

Аффективно-респираторные приступы у ребенка с фенилкетонурией: вопросы дифференциальной диагностики

Е.Ф. Лукушкина^{1, 2}, Е.И. Карпович^{1, 2}, Е.В. Колбасова², О.В. Конурина³, Х.Ф. Аксянова², Е.М. Долганова²

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

² ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»

³ ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», г. Нижний Новгород

Цель статьи: представить клиническое наблюдение ребенка, больного фенилкетонурией (ФКУ), с аффективно-респираторными приступами (АРП), сопровождающимися эпизодами длительной асистолии.

Основные положения. С учетом сходства кинематики пароксизмов с эпилептическими приступами и выявленной региональной эпилептиформной активности проведена дифференциальная диагностика с эпилепсией. При холтеровском мониторинге во время приступа зафиксированы паузы ритма по типу «ареста» синусового узла до 15 секунд. В ходе двухлетнего наблюдения выявлено, что уровень фенилаланина (ФА) часто опускается ниже нормы.

Заключение. АРП с длительной асистолией могут иметь клиническое сходство с эпилептическими приступами. На фоне наследственного обменного заболевания возможна общая биоэлектрическая нестабильность нейронов головного мозга и проводящей системы сердца. Снижение уровня ФА у пациентов с ФКУ может быть звеном патогенеза нейрокардиогенных расстройств.

Ключевые слова: аффективно-респираторные приступы, эпилепсия, фенилкетонурия, холтеровское мониторирование.

Для цитирования: Лукушкина Е.Ф., Карпович Е.И., Колбасова Е.В., Конурина О.В., Аксянова Х.Ф., Долганова Е.М. Аффективно-респираторные приступы у ребенка с фенилкетонурией: вопросы дифференциальной диагностики // Доктор.Ру. 2018. № 11 (155). С. 31–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-31-34

Affective-Respiratory Attacks in Children with Phenylketonuria: Issues of Differential Diagnostics

E.F. Lukushkina^{1, 2}, E.I. Karpovich^{1, 2}, E.V. Kolbasova², O.V. Konurina³, Kh.F. Aksyanova², E.M. Dolganova²

¹ Privolzhskiy Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod

² Regional Children's Clinical Hospital, Nizhny Novgorod

³ Municipal Children's Clinical Hospital No.1, Nizhny Novgorod

Article Objective: provide a case study of a child with phenylketonuria (PKU) having affective-respiratory attacks (ARA), with episodes of prolonged asystolia.

Key Points. Taking into account the similarity of paroxysm kinematics with epileptic seizures and revealed regional epileptiform activity we conducted a differential diagnostics to differentiate from epilepsy. Holter monitoring recorded rhythm pauses during the attack under sinus node "arrest" type up to 15 seconds. The two-year monitoring showed that phenylalanine (FA) level often falls below normal levels.

Conclusion. ARA with prolonged asystolia may have clinical similarity with epileptic seizures. A general bioelectric instability of brain neurons and cardiac conduction system is possible in association with the hereditary metabolic disorder. FA level decrease in PKU patients may be a component of pathogenesis of neurocardiogenic disorders.

Keywords: affective-respiratory attacks, epilepsy, phenylketonuria, Holter monitoring.

For reference: Lukushkina Ye.F., Karpovich Ye.I., Kolbasova Ye.V., Konurina O.V., Aksyanova Kh.F., Dolganova Ye.M. Affective-Respiratory Attacks in Children with Phenylketonuria: Issues of Differential Diagnostics. Doctor.Ru. 2018; 11(155): 31–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-31-34

Аффективно-респираторные приступы (АРП) у детей относятся к пароксизмальным событиям неэпилептической природы, характеризуются, как правило, доброкачественным течением и проходят с возрастом. Частота

встречаемости АРП в детской популяции варьирует от 0,1% до 4,7% [1, 2].

