

Р.Т. Галеева¹, В.И. Струков¹, И.А. Агапова², Г.В. Долгушкина¹, А.Н. Астафьева¹

СИНДРОМ РЕЙЕ У РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ 1 ГОДА 1 МЕС

¹ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» МЗ РФ,
²ГБУЗ «Пензенская областная детская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова», г. Пенза, РФ

Galeeva R.T.¹, Strukov V.I.¹, Agapova I.A.², Dolgushkina G.V.¹, Astafeva A.N.¹

REYE'S SYNDROME IN CHILDREN AGED 1 YEAR, 1 MONTH

¹Penza Institute of Postgraduate Medical; ²Penza Children's Clinical Hospital n.a. N.F. Filatov, Russia

В статье приведен клинический случай развития синдрома Рейе у девочки 1 года 1 мес с летальным исходом. Синдром Рейе – острая невоспалительная энцефалопатия с жировой дегенерацией внутренних органов, возникающая у детей с вирусными инфекциями (например, грипп, парагрипп, ветряная оспа и др.), в лечении которых был использован аспирин или другие производные салициловой кислоты. В основе – генерализованное повреждение митохондрий вследствие ингибирования окислительного фосфорилирования и нарушения β-окисления жирных кислот. Диагностика сложна, специфическое лечение отсутствует.

Ключевые слова: синдром Рейе, острая печеночная энцефалопатия, производные салициловой кислоты, дети.

The article describes clinical case of Reye's syndrome in girl 1 year 1 month, with lethal outcome. Reye's syndrome is an acute non-inflammatory encephalopathy with fatty degeneration of internal organs, occurs in children with viral infections (such as influenza, parainfluenza, chicken pox, etc.), with aspirin or other derivatives of salicylic acid used during treatment. The basis is generalized damage of mitochondrial due to inhibiting oxidative phosphorylation and violations of β-oxidation of fatty acids. Diagnosis is difficult, there is no specific treatment.

Keywords: Reye's syndrome, acute hepatic encephalopathy, salicylic acid derivatives, children.

Синдром Рейе (СР) (по МКБ 10: G 93.7) (синдром Рея, острая печеночная энцефалопатия, белая печеночная болезнь) – острое неврологическое заболевание, возникающее у детей с вирусными инфекциями (например, – грипп, парагрипп, ветряная оспа и др.), в лечении которых был использован аспирин или другие производные салициловой кислоты. Впервые описан в 1963 г. австралийским патологоанатомом Ralph Douglas Kenneth Reye и соавт. в одном из детских госпиталей Австралии 21 случай заболевания у детей, характеризующийся острой энцефалопатией в сочетании с жировой дегенерацией внутренних органов. 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

[1]. В 1990 г. Центр по контролю за заболеваемостью (CDC) в Атланте предложил клиническое определение СР как заболевание, соответствующее следующим критериям [2]:

- острая невоспалительная энцефалопатия, которая подтверждается клинически (изменение сознания, цереброспинальная жидкость содержит 8 лейкоцитов/мкл или гистологический образец демонстрирует церебральный отек без перивезикулярного или менингеального воспаления);
- гепатопатия, подтвержденная биопсией печени или аутопсией с характерными для СР данными; или трехкратное и более повышение уровней аминотрансфераз; или аммиака в сыворотке;
- нет других разумных объяснений для церебральных и печеночных изменений.

В дальнейшем было предложено эпидемиоло-

Контактная информация:

Галеева Рамзия Тимуршовна – к.м.н., доц. каф. педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО ПИУВ МЗ РФ
Адрес: 440066, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8
Тел.: (841) 296-45-44, E-mail: piuv.air@gmail.com
Статья поступила 24.07.14,
принята к печати 28.01.15.

Contact Information:

Galeeva Ramziya Timurshovna – Ph.D, Penza Institute of Postgraduate Medical
Address: Russia, 440066, Penza, Stasov str., 8
Tel.: (841) 296-45-44, E-mail: piuv.air@gmail.com
Received on Jul. 24, 2014,
submitted for publication on Jan. 28, 2015.

