

РЕЯ-ПОДОБНЫЙ СИНДРОМ У РЕБЕНКА 3 ЛЕТ

С. С. Постников^{1,2}, С. В. Михайлова², Г. П. Брюсов², М. Н. Костылева^{1,2},
*А. Н. Грацианская¹, А. Е. Ермилин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
119571, Российская Федерация, Москва, Ленинский проспект, д. 117

Резюме. В статье дается обзор литературы относительно классического и атипичного синдрома Рея, разбираются обстоятельства, способствующие его возникновению, приводятся критерии постановки диагноза с иллюстрацией в виде достоверного случая Рея-подобного заболевания у ребенка 3 лет. Синдром Рея представляет собой заболевание, проявляющееся острой энцефалопатией в сочетании с жировой дистрофией внутренних органов, преимущественно печени. Это состояние было впервые описано в 1963 г. австралийским патологоанатомом, который выявил 21 случай заболевания у детей с гриппом А, принимавших ацетилсалициловую кислоту, при этом 17 детей погибли. В дальнейшем расширился круг инфекций, предшествовавших развитию синдрома Рея — острые респираторные заболевания, ветряная оспа, энтеровирусные инфекции, в редких случаях гепатит А и ВИЧ, бактериальные инфекции: микопlasма, хламидии, коклюш, шигелла, сальмонелла. Лекарственные средства, которые могут вызывать развитие этого синдрома: тетрациклин, зидовудин, диклофенак натрия, мефенамовая кислота, парацетамол, амиодарон, варфарин, производные фенотиазина, гистаминолитики (димедрол), вальпроевая кислота. Наряду с лекарственными средствами в качестве триггеров синдрома могут быть инсектициды, гербициды, гепатотоксические грибы. Существует возрастная зависимость развития данного синдрома. Патогенез классического синдрома Рея связывается с генерализованным повреждением митохондрий, прежде всего в мозге, а также в печени, почках, мышцах, миокарде и поджелудочной железе с нарушением в них окисления жирных кислот и формированием жирового перерождения разной степени выраженности. Помимо классического синдрома Рея выделяют атипичный синдром Рея или Рея-подобное заболевание, возникающее у детей до 5 лет с врожденным нарушением окисления жирных кислот. Мы наблюдали в нашей клинике случай Рея-подобного заболевания у девочки трех лет на фоне инфекции и приема лекарственных препаратов из группы антипиретиков. В разделе «Обсуждение» отмечены особенности приводимого случая, дискутируется вопрос о целесообразности (ввиду общности клиники и механизмов развития) разделения синдрома на классический и атипичный. Предлагается новое название для обоих состояний — болезнь Рея, в честь первооткрывателя, выделив две ее формы: с ранним и поздним началом. С учетом морфологических изменений при этом синдроме — стеатоз внутренних органов — авторам представляются целесообразными меры, направленные на терапию вторичной митохондриальной недостаточности и жировой дистрофии.

Ключевые слова: синдром Рея; Рея-подобный синдром; ротавирусная инфекция; нейродегенеративное заболевание; лекарственные средства; ацетилсалициловая кислота; нестероидные противовоспалительные средства

Для цитирования: Постников СС, Михайлова СВ, Брюсов ГП, Костылева МН, Грацианская АН, Ермилин АЕ. Рея-подобный синдром у ребенка 3 лет. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018; 6(3): 103–110. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-103-110>

***Контактное лицо:** Грацианская Анна Николаевна; annagrats@rambler.ru

REYE-LIKE SYNDROME IN THREE-YEAR-OLD CHILD

S. S. Postnikov^{1,2}, S. V. Mikhailova², G. P. Bryusov², M. N. Kostyleva^{1,2},
*A. N. Gratsianskaya¹, A. E. Ermilin¹

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov» Ministry of Health of the Russian Federation,
1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution Russian Children's Clinical Hospital Ministry of Health of the Russian Federation,
117 Leninsky prospect, Moscow 119571, Russian Federation