Несмотря на достаточно широкую распространенность данных нарушений, этиология АРП до настоящего времени

Аксянова Хасяня Фатиховна — врач-генетик, заведующая медико-генетической консультацией консультативно-диагностического центра ГБУЗ НО НОДКБ. 603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211. E-mail: hasvanva@mail.ru

Долганова Екатерина Михайловна — врач — невролог-нейрофизиолог отделения нейрофизиологии отдела инструментально-диагностических методов исследования консультативно-диагностического центра ГБУЗ НО НОДКБ. 603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211. E-mail: eka-kudryashova@yandex.ru

Карпович Екатерина Ильинична — д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, врач-эпилептолог, заведующая отделением нейрофизиологии отдела инструментально-диагностических методов исследования консультативно-диагностического центра ГБУЗ НО НОДКБ, главный внештатный детский невролог Нижегородской области. 603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211. E-mail: paradis5@yandex.ru
(Окончание на с. 32.)



остаётся предметом дискуссий. Рассматриваются такие этиологические факторы, как задержка процессов миелинизации в стволе головного мозга, железодефицитная анемия, истерические реакции младенца и нарушения в системе взаимоотношений «мать — дитя» как следствие повышенной тревожности и хронического стресса матери [1, 3, 4]. Ведущим звеном патогенеза АРП является дисбаланс вегетативной нервной системы с преобладанием тонуса парасимпатического отдела при приступах бледного типа и симпатического — при приступах цианотического типа.

В качестве факторов, провоцирующих клиническую симптоматику АРП, выступают испуг, боль, страх, гнев, недовольство, фрустрация [1, 5].

В практике врача-невролога актуальны вопросы дифференциальной диагностики некоторых АРП с эпилептическими приступами у детей раннего возраста. По данным С.О. Айвазяна, у 6,2% детей с АРП был ошибочно установлен диагноз эпилепсии [6].

АРП, по наблюдениям ряда исследователей, в 9,42% случаев сопровождались генерализованными судорогами с преобладанием клонического компонента, более чем у 15% детей с АРП регистрировалась эпилептиформная активность на ЭЭГ. Описаны АРП с атипичным течением, при которых отсутствовал раздражитель, с развитием апноэ без предшествующего крика, тоническими судорогами, слюнотечением, непроизвольным мочеиспусканием [2, 4].

Для кардиологов данный синдром представляет интерес в связи с описаниями случаев развития у таких больных пароксизмальной брадикардии и асистолии продолжительностью до 40 секунд, потребовавших проведения сердечно-легочной реанимации [5, 7]. Имеются единичные указания на внезапную смерть детей в момент цианотического АРП, как правило, развившуюся на фоне органического поражения головного мозга и дыхательных путей [5]. Особый интерес представляет диагностика АРП у детей с резидуально-органическим поражением головного мозга и метаболическими расстройствами. Нами представлено клиническое наблюдение АРП у ребенка с фенилкетонурией (ФКУ).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Н., 3 лет, впервые поступила в клинику в возрасте 1 года 9 месяцев в связи с рецидивирующими приступами потери сознания, которые наблюдались с 10 месяцев. В большинстве случаев приступы провоцировались отрицательным аффектом, могли возникать как на фоне плача, так и без него. Были эпизоды провокации приступов болью, отдельные пароксизмы возникали без видимых причин.

Пароксизмы протекали в виде остановки дыхания, закатывания глаз, тонического напряжения конечностей с последующим падением. Отдельные приступы сопровождались непроизвольным мочеиспусканием и завершались постприступным сном. Описаны два эпизода тонического напряжения конечностей, возникших в ночное время на фоне плача.

Один приступ развился в ванной во время купания, при этом девочка заплакала, обмякла и ушла под воду. Частота пароксизмов составляла от 1–2 раз в неделю до 1–3 раз в день.

Девочка страдает ФКУ с идентифицированной мутацией *R408W* в гомозиготном состоянии и находится на специализированной диете.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей. Роды в срок. Масса тела при рождении — 3630 г, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Концентрация фенилаланина (ФА) в крови при массовом скрининге — 28,9 мг%, назначена специализированная диета. В течение месяца после рождения колебания уровня ФА составляли от 11,9–12,0 до 15,2–28,8 мг%, после назначения диеты они находились в пределах 0,4–6,6 мг%.

