

Синдром Рейе у дітей

О.М.Ніконова, Є.В.Гріценко, І.М.Лашина, Г.О.Нікольська

Луганський державний медичний університет, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та екстреної медичної допомоги
Луганськ, Україна

У статті поданий ретроспективний аналіз спостереження дитини із синдромом Рейе, що знаходилася на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії. Проаналізовані можливі причини, механізми розвитку і клінічна діагностика з позицій сучасних літературних даних, що висвітлюють проблему.

Ключові слова: діти, лікування.

ВСТУП

Синдром Рейе (СР) — захворювання, обумовлене розвитком жирової дегенерації внутрішніх органів, що протікає в сполученні з гострою незапальною енцефалопатією. Відомості про причини розвитку синдрому й виникаючі патофізіологічні зміни суперечливі та перебувають у стані розробки, синдром активно вивчається в наукових колах. У літературі обговорюється вірусна, токсична й дисметаболічна етіологія синдрому Рейе. У цей час вважається, що в основі розвитку синдрому лежить виникнення мітохондріальної цитопатії, обумовленої прямим або опосередкованим впливом на мембрани й ферменти мітохондрій. Існує версія про спадкоємні порушення синтезу сечовини на стадії орнітин-карбамілтрансферази, що призводить до прогресуючої амоніемії, яка визначає основні ланки патогенезу захворювання. Пропонований метод абсолютної діагностики синдрому, що полягає у виконанні цитологічного дослідження матеріалу, одержаного після біопсії печінки, у більшості випадків неприйнятний через розвиток коагулопатії. А основна ознака захворювання — зареєстрована амоніемія — у більшості лабораторій відділень інтенсивної терапії нездійсненна через відсутність реактивів й відповідного устат-

кування. У зв'язку із цим основним методом діагностики залишається правильна інтерпретація симптомів, що виявляються.

У літературі не описані доведені методи лікування синдрому Рейе в 3-4 стадії захворювання. Рекомендації з лікування цих хворих вказують на проведення загальноприйнятих заходів щодо підтримки життя, з акцентом на активну детоксикацію із застосуванням еферентних методів, проводиться терапія набряку головного мозку. У вигляді експериментальних методів лікування описується призначення препаратів, що містять орнітин, наприклад Гепа-Мерц. Однак зустрічаються й відомості про самолікування хвороби на ранніх стадіях патологічного процесу. Цифри смертності, що наводяться при цьому, не перевищують 30% у порівнянні з практично 100% смертністю від синдрому на 3-4 стадії захворювання.

Клінічні прояви СР багато в чому визначаються віком хворого. Синдром описаний як у дітей грудного віку, так і у дорослих. Реєстрація синдрому повсюдна: у США реєструється 1 випадок на 200-250 тис. чоловік. Останнім часом збільшилася частота розвитку синдрому й в Україні. За останні три роки у відділенні інтенсивної терапії дитячих інфекцій діагноз синдрому Рейе був виставлений 3 дітям. У всіх випадках були діагностичні труднощі при постановці діагнозу, обумовлені нетиповістю клінічної картини й розвитком синдрому на тлі іншої патології.

При встановленні діагнозу провідне місце має виявлення прогресуючої енцефалопатії, гепатомегалії, підвищення рівня трансаміназ, порушення функцій печінки на тлі позитивної динаміки, що простежується з боку основного захворювання, із приводу якого починалася інтенсивна терапія.

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Дитина Е., 10 міс., надійшла по санавіації з відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) районної лікарні.

