

РАЗДЕЛ 2. РЕВМАТОЛОГИЯ

УДК 616.13-002-053.2

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ КАВАСАКИ В КАРДИОРЕВМАТОЛОГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ ГАУЗ СО «ДГКБ № 11»

Буяло Н.В.

ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница № 11», Екатеринбург

EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH KAWASAKI SYNDROME IN THE CARDIORHEUMATOLOGY DEPARTMENT OF THE CHILDREN'S CITY CLINICAL HOSPITAL № 11

Buyalo N.V.

Children's City Clinical Hospital № 11, Yekaterinburg

E-mail: nat.buyalo@yandex.ru

Аннотация. В статье представлены результаты анализа 33 историй болезни пациентов, пролеченных на базе кардиоревматологического отделения ДГКБ №11 с диагнозом Синдром Кавасаки в период с 2013 по 2020 год. В ходе исследования выявлено, что основные клинические симптомы заболевания, сроки их появления, лабораторные показатели активности процесса, патологические изменения сердечно-сосудистой системы по результатам проведенных функциональных и инструментальных методов исследования соответствуют данным медицинской литературы и критериям диагностики Синдрома Кавасаки. Терапия иммуноглобулином для внутривенного введения в сочетании с ацетилсалициловой кислотой у 72% пациентов проведена до 10 дня от начала болезни. На момент выписки из стационара и при последующем наблюдении не зафиксировано ни одного случая формирования коронарных аневризм, что свидетельствует об адекватности и своевременности проведенного лечения.

Ключевые слова: Синдром Кавасаки, коронарные артерии, коронарные аневризмы, иммуноглобулин для внутривенного введения.

Annotation. The article presents the results of the analysis of 33 case histories of the patients treated at the cardio-rheumatology department of the Children's City Clinical Hospital No. 11 with a diagnosis of Kawasaki syndrome in the period from 2013 to 2020. The study revealed that the main clinical symptoms of the disease, the timing of their appearance, laboratory indicators of the activity of the process, pathological changes in the cardiovascular system according to the results of functional and instrumental research methods correspond to the data of the medical literature

and the criteria for diagnosing Kawasaki Syndrome. Immunoglobulin therapy for intravenous administration in combination with acetylsalicylic acid was performed in 72% of patients before 10 days from the onset of the disease. At the time of discharge from the hospital and during subsequent follow-up, no cases of coronary aneurysms were recorded, which indicates the adequacy and timeliness of the treatment.

Key words: Kawasaki syndrome, coronary arteries, coronary aneurysms, immunoglobulin for intravenous administration.

Введение

Синдром Кавасаки (СК), или слизисто-кожный лимфонулярный синдром, – остро протекающее системное заболевание, характеризующееся морфологически преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, а клинически – лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий [1].

В настоящее время СК признан наиболее частой причиной приобретённых органических заболеваний сердца у детей [3]. Поражение коронарных артерий (КА) вследствие СК – основа для формирования ишемической болезни сердца и основная причина инфаркта миокарда в детском и молодом возрасте [3]. Часто диагностика СК затруднена, так как болезнь может протекать под «масками» других заболеваний [2]. У 25% детей, не получивших адекватную терапию, формируются аневризмы или эктазии (расширения) КА [2]. Назначение иммуноглобулина для внутривенного введения (ИГВВ) до 10 дня болезни снижает риск развития аневризм КА до 3-5%.

Болеют преимущественно дети в возрасте до 5 лет, мальчики болеют в 1,3-1,7 раза чаще. Заболевание наиболее распространено среди народов Азии, чаще встречается в Корее и Японии. Пик заболеваемости приходится на зимне-весенний период.

Точная причина болезни не установлена. Существует теория неидентифицированного инфекционного агента-триггера, который провоцирует развитие иммунного васкулита с особой тропностью к коронарным артериям. В качестве такого агента могут выступать вирусы, а также различные бактерии и их токсины [2].

Клиническая картина СК характеризуется циклическим течением с чередованием 3 стадий. Острая лихорадочная стадия продолжается 1-2 недели, характеризуется фебрильной лихорадкой и яркими клиническими проявлениями болезни. Подострая стадия развивается на 3-5 неделе заболевания. В эту стадию температура нормализуется, появляется шелушение пальцев рук и ног, нарастает тромбоцитоз, формируются аневризмы КА, повышается риск внезапной смерти. Выздоровление – наступает через 6-8 недель от начала заболевания [2].

