

СИНДРОМ РЕЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»¹,
УЗ «Минская городская детская инфекционная клиническая больница»²,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»³

Представлены современные данные об этиологии, клиническом течении и подходах к диагностике синдрома Рея у детей. Приведены выписки из истории болезни детей с синдромом Рея, находившихся на лечении в УЗ ГДИКБ г.Минска.

Ключевые слова: гепатопатия, печеночная энцефалопатия, ацетилсалициловая кислота

H.N. Askirka, E.P. Kishkurno, V.V. Komir, T.V. Mljavaja
REYE SYNDROME IN PEDIATRICS, HEPATOPATHY, HEPATIC
ENCEPHALOPATHY, ACETYLSALICYLIC ACID

The article contains up-to-date information on the etiology, clinical progression and approaches to the diagnosis of Reye syndrome in pediatrics. There are also presented case records of children with Reye Syndrome, who were treated in the Minsk city children's infectious diseases hospital.

Key words: Reye Syndrome in pediatrics

Состояние, получившее название синдром Рея, впервые описано в 1963г. австралийским патологоанатомом Ralph Douglas Kenneth Reye и соавт., наблюдавшими в период с 1951 по 1962гг. в одном из детских госпиталей Австралии 21 случай заболевания у детей, характеризующегося острой энцефалопатией в сочетании с жировой дегенерацией внутренних органов [12]. Данное состояние регистрировалось у детей с гриппом В, принимавших салицилаты. Случаи с идентичными проявлениями описаны в литературе и ранее, но только после публикации Reye и соавт. заболевание стало признанной нозологической единицей.

В 1990г. Центр по контролю за заболеваемостью (CDC) в Атланте предложил клиническое определение случая синдрома Рея – заболевание, соответствующее следующим критериям [3,17]:

– острая, невоспалительная энцефалопатия, которая подтверждается клинически: а) изменение сознания и, если доступно, в) цереброспинальная жидкость содержит – 8 лейкоцитов/мкл или гистологический образец демонстрирует церебральный отек без перивезикулярного или менингеального воспаления;

– гепатопатия, подтвержденная а) биопсией печени или аутопсией с характерными для синдрома Рея данными или в) трехкратное или выше повышение уровней аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспарагинаминотрансферазы (АсАТ) или аммиака в сыворотке;

– нет других разумных объяснений для церебральных и печеночных изменений.

В дальнейшем было предложено эпидемиологичес-

кое определение синдрома Рея – ребенок до 16 лет с необъяснимой невоспалительной энцефалопатией в сочетании с одним или более признаков: трехкратное или выше повышение уровней АлАТ, АсАТ или аммиака в сыворотке, или характерная жировая дистрофия печени [7].

На момент публикации данных диагностических критериев специфические тесты на многие состояния, протекающие с Рея-подобными симптомами, не были доступны. На сегодняшний день принято выделять «классический» (аспирин-ассоциированный) или «идиопатический» синдром Рея и «атипичный» синдром Рея или Рея-подобное заболевание у детей с врожденными дефектами метаболизма (ВДМ) (табл. 1) [8,10,17].

Патогенез синдрома Рея до конца не изучен. В основе данного состояния лежит генерализованное повреждение митохондрий вследствие ингибирования окислительного фосфорилирования и нарушения β-окисления жирных кислот, которое развивается у детей с лихорадкой вирусного происхождения, при этом прослеживается достоверная связь с приемом лекарственных средств, содержащих ацетилсалициловую кислоту (АСК) (> 80-90% случаев) [9,14,15].

«Классическому» синдрому Рея чаще предшествует инфекция вирусом гриппа В или ветряной оспы, однако он описан также на фоне других вирусных инфекций (табл. 2) [2,6,16,17].

Согласно данным CDC в период с 1980 по 1997гг. 93% пациентов имели, по крайней мере, одно вирусное заболевание в течение 3-х недель, предшествующих манифе-

❑ Случай из практики

станции синдрома Рея: инфекции верхних дыхательных путей или грипп (73%), ветряную оспу (21%), гастроэнтерит (14%), другие заболевания с экзантемами (5%) [3]. Преимущественное возникновение синдрома Рея поздней зимой и ранней весной соответствует эпидемиологии перечисленных в табл.2 вирусных заболеваний.

На связь «классического» синдрома Рея с употреблением АСК указывает немало эпидемиологических исследований. В 1980г. опубликован доклад CDC, где показана статистически достоверная связь между применением АСК и развитием синдрома Рея после эпидемической вспышки гриппа А у детей школьного возраста[4]. У детей с синдромом Рея лихорадка во время гриппа наблюдалась чаще, чем в контроле; больные с повышенной температурой и синдромом Рея применяли АСК чаще, чем дети, у которых грипп протекал без резкого повышения температуры [4]. Менее 0,1% детей, которые принимали АСК, развивали синдром Рея, но более 80% пациентов с диагностированным синдромом Рея принимали АСК в течение 3 последних недель [4].

После того как в 1980г. были внесены предостережения в инструкции по применению АСК, после широкого оповещения относительно того, что препарат не должен применяться у детей в период вирусных инфекций привели к немедленному и драматическому снижению частоты синдрома Рея. Статистические данные из США достаточно ярко характеризуют ситуацию. Национальный мониторинг синдрома Рея в США начался в 1973г., пик заболеваемости пришелся на 1979-1980гг. (555 случаев). Анализ сообщений о случаях синдрома Рея, поступивших в Национальный центр, показал, что за период с 1980 по 1997 гг. было зарегистрировано 1207 случаев этого грозного осложнения у детей в возрасте до 18 лет (0,15-0,88 случаев на 100 тыс. детей в год). В 1985 и 1986 гг. регистрировалось в среднем 100 случаев в год, в 1987-1993гг – 36 в год (0,03-0,06 случаев на 100 тыс.), с 1994г. – около 2 случаев в год [16]. У большинства пациентов (82%) при исследовании в первые 48 часов после госпитализации салицилаты были определены в сыворотке крови.

В Великобритании с 1981 по 1996гг. описано 597 случаев синдрома Рея. Заболеваемость снизилась с 0,63 на 100 тыс. детей до 12 лет в 1983-1984гг до 0,11 на 100 тыс. в 1990-1991гг ($p < 0,05$). Из 597 случаев, 155 были позже реклассифицированы, 76 детей имели ВДМ [11].

На основании клинических наблюдений и изучения моделей на животных было доказано участие различных ферментов митохондрий в патогенезе синдрома Рея.

