



Острая некротизирующая энцефалопатия детского возраста. Трудности диагностики и лечения в условиях пандемии COVID-19

Китаева В.Е.¹ • Котов А.С.²

Острая некротизирующая энцефалопатия детского возраста (ОНЭДВ) возникает у ранее здоровых детей на фоне респираторной инфекции с лихорадкой, может проявляться эпилептическими приступами. На магнитно-резонансной томограмме (МРТ) обычно обнаруживаются двусторонние очаги поражения ствола мозга, мозжечка, таламусов, базальных ядер, белого вещества полушарий. Представляем три клинических наблюдения, первоначально диагностированных как ОНЭДВ. В первом случае у пациентки 12 лет на фоне лечения перинатального гепатита С пегинтерфероном альфа-2b отмечались головная боль, слабость в ногах и повышение артериального давления. Затем появились миоклонические приступы с переходом в эпилептический статус, тетрапарез, спутанность сознания, гипертермия. При биохимическом анализе крови уровень печеночных ферментов был повышен незначительно. При анализе спинномозговой жидкости определялось повышение белка. На МРТ обнаружено типичное для ОНЭДВ двустороннее поражение таламусов. Во втором наблюдении

у пациента 1 года 5 месяцев после респираторной инфекции (рвота, ринит, лихорадка) на фоне гипертермии развились миоклонические приступы с переходом в эпилептический статус. На МРТ выявлены двусторонние поражения ствола мозга (дорсальных отделов моста), таламусов, подкорковых ядер, белого вещества полушарий головного мозга, а также поражение левого гиппокампа. Исследование спектра органических кислот в моче показало увеличение концентрации яблочной, 2-гидроксиизовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой, N-ацетиласпартатиковой, 3-гидроксимасляной и молочной кислот. По данным исследования крови отмечено увеличение концентрации показателей аланина, глутаминовой кислоты, глицина и орнитина. На момент обследования наследственная болезнь обмена веществ не выявлена. В третьем случае у пациентки 3 лет на фоне респираторной инфекции с рвотой, лихорадкой после падения с кровати развился левосторонний гемипарез. На МРТ определялось острое ишемическое повреждение. При анализе спинномозговой жидкости отмечен

пониженный уровень белка. В настоящее время ОНЭДВ ставится как диагноз исключения. У третьей пациентки данный диагноз представляется ошибочным. Необходимо уточнение диагностических критериев синдрома и разработка протокола лечения пациентов с ОНЭДВ.

Ключевые слова: острая некротизирующая энцефалопатия детского возраста, двустороннее поражение таламусов, эпилептический статус, электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография, COVID-19

Для цитирования: Китаева ВЕ, Котов АС. Острая некротизирующая энцефалопатия детского возраста. Трудности диагностики и лечения в условиях пандемии COVID-19. Альманах клинической медицины. 2020;48(S1):S32–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-033.

Поступила 16.07.2020; доработана 31.07.2020; принята к публикации 03.08.2020; опубликована онлайн 14.08.2020

В качестве отдельной нозологической единицы острую некротизирующую энцефалопатию детского возраста (ОНЭДВ; англ. acute necrotizing encephalopathy of childhood, ANEC) впервые предложили японские исследователи на основании анализа 13 собственных клинических случаев и данных еще 28 пациентов, описанных ранее. Авторы выделили основные критерии синдрома:

- возникновение синдрома у ранее здоровых детей на фоне респираторной инфекции с лихорадкой;
- гипертермия, рвота, судороги, спутанность сознания или кома;
- увеличение печени с нарушением ее функции, гипопроотеинемия, уремия;

- повышение белка в ликворе при нормальном цитозе;
- симметричные очаги поражения таламусов, белого вещества, ствола мозга и мозжечка по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1].

Впоследствии схожие клинические наблюдения были описаны сначала на Тайване [2], а затем и в европейской популяции [3]. В дальнейшем стали публиковаться случаи ОНЭДВ с вовлечением в поражение подкорковых ядер одного или обоих полушарий головного мозга [4–6]. В России данной проблеме посвящены единичные публикации [7, 8]. Как правило, ОНЭДВ представляет собой спорадическое заболевание, однако имеются сообщения о генетических формах с мутацией в гене *RANBP2* [9].



