

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ВЯЛОГО ПАРАЛИЧА У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ЛИ

Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Н.В. Матюнина

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

Differential diagnosis of Acute Flaccid Paralysis in children: clinical case of Leigh disease

N.V. Skripchenko, A.A. Vilnits, N.V. Matyunina

Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

Введение

Проблема острых вялых парезов (ОВП) в настоящее время является одной из наиболее значимых с медико-социальной точки зрения, особенно в детском возрасте. После успешной ликвидации натуральной оспы Всемирная ассамблея здравоохранения в 1988 г. объявила глобальную программу ликвидации полиомиелита. Период эффективной борьбы человечества с полиомиелитом насчитывает более 50 лет, когда были созданы вакцины на основе инаktivированных и живых ослабленных вирусов полиомиелита. Благодаря массовой иммунизации против полиомиелита и поддержания на должном уровне качественного эпидемиологического надзора, территория Российской Федерации с 2002 г. сертифицирована как зона, свободная от полиомиелита [8]. Однако сертификация отдельных стран и даже регионов мира как свободных от полиомиелита не означает, что исчезла опасность возникновения случаев этого заболевания, до тех пор, пока в мире существуют отдельные очаги циркуляции дикого полиовируса [6, 8].

До введения массовой иммунизации против полиомиелита в СССР в середине 1950-х гг. регистрировалось от 10 до 13,5 тысяч случаев заболеваний этой инфекцией. После введения массовой иммунизации против полиомиелита (в 1960–1961 гг. было привито более 100 млн человек, или около 80% населения) заболеваемость полиомиелитом снизилась более чем в 200 раз (560 случаев в 1963 г. и 61 случай в 1967 г.). В последующие годы заболеваемость полиомиелитом продолжала снижаться и носила спорадический характер. В 1970-е гг. регистрировалось от 18 до 69 случаев полиомиелита. В 1980–1990-е гг. регистрировалась спорадическая заболеваемость, более 80% территорий страны были свободны от этой инфекции. Имели место локальные вспышки полиомиелита в 1982 г. в Республике Дагестан и Чечено-Ингушской Республике, в 1986 г. — в Республике Дагестан.

В 1995 г. в Чеченской Республике была зарегистрирована вспышка полиомиелита, в результате

которой заболело 144 ребенка, 5 случаев заболевания полиомиелитом зарегистрировано в Ингушетии. Заболевания имели место преимущественно среди непривитых детей в возрасте до 7 лет, из которых большая часть — в возрасте до 4 лет. Причиной вспышки послужило резкое ухудшение социально-политической обстановки на этих территориях и, как следствие, снижение активности проведения профилактических прививок против полиомиелита [5, 9]. С января 2010 г. в Республике Таджикистан, сертифицированной как территория, свободная от полиомиелита, зарегистрировано более 500 случаев острых вялых параличей с подозрением на паралитический полиомиелит, в 183 случаях подтверждено наличие дикого полиовируса. Учитывая интенсивность миграционных потоков из Республики Таджикистан, существует риск завоза «дикого» полиовируса на территорию России. На сегодняшний день в России диагностировано 16 случаев, связанных с заражением полиомиелитом. Всего признаны больными 7 человек, еще 9 — носители вируса. В настоящее время сохраняется угроза заноса дикого полиовируса из 3 эндемичных стран (Нигерия, Пакистан и Афганистан) в страны, свободные от полиомиелита [6].

В начале XXI в. в процессе ликвидации полиомиелита в ряде стран (Доминиканская Республика, Республика Гаити, Филиппины, Мадагаскар, Индонезия) были зарегистрированы вспышки заболеваний с явлениями ОВП, обусловленные вакциннородственными полиовирусами [5, 6]. В основе стратегии борьбы с полиомиелитом, наряду с массовой вакцинацией детей, лежит строгий клинико-эпидемиологический надзор за всеми заболеваниями, сопровождающимися синдромом острого вялого паралича (ОВП) у детей до 15 лет, учитывая, что основу клинической картины паралитических форм полиомиелита составляют вялые парезы и параличи [1, 2, 5, 8]. С 1996 г. в нашей стране в целях ликвидации полиомиелита введен эпидемиологический надзор за ОВП среди детей до 15 лет. В соответствии с определением стан-

