

УДК 616.13-002-053.2-08

**О.М. Муквіч, А.М. Мацкевич,
О.А. Бельська, Т.А. Людвік, Л.Б. Петренко**

Хвороба Кавасаки: особливості клінічної симптоматики та лікування

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):137-141; doi 10.15574/SP.2017.85.137

Проаналізовано дані літератури щодо верифікації діагнозу та лікування системного васкуліту — хвороби Кавасаки (ХК) у дітей раннього віку. Наведено особливості клінічної симптоматики, діагностичного пошуку, лікування та катамнестичного спостереження дитини трьох років з відсутністю повного набору «класичних» критеріїв ХК.

Ключові слова: синдром Кавасаки, діти, васкуліт, коронарит.

Kawasaki disease: clinical symptoms and treatment

E.N. Mukvich, A.N. Matskevych, O.A. Belskaya, T.A. Ludvik, L.B. Petrenko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

In this article the literature data on diagnosis verification and treatment of systemic vasculitis — Kawasaki disease (KD) in infants are analyzed. Features of clinical symptoms, diagnostics, treatment and follow-up of the 3-year child with the lack of a complete set of «classical» criteria of KD are given.

Key words: Kawasaki disease, children, vasculitis, coronaritis.

Болезнь Кавасаки: особенности клинической симптоматики и лечения

E.N. Mukvich, A.N. Matskevych, O.A. Belskaya, T.A. Ludvik, L.B. Petrenko

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

В статье проанализированы данные литературы относительно верификации диагноза и лечения системного васкулита — болезни Кавасаки (БК) у детей раннего возраста. Представлены особенности клинической симптоматики, диагностического поиска, лечения и катамнестического наблюдения ребенка трех лет с отсутствием полного набора «классических» критериев БК.

Ключевые слова: синдром Кавасаки, дети, васкулит, коронарит.

Хвороба Кавасаки («системний васкуліт Кавасаки», «синдром Кавасаки», «слизово-шкірнолімфонодулярний синдром»), код за МКХ-10 — М30.3, — системне захворювання з гострим перебігом, яке характеризується переважним ураженням середніх та малих артерій з розвитком деструктивно-проліферативного васкуліту з можливим ураженням коронарних та інших вісцеральних артерій з розвитком аневризм, що є провідною причиною набутих вад серця [1,2]. Хвороба Кавасаки все частіше визнається проблемою в усьому світі і займає одне з перших місць за частотою васкулітів у дітей, входить у п'ятірку найбільш частих причин лихоманок неясного генезу у дітей різних рас. За даними статистики, 138 випадків ХК припадає на 100 000 дітей до п'яти років у Японії, 17 на 100 000 — у США, 8 на 100 000 — у Великобританії, 17,6 на 100 000 — у Італії, переважно у хлопчиків (1,5:1).

Захворювання вперше описане в Японії педіатром Т. Кавасаки, який у січні 1961 р. спостерігав хлопчика чотирьох років із тривалою лихоманкою нез'ясованої етіології.

На сьогодні реальна частота ХК в Україні невідома через недооціненість проблеми та недостатню діагностику хвороби. Незважаючи на те, що ХК діагностується все частіше, проте

нерідко в пізні терміни, внаслідок чого лікування призначається несвоєчасно і не завжди адекватно.

Близько 90–95% хворих становлять діти віком до 10 років, у тому числі 85–90% — пацієнти молодше 5 років. Найчастіше хворіють немовлята 9–11 місяців. Пік захворюваності припадає на зимово-весняний період.

