

ШОСТАКОВИЧ-КОРЕЦКАЯ Л.Р., БУДАЕВА И.В.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия»

Кафедра инфекционных болезней

СИНДРОМ КАВАСАКИ КАК ПРИЧИНА ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛИХОРАДКИ У ДЕТЕЙ

Введение

Синдром Kawasaki (СК) — слизисто-кожный лимфонодулярный синдром, представляет собой системный васкулит с преимущественным поражением коронарных артерий. Впервые описан доктором Томисаки Кавасаки в 1960-х годах у японских детей.

Синдром Kawasaki редко встречается в нашей стране, но знание его проявлений и умение своевременно поставить диагноз очень важны для педиатров, так как именно это заболевание является одной из причин острых сердечно-сосудистых осложнений и внезапной смерти у детей. Частота осложнений при неправильной или несвоевременной диагностике и лечении составляет 20–25 % случаев. Структура сердечно-сосудистых осложнений при синдроме Kawasaki многообразна и включает аневризмы сосудов с возможным разрывом, артериотромбоз, инфаркт миокарда.

Данное заболевание встречается во всех этнических группах, но наиболее широко распространено в азиатских и африканских странах (в Японии — 108 случаев на 100 000 детей младше 5 лет), что объясняется более широкой распространенностью антигенов гистосовместимости HLA B22, B22J2, BW22 среди детей монголоидной расы, что определяет генетическую предрасположенность к этому заболеванию. В странах Европы регистрируется 7–14 случаев на 100 000 детей до 5 лет. Наиболее восприимчивый возраст — от 3 месяцев до 5 лет.

Этиология синдрома Kawasaki до сих пор остается неизвестной, однако особенности эпидемиологии и клиники позволяют предполагать наличие инфекционного агента, вызывающего данное заболевание.

В патогенезе синдрома Kawasaki важную роль играют воспалительные изменения всех кровеносных сосудов, с преимущественным поражением артерий среднего калибра (макрофаги, моноциты, CD8-лимфоциты, иммуноглобулин А инфильтрируют стенку сосудов), а также отдельных тканей (миокард, почки, верхние дыхательные пути, поджелудочная железа). Это приводит к снижению тонуса и прочности сосудистой стенки, формируются аневризмы, в месте их формирования нарушается ток крови, активируется тромбообразование. Заболевание самопроизвольно заканчивается через 2–6 месяцев, исходом воспаления является фиброэластоз сосудов, в том числе коронарных, с образованием тромбов. Доказано, что длитель-

ное существование неконтролируемого воспаления — коронарита — существенно повышает риск сосудистых осложнений с развитием дилатации и аневризм коронарных артерий (КА). Установлено, что причинами неблагоприятных исходов СК могут быть такие факторы, как поздняя диагностика, неадекватная противовоспалительная терапия.

Сложность своевременной диагностики болезни Kawasaki заключается в том, что в острой стадии заболевание не имеет специфических клинических и лабораторных признаков, протекая под маской различных инфекционных заболеваний (краснуха, скарлатина, ОРВИ, аденовирусная инфекция и др.). Однако отсутствие ожидаемого выздоровления, сохранение лихорадки, повышение СОЭ и присоединение изменений со стороны сердца и других органов на фоне проводимой терапии зачастую ставят педиатров в тупик.

Цель работы: изучение результатов лечения и анализ факторов, ассоциированных с поздней диагностикой СК и неблагоприятными исходами.

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 5 детей белой расы с диагнозом СК, которые наблюдались в стационаре в течение 4 лет (2010–2013). Возраст детей — от 1,2 до 5,5 года (медиана — 3,7 года).

Всем больным были проведены рутинные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, протеинограмма, коагулограмма, печеночный и почечный комплекс, серологические исследования на корь, краснуху, ННВ-6, стрептококковую инфекцию, иерсиниоз, сальмонеллез, тифопаратифозную группу, микробиологические исследования мазков из ротоглотки, трехкратное бактериологическое исследование крови на стерильность, исследование маркеров аутоиммунного заболевания (LE-клетки, антинуклеарные антитела), доплер-эхокардиография, эхография органов брюшной полости, почек, стандартная электрокардиограмма. Диспансерное наблюдение проводилось в течение 1 года.