Представляем три клинических наблюдения, первоначально диагностированных как ОНЭДВ.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка В.И., 12 лет, заболела остро, когда на фоне лечения гепатита С пэгинтерфероном альфа-2b появились головная боль, пошатывание при ходьбе, слабость в ногах, повышение артериального давления. Через месяц возникли миоклонии в левой половине лица и руке. Спустя 2 дня пациентка была госпитализирована с жалобами на выраженную слабость, в большей степени в левых конечностях, нарушение походки, непроизвольные миоклонии в левой руке и левой половине лица, эпизоды агрессии. Через 5 дней начали развиваться эпизоды повышения температуры до 38–39 °С. Стали появляться бредовые состояния, продолжались приступы агрессии, участились миоклонии. На фоне лечения вальпроатами и пульс-терапии метилпреднизолоном отмечалась непродолжительная положительная динамика с дальнейшим развитием эпилептического статуса, который был купирован вальпроатами в сочетании с фенобарбиталом. Пульс-терапия метилпреднизолоном была продолжена с дальнейшим переходом на пероральный преднизолон. При неврологическом осмотре эпизоды продуктивного контакта чередовались с бредовыми состояниями и дезориентацией, наблюдали быстрое истощение при ответе на вопросы, снижение когнитивных функций, обнаружены полуптоз, расходящееся косоглазие, дисфония, тонус конечностей S > D, снижение силы мышц в правой руке до 1 балла, в левой руке и ногах до 3–4 баллов, сухожильные и надкостничные рефлексы рук и ног S > D. Из-за трудностей понимания команд координаторная сфера не могла быть объективно оценена. В общем анализе крови отмечены незначительные признаки воспаления с гранулоцитозом и ускорением скорости оседания эритроцитов. В биохимическом анализе крови уровень аланинаминотрансферазы составил 44 ед/л, аспаратаминотрансферазы – 56 ед/л, гамма-глутамилтрансферазы – 80 ед/л. При анализе спинномозговой жидкости выявлено слабое повышение белка, слабоположительная реакция Панди, цитоз был равен 13 в 1 мкл (8 лимфоцитов, 4 нейтрофила, 1 моноцит). При МРТ-исследовании головного мозга обнаружено диффузно-очаговое поражение таламусов, более выраженное слева, и правостороннее поражение перивентрикулярного белого вещества вдоль заднего рога бокового желудочка без накопления контрастного препарата (рис. 1).

При продолжении лечения отрицательной динамики не наблюдалось, миоклонические приступы купированы. Пациентка переведена в стационар по месту жительства с положительной неврологической динамикой и отсутствием приступов.

Китаева Варвара

Евгеньевна – студентка 5-го курса лечебного факультета; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9334-8246>
✉ 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация. Тел.: +7 (906) 086 68 70. E-mail: varvara-kitaeva@mail.ru

Котов Алексей

Сергеевич – д-р мед. наук, заведующий неврологическим отделением по разделу «Наука», профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>. E-mail: alexeykotov1980@gmail.com

В данном клиническом случае течение заболевания у пациентки соответствовало синдрому ОНЭДВ:

- после дебюта заболевания развились миоклонические приступы с дальнейшим переходом в эпилептический статус, а также спутанность сознания и гипертермия;
- по данным биохимического анализа крови уровень печеночных ферментов был выше нормы (однако необходимо учитывать перинатальный гепатит С);
- при анализе спинномозговой жидкости уровень белка был выше нормы;
- по данным МРТ отмечено двустороннее поражение таламусов, белого вещества полушарий головного мозга.

К сожалению, дальнейший катамнез пациентки отследить не удалось по причине отказа родителей от последующих контактов.