гическое определение СР: это ребенок до 16 лет с необъяснимой невоспалительной энцефалопатией в сочетании с одним или более признаков: трехкратное или более повышение уровней АЛТ, АСТ; или аммиака в сыворотке; или характерная жировая дистрофия печени. Принято выделять «классический» (аспирин-ассоциированный) или «идиопатический» СР и «атипичный» СР (Рейе-подобное заболевание) у детей с врожденными дефектами метаболизма (нарушение транспорта или митохондриального окисления жирных кислот; нарушение биоэнергетических процессов, тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях; нарушение обмена органических кислот и аминокислот; нарушение в орнитиновом цикле синтеза мочевины) [3].

Патогенез СР 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 лихорадочной вирусного происхождения, при этом прослеживается достоверная связь с приемом лекарственных средств, содержащих ацетилсалициловую кислоту (>80–90% случаев) [4, 5].

«Классическому» СР чаще предшествует инфекция, вызванная вирусом гриппа В или ветряной оспы, однако в литературе есть данные о развитии данного синдрома на фоне других вирусных инфекций (грипп А, парагрипп, аденовирусная инфекция, краснуха, корь, герпетическая инфекция, цитомегаловирусная инфекция, полиомиелит, инфекция вирусом Эпштейна–Барра, энтеровирусная инфекция) [6].

Болезнь характеризуется тяжелым поражением печени и мозга. Заболевание манифестирует с внезапно развившейся тошноты и рвоты (рвота, обычно повторяющаяся, – по данным некоторых исследователей патогномичный, клинический, диагностический признак. Если у ребенка отсутствует рвота, речь идет о любом другом заболевании, кроме СР). В последующем быстро, иногда в течение нескольких часов, появляются неврологические расстройства: психомоторное возбуждение, раздражительность, апатия, сонливость и др. Наблюдается прогрессирующее изменение сознания от легкой заторможенности до глубокой комы. Длительность коматозного состояния может сохраняться от 24 ч до нескольких недель [7].

Диагностика данного заболевания сложна. В клинической картине болезни выделяют 5 стадий: 1) заторможенность (сонливость, неадекватная реакция на расспрос, рвота, ходьба затруднена, но ребенок способен ходить); 2) ступор (затрудненная речь, ребенок не может передвигаться, не контактирует с окружающими); 3) делирий (двигательное и психомоторное возбуждение, гиперрефлексия, гипервентиляция, появление патологических рефлексов, клонус стоп, зрачки реагируют на свет, самостоятельные дыхательные движения сохранены); 4) кома (декортикационная ригидность; гиповентиляция, сменяющаяся отсутствием самостоятельного дыхания; угасание и отсутствие зрачкового рефлекса); 5) кома (выраженная мышечная гипотония, арефлексия, судороги, остановка дыхания).

Довольно убедительными при указанном синдроме бывают изменения биохимических показателей крови на фоне приема производных салициловой кислоты: повышение уровня печеночных ферментов (в 3–20 раз выше нормы), мочевины и аммиака при нормальном или незначительно повышенном уровне билирубина. Выраженная гипераммониемия (наряду с другими показателями) свидетельствует у таких больных о развитии острой печеночной недостаточности вследствие массивного некроза печени [8]. Уровень аммиака в крови выше 350 мг/дл предполагает неблагоприятный прогноз (при повреждении 80% паренхимы печени нарушается синтез мочевины из аммиака). К сожалению, исследование крови на содержание аммиака проводится не повсеместно. Впрочем, данный показатель не высокоспецифичен и не имеет патогенетического лечения, поэтому диагностическую значимость его для клиницистов не стоит преувеличивать.

У ряда пациентов наблюдаются гипогликемия (по данным литературы, у 40% детей чаще в возрасте до 2 лет), нарушение электролитного баланса (зависит от степени дегидратации), нарушение свертывания крови (удлинение протромбинового и активированного частично-парциального тромбопластинового времени), повышение уровня креатинфосфокиназы (ММ-фракции, МВ-фракции).