В период новорожденности у ребенка наблюдались гипертоническая возбудимость, беспокойный сон, частые срыгивания. Моторное развитие соответствовало возрасту. Отмечалась задержка формирования экспрессивной речи: в 1 год 9 месяцев девочка произносила 5–6 слов.

Наследственность по эпилепсии не отягощена. В возрасте 1 года 9 месяцев ребенок был проконсультирован эпилептологом. На момент осмотра: девочка капризная, плохо вступает в контакт с врачом, гиперактивная. В неврологическом статусе: черепные нервы без видимой патологии, умеренная мышечная гипотония, оживление сухожильных рефлексов.

ЭЭГ-видеомониторинг в течение трех часов: на ЭЭГ бодрствования — умеренные диффузные общемозговые изменения с периодическим замедлением фоновой активности в правой лобно-центральной области; в 1-й и 2-й стадиях сна на отдельных фрагментах записи зарегистрирована единичная эпилептиформная активность (комплексы «острая — медленная волна») в лобно-центрально-височных областях с переменной акцентуацией по сторонам.

МРТ головного мозга: очаговых и диффузных изменений вещества головного мозга не выявлено.

Предварительный диагноз: *симптоматическая фокальная эпилепсия на фоне фенилкетонурии; необходим дифференциальный диагноз с аффективно-респираторными приступами смешанного типа.*

С учетом кинематики приступов и данных ЭЭГ была назначена вальпроевая кислота с постепенной титрацией дозы до 20 мг/кг/сут. На фоне ее применения положительной динамики не отмечалось. Приступы происходили ежедневно (1–2 раза в день). Выявлено незначительное повышение уровней сывороточных ферментов: АЛТ — до 1,13 мккат/л; АСТ — до 1,24 мккат/л. При УЗИ брюшной полости обнаружены признаки умеренной гепатомегалии, холестаза.

Проведен ночной ЭЭГ-видеомониторинг, в ходе которого типичная эпилептиформная активность не регистрировалась. Утром возник приступ плача с последующей потерей сознания и обмяканием. Во время приступа эпилептиформная активность отсутствовала.

Результаты кардиологического исследования: ЭКГ-ритм синусовый, регулярный; ЧСС — 113 уд/мин.; положение

Колбасова Елена Валентиновна — к. м. н., врач — детский кардиолог-аритмолог, заведующая кабинетом исследований сердечно-сосудистой системы отдела инструментально-диагностических методов исследования консультативно-диагностического центра ГБУЗ НО НОДКБ. 603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211. E-mail: drikk@mail.ru

Конурин Ольга Викторовна — к. м. н., врач — невролог-эпилептолог ГБУЗ НО ДГКБ № 1. 603081, г. Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 76. E-mail: pediatri@list.ru

Лукушкина Елена Федоровна — д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, врач — педиатр-кардиолог ГБУЗ НО НОДКБ. 603136, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, д. 211. E-mail: fpediatr@nizhgma.ru (Окончание. Начало см. на с. 31.)

электрической оси сердца нормальное. Эхо-КГ-признаки открытого овального окна с гемодинамически незначимым шунтированием и диагональной трабекулы в полости левого желудочка, недостаточность митрального клапана 1-й степени.