З анамнезу відомо, що хвора два тижні тому амбулаторно лікувалася з приводу гострої респіраторно-вірусної інфекції (ГРВІ). Перебіг захворювання мав хвилеподібний характер. Після періоду короткочасного поліпшення стану на 10 добу від початку захворювання у дитини з'явився кашель, погіршився загальний стан, у зв'язку з чим хвора була госпіталізована в дитяче відділення районної лікарні. З моменту надходження батьки дитини помітили порушення поведінки дівчинки, зниження активності, наростаючу дискоординацію рухів. Була розпочата антибактеріальна терапія, через 2 дні після якої в дівчинки спостерігалися рідкі випорожнення. У той же день мав місце факт падіння дитини з висоти ліжка на підлогу. Через якийсь час після цього виникла неприборкана блювота на тлі збереженої свідомості, нормальної температури тіла. Протягом 3-4 доби від надходження стан погіршувався, зберігалася часта блювота, наростали симптоми енцефалопатії, поступове пригнічення свідомості до сопору, виникли тонічні судоми спочатку локального характеру, пізніше — генералізовані, за типом опістотонусу. Встановлено ймовірний діагноз: закрита черепно-мозкова травма (ЗЧМТ), забиття головного мозку. Хвора переведена у ВАІТ за місцем проживання. У відділенні наростає загально-мозкова симптоматика, розвивається кома ІІ ступеня, зберігається судомний синдром — дитина переведена на штучну вентиляцію легенів (ШВЛ), установлений центральний венозний доступ.

З анамнезу життя відомо про смерть у родині старшої дитини. Причина смерті — набряк-набрякання головного мозку. Аутопсія не проводилася (відмова батьків за релігійними мотивами).

Хвора при госпіталізації у ВАІТ обстежена.

Клінічний аналіз крові: еритроцити — $3,1 \cdot 10^{12}$, гемоглобін — 90 г/л, гематокрит — 0,3, лейкоцити — $17 \cdot 10^9$, паличкоядерні — 6%, сегментоядерні — 71%, лімфоцити — 16%, моноцити — 7%. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний — 14 мкмоль/л, білірубін прямий — 4,2 мкмоль/л, білірубін непрямий — 9,8 мкмоль/л, АЛТ — 1,4 мкмоль/л, АСТ — 1,1 мкмоль/л, загальний білок — 69 г/л, сечовина — 7,8 ммоль/л, амілаза — 25,4 г/ч/л, глюкоза — 3,2 ммоль/л. Коагулограма: фібриноген — 2,2 г/л, ПІ — 95%, початок згортання — 4'15", кінець — 5'. Клінічний аналіз ліквору: тиск — 100 мм H_2O , прозорий, реакція Панді — негативна, реакція Нонна-Апельта — негативна, білок — 0,033 г/л, глюкоза — 1,75 ммоль/л, хлориди — 124 ммоль/л, цитоз — 12 клітин (лімфоцити).

У ВАІТ проводилася консервативна терапія, спрямована на лікування ЗЧМТ, боротьбу

з набряком мозку. Прогресувала енцефалопатія, розвилася кома І-ІІ ступеня, зберігався судомний синдром. На 4 добу від моменту госпіталізації дитина переведена в обласну дитячу лікарню для обстеження й уточнення діагнозу. Виконано томографію головного мозку: об'ємних утворень не визначається, помірно виражена зовнішня гідроцефалія, набряк речовини головного мозку, кісткові структури не порушені. Рентгенографія ОГК — осередкових та інфільтративних тіней немає, ознаки гострого бронхіту.

Оглянута нейрохірургом — дані щодо ЗЧМТ сумнівні, діагноз гострий вірусний енцефаліт? З огляду на наявність порушення випорожнень дитина переведена у відділення інтенсивної терапії для інфекційних хворих.

При надходженні стан крайнього ступеня тяжкості, обумовлений загально-мозковим синдромом, гіперпірексією, гемодинамічними порушеннями. Свідомість порушена — кома ІІІ ступеня, м'язова гіпотонія, гіпорексія. Спонтанне дихання відсутнє, при надходженні SO_2 83%. Почата ШВЛ апаратом «Newport E 100M» у режимі помірної гіпервентиляції. Вдих/видих=1:1, $f=48$ за хв., $v=100$, реер-5, $FiO_2 = 0,7$. Рвд — до 20 мм. Захисні рефлекси пригнічені, брадикардія. Обличчя симетричне, повіки прикриті, очні щілини D=S. Очні яблука центровані, анізокорія S>D. Права зіниця вузька, фотореакції немає. Кон'юнктиви вологі, менінгеальні ознаки не визначаються, гіпостатура, помірно знижене харчування, ексікоз ІІ ступеня, вага 7400, слизові вологі, шкіра підсушена, западини вологі, тургор тканин знижений помірно. Температура тіла 37,5°C, шкірні покриви й слизові бліді, акроціаноз. На чолі ліворуч на рівні краю росту волосся є невелика підшкірна гематома розміром 2*2 см з екхимозами.