Диагноз СК устанавливался клинически на основании характерной клиники с использованием кри-

© Шостакович-Корецкая Л.Р., Будаева И.В., 2013

© «Актуальная инфектология», 2013

© Заславский А.Ю., 2013



териев, представленных в так называемой Красной книге (Report of the committee on infectious diseases, American Academy of Pediatrics, 27th edition, 2012, <http://aapredbook.aappublications.org/content>). Одна из проблем несвоевременной постановки диагноза в том, что проявления болезни Kawasaki могут возникать последовательно, а не одновременно. Полный диагноз СК ставили при наличии лихорадки ≥ 5 дней в сочетании с ≥ 4 типичными клиническими симптомами: двусторонним конъюнктивитом, лимфаденопатией шейной группы узлов, полиморфной кожной сыпью, гингивитом/стоматитом, уплотнением (отечком) конечностей (кистей и стоп). Неполную форму СК диагностировали при сочетании лихорадки ≥ 5 дней с 2–3 клиническими проявлениями. Длительность периода от начала лихорадки до введения интравенозного иммуноглобулина использовали в качестве маркера своевременной либо отсроченной диагностики. Дилатацию или аневризму коронарных артерий определяли по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). ЭхоКГ выполняли дважды — в острой фазе и спустя 6–8 недель, при дальнейшей диспансеризации — 1 раз в 3 месяца.

Дифференциальная диагностика СК проводилась со следующими заболеваниями: скарлатина, синдром токсического шока, корь, краснуха, внезапная экзантема, EBV-моноклеоз, синдром Стивенса — Джонсона, системный идиопатический ювенильный артрит. По возможности все этиологические диагнозы исключались на основании верификации возбудителя.

Результаты и обсуждение

До госпитализации в стационар дети наблюдались амбулаторно с диагнозами: скарлатина ($n = 2$), инфекционный моноклеоз ($n = 2$), внезапная экзантема ($n = 1$). У 4 детей наблюдался неполный перечень симптомов, характерных для СК, но у всех отмечались такие общие симптомы, как лихорадка более 5 дней, билатеральный конъюнктивит, экзантема.

Повышение температуры до 38–39 °C наблюдалось у всех больных с первого дня болезни и длилось до 4–10 суток. После начала терапии (инфузионный иммуноглобулин нормальный человеческий и аспирин) в среднем температура нормализовалась через 3,5 суток.

Отмечался катаральный двусторонний конъюнктивит у всех больных: инъекция сосудов слизистой конъюнктивы и склер не сопровождалась экссудацией. Изменения ротовой полости, эритема губ и ротоглотки, «клубничный» язык с гипертрофией сосочков, сухие и потрескавшиеся губы отмечались у всех больных, указанные характерные изменения появлялись на 2-е сутки и сохранялись до 10–14 суток.

Отек и покраснение стоп и кистей наблюдались в первую неделю у 3 больных, шелушение кожи кистей и стоп появилось на 14–20-е сутки у 4 детей, линии Бо — у одного ребенка через месяц после болезни в стадии выздоровления.

Сыпь появлялась в первые 3 суток болезни у всех больных, у всех детей она была диффузная, полиморфная (мелкопятнистая, пятнисто-папулезная), с концентрацией на туловище, в паховой и ягодичной областях, сохранялась 7–12 суток, исчезала без пигментации, у 3 детей через 14–20 суток появилась десквамация, локализованная в паховых складках и на конечностях.

Шейная негнойная лимфаденопатия была обнаружена у 4 детей, у 3 — односторонняя, у 1 — двусторонняя. Лимфоузлы были болезненными, 1,5 — 3 см в диаметре. Изменения лимфоузлов сохранялись в течение 2–4 недель с постепенным исчезновением болезненности и уменьшением размеров.

У большинства детей подострая фаза длилась до 30 дней и полное выздоровление наступало к 40–50-му дню болезни. Наиболее длительными симптомами были лимфаденопатия и экзантема.

Лабораторные исследования выявили умеренную анемию (1-й степени), тромбоцитоз (до 750 Г/л), лейкоцитоз нейтрофильного характера, ускоренную СОЭ у всех больных на второй неделе заболевания, увеличение С-реактивного протеина в 3–4 раза.