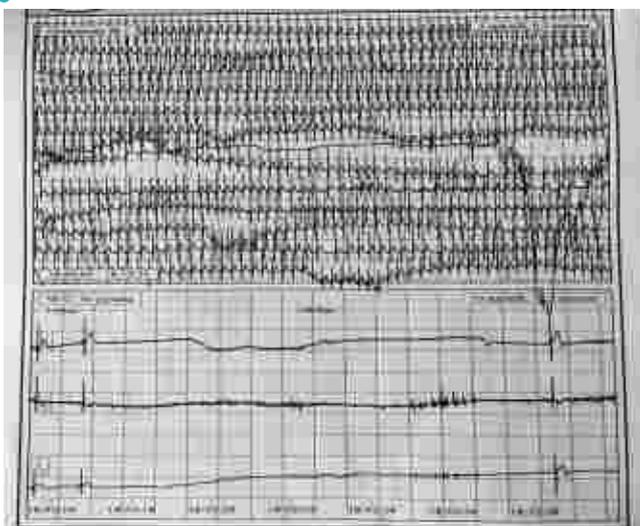
Холтеровское мониторирование ЭКГ: ритм синусовый; ЧСС средняя дневная — 127 уд/мин., средняя ночная — 88 уд/мин., максимальная (активная игра) и минимальная (сон) — 166 и 72 уд/мин. соответственно. Эктопическая суправентрикулярная активность — 18 политопных экстрасистол. Эктопическая желудочковая активность — 1 экстрасистола. Семь пауз ритма во время физической активности. Шесть остановок синоатриального (СА) узла: максимальная пауза 11,8 секунды (приступ потери сознания с тоническим напряжением конечностей), пауза 4,5 секунды (недомогание), остальные паузы от 2,3 до 3,4 секунды (изменений в самочувствии не отмечено).

После отмены вальпроевой кислоты при холтеровском мониторировании получены следующие данные: ритм синусовый; ЧСС — 57–189 уд/мин., средняя ЧСС в норме. Ночью зарегистрирован один эпизод атриовентрикулярной (АВ) блокады 2-й степени 1-го типа, на фоне плача зафиксирована остановка СА-узла. Перед паузой отмечалось значительное увеличение ЧСС — до 143 уд/мин., затем ритм замедлился до 64 уд/мин., возникла пауза 3 секунды, произошло одно сокращение, и за ним последовала пауза 12,4 секунды (в общей сложности длительность остановки составила 15,4 секунды) (рис. 1).

Кардиологом поставлен диагноз: *аффективно-респираторные приступы бледного типа (во время приступа паузы ритма по типу «ареста» синоатриального узла до 15 секунд); фенилкетонурия.*

Было решено воздержаться от имплантации электрокардиостимулятора и следовать выжидательной тактике. В настоящее время имеется положительная динамика: частота приступов составляет от 1–2 раз в месяц до одного раза за 2 месяца; приступы кратковременные — до 4–5 секунд, провоцируются негативным аффектом или неудовлетворенной потребностью. Девочка принимает

Рис. 1. Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ пациентки Н. во время аффективно-респираторного приступа. Паузы ритма по типу «ареста» синоатриального узла до 15 секунд. Фото авторов



пирацетам (раствор) курсами, левокарнитин 30%, пропранолол в суточной дозе 8 мг.

Для оценки роли ФКУ в происхождении симптомов у ребенка в течение двух лет наблюдения проводился динамический анализ колебаний уровня ФА в крови. Был выявлен интересный факт: значения данного показателя часто не достигали нижней границы нормы (коридор нормальных значений — 2–6 мг%) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе установления диагноза девочке с ФКУ возникли сложности в дифференциальной диагностике АРП бледного типа и эпилепсии, а на этапе постановки кардиологического диагноза — АРП бледного типа и аритмогенных обмороков с решением вопроса об имплантации электрокардиостимулятора.

У пациентки отмечено атипичное течение АРП: наличие тонического судорожного компонента в структуре приступа, произвольное мочеиспускание, а также отсутствие в некоторых случаях явного провоцирующего фактора. Кроме того, у девочки наблюдались задержка формирования экспрессивной речи, выраженная гиперактивность и эмоциональная лабильность. В пользу диагноза эпилепсии свидетельствовала также регистрация эпилептиформной активности во время сна при ЭЭГ-видеомониторинге.

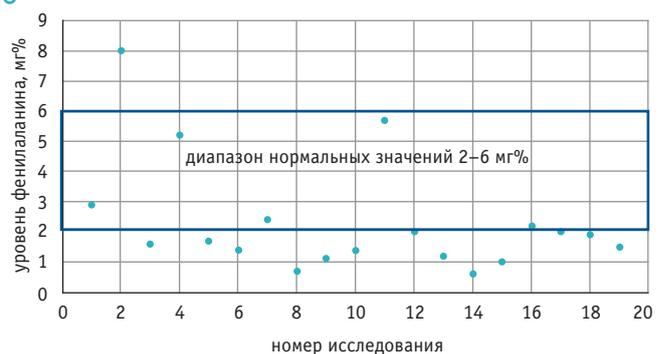
Отсутствие динамики на фоне применения антиконвульсантов и результаты последующих ЭЭГ-исследований, в том числе ночного ЭЭГ-видеомониторинга, требовали дальнейшего углубленного кардиологического исследования, которое выявило наличие пауз ритма по типу «ареста» СА-узла на фоне приступов.