Диагноз СК выставляется в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями (EULAR/Pres, 2006). К ним относятся – лихорадка длительностью не менее 5 дней в сочетании с 4 из 5 признаков:

1. Изменения дистальных отделов конечностей: отёк, покраснение, шелушение
2. Полиморфная экзантема
3. Двусторонний конъюнктивит

4. Изменения слизистой оболочки полости рта и губ (гиперемия губ и ротоглотки, малиновый/клубничный цвет языка с выраженными сосочками или трещины губ).

5. Шейная лимфаденопатия [1].

Часто не все симптомы представлены одновременно.

Выделяют полный и неполный СК. Диагноз «полный СК» устанавливают при наличии лихорадки и не менее 4 критериев. Если при ЭХО-КГ выявлено поражение КА, то для постановки диагноза достаточно 3-х признаков. При неполном СК возможно меньшее количество критериев при наличии признаков поражения сердца. Неполный СК наиболее часто встречается у детей до 1 года, характеризуется частым формированием аневризм КА.

В острой стадии у половины больных выявляются признаки поражения миокарда, эндокарда, клапанного аппарата, перикарда, коронарных артерий, а также нарушения сердечного ритма и проводимости. Поражение КА является важным диагностическим признаком болезни. Признаки коронарита на эхокардиографии (Эхо-КГ) можно выявить уже на 4-5 день болезни в виде утолщения стенок КА, повышения эхогенности, расширения и извитости КА, неравномерного просвета, неровности внутреннего контура. При неадекватной терапии с 10 дня и до 4-6 недели болезни могут формироваться аневризмы КА с последующим тромбозом или стенозом КА. Может встречаться поражение некоронарных сосудов (брюшная аорта, почечные артерии и др.).

Основным методом лечения является сочетание ИГВВ в дозе 2 г/кг, который вводят путем непрерывной инфузии в первые 7-10 дней заболевания, и терапии ацетилсалициловой кислотой в дозе 30-100 мг/кг/сутки в 4 приема. Улучшение общего состояния и нормализация температуры отмечается через 1-2 суток после введения ИГВВ.

Выздоровление наступает к 6-10 неделе. Летальные исходы составляют 0,1-0,5%. В остром периоде непосредственной причиной смерти является миокардит или аритмия, в подостром периоде – разрыв КА, инфаркт, сердечно-сосудистая недостаточность, в периоде реконвалесценции – инфаркт миокарда [2]. В 3% случаев возможны рецидивы СК, которые чаще развиваются у детей до 3 лет и в случаях поражения сердца при первом эпизоде.

Цель исследования – проанализировать частоту встречаемости основных клинических симптомов СК и сроки их появления, оценить изменения лабораторных показателей и результаты функциональных и инструментальных методов исследования с точки зрения соответствия диагнозу Синдром Кавасаки. Оценить своевременность и адекватность проводимой терапии у пациентов с СК, госпитализированных в кардиоревматологическом отделении (КРО) ГАУЗ ДГКБ №11.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 33 историй болезней пациентов с диагнозом Синдром Кавасаки, находившихся на лечении в кардиоревматологическом отделении круглосуточного стационара ДГКБ №11 за период с 2013 по март 2020 г.

Результаты исследования и их обсуждение

За период с 2013 г. по март 2020 г. было обследовано и пролечено 33 ребёнка с синдромом Кавасаки. На зимний период пришлось 33% обращений, госпитализации в остальные сезоны имели равномерное распределение по 22%. У 22 пациентов (66%) в дебюте заболевания

отмечался катаральный синдром (малопродуктивный кашель, заложенность носа, насморк, гиперемия зева). На 2-5 день болезни в инфекционные стационары (ГКБ № 40 – 22 пациента, ДГКБ № 9 – 4 пациента) с подозрением на инфекционное заболевание (скарлатина, инфекционный мононуклеоз) были госпитализированы 26 пациентов (78%), 6 человек (18%) в педиатрические отделения ДГКБ №11 с предварительным диагнозом ОРВИ, острый аллергоз. Перевод в КРО проводился через несколько дней. На 7-11 день от начала заболевания в КРО поступили 25 пациентов (75%), только 4 ребёнка (12%) переведены в КРО до 7 дня болезни, 3 пациента (9%) позднее 11 дня. Имел место 1 случай госпитализации через 2 месяца от начала заболевания в связи с выявленным на эхокардиографии коронаритом.

Согласно данным медицинской литературы, СК чаще болеют дети раннего возраста. 82 % наших пациентов (n=27) были в возрасте до 6 лет, из них до 1 года – 2 ребёнка (6%). 18 % детей (n=6) – в возрасте от 6 до 10 лет. Соотношение мальчиков и девочек в нашем наблюдении было равным.