дартного случая под ОВП понимают любой случай остро возникшего паралича (пареза) в одной или нескольких конечностях у детей до 15 лет. Одним из важнейших показателей качества эпиднадзора и способности медицинских работников не пропустить заболевание полиомиелитом является ежегодное выявление и регистрация случаев ОВП — не менее одного на 100 тысяч детей в возрасте до 15 лет. При этом особое внимание уделяется так называемым горячим случаям ОВП, к которым, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, относятся заболевшие дети с явлениями ОВП до 5 лет, не привитые против полиомиелита или имеющие менее 3 прививок, а также больные дети с явлениями ОВП (до 15 лет) среди беженцев, вынужденных переселенцев, цыганского населения, прибывшие из зон военных конфликтов или имевшие контакт с лицами, прибывшими из эндемичных по полиомиелиту стран [3, 9].

К заболеваниям у детей, сопровождающимся развитием ОВП и подлежащим эпидемиологическому расследованию, наряду с инфекционными поражениями периферической нервной системы и спинного мозга (полиневропатии, полиомиелит, миелиты, мононевропатии), относятся травматические невропатии, а также относительно редко встречающиеся опухоли спинного мозга, которые, развиваясь на уровне поясничного утолщения, могут проявляться вялым парезом. Однако под маской ОВП могут протекать различные заболевания, такие как: декомпенсация перинатального поражения ЦНС, опухоли головного или спинного мозга, демиелинизирующие заболевания ЦНС, транзиторные нарушения кровообращения головного и спинного мозга, ботулизм, черепно-мозговая травма, врожденная нервно-мышечная патология, а также наследственные болезни обмена веществ (митохондриальные заболевания) [5, 8]. Последнее приобретает актуальность, так как часто манифестирует в раннем детском возрасте, особенно у непривитых детей. Наследственные болезни обмена веществ (НБО) — это моногенно наследующиеся заболевания, обусловленные мутациями генов, под контролем которых осуществляется синтез полипептидов (белков), выполняющих различные функции (структурные, иммунной защиты, ферментного катализа, транспортные). Наследование происходит по различным типам: аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному, Х-сцепленному рецессивному и митохондриальному. В соответствии с клинической классификацией НБО митохондриальные болезни, так же, как болезни обмена жирных кислот и гликогенозы, относятся к группе НБО с нарушением образования и утилизации энергии [4, 7, 10]. Дебют митохондриальных заболеваний происходит в раннем детском возрасте. Первые симптомы носят не-

специфический характер, в виде отставания моторного и/или психоречевого развития, появления утомляемости, мышечной слабости, дискоординации движений, что затрудняет своевременную диагностику митохондриальных болезней обмена веществ. Основным биохимический признак митохондриальной дисфункции — лактатацидоз [6]. Прогрессирование заболевания ведет к развитию двигательных нарушений с поражением ЦНС и других органов и систем организма. О трудностях дифференциальной диагностики острого вялого пареза и митохондриальных заболеваний свидетельствует следующее наблюдение.

Клинический случай

Ребенок Д., 1 год 9 мес. находился на стационарном лечении в Научно-исследовательском институте детских инфекции (НИИДИ) с 20.06.13 г. по 18.07.13 г. Мальчик поступил с диагнозом: острый вялый парез?

Анамнез заболевания: ребенок с 02.04.13 г. по 10.04.13 г. перенес ОРВИ, через 2 недели появилась слабость в мышцах ног, ребенок перестал ходить. В дальнейшем отмечалось постепенное нарастание неврологического дефицита: 04.05.13 г. — ребенок не мог сидеть без поддержки, появилась атаксия, периодически нистагм, 20.05.13 г. — поперхивания при еде, редкая рвота, 14.06.13 г. — появились эпизоды тахипноэ. В течение 2 месяцев ребенок потерял в весе 1,5 кг.

