

А.О. Гаркун

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ТЕРАПИИ ВНУТРИВЕННЫМ ИММУНОГЛОБУЛИНОМ
ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ
СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С COVID-19
И СИНДРОМОМ КАВАСАКИ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Г.М. Батян

1-я кафедра детских болезней

Белорусский государственный медицинский университет

A.O. Garkun

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EFFECTIVENESS
OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN THERAPY IN PATIENTS
WITH MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED
WITH COVID-19 AND KAWASAKI SYNDROME**

Tutor: PhD, associate professor G.M. Batyan

1st Department of Children's Diseases

Belarusian State Medical University

Резюме. Приведены особенности изменений клинико-лабораторных показателей у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 и синдромом Кавасаки. Проведена сравнительная характеристика эффективности терапии внутривенным нормальным человеческим иммуноглобулином пациентов с данными заболеваниями.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром, синдромом Кавасаки.

Resume. The features of changes in clinical and laboratory parameters in patients with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 and Kawasaki syndrome are presented. A comparative characteristic of the effectiveness of intravenous normal human immunoglobulin therapy in patients with these diseases was carried out.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome, Kawasaki syndrome.

Актуальность. На фоне развития пандемии COVID-19 широкое распространение получил мультисистемный воспалительный синдром (МВС). Вместе с тем увеличилось и количество пациентов с синдромом/болезнью Кавасаки (СК/БК). Схожие клинические проявления, данные лабораторных и инструментальных методов исследования позволяют предположить, что в основе этих заболеваний лежат одинаковые иммунопатологические процессы, требующие иммуносупрессии. В связи с этим, внутривенный нормальный человеческий иммуноглобулин, обладающий данным эффектом, можно рассматривать в качестве базисного препарата для терапии этих заболеваний.

Цель: оценить эффективность лечения внутривенным иммуноглобулином пациентов с синдромом Кавасаки и мультисистемным воспалительным синдромом.

Задачи:

1) Провести анализ историй болезни пациентов с болезнью Кавасаки и мультисистемным воспалительным синдромом.

2) Определить различия и сходства между клиническими симптомами и лабораторными показателями болезни Kawasaki и мультисистемного воспалительного синдрома.

3) Выявить частоту и характер поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Kawasaki и мультисистемном воспалительном синдроме.

4) Определить динамику изменений клинико-лабораторных проявлений болезни Kawasaki и мультисистемного воспалительного синдрома после проведения терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ).

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни 71 пациента с синдромом Kawasaki в возрасте от 1 года до 17 лет (1 группа), 29 пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 в возрасте от 2 до 17 лет (2 группа) и 12 пациентов с болезнью Kawasaki в возрасте от 2 месяцев до 2-х лет с положительным IgG к COVID-19 (3 группа), находящихся на стационарном лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница». Всем пациентам были проведены ЭКГ, УЗИ сердца, УЗИ органов брюшной полости, рентгенологическое исследование, общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи, а также серологические методы исследования. Были проведены ретроспективный анализ и статистическая обработка данных в MS Excel.

Результаты и их обсуждение. Среди пациентов 1 группы (n=71) большая часть (55%) заболели в возрасте до 3-х лет. Из 29 пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом (2 группа), 26 пациентов (89,7%) имели возраст старше 5 лет. В 3 группе (n = 12) с БК и IgG+ к COVID-19 возраст 83,3% детей был младше 2-х лет.

У пациентов 1 группы чаще всего встречались следующие основные симптомы: лихорадка, полиморфная сыпь, гиперемия конъюнктивы, хейлит, реже – отек кистей и стоп, ладонная и подошвенная эритема с последующим шелушением, «малиновый» язык, шейный лимфаденит. Из дополнительных симптомов часто встречались гепатомегалия с изменением сосудов печени по данным УЗИ, а также поражение сердечно-сосудистой системы. У пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом основными симптомами были лихорадка, гиперемия конъюнктивы, гепатомегалия, гастроинтестинальные изменения. В третьей группе основными симптомами были: лихорадка, полиморфная сыпь, изменения слизистых ротоглотки, конъюнктивит, хейлит.

Таким образом, общими симптомами для 3 групп пациентов являлись: лихорадка, полиморфная сыпь, хейлит, конъюнктивит и гепатомегалия. Изменения слизистой оболочки ротоглотки, отек и эритема кистей и стоп, полиморфная сыпь и шейный лимфаденит значительно чаще наблюдались у пациентов 1 группы. При МВС гастроинтестинальные изменения были ведущими проявлениями по сравнению с БК. При БК (IgG+) гастроинтестинальные изменения и поражение слизистой ротоглотки проявлялись у подавляющего большинства пациентов.