Abstract. The article reviews the literature on classical and atypical Reye's syndrome, explores the circumstances that contribute to its occurrence, provides criteria for diagnosing with an illustration in the form of an authentic case of Reye-like disease in a child of 3 years old. Reye's syndrome is a disease manifested by acute encephalopathy in combination with fatty degeneration of the internal organs, mainly the liver. This condition was first described in 1963 by an Australian pathologist who identified 21 cases of the disease in children with influenza A who were taking acetylsalicylic acid, 17 children died. In the future, the circle of infections that preceded the development of Reye's syndrome-acute respiratory infections, chickenpox, entero- and rotavirus infections, in rare cases, hepatitis A and HIV, bacterial infections: mycoplasma, chlamydia, whooping cough, shigella, salmonella. Drugs that can cause the development of this syndrome: tetracycline, zidovudine, diclofenac sodium, mefenamic acid, paracetamol, amiodarone, warfarin, phenothiazine derivatives, histaminolytics (dimedrol), valproic acid. Along with drugs, insecticides, herbicides, hepatotoxic fungi can be used as triggers of the syndrome. There is an age dependence of the development of this syndrome. The pathogenesis of classic Reye's syndrome is associated with generalized damage to the mitochondria primarily in the brain, as well as in the liver, kidneys, muscles, myocardium and pancreas, with the disturbance of oxidation of fatty acids in them and the formation of fat degeneration of varying degrees. In addition to the classic Reye's syndrome, atypical Reye's syndrome or Reye-like disease is isolated, occurs in children under 5 with congenital disturbance of oxidation of fatty acids. We observed in our clinic the case of Reye-like disease in a girl of three years with infection and taking antipyretics. In the discussion section, the features of the given case are noted, the question of the appropriateness (in view of the generality of the clinic and the mechanisms of development) of dividing the syndrome into classical and atypical is discussed. A new name for both conditions is proposed — Reye's disease in honor of the discoverer, highlighting its two forms with an early and late onset. Given the morphological changes in this syndrome — steatosis of internal organs — authors seem to be appropriate measures aimed at treating secondary mitochondrial insufficiency and fatty dystrophy.

Key words: Reye's syndrome; Reye-like syndrome; rotavirus infection; neurodegenerative disease; medicinal products; acetylsalicylic acid; nonsteroidal anti-inflammatory drugs

For citation: Postnikov SS, Mikhailova SV, Bryusov GP, Vorontsova VP, Kostyleva MN, Gratsianskaya AN, Ermilin AE. Reye-like Syndrome in Three-year-old Child. Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2018; 6(3): 103–110. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2018-6-3-103-110>

*Corresponding author: Anna N. Gratsianskaya; annagrats@rambler.ru

Синдром Рея представляет собой заболевание, проявляющееся острой невоспалительной (токсической) энцефалопатией в сочетании с жировой дистрофией внутренних органов, преимущественно печени (острый микровезикулярный стеатоз) [1].

Это состояние было впервые описано в 1963 г. австралийским патологоанатомом Reye с соавторами, которые наблюдали в 1951–1962 гг. 21 случай заболевания у детей с гриппом А, принимавших ацетилсалициловую кислоту (аспирин), при этом 17 детей погибли.

В дальнейшем расширился круг инфекций, предшествовавших развитию синдрома Рея. Кроме вирусных — острые респираторные заболевания (60–80 %), ветряная оспа (20–30 %), энтеро- и ротавирусные инфекции (5–15 %), в редких случаях гепатит А и ВИЧ, это были еще и бактериальные инфекции: микопlasма, хламидии, коклюш, шигелла, сальмонелла [1–3].

Увеличилось и число лекарственных средств, индуцирующих этот синдром: тетрациклин, зидовудин, диклофенак натрия, мепенамовая кислота, парацетамол, амиодарон, варфарин, производные фенотиазина, гистаминолитики (димедрол), вальпроевая кислота, утратив тем самым специфичность —

строгую начальную привязанность этого синдрома к аспирину. Кроме лекарственных средств, в качестве триггеров синдрома были замечены также инсектициды, гербициды, гепатотоксические грибы [4, 5].

Выявились семейные случаи (среди sibсов) и возрастные рамки этого синдрома, когда он встречался с наибольшей частотой — дети от 4 до 12 лет, лишь в отдельных случаях поражая грудных детей и лиц старше 18 лет, не имея при этом гендерных предпочтений. Указывается также на сезонную зависимость: декабрь — апрель (что связывается с подъемом заболеваемости вирусными инфекциями в этот период) и возможность рецидивного течения заболевания [6–8].

Пристальное внимание к этому синдрому, сопровождавшемуся при его тяжелом течении высоким уровнем (до 80 %) смертности, позволило Центру по контролю заболеваемости (CDC) в Атланте, США, сформулировать в 1990 г. следующие клинико-лабораторные и морфологические критерии диагноза синдрома Рея:

- Острая невоспалительная энцефалопатия:
- изменение сознания;
 - если доступно — люмбальная пункция ($8 < L/\text{мкл}$);

в) если доступно — гистологический образец с признаками дегенерации нейронов, церебрального отека без перивентрикулярного или менингеального воспаления.