Нарушение β -окисления длинноцепочечных жирных кислот (рис.1). В эксперименте на культуре фибробластов продемонстрирована способность продуктов распада АСК – гидроксигиппурата, гентизата (они структурно схожи с субстратами для 3-гидроксиацил-КоА дегидрогеназы) – ингибировать процесс β -окисления длинноцепочечных жирных кислот как в клетках пациентов, перенесших синдром Рея, так и в контрольной культуре. При этом клетки пациентов с синдромом Рея более чувствительны к таким воздействиям (подавление β -окисления жирных кислот происходило при более низких концентрациях салицилатов, чем в контроле) [6,14]. Ингибирование окислительного фосфорилирования и β -окисления длинноцепочечных жирных кислот приводит к их накоплению в ткани печени и формированию **микровезикулярного стеатоза**.

Наряду с нарушением β -окисления жирных кислот, снижение уровня свободного ацетил-КоА приводит к нарушению активности пируваткарбоксилазы (митохондриальный фермент глюконеогенеза), что клинически проявляется **гипогликемией** [1].

У пациентов с синдромом Рея в цикле трикарбоновых кислот (рис. 2) можно наблюдать снижение малат- и сукцинатдегидрогеназы, в области дыхательной цепи уменьшение цитохромоксидазы [1].

Нарушения в орнитинном цикле синтеза мочевины (рис. 3). Рассматриваются два возможных механизма [1]: 1) блок на стадии орнитинкарбамоилтрансферазы, вызванный уменьшением или отсутствием ферментативной активности, что наблюдается при «наследственном» типе синдрома Рея; 2) селективные повреж-

Таблица 1. Врожденные дефекты метаболизма, проявляющиеся Рееподобным синдромом

группа	возможные причины
нарушение транспорта или митохондриального воокисления жирных кислот	первичный (системный) дефицит карнитина дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы дефицит 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы дефицит 3-метилкротонил-КоА-карбоксилазы дефицит 3-метилглутаконил-КоА-гидратазы и др
нарушение биоэнергетических процессов (цикл Кребса), тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях	мутации генов, ответственных за митохондриальные белки: синдромы Кернса-Сейра, Лея, MELAS (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, лактат-ацидоз, инсультоподобные приступы), MERRF (митохондриальная миопатия, энцефалопатия, разорванные красные фибриллы), NARP (нейропатия, атаксия, пигментный ретинит), лактат-ацидоз и другие виды митохондриальной миопатии
нарушения обмена органических кислот и аминокислот	недостаточность ферментов, осуществляющих различные этапы преобразования углеродной цепи окси- и кетокислот: лейциноз, тирозинемия 1-го и 3-го типов, глутаровая ацидемия 1-го типа, пропионовая, метилмалоновая, изовалериановая ацидемии, множественный карбоксилазный дефицит и др.
нарушения в орнитинном цикле синтеза мочевины	дефекты ферментов: орнитинтранскарбомилазы, карбомилфосфатсинтетазы

Таблица 2. Инфекционные заболевания, на фоне которых описан синдром Рея

грипп А и В	герпетическая инфекция
парагрипп	цитомегаловирусная инфекция
аденовирусная инфекция	инфекция вирусом Эпштейн-Барр
краснуха	энтеровирусная инфекция
корь	полиомиелит

дения мембран и ферментов митохондрий, участвующих в метаболизме аммиака (в т.ч. карбоамилфосфатсинтазы I, орнитинкарбоамилтрансферазы), что характерно для «приобретенного» типа этого синдрома. Например, установлено, что вирусы гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций снижают активность карбоамилфосфатсинтазы I. Нарушения цикла синтеза мочевины приводят к **повышению в крови концентрации аммиака, глутамина и аланина**. Гипераммониемия сопровождается появлением следующих симптомов: тошнота, повторяющаяся рвота, головокружение, судороги, потеря сознания, отёк мозга (в тяжёлых случаях) [1].

Синтез пиримидиновых нуклеотидов (рис. 4). При нарушении активности орнитинкарбоамилтрансферазы (описана при синдроме Рея) митохондрии не способны утилизировать карбоамилфосфат, он поступает в цитозоль, где используется как субстрат для синтеза пиримидиновых нуклеотидов (вследствие активации карбоамилфосфатсинтазы II), что приводит к накоплению уротата, уридина и урацила и выведению их с мочой

(рис.4). Развивается вторичная оротовая ацидурия (как при наследственной недостаточности орнитинкарбоамилтрансферазы) [1].

Эпидемиология. Пик заболеваемости синдромом Рея приходится на возрастную группу 5-14 лет (медиана – 6 лет, средний возраст – 7 лет), он редко регистрируется у новорожденных и лиц старше 18 лет, однако, по данным CDC среди афроамериканцев 67% пациентов были моложе 1 года, в то время как в группе белого населения на эту возрастную категорию пришлось всего 12% [16]. Заболевание с одинаковой частотой встречается у мальчиков и девочек.

Расовое распределение синдрома Рея в США, согласно данным CDC в 1980-1997 гг. было следующее – 93% белое население, 5% – афроамериканцы, 2% – другие.[16]

Клиника. «Классический» синдром Рея развивается у детей старше 5 лет, обычно ассоциируется с вирусным продромом, приемом АСК в терапевтических дозах, имеет бифазное течение [3,5,13,17]. Клинические проявления синдрома Рея появляются после предшествующей вирусной инфекции (табл.2) и латентного периода длительностью от 12 часов до 3 недель (в среднем 3 суток) (при ветряной оспе – на 4 – 5 день высыпаний). Заболевание манифестирует с внезапно развившейся тошноты и рвоты (рвота, обычно повторяющаяся, – кардинальный клинический диагностический признак, если у ребенка отсутствует рвота, речь идет о любом заболевании, кроме синдрома Рея). Затем, быстро, иногда в течение не-

