

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ КИНСБУРНА

А.А. Вильниц, О.В. Иозефович, С.М. Харит

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

### Clinical case of encephalopathy Kinsburne

A.A. Vilnits, O.V. Iozefovich, S.M. Kharit

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

### Введение

Опсоклонус-миоклонус синдром (ОМС) впервые был описан Paul Sandifer в 1962 г., и одновременно в том же году австрийский педиатр Marcel Kinsbourne сообщил о шестерых пациентах в возрасте 9–20 мес. с некоординированными, нерегулярными движениями туловища и конечностей, миоклонусом и хаотичными движениями глазных яблок [1]. ОМС имеет несколько названий: атаксо-опсо-миоклональный синдром, опсоклонус-миоклонус синдром, энцефалопатия Кинсбурна, Кинсбурна синдром, миоклоническая энцефалопатия, синдром «танцующих глаз», инфантильная полимиоклония, острая мозжечковая энцефалопатия, опсоклонус-миоклонус-атаксия синдром, ataxo-opso-myoclonus syndrome, Dancing Eye syndrome, Kinsbourne syndrome [2–5].

В настоящее время опсоклонус-миоклонус-синдром рассматривают как аутоиммунное заболевание ЦНС с преимущественным поражением мозжечка и его связей, рефлекторная цепь и точный патофизиологический механизм развития опсоклонуса остаются неясными, данные последних патоморфологических исследований и исследований с применением функциональной МРТ позволяют предположить, что в процесс вовлекается растормаживание ядра шатра мозжечка (ядра Келликера).

Заболевание характеризуется волнообразным течением, встречается чаще в детском возрасте, время появления первых симптомов варьирует от 4 мес. до 6 лет и составляет в среднем 17–19 мес. [6]. Клиническая картина представлена специфическими произвольными, аритмичными, хаотичными, разнонаправленными саккадическими движениями глаз с горизонтальным, вертикальным, торсионным компонентами, изменением поведения, нарушением координации, часто миоклоническими судорожными подергиваниями конечностей и туловища, мозжечковой атаксией и тремором. Опсоклонус-миоклонус может отмечаться

при инфекционных, токсико-метаболических нарушениях, паранеопластических и других состояниях. Имеются сообщения о роли вирусов ВЭБ (Shetch et al., 1995), тогавирусов (Estrin, 1977; Kuban et al., 1983; Herve et al., 1988), вируса полиомиелита (Arthuis et al., 1960). У детей примерно в половине случаев ОМС связан с опухолями симпатической нервной системы, чаще с нейробластомой (88%), реже с ганглионейробластомой (12%). В ликворе у больных с ОМС возможен невысокий лимфоцитарный плеоцитоз. На МРТ головного мозга картина неспецифична, иногда отмечают очаговые изменения плотности в стволе и мозжечке. Электроэнцефалографические изменения также неспецифичны. У всех больных с проявлениями ОМС необходимо исключать онкологическую патологию, для этого, как правило, в крови исследуют уровень  $\alpha$ -фетопротеина, показатели катехоламинового обмена в крови и моче, проводят ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства для исключения нейробластомы.

Данные о распространенности синдрома крайне малочисленны, в США описывают 1 случай на 10 млн человек [7]. Состояние заболеваемости ОМС в России не исследовалось. Большинство публикаций посвящено паранеопластическому ОМС [8–10]. В последние годы в связи с общей тенденцией к росту аутоиммунных заболеваний, сообщений о данном синдроме стало больше. Р.Ц. Бембева и соавт. описывают ОМС у 20 детей, причем у большинства из них ( $n = 11$ ) заболевание связывают с перенесенной инфекцией (параинфекционный ОМС) или вакцинацией ( $n = 3$ ) [11].

### Описание клинического случая

В данной статье мы приводим клинический пример синдрома Кинсбурна, развившегося на следующий день после падения и на 30-й день после вакцинации против кори, паротита, краснухи, у ребенка 1 года 6 мес., который находился в кли-

нике Научно-исследовательского института детских инфекций (НИИДИ) с 14.11.12 по 19.12.12 г.