Гепатопатия, подтвержденная:

а) биопсией или аутопсией с характерными для синдрома Рея данными — мелкодисперсная жировая дистрофия гепатоцитов, массивный стеатоз, дистрофия, отек и набухание митохондрий, отсутствие воспалительных клеточных инфильтратов;

б) или 3-кратное и более повышение уровней АЛТ, АСТ (при отсутствии желтухи) или аммиака в сыворотке.

Нет других разумных объяснений для церебральных и печеночных изменений.

Позднее американские и английские критерии синдрома Рея упростились: ребенок до 16 лет с необъяснимой невоспалительной энцефалопатией в сочетании с одним или более признаком: трехкратное или более повышение уровней АЛТ и АСТ или аммиака в сыворотке или характерная жировая дистрофия печени [9].

Патогенез классического синдрома Рея (Северо-Американский тип) связывается с генерализованным повреждением митохондрий, прежде всего в мозге (наибольшее их содержание), что и определяет тяжесть состояния, а также в печени (без печеночной недостаточности), почках, мышцах, миокарде и поджелудочной железе (клинически не значимое) с нарушением в них окисления жирных кислот и формированием жирового перерождения разной степени выраженности.

Возможно, что именно полиорганность является отличительным признаком синдрома Рея, иначе к нему можно было бы отнести и случаи печеночной комы при передозировке вальпроатов, которая объясняется авторами [10, 11] ингибированием этими антиконвульсантами β -окисления в митохондриях печени с образованием аберрантных (токсичных) метаболитов.

Не вполне корректно определение синдрома Рея как печеночной энцефалопатии [12, 13], потому что невольно ставит развитие энцефалопатии в зависимость от состояния печени, хотя оба органа при этом синдроме поражаются единым процессом одновременно. Кроме того, нам кажется, что определение синдрома Рея с учетом генерализации процесса нуждается не в упрощенных, а в рас-

ширенных критериях, куда бы в качестве доказательств наличия этого заболевания входили бы (пусть даже только лабораторные) признаки вовлечения и других, кроме печени и головного мозга, органов.

Возможные механизмы повреждения центральной нервной системы (ЦНС) токсическими метаболитами при синдроме Рея разнообразны: прямое повреждение нервной ткани и сосудов, блокада нейротрансмиссии, церебральный отек, демиелинизация, гипоксически-ишемические нарушения, задержка развития мозга [14].

Помимо классического (аспирин-индуцированного) синдрома Рея выделяют атипичный синдром Рея или Рея-подобное заболевание, которое имеет ту же клиническую картину, те же провоцирующие факторы в виде инфекции и приема лекарственных средств (ЛС), но возникает у детей до 5 лет с врожденными (наследственными) нарушениями (чаще всего) окисления жирных кислот (дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы или карнитина), метаболизма органических кислот и аминокислот, а также обмена мочевины, или имеющих органическое поражение ЦНС другой природы [15, 16].

Мы наблюдали в нашей клинике случай Рея-подобного заболевания. Девочка Ш.В., 3 года, поступила в отделение медицинской генетики Российской детской клинической больницы 30.11.2016 с диагнозом «семейное дегенеративное заболевание нервной системы (пробанд — брат 16 лет) из группы лейкодистрофий (найден патогенный вариант гена *NIKESHI* — с.160G в гомозиготном состоянии), спастико-дистонический синдром, симптоматическая эпилепсия, задержка психомоторного развития».

При поступлении: в сознании, общемозговых и менингеальных симптомов нет, отмечается выраженная задержка психомоторного и психоречевого развития, ходит с поддержкой за обе руки и туловище, какого-либо специфического запаха от больной не исходит. В общем и биохимическом анализах крови отклонений от нормы нет, а в анализах мочи незначительные изменения (ОАК от 01.12.2016: эритроциты $4,92 \times 10^{12}$, Hb 127 г/л, лейкоциты $15,6 \times 10^9$, СОЭ 2 мм/ч; Б/Х анализ крови от 01.12.2016: общий билирубин 6,8 ммоль/л, общий белок 76 г/л, АЛТ 19 МЕ/л, АСТ 37 МЕ/л, КФК 110 МЕ/л, мочевины 8,9 ммоль/л, креатинин

32,5 ммоль/л, глюкоза 4,2 ммоль/л, ЛДГ 265 Е/л, ЩФ 163 МЕ/л, железо 12 мкмоль/л, рН 7,37, К⁺ 4,8 ммоль/л, Na⁺ 139,1 ммоль/л, Са⁺⁺ 1,22 ммоль/л; ОАМ от 01.12.2016: удельный вес 1016, реакция 5,5, эритроциты 1–2, лейкоциты 18–20, белок 0,1 г/л.

