ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

СЛИЗИСТО-КОЖНЫЙ ЛИМФОНОДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ (КАВАСАКИ): СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Г.А. Лыскина

Кафедра детских болезней ММА им И.М.Сеченова, Москва

Слизисто-кожный лимфодулярный синдром (Кавасаки) - остро протекающее заболевание, морфологически характеризующееся развитием деструктивно-пролиферативного васкулита средних и мелких артерий, а клинически - лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий.

Заболевание описано впервые в Японии Т.Кавасаки в 1967 г. в качестве новой детской болезни. В последующем появились сообщения о заболеваниях в других странах, чаще фигурирующих под названием "болезнь или синдром Кавасаки" (СК). В МКБ X слизисто-кожный лимфодулярный синдром (Кавасаки) классифицируют в рубрике "Узелковый полиартериит и подобные состояния" - шифр М30.3. Заболевание среди детей встречается чаще, чем другие формы системных васкулитов. За последние 10 лет в США количество детей с СК превышает число детей с ревматической лихорадкой, причем именно эти два заболевания являются ведущими причинами формирования у них приобретенной патологии сердца и сосудов. В России диагноз СК до настоящего времени устанавливают редко. По-видимому, это связано с тем, что болезнь протекает остро с лихорадкой, катаральными явлениями и сыпью, чаще заканчивается выздоровлением, поэтому обычно трактуется как какое-либо детское инфекционное заболевание. И только в случае вовлечения в патологический процесс сердца заболевший попадает в поле зрения ревматолога и кардиолога.

Эпидемиология. Болеют чаще дети, преимущественно в возрасте от нескольких недель до 5 лет; соотношение мальчиков и девочек - 1,5:1. В Японии, Китае и Корее СК встречается с наибольшей частотой - 100-110 случаев на 100000 детей (до 5 лет) в год. В США ежегодно регистрируется 10-22 случаев на 100000, в Германии - 9 на 100000. В последние годы появились сообщения о случаях болезни Кавасаки у детей старшего возраста и единичных - даже у взрослых людей в возрасте 20-30 лет. Так, в Онтарио (Канада) годовая заболеваемость в 1995-1997 гг составила 13,6:100000 в группе младше 5 лет, 3,8:100000 - от 5 до 9 лет и 0,8:100000 - от 10 до 14 лет. При эпидемиологических исследованиях выявляют периодические вспышки заболеваемости СК (три в Японии с 1987 по 1996 гг) и повышение частоты болезни между ноябрем и февралем.

Этиология. Выраженность воспалительных клинических проявлений, цикличность течения, сезонная изменчивость, эпидемические вспышки позволяют предположить инфекционную природу СК. В качестве возможных причинных агентов рассматривались многие организмы и токсины: вирусы (Эпштейна-Барр, ретро-вирус, парвовирус В19), стрептококк, стафилококк, кандиды, риккетсия, спирохеты, бактериальные токсины (стрептококка, стафилококка). Факт обнаружения токсинопроизводящих стрептококков и

стафилококков, а также повышенного уровня липополисахарид-связывающего белка в крови детей с болезнью СК подтверждает гипотезу о возможной важной роли образования суперантигена под воздействием токсина, но другим исследователям не удалось это подтвердить. У детей с СК описаны различные лабораторные находки: вирусоподобные частички, экстрацеллюлярные продукты стрептококка вириданс и антитела к протеину. Ставится вопрос и о роли пиогенного стрептококка. Но пока ни одна из этих гипотез не подтверждена, современные методы не позволили выделить возбудителя заболевания. Обсуждают и вопросы расовой предрасположенности в связи с достоверно большей заболеваемостью в Японии, Китае и других странах Востока. Есть исследования, демонстрирующие ассоциацию СК с некоторыми антигенами комплекса HLA, но по другим данным подобных связей не найдено.