Етіологія синдрому Кавасаки залишається остаточно не з'ясованою. Наявність сезонних випадків та епідемічних спалахів не виключає інфекційний генез ХК. Припускається, що мікроорганізми бактеріального походження (стафілококи, стрептококи) слугують тригерами васкуліту із тропністю до ендотелію коронарних судин. Центральну роль у розвитку ХК відіграють імунні механізми. У хворих із синдромом Кавасаки спостерігають підвищену активність імунної системи, а в гостру фазу захворювання виявляють високі концентрації прозапальних цитокінів та хемокінів, зокрема фактора некрозу пухлин α , інтерлейкінів 1, 6, 8. Специфічних вірусів або бактеріальних збудників, що викликають дане захворювання, та передачі ХК від дитини до дитини не визначено. Не доведена і роль генетичних факторів [3].

Хвороба Кавасаки не має специфічного діагностичного тесту або патогномонічних клініч-

них ознак. Для допомоги практичним лікарям створено клінічні критерії, які включають підвищення температури протягом п'яти днів і більше і, принаймні, чотири з наступних симптомів [4]:

- 1) негнійний кон'юнктивіт або склерит;
- 2) ураження слизових ротової порожнини — «малиновий язик», хейліт, гіперемія, сухість та тріщини губ;
- 3) набряк рук та стоп і/або їх лущення в період одужання;
- 4) поліморфний висип;
- 5) гострий шийний лімфаденіт більше 1,5 см у діаметрі.

Характерною клінічною ознакою у грудних дітей може бути почервоніння та ущільнення місця ін'єкції БЦЖ, але ця ознака не була внесена до списку обов'язкових, тому що в США немає масової вакцинації БЦЖ.

Описані вище клінічні прояви ХК дозволяють поставити діагноз у типових випадках вже на 3–8-й день хвороби. Пізня діагностика у частини дітей пов'язана з тим, що лихоманка і симптоми ХК поєднуються з іншими проявами. Так, у серії спостережень ХК блювота була відзначена у 44% хворих, діарея — у 26%, болі в животі — у 18%, кашель — у 28%, риніт — у 19%, артралгії — у 15%. Один або більше шлунково-кишкових синдромів зареєстровано майже у 61% хворих, а респіраторних симптомів — у 35%, у 0,16% — міокардит, у 0,09% — тахіаритмія [4].

У більшості дітей спостерігається підгостра фаза (11–30 днів), коли може зберігатися збудливість, лихоманка, хоча інші клінічні симптоми поступово зникають, а висип і гіперемія шкіри змінюються лущенням. Протягом наступного місяця дитина одужує при нормалізації більшості клінічних параметрів, за винятком запальних змін судин, які можуть стати причиною формування аневризм у подальшому.

Одна з проблем надійності діагнозу полягає в тому, що прояви ХК можуть виникати послідовно, тому ранні прояви, наприклад висипка, батьками та лікарем реєструються не завжди, а ознака, яка є найбільш характерною та часто діагностується — лущення шкіри, з'являється лише в підгострій стадії, коли вже можуть мати місце ускладнення з боку серця. Зміни судин у хворих (не обов'язково тільки коронарних) у гострому періоді мають характер периваскуліту або васкуліту капілярів, артеріол і венул, а також запалення інтими середніх і великих артерій. У підгострому періоді вже можна спо-

стерігати розширення артерій, аневризми, тромби, стеноз артерій середнього розміру, панваскуліт і набряк судинної стінки. Надалі запальні явища в судинах зменшуються, невеликі розширення піддаються зворотному розвитку, але частина аневризм залишається, що є загрозливим фактором виникнення тромбозу й інфаркту міокарда.

При ехокардіографічному дослідженні (ЕхоКГ) візуалізуються: рідина в порожнині перикарда, аневризми, дилатація коронарних судин, потовщення стінок коронарних артерій, нерівні контури, тромбоз коронарних артерій. При тромбозі коронарних артерій відзначається порушення глобальної та локальної систолічної функції шлуночків серця внаслідок ішемії міокарда, зниження насосної функції серця та інших параметрів гемодинаміки, що призводять до розвитку недостатності кровообігу.