Обследована в институте медицинской генетики: нарушений обмена органических кислот, аминокислот, β-окисления жиров не выявлено.

На 4-е сут пребывания в отделении (03.12.2016) ребенок заболевает ротавирусной инфекцией (вирус выделен), и в связи с неоднократным подъемом температуры до 39 °С вводился сначала ибупрофен 100 мг *per os*, а затем (04.12.2016) метамизол натрия и клемастин по 0,2 мл в/в, парацетамол 135 мг *per rectum*.

На фоне температуры 39,5 °С 05.12.2016 наблюдались трехкратные приступы тонико-клонических судорог с потерей сознания, отмечено увеличение печени до 2 см ниже реберной дуги без изменения цвета кожных покровов. Вводились метамизол натрия с димедролом по 0,3 мл в/в, реланиум 0,3 мл в/м, и затем снова парацетамол 100 мг *per rectum*. 06.12.2016 температура нормализовалась, судороги прекратились, но ребенок впал в кому и был переведен в отделение реанимации, где в первые сутки было продолжено капельное введение диазепама 0,5 % 2,0 + 8 мл физ. р-ра, и однократно была использована вальпроевая кислота 57,6 мг (сироп 1 мл *per os*).

Компьютерная ЭЭГ от 06.12.2016: данных за наличие локальной, диффузной или генерализованной эпилептиформной активности в настоящее время нет.

Для исключения ротавирусного энцефалита была проведена люмбальная пункция, которая не выявила воспалительных изменений: цитоз 3,6 в 1 мкл, белок 0,16 г/л, глюкоза 4 ммоль/л.

В анализах крови и мочи (от 06.12.2016) выраженные изменения (ОАК: эритроциты 3,8 (3,5–4,5), Нб 84 (110–140), лейкоциты 17,3 (5–12), тромбоциты 268 (150–400), СОЭ 5 (7+/-5); Б/Х крови: общий белок 49 (56–75), билирубин общий 66 (2–13,7), непрямо́й билирубин 50,4, АЛТ 8283, АСТ 21 259, триглицериды 3,32 (0,45–0,82), гамма-ГТП 52 (до 35), КФК 1030 (25–175), ЛДГ 670 (100–320), липаза 277 (22–51), амилаза 86 (0–46), мочеви́на 16,5 (3,3–8,3), рН 7,2 (7,37–7,45), АВЕ(-) 10, SBE(-) 9,9; ОАМ:

удельный вес 1001, рН 5,5, белок 0,1, лейкоциты 28–30, эритроциты 4–6 в п/зр).

Грубые изменения были выявлены на МРТ головного мозга (06.12.2016): картина лейкодистрофии — практически субтотальное поражение белого вещества больших полушарий и мозжечка при нечеткой демаркации серого и белого вещества и компенсированной ликвородинамики. Острый отек правой лобной доли (вторичная ишемия — под вопросом).

Для сравнения МРТ головного мозга годовалой давности (09.08.2015): структурная незрелость с зонами перивентрикулярной лейкопатии в теменных областях.

Проведенное лечение в реанимационном отделении (коррекционное, метаболическое, энцефало-гепатопротекторное): глюкоза 20 % 350 мл, NaCl 0,9 % 400 мл, KCl 4 % 50 мл, сульфат магния 25 % 1 мл, CaCl 10 % 7 мл, аминокислоты для парентерального питания 10 % 90 мл, левокарнитин 5 мл + 150 мл 5 % глюкозы, альбумин 20 % 50 мл, маннитол 30 мл, пираретам 2,5 г, дексаметазон 1 мг × 3 р/сут, тиамин 50 мг, рибофлавин 100 мг, цитофлавин 10 мл, адеметионин 100 мг, эссенциальные фосфолипиды 2,0 г.

С целью детоксикации 06.12.2016 и 07.12.2016 проводился плазмаферез, а для коррекции анемии переливалась эритроцитарная взвесь 06.12.2016, повторно препарат вводили 14.12.2016.

К моменту перевода (14.12.2016) в больницу по месту жительства (в связи с признанием заболевания инкурабельным) сознание к ребенку так и не вернулось, хотя и намечалось некоторое улучшение биохимических показателей крови (общий белок 88 г/л, билирубин общий 12,9, АЛТ 148, АСТ 121, мочеви́на 13, креатинин 23, рН 7,38, АВЕ(-) 3, SBE(-) 2,5, К 4,5, Na 137, Ca 1,08).