При болезни Kawasaki поражение сердечно-сосудистой системы зарегистрировано в 100% случаев, из которых миокардит – 63,4%, коронарит - 23,9%, перикардит - 15,5%. При мультисистемном воспалительном синдроме поражение

сердечно-сосудистой системы зарегистрировано в 72,4% случаев. Из 72,4% пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы миокардит составил 37,9%, коронарит – 27,6%, перикардит – 6,9%. Также при БК IgG+ к COVID-19 поражение сердечно-сосудистой системы зарегистрировано в 83,3% случаев. Из 83,3% пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы миокардит составил 41,6%, коронарит – 58,3%, перикардит – 8,3%. Можно отметить, что поражение сердечно-сосудистой системы было выявлено во всех 3-х группах, но при этом у пациентов с МВС и БК IgG+ к COVID-19 эти изменения были зарегистрированы в 72,4% и 83,3% случаев, соответственно, а у пациентов с БК в 100% случаев.

Миокардит был ведущим проявлением у пациентов 1 и 2 групп. У пациентов с МВС миокардиты протекали длительнее и тяжелее, чем у пациентов с БК. По данным УЗИ сердца у пациентов 2 группы снижение сократительной функции миокарда левого желудочка было выявлено у 38% пациентов, расширение полости левого желудочка в 20,7% случаев. По данным ЭКГ: синусовая тахикардия – 62,1%, синусовая брадиаритмия – 24,1%, нарушение процессов реполяризации миокарда – 34,5%, изменения в области задней стенки левого желудочка – 17,2%. Повышение кардиомаркеров (КФК-МБ, NT-proBNP, тропонины) отмечено в 38% случаев. Сердечная недостаточность 1-2 степени была выявлена у 13,8% с МВС. Ведущим поражением сердечно-сосудистой системы при БК IgG+ к COVID-19 являлся коронарит.

Изменения лабораторных показателей в острой фазе болезни Kawasaki определялись в виде ускоренного СОЭ у 100% пациентов, лейкоцитоза – 96,9%, тромбоцитоза – 78,8%, повышенного СРБ – 93,3% пациентов. В то время как при МВС повышение уровней СРБ и СОЭ отмечалось в 100% случаев, лейкоцитоз – 79,3%, лимфопения – 93,1%, тромбоцитоз – 41,4%, тромбоцитопения в 37,9% случаев, гиперферментемия (повышение уровней АСАТ, АЛАТ, щелочной фосфатазы, ЛДГ) – 82,8%, гиперкоагуляция (повышение уровней D-димеров, фибриногена) – 82,8%. У пациентов 3 группы (БК IgG+ к COVID-19) можно отметить схожие с пациентами 1 и 2 группы изменения лабораторных показателей: ускорение СОЭ и повышение СРБ у 100% пациентов, лейкоцитоз – 91,6%, тромбоцитоз – 75%, лимфопения – 16,7%, гиперферментемия (повышение уровней АСАТ, АЛАТ, щелочной фосфатазы, ЛДГ) – 91,7%, гиперкоагуляция (повышение уровней D-димеров, фибриногена) – 83,3%.

Таким образом, можно отметить наличие высоких острофазовых показателей воспаления в крови у пациентов 3 групп. Однако у пациентов с МВС высокие показатели СРБ отмечались у 100%, тромбоцитопения у 37,9%, лимфопения у 93,1%. Для пациентов с болезнью Kawasaki были более характерны высокие показатели СРБ (93,3%), тромбоцитоз у 78,8%, лейкоцитоз в 96,9% случаев. У пациентов с болезнью Kawasaki IgG+ к COVID-19 показатели острого воспаления были несколько выше по сравнению с пациентами 2 группы.

При проведении ВВИГ-терапии у большинства пациентов с БК использовали курсовую дозу 2 г/кг однократно. У 35% курсовую дозу делили на 2-3 дня. При БК (IgG+ к COVID-19) лечение ВВИГ проводилось от 1 до 3-х дней в курсовой дозе 1-2 г/кг по следующей схеме: 5 пациентам – однократно, 6 пациентам – в два дня и 1 пациенту – в три дня. У пациентов с МВС курс ВВИГ-терапии составлял от 1 до 5

дней в дозе 1-2 г/кг: 10 пациентам – однократно, 8 пациентам – в два дня, 5 пациентам – в три дня, 5 – в четыре дня, 1 пациент получал терапию 5 дней. Данная тактика лечения ВВИГ с делением курсовой дозы на несколько дней определялась необходимостью дифференциальной диагностики МВС с генерализованной бактериальной инфекцией. Эффективность ВВИГ-терапии у пациентов всех 3-х групп не зависела от длительности курса, но более быстрый эффект наблюдался у пациентов с однократным введением курсовой дозы. Побочные действия ВВИГ терапии наблюдались у 1 пациента с БК (лейкопения, нейтропения), которые купировались самостоятельно в течение недели. У пациентов с МВС и БК (IgG+ к COVID-19) побочные эффекты не наблюдались.