Зміни на електрокардіограмі (ЕКГ) у гострій фазі зводяться до збільшення інтервалу PR, зниження вольтажу комплексу QRS, сплюснення зубця T, змін сегмента ST. Ішемічні зміни виникають пізніше, у підгострій фазі, в результаті тромбозу аневризм коронарних артерій. Ускладнення ХК, крім типових уражень коронарних артерій і їх тромбозу з інфарктом міокарда та порушень ритму серця, можуть розвиватись з різною частотою, серед них: водянка жовчного міхура, гепатит, панкреатит, міозит, перикардит і міокардит, нейросенсорна глухота.

Складною та дискусійною проблемою залишається діагностика та своєчасне лікування атипичного, неповного синдрому Кавасакі. Статистичні дані по частоті неповної ХК відсутні [4]. Діагностика неповної ХК займає більше часу, що зумовлює несвоєчасність адекватного лікування і може призвести до більш важких і частих ускладнень з боку серцевосудинної системи (ССС). Неповний синдром Кавасакі характеризується тим, що у дитини з лихоманкою більше п'яти днів діагностується менше чотирьох «класичних» критеріїв хвороби.

Професор Г. Гедике та група німецьких вчених з Берлінського університету запропонували алгоритм ведення дітей з неповним синдромом Кавасакі [6]. Зокрема за наявності у дитини лихоманки більше п'яти днів і не менше двох основних клінічних критеріїв ХК та інших клінічних симптомів, які не суперечать ХК, проводять лабораторні дослідження (ШОЕ, СРБ). Якщо характерні лабораторні зміни не знайдені, дитині проводять повторні дослідження, тільки за умови збереження лихоманки.

Ексудативний кон'юнктивіт або фарингіт, бульозну і везикулярну висипку, генералізовану лімфаденопатію слід вважати симптомами, які суперечать ХК, та за їх наявності подумати про альтернативний діагноз.

Якщо клінічні прояви не суперечать ХК і підвищений рівень СРБ ≤ 3 мг/л, підвищене ШОЕ ≤ 40 мм/год, аналізують інші лабораторні дані (рівень сироваткового альбуміну, трансаміназ, загальний аналіз крові, сечі) та додаткові лабораторні критерії: лейкоцитоз $\leq 15 \times 10^9$ /л, в сечі — лейкоцитів > 10 в полі зору. При виявленні характерних для ХК лабораторних змін призначають ЕхоКГ, а лікування починають до отримання результатів ЕхоКГ. Якщо зазначені лабораторні показники не змінені, лікування призначають тільки при виявленні характерних змін при ЕхоКГ.

Зважаючи на те, що у дітей раннього віку часто зустрічається неповний набір клінічних симптомів і у них найбільш високий ризик ускладнень з боку ССС, пацієнтам перших шести місяців життя з лихоманкою, що триває понад 5–7 днів, показано лабораторне обстеження, а за наявності ознак системного запалення необхідно виконати ЕхоКГ навіть за відсутності інших клінічних ознак ХК.

Ураховуючи широкий спектр клінічної симптоматики ХК, диференційна діагностика досить складна: вірусні, стрептококові та стафілококові інфекції, скарлатина, рикетсіоз, лептоспіроз, аутоімунні захворювання, непластичні процеси тощо. Однак, незважаючи на цей широкий спектр діагностичного пошуку, треба пам'ятати про існування ХК. Вчасно встановлений діагноз та адекватна терапія є запорукою оптимального результату та попередження ураження коронарних судин у цього контингенту дітей.

Препаратом вибору на початку лікування є внутрішньовенне введення людського імуноглобуліну (ВВЛІГ) 2 г/кг у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою по 30–50 мг/кг/добу на 4 дні, з наступним зниженням дози по 2–5 мг/кг/добу, що дозволяє знизити ймовірність виникнення аневризми коронарної артерії з 20,0% до 4,0% за умови початку терапії у перші 10 днів хвороби. Ефект ВВЛІГ проявляється у зниженні температури протягом 48–72 год. і зменшенні ризику виникнення аномалій коронарних артерій. За відсутності відповіді на терапію ВВЛІГ можливе призначення глюкокортикоїдів (ГК). Деякі публікації описують ефективність такого методу, проте

доцільність призначення ГК не доведена та потребує, на наш погляд, персоніфікованого підходу. Збереження лихоманки може свідчити про резистентний до ВВЛІГ синдром Кавасакі, що потребує повторного призначення ВВЛІГ разом із ГК, деякі автори рекомендують використання інфліксимабу — високоафінних нейтралізуючих мишачих моноклональних антитіл до фактору некрозу пухлин альфа (ФНП- α) [5].