Над легенями перкуторно тимпанічний відтінок. При аускультатії дихання рівномірно проводиться у всіх відділах, жорстке, хрипів немає. Суха санація трахеї.

Гемодинаміка нестабільна. ЧСС — 90 уд./хв., АТ — 50/20 мм рт.ст. Тони серця глухі, роздвоєння першого тону над верхівкою. Після початку мікрострумного введення дофаміну в дозі 5 мкг/кг/хв. ЧСС підвищилось до 110 у хв., АТ — 70/50 мм рт.ст., ЦВТ — +10 мм вод.ст.

Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, перистальтики немає, печінка +6 см, селезінка, нирки не пальпуються, випорожнень немає, діурез збережений, сеча мутна із пластівцями.

Дані обстежень при надходженні у ВІТ.

Клінічний аналіз крові: еритроцити — $2,64 \cdot 10^{12}$, гемоглобін — 76,8 г/л, гематокрит — 0,25, лейкоцити — $22,7 \cdot 10^9$, еозинофіли — 3%, паличкоядерні — 34%, сегментоядерні — 37%, юні — 2%, лімфоцити — 22%, моноцити — 2%,

ретикулоцити — 0,4%, тромбоцити — $282 \cdot 10^9$, початок згортання — 4'10", кінець — 4'55".

Біохімічний аналіз крові: білірубін прямий та непрямий — по 6,1 мкмоль/л, АЛТ — 1,12 мкмоль/л, АСТ — 0,31 мкмоль/л, загальний білок — 52,5 г/л, сечовина — 15,1 ммоль/л, креатинін — 0,164 мкмоль/л, глюкоза — 2,2 ммоль/л.

Коагулограма: фібриноген — 11 г/л, фібринфермент — 2,44 г/л, ПІ — 78%, час рекальцифікації — 105", тромботест 4 ст.

Клінічний аналіз ліквору: тиск — 50 мм H_2O , прозорий, реакція Панді — негативна, реакція Нонна-Апельта — негативна, білок — 0,16 г/л, глюкоза — 1,2 ммоль/л, хлориди — 124 ммоль/л, цитоз — 22 клітини (лімфоцити).

Загальний аналіз сечі: світло-жовтий колір, слабо мутна, питома вага — 1018, білок — 0,052 г/л, глюкоза — немає, рН — слабкокисло, лейкоцити — 8-10, еритроцити — 2-3, епітелій плоский — 3-4, перехідний — 2-4, циліндри гіалінові — 0-1, зернисті — одиничні, урати — багато, слиз.

У бак. посівах крові, сечі, ліквору, мокротиння на стерильність — результати негативні, обстеження збудників кишкових інфекцій — негативні, на ВІЛ — негативно.

При ультразвуковому (УЗ) обстеженні — ознаки нефропатії, дифузні зміни паренхіми печінки, застій жовчі. УЗ ознаки серцевої патології не виражені.

Після надходження продовжена терапія, спрямована на боротьбу з набряком головного мозку. Крім цього, призначені два антибіотики широкого спектра дії, дексаметазон, лізинесцинат, проводилася корекція метаболічних порушень, дезінтоксикаційна терапія, інфузія глюкози, реамберина, трансфузійна терапія. На 5-7 добу проведено кілька сеансів плазмаферезу. Незважаючи на проведену терапію, стан дитини прогресивно погіршувався.

На 2 добу лікування в нашому відділенні мало місце тимчасове поліпшення стану хворої з боку неврологічних порушень, пов'язане зі зниженням виразності набряку головного мозку. Спостерігалось відновлення елементів свідомості, зникла вогнищева симптоматика, температура тіла нормалізувалася, не виявлялися запальні зміни в крові, лікворі, сечі. Однак приблизно із цього часу звернена увага на гепатомегалію, що зберігається, з тенденцією до збільшення розмірів печінки, зміни біохімічних показників.

