

ТЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У РЕБЕНКА С БОЛЕЗНЬЮ НИМАННА-ПИКА ТИП А И В

Иванова Е.А., Васильева Т.С., Бушуева Э.В., Смирнова Е.И., Петров А.Г.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, e-mail: dr.ivanova9@yandex.ru

По данным статистики, доля детей, инфицированных SARS-CoV-2, составляет от 2% до 10%. Детям чаще свойственны такие клинические синдромы, как синдром интоксикации, верхний катаральный синдром по типу трахеобронхита, миалгия, диспепсия. Угасание клинических проявлений происходит в течение 1-2 недель. В четверти случаях заболевание носит бессимптомное течение, но каждый 10-й случай требует стационарного лечения. Смерть пациента может наступить вследствие тяжелой дыхательной недостаточности, развитие которой происходит из-за неспецифического острого респираторного дистресс-синдрома. На тяжесть заболевания оказывает влияние способность SARS-CoV-2 поражать различные системы органов. Среди случаев инфекции COVID-19 примерно 1% детей присуще осложненное течение, которое обусловлено наличием у заболевших тяжелых сопутствующих патологий. Болезнь Ниманна-Пика - наследственное заболевание, связанное с мутациями в генах SMPD1, NPC1 и NPC2, характеризующееся нарушением внутриклеточного транспорта липидов; при этом происходит накопление холестерина и гликофинголипидов преимущественно в нейронах. Клиническая картина и тяжесть заболевания зависят от его типа, что проявляется в виде нарушений физического и нервно-психического развития, увеличения печени и селезенки. В статье содержатся данные медицинской литературы о течении коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и об особенностях клинической картины при этой патологии. Представлен случай наблюдения за клиникой коронавирусной инфекции COVID-19 у мальчика 7 лет с диагнозом: болезнь Ниманна-Пика тип А и В.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, дети, болезнь Ниманна-Пика, генетическое заболевание, сфинголипидоз.

THE COURSE OF CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN A CHILD WITH NIEMANN-PICK DISEASE TYPE A AND B

Ivanova E.A., Vasileva T.S., Bushueva E.V., Smirnova E.I., Petrov A.G.

FGBOU VO «Chuvash state University named after I.N. Ulyanov», Cheboksary, e-mail: dr.ivanova9@yandex.ru

According to statistics, the proportion of children infected with SARS-CoV-2 ranges from 2% to 10%. Children are more often characterized by such clinical syndromes as: intoxication syndrome, upper catarrhal tracheobronchitis like syndrome, myalgia, dyspepsia. The extinction of clinical manifestations occurs within 1-2 weeks. In a quarter of cases, the disease is asymptomatic, but every 10 cases requires hospital treatment. The death of a patient can occur due to severe respiratory failure, the development of which occurs due to nonspecific acute respiratory distress syndrome. The severity of the disease is influenced by the ability of SARS-CoV-2 to affect various organ systems. Among cases of COVID-19 infection, about 1% of children have a complicated course, which is due to the presence of severe comorbidities in the sick. Niemann-Pick disease is an inherited disease associated with mutations in the SMPD1, NPC1 and NPC2 genes, characterized by impaired intracellular lipid transport; which leads to the accumulation of cholesterol and glycosphingolipids mainly in neurons. The clinical and severity of the disease depend on its type, and manifests itself in the form of disorders of physical and neuropsychic development, enlargement of the liver and spleen. The article contains data from the medical literature on the course of coronavirus infection COVID-19 among children, and on the features of the clinical in this disease. The article also presents a case of monitoring the clinical of coronavirus infection COVID-19 in a 7-year-old boy with a diagnosis of Niemann-Pick disease type A and B.

Keywords: coronavirus infection COVID-19, children, Niemann-Pick disease, genetic disease, Sphingolipidosis.

