

**ПРОБЛЕМЫ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ
ВРОЖДЕННЫХ НАРУШЕНИЯХ МЕТАБОЛИЗМА****А.Г. Малов¹, Е.С. Овчинникова^{1,2}, Э.Б. Серебренникова²**

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 614990, Пермь, Россия; ²МБУЗ Городская детская клиническая больница № 9 им. Пичугина П.И., 614000, Пермь, Россия

В статье представлено клиническое наблюдение ребенка в возрасте 3 мес с эпилепсией, возникшей вследствие наследственной болезни обмена — дефицита биотинидазы. Особенностью наблюдения являлось наличие нескольких возможных этиологических факторов эпилепсии. Решающим в диагностике явилась быстрая и выраженная эффективность биотина с прекращением эпилептических припадков.

Ключевые слова: младенческая эпилепсия, врожденные нарушения метаболизма, дефицит биотинидазы

THE PROBLEMS OF NOSOLOGICAL DIAGNOSIS OF EPILEPSY IN INBORN METABOLIC DISEASES**A.G. Malov, E.S. Ovchinnikova, A.B. Serebrennikova**

The article describes a clinical case of a 3-month old child suffered from epilepsy due to inherited metabolic disease such as biotinidase deficiency. The peculiarity of the case was the existence of several possible etiological factors for epilepsy. The critical criterion for diagnosis was prompt effect of biotin and seizure arresting.

Key words: infant epilepsy, inherited metabolic diseases, biotinidase deficiency.

Врожденные нарушения метаболизма (ВНМ) достаточно редко являются причиной развития эпилепсии, однако эпилептические припадки являются частыми симптомами метаболических нарушений [1]. Среди эпилепсий при ВНМ особое место занимают те формы, при которых адекватная коррекция метаболических расстройств приводит к полному выздоровлению даже без назначения антиконвульсантов. Одним из таких заболеваний является дефицит (недостаточность) биотинидазы.

Дефицит биотинидазы (ДБ) — наследственная болезнь обмена из группы органических ацидурий, подгруппы «множественный дефицит карбоксилаз» с аутосомно-рецессивным типом наследования [2]. Частота ДБ составляет примерно 1:40000 живорожденных, в связи с чем во многих европейских странах данное заболевание включено в программу массового скрининга новорожденных [3]. В России описаны лишь единичные наблюдения [4—6].

Заболевание обусловлено мутациями в гене, картированном в сегменте p25 хромосомы 3, который кодирует синтез фермента биотинидазы. ДБ

приводит к недостатку внутриклеточного биотина (витамина В₇) с вторичным нарушением работы всех биотинзависимых карбоксилаз, для которых он является коэнзимом. При ДБ особенно уязвима центральная нервная система, так как активность биотинидазы в головном мозге человека крайне низка, и для нормального функционирования нейронов необходимо достаточное и постоянное поступление биотина через гематоэнцефалический барьер. Заболевание начинается в возрасте от 1 до 6 мес. Первыми проявлениями являются судорожные эпилептические припадки и мышечная гипотония. Возможно развитие нарушений сознания вплоть до комы на фоне лактатацидоза. К другим симптомам относятся дыхательные расстройства (одышка, тахипноэ/апноэ, ларингеальный стридор) и алопеция. Точная диагностика симптоматической эпилепсии при ВНМ с определением конкретной нозологической формы метаболических нарушений возможна только при энзиматическом или/и молекулярно-генетическом лабораторном подтверждении, которое доступно лишь в центральных медицинских учреждениях. В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение ДБ.

Пациент Б.Т., 2 мес, поступил экстренно в отделение неврологии ГДКБ им. П.И. Пичугина. По словам матери, у ребенка отмечаются ежедневные полиморфные припадки: генерализованные тонико-клонические судороги с утратой сознания, а также серийные «вздрагивания» со вскидыванием и «дрожанием» рук. Кроме этого, мать заметила у ребенка задержку психомоторного развития и выпадение волос.