Після консультації фахівців суміжних спеціальностей, проведення додаткових методів обстеження виникла підозра на розвиток у дитини синдрому Рейе.

Подальший перебіг захворювання неблагополучний. Після короткого епізоду поліпшення функції ЦНС, обумовленого проведенням активної детоксикаційної, дегідратаційної, терапії про-

ти набряку мозку, у дитини прогресує ураження печінки, нирок, міокарда, підшлункової залози.

З 4 доби від надходження у відділення (8 доба від появи перших симптомів енцефалопатії, первинної госпіталізації) провідним синдромом стає гостра ниркова недостатність (ГНН), прогресує розвиток синдрому поліорганної дисфункції. З 6 доби інтенсивної терапії стан прогресивно погіршується, на 7-8 добу спостерігається олигоанурія, толерантна до класичних методів терапії.

Дані обстежень на 6 добу лікування в нашому відділенні:

Клінічний аналіз крові: еритроцити — $2,3 \cdot 10^{12}$, гемоглобін — 65,2 г/л, гематокрит — 0,21, лейкоцити — $8,4 \cdot 10^9$, еозинофіли — 5%, паличкоядерні — 12%, сегментоядерні — 70%, юні — 1%, лімфоцити — 10%, моноцити — 2%, ретикулоцити — 0,2 тромбоцити — $158 \cdot 10^9$.

Біохімічний аналіз крові: білірубін прямий та непрямий — по 4,4 мкмоль/л, АЛТ — 8,2 мкмоль/л, АСТ — 2,5 мкмоль/л, загальний білок — 52,5 г/л, сечовина — 28,5 ммоль/л, креатинін — 0,36 мкмоль/л, глюкоза — 1,8 ммоль/л.

Коагулограма: фібриноген — немає, фібринфермент — немає, ПІ — 65%, час рекальцифікації — 160", тромботест 2 ст., початок згортання — 4'15", кінець — 5'.

Клінічний аналіз ліквору: тиск — 50 мм H_2O , прозора-ксантиновий, реакція Панді — негативна, реакція Нонна Апельта — негативна, білок — 0,12 г/л, глюкоза — 1,2 ммоль/л, хлориди — 124 ммоль/л, цитоз — 12 клітин (лімфоцити).

Загальний аналіз сечі: світло-жовтий колір, слабо мутна, хілурия, питома вага — 1018, білок — 1,3 г/л, глюкоза негативна, рН кисла, ацетон ++, лейкоцити — 2-4 в полі зору, еритроцити не змінені — 10-15 в полі зору, епітелій перехідний — 4-6, нирковий — 6-8 з жировою дистрофією, циліндри гіалінові — 0-1, жирозернисті — 1-2, кристали сечової кислоти, слиз.

На 7 добу після епізоду добової анурії розвилася асистолія, реанімаційні заходи неефективні, констатована біологічна смерть.

Посмертний діагноз: 1А. Синдром Рейе. 1Б. Гострий вірусний енцефаліт.

2. Ендотоксикоз тяжкого ступеня. Синдром поліорганної недостатності. Кома ІІ ст. Судомний синдром. Токсичний гепатит. Печінкова недостатність. Панкреатит. Вторинний токсичний нефрит. ГНН у стадії анурії. Токсична кардіоміопатія. НК ІІ ст. РДС. Двостороння пневмонія. ДН ІІ ст. Токсичний парез кишечника. Анемія змішаного генезу. ДВЗ у стадії гіпокоагуляції.

3. ВІДС. Гідроцефалічний синдром.

Патоморфологічний діагноз. Основне захворювання — синдром Рейе. Ускладнення: синдром поліорганної недостатності, некротичний (з жировими зміненнями) нефроз, жировий гепатоз,

вторинна кардіоміопатія, анемія. Набряк-набрякання головного мозку. Фонове захворювання – вторинний імунodefіцитний стан (клінічно).