При патоморфологическом исследовании при СР имеют место тяжелый отек мозга и жировая дистрофия печени, иногда и других внутренних органов [9]. Морфологические изменения в ЦНС укладываются в картину острых энцефалопатий: отек мозга, дегенерация нейронов, жировая вакуолизация вокруг малых сосудов, редко — гемorragии и острые инфаркты мозгового ствола. Электронно-микроскопическое исследование выявляет поражение нейронов, отек астроцитов и миелиновых оболочек. Печень при аутопсии увеличена, часто желтого цвета. В гепатоцитах находят микровезикулярные скопления жира [10]. Вся паренхима печени, в наибольшей степени по периферии, перегружена жиром. Массивный стеатоз — характерный и постоянный гистологический признак СР, возникает практически с первых часов заболевания [11]. Одновременно определяется уменьшенное содержание гликогена. Некрозы и воспалительные инфильтраты отсутствуют. При электронной микроскопии биоптатов печени выявляют наличие большого количества капелек жира в цитоплазме гепатоцитов и низкое содержание гликогена. Митохондрии деформированы, повреждены, что проявляется их отеком, набуханием, образованием полиморфных клеток. В цитоплазме эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек находят липидные капельки. Одновременно имеется значительный отек клеток. Жировая дистрофия отмечается также в миокарде, поджелудочной железе. Возможно развитие панкреатита.

Ниже приводим наше клиническое наблюдение СР. Девочка Я. в возрасте 1 года 1 мес поступила в отделение реанимации областной детской больницы в состоянии комы I.

Anamnesis morbi. Заболела остро, начало заболевания с повышения температуры тела до 38,7 °С, многократной рвоты, беспокойства. Мама ребенка рас-

ценила эти проявления как симптомы прорезывания зубов. Ребенок принимал однократно внутрь нурофен (родители не смогли указать точную дозу препарата). Температура тела снизилась до субфебрильных цифр. На следующий день появились жалобы на вялость, заторможенность, периодические судороги в виде подергивания в конечностях, в связи с чем ребенок госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) городской больницы по месту жительства с диагнозом «Отравление неизвестным веществом. Опухоль головного мозга? Кома I-II». На момент поступления в городскую больницу состояние ребенка тяжелое, сознание угнетено (сопор). Менингеальные и очаговые симптомы отрицательные. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки обычной окраски, высыпаний нет. Носоглотка без воспалительных изменений. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧД=24 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС=88 в минуту. АД=90/55 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень увеличена на 3 см (по срединно-ключичной линии). Селезенка не пальпируется. Стул и диурез не нарушены.

В общем анализе крови лейкоцитоз $12,3 \cdot 10^9$ без изменений в лейкоцитарной формуле, уровень гемоглобина и эритроцитов в норме, СОЭ 3 мм/ч.

При биохимическом исследовании крови определена высокая активность трансаминаз: АЛТ (1321,1 ЕД/л), АСТ (376,3 ЕД/л), при нормальной концентрации общего билирубина (15,1 мкмоль/л). Показатели общего белка, альбумина, холестерина, мочевины, креатинина, амилазы, щелочной фосфатазы были в норме.

В общем анализе мочи патологии не выявлено.

Исследование ликвора: ликвор прозрачный, рН 7,5; цитоз $15 \cdot 10^6$ /л, представлен лимфоцитами; общий белок 0,033 г/л, глюкоза 3,9 ммоль/л.

При инструментальном обследовании (УЗИ органов брюшной полости, КТ головного мозга) патология не выявлена.

Проводилась инфузионная, антибактериальная, противосудорожная терапия, ИВЛ. На 3-и сутки в связи с прогрессирующим ухудшением состояния ребенок переведен в ОИТР областной больницы. Состояние ребенка при поступлении в областную больницу крайне тяжелое, без сознания (кома I). Подключичный катетер слева. Очаговой неврологической симптоматики нет. Зрачки умеренно сужены, реакция на свет вялая. Кожные покровы и слизистые оболочки обычной окраски. Дыхание шумное с участием вспомогательной мускулатуры. В легких дыхание жесткое, сухие и влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот подвздут, печень выступает из-под края реберной дуги на 3-4 см, селезенка не увеличена, перистальтика кишечника выслушивается. Стул и диурез контролируются.