Патогенез. Признано, что в патогенезе СК большую роль может играть иммунная активация, что подтверждают, в частности, выявлением отложенных иммунных комплексов в пораженных тканях и развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Предполагается, что в ответ на воздействие токсина или инфекционным агентом активированные Т-клетки, моноциты и макрофаги секретируют различные цитокины, которые вызывают клинические проявления болезни. Кожные изменения напоминают таковые у некоторых больных, получающих иммунотерапию интерлейкином-2. В острой фазе цитокиновая стимуляция приводит к пролиферации В-клеток и индуцирует эндотелиальные клетки к экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости 2 класса. Индукция ICAM-1, интерлейкином -1, ФНО-альфа и гамма-интерфероном приводит к притоку воспалительных клеток, потенцирующих повреждение сосудов в острой фазе.

Патоморфология. При СК имеется системное поражение мелких и средних артерий. Приводятся патоморфологические подтверждения активации иммунной системы, характерные для васкулита (артериолита, капиллярита, венолита). В биоптатах кожи детей в острой фазе СК выявляется выраженный отек капилляров, неярко выраженная миграция нейтрофилов и клеточная инфильтрация, в основном представленная мононуклеарами. Иммуногистохимически определяются инфильтрирующие мононуклеары (в основном моноциты, макрофаги и CD4). В острой фазе определяются циркулирующие антитела, цитотоксичные по отношению к клеткам эндотелия сосудов. Характерной находкой всех патологоанатомических исследований является поражение коронарных артерий. В первые дни болезни отмечается картина острого коронарита, реже наблюдается также перикардит, интерстициальный миокардит и эндокардит с вальвулитом; в последующие недели прогрессирует панваскулит венечных артерий с аневризмами, тромбозом, нередко - разрывом аневризм; миокардит, перикардит, поражение проводящей системы. В дальнейшем развивается фиброз интимы сосудов и организация тромбов. Завершается процесс стенозом венечных сосудов с их обызв-

ствлением, реканализацией, фиброзом миокарда. Помимо сердечной патологии, нередко поражаются сосуды других органов, прежде всего - почек; наблюдаются также гипоплазия вилочковой железы и очаговые воспалительно-некротические изменения в лимфатических узлах.

Клиническая картина характеризуется цикличностью проявлений, выраженностью лихорадки, симптомами поражения слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов и различных систем, прежде всего - сердечно-сосудистой. Течение отличается цикличностью с чередованием трех стадий: острая лихорадочная стадия протяженностью 1-2 нед, подострая стадия - 3-5 нед, выздоровление - через 6-10 нед с момента начала болезни.

Острая стадия характеризуется упорной лихорадкой, тягостным болезненным самочувствием, раздражительностью. Заболевание начинается с повышения температуры тела, как правило, до высоких цифр. Характерна высокая возбудимость больного, выраженная в большей степени, чем при других лихорадочных состояниях у детей. Больные страдают от высокой лихорадки, нередко им причиняет мучение боль в мелких суставах, животе. На фоне лихорадки в течение нескольких дней появляется гиперемия конъюнктив, сухость, гиперемия и трещины губ, гиперемия слизистой оболочки ротовой полости, отек сосочков языка. Вскоре после дебюта или вместе с началом лихорадки на туловище, конечностях и в паховых областях появляется полиморфная сыпь: чаще неправильной формы эритематозные бляшки, скарлатиноподобная сыпь, мультиформная эритема или даже пустулы. Диффузная эритема, корочки, петехии, пурпура, формирование везикул не характерны для СК и должны вызвать подозрение на другую болезнь. Часто наблюдается эритема области промежности, которая в течение 48 часов переходит в десквамацию. Через несколько дней от начала болезни появляется эритема и/или уплотнение кожи ладоней и подошв, сопровождающееся болезненностью и ограничением подвижности пальцев. Характерно также одно- или двустороннее значительное увеличение (не менее 1,5 см в диаметре) одного или нескольких шейных лимфатических узлов.

Без лечения лихорадка продолжается 7 - 14 (иногда до 36) дней. Двусторонний конъюнктивит без выраженных экссудативных проявлений, нередко сочетающийся с перидимитом, сохраняется в течение 1-2 нед. На второй неделе язык становится "малиновым", тогда же отпадает сыпь; спустя 2-3 нед появляется периноттевое пластинчатое шелушение с распространением на пальцы, а иногда - на всю кисть или стопу. Несколько месяцев спустя как напоминание о перенесенной острой болезни возникают поперечные бороздки на ногтях.