Клиническое наблюдение 2

Пациент У.С., 1 год 5 месяцев, заболел остро, когда появились эпизоды рвоты на фоне плача и возбуждения. Спустя 6 дней развился ринит, на следующий день поднялась температура до 38,2 °С и возникли миоклонии рук с дальнейшим переходом в эпилептический статус. Со слов матери, ребенок никуда не выезжал, общался с другими детьми на детской площадке, у членов семьи катаральных явлений не было. При неврологическом осмотре зарегистрировали быстрое истощение ребенка, торпидность коленных рефлексов, пароксизмальное повышение тонуса в мышцах-сгибателях конечностей с тремором длительностью до 5 секунд (до 4 раз за 15 минут). На основании данных общего анализа крови диагностирована гипохромная железодефицитная анемия легкой степени. При анализе спинномозговой жидкости выявлены цитоз 15 в 1 мкл (8 нейтрофилов, 7 лимфоцитов) и повышение глюкозы. Методом иммуноферментного анализа в ликворе обнаружены ЦМВ-IgG, ВПГ-IgG, ВЭБ-NA-IgG, ВЭБ-VCA-IgM, VZV-IgG. При электроэнцефалографическом исследовании зарегистрировано периодическое замедление в преоторной зоне в виде дельта-волн амплитудой до 100–120 мкВ.

МРТ-исследование головного мозга показало наличие двусторонних очагов поражения, вовлекающих дорсальные отделы моста, таламус, бледный шар, переднее колено внутренней капсулы, наружную капсулу, ограду с распространением на островок, субкортикальное белое вещество в заднелобно-височно-теменных областях (в большей степени выражено справа); зафиксировано также поражение левого гиппокампа без накопления контраста (рис. 2).

Проведено лечение препаратами человеческого иммуноглобулина, ацикловиром, вальпроатами, дексамен-тазоном.

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

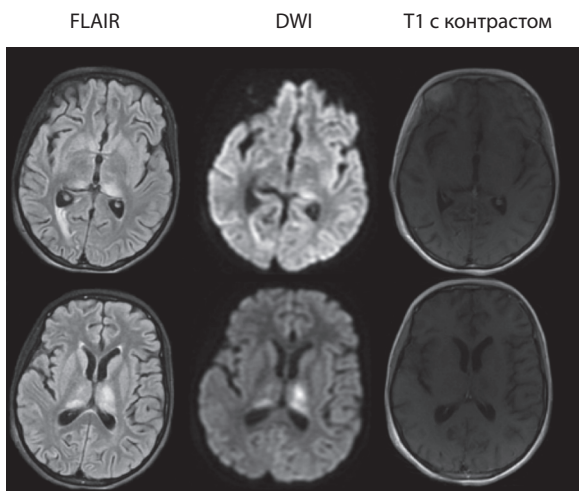


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки В.И.: двустороннее поражение таламусов с гиперинтенсивным сигналом на FLAIR и DWI – типичные проявления острой некротизирующей энцефалопатии детского возраста

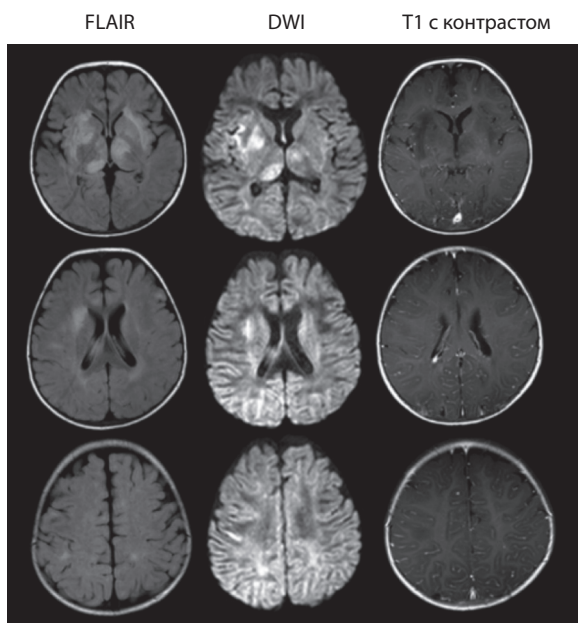


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента У.С.: обширное поражение подкоркового белого вещества и стволовых структур

В результате исследования спектра органических кислот в моче методом газовой хроматографии выявлено увеличение концентрации показателей яблочной, 2-гидроксиизовалериановой, 3-гидроксиизовалериановой, N-ацетиласпартатиковой, 3-гидроксимасляной и молочной кислот. По данным исследования спектра ацилкарнитинов и аминокислот в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии (ESI-MS/MS) определено увеличение концентрации показателей аланина, глутаминовой кислоты, глицина и орнитина.

Методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, США) пациенту проведен анализ кодирующей последовательности 587 ядерных генов, ассоциированных с развитием наследственных болезней обмена. Патогенных и вероятно

патогенных нуклеотидных вариантов, согласующихся с клинической картиной пациента, выявлено не было. Общее покрытие генов на панели составляло 95%.

Методом секвенирования по Сэнгеру пациенту проведен анализ региона гена митохондриальной ДНК MT-ATP6. Отклонений от нормы, включая частую мутацию для синдрома Ли $m.8993T>G/C$, у пациента не обнаружено. После этого было выполнено полное секвенирование митохондриальной ДНК, которое также не зафиксировало патологии. Таким образом, на момент исследования у пациента не была выявлена наследственная болезнь обмена веществ. Диагноз герпетического энцефалита, несмотря на выявление антител класса М к вирусу Эпштейна – Барр, представляется в данном случае маловероятным вследствие недостаточно высокого цитоза в анализе спинномозговой жидкости. Наиболее вероятно возникновение ОНЭДВ на фоне нераспознанной коронавирусной инфекции, для которой было описано двустороннее симметричное поражение подкорковых структур с характерными клиническими проявлениями [10].

Клиническое наблюдение 3

Пациентка Д.П., 3 года, в течение нескольких дней страдала от ринита, затем развилась рвота со слизью, после чего девочка уснула днем на 12 часов, просыпаясь выпить воды. После пробуждения была активна. Затем температура поднялась до 39 °С. Ночью во время сна пациентка упала с кровати и ударилась головой. На следующий день на фоне приема жаропонижающих средств температура понизилась до 37,9 °С, ребенок был вялым и беспокойным, днем развился левосторонний парез мимической мускулатуры нижней части лица, спустя несколько часов – парез левых конечностей. При неврологическом осмотре отмечались выраженная общемозговая симптоматика, левосторонний гемипарез до плечи в руке и до 2 баллов в ноге, парез левого лицевого нерва по центральному типу, легкая дисфагия, парез мышц левой половины шеи и туловища. Данные общего и биохимического анализов крови соответствовали нормальным. По данным анализа ликвора: цитоз – 4 в 1 мкл (3 лимфоцита, 1 нейтрофил), эритроциты – 5 в 1 мкл, белок 0,03 г/л (норма 0,1–0,3 г/л). Антитела к цитомегаловирусу и хламидиям не обнаружены. Таким образом, не выявлено признаков активного воспалительного процесса. При МРТ-исследовании головного мозга зарегистрирован очаг поражения в правых базальных ядрах (хвостатое ядро, бледный шар, скорлупа) без накопления контраста (рис. 3).

При проведении электроэнцефалографии эпилептиформной активности не обнаружено. Пациентка получала лечение гепарином натрия, ноотропными препаратами и витаминами. По итогам лечения ребенок стал активнее, регрессировала общемозговая симптоматика, уменьшился левосторонний парез мимической

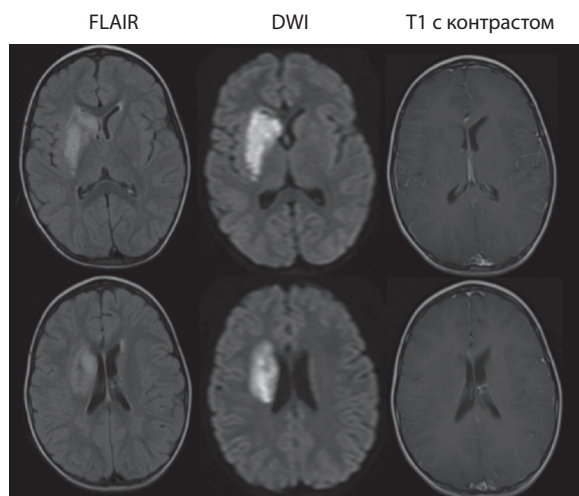


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Д.П.: «свежий» ишемический очаг в базальных ядрах справа

мускулатуры, сила мышц слева в плече и предплечье стала оцениваться в 5 баллов, в кисти – в 3–4 балла, в ноге – в 5 баллов. Таким образом, отмечался значительный положительный эффект от лечения, однако с неполным восстановлением.

