

В.В. Шпрах, Ж.В. Сурикова, Л.В. Брегель

СИНДРОМЫ НАРКОЛЕПСИИ И МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТА В РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ (КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ)

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (Иркутск)
ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (Иркутск)

Представлено описание клинического наблюдения 2 детей с болезнью Kawasaki в возрасте 4 и 6 лет, у которых наряду с кардиальными симптомами имелись симптомы поражения нервной системы в виде синдрома нарколепсии и менингоэнцефалита. При проведении МРТ-ангиографии головного мозга у ребёнка с синдромом нарколепсии обнаружены признаки васкулита сифонов внутренних сонных артерий с обеих сторон. У ребенка с синдромом менингоэнцефалита при проведении МСКТ головного мозга были обнаружены признаки сосудистой энцефалопатии. На фоне лечения отмечался значительный регресс неврологических симптомов у обоих детей. Данные случаи интересны тем, что симптомы поражения нервной системы наряду с кардиальными симптомами были значительно выражены, а диагноз церебрального васкулита был подтвержден данными нейровизуализации. Случаи поражения нервной системы при болезни Kawasaki встречаются редко, в литературе мало данных о неврологических синдромах при данном заболевании, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: болезнь Kawasaki, системный васкулит, поражение нервной системы, синдром нарколепсии, менингоэнцефалит

SYNDROMES OF NARCOLEPSY AND MENINGOENCEPHALITIS IN THE EARLY STAGE OF KAWASAKI DISEASE (CLINICAL CASES)

V.V. Shprakh, Zh.V. Surikova, L.V. Bregel

*Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk
Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk*

The article presents the description of the clinical follow-up of two children of 4 and 6 years with Kawasaki disease who along with cardiac complications had symptoms of the nervous system damage in the form of the syndrome of narcolepsy and meningoencephalitis. While conducting MRI-angiography of the brain of patient with the syndrome of narcolepsy the signs of vasculitis of siphon internal carotid arteries on both sides were discovered. While conducting MSCT of the brain of the child with the meningoencephalitis syndrome the signs of vascular encephalopathy were found. A significant regression of neurological symptoms was observed during the treatment in both children. These cases are interesting because the symptoms of the nervous system damage along with cardiac complications were significantly expressed and the diagnosis of cerebral vasculitis was confirmed by neuroimaging. Cases of the nervous system damage at Kawasaki disease are rare, the literature has little data about the neurological syndromes in this disease, that requires further research in this direction.

Key words: Kawasaki disease, systemic vasculitis, nervous system damage, syndrome of narcolepsy, meningoencephalitis

Болезнь Kawasaki – острый системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением артерий мелкого и среднего калибра, возникающий преимущественно у детей раннего возраста. Во время острой атаки заболевания наблюдается лихорадка, катаральные изменения слизистых полости рта, хейлит, глоссит, негнойный шейный лимфаденит, двухсторонний катаральный конъюнктивит, может появиться транзиторная сыпь на коже, припухлость и шелушение ладней и стоп. У 12,5–50 % больных развивается поражение коронарных артерий, которое может осложниться коронарным тромбозом.

Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается в Японии, ежегодно составляя 238 случаев на 100000 детей в возрасте младше 5 лет, что в 10 раз выше, чем в Европе, и в 5 раз выше, чем в США [3]. В России заболевание до сих пор недостаточно известно широкому кругу врачей и зачастую остается недиагностированным, проходя под маской более распространенных заболеваний, чаще – инфекционных. В Иркутской области показатель заболеваемости составляет 6,6 случая на 100000 детского населения в год.

Большинство исследований болезни Kawasaki направлены на изучение поражения сердца. Однако,

по данным зарубежной литературы, регулярно регистрируются случаи поражения других органов и систем, в частности, нервной системы. Описаны случаи асептических менингитов: по данным японских исследований, последние встречаются у 1,1 % детей с болезнью Kawasaki [9]. По данным S. Nadeu (2002), асептический менингит является наиболее частым неврологическим осложнением болезни Kawasaki и наблюдается у 5 % больных. Реже встречаются менингоэнцефалиты [9, 11, 13], ишемические поражения головного мозга [11], мозжечковые расстройства [14], эпилептические припадки [12], невриты лицевого нерва [13, 14], сенсоневральная тугоухость [1, 2, 14], а также поведенческие расстройства [6]. Также зарегистрировано несколько случаев геморрагических инсультов у детей с болезнью Kawasaki, связанных с разрывом аневризм церебральных артерий и подтвержденных нейровизуализационными исследованиями с применением ангиографии [10].