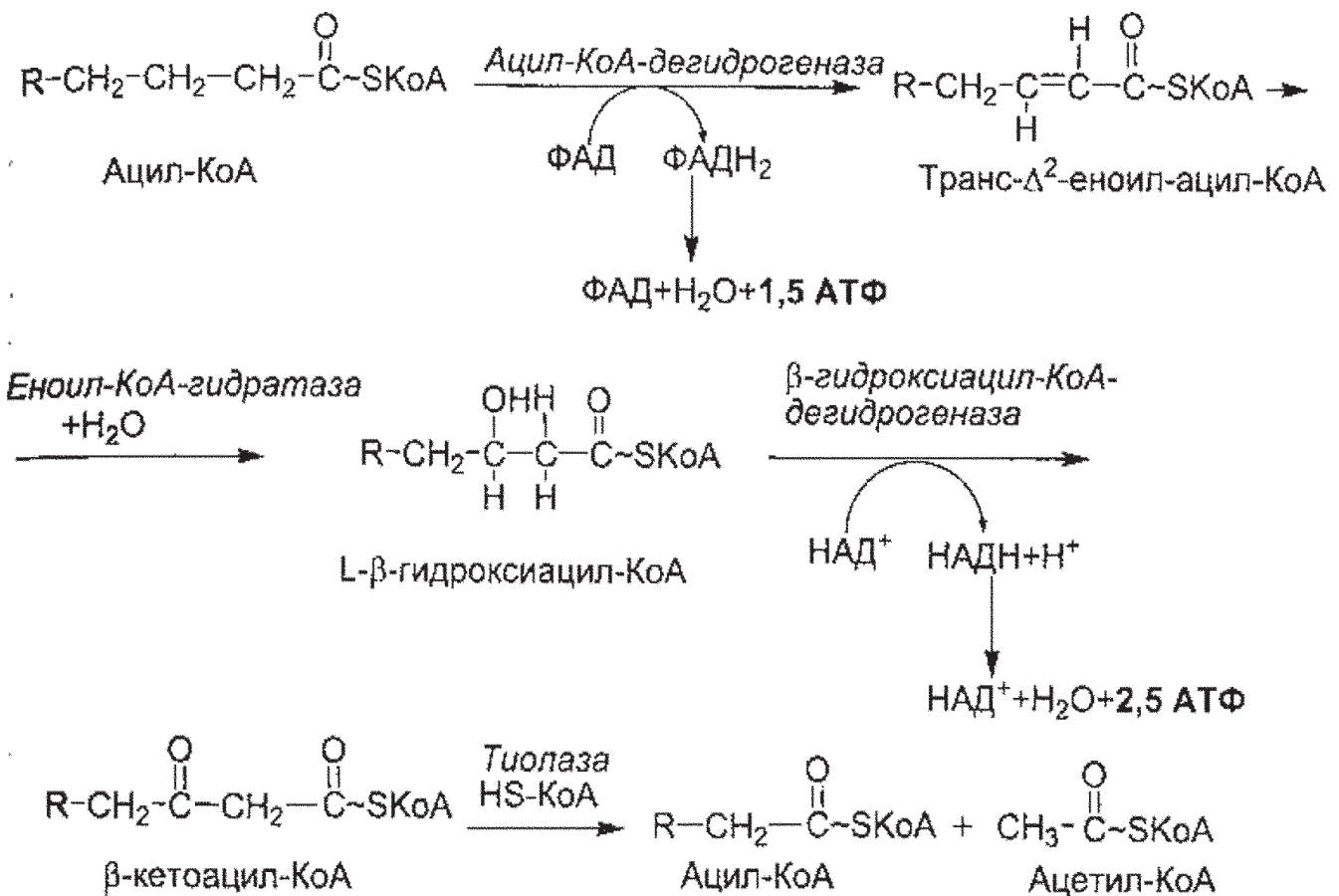


Рис. 1 б- окисление жирных кислот (источник: Биохимия: учебное руководство / А.А.Чиркин, Е.О.Данченко. – М.: Мед-лит., 2010. – 624 с.)

□ Случай из практики

скольких часов (24-48 часов) после приступа рвоты, изменяется поведение ребенка, появляются неврологические расстройства (психомоторное возбуждение, раздражительность, апатия, сонливость). Наблюдается про-

грессирующее изменение сознания от легкой заторможенности до глубокой комы. Длительность коматозного состояния весьма вариабельна, но в типичных случаях оно сохраняется в течение 24 – 96 часов. Некоторые

дети, однако, остаются в бессознательном состоянии в течение нескольких недель.

В биохимическом анализе крови наблюдается повышение активности АлАТ и АсАТ (в 3 – 20 раз выше нормы) при нормальной концентрации билирубина. Бесспорным признаком синдрома Рея является повышение уровня аммиака в крови. Хотя четкой корреляции между этим показателем и исходом синдрома не отмечается, уровень аммиака выше 350 мг/дл ассоциируется с плохим прогнозом.

Уровень креатинфосфокиназы (КФК) при синдроме Рея также повышен. Причем это относится к ее ММ-фракции, МВ-фракции, но не к ВВ-фракции.

Гипогликемию считали важнейшим симптомом синдрома Рея. В настоящее время установлено, что она имеет место у 40% заболевших детей, обычно до 5-летнего возраста (чаще у детей до 1-2 лет) [16].

Содержание электролитов сыворотки остается нормальным, либо изменяется, отражая степень дегидратации, обусловленной анорексией и рвотой. Актив-

Таблица 3. Стадии синдрома Рея

стадия	проявления
0	в биохимическом анализе крови и в биоптате печени изменения, характерные для синдрома Рея. Клинические проявления отсутствуют
1	вялость, сонливость, рвота, замедление волн на ЭЭГ и нормальный уровень аммиака в сыворотке
2	дезориентация, беспокойство, бред, агрессивность, гипервентиляция и тахикардия, расширение зрачков с медленной реакцией, гиперрефлексия, патологический рефлекс Бабинского, адекватный ответ на стимулы, более выраженное замедление ритмов на ЭЭГ, повышенный уровень аммиака в сыворотке
3	коматозное состояние, декортикальная ригидность, неадекватная реакция на раздражители, чувствительность снижена, зрачковый рефлекс сохранен, прогрессируют нарушения глазодвигательного нерва, интактные зрачковые и окуловестибулярные рефлексы, на ЭЭГ медленные дельта волны с высоким вольтажем, дисфункция печени.
4	глубокая кома, декортикальная ригидность, фиксированные и расширенные зрачки, потеря окуловестибулярных рефлексов. На ЭЭГ дельта волны с понижением вольтажа. Минимальные нарушения функции печени.
5	судороги, потеря мышечного тонуса, потеря глубоких сухожильных рефлексов, отсутствует реакция зрачков, отсутствие спонтанного дыхания, изолиния на ЭЭГ. Дисфункция печени отсутствует.
6	пациенты, которые не могут быть классифицированы, поскольку они на момент поступления получали другие медикаментами, которые изменяют уровень сознания

Таблица 4. Клинические и электроэнцефалографические стадии синдрома Рея (источник: <http://www.medicum.nnov.ru/doctor/library/pediatrics/Gref/19.php>)

Стадия	Клинические признаки	ЭЭГ		
		младше 5 лет	5—10 лет	старше 10 лет
1	сонливость	преобладает дельта-ритм	тета- и дельта-волны	преобладает тета-ритм
2	возбуждение	преобладает дельта-ритм	преобладает дельта-ритм	тета- и дельта-волны
3	декортикационная ригидность	высокоамплитудные дельта-волны	высокоамплитудные дельта-волны	высокоамплитудные дельта-волны
4	децеребрационная ригидность	периоды электрического молчания, изкоамплитудные волны, приближающиеся к изоэлектрической линии		
5	атония			

Таблица 5. Примерный объем обследования пациентов с Рея-подобным синдромом для исключения ВДМ

аммиак плазмы	профиль аминокислоты в образцах высушенной крови и моче
лактат плазмы	профиль ацилкарнитины в образцах высушенной крови
органические кислоты в моче	ДНК – диагностика мутаций
	исследование активности ферментов в культуре фибробластов кожи

Таблица 6. Токсины и лекарственные средства, при отравлении которыми описан Рея-подобный синдром

Лекарственные средства	Токсины	
ацетаминофен	гербициды	гипоглицин А из плодов акее (Ямайская рвотная болезнь)
тетрациклины с истекшим сроком годности	инсектициды	афлатоксин В, токсический метаболит <i>Aspergillus flavus</i> из зерен и орехов (энцефалопатия Udorn)
вальпроевая кислота	краски и растворители	гликозиды - атрактилозид и дитерпеноиды - из экстракта растения <i>Callilepis laureola</i> (отравление)
зидовудин, диданозин	гепатотоксичные грибы	
производные фенотиазина		

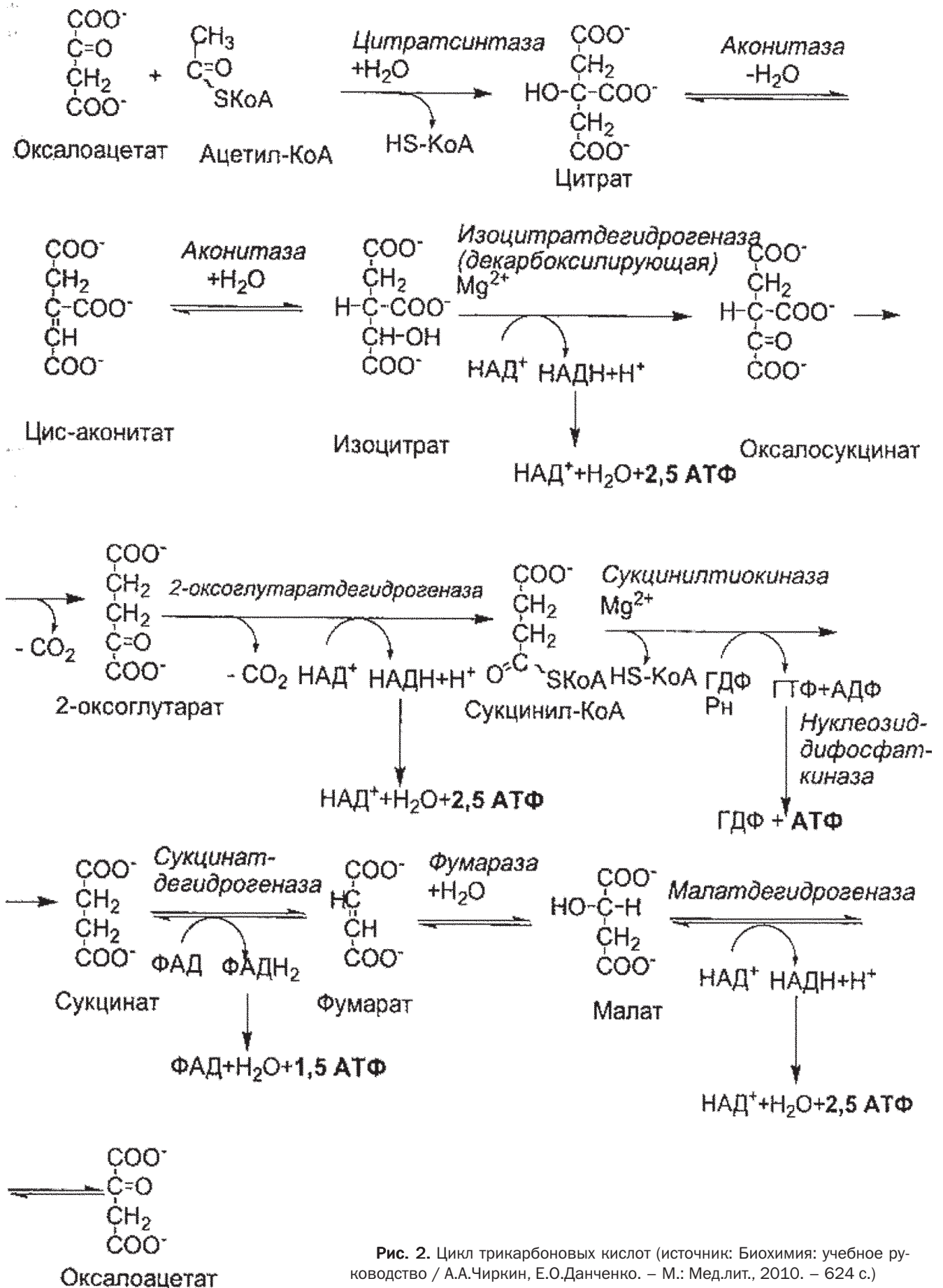


Рис. 2. Цикл трикарбоновых кислот (источник: Биохимия: учебное руководство / А.А.Чиркин, Е.О.Данченко. – М.: Мед.лит., 2010. – 624 с.)

□ Случай из практики

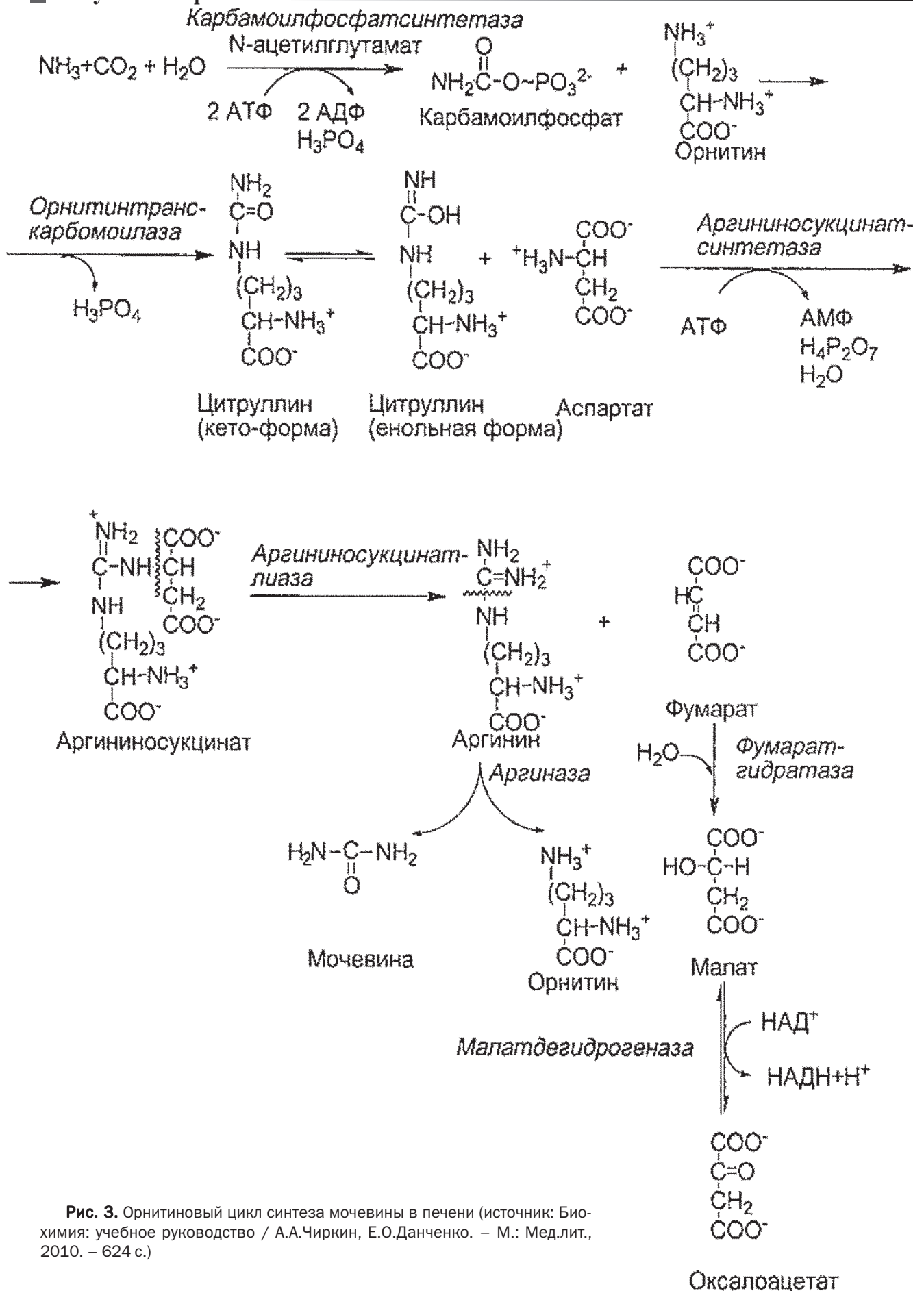


Рис. 3. Орнитиновый цикл синтеза мочевины в печени (источник: Биохимия: учебное руководство / А.А.Чиркин, Е.О.Данченко. – М.: Медлит., 2010. – 624 с.)

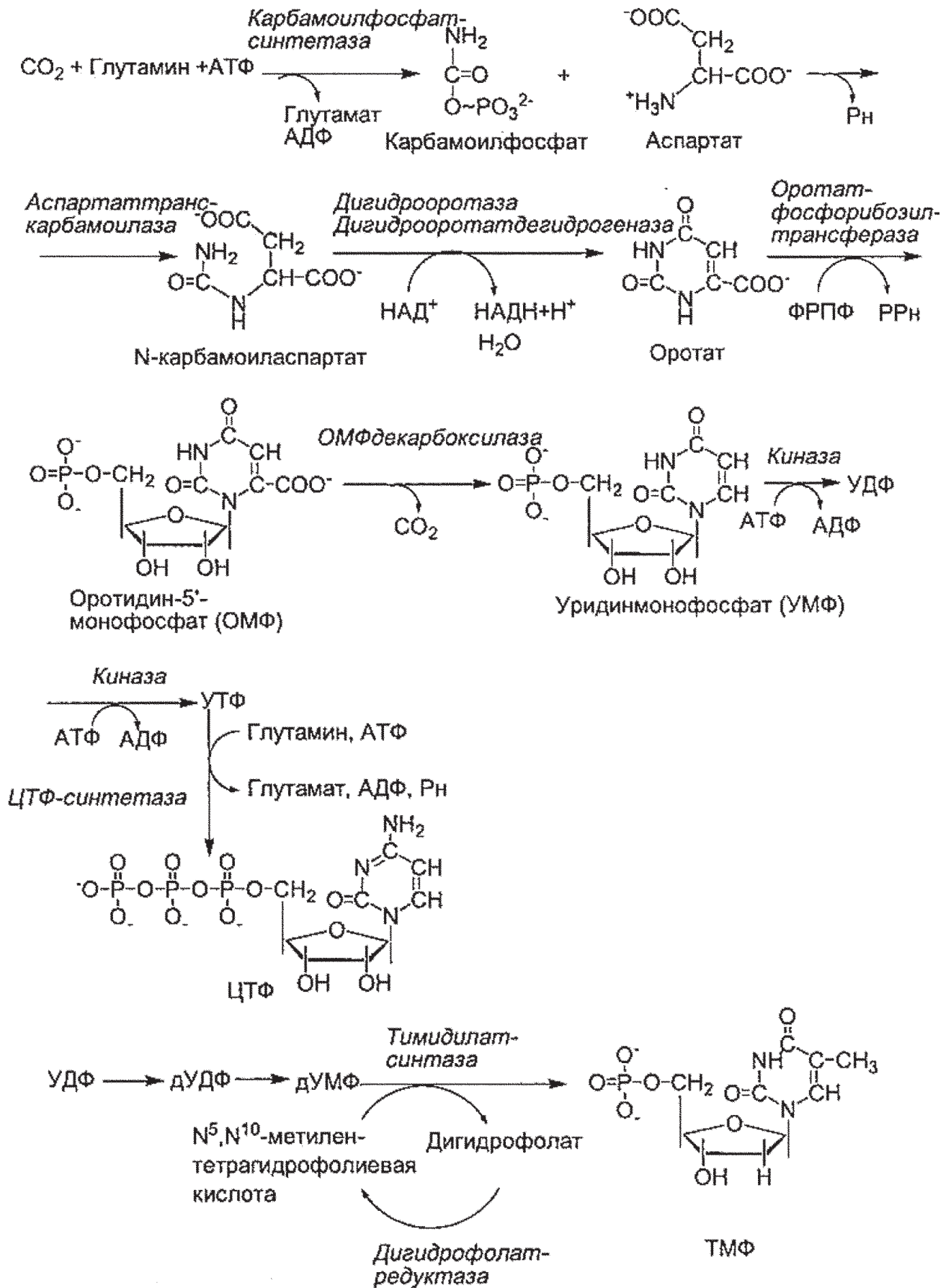


Рис. 4. Последовательность синтеза пиримидиновых нуклеотидов (источник: Биохимия: учебное руководство / А.А.Чиркин, Е.О.Данченко. – М.: Медлит., 2010. – 624 с.)

□ Случай из практики

Таблица 7. Плохие прогностические признаки при синдроме Рея

быстрое течение первых трех клинических стадий
возникновение судорог уже на 3-й стадии заболевания
исходный уровень аммиака выше 300 мкг/мл
ПТВ превышает контрольные значения
увеличение давления спинномозговой жидкости в 3-й стадии

ность амилазы повышается примерно у 4% детей с синдромом Рея, что связано с вовлечением в патологический процесс поджелудочной железы.

Почти всегда имеет место нарушение свертывания крови (удлинение ПТВ и АЧТВ) как результат снижения I, II, V, VII, IX и X факторов свертывания.