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 31 декабря 2019 года стало известно о новом типе вируса, зародившемся в городе Ухань (провинция Хубэй, Китай), население которого более 11 млн человек. На мир обрушилась инфекция, возбудитель которой - новый штамм коронавируса человека (SARS-CoV-2), летальность от него колеблется в широких

пределах (от 0,5% до 15%). Согласно статистике, среди инфицированных SARS-CoV-2 доля детей составляет от 2% до 10%. Детям при данной патологии свойственно: повышение температуры, сухой малопродуктивный кашель, ринорея, боли в горле. Также могут беспокоить боли в мышцах, в животе, тошнота, слабость, диарея. Угасание клинических проявлений происходит в течение 1-2 недель. 25% детей от общего числа заболевших характерно бессимптомное течение. При этом 10% нуждаются в стационарном лечении. Смерть пациента может наступить вследствие тяжелой дыхательной недостаточности, развитие которой происходит из-за неспецифического острого респираторного дистресс-синдрома. На тяжесть инфекции оказывает влияние способность SARS-CoV-2 поражать различные системы органов. Среди случаев инфекции COVID-19 примерно 1% детей присуще осложненное течение, которое обусловлено наличием у заболевших тяжелых сопутствующих патологий [1].

Лизосомальные болезни накопления занимают значительное место в структуре наследственных заболеваний обмена веществ. Они возникают при мутациях в структурных генах, регулирующих внутриклеточный гидролиз макромолекул в лизосомах [2].

Болезнь Ниманна-Пика (далее – БНП) - редкое мультисистемное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Частота встречаемости типов А и В - 1:100 000 новорожденных. Данное заболевание возникает из-за мутаций в генах SMPD1, NPC1 и NPC2. Вследствие этой патологии наблюдается нарушение внутриклеточного транспорта липидов; холестерин и сфинголипиды аккумулируются во всех клеточных структурах организма, но преимущественно в нейронах. Типы А и В БНП связаны с мутациями в гене сфингомиелинфосфодиэстеразы I (SMPD-I), кодирующем фермент – кислую сфингомиелиназу (ASM). Ген SMPD-I картирован на хромосоме 11, в локусе 11p15.4-p15.1 [3]. Тяжелее протекает БНП тип А. Клиника проявляется с трех месяцев жизни, характеризуется верхним диспепсическим синдромом, отставанием в физическом и нервно-психическом развитии, утрачиваются приобретенные навыки, характерна гепатоспленомегалия. За счет пропитывания клеток липидами кожа окрашивается в коричневато-желтый оттенок. Прогрессирует неврологическая симптоматика: угнетение сухожильных рефлексов, отсутствие реакции на окружающее воздействие, может возникнуть глухота и слепота. В области желтого пятна сетчатки появляется патогномичное вишнево-красное пятно - симптом «вишнёвой косточки». В свою очередь, тип В проявляется к вышеприведенной клинике (кроме патологии нервной системы) заболеваниями дыхательных путей [4].

Типы А и В болезни Ниманна-Пика диагностируются: путем определения активности сфингомиелиназы в крови, молекулярно-генетического исследования, гистопатологического

анализа печени, костного мозга (обнаружение «пенистых» клеток - клеток Ниманна-Пика, «голубых» гистиоцитов) [5].

Цель: представленный клинический случай предназначен ознакомить медицинскую общественность с течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных с орфанным заболеванием – сфингомиелинозом.

Клинический случай

Больной К., 7 лет, с диагнозом: болезнь Ниманна – Пика тип А и В.

Первые проявления орфанного заболевания у ребенка были в виде задержки моторного развития: утратил опору, переворачиваться начал после 6 мес. С рождения наблюдался неврологом по поводу миотонического синдрома, задержки нервно-психического развития (в год ребенок не сидел, не ползал). В процессе диагностического поиска в лабораторных тестах был выявлен лейкоцитоз, снижение уровня гемоглобина, в биохимических анализах крови синдром цитолиза и снижение уровня сывороточного железа, по поводу чего получал ферротерапию. Исключены заболевания TORCH – инфекции. С годовалого возраста у ребенка в клинику присоединяются приступы кратковременной потери сознания длительностью около 15-20 секунд на фоне плача, с периоральным цианозом, задержкой дыхания, закатыванием глаз, сжатием челюсти и выгибанием туловища. Электроэнцефалограмма при этом была в пределах нормы.