Пациентке был установлен диагноз «очаговая травма головного мозга без открытой внутричерепной раны. Среднетяжелая закрытая черепно-мозговая травма, ушиб головного мозга средней степени тяжести, ишемический инсульт правой подкорковой области», с которым трудно согласиться. Развитие подобных изменений головного мозга после легкой черепно-мозговой травмы представляется маловероятным. Вместе с тем локализация и форма очага поражения, наличие объемного воздействия, обеднение сосудистого рисунка в данной области говорят в пользу инсульта. Можно предположить, что в данном случае мы имеем дело с острым нарушением мозгового кровообращения на фоне коронавирусной инфекции. Против диагноза «истинной» ОНЭДВ также свидетельствует отсутствие поражения таламусов и низкий (а не повышенный) уровень белка в ликворе.

Дополнительная информация

Согласие пациентов

Родители пациентов добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Литература / References

- Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, Noma S, Yoshida K, Yamanaka T, Kamoshita S. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(5):555–61. doi: 10.1136/jnnp.58.5.555.
- Mizuguchi M. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev*. 1997;19(2):81–92. doi: 10.1016/s0387-7604(96)00063-0.
- Campistol J, Gassió R, Pineda M, Fernandez-Alvarez E. Acute necrotizing encephalopathy of childhood (infantile bilateral thalamic necrosis): two non-Japanese cases. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40(11):771–4. doi: 10.1111/j.1469-8749.1998.tb12346.x.
- Ravid S, Topper L, Eviatar L. Acute necrotizing encephalopathy presenting as a basal ganglia

Обсуждение

После внедрения в широкую клиническую практику МРТ стало возможным выявлять прижизненные структурные изменения головного мозга, в том числе ассоциированные с фебрильной лихорадкой у детей. Клиническая практика показывает, что «классические» проявления того или иного синдрома (полностью соответствующие всем критериям, представленным в оригинальном исследовании) встречаются скорее как исключение, нежели как правило. В нашем исследовании диагноз ОНЭДВ у третьего пациента представляется ошибочным. Следует, впрочем, отметить, что ОНЭДВ, как и любой эвристически описанный синдром, безусловно, является диагнозом исключения. При анализе подобных клинических случаев следует стремиться к выявлению вирусного или бактериального агента, вызвавшего лихорадку (особенно на фоне текущей ситуации с пандемией коронавирусной инфекции), а также учитывать другие факторы, например, этническую принадлежность пациентов, поскольку «классические» описания, как было отмечено выше, сделаны на примере японской и тайваньской популяции.

Заключение

В настоящее время диагноз ОНЭДВ, очевидно, выставляется лишь при сочетании типичной клинической и МРТ-картины и при возможности достоверного исключения воспалительных, демиелинизирующих и аутоиммунных поражений центральной нервной системы другой этиологии. Необходимо уточнение диагностических критериев синдрома, а также алгоритма лечения, поскольку сейчас оно в большинстве случаев симптоматическое. Прогноз у пациентов с ОНЭДВ остается серьезным. ☺