**Анамнез жизни:** ребёнок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 19-й неделе, гестозом первой половины. Роды первые, срочные, физиологические, гипоксия в родах, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов; масса тела при рождении — 3680 г; длина — 52 см. Выписан из роддома на 5-е сутки. В периоде новорожденности дисбактериоз кишечника (высев *Staph. aureus*, *Klebsiella oxytoca*). Психомоторное развитие — по возрасту. ОРВИ болел редко. Семейный анамнез, со слов, не отягощен. Прививаться начал с 6 мес., после 2-й вакцинации АКДС — подъем температуры и нарушение стула, что было расценено как ОРВИ с обострением дисбактериоза кишечника. Ребенок получил 3 введения АКДС, 3 полиомиелитные прививки инактивированной вакциной. 08.10.12 г. — на фоне легких катаральных явлений была проведена вакцинация против кори, краснухи, паротита (Приорикс) и третья прививка против гепатита В. В течение 3 дней после вакцинации отмечалось повышение температуры тела до 38,5°C. После осмотра педиатра диагностирована ОРВИ, и в течение 3 недель мальчик получал симптоматическое лечение в связи с длительно сохранявшимся ринитом.

**Анамнез болезни:** родители связывают начало заболевания с момента падения ребенка с высоты своего роста, когда во время игры мальчик упал и ударился затылком о пол (06.11.12). Через сутки с момента падения появилась рвота, сонливость, вялость, тремор в руках, неустойчивость при ходьбе. Мальчик был осмотрен амбулаторно нейрохирургом, диагностирован ушиб затылочной области. В связи с сохраняющимися жалобами 08.11.12 (2-й день болезни) ребенок был повторно осмотрен неврологом и нейрохирургом и госпитализирован в отделение нейрохирургии и неврологии ДГБ № 19 с диагнозом: закрытая черепно-мозговая травма, внутричерепная гипертензия. При поступлении состояние расценивалось как средне-тяжелое за счет неврологической симптоматики, отмечались выраженные координаторные нарушения, шаткость походки, падение при самостоятельной ходьбе, тремор в ручках при направленных движениях. С 08.11.12 г. по 14.11.2012 г. в ДГБ № 19, получал терапию: винпоцетин внутривенно капельно, пантокальцин, диакарб, аспаркам, глицин, свечи виферон 150 000, жаропонижающие препараты. Одновременно с возникновением неврологической симптоматики появились изменения в эмоционально-волевой сфере, нарушение ночного сна. Ребенок проявлял агрессивность, выраженный негативизм не только на манипуляции медицинского персонала, но и при общении с матерью. Со вторых суток заболевания ежедневно отмечалась рвота 1–2 раза в день в ночные и утренние часы, не связанные с едой.

Несмотря на проводимую терапию, неврологическая симптоматика нарастала: на 4-й день болезни ребенок не мог стоять без поддержки из-за выраженной атаксии, с 6-го дня — не сидел, на 8-й день заболевания — практически перестал говорить из-за проявлений мозжечковой дизартрии. С 6-го дня болезни ежедневно отмечались подъемы температуры до 37,5–38,7°C. С диагностической целью 12.11.12 г. (6-й день болезни) ребенку была проведена люмбальная пункция, получена прозрачная, бесцветная цереброспинальная жидкость с незначительным смешанным плеоцитозом, нормальными уровнями белка и глюкозы (цитоз — 39/3; мононуклеаров — 29; полиморфноядерных нейтрофилов — 10; белок — 0,141 г/л; глюкоза — 3,52 ммоль/л).

На 7-й день болезни была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга — данных за объемное образование головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращение получено не было. На 8-й день болезни (14.11.12 г.) с подозрением на вирусный церебеллит переведен в НИИДИ.

**При поступлении в НИИДИ** состояние ребенка тяжелое за счет грубой церебральной недостаточности, мозжечковой атаксии. Самостоятельно не сидел, не стоял, плохо удерживал голову в вертикальном положении, мозжечковая дизартрия, при возбуждении грубый тремор в руках. С поступления заболевание расценено как течение острого вирусного энцефалита, было начато этиопатогенетическое лечение, пульс-терапия глюкокортикоидами. В динамике заболевания присоединились гиперкинезы глазных яблок (опсоклонусы). Из-за выраженности гиперкинезов даже в период бодрствования ребенок лежал с закрытыми глазами. В связи с ухудшением неврологической симптоматики, несмотря на проведение пульс-терапии глюкокортикоидами, появлением опсоклонус-миоклонусов заподозрен синдром Кинсбурна.

Дифференциальный диагноз проводился между параинфекционной, паранеобластической и дисметаболической природой заболевания.

Ребенку было проведено УЗИ, КТ-исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства; R-грамма и КТ органов грудной клетки — данных за объемные образования не получено. Было проведено исследование  $\alpha$ -фетопротеина (2,9 нг/мл — норма), обследование на паранеопластические энцефалиты (антитела к ядрам нейронов серого вещества (Анти -Yo-1, Hu, Ri, PNMA2 / Ma2, Ta/, амфифизин — не обнаружены); оценивался уровень содержания ванилиминдальной кислоты (конечный продукт тканевого метаболизма адреналина и норадреналина) в моче для исключения нейробластомы. Нормальные показатели уровня электролитов (K, Na, ионизированный Ca, глюкозы) (табл. 1) позволили исключить метаболическую энцефалопатию.

Таблица 1

## Биохимические показатели крови

День болезни	Креатинин, мкмоль/л 28,0 – 52,0	Глюкоза, ммоль/л 3,30 – 5,80	Мочевина, ммоль/л 2,50 – 6,00	Na, ммоль/л 130,0 – 145,0	K, ммоль/л 3,20 – 5,40	Ca ++, ммоль/л 1,000 – 1,290	АЛТ, ед/л 0,0 – 43,0	АСТ, ед/л 0,0 – 40,0	Общий белок, г/л 60,0 – 80,0
9-й	54	5,6		141	4,2		17,3	37	
13-й	54	3,4	4,5	138		1.32	15,8		65
27-й	65	4,7	3,6	139	5,0	1.37	31	44,7	66

Таблица 2

## Показатели клинического анализа крови

День болезни	Eг, $\times 10^{12}$	Hb, г/л	ц.п.	L, $\times 10^6$	Tr, $\times 10^{12}$	П/я, %	С/я, %	Лимф., %	Мон., %	Эозин., %	СОЭ, мм/ч
8-й	4,5	109	0,73	7.2	153	2	43	45	9		14
13-й	4,87	119		6.5			26	67	7		
22-й	5,01	128	0,77	9.5	420	15	31	47	7		20
24-й	5,03	116		7.9	460	2	25	65	6	2	8
27-й	5,1	119		8.7	191	2	37	51	10		8
30-й	4,74	109		13.3	223	3	51	35	9	2	10
45-й	4,54	110	0,72	9.8	135	1	28	69	1	1	14

В клинических анализах крови отмечалась гипохромная анемия, относительный лимфоцитоз и моноцитоз (табл. 2), повышение уровня СРБ – 52,64 (норма до 5,0), в анализах мочи – без патологии.

Для исключения параинфекционного генеза заболевания было проведено обследование на группу герпес-вирусных инфекций, энтеровирусы, парвовирус В19, микоплазменную инфекцию, токсоплазмоз, клещевой энцефалит (ВКЭ) методом ПЦР и в ИФА – данных за инфекции не обнаружено (табл. 3).

Таблица 3

## Лабораторные исследования (ИФА и ПЦР крови, ликвора) для исключения параинфекционного генеза заболевания

Возбудитель	Кровь ИФА		ПЦР (кровь, ликвор)
	IgM	IgG	
VVZ	Отр.	Отр.	
ЦМВ	Отр.	Отр.	Отр.
ВЭБ	Отр.	Отр.	
ВПГ1,2	Отр.		Отр.
ВГ6			Отр.
Токсоплазма	Отр.	Отр.	
Мусорl. рнеум	Отр.		
ВКЭ	Отр.	Отр.	
Парвовирус В19			Отр.
Энтеровирус			Отр.

Данные функциональных методов исследований: 19.11.12 – АСВП (акустические стволовые вызванные потенциалы) Проведение по слуховому нерву не нарушено. Функциональная активность ствола головного мозга в норме симметричная.

ЭЭГ в динамике без локальных нарушений, пароксизмальной, эпилептиформной активности.

На отделении ребенок был осмотрен отоларингологом, офтальмологом – патологии не выявлено. В состав терапии входили противовирусные препараты (медовир), виферон; пульс-терапия метипредом (10 мг/кг) парентерально, затем длительно преднизолон внутрь – 1 мг/кг/сут; цефтриаксон (азаран); цитофлавин, пентоксифиллин, пирацетам мильгамма; диакарб; аспаркам, фенибут.

На фоне проводимой терапии отмечалась медленная положительная динамика – купирование психотических проявлений, уменьшение выраженности гиперкинезов, атаксии, медленный регресс неврологической симптоматики, расширился двигательный режим, ребенок сидит на стульчике, сам пытается ходить, но при этом сохраняется грубая атаксия.

К моменту выписки из стационара состояние ребенка расценивалось как стабильное. Эмоциональный тонус положительный, пытался ходить, играть игрушками, сохранялись проявления статической и динамической атаксии, гиперкинезы (в основном в виде опсоклонусов). Неврологический статус при выписке: зрачки: D = S. Реакция зрачков на свет: живая. Глазные щели: D = S. Движения глазных яблок: ограничений подвижности нет. Конвергенция: сохранена. Корнеальный рефлекс сохранен. Чувствительность на лице не нарушена. Лицевая мускула-

тура: симметрична. Глоточный рефлекс: сохранен. Дисфония есть, дисфагии нет. Язык: в полости рта. Мышечный тонус в конечностях: понижен. Мышечная сила в конечностях: в полном объеме. Глубокие рефлексы с бицепсов: D=S; с трицепсов: D=S; карпо-радиальные: D=S; коленные: D=S; ахилловы: D=S. Брюшные рефлексy: сохранены. Синдром Бабинского: непостоянный с обеих сторон.

Основной диагноз при выписке: Генерализованная вирусная инфекция. Острый вирусный энцефалит неуточненной этиологии (G04.9) (синдром Кинсбурна — опсоклонус-миоклонус-атаксия). Сопутствующий диагноз: Вакцинация Приорикс от 08.10.12 г. Гипохромная железодефицитная анемия легкой степени. Острая инфекция верхних дыхательных путей (ларинготрахеит) с 02.12.12 г. (парагрипп 1, 2 генотипа).

При выписке назначены глюкокортикостероиды (преднизолон) перорально планово.

На фоне проводимой амбулаторно ГКС-терапии (преднизолон) не отмечалось выраженного положительного эффекта, поэтому в апреле 2013 г. (через 5 мес. от начала заболевания) ребенок был повторно госпитализирован в НИИДИ для проведения курса внутривенных иммуноглобулинов. При поступлении в неврологическом статусе: периодически миоклонические подергивания глазных яблок (опсоклонус), при выполнении направленных движений — тремор в руках. Ходил только с поддержкой из-за выраженной атаксии, тонус в конечностях был умеренно снижен, рефлексy средней живости без явной разницы сторон. Проведен курс интротека (20 г), видимых улучшений в двигательной сфере отмечено не было, но значительно лучше стал спать по ночам.

Отчетливая положительная динамика в состоянии ребенка с расширением двигательной активности, уменьшением опсоклонуса и миоклоний отмечалась в первые 2 месяца от начала заболевания, однако в дальнейшем, несмотря на проводимые курсы глюкокортикоидов и внутривенных иммуноглобулинов, значимого прогресса не происходило. За период наблюдения (9 мес.) отмечались два эпизода ухудшения состояния (нарушение сна, немотивированный крик) на фоне переносимых респираторных заболеваний с повышением температуры. После выздоровления от ОРИ на фоне приема глицина в течение 10 — 14 дней состояние стабилизировалось. В настоящий период можно говорить об относительном улучшении в эмоционально-волевой сфере — интеллектуальное развитие, словарный запас соответствуют возрасту, самостоятельно встает у опоры, попытки фланговой ходьбы, однако без поддержки передвигаться не может из-за выраженной атаксии. Опсоклонус возникает редко — чаще при волнении.

## Заключение

Наше наблюдение за течением заболевания у данного пациента демонстрирует сложности диагностики и терапии энцефалопатии Кинсбурна.

В настоящее время приходится признавать, что при отсутствии точных данных о патогенезе заболевания диагноз энцефалопатии Кинсбурна носит синдромальный характер и может быть связан с самой разнообразной патологией, что диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики с большим спектром заболеваний. В нашем случае, прежде всего, исключалась вирусная и паранеобластическая природа заболевания, исключение объемных процессов головного мозга. В рекомендациях АСIP 2013 г. по профилактике кори, краснухи (в том числе и синдрома врожденной краснухи) и паротита указано, что нет убедительного доказательства связи между вакцинацией против данных инфекций и развитием синдрома Кинсбурна [12]. Однако в рассматриваемом нами случае однозначно исключить связь ОМС с вакцинацией мы не можем, как и не можем не принимать во внимание возможность его развития на фоне ЗЧМТ после падения или переносимой затяжной ОРВИ. Вероятно, триггером запуска аутоиммунных процессов было сочетание всех этих факторов.

Учитывая, что развитие ОМС может встречаться при самой разнообразной патологии, необходимо объединение усилий специалистов различного профиля для изучения патогенеза, определения критериев прогноза и разработки оптимальных схем терапии в зависимости от причин заболевания.

## Литература

1. Kinsburne, M. Muoclonic encephalopathy of infants / M. Kinsburne // *J Nevrol Neurosurg and Psychiat.* — 1962. — V. 25. — P. 271 — 276.
2. Cushing, H. The transformation of a malignant paravertebral sympatheticoblastoma into a benign ganglioneuroma / H. Cushing, S.B. Wolbach // *Am J Pathol.* — 1927. — V. 3. — P. 203 — 205.
3. Dyken, P. Dansing eyes, dancing feet infantile poly-myoclonus / P. Dyken, O. Kolar // *Brain.* — 1968. — V. 91. — P. 305 — 320.
4. Bray, P.F. The coincidence of neuroblastoma and acute cerebellar encephalopathy / P.F. Bray [et al.] // *J Pediat.* — 1969. — V. 75. — P. 983 — 990.
5. Cooper, R. Opsoclonus-myoclonusataxia syndrome in neuroblastoma: Histopathologic features — a report from the Children's Cancer Group / R. Cooper [et al.] // *Med and Pediat Oncol.* — 2001. — V. 36. — P. 623 — 629.
6. Fernandez-Alvarez, E. Movement disorders in children / E. Fernandez-Alvarez, J. Aicardi // *ICNA.* — 2001. — P. 177 — 182.
7. Ильина, Е.С. Энцефалопатия Кинсбурна, или синдром опсоклонуса-миоклонуса в детском возрасте / Е.С. Ильина, М.Б. Бобылова // *Лечащий врач.* — 2006. — № 5. — С. 36 — 38.
8. Гусев, Е.И. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни / Е.И. Гусев, Г.С. Бурд, А.С. Никифоров. — М.: Медицина, 1999.



9. Петрухин, А.С. Опсоклонус-миоклонус синдром (обзор) / А.С. Петрухин, Р.Ц. Бембеева, М.В. Самойлова // Журнал неврологии и психиатрии. — 2006. — № 106 (2). — С. 63–66.

10. Филиппов, П.П. Паранеопластические антигены и ранняя диагностика рака / П.П. Филиппов // Соровский образовательный журнал. — 2000. — № 6. — С. 9.

11. Бембеева, Р.Ц. Опсоклонус-миоклонус синдром у детей / Р.Ц. Бембеева, А.С. Петрухин // Журнал неврологии и психиатрии. — 2007. — № 2. — С. 54–58.

12. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013 Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. — 2013. — V. 62, № 4. — 33 p.

#### References

1. Kinsburne M. Muoclonic encephalopathy of infants. J Nevrol Neurosurg and Psychiat. 1962; 25: 271 – 276.

2. Cushing H., Wolbach S.B. The transformation of a malignant paravertebral sympathicoblastoma into a benign ganglioneuroma. Am J Pathol . 1927; 3: 203 – 205

3. Dyken P., Kolar O. Dansing eyes, dancing feet infantile polymyoclonus. Brain 1968. 91: 305 – 320.

4. Bray P.F., Ziter F.A., Lahey M.E., Myers C.G. The coincidence of neuroblastoma and acute cerebellar encephalopathy. J Pediat. 1969;75: 983 – 990.

5. Cooper R., Khakoo Y., Matthay K.K. et al. Opsoclonus-myoclonus ataxia syndrome in neuroblastoma: Histopathologic features – a report from the Childrens CancerGroup. Med and Pediat Oncol. 2001. 36: 623 – 629.

6. Fernandez-Alvarez, E. Movement disorders in children / E. Fernandez-Alvarez, J. Aicardi // ICNA. — 2001. — P. 177 – 182.

7. П'ина Е.С. Lechashhij vrach. 2006;5:36-8 (in Russian).

8. Gusev E.I. Neurological symptoms, syndromes, set of symptoms and disease Guidelines for Physicians. Moscow; 1999 (in Russian).

9. Petruhin A.S. Zhurnal nevrologii i psihiatrii. 2006; 106: 2:63 – 6(in Russian).

10. Filippov P.P. Sorovskij obrazovatel'nyj zhurnal .2000; 6: 9(in Russian).

11. Bembeeva R.C. Zhurnal nevrologii i psihiatrii.-2007;2(in Russian). — P. 54 – 58.

12. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013 Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. -2013,- Vol 62.- №.4, June 14, 33 p.

#### Авторский коллектив:

*Вильниц Алла Ароновна* — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01, факс 8(812)234-96-91, e-mail: vilnitz@mail.ru

*Иозефович Ольга Витальевна* — младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)346-31-42, факс (812)234-96-91, e-mail: olia004@yandex.ru

*Харит Сусанна Михайловна* — руководитель отдела профилактики инфекционных болезней у детей Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор; тел. 8(812)234-57-59, факс 8(812)234-96-91, e-mail: kharit-s@mail.ru