В.С. Сухоруков, О.Н. Цышкова

Адрес для переписки: Елена Соломоновна Кешишян, ekeshishian@list.ru

В статье описан клинический случай ребенка раннего возраста с судорожным синдромом, клиническими признаками полисистемного поражения. Проведен подробный дифференциальный диагноз. Получен значительный положительный эффект от введения препарата L-карнитина.

Ключевые слова: митохондриальная патология, карнитиновая недостаточность, карнитин

В неонатальном периоде проявляется более 25% известных нарушений обмена веществ. Диагностика и лечение метаболических болезней представляют собой сложную задачу, особенно у новорожденных и детей раннего возраста. Часть таких детей погибают еще до того, как у врача возникнет подозрение на метаболическое заболевание, у большинства остальных устанавливается неадекватный диагноз. Метаболические болезни чаще всего скрываются под маской нейроинфекций и дистресс-синдромов (неврологического или респираторного). Если проводимое в неонатальном периоде лечение

положительно повлияло на звенья патогенетических процессов, ребенок выходит из катастрофы перинатального периода, но в дальнейшем он не получает адекватную и эффективную терапию, поскольку диагноз так и остается не ясным. Чаще всего таких детей ведут с диагнозом «перинатальная энцефалопатия», «идиопатическая эпилепсия», «умственная отсталость неясного генеза», «детский церебральный паралич» и т.п. Заподозрить наследственные болезни обмена веществ можно на основании подробного изучения семейного анамнеза, анализа течения неонатального периода, выявления признаков полисис-

темности поражения, отсутствия эффекта от лечения при постоянном нарастании патологических симптомов. К основным особенностям семейного анамнеза, клиническим проявлениям и общим неспецифическим лабораторным признакам, указывающим на наследственные нарушения метаболизма, относятся:

- наличие кровного родства с больными метаболическими заболеваниями;
- наличие sibсов с необъяснимыми болезнями (синдром внезапной смерти, летаргия, синдром «хронической усталости»), с останковкой или задержкой физического развития, задержкой умственного развития;
- нарушения мышечного тонуса (гипотония);
- необычный запах тела, выдыхаемого воздуха; необычный цвет мочи;
- необъяснимые длительные приступы тошноты и рвоты;
- внезапные судороги, кома;
- пищевая непереносимость мяса, рыбы, молочных продуктов;
- органомегалия;



- лицевые дизморфии, тугоподвижность суставов;
- частые инфекции и иммунологическая недостаточность;
- тяжелые формы дерматита, алопеция;
- ацидоз с увеличенным анионным интервалом;
- повышение уровня лактата в крови;
- кетонемия, кетонурия;
- гипогликемия или частые колебания уровня глюкозы в крови;
- снижение уровня карнитина в крови и моче;
- снижение уровня азота мочевины в крови;
- непостоянно повышенный уровень триглицеридов и мочевой кислоты в крови;
- умеренная или выраженная гипераммониемия (может выявляться только при нагрузочной пробе с животными белками).

В качестве примера описанных выше сложностей диагностики и лечения таких детей приведем историю болезни пациента Т.

Описание клинического случая

Из анамнеза известно, что ребенок рожден здоровой женщиной от второй беременности, протекавшей без особенностей. Первый ребенок в семье здоров, мальчик 7 лет. Второй ребенок от вторых срочных физиологических родов, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов, массой тела при рождении 3300 г, длиной 53 см. Ранний неонатальный период протекал гладко. Находился на грудном вскармливании. Единственное, что обращало на себя внимание, это прибавки массы тела выше среднего (вес в 6 месяцев – 10 кг), но и первый ребенок в семье имел такие же высокие помесячные прибавки массы тела на первом году жизни.

До 5 месяцев ребенок развивался соответственно возрасту (гулил, улыбался, хорошо держал голову, переворачивался с живота на спину и обратно). Заболевание клинически манифестировало в 6 месяцев, когда на фоне легкого течения острой респираторной вирусной инфекции без гипертермии возник первый судорожный приступ, протекавший в виде инфантиль-

ных спазмов до 10 спазмов в серии. С данными жалобами мать пациента обратилась к педиатру. При обследовании в стационаре значимых изменений в неврологическом статусе не установлено, не выявлено патологических знаков на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), и специфического лечения ребенок не получал. Однако судорожный синдром нарастал, и к 9 месяцам судороги стали включать до 70 спазмов в серии. Тогда же впервые на ЭЭГ выявлена диффузная эпилептиформная активность в виде асинхронных острых волн, спайки с акцентом в затылочной, теменной и височной областях. Пациенту назначена вальпроевая кислота в дозе 50 мг/кг/сут. На фоне противосудорожного лечения состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться, появилась сонливость, жажда (стал выпивать до 3 литров воды в сутки), ребенок резко похудел, в 1 год вес составлял 7 кг.