Параметры общего анализа крови обычно остаются в пределах нормы. Число лейкоцитов может быть повышенным вследствие стресса или метаболического ацидоза.

После постановки диагноза синдрома Рея следует определить клиническую стадию заболевания (табл. 3), что может иметь прогностическое значение и помогает определить необходимую степень агрессивности терапевтического вмешательства. Lovejoy и соавт. [5] исходно описали клинические стадии I-V, Hurwitz модифицировал, включив неклиническую стадию (стадию 0). В дальнейшем CDC использовал классификацию Hurwitz и добавил стадию 6 [16,17]. Характеристика стадий представлена в таблице 3.

Летальность на 1-ой стадии составляет 5%, в то время как на 3-й – 50-60%, а на 5-й-95%.

В русскоязычной литературе приводятся также электроэнцефалографические стадии синдрома Рея (табл. 4). «Атипичный» синдром Рея или Рея-подобное заболе-

вание проявляется сходно с «классическим», но регистрируется у детей до 5 лет и часто ассоциируется с ВДМ (окисления жирных кислот, обмена органических кислот и аминокислот, ферментов орнитинового цикла синтеза мочевины) (см.табл.1) [7,8,10]. На момент описания в литературе первых случаев синдрома Рея многие ВДМ не были даже описаны. При ретроспективном обследовании выживших пациентов с синдромом Рея в анамнезе установлено, что многие, если не большинство, имели ВДМ [7,8,10].

Учитывая значительный перекрест между двумя типами синдрома Рея, пациенты с синдромом Рея (Рея-подобным заболеванием) после выздоровления должны быть обследованы в медико-генетическом центре для исключения ВДМ (табл.5). ВДМ следует заподозрить у детей до 5 лет (особенно младенцев) с Рея-подобным заболеванием, манифестировавшем на фоне острой инфекции (без приема АСК), при изменениях в диете или метаболических стрессах, а также в семейных случаях заболевания (2,9% имеют братьев или сестер с Рея-подобным заболеванием в анамнезе) и при рецидивах (регистрируются у 0,4%) [7,8,10].

Диагностика. Диагноз синдрома Рея у детей ставится на основании анамнеза (ОРИ и прием лекарственных средств, содержащих АСК), клинических (невоспалительная энцефалопатия и гепатопатия) и лабораторных (повышение активности АлАТ, АсАТ, концентрации аммиака в сыворотке крови при нормальной концентрации билирубина, удлинение ПТВ, гипогликемия, метаболический ацидоз и др.) данных.

В тех случаях, когда клинические и лабораторные данные не позволяют с уверенностью провести дифференциальную диагностику, решающее значение приоб-

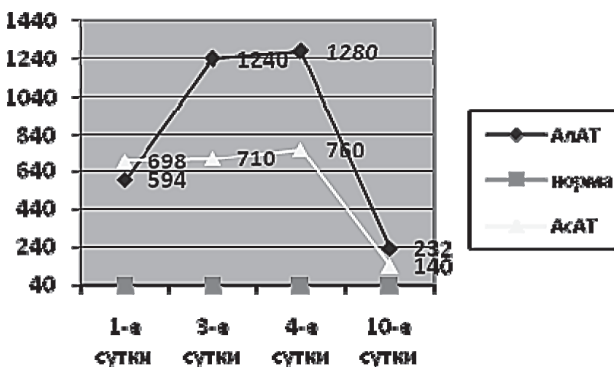


Рис.5. Динамика активности АлАТ и АсАТ (ЕД/л) у пациентки Ш., 4 лет

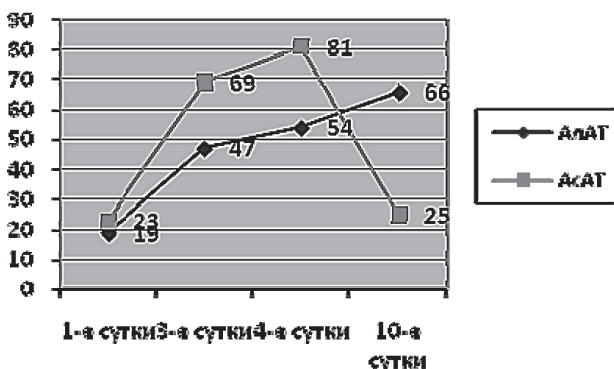


Рис.7. Динамика активности АлАТ и АсАТ (ЕД/л) у пациентки В., 8 лет

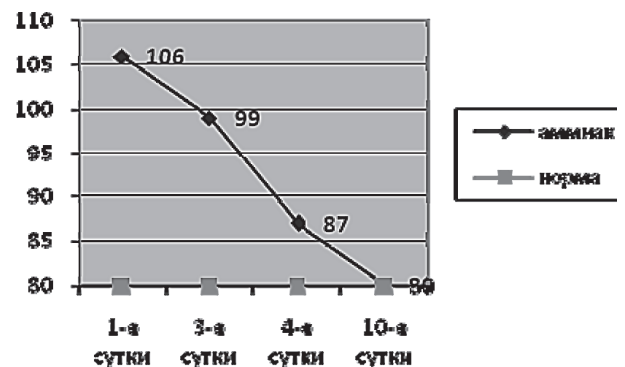


Рис.6. Динамика концентрации аммиака (мг/дл) в крови у пациентки Ш., 4 лет

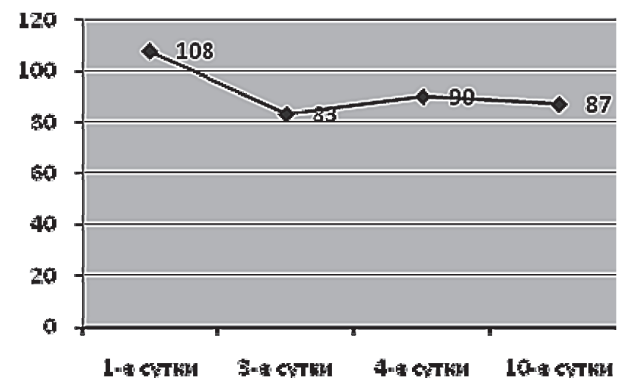


Рис.8. Динамика концентрации аммиака (мг/дл) у пациентки В., 8 лет

ретае биопсия печени. Проведение биопсии печени рекомендуется также у младенцев до 1 года, у детей с рецидивами или атипичными проявлениями заболевания (без продромального периода, без рвоты), а также в случаях семейного заболевания [16,17]. При синдроме Рея макроскопически печень увеличена, гистологическое исследование выявляет диффузную мелкокапельную жировую дистрофию гепатоцитов, особенно по периферии долек, исчезновение депонируемого гликогена, т.е. характерно наличие стеатоза и отсутствие некроза и воспалительных клеточных инфильтратов. При электронной микроскопии отмечается расширение эндоплазматического ретикулума и набухание митохондрий гепатоцитов, много пероксисом [16,17].