Обсуждение. Диагноз Рея-подобного заболевания у нашей пациентки нам кажется несомненным, поскольку отвечает критериям Центра по контролю заболеваемости (1990 г.): острая невоспалительная энцефалопатия с отеком правой лобной доли (по данным МРТ) и гепатопатия со значениями АСТ (21 259 МЕ/л) и АЛТ (8283 МЕ/л), в сотни раз превышающими норму на фоне вирусной инфекции и применения ЛС — ибупрофена, метамизола натрия, парацетамола, димедрола, вальпроевой кислоты у ребенка до 5 лет с наследственным поражением ЦНС.

Кроме того, характерным является также полиорганность поражения с вовлечением миокарда (повышение КФК, ЛДГ, АСТ), почек (повышение мочевины, гематурия, удельный вес 1001), поджелудочной железы (повышение липазы и амилазы), метаболический ацидоз (рН 7,2 при дефиците оснований) и отсутствие желтухи, несмотря на высоченные трансаминазы, повышение триглицеридов (жир печени имеет гистохимические характеристики триглицеридов — нейтральных жиров) [17, 18]. Кроме гипертриглицеридемии, на стеатоз печени указывает также повышение АЛТ, АСТ и гамма-ГТП. Амиктеричность при гиперферментемии в данном случае можно объяснить тем, что повышение АЛТ и АСТ — неспецифический показатель и отражает не только глубину поражения печени (как это обычно принято думать), но встречается также при поражениях миокарда, заболеваниях почек, мышц, острых панкреатитах, гемолизе [19, 20].

Особенностью рассматриваемого случая является стремительность развития симптоматики (2 сут) с утратой стадийности и длительная утрата сознания (больше 2 недель), что находит свое объяснение в тяжести основного заболевания и глубине тех изменений в мозге, которые привнес синдром Рея (субтотальное поражение белого вещества больших полушарий и мозжечка) [7]. Возможно, что в утяжелении состояния имело значение и то, что уже на фоне развившегося синдрома вводились и другие ЛС, известные своим повреждающим митохондрии эффектом: после ибупрофена — метамизол натрия и парацетамол (повторно), клемастин, димедрол, вальпроевая кислота.

Одним из основных патогенетических факторов была ротавирусная инфекция с ее возможной генерализацией и формированием внекишечных очагов — ЦНС, печень, почки, сердце, поджелудочная железа, где также может выявляться вирус [21].

Другой особенностью рассматриваемого случая является то, что в качестве триггера выступал ибупрофен, относящийся, как и ацетилсалициловая кислота, диклофенак, мефенамовая кислота, к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), уже упоминавшихся в качестве препаратов, провоцирующих синдром Рея, таким образом, триггерная роль НПВС при синдроме Рея может быть их классовым при-

знаком и, следовательно, требует осторожно-го применения и других препаратов из этой группы в соответствующих обстоятельствах.

Упрощенные критерии синдрома Рея (одни и те же для классического и атипичного синдрома) и однотипность клиники подвинули некоторых авторов к отказу от деления синдрома Рея на классический (аспирин-ассоциированный) и атипичный (Рея-подобное заболевание) и все случаи энцефало-гепатопатии, возникшие вслед за вирусной или бактериальной инфекцией и применением ЛС или случайным отравлением гепатотоксинами, считать неспецифическим гетерогенным заболеванием [16, 17].

Кроме того, полное сходство клинических и лабораторных проявлений и одни и те же провокаторы у синдрома Рея и Рея-подобного заболевания предполагают и общность механизмов их развития — дисфункцию митохондрий [16]. Возможно, основой является функциональная несостоятельность митохондрий вследствие незрелости, малого количества и тем самым ограниченных возможностей или гиперчувствительности, «дремлющая» до поры до времени и проявляющаяся при определенной совокупности обстоятельств — сочетании инфекции и приема ЛС [22, 23].

Обращает на себя внимание тот факт, что в нашем случае не было глубокого (структурного) повреждения митохондрий, так как у данного пациента патологии β -окисления жиров не отмечалось.

Надо отметить и другое — антипиретики принимают миллионы детей, а синдром Рея или Рея-подобное заболевание развивается только у незначительной части из них, т.е. синдром Рея является тем самым маркером (выявителем) латентной митохондриальной недостаточности, при которой усиливается действие ЛС [1].

Участие митохондрий в генезе развернувшихся событий у нашей пациентки есть лабораторные подтверждения.

Во-первых, если АЛТ — целиком цитоплазматический фермент, то 40 % АСТ находится в митохондриях [20]. Поэтому, видимо, неслучайно в нашем случае такое резкое преобладание значений АСТ над АЛТ.

Во-вторых, сократительная способность миокарда во многом определяется митохондриальной КФК кардиомиоцитов. Фермент достаточно лабилен, чувствителен к изменению рН: накопление кислых продуктов при

метаболическом ацидозе приводит к угнетению его активности в митохондриях и повышению в крови. При этом отмечается также увеличение значений ЛДГ и АСТ [24]. Однако повышение КФК при синдроме Рея определяется двумя ее фракциями: ММ (миокардиальная) и МВ (скелетно-мышечная) [25]. И поскольку нами определялась совокупная КФК, то ее повышение обусловлено повреждением митохондрий как сердечной мышцы, так и скелетной мускулатуры.

И третье: сама глубина и выраженность изменений головного мозга — субтотальное поражение белого вещества мозга и мозжечка, привнесенное синдромом Рея, может свидетельствовать о некоей готовности митохондрий ЦНС к такого рода изменениям.

В связи с представленным случаем и уже упоминавшимся мнением некоторых авторов об общности проявлений и механизмов двух форм синдрома — классического и атипичного, может быть, следует все случаи невоспалительной энцефалопатии и жировой дистрофии печени (а также вовлечения и других органов), развившиеся после вирусной (или бактериальной) инфекции и приема ЛС, называть просто болезнью Рея (в честь первооткрывателя), разделив ее на случаи с ранним (до 4 лет) и поздним началом [16, 17, 22]. Ведь и в классическом описании Reye (1963 г.) 14 детей из 21 были моложе 2 лет (самому младшему — 5 месяцев) и только 7 детей были старше 5 лет.

Нами был сделан вывод, что при разнообразии инфекций и ЛС, провоцирующих болезнь Рея, первоначальной причиной служит не столько инфекция как таковая, а назначение для ее лечения лекарств, которые при уже существующей латентной митохондриальной недостаточности и определяют все дальнейшие события.

В пользу этого предположения говорит тот факт, что синдром Рея может развиваться и без предшествующей инфекции — после случайного отравления гепатотоксинами (инсектициды, гербициды, ядовитые грибы), а отказ от применения ацетилсалициловой кислоты при ОРВИ в США, Англии и Австралии привел к значительному снижению случаев синдрома Рея с 0,32–0,9 до 0,1:100 000 детей в возрасте до 18 лет [1].

Таким образом, при этом заболевании мы имеем дело с тяжелым жизнеугрожающим идиосинкратическим побочным эффектом

лекарственной терапии (лекарственной болезнью).

И последнее: специфического лечения синдрома Рея нет, однако можно было бы предложить (и обсудить) некоторые меры патогенетической терапии с учетом главной морфологической особенности синдрома — жировой дистрофии внутренних органов.

1. Ограничение (исключение) жирового компонента на время проведения парентерального питания.

2. Коррекция:

а) гиперлипидемии — статины (при высоких значениях АЛТ, АСТ), фибраты (при гипертриглицеридемии), никотиновая кислота;

б) жировой дистрофии — эссенциальные фосфолипиды.

3. Коррекция митохондриальной цитопатии и нейропротекция — левокарнитин, коэнзим Q10 [19, 27–30].

Благодарности. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed with no external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зборовский АБ, Тюренков ИН, Белоусов ЮБ. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. Медицинское информационное агентство. М.; 2008. [Zborovskiy AB, Tyurenkov IN, Belousov YuB. Adverse drug reaction. *Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo = Medical News Agency*. Moscow; 2008 (In Russ.)]
2. Weiner DL, Bechtel KA. Reye syndrome. *MedScape*; 2018 [cited 21 Jan 2018]. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/803683-overview>
3. Ikeda K, Sonoda K. A case of Reye's-like syndrome due to suspected Bordetella pertussis infection in an adult. *Kansenshōgaku zasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*. 2009;83(6):658–60.
4. Jones DB, Mullick FG, Hoofnagle JH, Baranski B: Reye's syndrome-like illness in a patient receiving amiodarone. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:967–70.
5. Schmidt D. Anticonvulsants. In: Dukes MNG, ed. *Meyler's side effects of drugs*. 12th ed. Amsterdam: Elsevier; 1992:122–43.
6. Casteels-Van Daele M, Van Geet C, Wouters C, et al. Reye syndrome revisited: a descriptive term covering a group of heterogeneous disorders. *Eur J Pediatr*. 2000;159:641–8.

7. Reye syndrome — NORD (National organisation for rare disorders); 2018 [cited 21 Jan 2018]. Available at: <https://rarediseases.org/rare-diseases/reye-syndrome/>
8. Руина ЕА, Густов АВ, Смирнов АА, Логанова АГ. Рецидивирующий синдром Рея у взрослого мужчины — трудности диагностики (клинический случай). *Медицинский Альманах*. 2016;5:141–5. [Ruina EA, Gustov AV, Smirnov AA, Loganova AG. Recurrent Reye syndrome in an adult male — difficulties in diagnosis (clinical case). *Meditsinskiy Al'manakh = Medical Almanac*. 2016;5:141–5 (In Russ.)]
9. National Reyes Syndrome Foundation UK. Workshop on Reye's syndrome and Reye-like inherited disorders 2018 [cited 21 Jan 2018]. Available at: www.reyessyndrome.co.uk
10. Eadie MJ, McKinnon GE, Dunstan PR, MacLaughlin D, Dickinson RG. Valproate metabolism during hepatotoxicity associated with the drug. *Q J Med*. 1990 Dec;77(284):1229–40.
11. Matsumoto J, Ogawa H, Maeyama R, Okudaira K, Shinka T, Kuhara T, Matsumoto I. Successful Treatment by Direct Hemoperfusion of Coma Possibly Resulting From Mitochondrial Dysfunction in Acute Valproate Intoxication. *Epilepsia*. 1997;38:950–3.
12. Osterloh J, Cunningham W, Dixon A, Combust D. Biochemical relationships between Reye's and Reye's-like metabolic and toxicological syndromes. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*. 1989 Jul-Aug;4(4):272–94.
13. Saranya R, Avabratha KS, Varghese AD, Rai BS. Hepatic encephalopathy: An enigma. *Muller J Med Sci Res*. 2013;4:111–2.
14. Brown JK, Imam H. Interrelationships of Liver and Brain with Special Reference to Reye Syndrome. In: Harkness RA, Pollitt RJ, Addison GM. (eds) *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1991.
15. Jia-Woei Hou. Primary systemic carnitine deficiency presenting as recurrent Reye-like syndrome and dilated cardiomyopathy. *Journal: Chang Gung Med J*. 2002 Dec;25(12):832–7.
16. Gosalakkal JA, Kamoji V. Reye syndrome and Reye-like syndrome. *Pediatr Neurol*. 2008;39:198–200.
17. Sukru A, Cengizhan K, Huseyin B, Dursun O. Clinical Presentation, Treatment and Prognosis in Children with Reye-like Syndrome. *J Clin Anal Med*. 2014;5.(3):191–4.
18. Запруднов АМ. Синдром Рея в детском возрасте. Парацетамол в педиатрической практике. М.: Стерлинг хелс; 1995. С. 59. [Zaprudnov AM. Reye's syndrome in childhood. Paracetamol in pediatric practice. Moscow: Sterling Heath; 1995; 59 (In Russ.)]
19. Радченко ВГ, Селиверстов ПВ, Иванова ВФ, Ситкин СИ. Алгоритм лечения неалкогольной жировой болезни печени и роль митохондриальной дисфункции в ее развитии. *Фарматека*. 2017;6:14–21. [Radchenko VG, Seliverstov PV, Ivanova VF, Sitkin SI. Algorithm for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease and the role of mitochondrial dysfunction in its development. *Farmateka*. 2017;6:14–21. (In Russ.)]
20. Тодоров Й. Клинические лабораторные методы исследования в педиатрии. София: Медицина и физкультура; 1968. [Todorov J. Clinical laboratory methods of research in pediatrics. Sofia: Medicine and Physical Education; 1968 (In Russ.)]
21. Горелов АА, Усенко ДА. Ротавирусная инфекция у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;7(6):78–84. [Gorelov AA, Usenko DA. Rotavirus infection in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Questions of modern pediatrics*. 2015;7(6):78–84 (In Russ.)]
22. Glasgow JF, Middleton B, Moore R, Gray A, Hill J. The mechanism of inhibition of beta-oxidation by aspirin metabolites in skin fibroblasts from Reye's syndrome patients and controls. *Biochim Biophys Acta*. 1999 May 31;1454(1):115–25.
23. Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye's and Reye's-like syndromes. *Cell Biochem Funct*. 2008 Oct;26(7):741–6.
24. Булатов ВП, Фазлеева ЛК, Алиева МН, Саттарова ЛИ, Солоненко АП. Состояние миокарда новорожденных после перинатальной гипоксии и методы коррекции постгипоксической патологии сердца. *Вопросы современной педиатрии*. 2008;5. [Bulatov VP, Fazleeva LC, Alieva MN, Sattarova LI, Solonenko AP. The state of the myocardium of newborns after perinatal hypoxia and methods of correction of posthypoxic cardiac pathology. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Questions of modern pediatrics*. 2008;5 (In Russ.)]
25. Оскирко АН, Кишкурно ЕП, Комир ВВ, Млявая ТВ. Синдром Рея в педиатрической практике. *Медицинский журнал*. 2012;1:139–48. [Oskirko AN, Kishkurno EP, Komir VV, Mlyavaya TV. Reye's syndrome in pediatric practice. *Meditsinsky journal = Medical Journal*. 2012; 1: 139–48 (In Russ.)]
26. Bzduch V, Behulova D, Lehnert W, Fabriciova K, Kozak L, Salingova A, et al. Metabolic cause of Reye-like syndrome. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(9):427–9.
27. Ашихмин ЯИ, Щекочихин ДЮ. Рекомендации 2016 года по лечению дислипидемий (ESC/EAS): фокус на применение нестатиновой гиполипидемической терапии. *Фарматека*. 2017;6:20–5. [Ashikhmin YaI, Shchekochikhin DYu. 2016 Guidelines for the Treatment of Dyslipidemia: focus on the use of non-statin lipid-lowering therapy. *Farmateka*. 2017;6:20–5 (In Russ.)]
28. Стаценко МЕ, Туркина СВ, Тыщенко ИА, Фабрицкая СВ, Полетаева ЛВ. Возможности медикаментозной коррекции вторичной митохондриальной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной патологией. *Фарматека*. 2017;6:75–80. [Statsenko ME, Turkina SV, Tyshchenko IA, Fabritskaya SV, Poletava LV. Possibilities of medicamentous correction of secondary mitochondrial dysfunction in patients with coronary artery disease and comorbid pathology. *Farmateka*. 2017;6:75–80 (In Russ.)]