Кроме эпилептических приступов в 11 месяцев на фоне острой респираторной вирусной инфекции впервые возник приступ бронхообструкции, в дальнейшем приступы бронхообструкции повторялись уже без вирусной провокации. При анализе семейного анамнеза выявлена отягощенность по бронхиальной астме у отца, дочери отца и у деда по отцовской линии.

С учетом отсутствия положительной динамики в течении судорог на фоне приема вальпроевой кислоты пациенту впервые проведено определение аминокислот и ацилкарнитинов крови, в результате чего выявлено снижение концентрации свободного карнитина крови до 5,87 мкмоль/л (нормальные величины 15–45 мкмоль/л), назначен L-карнитин в дозе 50 мг/кг/сут (препарат Элькар, раствор 30%). Через несколько дней появилась положительная динамика, ребенок стал вступать в контакт, уменьшилось количество и продолжительность судорог. В повторном анализе крови через месяц лечения L-карнитином концентрация свободного карнитина крови оказалась нормальной – 34,1 мкмоль/л.

Через 3 месяца постоянного приема L-карнитина (препарат Элькар в дозе 50 мг/кг/сут) в возрасте 1 года 6 месяцев судороги купировались, но по-прежнему сохранялась выраженная задержка психомоторного развития, ребенок плохо вступал в контакт. Обращали на себя внимание навязчивые движения головой, снижение интереса к игровой деятельности. По шкале КАТ/КЛАМС (от англ. CAT/CLAMS – The Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale, Клинический адаптивный тест/Клиническая шкала оценки развития речевых и слуховых навыков) развитие ребенка расценено на 4–5 месяцев, коэффициент развития: моторика – 28%, речевое – 22%, познавательное – 22%. Сохранялась диффузная мышечная гипотония при нормальных сухожильных рефлексах и отсутствии патологических рефлексов. Дефицит массы тела III степени. Ребенок продолжал много пить, кожные покровы «землистого» цвета, сухие. При беспокойстве и физической нагрузке появлялась одышка с цианозом носогубного треугольника, частые приступы бронхообструкции, купирующиеся после применения бронхолитиков и ингаляционных глюкокортикостероидов. При лабораторно-инструментальном обследовании выявлено:

- ✓ В общем анализе крови эритроциты $3,56 \times 10^6$ в мкл; Hb 106 г/л – гипохромная анемия легкой степени.
- ✓ По показателю «кислотно-основное состояние (КОС) крови» – тенденция к ацидозу (pH = -7,34; -7,38; BE = - 5,3; -3,8), электролиты (K^+ , Na^+ , Ca^{++}) в норме.
- ✓ В общем анализе мочи: кислая среда (pH = 7,0–7,5), низкий удельный вес (1001–1004 г/л), оксалатурия периодически.
- ✓ В биохимическом исследовании мочи: минимальное повышение pH до 7,4 (норма 5–7), умеренное повышение уровня аммиака – 81 (норма 35–59).
- ✓ В анализе мочи по Зимницкому: объем 1800–2500 мл/сут, плотность 1001–1006 – гипоизостенурия, полиурия.

недуга



- ✓ В биохимическом анализе крови: незначительное повышение активности печеночных ферментов лактатдегидрогеназы – 487 Е/л (норма 225–450 Е/л), аспаратаминотрансферазы – 52 МЕ/л (норма до 34 МЕ/л), значительное снижение уровня Fe^{+} – 2,2 мкмоль/л (нормальные величины 6,6–28,3 мкмоль/л).
 - ✓ При исследовании углеводного обмена однократно выявлена гипогликемия натощак – 2,4 ммоль/л, последующие анализы глюкозы натощак – 3,5 ммоль/л, через 1 час после завтрака – 5,7 ммоль/л, через 2 часа – 5,0 ммоль/л.
 - ✓ При исследовании энергетического обмена выявлено повышение концентрации молочной кислоты в крови натощак и с белковой нагрузкой в 2 раза, пировиноградной кислоты с белковой нагрузкой в 3 раза. Отношение лактата к пирувату повышено: при норме 5–15 равно 30. В результате цитохимического анализа лимфоцитов выявлено умеренное повышение уровня лактатдегидрогеназы, снижение уровня глутаматдегидрогеназы, альфа-глицерофосфатдегидрогеназы.
 - ✓ При проведении инструментальных методов исследования значимых нарушений со стороны сердца не обнаружено.
 - ✓ По данным ультразвукового исследования внутренних органов значимой патологии не выявлено.
 - ✓ На рентгенограммах костей голени выявлен остеопороз, неравномерный рост костей.
 - ✓ На ЭЭГ биоэлектрическая активность головного мозга в пределах вариантов возрастной нормы, судорожных знаков не обнаружено.
 - ✓ По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга данных за очаговые и инфильтративные изменения не получено. Выявлено минимальное расширение ликворных систем с умеренной венотрикуломегалией.
- С учетом эпизода гипогликемии, низких показателей плотности мочи, полидипсии, полиурии у ре-