У подавляющего большинства пациентов с БК (1 и 3 группы) в 1-2 сутки после введения ВВИГ наблюдалась выраженная положительная динамика в состоянии: купировалась лихорадка, значительно уменьшалось количество и интенсивность сыпи, явления хейлита, конъюнктивита. Изменения в анализах крови в виде тромбоцитоза и ускоренного СОЭ сохранялись более длительное время. Тогда как у пациентов с МВС (2 группа) положительная динамика клинических проявлений наступала на 3-и (41,4%), 4-ые (34,5%) сутки лечения и лабораторные изменения сохранялись дольше.

Все пациенты с БК (1 и 3 группы) получали аспирин в дозе 3-5 мг/кг/сутки не менее 6 недель. При сохраняющемся тромбоцитозе курс аспирина продлевался до трех месяцев. В 2 группе аспирин назначался 14 пациентам с МВС (48,3%) в дозе 3-5 мг/кг/сутки не менее 6 недель.

13 пациентам с БК (1 группа) в связи с сохраняющимися иммунопатологическими проявлениями в виде высокого СОЭ, тромбоцитоза для купирования иммунопатологического процесса назначался преднизолон 1 мг/кг/сутки. Все пациенты 2 группы получали метилпреднизолон коротким курсом 1-2 мг/кг/сутки. Из 12 пациентов 3 группы 8 пациентам назначался метилпреднизолон в дебюте заболевания на этапе дифференциальной диагностики МВС и БК с последующей отменой после постановки диагноза.

Выводы: 1. У пациентов с БК чаще встречались такие клинические проявления как лихорадка, полиморфная сыпь, отек и эритема кистей и стоп, хейлит, конъюнктивит, лимфаденит, тогда как при МВС более частыми и тяжелыми были гастроинтестинальные изменения.

2. Наличие высоких острофазовых показателей воспаления в крови отмечались у пациентов всех 3 групп. Однако у пациентов с МВС выявлены тромбоцитопения у 37,9%, лимфопения у 93,1%, тогда как для пациентов с болезнью Кавасаки был более характерен тромбоцитоз (78,8%), а лимфопения отмечалась лишь у 16,7% пациентов 3 группы.

3. Во всех 3-х группах пациентов отмечалось поражение сердечно-сосудистой системы в виде миокардита, перикардита, коронарита, но для пациентов с БК были более характерны миокардит и коронарит, а у пациентов с МВС миокардит встречался реже, но имел более тяжелое течение.

4. На фоне проведения ВВИГ-терапии у пациентов с МВС положительная динамика клинических проявлений наступала позже (на третьи, четвертые сутки

лечения) и лабораторные изменения сохранялись дольше, по сравнению с пациентами с болезнью Кавасаки.

5. Назначение ГКС в связи с тяжестью состояния потребовалось всем пациентам с МВС и 18,3% пациентам с БК.

6. При проведении ВВИГ-терапии предпочтительнее болюсное введение в дозе 2 г/кг массы, поскольку наблюдаемый положительный эффект лечения наступал быстрее.

Литература

1. Лыскина, Г.А. Системные васкулиты/ Г. А. Лыскина// Детская ревматология :рук.для врачей / Н. Н. Кузьмина, С. Г. Левина, Г. А. Лыскина [и др.] ; под ред. А. А. Баранова, Л. К. Баженовой. –М. : Медицина, 2002. – Гл. 5. – С. 221–270.
2. Лыскина, Г.А. Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение : Этиология, патогенез. Клиническая картина. Поражение сердечно-сосудистой системы. Инструментальная диагностика. Диагноз, дифференциальный диагноз. Методы лечения, прогноз. Собственные наблюдения / Г. А. Лыскина, О. Г. Ширинская. – М. :Видар-М, 2008.–С. 3–56.
3. Лыскина, Г. А. Клиника и диагностика слизисто-кожного лимфонулярного синдрома (синдрома кавасаки) / Г. А. Лыскина. – Доктор.Ру. – 2009. – № 1 (45). – С. 13–18.
4. Uehara, R. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia,Europe, and the United States / R. Uehara, E. D. Belay // J Epidemiol. – 2012. – Vol. 22, iss. 2. – P. 79–85.
5. Incidence of Kawasaki disease in northern European countries / E. Salo [et al.] //Pediatr Int. – 2012. – Vol. 54, iss. 6. – P. 770–772.
6. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan / R. A. Maddox [et al.] // Pediatr Int. – 2015. – Vol. 57, iss. 6. – P. 1116–1120.
7. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey / N. Makino [et al.] // J Epidemiol. – 2015.– Vol. 25, iss. 3. – P. 239–245.
8. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association / B. W. McCrindle [et al.] // Circulation. –2017. – Vol. 135, iss. 17. – e927–e999.