Продолжительность периода диагностики — до 7–14 дней (медиана — 9,7 дня) от начала лихорадки. В результате ошибки при постановке первичного диагноза все больные дети лечились антибиотиками в первые дни СК, два ребенка получали глюкокортикостероиды. Лечение СК проводилось с использованием интравенозного иммуноглобулина и больших доз аспирина в первые 4 дня после постановки диагноза и в дальнейшем — назначения поддерживающих доз аспирина. У одного ребенка 1,5 года умеренный тромбоцитоз (700–900 Г/л) сохранялся в течение одного года, что потребовало применения длительной токолитической терапии, однако у данного ребенка отсутствовали симптомы поражения коронарных сосудов.

Неблагоприятные результаты с развитием сосудистых осложнений отмечались у 1 ребенка в возрасте 3,2 года в виде формирования дилатации коронарной артерии. Динамика диспансерного наблюдения пока-



зала полное выздоровление ребенка через 2 месяца от начала болезни.

Мы предлагаем собственное наблюдение случая болезни Kawasaki.

Больной Миша Щ., 3,2 года, госпитализирован на 10-й день болезни с жалобами на боль в горле и шее, боли и слабость в мышцах верхних и нижних конечностей, наличие сыпи на теле, трещины и кровоточивость губ, длительную лихорадку, слабость, пошатывание при ходьбе.

Наследственный анамнез не отягощен, физическое и нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Профилактические прививки получал в срок без реакций и осложнений. Перенесенные заболевания: ОРВИ, бронхиты с обструктивным синдромом, кишечные инфекции. На диспансерном учете не состоит.

Данное заболевание началось остро с подъема температуры до 38,5 °С, отмечались боли в горле, общая слабость. Участковым врачом наблюдался по поводу ОРВИ, были назначены полоскание горла раствором соды и отваром ромашки, жаропонижающие при температуре выше 38 °С. Несмотря на лечение, состояние ребенка не улучшалось: сохранялась лихорадка, слабость, боль в горле, появились боли и слабость в мышцах нижних конечностей. Через 6 суток на щеках, на туловище с максимальной концентрацией в нижних отделах, паховой области, в области ягодиц, на подошвах и ладонях появилась мелкая пятнисто-папулезная сыпь, которая сохранялась 7 суток, а затем побледнела и полностью исчезла. При очередном амбулаторном осмотре участковый педиатр заподозрил инфекционный мононуклеоз и направил ребенка на госпитализацию.

При поступлении состояние ребенка было средней степени тяжести за счет интоксикационного синдрома. Сознание ясное, активность снижена, на осмотр реагирует спокойно, адекватно. Лицо одутловатое, отмечается инъекция склер и конъюнктив обоих глаз; губы сухие, в корочках, ярко-розовые, с трещинами, на щеках «румянец» за счет наличия мелкой сыпи. Слизистая ротоглотки ярко гиперемированная, зер-

нистая, миндалины гипертрофированные, рыхлые, без налетов. Кожные покровы бледные, кожа умеренно эластичная, суховатая, на теле, ладонях и подошвах — крупнопластинчатое шелушение, зуда нет. Подкожно-жировая клетчатка умеренно развита, распределена равномерно. Пальпируются увеличенные поднижнечелюстные лимфоузлы, больше слева (диаметром около 2 см), болезненные, подвижные. В области стоп и ладоней — плотные индуративные отеки. Дыхание через нос затруднено, скудное сукровичное отделяемое из носовых ходов. Над легкими перкуторный легочный звук, дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания — 28 в минуту. Границы сердца в пределах нормы, тоны сердца громкие, ритмичные, частота сердечных сокращений — 126 в минуту. Пульс симметричный, ритмичный, умеренного наполнения и напряжения, артериальное давление 95/60 мм рт.ст., живот мягкий, безболезненный. Размеры печени и селезенки возрастные. При пальпации мышц верхних и нижних конечностей отмечается боль, сила и чувствительность в них сохранены, сухожильные рефлексы повышены, симметричны. Мочеотделение снижено, моча концентрированная, стула не было.