бенка был заподозрен несахарный диабет. Проведена проба с антидиуретическим гормоном (десмопрессин): осмолярность мочи (1 порция) до введения адиуретина – 222 мОсм/кг, через 3 часа после введения адиуретина 10 мкг/кг – 569 мОсм/кг, через 6 часов – 558 мОсм/кг. Таким образом, положительная проба позволила исключить нефрогенный генез несахарного диабета. При исследовании гормонального профиля выявлено умеренное повышение уровня тиреотропного гормона – 5,6 мкМЕ/л (нормальные величины 0,23–3,4 мкМЕ/л); снижение уровня С-пептида – 0,5 нг/мл (нормальные величины 1,1–4,4 нг/мл). Антитела к тиреоидной пероксидазе, тироксин, трийодтиронин, инсулин, кортизол, адренотропный гормон, альдостерон, остеокальцин, кальцитонин – в норме. Таким образом, отсутствие специфических изменений в гормональном профиле позволило исключить первичную эндокринную патологию.

При исследовании на обменные нарушения: в анализе крови с определением аминокислот, ацилкарнитинов, очень длинноцепочечных жирных кислот и фетановой кислоты, в анализе мочи с определением органических кислот, пуринов и пиримидинов значимых отклонений от нормы не выявлено.

На основании признаков полисистемности поражения, задержки психомоторного и физического развития, мышечной гипотонии, склонности к ацидозу, гипогликемическим состояниям, с учетом изменений энергетического обмена, положительным эффектом на фоне приема L-карнитина, выставлен диагноз «Митохондриальная энцефаломиопатия, вторичная карнитинная недостаточность. Грубая задержка психомоторного развития. Симптоматическая генерализованная эпилепсия (клинико-лабораторная ремиссия). Симптоматическая полиурия и полидипсия. Бронхиальная астма, атопическая, тяжелое течение. Железодефицитная анемия». Ребенку назначено лечение: L-карнитин (Элькар, раствор 30%)

50 мг/кг постоянно, длительно, ингаляционные глюкокортикостероиды в сочетании с бронхолитиком (сальбутамол + будесонид), снижение дозы вальпроевой кислоты с постепенной отменой, фолиевая кислота, Мальтофер.

Состояние ребенка к 2 годам на фоне проводимой терапии и постоянного приема L-карнитина значительно улучшилось. Отмечалась быстрая прибавка психомоторных навыков и массовых показателей. По шкале КАТ/КЛАМС развитие ребенка расценено на 12–16 месяцев, коэффициент развития: моторика – 66%, речевое – 50%, познавательное – 58%. За 6 месяцев ребенок вырос на 4 см и прибавил 1900 г. Значительно уменьшились проявления полиурии, полидипсии и атопического дерматита.

В контрольных анализах крови уровень свободного карнитина превышал норму – 53 мкмоль/л (нормальные величины 15–45 мкмоль/л). Проведена трехдневная проба с белковой нагрузкой и отменой L-карнитина, уровень карнитина оставался высоким – 46 мкмоль/л. Данный тест позволил скорректировать рекомендации по приему L-карнитина. Препарат назначен в дозе 50 мг/кг/сут с пятнадцатидневными перерывами через каждые 45 дней.

Видя значительную положительную динамику, мать ребенка самостоятельно удлинила перерыв в приеме L-карнитина до 36 дней. В этот период у ребенка развилась острая респираторная вирусная инфекция с гипертермией, на фоне которой появились судороги, перешедшие в судорожный статус и кому. Противосудорожная, симптоматическая и дегидратирующая терапия – без эффекта. На 8-й день комы, по согласованию с матерью ребенка, внутривенно был введен L-карнитин в высокой дозе (200 мг/кг). Через сутки прекратились судороги и ребенок вышел из комы. Возобновлен пероральный прием карнитина в дозе 100 мг/кг/сут в течение 1 месяца. В возрасте 3 лет пациент Т. продолжает постоянный прием L-карнитина 30 мг/кг/сут. Судорог нет.



