Клініко-лабораторні особливості перебігу синдрому Рея в дітей: клінічний випадок

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(4):309-316. doi: 10.22141/2224-0551.16.4.2021.237278

Резюме. Синдром Рея є досить рідкісним захворюванням, що зустрічається в дитячій популяції з частотою приблизно 6 випадків на 100 000 дітей, проте летальність від цієї нозології досить висока і залежить від тяжкості та прогностичних чинників перебігу. З огляду на швидке прогресування неврологічної симптоматики, відсутність чітких предикторів розвитку синдрому Рея, а також на високий рівень летальності ця патологія повинна бути насторогою для практичних лікарів у плані діагностики та проведення своєчасних запобіжних заходів щодо можливого прогресування перебігу захворювання. У статті наведені сучасні погляди щодо етіології, патогенезу, клінічного перебігу, лабораторної та морфологічної діагностики синдрому Рея. Подані критерії постановки діагнозу синдрому Рея, рекомендовані Центром з контролю і профілактики захворювань в Атланті. У статті наводиться диференціальна діагностика між класичним (аспіринасоційований, ідіопатичний) та атипичним синдромом Рея (Рея-подібний синдром), а також акцентується увага на комплексі діагностично-лікувальних заходів. Подається клінічний випадок перебігу класичного синдрому Рея в педіатричній практиці, що трапився в Обласному комунальному некомерційному підприємстві «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». Поданий клінічний випадок, на превеликий жаль, завершився летально, й тіло підлягало проведенню автопсії, результати якої, як і морфологічні зміни секційного матеріалу після проведення специфічного забарвлення суданом III, також описані в статті. Огляд випадку завершується підсумуванням та висновками, наголошується на необхідності звернення уваги практикуючих лікарів на можливість розвитку рідкісного синдрому Рея в дітей після вживання ацетилсаліцилвісмісних препаратів, для верифікації нозології слід зважати на специфічні зміни клініко-параклінічних показників, а через відсутність мінімальної дозволеної дози ацетилсаліцилової кислоти підлягає забороні її використовувати в педіатричній практиці як жарознижувальний засіб.

Ключові слова: синдром Рея; ацетилсаліцилова кислота; енцефалопатія; β -окиснення жирних кислот

Вступ

Синдром Рея (Reye Syndrome) — це рідкісний, дуже небезпечний невідкладний стан, що виникає в дітей при дії на організм речовин, які здатні інгібувати β -окиснення жирних кислот із порушенням мітохондріального окисного фосфорилування на фоні перебігу вірусної інфекції, та характеризується швидко прогресуючою токсичною енцефалопатією з жировою дегенерацією внутрішніх органів [9].

Уперше клінічний стан, що отримав назву синдрому Рея, був описаний австралійським патоморфологом Дугласом Рейє в 1963 році після дослідження 21 випад-

ку захворювання в дітей, які спостерігалися в період із 1951 по 1962 рік в одній із лікарень Австралії та в яких була гостра прогресуюча енцефалопатія, що поєднувалась із жировою інфільтрацією внутрішніх органів. Даний стан розвивався в дітей із грипом типу В, які отримували саліцилати. Сімнадцять із 21 наведеного випадку захворювання закінчилися летально. Такі зміни описувались раніше, проте після публікації Д. Рейє стали загальноприйнятим синдромом [1].

Згодом був доведений зв'язок розвитку синдрому Рея з прийомом ацетилсаліцилової кислоти, що використовувалась як антипіретик у терапії гострої рес-

піраторної вірусної інфекції (60–80 %), вітряної віспи (20–30 %), ентеро- та ротавірусної інфекції (5–15 %), у поодиноких випадках гепатиту А, вірусу імунного дефіциту людини, а також і бактеріальної інфекції: коклюшу, шигел, сальмонел, хламідій, мікоплазм тощо [4–6].

