

А.О. Гаркун
**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ
И ЛЕЧЕНИЯ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА
И СИНДРОМА КАВАСАКИ У ДЕТЕЙ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Г.М. Батян
1-я кафедра детских болезней
Белорусский государственный медицинский университет*

A.O. Garkun
**FEATURES OF CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS
AND TREATMENT OF MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME
AND KAWASAKI SYNDROME IN CHILDREN**

*Tutor: associate professor G.M. Batyan
1st Department of Children's Diseases
Belarusian State Medical University*

Резюме. Рассматривается эффективность применения внутривенного нормального человеческого иммуноглобулина в качестве базисного препарата у пациентов с синдромом Кавасаки и мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19 с учетом особенностей клинико-лабораторных проявлений данных заболеваний.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром, COVID-19, синдромом Кавасаки, внутривенный иммуноглобулин.

Resume. The effectiveness of the use of intravenous normal human immunoglobulin as a basic drug in patients with Kawasaki syndrome and multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 is considered, taking into account the peculiarities of clinical and laboratory manifestations of these diseases.

Keywords: multisystem inflammatory syndrome, COVID-19, Kawasaki syndrome, intravenous administration of immunoglobulin.

Актуальность. Мультисистемный воспалительный синдром (МВС), который возникает у детей на фоне перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19), характеризуется клиническими признаками, схожими с симптомами болезни Кавасаки и синдромом токсического шока. 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 иммуноглобулин (ВВИГ) можно рассматривать в качестве базисного препарата для терапии этих заболеваний.

Цель: сравнить клинико-лабораторные особенности и оценить эффективность лечения внутривенным иммуноглобулином пациентов с синдромом Кавасаки и мультисистемным воспалительным синдромом.

Задачи:

1. Проанализировать истории болезней пациентов с болезнью Кавасаки и мультисистемным воспалительным синдромом;
2. Определить различия и сходства между клинико-лабораторными показателями болезни Кавасаки 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.

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 MSExcel.

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.

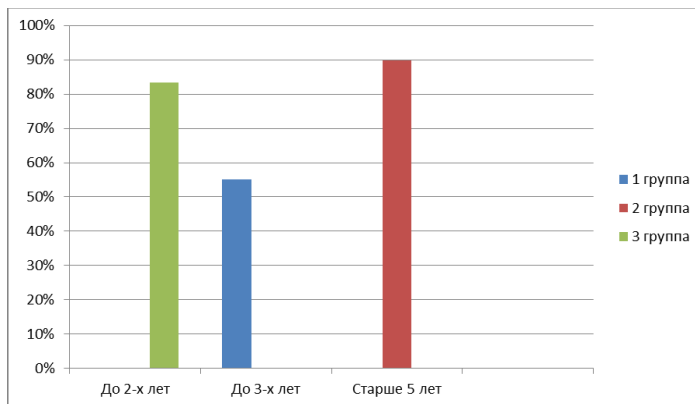


Рис. 1 – Возрастная структура пациентов

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 слизистых 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 выявлено 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.

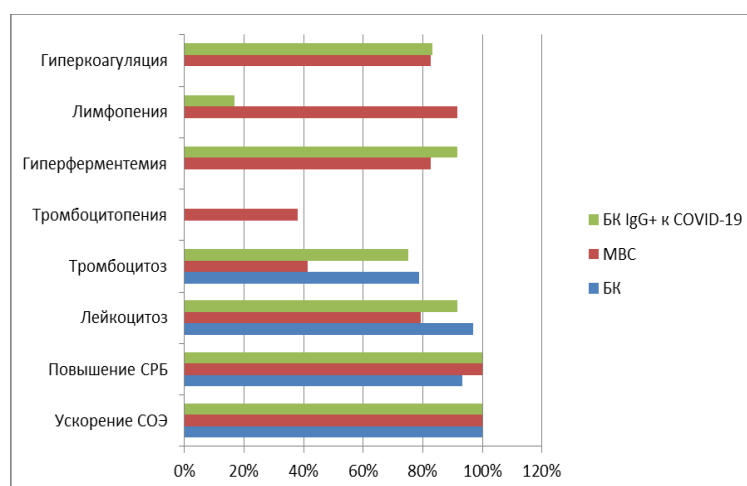


Рис. 2 – Изменения лабораторных показателей при БК, МВС и БК IgG+ к COVID-19

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 3-и, 4-ые 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 лимфонодулярный 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 лимфонодулярного 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.