Общий анализ крови: лейкоцитоз в пределах: от $14,5 \cdot 10^9$ /л до $22,8 \cdot 10^9$ /л с нейтрофильным сдвигом влево, анемия легкой степени, СОЭ 3 мм/ч.

Общий анализ мочи: уд. вес 1010, протеинурия 0,17 г/л, микроскопия осадка изменена незначительно.

Биохимический анализ крови: нарастание активности трансаминаз: АЛТ до 1480 ЕД/л, АСТ до 484 ЕД/л, уровень общего билирубина 10,24 мкмоль/л. Значения общего белка, альбумина, холестерина, мочевины, креатинина, амилазы, глюкозы, щелочной фосфатазы, калия, натрия сохранялись в норме.

Коагулограмма: без патологических изменений.

Анализ на свободный гемоглобин: отриц.

Определение группы крови: O (I), Rh + (положительный).

Копрограмма: без патологии.

УЗИ органов брюшной полости в динамике: резкое усиление сосудистого рисунка печени, утолщение стенок желчного пузыря.

ЭКГ: признаки перегрузки правого желудочка, метаболические изменения в миокарде.

Рентгенография органов грудной клетки: ОРВИ, осложненная правосторонней очаговой пневмонией.

Осмотр окулиста: сосудистая дистония.

Осмотр невропатолога: последствия перинатальной патологии ЦНС, генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы, эписитатус, кома I-II смешанного генеза.

В ОИТР областной больницы проводилось комплексное лечение, направленное на коррекцию отека головного мозга, коагулопатии и метаболических нарушений (питание через зонд, инфузионная и антибактериальная терапия, ангиопротекторы, глюкокортикостероиды, противосудорожные средства, антикоагулянты, противовирусные препараты, мочегонные средства, гемостатики, витаминотерапия, метаболиты). Несмотря на проводимую терапию ребенок на 2-е сутки пребывания в областной больнице (5-е сутки от начала заболевания) скончался.

Диагноз заключительный клинический: последствия перинатальной патологии ЦНС, судорожный синдром, эписитатус, отек головного мозга, ОРВИ, острая правосторонняя очаговая пневмония, менингоэнцефалит, токсический гепатит.

При патологоанатомическом исследовании: печень увеличена, желтого цвета. Гистологическое исследование выявило диффузную мелко-капельную жировую дистрофию гепатоцитов, особенно по периферии долек, исчезновение депонируемого гликогена, т.е. характерные признаки стеатоза. Признаки воспалительной клеточной реакции отсутствовали. При электронной микроскопии отмечалось расширение эндоплазматического ретикулума и набухание митохондрий гепатоцитов, много пероксисом. Также наблюдался полиморфизм митохондрий с разрывом наружной мембраны, изменением пространства между внутренней и наружной митохондриальной мембраной и деформацией крист (обособлены и фрагментированы), выраженные деструктивные изменения митохондрий в околоядерных зонах. Наблюдалось исчезновение внутримитохондриальных гранул. Морфологические изменения в ЦНС напоминали поражение при острых энцефалопатиях (отек астроцитов и дегенерация нейронов при отсутствии воспалительных изменений, жировая вакуолизация вокруг малых сосудов, отек и дистрофия митохондрий, дезинтеграция ядрышек). Жировая дистрофия отмечалась также в миокарде,

поджелудочной железе. В цитоплазме эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек – липидные включения, значительный отек клеток.

Диагноз патологоанатомический: основное заболевание: СР – диффузная жировая дистрофия печени с очаговыми некрозами гепатоцитов, очаговая жировая дистрофия эпителия почечных канальцев, кардиомиоцитов, панкреатоцитов. Метаболическая энцефалопатия: глубокая дистрофия основного вещества, некробиоз и некроз нейронов.