В возрасте 1 года во время обследования впервые зафиксирована гепатоспленомегалия (печень +5 см, селезенка +6 см из-под ребра), исключены вирусного характера поражения печени. Серологический скрининг на целиакию отрицательный. В процессе диагностического поиска в лабораторных тестах выявлен: лейкоцитоз (лейкоциты: $16,8 \cdot 10^9/\text{л}$); со стороны красной крови изменение в виде снижения уровня гемоглобина (гемоглобин: 96 г/л, среднее количество гемоглобина в эритроците: 20,6 пг, анизоцитоз: 2, гипохромия: 2, пойкилоцитоз: 1); сидеропения (сывороточное железо 4.0 мкмоль/л, ОЖСС 74.0 мкмоль/л, трансферрин 307 мг/дл); синдром цитолиза (АлАТ 47,0 Ед/л, АсАТ 103 Ед/л, щелочная фосфатаза 266,0 Ед/л). Анализ крови на токсоплазмоз Ig М положительный – 444.8 Ед/л. Электрокардиография: ЧСС 120-136, миграция водителя ритма от синусового узла по предсердиям. Электрическая ось сердца – положение вертикальное. Тенденция к удлинению интервала QTc до 440 мс. Косовосходящая депрессия сегмента ST на 0.7 мм в V3 отведении. Зубец Т глубокий, отрицательный в V2, V3 отведениях, отрицательный в V4 отведении, сглажен в V5, V6 отведениях. Не исключен ишемический процесс в миокарде переднеперегородочной, передневерхушечной зон левого желудочка. Была проведена терапия по поводу ЖДА и токсоплазмоза. Наблюдался у гематолога и инфекциониста.

В 2 года 11 месяцев в связи с сохраняющейся клинической картиной в виде гепатомегалии, задержки психомоторного развития, торпидного анемического синдрома, сохраняющегося цитолиза клеток была проведена тандемная масс-спектрометрия – выявлено снижение активности сфингомиелиназы; высоковероятным являлся диагноз болезнь Ниманна-Пика тип А и В.

В 3 года 6 месяцев получен результат исследования (энзимодиагностики) из лаборатории наследственных болезней обмена веществ в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»: резкое снижение активности сфингомиелиназы. Методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена SMPD1, мутации в котором приводят к развитию болезни Ниманна-Пика тип А и В. Исследованы все кодирующие гены и прилежащие к ним интронные области. Выявлены изменения нуклеотидной последовательности с.880C>A, приводящие к замене р.Q294 К в гетерозиготном состоянии, описанные в базе данных по мутациям HGMD (CM971398). Выявлены изменения нуклеотидной последовательности с.1159delT (C387Vfs*9) в гетерозиготном состоянии, приводящие к сдвигу в рамки считывателя и образованию преждевременного стоп-кодона.

Выявлено изменение нуклеотидной последовательности с.155A>T, приводящее к замене E517 в гетерозиготном состоянии, описанное в базе данных по полиморфизмам (rs 142787001).

В 4 года в медико-генетическом научном центре Российской академии медицинских наук проведено молекулярно-генетическое обследование на наличие мутаций в гене SMPD1, ответственном за развитие болезни Ниманна-Пика тип А и В. В результате проведенного обследования в анализе гена обнаружены мутации, подтверждающие БНП. По данным рентгенографии органов грудной клетки - синдром мелкоочаговой диссеминации. Осмотрен фтизиатром, поставлен диаскин-тест, исключена туберкулёзная инфекция. Со стороны легких диффузное интерстициальное поражение было характерно для БНП.

В возрасте 4, 5 лет на фоне гипертермического синдрома у ребенка появились судороги тонико-клонического характера.

Ребенок систематически наблюдался амбулаторно и проходил ежегодно плановое стационарное лечение.