29. Лобзин СВ, Головкин ВИ, Попова ЛО. Карнитин и его производные при цереброваскулярных заболеваниях. *Российский семейный врач*. 2013;1:40–4. [Lobzin SV, Golovkin VI, Popova LO. Carnitine and its derivatives in cerebrovascular diseases. *Russian family doctor*. 2013;1:40–4 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.17816/RFD2013140-44>

30. Ушкалова ЕА. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. *Фарматека*. 2003;10(73):40–6. [Ushkalova EA. Place of essential phospholipids in modern medicine. *Farmateka*. 2003; 10 (73): 40–6 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Постников Сергей Сергеевич. Профессор кафедры клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

Костылева Мария Николаевна. Доцент кафедры клинической фармакологии, канд. мед. наук, доцент.

Грацианская Анна Николаевна. Доцент кафедры клинической фармакологии, канд. мед. наук, доцент.

Ермилин Алексей Евгеньевич. Ассистент кафедры клинической фармакологии.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 119571, Москва, Ленинский проспект, д. 117

Постников Сергей Сергеевич. Клинический фармаколог, д-р мед. наук, проф.

Михайлова Светлана Витальевна. Зав. отделением медицинской генетики, д-р мед. наук, проф.

Брюсов Глеб Павлович. Зав. отделением реанимации и интенсивной терапии.

Статья поступила 14.01.2018
Article was received 14 January 2018

AUTHORS

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Ostrovityanova str., Moscow 117997, Russian Federation

Sergey S. Postnikov. Professor of the Department of Clinical Pharmacology. MD, DSc (Med).

Maria N. Kostyleva. Associate Professor of Clinical Pharmacology. PhD.

Anna N. Gracianskaya. Associate Professor of Clinical Pharmacology. PhD.

Alexey E. Ermilin. Assistant of the Department of Clinical Pharmacology.

Federal State Budgetary Institution Russian Children's Clinical Hospital Ministry of Health of the Russian Federation, 117 Leninsky prospect, Moscow 119571, Russian Federation

Sergey S. Postnikov. Clinical pharmacologist, MD, DSc (Med).

Svetlana V. Mikhailova. Head of Department of Medical Genetics. MD, DSc (Med), Prof.

Gleb P. Bryusov. Head of Department of intensive care.

Принята к печати 21.08.2018
Accepted for publication 21 August 2018