Диагноз СК выставлялся в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями.

У 100% детей до начала специфической терапии синдрома Кавасаки наблюдалась фебрильная лихорадка 38,5-40°C (у 85 % длительность лихорадки составила 7-12 дней) без какой-либо динамики на фоне антибактериальной и противовирусной терапии. У всех пациентов отмечалась пятнисто-папулезная сыпь, часто с тенденцией к слиянию, наиболее часто (у 94%) сыпь появлялась в 1-5 сутки болезни. Склерит и катаральный конъюнктивит отмечались у 94 % детей (n=31) преимущественно на 2-5 сутки заболевания. Гиперемия и трещины губ, «малиновый» сосочковый язык наблюдались у 91 % детей (n=30), чаще на 3-7 сутки заболевания. Эритема и плотные отёки кистей и стоп с выраженной болезненностью и ограничением движений наблюдались у 87,8 % детей (n=29) на 2-8 сутки. В дальнейшем на 10-20 сутки от начала болезни у этих пациентов отмечалось крупнопластинчатое шелушение пальцев. Увеличение шейных лимфоузлов от 1,5 до 3 см и выраженная болезненность зафиксированы у 75,7 % детей (n=25) в 1-5 сутки болезни, в половине случаев лимфаденопатия была односторонней локализации. В некоторых случаях перечисленные симптомы появились на 9-11 сутки от начала лихорадки, что привело к поздней постановке диагноза. Частота выявления основных клинических симптомов и сроки их появления представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные клинические признаки Синдрома Кавасаки и сроки их появления от начала заболевания, абс, % (n=33)

Симптомы	Частота выявления	Время появления от начала лихорадки
Полиморфная сыпь	33 (100)	1-5 сутки – 31 (94) 6-8 сутки – 1 (3) 9 сутки – 1 (3)
Катаральный конъюнктивит, склерит	31 (94)	2-5 сутки – 22 (71) 6-8 сутки – 7 (22,5) 11 сутки – 2 (6,5)
Поражение слизистых оболочек рта, «малиновый» язык, хейлит	30 (91)	3-7 сутки – 20 (66,6) 6-8 сутки – 7 (23,4) 9-11 сутки – 3 (10)

Эритема кожи и плотные отёки кистей, стоп	29 (87,8)	2-5 сутки – 18 (62) 6-8 сутки – 7 (24,2) 9-11 сутки – 4 (13,8)
шелушение	29 (87,8)	10- 20 сутки – 29 (100)
Острый негнойный шейный лимфаденит, в том числе односторонняя локализация	25 (75,7)	1-5 сутки – 22 (88) 6-8 сутки – 2 (8)
	12 (48)	11 сутки – 1 (4)

Другие симптомы СК встречались реже. Артралгии, артриты крупных и средних суставов развивались после 5 дня болезни у 57% детей (n=19). Гастро-интестинальный синдром (рвота, разжиженный стул, боли в животе) – отмечался у 48% пациентов (n=16) на 3-4 сутки заболевания. Мочевой синдром был представлен протеинурией до 1 г/л, лейкоцитурией, микрогематурией у 40 % детей (n=13) в острой стадии. Гепатоспленомегалия встречалась у 66 % пациентов (n=22) и сохранялась до 3 недель. У 6% (n=2) наблюдалось нарушение сознания (выраженная заторможенность, вялость, сопор), что потребовало перевода в ОРИТ. Таким образом, у 94% пациентов (n=31) в клинической картине заболевания имели 4 из 5 основных диагностических критерия, что позволило нам диагностировать полную форму СК.

В стационаре ДГКБ №11 всем пациентам проводилось полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Наши пациенты имели характерные для СК изменения лабораторных показателей. Основные результаты лабораторных исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2

Основные лабораторные показатели активности заболевания

Показатель	Значение	Частота выявления абс, %
Лейкоциты, * 10 ⁹ /л	12 – 20	20 (60)
	20 – 36	13 (40)
Гемоглобин, г/л	83 – 110	31 (94)
Тромбоциты, * 10 ⁹ /л	400 – 600	14 (42)
	600 – 800	14 (42)
	800 – 1050	5 (15)
СОЭ, мм/час	35-65 мм/час	33 (100)
АСТ,АЛТ, Ед/л	Повышение в 1,5-6 раз	16 (48)
ЦРБ, мг/л (норма до 5 мг/л)	10 – 50	11 (33)
	50 – 100	9 (27)
	100 – 335	13 (40)
АСЛО, Ед/мл	Повышение в 2-3 раза	2 (6)