Анамнез заболевания. В возрасте 1 мес мать стала периодически замечать у мальчика серий-

Сведения об авторах:

Малов Александр Германович (Malov A. G.) — доц. каф. неврологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, д-р. мед. наук, доцент. e-mail: malovag1959@mail.ru,

Овчинникова Елена Сергеевна (Ovchinnikova E.S.) — аспирант каф. неврологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, врач-невролог отделения неврологии ГДКБ № 9 им. П.И. Пичугина (г. Пермь).

Серебренникова Элеонора Борисовна (Serebrennikova E.B.) — врач — невролог отделения неврологии ГДКБ №9 им. П.И. Пичугина (г. Пермь).

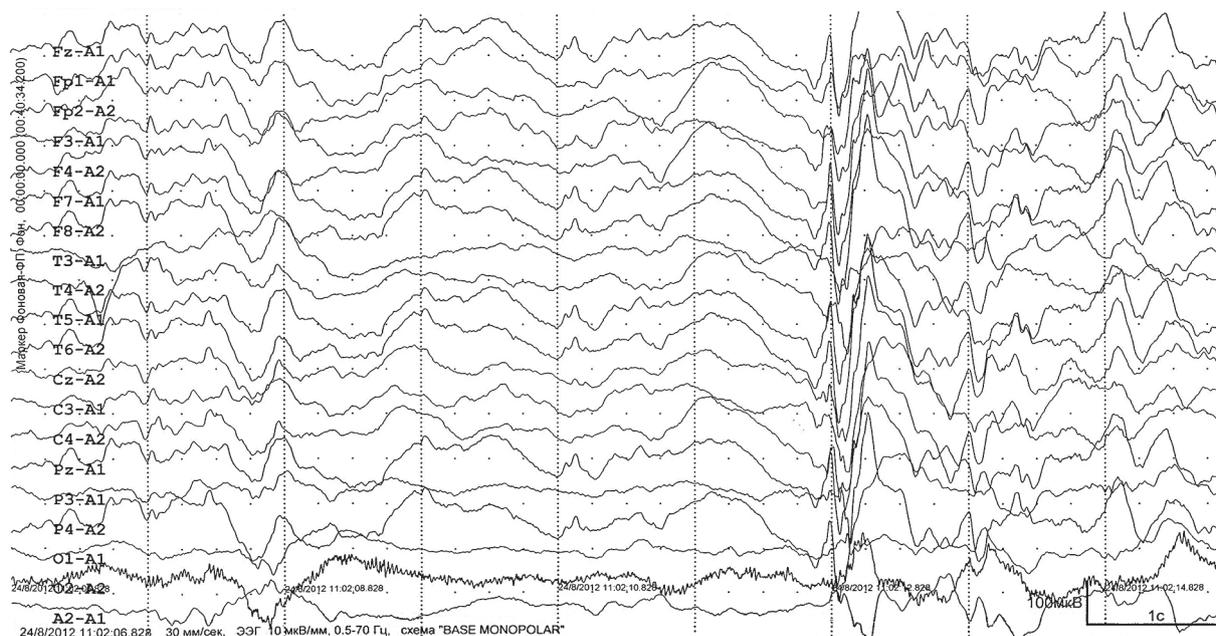


Рис. 1. Эпилептиформная активность с формированием паттерна «вспышка—подавление» на ЭЭГ пациента Б.Т.

ные общие «вздрагивания», а также миоклонии в губе и левой ноге. Через месяц, в связи с приступом «подергиваний» в руках в сочетании с частым шумным дыханием в течение 15 мин, экстренно госпитализирован в участковую больницу по месту жительства с подозрением на эпилепсию. На следующий день развился первый генерализованный судорожный приступ (ГСП) длительностью около 5 мин, и ребенок был переведен в отделение раннего возраста КДКБ. При нейросонографии патологии не выявлено. В цереброспинальной жидкости, полученной с примесью путевой крови, обнаружен лимфоцитарный цитоз (160 в 1 мкл) в сочетании со свежими эритроцитами и повышением белка до 3,2 ‰. Хотя гипертермии и менингеальных симптомов не отмечалось, в связи с подозрением на менингоэнцефалит проводилась антибактериальная и противовирусная терапия с включением внутривенного иммуноглобулина. Контрольная поясничная пункция патологии не выявила. Припадки продолжались ежедневно до 9 раз в сутки: генерализованные в виде «замирания» с тоническим напряжением тела и миоклониями в ручках длительностью до 15—20 с, или серийные «сгибательные спазмы».