Обмороки у детей встречаются часто и в подавляющем большинстве случаев имеют рефлекторное происхождение. В раннем детском возрасте встречаются два состояния:

- 1) рефлекторные синкопальные приступы (аноксические судороги), которые могут быть вызваны короткодействующими нейромедиаторными триггерами и обусловлены ингибирующим влиянием на сердечный ритм парасимпатической нервной системы;
- 2) АРП с потерей сознания как следствие гипоперфузии головного мозга [5, 7, 8].

Оба состояния, как правило, сопровождаются (или бывают вызваны) асистолией, в основном кратковременной. Частота эпизодов асистолии (за счет как АВ-блокады, так и остановки синусового узла) у детей с зарегистрированными синкопе, сопряженными с аритмогенными событиями, значительно колеблется: по данным разных авторов, она составляет от 14% до 100% в небольших выборках [7, 8].

Рис. 2. Динамика уровня фенилаланина в крови у пациентки Н. в течение двух лет мг%



В структуре нарушений электрической активности сердца у детей в момент развития АРП преобладает остановка синусового узла продолжительностью от 3 до 40 секунд (82% случаев); полная АВ-блокада зарегистрирована в 11% случаев [7].

В ситуациях длительной асистолии возникает вопрос о целесообразности постоянной электрокардиостимуляции [9]. С одной стороны, экстремальная продолжительность пауз ритма, сочетающаяся с обмороком и цианозом, склоняет в пользу постоянной кардиостимуляции, а с другой стороны, точно известная причина — триггер обморока (аффективное апноэ) и положительная возрастная динамика АРП допускают возможность выжидательной тактики и профилактической терапии. С учетом того, что даже при наличии вазовагальных обмороков с длительной асистолией синдром в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, в описанном случае была выбрана выжидательная тактика.

В представленном клиническом наблюдении интересна роль ФКУ, на фоне которой развились АРП. ФКУ — наследственная аминокислотопатия, связанная с нарушением метаболизма ФА, приводящим к хронической интоксикации и поражению ЦНС со снижением интеллекта и неврологическим дефицитом [10].

В последнее время большое значение в патогенезе ФКУ придается обмену моноаминовых нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина), играющих важную роль в созревании и функционировании ЦНС. Высокий уровень ФА в крови оказывает негативное влияние на развитие мозга, в то время как недостаточное поступление в организм этой

незаменимой аминокислоты может стать причиной отрицательного азотистого баланса и других нарушений, связанных с обменом нейромедиаторов и приводящих к повышению нервно-рефлекторной возбудимости.

На основе анализа клинического случая можно выдвинуть предположение, что у пациентки имела место общая биоэлектрическая нестабильность нейронов головного мозга и проводящей системы сердца на фоне наследственной болезни обмена веществ. Снижение уровня ФА относительно нормальных показателей играет определенную роль в патогенезе нейрокардиогенных расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай представляет практический интерес для неврологов, педиатров, кардиологов, а также для медицинских генетиков. Показано, что аффективно-респираторные приступы (АРП) бледного типа с длительной асистолией имеют атипичное течение и кинематически сходны с эпилептическими пароксизмами.

В случаях развития АРП с атипичным течением на фоне наследственного обменного заболевания (фенилкетонурия) целесообразно проводить холтеровское мониторирование ЭКГ.