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



- syndrome. *J Child Neurol.* 2001;16(6):461–2. doi: 10.1177/088307380101600618.
5. Kim KJ, Park ES, Chang HJ, Suh M, Rha D-W. Novel Influenza A (H1N1)-Associated Acute Necrotizing Encephalopathy: A Case Report. *Ann Rehabil Med.* 2013;37(2):286–90. doi: 10.5535/arm.2013.37.2.286.
6. Ergul AB, Altug U, Aydin K, Guven AS, Altuner Torun Y. Acute necrotizing encephalopathy causing human bocavirus. *Neuroradiol J.* 2017;30(2):164–7. doi: 10.1177/1971400916687586.
7. Чучин МЮ. Острая некротическая энцефалопатия при вирусной инфекции. *Детская больница.* 2012;1(47):23–8. [Chuchin MYu. [Acute necrotizing encephalopathy after viral infection]. *Detskaya bol'nitsa* [Children's Hospital]. 2012;1(47):23–8. Russian.]
8. Горелик ЕЮ, Скрипченко НВ, Иванова МВ, Вишневецкая ЕМ, Глебовская ОИ, Попов ПА. Острая некротизирующая энцефалопатия – клинические наблюдения у детей раннего возраста. *Инфекционные болезни.* 2016;14(2):65–70. doi: 10.20953/1729-9225-2016-2-65-70. [Gorelik EYu, Skripchenko NV, Ivanova MV, Vishnevetskaya EM, Glebovskaya OI, Popov PA. [Acute necrotizing encephalopathy: clinical observations in small infants]. *Infectious Diseases.* 2016;14(2):65–70. Russian. doi: 10.20953/1729-9225-2016-2-65-70.]
9. Denier C, Balu L, Husson B, Nasser G, Burglen L, Rodriguez D, Labauge P, Chevret L. Familial acute necrotizing encephalopathy due to mutation in the RANBP2 gene. *J Neurol Sci.* 2014;345(1–2):236–8. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.025.
10. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology.* 2020;296(2):E119–20. doi: 10.1148/radiol.20201187.

Acute necrotizing encephalopathy of childhood. Diagnostic and treatment challenges in COVID-19 pandemic

V.E. Kitaeva¹ • A.S. Kotov²

Acute necrotizing encephalopathy of childhood (ANEC) can occur in previously healthy children during a respiratory infection with fever and can manifest by epileptic seizures. Magnetic resonance imaging (MRI) typically shows bilateral lesions of the brainstem, cerebellum, thalamuses, basal nuclei, and hemispherical white matter. We describe three clinical cases with an initial diagnosis of ANEC. In the first case, a 12-year old patient developed headache, leg weakness and high blood pressure during treatment of hepatitis C virus infection with PEG-interferon alfa2b. Later on she had myoclonic seizures with subsequent epileptic status, tetraparesis, confusion, and hyperthermia. Her clinical chemistry parameters showed a non-significant increase in liver enzymes levels. Cerebrospinal fluid was remarkable for increased protein level. The patient's brain MRI showed typical for ANEC bilateral thalamic lesions. The second case manifested with myoclonic seizures and subsequent epileptic status in a 17-months' old patient with a respiratory infection (vomiting, rhinitis, fever, and hyperthermia). His brain MRI showed bilateral lesions in the brainstem (dorsal part of the pons), thalamus, subcortical nuclei, white matter of the cerebral hemispheres, as well as lesions in the left hippocampus. The patient had increased urine levels of malic, 2-hydroxyisovaleric, 3-hydroxyisovaleric, N-acetylaspartic, 3-hydroxybutyric,

and lactic acids and increased blood levels of alanine, glutamic acid, glycine, and ornithine. By the time of the study, no hereditary metabolic disease was identified. In the third case, a 3-year old patient with a respiratory infection with vomiting and fever developed left-sided hemiparesis after she had fallen out of bed. The brain MRI revealed acute ischemic damage. Her cerebrospinal fluid was remarkable for a decreased protein level. Currently, ANEC is a diagnosis of exclusion. In the third patient, ANEC was obviously misdiagnosed. It is necessary to clarify the diagnostic criteria for the syndrome and to develop a management protocol for patients with ANEC.

Key words: acute necrotizing encephalopathy of childhood, bilateral lesions of the thalamus, status epilepticus, electroencephalography, magnetic resonance imaging, COVID-19

For citation: Kitaeva VE, Kotov AS. Acute necrotizing encephalopathy of childhood. Diagnostic and treatment challenges in COVID-19 pandemic. *Almanac of Clinical Medicine.* 2020;48(S1):S32–6. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-033.

Received 16 July 2020; revised 31 July 2020; accepted 3 August 2020; published online 14 August 2020

Varvara E. Kitaeva – Fifth Year Student, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9334-8246>

✉ 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation. Tel.: +7 (906) 086 68 70. E-mail: varvara-kitaeva@mail.ru

Alexey S. Kotov – MD, PhD, Head of Department of Pediatric Neurology; Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>. E-mail: alexeykotov1980@gmail.com

Informed consent statement

Parents of the patients had voluntarily signed their informed consents for the publication of their children's personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation