

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н. профессор Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н. доцент Педанова Е.А.

Реферат на тему:

«Синдром Рейе у детей»

Выполнила: врач-ординатор Ахмедова Э.И.

Красноярск 2018 г.

кор
Ахмедова Э.И.
24.04.18
И.И. Педанова
Е.А.

Содержание:

Определение.....	3
Эпидемиология.....	3
Этиология.....	4
Клиническая картина и диагностика.....	5
Лечение.....	6
Прогноз.....	7
Список литературы.....	8

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром Рейе (острая печеночная энцефалопатия) – это острое состояние, проявляющееся быстро прогрессирующей токсической энцефалопатией вследствие отека головного мозга и сопровождающееся жировой дегенерацией внутренних органов, прежде всего печени.

Данное заболевание впервые было описано в 1963 году патологоанатомом Рейе и его коллегами, которые сообщали о 21 ребенке с гриппом В, получавшем лечение препаратами ацетилсалициловой кислоты. Летальный исход наблюдался у 17 детей. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний, пик был зарегистрирован с 1979 по 1980 год, описано 555 случаев. Шесть исследований случай- контроль, проведенных в Соединенных Штатах Америки между 1978 и 1989 годом, показали связь между синдромом Рейе и приемом аспирина во время вирусной инфекции у детей. Снижение частоты синдрома Рейе объясняется распространением рекомендаций Комитета по Безопасности лекарственных средств по ограничению использования аспирина у детей в возрасте до 12 лет во время вирусных заболеваний. В дальнейшем были выявлены другие препараты, вызывающие сходную клиническую картину. Таковыми являются ацедипрол, димедрол, амиодарон, кальция гомопантотенат и др. Описаны наследственные ферментопатии, проявляющиеся Рейе-подобным синдромом. Таким образом, принято выделять классический (аспирин-ассоциированный, идиопатический) и атипичный синдром Рейе (Рейе-подобные синдромы). Важно отметить, что синдром Рейе развивался у больных, принимавших ацетилсалициловую кислоту в терапевтических дозах (15–27 мг/кг/сутки). В то же время в эксперименте было подтверждено, что принятие минимальной дозы аспирина не исключает развития данного синдрома.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Пик заболеваемости синдромом Рейе приходится на возрастную группу 5–14 лет (средний возраст – 7 лет), редко регистрируется у новорожденных и лиц старше 18 лет. Заболевание с одинаковой частотой встречается у лиц обоих полов. Описаны семейные случаи заболевания (2,9% имеют братьев или сестер с Рейе-подобным заболеванием в анамнезе), рецидивирующее течение регистрируется у 0,4% больных.

ЭТИОЛОГИЯ

Основным этиопатогенетическим механизмом повреждения митохондрий при классическом синдроме Рейе является прием салицилатов и текущая вирусная инфекция. После всасывания препарата его метаболизм осуществляется в митохондриях и эндоплазматической сети гепатоцитов до образования активных метаболитов. Ацетилсалициловая кислота *in vitro* способна увеличивать проницаемость ионных каналов внутренней мембраны митохондрий для ионов H^+ , приводя к ее деполяризации, набуханию митохондрий, торможению 3-й фазы и активации 4-й фазы дыхания, разобщению окислительного фосфорилирования, увеличению активности АТФ-азы с последующим энергодефицитом. Митохондрии с деполяризованной внутренней мембраной разрушаются в лизосомах. В печени и крови больных возрастает активность липазы, происходит липолиз триглицеридов в составе липопротеидов очень низкой плотности с образованием жирных кислот. При синдроме Рейе нарушается митохондриальное β -окисление жирных кислот, снижается количество конечных продуктов их метаболизма – ацетил-КоА и кетоновых тел, и возникает дефицит аденозинтрифосфата. Удаление накапливающихся ацилкарнитинов происходит путем почечной экскреции, при этом уменьшается содержание свободного карнитина, необходимого для транспортировки длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии. В ответ на депрессию β -окисления в несколько раз усиливается ω -окисление длинноцепочечных и среднецепочечных жирных кислот в микросомах печени, зависимое от цитохрома P-450. Его продуктами являются дикарбоновые жирные кислоты, их содержание в крови коррелирует с выраженностью гипераммониемии и тяжестью состояния. Токсические жирные кислоты и их конъюгаты экскретируются через почки, вызывая ацидурию. Часть жирных кислот ресинтезируется в триглицериды, которые накапливаются в ткани печени и других органов, формируется микровезикулярный стеатоз. Высокое содержание свободных жирных кислот в крови у больных с синдромом Рейе вызывает повреждение митохондрий нейронов, нейроглии и гепатоцитов с развитием энергодефицита и лактацидурического ацидоза. Длинноцепочечные, среднецепочечные жирные кислоты и промежуточные продукты их метаболизма при участии простагландинов ингибируют ферменты синтеза мочевины из аммиака в печени, возникает гипераммониемия. Развивается алкалоз, что увеличивает сродство гемоглобина к кислороду и приводит к гипоксии тканей. Высокие концентрации аммиака стимулируют синтез глутамина из глутамата в

нервной ткани. Накопление глутамина в клетках нейроглии приводит к повышению осмотического давления в них, набуханию астроцитов и в больших концентрациях вызывает отёк головного мозга, что коррелирует с выраженностью неврологических расстройств. Снижение концентрации глутамата нарушает обмен аминокислот и нейромедиаторов, в частности, недостаточно синтезируется гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), основной тормозной медиатор. После нарушения аэробного дыхания в митохондриях дефицит энергии компенсируется усилением анаэробного гликолиза, в то же время из-за недостатка кетоновых тел и ацетил-КоА ингибируется гликонеогенез. Возникающая гипогликемия при синдроме Рейе становится дополнительным фактором, нарушающим работу внутренних органов, особенно головного мозга. В свою очередь, вирусные белки самостоятельно повреждают митохондрии, способствуя повышению проницаемости мембран и мобилизации железа для участия в перекисном окислении липидов. Имеющийся в организме а-токоферол способен связывать железо в хелатный комплекс и тем самым проявлять антиоксидантное свойство. У больных с синдромом Рейе его количество в плазме крови снижено. Опосредованное ингибирующее влияние вирусных частиц на митохондрии реализуется через индукцию образования провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей- α , интерлейкина-1, интерлейкина-6.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

В течении классического синдрома Рейе выделяют четыре фазы: продромальную, начальную, фазу развернутого токсикоза и обратного развития.

Продромальная фаза часто представлена острой респираторной вирусной инфекцией (60–80% случаев), ветряной оспой (20–30%), диареей вирусной этиологии (5–15%).

Симптомы начальной фазы возникают через 3–7 дней. Характерным признаком является постоянная или повторяющаяся рвота, возникает сонливость, апатия, атаксия. К 5–7-му дню болезни нарастает гепатомегалия.

В фазу развернутого токсикоза пациент становится агрессивным, раздражительным, наблюдается психомоторное возбуждение, дезориентация. Энцефалопатия быстро прогрессирует в делирий и кому. Возникают генерализованные тонические судороги, которые трудно поддаются терапии. Наблюдается ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского обычно отрицательные. Печень умеренно увеличена, нормальной или повышенной плотности. Желтуха обычно отсутствует.

Ранним признаком развернутого токсикоза является геморрагический синдром, который первоначально проявляется рвотой цвета кофейной гущи, в дальнейшем – гематурией и кровоточивостью из мест инъекций. Иногда отмечаются петехиальные высыпания.