Анамнез жизни

Ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне анемии, от мамы - носителя TORCH-инфекции, от 2-х срочных оперативных родов (кесарево сечение по причине рубца на матке). Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, родился с массой тела 3520 г, длиной 53 см. На грудном вскармливании находился до 7 месяцев. Прикормы введены в срок.

В физическом и нервно-психическом развитии отставал с раннего возраста: ходить самостоятельно начал с 1,7 года. В настоящее время не говорит, не играет, не интересуется окружающим, ест с ложки протертую пищу, не жует, поперхивается. Игрушками не интересуется.

Наследственность не отягощена. Старший брат 9 лет здоровый.

Контакт с коронавирусной инфекцией у ребенка произошел от матери, которая переносила болезнь в скрытой форме.

В первый день заболевания повысилась температура тела до 39,8 °С, появились вялость и снижение аппетита. При приеме цефекона температура снизилась, но ребенок продолжал отказываться от еды, только лежал. К концу первых суток болезни повторный подъем температуры тела до 39,9 °С, мама сделала внутримышечную инъекцию 50%-ным раствором метамизола 0,5 мл, температура снизилась до субфебрильных цифр с последующими подъемами, что требовало применения повторных литических смесей. Состояние без улучшения, температура держалась на субфебрильных цифрах короткое время, не ел, не пил воды, участилось дыхание. Из-за нарастания синдрома интоксикации, дыхательной недостаточности ребенок госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. Анализ на новую коронавирусную инфекцию методом полимеразной цепной реакции был положительным.

Клиническое обследование на вторые сутки заболевания

Температура 39,8 °С, частота дыхания – 29 дыхательных движений в минуту, частота сердечных сокращений – 124 ударов в минуту, сатурация кислорода – 94% без дотации кислорода. Состояние по заболеванию тяжелое, обусловленное синдромом интоксикации, катаральным синдромом, отягощенным преморбидным фоном, поражением бронхолегочной системы. Ребенок в сознании. Поведение беспокойное. На контакт не идет, обращенную речь не понимает, не разговаривает, лепечет. Менингеальные знаки отрицательные. Правильного телосложения, пониженного питания. Фактическая масса 16 кг. Кожные покровы бледные, цианоза нет, нарушения микроциркуляции не выражены. Периферические лимфатические узлы: увеличены подчелюстные лимфатические узлы до 1,0 см, эластичной консистенции, не спаянные с окружающими тканями. Носовое дыхание не затруднено, с небольшими серозными выделениями. В зеве яркая гиперемия. Слизистая полости рта влажная. Язык влажный, обложен белым налетом. Миндалины увеличены до 2-й степени, наложений нет. Отека шеи нет. Кашель сухой непродуктивный. В легких жесткое дыхание, одинаково проводится по всем полям, единичные мелкопузырчатые хрипы. Перкуторный звук коробочный. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Пульс удовлетворительных качеств. Живот мягкий, несколько увеличен в объеме, не вздут, доступен глубокой пальпации. Печень

увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 6.0 см (на уровне пупка), край гладкий, плотный. Селезенка +5,0 см. Мочеиспускание свободное.

Резюме

При проведении дополнительных исследований выявлены следующие отклонения.

Со стороны биохимического анализа крови – изменения, свидетельствующие о нарушении функции внутренних органов; ЭКГ - эпизоды миграции водителя ритма от синусового узла по предсердиям, нарушение внутрижелудочковой проводимости; УЗИ почек - эхо-признаки диффузного изменения паренхимы обеих почек, с обеднением кровотока в подкапсульной зоне, с уплотнением стенок чашечно-лоханочной системы, каликопиелоектазии правой почки, пиелоектазии левой почки; эхокардиографическое исследование - открытое овальное окно с диаметром 1,5 мм. Пролапс митрального клапана 4,3 мм; УЗИ органов брюшной полости - признаки гепатоспленомегалии, диффузного изменения паренхимы обоих органов, расширения просвета воротной вены, селезеночной вены, увеличения размера желчного пузыря, умеренного диффузного изменения паренхимы поджелудочной железы, реактивно измененных мезентериальных забрюшинных лимфоузлов; ЭНМГ верхних и нижних конечностей - выраженная мотосенсорная смешанная аксонально-демиелинизирующая полиневропатия верхних и нижних конечностей; рентгенографии органов грудной клетки - диффузная мелкоочаговая диссеминация легких.