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) установи. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дитини.

Наводимо *клінічний випадок ХК у хлопчика М.*, 3 років, який спостерігався у відділенні хвороб сполучної тканини у дітей ДУ «Інститут ПАГ НАМН України». Дитина переведена з міської дитячої клініки на 14-у добу захворювання для уточнення діагнозу та визначення тактики терапії з діагнозом «Лихоманка неясного генезу». Скарги при госпіталізації на підвищення температури тіла до фебрильних цифр, блювоту, зниження апетиту, млявість, сонливість, негативізм, збудливість. Дитина від 1-ї вагітності, 1-х фізіологічних пологів з масою при народженні 3500,0. Грудне вигодовування до року, дитячими інфекціями не хворів, харчову та медикаментозну алергію батьки заперечують. З 2-х років відвідує дитячий садок, часто хворіє на ГРІ, бронхіти, отити.

На початку хвороби у дитини відмічено почервоніння очей («очі, як у кроля») без виділень, діагностовано негнійний кон'юнктивіт, світлобоязнь, через чотири доби підвищилась температура до $38,5^{\circ}\text{C}$, з'явилися періодична блювота, болі в животі, затримка випорожнення, з приводу чого дитину госпіталізовано. ЛОР-лікарем діагностовано катаральний отит, проводилась антибактеріальна, інфузійна дезінтоксикаційна терапія. На фоні проведеної терапії стан дитини не поліпшився: утримувалась лихоманка до $38,3$ – $37,8^{\circ}\text{C}$, періодична блювота, млявість, сонливість, при лабораторному обстеженні: лейкоцитоз $32,1 \times 10^9$ /л; ШОЕ 30 мм/год, СРБ 9,12 мг/л.

На момент госпіталізації стан дитини середньої важкості. Температура тіла $38,2^{\circ}\text{C}$. Хлопчик астеничної тілобудови, зниженого харчування, інтоксикований. Збуджений, плаксивий, негативно та агресивно реагує на огляд. Шкіра та видимі слизові чисті, бліді, на долонях пальмарна еритема. Язик обкладений

білим нальотом. Зів гіперемований, гіпертрофія та рихлість мигдаликів II ст., хейліт, губи гіперемовані, сухі, потріскані. Над легенями дихання з жорстким відтінком. Перкуторно межі серця в рамках фізіологічних стандартів. Тони серця звучні, аритмічні, тахікардія, ЧСС 100–110 уд/хв, м'який систолічний шум. Живіт м'який, болісний в епігастрії при глибокій пальпації, затримка випорожнень до трьох днів. На висоті лихоманки періодична блювота.

У клініці було визначено спектр діагностичних обстежень для проведення диференційної діагностики із сепсисом, дебютом системних хвороб сполучної тканини, онкогематологічними та лімфопроліферативними процесами. Проведені наступні обстеження:

- загальний аналіз крові: Нв 96 г/л, лейкоцити до $26,6 \times 10^9$ /л, тромбоцити $469-637 \times 10^9$ /л, ШОЕ 23–40 мм/год; СРБ 9,12 мг/л ($N < 5$); ANA 2,2 S/CO ($> 1,1$ позитивний); прокальцитонін $< 0,05$ ($N < 0,1$); посів крові – росту немає; ПЦР EBV, CMV – негативний; ВІЛ – негативний; DNA *Myc. tuberculosis* – негативний;
- ЕКГ: синусова тахікардія, ЧСС 110 уд/хв, нормальне положення електричної осі серця, помірні обмінні зміни в міокарді.
- ЕхоКГ: порожнини серця не збільшені, структура і функція клапанів не порушена, скоротливість міокарда добра.
- УЗД органів черевної порожнини: ознаки реактивних змін паренхіми печінки, підшлункової залози, помірної гепатоспленомегалії, збільшення мезентеріальних лімфатичних вузлів.
- стерильна пункція, МРТ головного мозку, КТ органів грудної, черевної порожнини та малого тазу – патологічних змін не виявлено.

Враховуючи наявність у дитини фебрильної лихоманки протягом двох тижнів без відповіді на антибактеріальну терапію (фортум, ванкоміцин, меронем) та НПЗП (нурофен), ураження слизових (хейліт, склерит), фарингит, тонзиліт, лімфаденопатії (шийних, мезентеріальних, за-

черевних лімфатичних вузлів), лабораторних змін (підвищення ШОЕ до 40 мм/год, лейкоцитоз $32,1-20,5 \times 10^9$ /л; тромбоцитоз $469-637 \times 10^9$ /л; зниження гемоглобіну 96 г/л; підвищення СРБ до 10,7, ЦІК 0,035 г/л), встановлено діагноз: «Хвороба Кавасакі» та призначено ВВЛІГ 1 г/кг внутрішньовенно краплинно протягом 12 годин, після введення якого вже через 12 годин відмічено позитивну динаміку: хлопчик адекватно реагував на огляд, температура тіла знизилась до нормальних цифр, у динаміці нормалізувались лабораторні показники. Призначено коротким курсом ГК терапію в дозі 1 мг/кг у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою за стандартною схемою. Великопластинчатє лущення долонь з'явилося у дитини тільки на третьому тижні від початку захворювання, що підтверджувало діагноз, але вже не мало вирішального значення для визначення терапевтичної тактики. Надалі дитина продовжувала спостерігатись педіатром та дитячим кардіологом з проведенням ЕхоКГ, при черговому проведенні якого через шість місяців від початку хвороби виявлено потовщення стінок коронарних судин.

Висновки

Таким чином, особливістю представленого випадку синдрому Кавасакі є наявність у дитини з тривалою лихоманкою без відповіді на антибактеріальну терапію чотирьох основних (склерит, хейліт, лущення подушечок пальців рук та стоп, шийний лімфаденіт) та малих критеріїв ХК (абдомінальний больовий синдром, затримка випорожнення, отит у дитини з лейкоцитозом, тромбоцитозом, високим рівнем ШОЕ, СРБ) за відсутності набряку кистей рук та стоп і поліморфного висипу на шкірі. Досить специфічною була позитивна відповідь на введення ВВЛІГ протягом 12 годин (нормалізація клінічної картини та зниження показників лабораторної активності), що може слугувати додатковим критерієм у складних для діагностики випадках.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берман Р.Э., Клигман Р.М., Дженсон Х.Б. Педиатрия по Нельсону: в 5 т. — 17-е изд., доп. и перераб. пер. с англ. — Москва: МИА, 2009.
2. Гедике Г. Болезнь Kawasaki — новые данные. / Г. Гедике, П.Д. Хотам, Б. Хайндинг // Вопросы современной педиатрии. — 2010. — Т.9, №1. — С.104—114.
3. Chiew-Yee Y. An atypical presentation of Kawasaki disease: a 10-year-old boy with acute exudative tonsillitis and bilateral cervical lymphadenitis [Electronic resource] / Y. Chiew-Yee, L. Lung-Huang, W. Nan-Koong // Clinics (Sao Paulo). — 2012. — Vol.67(6). — P.689-92. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3370327/>
4. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version // JCS Joint Working Group Circ. J. — 2014. — Vol.78 (10). — P.2521—62.
5. Jeong J.Y. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease / J.Y. Jeong // Korean J. Pediatr. — 2012. — P.83—86.
6. Kawasaki Disease: A Case Report in Extreme of Pediatrics / A. Kara, T. Hasan [et al.] // Infectious Diseases in Clinical Practice. — 2006. — Vol.14 (5). — P.333—334.
7. Uehara R. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States / R. Uehara, E.D. Belay // J. Epidemiol. — 2012. — Vol.22(2). — P.79—85.