Згідно з даними Центру з контролю і профілактики захворювань, пік захворювання був зареєстрований із 1979 по 1980 рік, коли були описані 555 випадків. Дослідження, проведені в Сполучених Штатах Америки в період із 1978 по 1989 рік, показали зв'язок між синдромом Рея і прийомом аспірину під час вірусної інфекції в дітей. Зниження частоти розвитку синдрому Рея пояснюється поширенням рекомендацій Комітету з безпеки лікарських засобів з обмеження використання аспірину в дітей віком до 12 років під час перебігу вірусної інфекції [15].

Пізніше в результаті клінічних спостережень, лабораторних досліджень в поєднанні з гістологічним та електронно-мікроскопічним дослідженням біоптату внутрішніх органів, а також патоморфологічним дослідженням секційного матеріалу при проведенні автопсії летальних випадків були виявлені й інші препарати, що здатні викликати подібні клінічні симптоми синдрому Рея. Такими лікарськими засобами є антибіотики тетрациклінового ряду, зидовудин, диклофенак натрію, амідарон, варфарин, похідні фенотіазину, димедрол, вальпроєва кислота, мефенамова кислота та багато інших медичних препаратів. Разом із лікарськими засобами як тригерні чинники синдрому можуть бути пестициди, гербіциди, гепатотоксичні гриби (афлатоксин) [7, 8].

Таким чином, прийнято виділяти класичний (аспіринасоційований, ідіопатичний) та атипичний синдром Рея (Рея-подібний синдром).

У 1990 році Центр з контролю за захворюванням в Атланті представив такі клініко-лабораторні та морфологічні критерії діагнозу синдрому Рея [14]:

I. Гостра, незапальна енцефалопатія, що підтверджується клінічно:

- зміна свідомості;
- спинномозкова рідина містить 8 лейкоцитів на 1 мкл.

II. Гепатопатія, підтверджена:

- біопсією печінки або автопсією з характерними для синдрому Рея даними (дрібнокраплинна жирова дистрофія гепатоцитів, масивний стеатоз, зменшення глікогенових включень у гепатоцитах, набряк та набухання мітохондрій, відсутність запальних клітинних інфільтратів), або

- триразовим або більше підвищенням рівня аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) або аміаку в сироватці крові.

III. Якщо доступно — гістологічний зразок з ознаками дегенерації нейронів, церебральний набряк без перивентрикулярного або менінгеального запалення.

IV. Немає інших розумних пояснень для церебральних та печінкових змін.

У подальшому було запропоновано епідеміологічне визначення синдрому Рея: дитина до 16 років із незрозумілою незапальною енцефалопатією в поєднанні

з одною ознакою чи більше: триразове чи більше підвищення рівня АлАТ, АсАТ або аміаку в сироватці чи характерна жирова дистрофія печінки [16].

В основі класичного синдрому Рея лежить генералізоване пошкодження мітохондрій, насамперед мозку, що містить найбільшу кількість мітохондріальних органел із всіх органів організму людини, що й визначає тяжкість стану, а також печінки (без печінкової недостатності), нирок, міокарда та підшлункової залози (клінічно незначимої) із порушенням у них β-окиснення жирних кислот, окисного фосфорилування та розвитком жирової дистрофії внутрішніх органів різного ступеня вираженості [3].

Основним патогенетичним механізмом пошкодження мітохондрій при класичному синдромі Рея є прийом саліцилатів на фоні вірусної інфекції.

За своїми хімічними властивостями ацетилсаліцилова кислота проявляє властивості слабкої кислоти, що, потрапляючи перорально в шлунково-кишковий тракт, у кислому середовищі шлунка практично не іонізується, що збільшує її біодоступність. На відміну від більшості лікарських засобів початковий метаболізм ацетилсаліцилової кислоти відбувається не в печінці, а в тонкому кишечнику під дією ентероцитарної гідролази з утворенням саліцилової кислоти. Всмоктування ацетилсаліцилової та саліцилової кислот через базальну мембрану ентероцитів відбувається шляхом простої дифузії, причому дифузія через біліпідний шар мембрани ентероцитів відбувається тільки для неіонізованої молекули. Через апікальну мембрану ентероцитів ацетилсаліцилова та саліцилова кислоти потрапляють у кровотік, де зв'язуються з білками плазми крові та по ворітній вені (vena portae) доставляється до гепатоцитів печінки, де відбуваються кінцева біотрансформація ацетилсаліцилової кислоти шляхом її гідролізу із залученням цитоплазматичної гідролази та кон'югація з глюкуроновою кислотою та гліцином (амінооцтова кислота) до саліцилової кислоти, салі-

Рисунок 1. Збільшення швидкості елімінації саліцилової кислоти залежно від рН крові (Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Леонов В.В., Мясоєдов В.В., Завгородний И.В. Клиническая биохимия. 2005)

цилфенол глюкуроніду, саліцилацил глюкуроніду, гентезинової та гентезиновосечової кислот [13].

Виводиться саліцилова кислота переважно нирками, шляхом активної секреції в каналцях нефронів у незмінній формі (близько 60–65 %) та у вигляді метаболітів. Причому виведення саліцилової кислоти залежить від рН сечі (у лужному середовищі збільшується іонізація саліцилатів, погіршується їх реабсорбція і значно підвищується елімінація із сечею) (рис. 1) [11].

В експерименті J.F. Glasgow (1999, 2001) на культурах фібробластів продемонстрована можливість продуктів розпаду ацетилсаліцилової кислоти інгібувати ферментативний процес β -окиснення довголанцюгових жирних кислот, як у клітинах пацієнтів. При цьому клітини пацієнтів із синдромом Рея більш чутливі до таких дій (пригнічення β -окиснення жирних кислот відбувається при більш низьких концентраціях саліцилатів порівняно з контрольною групою) [17].

У зв'язку з порушенням внутрішньоклітинного розпаду жирних кислот швидко зростає активність ліпази, відбувається ліполіз тригліцеридів у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності з утворенням вільних жирних кислот, які транспортуються в клітини тканин та органів.

У нормі внутрішньоклітинна біотрансформація жирних кислот починається з їх активації в цитоплазмі за дії ферменту ацил-КоА-синтетази з формуван-

ням ацил-КоА. Сформований комплекс включається в основний шлях перетворення жирних кислот в організмі людини — їх β -окиснення, що проходить у матриксі мітохондрій. Однак внутрішня мембрана мітохондрій непроникна для довголанцюгових ацильних похідних КоА. Тому на внутрішній мітохондріальній мембрані функціонує спеціальна транспортна система, що включає аміноспирт карнітин, який бере участь у перенесенні молекул ацил-КоА до матриксу мітохондрій, де останній включається в цикл β -окиснення жирних кислот. У результаті окиснення відщеплюється двокарбоновий фрагмент у вигляді ацетил-КоА (рис. 2) [12].

Синдром Рея супроводжується порушенням β -окиснення жирних кислот, що призводить до зниження кількості кінцевих продуктів метаболізму ліпідів — ацетил-КоА, а відповідно, і кетонів тїл, що викликає дефіцит аденозинтрифосфату (АТФ) та пригнічує глюконеогенез внаслідок зниження активності мітохондріального ферменту піруваткарбоксилази [12]. Сформована гіпоглікемія при синдромі Рея є додатковим фактором порушення роботи внутрішніх органів, особливо головного мозку.

Разом із порушенням β -окиснення жирних кислот сформовані в цитоплазмі клітин ацилкарнітинові комплекси елімінуються з організму шляхом ниркової екскреції, при цьому зменшення вмісту вільного карнітину призводить до формування порочного кола, тобто

Рисунок 2. Схема катаболізму біологічних молекул (Губський Ю.І. Біологічна хімія. 2000)

Примітки: ЦЛК — цикл лимонної кислоти; NH_3 — аміак.

Диференціювати класичний синдром Рея потрібно від Рея-подібного синдрому в дітей зі спадковими порушеннями метаболізму, що мають подібні клінічні симптоми, однак реєструються в дітей до 5 років. Із найчастіших вроджених порушень метаболізму слід виділити хворобу Тея — Сакса (рання дитяча амавротична ідіотія), Німанна — Піка, Гоше, синдром Цельвегера (церебροгепаторенальний синдром). Разом із генетично детермінованими порушеннями ліпідного обміну слід виділити екзогенно спровокований Рея-подібний синдром при вживанні незрілих або сирих плодів акі, до складу якої входить похідний α -амінопропанової кислоти токсин — гіпогліцин, що здатен інактивувати ацил-КоА-дегідрогеназу [12].

Зважаючи на значний перехрест між двома типами синдрому Рея, пацієнти із синдромом Рея (Рея-подібним захворюванням) після одужання повинні обстежуватися в медико-генетичному центрі для виключення вроджених вад метаболізму.

На сьогодні не розроблена патогенетична терапія синдрому Рея. Медикаментозна терапія при цій нозології повинна включати комплекс заходів боротьби із набряком мозку, застосування протисудомної терапії, корекцію гіпоглікемії та гіперамоніємії, гемодинамічну підтримку, підтримку вітальних функцій.

З урахуванням фармакокінетики зменшити біодоступність ацетилсаліцилової кислоти в шлунково-кишковому тракті можна шляхом проведення промивання шлунка лужними розчинами до чистих промивних вод у перші 24 години після прийому препарату та проведення лужного пиття (збільшення рН середовища шлунково-кишкового тракту в лужну сторону збільшить кількість іонізованих молекул ацетилсаліцилової кислоти, заблокувавши її транспорт через базальну мембрану ентероцитів шляхом простої дифузії, — єдиний механізм, що можливий тільки для неіонізованої форми ацетилсаліцилової кислоти) [11].

Оскільки більша кількість метаболітів ацетилсаліцилової кислоти елімінується нирками та саліцилова кислота є слабкою, то при значеннях рН, близьких до 6,0, молекула знаходиться в неіонізованій формі. У такій формі саліцилова кислота фільтрується гломерулами і частково реабсорбується в ниркових каналцях (іонізована саліцилова кислота має меншу властивість до реабсорбції). Екскреція саліцилової кислоти збільшується в 4 рази при рН 8,0 (порівняно з рН 7,0). Це необхідно використовувати для збільшення рН сечі у хворих дітей, в яких мало місце застосування ацетилсаліцилвмісних препаратів. Таке збільшення рН досягається внутрішньовенним введенням бікарбонатів натрію, доповнюючи інфузійну терапію [11].

Наводимо власний клінічний випадок клініко-паклінічного перебігу синдрому Рея в дитини. Хворий Г., 2 роки, захворів гостро. Зі слів матері, захворювання почалося з клініки гострої респіраторної інфекції (покашлювання, загальна слабкість, підвищення температури тіла до 38,7 °С, нежить). Наприкінці першої доби від початку захворювання з'явилися блювання, ознаки дегідратації, наростали прояви інтоксикаційного синдрому. Наступного дня у зв'язку з погіршенням загаль-

ного стану дитини мати звернулася в стаціонар районної лікарні. При надходженні установлений діагноз: гостра респіраторна вірусна інфекція. Ацетонемічний синдром. У динаміці під час перебування в стаціонарі стан дитини різко погіршився, до вищевказаних скарг приєдналися сонливість, прояви геморагічного синдрому у вигляді блювання «кавовою гущею» з наступною втратою свідомості. У зв'язку з раптовим погіршенням клінічного стану дитину перевели в реанімаційне відділення ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня».

При надходженні в клініку загальний стан хворого розцінювався як вкрай тяжкий, передусім внаслідок неврологічної симптоматики, проявів ДВЗ-синдрому, кардіореспіраторного дистресу. При зібранні анамнезу встановлено, що з метою зниження температури тіла дитині бабуся одноразово дала ацетилсаліцилову кислоту. При об'єктивному обстеженні в стаціонарі відзначено, що на больові подразнення хворий реагував лише слабким стогіном та слабкими рухами кінцівок. Зіниці рівномірно розширені, фотореакція млява, двосторонній мідріаз. Менінгеальні симптоми сумнівні, вогнищеві — відсутні. Відмічався гіпертонус м'язів розгиначів нижніх кінцівок. Шкірні покриви бліді, чисті. Слизова губ бліда, суха. Зів гіперемований. Кінцівки теплі на дотик. Тургор та еластичність тканин незначно знижені. Тони серця ритмічні, тахікардія, ЧСС — 150/хв. Дихання спонтанне, прискорине, глибоке ацидотичне, ЧД — 58/хв. У видихуваному повітрі відчувався запах ацетону. Над легеньми на фоні жорсткого дихання вислуховувалися великокаліберні вологі хрипи. Живіт доступний пальпації, перистальтика кишечника послаблена. По орогастральному зонду відходила помірна кількість «кавової гущі». Температура тіла — 37,5 °С. При надходженні мала місце гіпоглікемія (глюкоза сироватки крові — 2,8 ммоль/л), що скоригована інфузією 10% розчином глюкози.

Упродовж наступних днів, незважаючи на проведення лікування, стан дитини критично погіршувався через наростання неврологічної симптоматики. У зв'язку з неефективністю самостійного дихання хворого переведено на штучну вентиляцію легень. Свідомість порушена — кома III–IV ступеня. Зіниці рівномірно розширені, фотореакція та рухи очних яблук відсутні. Загальна атонія, арефлексія. Реакція на больові подразники відсутня. Децеребральна поза. Відзначалося підсихання слизових оболонок обох очей. При огляді очного дна візуалізувалися крововиливи, більше виражені зліва, набряк сітківки, застій дисків зорових нервів.

Під час перебування хворого в стаціонарі проводився моніторинг клінічних та параклінічних досліджень, результати яких характеризували зміни в загальному аналізі сечі: кетонурія (кетонові тіла ++++), протеїнурія (білок 1,07 г/л). У біохімічному аналізі крові відмічалися: підвищення рівня АлАТ із 2,4 до 4,2 ммоль/л ($N = 0,1\text{--}0,68$ ммоль/л), АсАТ — із 1,9 до 2,0 ммоль/л ($N = 0,1\text{--}0,45$ ммоль/л) на фоні нормального рівня білірубину — з 16,1 до 20,5 мкмоль/л ($N = 8,5\text{--}20,5$ мкмоль/л), гіпоглікемія — із 2,8 до 3,4 ммоль/л

(N = 3,3–5,5 ммоль/л), поступове порушення азотовидільної функції нирок: наростання рівня сечовини з 6,0 до 30,0 ммоль/л (N = 3,3–8,32 ммоль/л), креатиніну — із 98,8 до 160,8 мкмоль/л (N = 44,0–106,0 мкмоль/л). Показники коагулограми були представлені зменшенням рівня протромбінового індексу до 63 % (N = 80–120 %).

При ультразвуковому дослідженні внутрішніх органів виявлені гепатомегалія (+1,8 см), дифузні зміни печінки, нирок.

На електрокардіограмі реєструвалися ознаки порушення реполяризації міокарда, вірогідно стенокардіальна ішемія міокарда передньо-верхньобічної стінки лівого шлуночка.

Рисунок 3. Дрібнокрапельні жирові вclusions в нейронах головного мозку

Рисунок 4. Дрібнокрапельні жирові вclusions в кардіоміоцитах

Рисунок 5. Дрібнокрапельні жирові вclusions в епітелії каналців нефрона

При проведенні електроенцефалографії (ЕЕГ) виявлялися грубі дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку, стійкі ділянки відсутності біоелектричної активності головного мозку, нестійка відповідність на тактильні подразники (короткочастотні гіперактивні хвилі). У динаміці, незважаючи на проведену гемодинамічну підтримку, що включала застосування глюкозо-солевих розчинів, тривале застосування вазоактивних препаратів, лікування набряку мозку, проведення замісної терапії, біоелектрична активність головного мозку на ЕЕГ не виявлялася, реакції на подразники відсутні.

Дослідження ліквору дозволило виключити інфекцію нервової системи (цитоз 14 клітин у 3 полях зору).

З огляду на анамнез захворювання (початок на фоні гострої респіраторної інфекції, прийом ацетилсаліцилової кислоти), клінічні дані (прояви енцефалопатії, геморагічного синдрому, явища поліорганної недостатності), дані лабораторного дослідження (наростання показників цитолізу на фоні нормального рівня білірубіну, розвиток геморагічного синдрому), а також інструментальні дані (гепатомегалія, дифузні зміни печінки, нирок, набряк сітківки, застій дисків зорових нервів) встановлений діагноз: синдром Рея внаслідок реакції на випадкове застосування ацетилсаліцилової кислоти.

Незважаючи на проведення впродовж місяця комплексу заходів, що направлені на підтримку життєвих функцій, проведення антибактеріальної, глюкокорти-

Таблиця 2. Клінічна та електроенцефалографічна стадії синдрому Рея

Стадія	Клінічні ознаки	Зміни електроенцефалографії		
		< 5 років	5–10 років	> 10 років
I	Сонливість	Переважає δ -ритм	Θ - та δ -хвилі	Переважає Θ -ритм
II	Збудження	Переважає δ -ритм	Переважає δ -ритм	Θ - та δ -хвилі
III	Декортикаційна ригідність	Високоамплітудні δ -хвилі	Високоамплітудні δ -хвилі	Високоамплітудні δ -хвилі
IV	Децеребральна ригідність	Періоди електричного мовчання, низькоамплітудні хвилі, наближення до ізоелектричної лінії		
V	Атонія

Рисунок 6. Дрібнокраплинні жирові включення в гепатоцитах

Рисунок 7. Дрібнокраплинні жирові включення в острівцях підшлункової залози

коїдної, дегідратаційної (маніт, фуросемід), інфузійної, інотропної та замісної гемостатичної (канавіт, дицинон, трансфузія свіжозамороженої плазми), седативної терапії, перебіг захворювання закінчився летально.

При проведенні автопсії тіла виявлені виражені патоморфологічні макроскопічні зміни внутрішніх органів зі сторони головного мозку у вигляді вогнищевих крововиливів під тверду мозкову оболонку, набряку м'якої мозкової оболонки, порушення анатомічної структурності речовини головного мозку, що представлена розпушеною, кашоподібною його консистенцією. Печінка розмірами $21,0 \times 12,0 \times 11,0 \times 7,5 \times 5,0$ см, тканина на розрізах ущільнена, повнокровна, червоно-коричневого кольору з вогнищевими маслянистими, жовтого кольору включеннями. Підшлункова залоза розмірами $10,5 \times 1,2 \times 0,8$ см, на розрізах тканина повнокровна, щільна, рожево-сірого кольору, часточкові помірно виражена.

При мікроскопічному дослідженні секційного матеріалу, забарвленого гематоксилін-еозином та суданом III, патоморфологічні зміни головного мозку (рис. 3) представлені вираженими вогнищевими дистрофічними змінами нейронів кори у вигляді хроматолізу та вакуолізації цитоплазми дрібнокрапельними жировими включеннями, явищами каріопікнозу зі зморщенням і розпадом окремих клітин, проліферації мікроглії, ендотелію капілярів; подекуди у зрізах наявні вогнищеві некрози, які оточують діapedезні крововиливи; виражений набряк сполучнотканинних елементів твердої мозкової оболонки.

У міокарді (рис. 4) візуалізувалися стаз капілярів, нерівномірне кровонаповнення артерій, кардіоміоцити звичайних розмірів, ядра в них збережені, саркоплазма оксифільна, кардіоміоцити вогнищево містять дрібнокрапельні жирові включення.

У паренхімі нирки (рис. 5) відзначалися діapedезні крововиливи в кірковий та мозковий шари, клубочки різко малокровні; помірна гомогенізація інтерстицію; вогнищеві дистрофічні зміни, вогнища некрозу епітелію звивистих каналців із їх дрібнокрапельними жировими включеннями, що зливаються між собою.

Гепатоцити печінки (рис. 6) звичайних розмірів, у цитоплазмі містяться дифузні дрібнокрапельні жирові

включення, ядра в них збережені; портальні тракти дещо потовщені; вогнищево інфільтровані лімфоцитами.

У підшлунковій залозі (рис. 7) периваскулярно та вогнищево перидуктально відмічаються розростання волокнистої сполучної тканини; у товщі часточок містяться дрібнокрапельні жирові включення; в одному із полів зору паренхіма інфільтрована лімфоцитами.

Підсумки: вогнищеві субдуральні крововиливи; вогнищеві дистрофічні зміни клітин речовини головного мозку; вогнищеві некрози тканини головного мозку; набряк м'якої мозкової оболонки; набряк речовини головного мозку; набряк твердої мозкової оболонки; вогнищевий некронефроз; периваскулярний, вогнищевий перидуктальний склероз підшлункової залози; дрібнокрапельна жирова дистрофія внутрішніх органів.

При проведенні токсикологічного дослідження крові та внутрішніх органів у ранньому постмортальному періоді ацетилсаліцилової кислоти, її метаболітів (саліцилової кислоти), гепато- та нефротоксичних речовин не виявлено (тому що період напіввиведення для ацетилсаліцилової кислоти становить 20 хвилин, а для саліцилової кислоти збільшується пропорційно прийнятій дозі препарату і становить 2, 4 та 20 годин для доз 0,5, 1,0 та 5,0 г відповідно) [13].

Висновок

Наданий у статті клінічний випадок наглядно відображає класичний перебіг синдрому Рея.

З огляду на відсутність мінімальної безпечної дози ацетилсаліцилової кислоти, швидке прогресування неврологічної симптоматики, відсутність чітких предикторів розвитку синдрому Рея та високий рівень летальності заборонено використання ацетилсаліцилвмісних препаратів у дітей на фоні лихоманки вірусної етіології.

Надзвичайно важливо, щоб у практичних лікарів зберігалася настороженість щодо можливого розвитку синдрому Рея в дітей при застосуванні лікарських препаратів, що містять ацетилсаліцилову кислоту, за умов появи таких симптомів, як нудота, блювання, пригнічення свідомості.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Reye RD, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. *Lancet*. 1963 Oct 12;2(7311):749-752. doi:10.1016/s0140-6736(63)90554-3.
2. Badalian LO, Berestov AI, Blokhin BM, et al. Reye's syndrome in children. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni SS Korsakova*. 1990;90(8):109-113. (in Russian).
3. Tereshchenko SY, Smolnikova MV, Gorbacheva NN, Shubina MV. Inherited deficiency of carnitine palmitoyltransferase 1A, as one of the variants of mitochondrial fatty-acid oxidation disorders with impaired fatty acids beta oxidation: diagnosis and therapeutic tactics. *International Journal of Applied and Fundamental Research. Medical Sciences*. 2014;(11):847-854. (in Russian).
4. Zborovskii AB, Tiurenkov IN, Belousov IuB. Adverse drug side effects. Moscow: MIA; 2008. 656 p. (in Russian).
5. Weiner DL, Bechtel KA, Bachur RG, Wilkes G, Windle ML, Young GM. Reye syndrome. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/803683-overview>. Accessed: April 2, 2018.
6. Ikeda K, Sonoda K. A case of Reye's-like syndrome due to suspected Bordetella pertussis infection in an adult. *Kansenshogaku Zasshi*. 2009 Nov;83(6):658-660. doi:10.11150/kansenshogakuzasshi.83.658. (in Japanese).
7. Jones DB, Mullick FG, Hoofnagle JH, Baranski B. Reye's syndrome-like illness in a patient receiving amiodarone. *Am J Gastroenterol*. 1988 Sep;83(9):967-969.
8. Schmidt D. Anticonvulsants. In: Dukes MNG, editor. *Meyler's side effects of drugs*. 12th ed. Amsterdam: Elsevier; 1992. 122-143 pp.
9. Koloskova OK, Bezrukov LO, Ivanova LA, et al. Nevidkladni stany u pediatrii' [Emergencies in pediatrics]. Chernivtsi: Misto; 2017. 97-81 pp. (in Ukrainian).
10. Bereznyi VV. *Pedrija: nacional'nyj pidruchnyk. Tom 2 [Pediatrics: a national textbook. Vol 2]*. Kyiv; 2013. 932-934 pp. (in Ukrainian).
11. Tsyganenko AIa, Zhukov VI, Leonov VV, Miasoedov VV, Zavgorodnii IV. *Klinicheskaia biokhimiia [Clinical Biochemistry]*. Kharkiv: Fakt; 2005. 318-319 pp. (in Russian).
12. Gub'sky JuI. *Biologichna himija [Biological Chemistry]*. Kyiv-Ternopil: Ukrmedknyga; 2000. 86-269 pp. (in Ukrainian).
13. Ministry of Health of Ukraine. Order on December 11, 2003 № 572. On state registration of medical products. (in Ukrainian).
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS). Reye Syndrome 1990 Case Definition. Available from: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/reye-syndrome-1990/>. Accessed: April 16, 2021.
15. Davis LE, Kornfeld M. Influenza A virus and Reye's syndrome in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980 Jun;43(6):516-521. doi:10.1136/jnnp.43.6.516.
16. National Reye's Syndrome Foundation UK; Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH). Reye's syndrome. Available from: www.reyessyndrome.co.uk.
17. 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):115-125. doi:10.1016/s0925-4439(99)00025-3.
18. Vengrovskii AI, Batunina NO, Saratkov FS. Reye's syndrome - a severe complication of salicylate therapy. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2000;63(2):76-80. (in Russian).