Как следует из данных таблицы 2, в 100 % случаев имели место лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение СОЭ и ЦРБ. У 40 % пациентов (n=13) отмечался гиперлейкоцитоз от 20 до 36 тысяч и тромбоцитоз от 600 до 800 тысяч, у 15 % (n=5) – тромбоцитоз от 800 тысяч до 1 млн. У 27% пациентов (n=9) показатели ЦРБ повышались от 50 до 100 мг/л, у 40 % (n=13) – уровень ЦРБ составил от 100 до 335 мг/л. Анемия отмечена в 94 % случаев (n=31). У половины детей отмечался синдром цитолиза.

С целью дифференциальной диагностики бактериальной инфекции у 12 пациентов (36%) проводилось исследование прокальцитонинового теста, при этом в ¼ случаев выявлен высокий риск системной инфекции (результат больше 2 нг/мл), в ¼ случаев – возможна системная инфекция (результат 0,5-2,0 нг/мл). При исследовании гемостаза наиболее часто выявлялись признаки структурно-хронометрической гиперкоагуляции, избыточной тромбинемии, гиперфибриногенемия, повышение ОТФ и Д-димеров, угнетение фибринолиза.

На этапе госпитализации в инфекционных отделениях и в КРО проводился поиск возможного этиологического триггера. Наибольшее количество пациентов было обследовано на наличие герпес-вирусных инфекций. У 36 % детей (n=12) методом ПЦР выявлена активная HHV - 6 типа инфекция, у 6% (n=2) – активная ВЭБ – инфекция. У 12% детей (n= 4) методом ИФА выявлена персистирующая ЦМВ и ВПГ 1,2 типа – инфекции, у 6% (n=2) – персистирующая парвовирусная В19 инфекция, у 10% (n=3) – микоплазменная инфекция. В единичных случаях исключали иерсиниоз, хламидиоз, уреоплазмоз, энтеровирусную инфекцию, токсоплазмоз, описторхоз, токсокароз, клещевой энцефалит. Полученная нами высокая частота выявления герпесвирусной инфекции не противоречит ранее опубликованным в литературе результатам поиска возможного этиологического фактора при БК.

ЭКГ является обязательным диагностическим методом при СК. В наших наблюдениях чаще выявлялись неспецифические изменения процессов реполяризации – низкоамплитудный или сглаженный зубец Т в стандартных и левых грудных отведениях у 60% пациентов (n=20). Только у 4 детей (12%) имел место отрицательный зубец Т, подъём сегмента ST до 1,5 мм во II, V5-V6 отведениях с последующей нормализацией к выписке. Данные изменения соответствовали более значимому патологическому процессу со стороны сердца (миокардит, коронарит). Брадикардия, миграция водителя ритма (МВР) отмечены у 4 пациентов (12%), переходящая атриовентрикулярная блокада (АВБ) 1 степени – у 2 пациентов (6%). При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ наиболее часто выявлялась МВР без значимых отклонений среднесуточной ЧСС. Синусовая тахикардия в острой стадии у большинства пациентов была обусловлена лихорадкой и купировалась после нормализации температуры.

Эхокардиография является достаточно информативным неинвазивным методом исследования, позволяющим оценить состояние миокарда, перикарда, клапанов и коронарных артерий. Обследование проводилось всем детям в 1-е сутки госпитализации в КРО с последующим контролем через неделю и перед выпиской. В острой стадии заболевания выявлялись следующие изменения: незначительное расширение корня аорты – у 24% (n=8), умеренное снижение сократительной способности левого желудочка (ФВ=52-60%) – у 21% (n=7), умеренное расширение полости левого желудочка – у 27% (n=9), экссудативный перикардит – у 1 ребенка (3%), неэкссудативный перикардит – у 2 человек (6%).

Поражение КА было представлено дилатацией устья КА у 18 % пациентов (n=6) и сочетанием дилатации КА с яркостью и уплотнением стенок – у 12% пациентов (n=4). Таким образом, больше половины наших пациентов имели отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы, коронарит выявлен у 30 % (n=10).

В остром и подостром периодах заболевания проводился контроль Эхо-КГ и консультация кардиохирурга на базе ДКХО СОКБ № 1. Аневризмы КА не были выявлены ни у одного ребенка, в 1 случае диагностирована аномалия развития ЛКА с расширением устья (за счет отхождения 2 сосудов).