Проведенные исследования

Общий анализ крови: лейкоциты - $5.2 \cdot 10^9$ /л; эритроциты - $4.25 \cdot 10^{12}$ /л; гемоглобин - 105 г/л; гематокрит - 32.5; тромбоциты - $145 \cdot 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы - 4%; сегментоядерные нейтрофилы - 36%; эозинофилы - 4%; лимфоциты - 50%; моноциты - 6%; СОЭ - 20 мм/ч.

Общий анализ мочи: количество мочи - 7.5, цвет - насыщенно-желтая, прозрачность - прозрачная, реакция - кислая, удельный вес - 1030, белок - 0 г/л, эпителий - 1-3, лейкоциты - 1-2, эритроциты - 0-2, бактерии +.

Биохимические параметры крови

До заболевания: АлАТ - 158.00 Ед/л (5-41); АсАТ - 233.00 Ед/л (5-40); креатинин - 42.0 мкмоль/л (53-123); ОЖСС - 79 мкмоль/л (45-75); лактатдегидрогеназа - 201.00 Ед/л (110-295); холестерин - 6.93 ммоль/л (2.95 – 5.25).

Во время заболевания: АлАТ - 920.00 Ед/л (5-41); АсАТ - 758.00 Ед/л (5-40); креатинин - 46.0 мкмоль/л (53-123); ОЖСС - 80 мкмоль/л (45-75); лактатдегидрогеназа - 527 Ед/л (110-295); холестерин – 7.51 ммоль/л (2.95 – 5.25).

Прокальцитоновый тест - <0.5 ; **КОС:** pH: 7,4; pCO₂: 5,1 mmHg; pO₂: 6,1 mmHg; HCO₃ act 23.5 ммоль/л; HCO₃ Std: 23.8 ммоль/л.

Изменения в коагулограмме не отмечались.

Электрокардиография: с ЧСС 64-120 ударов в минуту, эпизоды миграции водителя ритма от синусового узла по предсердиям. Вертикальное положение электрической оси сердца. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Низкоамплитудный зубец Т в стандартных усиленных отведениях, V4-V6.

Электроэнцефалография: эпилептический приступ и паттерны эпилептической активности не зафиксированы. Очагов патологической активности и эпилептической активности не зарегистрировано.

УЗИ почек: размеры почек превышают возрастную норму. Эхо-признаки диффузного изменения паренхимы обеих почек с сохранением кортико-медуллярной дифференцировки, с обеднением кровотока в подкапсульной зоне, с уплотнением стенок ЧЛС, калеконепелозктазии правой почки, пиелозктазии левой почки.

УЗДГ сосудов печени, селезенки: признаки расширения просвета селезеночной вены, левой почечной вены, воротной вены с уплотнением стенок воротной вены, с небольшим снижением кровотока в верхней брыжеечной вене, повышение резистентности сосудистой стенки в леводолевой печеночной артерии.

Эхокардиографическое исследование: ООО d 1,5 мм. Проплап митрального клапана 4,3 мм (1 степени) с регургитацией 1-й степени. Регургитация на трикуспидальном клапане 1-й степени, на клапане легочной артерии 1-й степени. Внутрисердечная гемодинамика не нарушена.

УЗИ кишечника: признаки воспалительных изменений стенки толстой и тонкой кишки на протяжении, более выраженные изменения в подвздошной кишке, расширения просвета сигмовидной кишки (косвенные признаки хронических запоров).