Лабораторная диагностика синдрома Рейе заключается в проведении биохимического анализа крови. Ранним проявлением является рост концентрации аммиака в крови, но в конце 3–4-го дня его уровень снижается до нормального состояния. Уровень аммиака выше 350 мг/ дл ассоциируется с плохим прогнозом. У пациентов отмечается повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (в 3–20 раз выше нормы), свободных жирных кислот. Гипогликемия возникает у 40% пациентов. Уровень билирубина, содержание электролитов сыворотки в большинстве случаев остается нормальным. Нередко выявляют нарушение свертывания крови (удлинение ПТВ и АЧТВ). Показатели общего анализа крови обычно в пределах нормы. При проведении люмбальной пункции выявляется повышение давления ликвора, отсутствуют признаки воспаления. В случаях необходимости проведения дифференциальной диагностики с другими гепатопатиями решающее значение приобретает биопсия печени. При синдроме Рейе гистологическое исследование выявляет диффузную мелкокапельную жировую дистрофию гепатоцитов, особенно по периферии долек, исчезновение депонируемого гликогена, наличие центролобулярных некрозов и отсутствие воспалительных клеточных инфильтратов. При электронной микроскопии отмечается расширение эндоплазматического ретикулума и набухание митохондрий гепатоцитов, много пероксисом. Диагностика энзимопатий возможна методом определения активности ферментов в культивируемых фибробластах кожи, лимфоцитах и нейтрофилах. Клинические проявления синдрома Рейе неспецифичны, следовательно, он является диагнозом исключения. Дифференциальная диагностика включает энцефалиты, менингиты, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, инфекционные лихорадки, нежелательные эффекты лекарственных препаратов, наследственные энзимопатии.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациента с синдромом Рейе проводится в стационаре в отделении реанимации и интенсивной терапии. Положение больного на спине с приподнятым головным концом кровати на 10–45° градусом. Все манипуляции производят крайне осторожно, чтобы исключить повышение внутричерепного давления. Необходимо парентеральное питание. Энергетическая ценность должна быть не менее 1500 ккал в день, чтобы снизить интенсивность катаболизма и гипераммониемии. Медикаментозное лечение в первую очередь направлено на уменьшение отека головного

мозга. Вводят 10–15% раствор альбумина, гипертонические растворы кальция хлорида, магния сульфата, маннитол, глюкокортикоиды. Для ликвидации гипогликемии используют концентрированные растворы глюкозы. Проводят дезинтоксикацию, коррекцию водно-электролитных и метаболических нарушений. Широко используются гепатопротекторы (эссенциале, легалон), которые способствуют регрессу жировой инфильтрации печени. Назначают L-карнитин, витамин Е, аскорбиновую кислоту, тиамин. Возможно проведение гемосорбции, гемодиализа, перитонеального диализа, в тяжелых случаях – трансплантация печени.

ПРОГНОЗ

Прогрессирование синдрома Рейе может спонтанно останавливаться на любой стадии, с последующим выздоровлением через 5–10 дней, однако без лечения в 30–70% случаев он заканчивается летальным исходом. Исход связан с продолжительностью мозговой дисфункции, выраженностью и скоростью прогрессирования комы, тяжестью повышенного внутричерепного давления и степенью повышения уровня аммиака в крови. Тяжесть состояния определяется начальным уровнем аммиака крови от 100 мкг/дл (от 60 мкмоль/л) и протромбиновым временем на ≥ 3 секунды больше, чем в контроле, и может прогрессировать до более высоких стадий. При летальных случаях среднее время от госпитализации до смерти составляет 4 дня. Прогноз для выживших обычно хороший, и рецидивы редки. Однако, частота неврологических осложнений (например, умственная отсталость, эпилепсия, паралич черепных нервов, двигательные нарушения) достигает 30% среди выживших, если у них развивались судороги или децеребрационная поза во время болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бадалян Л.О., Берестов А.И., Блохин Б.М. и др. Журн. невропатол. и психиатр. 1990. № 8. С. 109-113.
2. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н., Шубина М.В. Наследуемый дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы IA типа, как один из вариантов митохондриальных болезней с нарушением бета-окисления жирных кислот: диагностика и терапевтическая тактика. Медицинские науки. 2014. № 11. С. 847-854.
3. Венгеровский А.И., Батунина Н.О., Саратиков А.С., Синдром Рейе - тяжелое осложнение терапии салицилатами. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2000. Т. 63. № 2. С. 76-80.
4. Оскирко А.Н., Кишкурно Е.П., Комир В.В., Млявая Т.В. Синдром Рея в педиатрической практике. Медицинский журнал. 2012. № 1. С. 139-148.
5. Морфофункциональное состояние печени крыс при лечении экспериментального синдрома Рейе гепатопротекторами растительного происхождения // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2004. - Т. 14, Прил. 22. - С. 103.