При проведении ультразвукового исследования плевральных полостей и органов брюшной полости у 3 детей (9%) диагностированы полисерозиты (асцит, плеврит, перикардит), у 1 пациента (3%) – изолированный экссудативный плеврит. Гепатоспленомегалия выявлялась у 21 ребенка (63%).

Лечение наших пациентов проводилось в соответствии с имеющимися Федеральными клиническими рекомендациями и включало терапию ИГВВ и назначение ацетилсалициловой кислоты. ИГВВ в дозе 2 г/кг путем непрерывной инфузии получили 100% пациентов, из них 24 пациента (72%) получили лечение до 10 дня от начала заболевания, 6 пациентов (18%) – на 11-13 день болезни, 1 ребенок – на 17-й день. 1 ребёнку терапию ВВИГ провели через 2 месяца в связи с выявленным коронаритом. 1 пациент получил повторный курс ИГВВ через 2 недели после 1 курса в связи с рецидивом болезни.

У большинства пациентов после инфузии ИГВВ в течение суток снижалась температура, улучшалось общее самочувствие. У 25% детей (n=8) после окончания лихорадочного периода отмечался недлительный субфебрилитет. У 20 % пациентов (n=7) имели место повторные эпизоды лихорадки, из них у 1 пациента диагностирован рецидив болезни через 10 дней после стабилизации состояния, у другого пациента лихорадка возобновилась на следующий день после курса ВВИГ (резистентность к терапии). У 5 пациентов причиной повторной волны явилась реинфекция (ОРВИ).

Ацетилсалициловую кислоту получали все пациенты, в остром периоде доза составляла 30-50 мг/кг/сутки. Через 72 часа после нормализации температуры дозу снижали до 3,5-5 мг/кг/сутки, пациенты продолжали получать препарат в течение 8 недель.

До госпитализации в КРО ДГКБ №11 66% пациентов (n=22) получали противовирусную терапию (ацикловир) и 90% (n=30) – антибактериальную терапию. На этапе лечения в КРО 60% пациентов (n=20) также получали противовирусную терапию (ацикловир в/в, валцикловир) – в связи с выявляемой активной герпесвирусной инфекцией, 72% (n=24) получали антибактериальную терапию в первые дни госпитализации до купирования признаков бактериальной инфекции.

При выписке из стационара всем пациентам было рекомендовано наблюдение кардиолога и ревматолога в ГДКЦ. На 2020-2021 год на учете в кардиоцентре состоят 52% пациентов (n=17), еще 30 % (n=10) – наблюдались ранее на протяжении от 1 года до 5 лет после дебюта заболевания. По данным амбулаторных карт значимых отклонений в лабораторных показателях, а также в картине ЭКГ и Эхо-КГ за период наблюдения у наших пациентов не отмечено. Не выявлено ни одного случая рецидивов СК и формирования аневризм КА.

Выводы

1. Обследование и лечение пациентов с СК в КРО ДГКБ №11 проводится согласно Федеральным Клиническим Рекомендациям по синдрому Kawasaki.
2. Клиническая картина заболевания, сроки появления основных симптомов, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования в целом соответствуют описанию СК в медицинской литературе и критериям диагностики СК.
3. Терапию ИГВВ в рекомендуемой дозе 2 г/кг до 10 дня болезни получили 72 % наших пациентов, что свидетельствует о своевременной постановке диагноза СК у большинства пациентов, имеющейся настороженности у врачей-инфекционистов и педиатров в отношении СК.
4. Своевременная и адекватная терапия ИГВВ приводит к быстрому купированию основных симптомов заболевания, включая симптомы поражения сердечно-сосудистой системы, улучшению общего самочувствия, нормализации лабораторных показателей. Все наши пациенты выписаны домой в удовлетворительном состоянии.
5. В проведенном исследовании не зафиксировано ни одного случая формирования КА и тромбозов на стационарном этапе и при последующем наблюдении в ДГКРЦ. 2 пациентам после выздоровления проведена коронарография на базе ДКХО СОКБ № 1 – патологии не выявлено.

Список литературы

1. Баранов А.А. Детская ревматология. Атлас / А.А. Баранов, Е.И.Алексеева.– М.: ПедиатрЪ, 2015. – 384 с.
2. Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г. и др. Клиника, диагностика и лечение синдрома Kawasaki. Клинические рекомендации. – М.: Первый МГМУ, 2012: 62 с.
3. Лыскина Г.А. Иммуный глобулин для внутривенного введения: анализ результатов лечения 190 больных с синдромом Kawasaki/ Ширинская О.Г., Нескородова К.А., Леонтьева А.А., Виноградова О.И.// Педиатрия-2015 – том 94 – №2-С 42–47.