У детей с фенилкетонурией, особенно раннего возраста, находящихся на специализированной диете, важно выявлять не только повышенный, но и пониженный уровень фенилаланина в крови с целью своевременной оптимизации нутритивной поддержки для предупреждения развития неврологических и кардиологических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальчик А.Б., Понятишин А.Е. *Неэпилептические пароксизмы у грудных детей*. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 136 с. [Pal'chik A.B., Ponyatishin A.E. *Neepilepticheskie paroksizmy u grudnykh detei*. М.: MEDpress-inform; 2015. 136 s. (in Russian)]
2. Goldman R.D. *Breath-holding spells in infants*. *Can. Fam. Physician*. 2015; 61(2): 149–50.
3. Bolat N., Eliacik K., Sargin E., Kanik A., Baydan F., Sarioglu B. *Efficacy of a brief psychoeducational intervention for mothers of children with breath-holding spells: a randomized controlled pilot trial*. *Neuropediatrics*. 2016; 47(4): 226–32. DOI: 10.1055/s-0036-1583316
4. Vurucu S., Karaoglu A., Paksu S.M., Oz O., Yaman H., Gulgun M. et al. *Breath-holding spells may be associated with maturational delay in myelination of brain stem*. *J. Clin. Neurophysiol*. 2014; 31(1): 99–101. DOI: 10.1097/WNP.000000000000020
5. Yilmaz U., Doksoz O., Celik T., Akinci G., Mese T., Sevim Yilmaz T. *The value of neurologic and cardiologic assessment in breath holding spells*. *Pak. J. Med. Sci*. 2014; 30(1): 59–64. DOI: 10.12669/pjms.301.4204
6. Айвазян С.О. *Неэпилептические пароксизмальные состояния, имитирующие эпилепсию у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016; 8(4): 23–33. [Aivazyan S.O. *Neepilepticheskie paroksizmal'nye sostoyaniya, imitiruyushchie epilepsiyu u detei*. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2016; 8(4): 23–33. (in Russian)]
7. Школьников М.А., Ковалев И.А., Школенко Т.М., Трофимова Т.А., Чернышев А.А. *Роль асистолии в клинической картине синкопе при аффективно-респираторных пароксизмах бледного и цианотического типа у детей раннего возраста*. *Педиатрия*. 2015; 94(2): 18–22. [Shkol'nikova M.A., Kovalev I.A., Shkolenko T.M., Trofimova T.A., Chernyshev A.A. *Rol' asistolii v klinicheskoi kartine sinkope pri affektivno-respiratornykh paroksizmax bljednogo i tsianoticheskogo tipa u detei rannego vozrasta*. *Pediatriya*. 2015; 94(2): 18–22. (in Russian)]
8. Школенко Т.М., Трофимова Т.А., Школьников М.А. *Бессимптомная асистолия у ребенка с кардиоингибиторными синкопе*. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2014; 3: 77–81. [Shkolenko T.M., Trofimova T.A., Shkol'nikova M.A. *Bessimptomnaya asistoliya u rebenka s kardioingibitornymi sinkope*. *Ros. vestn. perinatalogii i pediatrii*. 2014; 3: 77–81. (in Russian)]
9. Ревивили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В., Зенин С.А., Кузнецов В.А., Купцов В.В. и др.; ВНОА. *Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств*. М.; 2017. 702 с. [Revishvili A.Sh., Boitsov S.A., Davtyan K.V., Zenin S.A., Kuznetsov V.A., Kuptsov V.V. i dr.; VNOA. *Klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu elektrofiziologicheskikh issledovaniy, kateternoi ablyatsii i primeneniyu implantiruemykh antiaritmicheskikh ustroystv*. М.; 2017. 702 s. (in Russian)]
10. Бушueva Т.В., Винярская И.В., Черников В.В., Боровик Т.Э., Кузенкова Л.М. *Оценка качества жизни детей, больных фенилкетонурией*. *Вестн. РАМН*. 2014; 69(11–12): 39–45. [Bushueva T.V., Vinyarskaya I.V., Chernikov V.V., Borovik T.E., Kuzenkova L.M. *Otsenka kachestva zhizni detei, bol'nykh fenilketonuriyey*. *Vestn. RAMN*. 2014; 69(11–12): 39–45. (in Russian)]