Ввиду прогрессирующей неврологической симптоматики и потери веса ребенок 18.06.13 г. госпитализирован в ДГБ № 19 с подозрением на объемное образование головного мозга. Проведено КТ-обследование головного мозга. Данных за объемное образование не получено. Учитывая взаимосвязь появления неврологической симптоматики с перенесенным инфекционным заболеванием, пациент для уточнения диагноза переведен в НИИДИ с диагнозом: острый вялый парез?

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности (1-я — замершая), протекавшей с угрозой прерывания. Роды на 38/39 неделе, масса тела — 3500 г, Апгар 7/8 баллов. Затяжная желтуха новорожденных (до 1 мес.). В возрасте 3 недель — везикулопустулез, гнойный омфалит. С рождения нарушение сна (ночная бессонница). С 10 мес. — снижение прибавки в весе. Моторное развитие с легкой темповой задержкой: начал ходить в 1,5 года, быстрая утомляемость при ходьбе, ребенок часто присаживался на корточки. Амбулаторно наблюдался неврологом с диагнозом — перинатальное поражение ЦНС, темповая задержка моторного развития, миотонический синдром. Получал симптоматическое лечение, без эффекта. Прогрессировала мышечная слабость.

При поступлении в НИИДИ: состояние по неврологическому статусу тяжелое за счет преобладания двигательных нарушений (ребенок самостоятельно не удерживает голову в вертикальном положении, не сидит, не стоит). Сознание ясное. Психическое развитие, уровень речевого развития соответствуют возрасту. Глазная симптоматика — горизонтальный нистагм при взгляде в стороны, непостоянный вертикальный при взгляде вверх. Мимика симметричная, язык по средней линии, бульбарных нарушений нет. Диффузная мышечная гипотония, снижение мышечной силы в верхних и нижних конечностях до 2–3 баллов. Рефлексы глубокие и поверхностные симметричные, средней живости. Непостоянный симптом Бабинского с обеих сторон. На фоне нормальной температуры тела и стабильной гемодинамики отмечалось тахипноэ до 48–50 в 1 мин. В биохимическом анализе крови с повышением уровня лактата — до 5,1 ммоль/л (норма 0,5–2,2 ммоль/л). На основании клинико-анамнестических данных проводился дифференциальный диагноз между острым вялым парезом, энцефаломиелитом, наследственно-дегенеративным заболеванием, наследственными болезнями обмена веществ.

Согласно предполагаемому диагнозу, ребенку было проведено следующее обследование. Электронейромиографическое исследование от 21.06.13 г. — выявлены признаки поражения моторных волокон верхних и нижних конечностей аксонально-демиелинизирующего характера по полинейропатическому типу. Признаки выраженного аксонально-демиелинизирующего поражения сенсорных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей с 2 сторон по полинейропатическому типу. Проведена диагностическая люмбальная пункция 24.06.13 г. — цитоз 8/3, белок 0,3 г/л. В связи с тем, что ребенок раннего возраста поступает с подозрением на ОВП, были двукратно взяты образцы фекалий для вирусологического обследования на полиовирусы в региональной референс-лаборатории (в работе) и кал на энтеровирусы 23.06.13 г. — отрицательно. В крови методом ПЦР обнаружены ДНК ВПГ 1–2-го типа, ВЭБ, анализ ликвора (ПЦР ДНК ВПГ 1–2-го, 6-го типа, ВЭБ — отрицательно). 28.06.13 г. проведено МРТ головного мозга с контрастированием: МР-картина диффузных изменений ствола головного и спинного мозга на уровне верхних шейных сегментов С1–С3, которые, более вероятно, соответствуют воспалительному и/или демиелинизирующему процессу (энцефаломиелиту). Учитывая анамнез (развитие мышечной слабости в течение 2 мес.), наличие нормальных рефлексов с конечностей, данные МРТ, диагноз «острый вялый парез» вызывал сомнения.