Отменена противосудорожная терапия. Продолжается положительная динамика развития. По шкале КАТ/КЛАМС развитие ребенка расценено на 18–30 месяцев, коэффициент развития: моторика – 83%, речевое – 50%, познавательное – 67%. Ведущей в клиническом симптомокомплексе является задержка речевого развития. В физическом развитии – умеренная задержка роста (3–10-й перцентиль) при нормальных показателях веса и окружностей тела. Проявлений полиурии и полидипсии, гипогликемии нет, удельный вес мочи в норме. Сохраняются астматические приступы. Показатели карнитина крови в пределах нормы. В динамике при ЭЭГ и МРТ головного мозга изменений не выявлено.

Дифференциальная диагностика

При проведении дифференциальной диагностики мы исключали множество заболеваний на основании динамики клинического наблюдения и лабораторных исследований. Так, с учетом диссоциации между мышечным тонусом и нормальными сухожильными рефлексамися еще в возрасте 1 года была исключена первичная нервно-мышечная патология. Отсутствие очаговых изменений при МРТ головного мозга позволило исключить новообразования головного мозга. Исследования гормонального статуса позволили исключить эндокринные нарушения. Но прежде всего мы думали о болезнях нарушения обмена веществ. Учитывая быструю нормализацию показателей ацилкарнитин

крови на фоне лечения L-карнитином, отсутствие накопления жирных кислот и ацилкарнитиннов, сохраняющиеся нормальные показатели карнитина на фоне отмены препаратов L-карнитина, а также при белковой нагрузке, были исключены системный дефицит транспорта и окисления жирных кислот, первичная карнитиновая недостаточность.

Отсутствие значимых изменений в анализе мочи на органические кислоты, пурины и пиримидины позволило исключить органические ацидурии, первичное нарушение обмена пуринов и пиримидинов.

Нормальные показатели очень длинноцепочечных жирных кислот и фетановой кислоты позволили исключить пероксисомные заболевания.

С учетом кризового течения заболевания, жалоб со стороны матери на плохую переносимость ребенком белковой нагрузки в виде появления раздражительности, лабораторных изменений в виде повышенного выделения аммиака с мочой, предполагались болезни накопления, протекающие с частичным дефектом нарушения цикла мочевины. Однако отрицательный результат анализа мочи на оротовую кислоту и нормальный уровень аммиака крови при белковой нагрузке позволили исключить и данную патологию.

Лабораторией наследственных болезней обмена веществ методом прямого нерадиоактивного секвенирования проведен анализ районов митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты

(ДНК), кодирующих субъединицы: первого комплекса дыхательной цепи (MTND1, ND5-ND6, частично ND 2), 6-й и 8-й субъединицы пятого комплекса дыхательной цепи (MTATP6, MTATP8), областей, кодирующих транспортные рибонуклеиновые кислоты (РНК): tRNA-leu1, tRNA-ile, tRNA-gln, tRNA-met, tRNA-tryp, tRNA-ala, tRNA-asn, tRNA-cyp, tRNA-tyr, tRNA-lys, tRNA-his, tRNA-ser (AGY), tRNA-leu2, tRNA-glu. Получены нарушения в трех из вышеперечисленных локусов и в обеих субъединицах пятого комплекса дыхательной цепи.

Заключение

Мы представили историю болезни ребенка с клинической картиной полисистемного заболевания. Нашей основной целью было обратить внимание врачей-педиатров и неврологов на проблемы ведения детей с клиническими проявлениями в виде некупируемых или даже нарастающих судорог на фоне специфического лечения. Полученный нами положительный эффект от применения препаратов L-карнитина (Элькара) в виде исчезновения всех патологических симптомов, несомненно, указывает на связь состояния ребенка с дефектом энергетического обмена, а хорошие темпы прироста психомоторных навыков на фоне коррекции дефицита карнитина позволяют надеяться на включение адаптационных механизмов и нормализацию метаболизма по мере созревания ребенка и на благоприятный исход заболевания. *

неддиагностика

Difficult diagnosis: epilepsy, psychomotor retardation, secondary carnitine deficiency, or mitochondrial disorder? A case report

Ye.S. Keshishyan, M.V. Prytkina, V.S. Sukhorukov, O.N. Tsyshkova

Federal State Budgetary Institution 'Federal Research Institute for Pediatrics and Children's Surgery' of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Contact person: Yelena Solomonovna Keshishyan, ekeshishian@list.ru

The authors present a case of seizures and features of polysystemic disease in young child. Differential diagnosis is discussed in details. L-carnitine preparation produced significant improvement of symptoms.

Key words: mitochondrial disorder, secondary carnitine deficiency, carnitine