Неврологические осложнения наблюдаются как в раннюю, так и в позднюю (хроническую) стадию заболевания [6]. В отечественных литературных источниках сообщения о поражении нервной системы при болезни Kawasaki крайне малочисленны.

Приводим собственное наблюдение двух детей с поражением нервной системы в ранней стадии болезни Кавасаки. Участие в исследовании сопровождалось обязательным подписанием протокола добровольного информированного согласия родителями пациентов.

Больная К., 4 года, русская. Поступила в Иркутскую государственную областную детскую клиническую больницу в марте 2012 г. с диагнозом: системный васкулит Кавасаки, ранняя стадия, подострая фаза. Проведено углубленное общее и неврологическое обследование, в т.ч. МРТ головного мозга с ангиографией, электроэнцефалография, анализ cerebrospinalной жидкости.

Анамнез заболевания. В феврале 2012 г. перенесла острую респираторную вирусную инфекцию с катаральными изменениями со стороны верхних дыхательных путей. Несмотря на проводимое лечение противовирусными и нестероидными противовоспалительными препаратами, сохранялась лихорадка до 38 °С, в гематологическом анализе отмечался умеренный лейкоцитоз – $13,3 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз – 378×10^6 /л, ускорение СОЭ – 41 мм/час. Была госпитализирована в ЛОР-отделение городской детской больницы по месту жительства с диагнозом: острый двухсторонний гайморит, острый двухсторонний катаральный средний отит, острый тонзиллит. При выписке сохранялись изменения в анализе крови: число тромбоцитов – 630×10^9 /л, СОЭ – 27 мм/час. С этого времени родителями была отмечена выраженная потливость, «пятнистость» кожи и частые внезапные эпизоды засыпания ребенка в дневное время. При аускультации сердца участковым педиатром был выявлен систолический шум на верхушке сердца, девочка направлена к кардиологу и госпитализирована в ревматологическое отделение Иркутской государственной областной детской клинической больницы.

Анамнез жизни. Родилась от первой беременности, срочных родов. Оценка по шкале Апгар – 9–10 баллов. Период адаптации без особенностей. Развивалась согласно возрасту. В 9 месяцев перенесла острую кишечную инфекцию. В 2 года перенесла сотрясение головного мозга, лечилась амбулаторно у невролога, принимала диакарб, аспаркам, пантогам; в отдаленном периоде неврологической симптоматики не отмечалось. Посещает детский сад. Нервно-психическое развитие по возрасту.

При поступлении в ревматологическое отделение ИГОДКБ: рост 98 см, вес 13 кг. Отмечалась бледность и мраморность кожных покровов, выраженный диффузный гипергидроз. Грудная клетка не деформирована. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет.

ЧДД – 26 в мин. Тоны сердца ритмичные, ЧСС – 110 в мин. Систолический шум во II–III межреберье по левому краю грудины. Границы сердечной тупости не расширены. Живот при пальпации мягкий, безболезненный; печень + 1 см. Стул, диурез в пределах физиологической нормы. Активность ребенка была обычной, но регистрировались эпизоды внезапного засыпания продолжительностью от 15 минут до 1 часа. Появлялись они во время игр с другими детьми, приема пищи или занятий с мамой.

В неврологическом статусе со стороны черепно-мозговых нервов патологии не обнаружено. Изменений в рефлекторной сфере не выявлялось. Тонус мышц был диффузно снижен. Чувствительных и координаторных расстройств не отмечено. Отмечался выраженный диффузный гипергидроз, «мраморность» кожи рук, ног и туловища, белый дермографизм.

Результаты обследования. Общий анализ крови: эритроциты – $3,72 \times 10^{12}$ /л, Hb – 111 г/л, лейкоциты – $9,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 304×10^9 /л, эозинофилы – 2, сегментоядерные – 30, лимфоциты – 61, моноциты – 7, СОЭ – 16 мм/час. Биохимический анализ крови: АСТ – 33, АЛТ – 14,7, общий билирубин – 11,5, СРБ – 0,52, глюкоза – 4,33, общий белок – 72,7, мочевины – 4,28, АСЛО – 124.

Результаты исследования на тромбофилию представлены в таблице 1.

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 89–103 в минуту, ЭОС – нормальное положение. На эхокардиографии была обнаружена гигантская аневризма левой коронарной артерии до 1×2 см. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлялось увеличение внутрибрюшных лимфатических узлов.