Анализируя полученные результаты клинико-лабораторных, функциональных и лучевых ме-

тодов обследования, был выставлен клинический диагноз: энцефаломиелит микст-герпес-вирусной (ВЭБ+ВПГ 1, 2) этиологии, подострое течение. Проводилась терапия с включением противовирусных (ацикловир, виферон), противовоспалительных (метипред), антиоксидантных (цитоплавин) и нейрометаболических (пантогам, элькар) препаратов, на фоне которой отмечалась положительная динамика в виде нарастания мышечного тонуса, уменьшения атаксии, ребенок самостоятельно сидел, стоял у опоры. Ребенок выписан с клиническим улучшением 18.07.13 г. (провел в стационаре 28 койко-дней).

Принимая во внимание подострое начало заболевания в течение 2 месяцев, разнообразие неврологической симптоматики, наличие высокого уровня лактата в периферической крови, заподозрена митохондриальная патология, относящаяся к наследственным болезням обмена веществ (НБО). Ребенок проконсультирован генетиками. Образцы крови на ДНК-диагностику НБО отправлены в Медико-генетический научный центр РАМН в лабораторию наследственных болезней обмена веществ.

В период с ноября 2013 г. по январь 2014 г. мальчик повторно госпитализировался в НИИДИ с волнообразным ухудшением по неврологическому статусу на фоне обострения ОРВИ, с быстрой стабилизацией после неспецифической терапии. Получены результаты анализа кала на полиовирусы от 23.06.13 г. — отрицательно. Таким образом, клинический диагноз ребенка трактовался как энцефаломиелит микст-герпесвирусной (ВЭБ+ВПГ 1,2) этиологии, подострое течение. С 01.02.14 г. отмечается резкое нарастание неврологической (стволовой) симптоматики, дыхательной недостаточности, в связи с чем ребенок переведен на ИВЛ. Сознание на уровне 13–14 баллов по шкале комы Глазго, выполняет простые просьбы, пытается говорить. Глазные щели D>S, зрачки одинаковые — 3 мм, фотореакции живые. Выраженные глазодвигательные нарушения за счет пареза взора вверх, в стороны. Корнеальные рефлексы вызываются, глоточный, небный рефлексы — сохранены. Периодически отмечается спонтанная двигательная активность — приподнимает ручки, пытается брать предметы. Диффузная мышечная гипотония, рефлексы высокие, симптом Бабинского с обеих сторон. Брюшные рефлексы живые. Менингеальных симптомов нет. Соматический статус: повышение АД до 120–140/70–80 мм рт. ст., температуры тела до 39°C (по центральному типу с отсутствием разницы между ректальной и аксиллярной). В лабораторных показателях на протяжении всего периода заболевания сохранялся высокий уровень лактата в периферической крови до 5,6 ммоль/л.

При проведении контрольного МРТ головного мозга — выраженное распространение патологического процесса в ЦНС: симметричное диффузное поражение стволовых структур и ножек мозжечка, патологические зоны вдоль субэпендимальных отделов задних рогов боковых желудочков на валик мозолистого тела, симметричные зоны патологического сигнала в области внутренней капсулы с обеих сторон с наличием кавитаций (рис.). По заключению специалистов МРТ-диагностики, изменения наиболее вероятно соответствуют заболеванию группы метаболических и токсических энцефалопатий (в ряд дифференциального диагноза включается лейкодистрофия с повышенным лактатом, болезнь Ли).