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при поступлении выявлены диффузные изменения с замедлением биоэлектрической активности, более выраженные в левых центрально-височных отделах, а через неделю — отрицательная динамика в виде появления эпилептиформной активности с формированием паттерна «вспышка-подавление» («burst-suppression») (рис. 1). Назначение антиконвульсантов (фенобарбитал 1,5 мг/кг/сут, а затем вальпроат натрия 33 мг/кг/сут с добавлением окскарбазепина 21 мг/кг/сут) оказалось неэффективным. Курс дексаметазона по 8 мг/сут в течение 6 дней — также

без эффекта. Установлен диагноз: «симптоматическая эпилепсия с полиморфными припадками на фоне вторичного менингоэнцефалита». Через 2 нед, в связи с отсутствием улучшения состояния ребенка, мать самостоятельно забрала сына из отделения и прекратила всякое лечение. Дома сохранялись частые генерализованные судорожные припадки, и через 5 дней бригадой скорой медицинской помощи мальчик доставлен в отделение неврологии ГДКБ им. П.И. Пичугина.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне носительства токсоплазмоза, острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в 10 нед, анемии легкой степени, угрозы невынашивания в 24—25 нед. Ребенок родился в срок с массой 3480 г и оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. До начала приступов развивался хорошо.

Объективный статус. На момент поступления состояние ребенка тяжелое. В первые дни до 7 раз за сутки возникали ГСП, в связи с чем парентерально вводили диазепам. Отмечались сонливость, вялость, признаки центрального тетрапареза. Зрительное сосредоточение отсутствует, голову не держит. Обращено внимание на повышенное выпадение волос, бледность и шероховатость кожи, тахипноэ и шумное стридорозное дыхание.

Учитывая, что в отделении имелся опыт клинической диагностики ДБ [4], на третий день от поступления, сразу после проведения ЭЭГ, но еще до получения лабораторных данных пробно назначен биотин-ратиофарм в дозе 20 мг/сут. После первого же приема биотина эпилептические припадки прекратились, в течение нескольких дней ребенок стал активнее, начал улыбаться, гулить, появилось зрительное сосредоточение. Антиконвульсанты не назначались.

Лабораторное обследование. Общеклини-

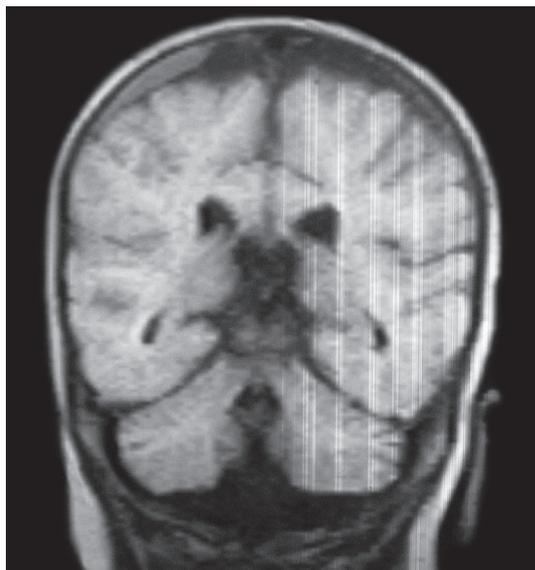


Рис.2. Признаки конвексительной субдуральной хронической гематомы лобно-теменной области справа на МРТ головного мозга пациента Б.Т.

ческие анализы крови и мочи — без патологии. В крови выявлено повышенное содержание лактата: 4,5 ммоль/л при норме до 2,4 ммоль/л. Тандемная масс-спектрометрия (ТМС) крови, проведенная в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (МГНЦ) (г. Москва), выявила повышение концентрации лейцина, глицина, орнитина, серина, ацетилкарнитина, характерное для ДБ. Результаты энзимодиагностики получены уже после выписки из отделения: активность биотинидазы в плазме крови резко снижена до 0,21 нмоль/мин/мл (при норме 4,4—12 нмоль/мин/мл).