Отримано/Received 13.05.2021

Рецензовано/Revised 26.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 04.06.2021 ■

Information about authors

O.K. Koloskova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Paediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: koloskova.olena@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

R.V. Tkachuk, Postgraduate Student, Department of Paediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: tkachuk.roman@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6753-2365>.

T.M. Bilous, PhD, MD, Associate Professor, Department of Paediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: bilous.tetiana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9469-401X>.

L.V. Kolyubakina, PhD, MD, Associate Professor, Department of Paediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: koliubakina.larysa@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6735-5602>.

N.K. Bogutska, PhD, MD, Associate Professor, Department of Paediatrics and Children Infectious Diseases, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nbogutska@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6268-1452>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

O.K. Koloskova, R.V. Tkachuk, T.M. Bilous, L.V. Kolyubakina, N.K. Bogutska
Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Clinical and laboratory features of Reye's syndrome in children: a clinical case

Abstract. Reye's syndrome is a very rare disease that occurs in the pediatric population with a frequency of approximately 6 cases per 100,000 children, but the mortality due to this nosology is quite high and depends on its severity and prognostic factors. This pathology should be a warning for practitioners in terms of diagnosis and timely precautions for possible progression of the disease, taking into account the high mortality rate, the rapid progression of neurological symptoms, and lack of clear predictors of Reye's syndrome. The article presents modern views on the etiology, pathogenesis, clinical course, laboratory and morphological diagnosis of Reye's syndrome. Recommended by the Center for Disease Control and Prevention in Atlanta criteria for the diagnosis of Reye's syndrome are given in the article. The article describes the differential diagnosis between classical (aspirin-associated, idiopathic) and atypical Reye's syndrome (Reye's-like syndrome), as well as focuses on a set of diagnostic and therapeutic measures. A clinical case of the classic Reye's syndrome

in pediatric practice is presented, which occurred in the Regional Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital". The presented clinical case, unfortunately, was fatal and the body was subjected to an autopsy, the results of which, as well as morphological changes in the section material after specific staining with Sudan III, are also described in the article. The review of the case ends with a summary and conclusions, authors emphasize the need to draw the attention of practitioners to the possibility of developing rare Reye's syndrome in children after the use of acetylsalicylic-containing drugs; for the verification of nosology, a doctor should take into account specific changes in clinical and paraclinical parameters, and due to the absence of a minimum permitted dose of acetylsalicylic acid it should be prohibited for use in pediatric practice as an antipyretic drug.

Keywords: Reye's syndrome; acetylsalicylic acid; encephalopathy; β -oxidation of fatty acids