Морфологические изменения в ЦНС напоминают поражение при острых энцефалопатиях (отек астроцитов и дегенерация нейронов при отсутствии воспалительных изменений). Жировая дистрофия легкой степени обнаруживается в других внутренних органах (миокарде, поджелудочной железе, иногда в эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев) [16,17].

Дифференциальная диагностика. Проявления синдрома Рея не уникальны, они могут наблюдаться также при других состояниях, отсутствуют тесты, специфические для данного синдрома, следовательно, диагноз должен быть диагнозом исключения. Дифференциальная диагностика включает вирусные инфекции, нейромышечные заболевания, нежелательные эффекты лекарственных средств и токсинов (табл.6), которые вызывают гепатоцеллюлярное поражение и энцефалопатию (Рей-подобные симптомы) [16,17].

Лечение. Ведение пациентов с «классическим» синдромом Рея включает мероприятия, направленные на купирование отека мозга, метаболических нарушений, коагулопатии и др. Может возникнуть потребность в трансплантации печени.

Прогноз. Прогноз при синдроме Рея значительно улучшился. По данным CDC, как результат ранней диагностики, распознавания легких случаев и агрессивной терапии летальность снизилась в среднем с 40 % в 1973 г до < 20% в 1990-е годы; остается высокой у детей до 5 лет (особенно у младенцев) и детей, госпитализированных на 5-й стадии заболевания. Плохие прогностические признаки перечислены в табл.7 [16,17].

Причиной летального исхода обычно является отек мозга, реже дисфункция миокарда, дыхательная недостаточность, гастроинтестинальное кровотечение или сепсис. Хотя в почках часто обнаруживаются патологические изменения, почечная недостаточность является редким осложнением. Изменения ограничиваются почечными канальцами и носят обратимый характер.

Что касается выживших детей, они могут иметь полное выздоровление. Прогноз в отношении нормализации неврологического статуса может считаться удовлетворительным, несмотря на тяжелые нарушения при начальном обследовании. Раннее распознавание синдрома Рея и своевременное проведение соответствующего лечения служат основой благополучного исхода заболевания.

В качестве иллюстрации благоприятного исхода приводим описание клинических случаев синдрома Рея у детей, находившихся на лечении в городской детской инфекционной клинической больнице г.Минска.

Пациентка Ш., 4 лет, поступила в стационар

29.04.2003г. Со слов мамы девочка заболела остро 20.04. с клиники острой респираторной инфекции (насморк, головная боль, повышение температуры до 38°C), получала антипиретическую терапию, в том числе аспирин с 21.04. в течение 5 дней (по 0,5г 2 раза в сутки). 28.04. появилась рвота, несвязанная с приемом пищи, головокружение, слабость, трудно вступала в контакт с родителями, не хотела разговаривать, отказалась от еды и питья. 29.04. состояние резко ухудшилось, появилась вялость, адинамия. Девочка доставлена в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) с диагнозом острый энцефалит?

На момент поступления состояние ребенка тяжелое. Сознание угнетено (сопор). Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Дыхание жесткое, частота дыхания (ЧД) 24 в минуту. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС)-78 в минуту, артериальное давление (АД) 90/60 мм рт.ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень + 2 см, селезенка не пальпируется. Стул и диурез не нарушены. Через несколько часов после поступления в ОИТР отмечено дальнейшее угнетение сознания до комы I.

При поступлении: в биохимическом анализе крови отмечалась высокая активность АлАТ (594 ЕД/л) и АсАТ (698 ЕД/л), повышение уровня аммиака в крови (106 мг/дл) при нормальной концентрации билирубина (14,6 мкмоль/л); в коагулограмме выявлено снижение ПТИ до 0,55-0,59; в общем анализе крови эритроциты $3,2 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 103 г/л, тромбоциты $164 \cdot 10^9/л$, лейкоциты $3,6 \cdot 10^9/л$ (палочкоядерные 13%, сегментоядерные 63%, лимфоциты 20%, моноциты 3%), СОЭ 6 мм/ч. В общем анализе мочи патологии не выявлено.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости отмечалась гепатомегалия (+2,5 см), эхоструктура печени равномерно уплотнена, экзогенность повышена.

Исследование ликвора: цитоз $5,3 \cdot 10^6/л$, представлен лимфоцитами, общий белок 0,099 г/л, глюкоза 5,42 ммоль/л, хлориды 121 ммоль/л.

При обследовании инфекционная этиология поражения нервной системы и печени исключена. Посев крови, ликвора на стерильность и кала на патогенную кишечную флору дали отрицательный результат. HBsAg и anti-HCV – не обнаружены. Антиген вируса простого герпеса 1, 2 типа в ликворе, крови, моче, слюне не обнаружен, IgM к энтеровирусам в крови и ликворе не обнаружены.

Диагноз синдрома Рея выставлен на основании анамнеза (на фоне острого респираторного заболевания ребенок принимал аспирин), клинических данных (острая невоспалительная энцефалопатия и нарушение функции печени), данных инструментальных и лабораторных исследований.

В ОИТР ребенок находился 10 суток (в т.ч. 2-е суток на ИВЛ). На фоне проводимой терапии, направленной на коррекцию гипокоагуляции и отека головного мозга, коагулопатия скорректирована на 3-е сутки, сознание восстановлено к 5-м суткам, активность АсАТ и АлАТ, концентрация аммиака в динамике снизились (рис.5,6).

На 18-е сутки ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии с четкой тенденцией к нормализации данных лабораторных (АлАТ – 34 ЕД/л, АсАТ – 65 ЕД/л, аммиак – 87 мг/дл) и инструментальных исследований.

□ Случай из практики

Пациентка В., 8 лет поступила в стационар 9.02.2005г. Со слов мамы заболевание началось остро 06.02. с клиники острой респираторной инфекции (заложенность носа, покашливание, повышение температуры до 38,5°C). 8.02. появилась рвота, головная боль, сонливость, девочка отказалась от еды. 9.02. к вышеперечисленным симптомам присоединилась дезориентация, одышка. Поступила в стационар с диагнозом: Острая респираторная инфекция. Энцефалитическая реакция? Вирусный энцефалит? При сборе анамнеза установлено, что девочка получала дома антипиретическую терапию (аспирин ежедневно 500 мг/сут, в последние 2 дня в дополнение к аспирину парацетамол по 500 мг 2 раза/сут), однократно ампициллин, бисептол.

Состояние при поступлении расценено как очень тяжелое, обусловленное интоксикацией, угнетением центральной нервной системы, дегидратацией 1-й степени. Сознание на уровне глубокого сопора. Менингеальные симптомы отрицательные, очаговых симптомов нет. Дыхание через нос затруднено. Зев гиперимирован. Несколько геморрагических элементов на коже грудной клетки. ЧД – 32/мин. ЧСС – 112/мин. АД – 100/60 мм рт.ст. Печень + 1 см, селезенка не пальпируется. Стул 2 раза/сут, диурез достаточный.