На основании объективного статуса и данных дополнительных обследований был поставлен диагноз: системный васкулит Кавасаки, ранняя стадия, подострая фаза, коронарит, гигантская аневризма левой коронарной артерии, СН 2 ФК. Неврологом диагностирован синдром нарколепсии. Для уточнения состояния нервной системы было проведено дополнительное обследование. В анализе cerebrospinalной жидкости отклонений не выявлялось. При проведении электроэнцефалографии зафиксированы аналоги «сонных веретен», пароксизмальной активности не обнаружено. На МРТ головного мозга с ангиограммой были обнаружены признаки васкулита сифонов внутренних сонных артерий с обеих сторон в виде участков ослабления сигнала от кровотока.

Назначено лечение: иммуноглобулин внутривенно в дозе 1 г/кг/курс единственной непрерывной дозой, аспирин 125 мг/сутки, трентал 100 мг/сутки. Отмеча-

Таблица 1

Результаты исследования на тромбофилию

Кардиогенетика	Преобладающий генотип	Результат
Тромбоцитарный рецептор 2а коллагена ITGA 2: 807 C > (Leu 22 Pro)	CC	TT
Метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR: 677 C > T (Glu 429 Ala)	CC	CT
Метионинсинтаза MTR: 2756 A > G (Asp 919 Gly)	AA	GG
Метионинсинтаза редуктазы MTRR: 66 A > G (Ile22Met)	AA	GG

лось значительное улучшение в состоянии ребёнка: уменьшилась утомляемость, гипергидроз. Приступы внезапного засыпания стали реже. После выписки находилась на диспансерном наблюдении в областной детской поликлинике у кардиолога и невролога. В течение 3 месяцев принимала аспирин 65 мг, трентал 100 мг/сутки – 1 месяц, пантокальцин 1 г/сутки – 1 месяц. Спустя 3 месяца приступы внезапного засыпания исчезли. В вегетативной сфере сохранялся умеренный дистальный гипергидроз, цвет кожи стал нормальным, уменьшился «мраморный» рисунок.

В представленном клиническом случае у больной одновременно с выраженным поражением сердца (гигантская аневризма левой коронарной артерии) развился синдром нарколепсии в ранней стадии болезни Кавасаки. Вовлечение церебральных сосудов в патологический процесс было подтверждено данными МРТ-ангиографии головного мозга. Сосудистые осложнения со стороны сердца и центральной нервной системы возникли при поздней диагностике заболевания. Необходимое патогенетическое лечение было проведено спустя 7 недель от начала заболевания и сопровождалось значительной положительной динамикой в виде регресса неврологических симптомов с более медленным уменьшением размеров коронарной аневризмы. Наше наблюдение является первым в мировой литературе описанием синдрома нарколепсии у ребенка в ранней стадии болезни Кавасаки.

Больной М., 6 лет, русский. Обратился в ГДБ города Черемхово 7.10.2012 года в связи с лихорадкой до 39 °С, головной болью и увеличением лимфатических узлов. Несмотря на проводимое амбулаторное лечение (нурофен, амоксициллин, раствор Люголя), симптомы сохранялись. Больной был госпитализирован в ГДБ г. Черемхово 10.10.2012 г. с диагнозом: шейный лимфаденит, катаральная ангина. В тот же день появились серо-белые налёты на миндалинах, пятнистая сыпь на руках и ногах. Проводилась интенсивная антибактериальная, инфузионно-корректирующая и симптоматическая терапия. С 12.10.2012 г. боли в подчелюстной и шейной области, головные боли усилились, развился менингеальный симптомокомплекс. Был осмотрен неврологом, диагностирован менингизм на фоне токсикокоза. В ОАК отмечался нарастающий лейкоцитоз (до $29 \times 10^9/\text{л}$), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы – до 84), увеличение СОЭ до 47 мм/час. Бригадой санитарной авиации пациент был транспортирован в отделение интенсивной терапии и реанимации Иркутской государственной областной детской клинической больницы с направительным диагнозом: остеомиелит шейного отдела позвоночника? сепсис?

Из анамнеза жизни известно, что ребёнок от первой беременности с угрозой прерывания, оперативных родов. Масса тела при рождении 3080 г, рост 50 см. Матери 23 года, отцу 48 лет. Искусственное вскармливание с рождения. Выписан из роддома на 8-е сутки. Физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту.