УЗИ органов брюшной полости: признаки гепатоспленомегалии, диффузного изменения паренхимы обоих органов (гиперспленизм, изменения печени по типу жировых нарушений с уплотнением стенок воротной вены), расширения просвета воротной вены, селезеночной вены, увеличения размера желчного пузыря, умеренного диффузного изменения паренхимы поджелудочной железы, реактивно измененных мезентериальных забрюшинных лимфоузлов.

УЗИ щитовидной железы: признаки диффузного изменения паренхимы щитовидной железы (увеличенные фолликулы) на фоне умеренного усиления кровотока в обеих долях.

ЭНМГ верхних и нижних конечностей: выраженная мотосенсорная смешанная аксонально-демиелинизирующая полиневропатия верхних и нижних конечностей.

Рентгенография органов грудной клетки. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции – определяется диффузная мелкоочаговая диссеминация легких. Корни малоструктурны. Легочный рисунок умеренно усилен, на фоне диссеминации

нечеткий. Срединная тень не расширена. Видимые плевральные синусы свободны. Купола диафрагмы четкие, расположены обычно.

Повышенные показатели температуры тела сохранялись в течение 7 дней (3 дня фебрильная, далее субфебрильная), одышка - в течение 8 дней. Состояние улучшилось на 9-й день. Выписан на 10-й день заболевания с температурой тела 36.5 °С, частотой дыхательных движений 22 в минуту, частотой сердечных сокращений 100 ударов в минуту, сатурацией кислорода 99%. Ребенок в сознании. Оценка по шкале Глазго 15 баллов. Поведение спокойное. На контакт не идет, обращенную речь не понимает, не разговаривает, лепечет. Менингеальные знаки – отрицательные. Кожные покровы бледные, подкожно-жировой слой слабо развит, цианоза нет, нарушения микроциркуляции не выражены.

Периферические лимфатические узлы – увеличены подчелюстные и шейные лимфатические узлы до 1,0–2,0 см, эластичной консистенции, не спаянные с окружающими тканями, множественные. Костно-мышечная система: слабость мышц нижних конечностей, походка неустойчивая. Носовое дыхание не затруднено. Зев розовый. Миндалины увеличены до 2-й степени, наложений нет. Отека шеи нет. Кашель не беспокоит. В легких дыхание проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. Перкуторный звук легочный. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, систолический шум на верхушке и в V точке, «дующего» характера, с небольшой зоной проведения. Пульс удовлетворительных качеств. Слизистые полости рта влажные. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, несколько увеличен в объеме, не вздут, доступен глубокой пальпации. Печень увеличена, выступает из-под края реберной дуги на 6,0 см (на уровне пупка), край гладкий, плотный. Селезенка +5 см. Мочеиспускание свободное, регулярное. Стул, со слов мамы, не нарушен.

Заключение

Для нашего пациента характерна тяжелая степень течения инфекции, которая потребовала непрерывного наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии до 5 дней. С учетом сфинголипидоза, кроме поражения легких, наблюдалось ухудшение состояния печени, что проявлялось нарастанием текущего цитолиза более 5 раз, с сохранностью белково-образовательной функции. Это в последующем потребовало корригирующей терапии гепатопротекторами. Со стороны других органов значимых ухудшений не было.

Известно, что новая коронавирусная инфекция у детей протекает легче по сравнению с взрослыми пациентами. У детей с преморбидным фоном коронавирусная инфекция требует особо непрерывного контроля за состоянием и оценкой параметров жизнедеятельности.

Список литературы

1. Методические рекомендации здравоохранения РФ от 3 июля 2020 г. Версия 2. “Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351351/ (дата обращения: 20.05.2021).
2. Новиков П.В. Лизосомные болезни накопления - актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. № 4. С. 4-9.
3. Моисеев В.С., Мартынов А.И., Мухин Н.А. Внутренние болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с.
4. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. М.: Литтерра, 2017. 368 с.
5. Егорова И.Э., Бахтаирова В.И. Первичные энзимопатии: биохимические основы патогенеза, клинические проявления, диагностика: учебное пособие для студентов. Иркутск: ИГМУ, 2018. 67 с.