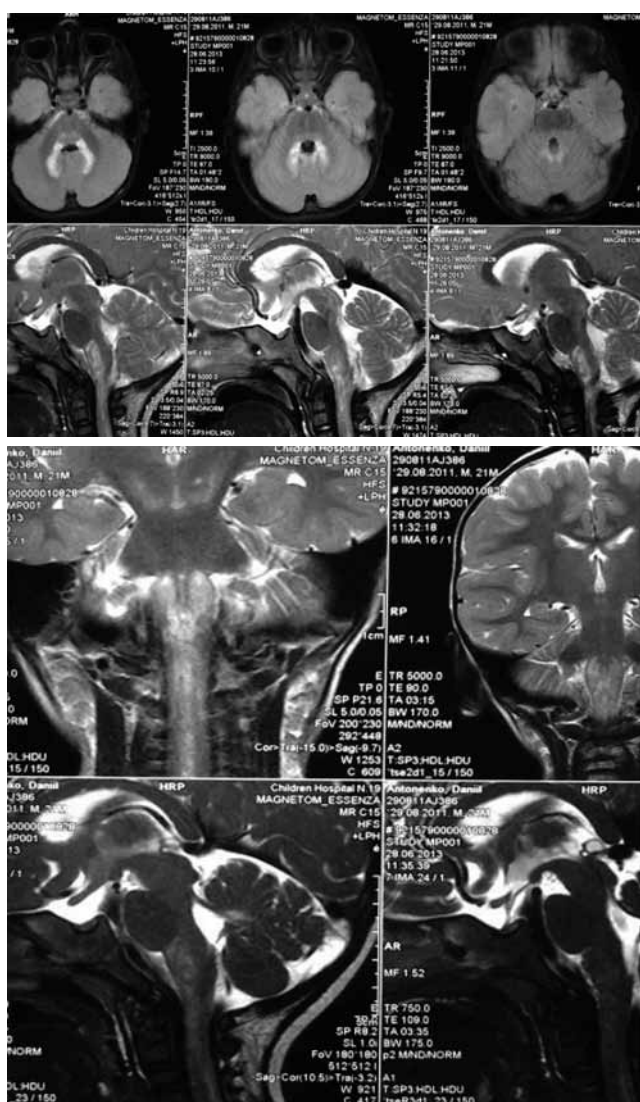


Рис. МРТ головного мозга больного Д., 1 год 9 мес.

При динамическом наблюдении за ребенком складывается впечатление, что выявление вирусов в крови, вероятнее всего, связано с сопутствующими

основному заболеванию инфекциями, усугубляющими течение неврологической патологии. С учетом анамнестических, клинико-лабораторных данных, результатов МРТ-исследований, проведенных в динамике, наиболее вероятно заболевание группы наследственных болезней обмена веществ с поражением ЦНС.

С целью уточнения диагноза в Медико-генетическом научном центре в лаборатории наследственных болезней обмена веществ проведена ДНК-диагностика, выявившая частые мутации в гене SURF1 с.845_846delCT в гомозиготном состоянии, что молекулярно-генетически соответствует синдрому Ли. Следовательно, окончательный диагноз: Подострая некротизирующая энцефаломиелопатия (болезнь Ли). Сопутствующий диагноз: Хроническая герпесвирусная инфекция.

Ребенок переведен в детский хоспис для дальнейшего пребывания. 10.10.14 г. — ребенок умер.

Выводы

1. Острые вялые парезы у детей раннего возраста требуют дифференциальной диагностики как с инфекционными заболеваниями нервной системы, так и при подостром развитии неврологической симптоматики с наследственными болезнями обмена веществ (митохондриальные болезни).

2. Распространенность и симметричность поражения вещества головного мозга по данным МРТ в сочетании неврологическим дефицитом являются основанием для обязательного генетического обследования (ДНК-диагностика).

3. Исходы НБО, как правило, неблагоприятны. Однако быстроту прогрессирования НБО определяют сопутствующие инфекционные агенты, как острые, так и хронические, что определяет важность их своевременного выявления и лечения.

4. В представленном клиническом случае подострое развитие неврологической симптоматики, изменение уровня лактата, симметричность поражения вещества головного мозга без накопления контраста послужили основанием заподозрить генетически опосредованное поражение ЦНС на фоне врожденного нарушения метаболизма, наблюдать и обследовать ребенка совместно с генетиками.

Литература

1. Информационное письмо ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора от 31.03.2011 г. № 09/ФЦ/1365 «О работе Комиссии по диагностике полиомиелита и острых вялых параличей в 2010 г.».
2. Методические указания МУ 3.1.1.2360-08 «Эпидемиологический контроль за полиомиелитом и острыми вялыми параличами в постсертификационный период». — Утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 6 мая 2008 г.