При поступлении в областную детскую клиническую больницу общее состояние больного было тяжёлым, сохранялась субфебрильная лихорадка. Ребёнок был вялым, плаксивым. Отмечалась бледность кожи, явления двухстороннего склерита и конъюнктивита,

быстро угасающая розовая макулезная и кольцевидная сыпь на животе и ногах, краснота и выраженный индуративный отёк ладоней и стоп. Коленные и голеностопные суставы были умеренно увеличены с повышением местной температуры и болезненностью при движениях; также отмечалось нарушение сердечного ритма с эпизодами брадиаритмии, гепатомегалия.

В неврологическом статусе был ярко выражен менингеальный симптомокомплекс (головная боль, рвота, симптомы Кернига, Брудзинского, свето- и звукобоязнь, общая гиперэстезия). Со стороны черепно-мозговых нервов выявлялось нарушение лицевой иннервации в виде асимметрии носогубных складок, легкого пареза лицевой мускулатуры слева. Тонус мышц был симметрично снижен. Отмечался односторонний синдром Горнера (птоз, миоз, энофтальм). Выявлялись мозжечковые симптомы, в т.ч. статическая и динамическая атаксия, дисметрия. Отмечался дистальный гипергидроз, белый дермографизм.

Больной был осмотрен инфекционистом, хирургом, гематологом; патологии не выявлено. Диагностирована ранняя стадия болезни Кавасаки, острая фаза, полная форма, миоперикардит, артрит, менингоэнцефалит.

Было проведено обследование. В общем анализе крови: эритроциты – $2,76 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин – 86 г/л; лейкоциты – $21,5 \times 10^9/\text{л}$; эозинофилы – 1; юные – 1; миелоциты – 1; палочкоядерные – 4; сегментоядерные – 82; лимфоциты – 8; моноциты – 3; СОЭ – 42 мм/час; тромбоциты – $491 \times 10^9/\text{л}$ (в динамике до $907 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе: АЛТ – 21 Ед/л; АСТ – 27 Ед/л; креатинин – 28 мкмоль/л; глюкоза – 5,0 ммоль/л; общий белок – 41 г/л; общий билирубин – 3,0 мкмоль/л; мочевины – 2,9 ммоль/л; АСЛО – 282; натрий – 138; калий – 3,4; хлор – 104; ионизированный кальций – 1,25; ЛДГ – 317; СРБ – 72 (в динамике – до 104); сывороточное железо – 9,6; КФК – 327. Проводилось исследование методом ИФА на наличие антител к вирусам простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна – Барра, токсоплазмозу с отрицательными результатами.

По данным ультразвукового исследования выявлен двухсторонний плеврит, перикардит. При проведении суточного мониторирования ЭКГ отмечена миграция водителя ритма со средней ЧСС 78, брадиаритмия во время ночного сна, эпизоды синоатриальной блокады.

Для уточнения состояния нервной системы было проведено дополнительное неврологическое обследование. При люмбальной пункции был получен бесцветный, прозрачный ликвор: цитоз – 36 (преимущественно лимфоциты), белок 0,107 г/л, глюкоза 2,8, хлориды 118. Больному была проведена мультиспиральная компьютерная томография головного мозга, обнаружены признаки сосудистой энцефалопатии (снижение перивентрикулярной плотности мозгового вещества, расширение субарахноидальных пространств и сильвиевых щелей, расширение желудочковой системы). При проведении МСКТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга очаговой патологии не выявлено.

На фоне инфузии иммуноглобулина в дозе 2 г/кг отмечалась быстрая положительная динамика как в общем состоянии пациента, так и в неврологическом

статусе. Для лечения неврологических осложнений также был назначен диакарб, аспаркам, актовегин. С 16.10.2012 ребёнок начал самостоятельно вставать и ходить, сохранялась лёгкая ригидность затылка, уменьшилась общая гиперэстезия, нормализовался мышечный тонус. В течение недели регрессировали мозжечковые симптомы, вегетативные расстройства, нарушения лицевой иннервации.

К моменту выписки пациент стал активен, нормализовалась температура тела. Для дальнейшего наблюдения ребёнок взят на диспансерный учёт кардиолога и невролога Иркутской областной детской поликлиники.