ОБГОВОРЕННЯ

Даний клінічний випадок характеризується досить типовими ознаками синдрому Рейе, описаними в літературі:

- гостре погіршення стану через декілька днів після перенесеної вірусної інфекції;
- перші ознаки захворювання – неприборканість блювота, симптоми енцефалопатії, що визначаються виразністю набряку головного мозку;
- прогресивне погіршення неврологічного статусу, розвиток коматозного стану, тонічні генералізовані судоми;
- відсутність у лабораторних та інструментальних даних підтвердження запального ушкодження головного мозку, інших органів і систем;
- значне збільшення розмірів печінки без ознак її запалення;
- типові біохімічні порушення – нормальні показники білірубінового обміну, інших функцій печінки й нирок у сполученні зі значним збільшенням трансаміназ і гіпоглікемією.

Клініко-лабораторною знахідкою були зміни в аналізі сечі, не описані в літературі: хілурія, виявлення жирозернистих циліндрів і жирової дистрофії ниркового епітелію, що були в сечі на пізній стадії хвороби.

З вищевикладеного випливає, що описуваний синдром зустрічається у хворих, які надходять у відділення інтенсивної терапії, й може викликати певні складнощі при установці діагнозу.

ВИСНОВКИ

Синдром Рейе повинен бути запідозрений на підставі клінічних даних у наступних групах хворих: у дітей з порушенням свідомості, що проявляється летаргією, дратівливістю або агресивністю; у дітей, що недавно хворіли на вітряну віспу або грип, у яких з'явилися симптоми нового захворювання; у дітей із хворобливістю при пальпації в правому верхньому квадранті живота. У 50% дітей із синдромом Рейе відзначається гепатомегалія, при цьому край печінки при пальпації ущільнений або залишається м'яким; у дітей з неврологічними аномаліями. Необхідно також досліджувати очне дно, тому що виявляється при цьому (хоча й нечасто) набряк соска зорового нерва, що асоціюється з більш високою смертністю.

Більш часті неврологічні прояви включають підвищення м'язового тонуусу й глибоких сухожильних рефлексів, а також розширення зіниць та їхня слабка реакція на світло; усі діти з неприємною гіпоглікемією і судомами.

Педіатрам й іншим лікарям, що спостерігають дітей на дореанімаційному етапі лікування, слід бути дуже уважними при оцінці порушень ЦНС, виникаючих після перенесених ГРВІ, знати методи діагностики синдрому Рейе та мати можливість провести початкову терапію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Инфекционные болезни у детей / Под ред. В.Н.Тимченко, Л.В.Быстрыкова. — Санкт-Петербург: Спец. лит, 2001. — С. 375-385.
2. Инфекционные болезни у детей / Под ред. В.В.Ивановой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — С. 135-144.
3. Справочник по инфекционным болезням у детей / Под ред. И.В.Богодельникова, М.В.Лободы. — Симферополь — Киев, 2003. — С. 145-155.
4. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций / Под ред. В.Н.Тимченко, В.В.Леванович, И.Б.Михайлова. — Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2005. — С. 170-178.
5. Георгиянц М.А., Одинец И.Ю., Корсунов В.А., Кухарь Д.И. Диагностика и лечение тяжелых и молниеносных форм менингококковой инфекции у детей в условиях скорой медицинской помощи // Медицина неотложных состояний. — 2005. — №1. — С. 54-58.

Е.М.Никонова, И.М.Лашина, Е.В.Гриценко, А.А.Никольская. Синдром Рейе у детей. Луганск, Украина.

Ключевые слова: дети, лечение.

В статті представлено ретроспективний аналіз спостережень за дитиною з синдромом Рейе, що перебувала на лікуванні в відділенні інтенсивної терапії. Проаналізовані можливі причини, механізми розвитку та клінічна діагностика з позицій сучасних літературних даних, освітлюючи цю проблему.

Е.М.Nikonova, I.M.Lashina, E.V.Gritsenko, A.A.Nikolskaya. Reye's syndrome at children. Lugansk, Ukraine.

Key words: children, treatment.

The article gives the retrospective analysis of the deceased child case that was treated for Reye syndrome in the intensive therapy department. The authors have examined possible reasons, the mechanisms of the development and clinical diagnostics from the position of current literature on this problem.

Надійшла до редакції 19.06.2010 р.