При поступлении: в биохимическом анализе крови отмечается незначительное повышенная активность АсАТ, АлАТ (рис.7), повышение уровня аммиака (рис.8), концентрация билирубина в пределах нормы (12,32 мкмоль/л); субкомпенсированный респираторный алкалоз; в коагулограмме – ПТИ 0,39; в общем анализе крови эритроциты $3,0 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 108 г/л, тромбоциты $259 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $2,6 \cdot 10^9$ /л (палочкоядерные 15 %, сегментоядерные 62%, лимфоциты 18%, моноциты 2%), СОЭ 3 мм/ч; в общем анализе мочи патологии не выявлено.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена гепатомегалия (+1,5 см), диффузные изменения в паренхиме печени и поджелудочной железы.

Исследование ликвора: цитоз $3,0 \cdot 10^6$ /л, представлен лимфоцитами, общий белок 0,33 г/л, глюкоза 7,22 ммоль/л, хлориды 114 ммоль/л.

При обследовании инфекционная этиология поражения нервной системы и печени исключена. Посев крови, ликвора на стерильность дали отрицательный результат. HBsAg и anti-HCV – не обнаружены. Антиген вируса простого герпеса 1, 2 типа в ликворе, крови, моче, слюне не обнаружен, IgM к ВПГ в крови и ликворе не обнаружены, РНК энтеровирусов в ликворе не обнаружена.

Диагноз синдрома Рея выставлен на основании анамнеза (на фоне острого респираторного заболевания ребенок принимал аспирин), клинических данных (острая невоспалительная энцефалопатия и нарушение функции печени), данных инструментальных и лабораторных исследований.

В ОИТР ребенок находился 7 суток. На фоне проводимой терапии, направленной на коррекцию гипокоагуляции и отека головного мозга, коагулопатия скорректирована на 2-е сутки, сознание восстановлено к 4-м суткам, активность АсАТ и АлАТ, концентрация аммиака в динамике снизились (рис.7,8).

На 22-е сутки ребенок выписан домой в удовлетво-

рительном состоянии с четкой тенденцией к нормализации данных лабораторных (АлАТ – 44 ЕД/л, АсАТ – 18 ЕД/л, аммиак – 87,4 мг/дл) и инструментальных (печень + 0,5 см, структура однородная, эхогенность нормальная) исследований.

Данные клинические случаи демонстрируют развитие синдрома Рея у девочек 4-х и 8 лет, получавших на фоне ОРИ АСК в качестве антипиретика. Заболевание протекало достаточно типично с развитием острой энцефалопатии и нарушением функции печени, благодаря адекватной интенсивной терапии закончилось выздоровлением в обоих случаях.

Учитывая отсутствие минимальной безопасной дозы АСК, быстрое прогрессирование неврологической симптоматики, отсутствие четких предикторов развития синдрома Рея и высокий уровень летальности при отсутствии ранней адекватной интенсивной терапии, хочется еще раз напомнить о категорическом запрете на использование АСК у детей и подростков на фоне лихорадки вирусного происхождения. Очень важно, чтобы врачи сохраняли настороженность в отношении синдрома Рея, при появлении на фоне лечения лекарственными средствами, содержащими АСК, таких симптомов, как тошнота, рвота, вялость имели в виду возможность синдрома Рея.

Литература

1. Марри, Р., Греннер Д., Мейес П., Радуэлл В. Биохимия человека: в 2-х томах. Т.2.: – М.: Мир, 1993. – 415 с.
2. Casteels-Van Daele M, Van Geet C, Wouters C, Eggermont E Reye syndrome revisited: a descriptive term covering a group of heterogeneous disorders // Eur J Pediatr. – 2000. – № 159. – P. 641 – 648.
3. CDC. Reye Syndrome 1990 Clinical Case Definition. Available at http://www.cdc.gov/osels/ph_surveillance/nndss/print/reye_syndrome_current.htm
4. CDC. Follow-up on Reye syndrome-United States // MMWR CDC Surveill Summ. – 1980. – № 29. – P. 321.
5. Clinical staging in Reye syndrome Lovejoy FH, Smith AL, Bresnan MJ et al. // Am J Dis Child. – 1974. – №128(1). – P. 36 – 41.
6. Glasgow J. F. T., Middleton B Reye syndrome – insights on causation and prognosis // Arch Dis Child. – 2001. -№85. – P. 351 – 353.
7. Forsyth BW, Shapiro ED, Horwitz RI, Viscoli CM, Acampora D Misdiagnosis of Reye's-like illness // Am J Dis Child. – 1991. – Sep; № 145(9). – P. 964 – 966.
8. Hardie RM, Newton LH, Bruce JC et al. The changing clinical pattern of Reye's syndrome 1982 – 1990 // Arch Dis Child 1996. – №74. – P. 400 – 405.
9. Hall SM, Plaster PA, Glasgow JF, Hancock P. Preadmission antipyretics in Reyes syndrome // Arch Dis Children. – 1988. – V.63. – P. 857 – 866.
10. Metabolic cause of Reye – like syndrome V.Bzduch, D.Behulova, W.Lehnert et al // Bratisl Lek Listy. – 2001. – № 102(9). – P. 427 – 429.
11. Reye s syndrome in the United States from 1981 through 1997 ED.Belay, JS.Bresee, RC.Holman et al // N Engl J Med. – 1999. – May 6, № 340 (18). – P. 1377 – 1382.
12. Reye, R. D., Morgan G., Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in children // Lancet. – 1963. – Oct 12., № 2(7311). – P. 749 – 752.
13. Severe Reye syndrome: report of 14 cases managed in a pediatric intensive care until over 11 years F.Thabet, P.Dudand, L.Chevret, M.Fabre et al. // Arch Pediatr. – 2002. – Jun, 9(6). – P. 581 – 586.
14. The mechanism of inhibition of beta – oxidation by aspirin metabolites in skin fibroblasts from Reye's syndrome patients and control JF.Glasgow, B.Middleton, R.Moore et al. // Biochim Biophys Acta. – 1999. – May 31, 1454(1). – P. 115 – 125.
15. Waldman RJ, Hall WN, McGee H. Aspirin as a risk factor in Reye's syndrome // JAMA. – 1982. – № 247. – P. 3089 – 3094.
16. Weiner D.L., Bachur R.G. Reye Syndrome // Available at <http://emedicine.medscape.com/article/803683-treatment>.
17. Kelly D. Diseases of the Liver and Biliary system in Children: Third edition: – Blachwall Publishing. – 2008. – 630 p.

Поступила 22.12.2011 г.