3. Горелик, Е.Ю. Случай нейробластомы у ребенка раннего возраста, манифестировавшей синдромом острого вялого паралича / Е.Ю. Горелик [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 91–95.

4. Евтушенко, С.К. Неврологические проявления митохондриальных заболеваний у детей / С.К. Евтушенко [и др.] // Международный неврологический журнал. — 2012. — Т. 5 (51).

5. Лобзин, Ю.В. Детские инфекции на современном этапе: проблемы и пути решения / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 23–30.

6. Мартынова, Г.П. Острые вялые параличи у детей. Алгоритмы диагностики и тактика ведения — Методические рекомендации для врачей-педиатров, инфекционистов и неврологов / Г.П. Мартынова [и др.] — Красноярск, 2013. — 48 с.

7. Михайлова, С.В. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков / С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин. — М.: Литтерра, 2011. — 352 с.

8. Скрипченко, Н.В. Острые вялые параличи у детей : методические рекомендации / Н.В. Скрипченко. — СПб, 2003. — 87 с.

9. Скрипченко, Н.В. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей : руководство для врачей / Н.В. Скрипченко, В.Н. Команцев. — М.: Медицина, 2006. — 560 с.

10. Чупак, Э.Л. Наследственные болезни обмена веществ : учебное пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов, ординаторов, интернов / Э.Л. Чупак, А.Ф. Бабцева. — Благовещенск, 2012. — 32 с.

References

1. Informacionnoe pis'mo FGUZ «Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii» Rospotrebnadzora ot 31.03.2011 g. № 09/FC/1365 «O rabote Komissii po diagnostike poliomiellita i ostryh vjalых paralichej v 2010 g.»

2. Metodicheskie ukazaniya MU 3.1.1.2360-08 «Jepidemiologicheskij kontrol' za poliomiellitom i ostrymi vjalymi paralichami v postsertifikacionnyj period». — Utverzhdeny Rukovoditelem Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka 6 maja 2008 g.

3. Gorelik E.Ju. Sluchaj nejroblastomy u rebenka ranego vozrasta, manifestirovavshej sindromom ostrogo vjalogo paralicha / E.Ju. Gorelik, N.V. Skripchenko, A.P. Ljapin, A.V. Semenov // Zhurnal infektologii. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 91–95.

4. Evtushenko S.K. Nevrologicheskie projavlenija mitohondrial'nyh zabolevanij u detej / S.K. Evtushenko [i soavt.] // Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. — 2012. — Т.5 (51)

5. Lobzin, Ju.V. Detskie infekcii na sovremennom etape: problemy i puti reshenija / Ju.V. Lobzin [i soavt.] // Zhurnal infektologii. — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 23–30.

6. Martynova G.P. Ostrye vjalые paralichi u detej. Algoritmy diagnostiki i taktika vedenija — Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej-pediatrov, infekcionistov i nevrologov / G.P. Martynova [i soavt.] — Krasnojarsk — 2013g. — 48s.

7. Mihajlova S.V., Zaharova E.Ju., Petruhin A.S. Nejrometabolicheskie zabolevanija u detej i podrostkov. — М.: Litterra. — 2011. — 352 s.

8. Skripchenko, N.V. Ostrye vjalые paralichi u detej — Metodicheskie rekomendacii / N.V. Skripchenko — SPb — 2003g. — 87s.

9. Skripchenko. N.V. Infekcionnye zabolevanija perifericheskoj nervnoj sistemy u detej: rukovodstvo dlja vrachej / N.V. Skripchenko, V.N. Komancev. — М.: Medicina, 2006. — 560s.

10. Chupak Je.L., Babceva A.F. Nasledstvennye bolezni obmena veshhestv — uchebnoe posobie dlja studentov lechebnogo i pediatricheskogo fakul'tetov, ordinatov, internov / Je.L. Chupak, A.F. Babceva — Blagoveshhensk — 2012g. — 32 s.

Авторский коллектив:

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: rmtc@mail.ru

Вильниц Алла Ароновна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: vilnitz@mail.ru

Матюнина Наталия Викторовна — заочный аспирант отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: Natali-doktor@mail.ru