Осложнение основного заболевания: Отек головного мозга. Отек и мелкоочаговые кровоизлияния в легких. ДВС-синдром. 4-я фаза акцидентальной трансформации тимуса.

Этиопатогенез СР, определяемого как острая невоспалительная энцефалопатия с комой и жировой дегенерацией внутренних органов, известного более 30 лет, до конца не изучен. Заболевание характеризуется как клиничко-патологическое единство, нарушение функции митохондрий. Это нарушение может определенно вызываться как различными вредными факторами, так и врожденными нарушениями обмена веществ. Следовательно, необходимо провести дифференциальную диагностику нозологий, протекающих со схожей симптоматикой.

Тщательный сбор данных анамнеза позволяет выявить причинно-следственную связь в развитии СР (вирусная инфекция → салицилаты → СР).

Усложняет ситуацию по ведению таких детей тот факт, что специфического лечения СР не существует. Основная цель лечения и единственная возможность спасти больного является поддержание жизненных функций ребенка до тех пор, пока не наступит частичное восстановление функции печени и мозга. При этом в целом шансы больного на выживание определяются не лечением, а тяжестью поражения печени и мозга.

Дети, которые преодолевают острую фазу болезни, обычно выздоравливают полностью. Однако, если возникали судороги, позже могут проявляться некоторые признаки повреждения мозга – например, задержка умственного развития, судорожные расстройства, подергивания мышц или повреждение периферических нервов.

СР в редких случаях возникает у одного ребенка дважды.

К сожалению, летальность у детей при СР составляет 20–30%, при этом она меньше 2% у детей с легким течением заболевания и больше 80% – при глубокой коме (летальность на I стадии заболевания составляет 5%, на III – 50–60%, на V – 95%) [12].

Несомненно важно, как можно раньше начать проводить интенсивную терапию, чтобы предупредить прогрессирующее течение и уменьшить смертность.

Эксперты ВОЗ не рекомендуют применение ацетилсалициловой кислоты как жаропонижающего средства у детей до 12 лет [13].

Литература

1. *Reye R, Morgan C, Baral J.* Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera A disease entity in childhood. *Lancet.* 1963; 2: 749–752.
2. *Larsen S.* Reyes syndrome. *Med. Sci. Law.* 1997; 3: 235–237.
3. *Строкова Т.В., Журкова Н.В., Павловская Е.В., Каганов Б.С.* Наследственные метаболические болезни печени: нарушения промежуточного метаболизма и другие генетические заболевания, протекающие с поражением печени. *Вопросы практической педиатрии.* 2009; 4 (5): 28–37; 4 (6): 32–39.
4. *Венгеровский А.И., Батурина Н.О., Саратиков А.С.* Синдром Рейе – тяжелое осложнение терапии салицилатами. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2000; 63 (2): 76–80.
5. *Низовцева О.А.* Поражение печени, ассоциированное с НПВП. *Трудный пациент.* 2008; 12: 35–38.
6. *Weiner DL, Bachur RG.* Reye Syndrome. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/803683-treatment>.
7. *Goff W, Shaywitz B, et al.* Somatic evoked potential evaluation of cerebral status in Reye syndrome. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1983; 4: 338–398.
8. *Starko K, Ray C, Dominguez L, et al.* Reyes syndrome and salicylate use. *J. Pediatrics.* 1980; 6: 859–864.
9. *Bonnell H, Beckwith J.* Fatty liver in sudden childhood death. Implications for Reye's syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 1986; 1: 30–33.
10. *Sakaïda N, Senzaki H, Shikata N, Morri S.* Microvesicular fatty liver in rats with resembling Reye's syndrome induced by 4-pentonic acid. *Acta. Pathol. Jpn.* 1990; 9: 635–642.
11. *Kelly D.* Diseases of the Liver and Biliary system in Children Third edition. *Blachwall Publishing.* 2008: 630.
12. *Glasow JFT, Middleton B.* Reye syndrome – insights on causation and prognosis. *Arch. Dis. Child.* 2001; 85: 351–353.
13. *Ключарева А.А.* Лекарственный гепатит. *Медицинские новости.* 2007; 14: 19–23.