В описанном клиническом наблюдении имеет место ярко выраженное поражение нервной системы, развившееся у пациента во время острой атаки болезни Кавасаки, проявившееся синдромом менингоэнцефалита. Раннее лечение иммуноглобулином (в первые 10 дней от начала заболевания) сопровождалось быстрым регрессом многочисленных неврологических симптомов, спектр которых соответствует описанным в зарубежной литературе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническое многообразие и тяжесть неврологических расстройств в описанных двух случаях свидетельствуют о том, что поражение нервной системы в ранней стадии болезни Кавасаки требует динамического наблюдения невролога и проведения дополнительного обследования нервной системы для своевременного выявления и профилактики осложнений со стороны нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCE

1. Брегель Л.В., Субботин В.М. Клинические и эхокардиографические проявления коронарита при болезни Кавасаки у детей: Рук-во для врачей. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2006. – 101 с.

Bregel L.V., Subbotin V.M. Clinical and echocardiographic manifestations of coronaritis at Kawasaki disease in children: Medical guideline. – Irkutsk, 2006. – 101 p.

2. Лыскина Г.А. Клиническая картина и прогноз слизисто-кожно-лимфонодулярного синдрома (Кавасаки) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 2. – С. 31–35.

Lyskina G.A. Clinical picture and prediction of mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki) // Russian Herald of Perinatology and Pediatrics. – 2007. – N 2. – P.31–35.

3. Школьникова М.А., Алексеева Е.И. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии // Ассоциация детских кардиологов России. – М., 2011. – 512 с.

Shkolnikova M.A., Alekseeva E.I. Clinical recommendations on paediatric cardiology and rheumatology // Association of Pediatric Cardiologists of Russia. – Moscow, 2011. – 512 p.

4. Amano S., Hazama F., Kubagawa H. et al. General pathology of Kawasaki disease. On the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations // Pathology Int. – 1980. – Vol. 30. – P. 681–694.

5. Burns J.C., Glode M.P. Kawasaki disease syndrome // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 533–544.

6. Carlton-Conway D., Ahluwalia R., Henry L. et al. Behaviour sequelae post acute Kawasaki disease // BMC Pediatr. – 2005. – Vol. 5. – P. 14.

7. Holman R.C., Curns A.T., Belay E.D. et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000 // Pediatrics. – 2003. – Vol. 112 (3). – P. 495–501.

8. Ichiyama T., Nishikawa M., Hayashi T. et al. Cerebral hypoperfusion during acute Kawasaki disease // Stroke. – 1998. – Vol. 29. – P. 1320–1321.

9. Kato H., Sugimura T., Akagi T. et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients // Circulation. – 1996. – Vol. 94. – P. 1379–1385.

10. Muneuchi J., Kusuhara K., Kanaya Y. et al. Magnetic resonance studies of brain lesions in patients with Kawasaki disease // Brain Dev. – 2006. – Vol. 28. – P. 30–33.

11. Tabarki B., Mahdhaoui A., Selmi H. et al. Kawasaki disease with predominant central nervous system involvement // Pediatr. Neurol. – 2001. – Vol. 25. – P. 239–241.

12. Takashi I., Miki N., Takashi H. et al. Cerebral hypoperfusion during acute Kawasaki disease // Stroke. – 1998. – Vol. 25. – P. 239–241.

13. Terasawa K., Ichinose E., Matsuishi T. et al. Neurological complications in Kawasaki disease. // Brain Dev. – 1983. – Vol. 5 – P. 371–374.

14. Yanagawa H., Nakamura Y., Ojima T. et al. Changes in epidemic patterns of Kawasaki disease in Japan // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1999. – Vol. 1. – P. 64–66.

Информация об авторах

Шпрах Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ректор ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 46-53-26; e-mail: irkmapo@irk.ru)

Сурикова Жанна Владимировна – очный аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Брегель Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, заведующая кардиоревматологическим центром ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (664022, г. Иркутск, б-р Гагарина, 4; тел.: 8 (3952) 24-19-30; e-mail: loudmilabregel@yandex.ru)

Information about the authors

Shprakh Vladimir Viktorovich – M.D., professor, rector of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, head of the department of neurology and neurosurgery (Yubileyniy microdistrict, 100, Irkutsk, 664049; tel.: +7 (3952) 46-53-26; e-mail: irkmapo@irk.ru)

Surikova Zhanna Vladimirovna – full-time postgraduate student of the department of neurology and neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education

Bregel Lyudmila Vladimirovna – M.D., professor, head of the department of pediatrics of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, head of the center of cardiology and rheumatology of Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital (Gagarin bd., 4, Irkutsk, 664022; tel.: +7 (3952) 24-19-30; e-mail: loudmilabregel@yandex.ru)