Инструментальное обследование. Видео-ЭЭГ-мониторинг в состоянии пассивного бодрствования (перед первым приемом биотина): на низкоамплитудном медленноволновом фоне регистрируется эпилептиформная активность в виде всплеск комплексов “спайк-медленная волна” в лобно-височных отведениях длительностью до 0,5 с. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, проведенной уже на фоне ремиссии эпилептических припадков, обнаружена конвексительная субдуральная хроническая гематома лобно-теменной области справа, максимальной толщиной до 6 мм, без признаков масс-эффекта, с распространением по ходу фалькса в межполушарную щель в лобной области (рис. 2). Консультация нейрохирурга: показаний к нейрохирургическому вмешательству нет, рекомендован МРТ-контроль через 2 мес. На основании клинической картины, «драматического» эффекта биотина и данных ТМС диагностирована поздняя форма множественного дефицита карбоксилаз (дефицит биотинидазы).

Катамнез в возрасте 7 мес. Ребенок регулярно получает биотин в дозе 20 мг/сут. Припад-

ки не повторялись. Развивается по возрасту. На контрольной МРТ головного мозга, проведенной через 3 мес от первой, выявлено только расширение конвексительных субарахноидальных пространств.

Таким образом, в данном наблюдении нашли отражение проблемы, возникающие при ранней диагностике ВМ. Клинические и электроэнцефалографические проявления симптоматической эпилепсии метаболического генеза не специфичны, а результаты параклинических исследований иногда могут затруднять постановку диагноза. В данном случае дифференциальная диагностика проводилась с инфекционным и травматическим генезом эпилепсии. Решающей в клинической диагностике ДБ явилась быстрая и выраженная эффективность биотина в отношении эпилептических припадков при неэффективности антиконвульсантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вольф Н.И., Баст Т., Суртес Р. Эпилепсия при врожденных нарушениях метаболизма у детей. *Международный неврологический журнал*. 2006; 1(5): 23—42.
2. Wolf B. Biotinidase deficiency: new directions and practical concerns. *Curr. Treat. Options Neurol*. 2003; 5: 321—28.
3. Wolf B., Heard G.S. Screening for biotinidase deficiency in newborns: worldwide experience. *Pediatrics*. 1990; 85: 512—17.
4. Малов А.Г., Серебренникова Э.Б., Овчинникова Е.С. Сложности диагностики дефицита биотинидазы (клиническое наблюдение). *Здоровье семьи — 21 век*. 2011; 4: 0421100104\0042.-URL:http://fh-21.perm.ru/download/3_1.pdf.
5. 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.
6. Чернигина М.Н., Измайлова Э.Э., Азовцева И.А., Карпович Е.И. Клинический случай недостаточности биотинидазы у девочки 11 месяцев. *Клиническая эпилептология*. 2010; 1: 64—9.

REFERENCES

1. Vol'f N.I., Bast T., Surtes R. Epilepsy in inborn errors of metabolism in children. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*. 2006; 1(5): 23—42 (in Russian).
2. Wolf B. Biotinidase deficiency: new directions and practical concerns. *Curr. Treat. Options Neurol*. 2003; 5: 321—28.
3. Wolf B., Heard G.S. Screening for biotinidase deficiency in newborns: worldwide experience. *Pediatrics*. 1990; 85: 512—17.
4. Malov A.G., Serebrennikova A.B., Ovchinnikova E.S. Difficulties of biotinidase deficiency diagnosis (clinical case). *Zdorov'e sem'i — 21 vek*. 2011; 4: 0421100104\0042.-URL:http://fh-21.perm.ru/download/3_1.pdf (in Russian).
5. Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu., Il'ina E.S., Petrukhin A.S. Diagnosis and treatment of biotinidase deficiency of infants. *Lechashchiy vrach*. 2005; 6: 79—82 (in Russian).
6. Chernigina M.N., Izmaylova E.E., Azovtseva I.A., Karpovich E.I. Clinical case of biotinidase deficiency of 11 month-old girl. *Klinicheskaya epileptologiya*. 2010; 1: 64—9 (in Russian).