Лабораторно в общем анализе крови нормохромная анемия 1-й степени (гемоглобин — 98 г/л, эритроциты — 3,13 Т/л, ЦП — 0,9), нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево (лейкоциты — 17 Г/л), СОЭ — 60 мм/час, свертываемость Н — 3,52", К — 4,48"; на 12-й день болезни — тромбоцитоз (847,7 Г/л). Биохимический анализ крови: общий билирубин — 15 мкмоль/л, прямой — 4 мкмоль/л, тимоловая проба — 15,5 ед., азот мочевины — 2,22, мочевины — 4,76, остаточный азот — 17,49, КФК — МВ — 185 Е/л, АЛАТ — 1,0 ммоль/л/ч, АсАТ — 0,9 ммоль/л/ч, С-реактивный белок — 68 мг/л. Мазки из зева и носа на коринебактерии дифтерии и бета-гемолитический стрептококк группы А — отрицательные. Показатели общего анализа мочи в пределах нормы. Анализ кала на энтеровирус — отрицательный. Отсутствовали специфические антитела к капсидному антигену вируса Эпштейна — Барр класса IgM, иерсиниям псевдо-

туберкулеза класса IgM и IgA — отрицательные, ЛЕ-клетки, ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела не определялись. Через месяц после заболевания антистрептолизин О не выявлялся.

Таким образом, у данного ребенка клинически при исключении альтернативных болезней был установлен диагноз СК на основании совокупности следующих симптомов: длительная лихорадка более 5 дней (поступил на 10-й день болезни с высокой лихорадкой), двусторонний катаральный склероконъюнктивит, характерные изменения со стороны ротовой полости и губ (гиперемия, зернистость ротоглотки, малиновый язык, сухость и трещины губ), мелкоочечная пятнисто-папулезная сыпь на теле, кистях, стопах и последующее крупнопластинчатое шелушение, наличие плотных, индуративных отеков ладоней и подошв, шейная лимфаденопатия (левый поднижнечелюстной лимфоузел — 2 см в диаметре, правый — 1,5 см), анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышенная СОЭ.

Проводилось лечение: иммуноглобулин однократно ежедневно внутривенно капельно в течение 4 дней, аспирин по 1/4 таблетки (125 мг) 4 раза в день в течение 5 дней с последующим снижением дозы до 100 мг в сутки (утром в течение месяца), глюкозо-солевые растворы 1 : 1 внутривенно капельно с целью дезинтоксикации. Через 2 суток после введения внутривенного иммуноглобулина нормализовалась температура, заметно улучшилось самочувствие ребенка: появился аппетит, уменьшились боли в мышцах. На десятые сутки пребывания в стационаре состояние ребенка удовлетворительное, жалоб не предъявляет, на ЭхоКГ определялись признаки сердечно-сосудистых ослож-

нений в виде дилатации правой главной коронарной артерии. На 50-й день болезни ребенок выписан домой под наблюдение участкового педиатра и кардиолога. Рекомендовано: щадящий режим, продолжать прием аспирина в течение месяца. Контрольные ЭхоКГ, гемограмма, коагулограмма, проведенные через 1 месяц, нарушений не выявили, самочувствие нарушено не было. Данное клиническое наблюдение обращает внимание на необходимость настороженного внимания со стороны педиатров в отношении регистрации синдрома Кавасаки у длительно лихорадящих больных с экзантемами.

Выводы

1. Отмечается гиподиагностика СК у детей. Затруднения в верификации диагноза сочетались с более частой встречаемостью неполной формы заболевания.

2. В качестве вероятного диагноза СК должен рассматриваться у всех лихорадящих более 3–5 дней детей до 5 лет при сочетании с кожно-слизистым лимфонулярным синдромом.

Список литературы

1. Брегель Л.В., Субботин В.М., Белозеров Ю.М. Этиология болезни Кавасаки // Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 239-247.
2. Cedric Manlhiot et al. Kawasaki Disease at the Extremes of the Age Spectrum // Pediatrics. — 2009. — 124. — 410-415.
3. John T. Kanegaye et al. Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome // Pediatrics. — 2009. — 123. — 783-789.

Получено 23.09.13 □