Сведения об авторах:

Муквич Елена Николаевна — д.мед.н., гл.н.сопр. отделения болезней соединительной ткани у детей ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (+38044) 483-61-75.

Мацкевич А. Н. — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Бельская Елена Альбертовна — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Людвик Татьяна Анатольевна — к.мед.н., ст.н.с. отделения медицинских проблем здорового ребенка и преморбидных состояний ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-61-75.

Петренко Л.Б. — ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 15.03.2017 г.

НОВОСТИ

Педиатры впервые высказались о тату и пирсинге

В своем первом клиническом отчете о татуировках, пирсинге и шрамировании Американская академия педиатрии (ААР) предлагает рекомендации врачам и родителям о разговоре с подростками по поводу их все более распространенном стремлении к боди-арту.

Около половины людей в возрасте от 18 до 30 лет уже имеют на своем теле пирсинг, татуировку или искусственный шрам, сказала Кора Брейнер (Cori Breuner), доктор медицины, педиатр Детской больницы Сиэтла, председатель комитета ААР по подростковой медицине, который и подготовил отчет.

Врачи и родители при общении должны подчеркнуть, что татуировки довольно постоянны, и удаление их может быть болезненным и дорогостоящим, говорится в докладе. Лазерное удаление, которое обычно не покрывается медстраховками, может стоить до 600 долларов за татуировку в 4 кв.см, сказала д-р Брейнер.

Осложнения встречаются редко, но молодые люди, намеренные сделать татуировку или пирсинг, должны быть в курсе необходимости прививок, особенно против столбняка и гепатита В, говорится в докладе. Также подростки, по медицинским причинам принимающие иммунодепрессанты, должны знать, что эти препараты могут влиять на процесс заживления после татуировки или пирсинга.

Однако и врачи, и родители должны разъяснять несовершеннолетним возможные негативные последствия. Чаще всего встречаются гнойные осложнения в местах прокола или участке, обработанном плохо обеззараженной иглой. Актуальной остается тема передачи гемотрансмиссивных инфекций, включая гепатиты В и С, а также ВИЧ.

Реже педиатрам приходится сталкиваться с аллергическими реакциями на конкретные виды красок или изделий для пирсинга, а также образование келоидных рубцов на месте вмешательства, в том числе после попыток удаления неудачных или потерявших актуальность татуировок.

Совместно с подростками необходимо составлять перечни плюсов и минусов от возможной модификации тела, чтобы принимаемое решение было взвешенным и информированным. Также необходимо разъяснять, что специалисты по пирсингу и тату должны иметь соответствующие лицензии и на свою деятельность, и на свое оборудование, и на краски, и на прочие используемые в работе материалы.

Юношам и девушкам, решившим сделать татуировку, имеет смысл предложить сначала нанести на кожу временный аналог, выполненный хной. Также необходимо в обязательном порядке объяснить, что некоторые виды красок и украшения для пирсинга не совместимы с магнитно-резонансной томографией, так как могут содержать ферромагнетики.

В документе отдельно подчеркивается необходимость разъяснения и социальных последствий татуировок и пирсинга, особенно в вопросах трудоустройства, для некоторых специальностей такие модификации тела считаются неприемлемыми. Некоторые сюжеты татуировок могут стать источником проблем в случае контакта с криминальными сообществами.

ААР надеется, что изданные рекомендации смогут помочь и врачам, и родителям, и подросткам, и представителям индустрии украшения тела.

Источник: <http://www.03satka74.ru/news.php?readmore=93>