Поражение сердечно-сосудистой системы сопровождается острой фазой болезни примерно у трети больных и обычно подвергается обратному развитию по мере улучшения состояния больного и выздоровления. В то же время СК отличается прогностически неблагоприятной возможностью быстрого развития аневризм коронарных артерий, что считается отличительной особенностью данного васкулита. Кардиальная патология клинически проявляется тахикардией, аритмией, ритмом галопа, появлением сердечных шумов; может развиться застойная сердечная недостаточность. На ЭКГ выявляют снижение вольтажа зубца R, депрессию интервала ST, уплощение или инверсию зубца T, при нарушении проводимости - удлинение PR или QT. При ЭхоКГ определяют перикардиальный выпот, изменения миокарда и митральную регургитацию (в 30% случаев), преимущественно легкой степени. Аневризмы коронарных артерий обычно возникают в сроки от 1 до 4 нед от начала лихорадки, редко удается зафиксировать новые поражения спустя 6 нед. На ЭКГ в таких случаях отмечаются признаки ишемии и/или инфаркта миокарда. Деформацию и аневризмы коронарных артерий выявляют при помощи трансторакальной ЭхоКГ, доплерографии, контрастной коронарографии. Поражение одной из двух коронарных артерий представлено расширением сосуда

(размер сосуда больше, чем возрастная норма) в 35%, мелкими аневризмами (просвет меньше 4 мм) в 9% и гигантскими (более 8 мм) - в 1,4%; поражаются преимущественно проксимальные отделы сосудов. При задержке или отсутствии лечения самый высокий риск развития аневризм отмечен в группе детей до 1 года и у старших школьников. Мелкие и средние аневризмы в основном подвергаются обратному развитию в течение 5 лет, однако эти сосуды в большинстве случаев остаются неполноценными, т.к. их расширение в ответ на фармакологическую пробу может оставаться неполноценным. Регрессирование аневризм может приводить к патологической пролиферации интимы, при этом просвет сосуда сужается и сосудистая стенка кальцифицируется, хотя эти изменения могут и не визуализироваться при артериографии. Гигантские аневризмы не регрессируют и часто являются причиной тромбоза, стеноза и полной окклюзии коронарной артерии. В результате может развиться инфаркт миокарда. Если это происходит, то чаще всего в 1-ый год от начала заболевания, причем 40% приходится на первые 3 месяца. Помимо коронарных артерий могут вовлекаться другие крупные сосуды, включая брюшную аорту, верхнюю брыжечную, подмышечные, подключичные, плечевые, подвздошные и почечные артерии, с развитием дистальной ишемии и некроза в результате активного васкулита.

У половины пациентов с СК возникает боль в суставах, в 40-45% - поражение ЖКТ, печени, реже развиваются признаки поражения почек, ЦНС. Артралгии или полиартрит мелких суставов кистей и стоп, с последующим поражением коленных и голеностопных суставов, появляются на первой нед болезни и впоследствии проходят бесследно через 2-3 нед. Проявления со стороны органов брюшной полости включают гепатомегалию (может быть ассоциирована с желтухой), водянку желчного пузыря, диарею и панкреатит. Патология ЦНС проявляется асептическим менингитом, лицевыми парезами, субдуральным отёком, иногда встречаются симптоматические и асимптоматические мозговые инфаркты. Есть сообщения о нейросенсорной тугоухости, хотя в развитии последней не исключается влияние назначаемого ребенку аспирина. Встречаются легочные инфильтраты и плевральный выпот.

В подострый период болезни температура тела нормализуется, исчезают сыпь и увеличение лимфоузлов, наблюдается обратная динамика всех симптомов болезни, однако сохраняется или развивается анемия, нарастает и длительно сохраняется тромбоцитоз. К 6-10 нед все клинические и лабораторные симптомы обычно проходят, наступает выздоровление. В эти же сроки возможен и внезапный смертельный исход от инфаркта миокарда или разрыва коронарной артерии. В редких случаях возможны рецидивы (в 30 из 1262 случаев, наблюдавшихся в США за 1994-1997гг) - в течение 12 мес, чаще у детей до 3 лет и у тех, кто имел кардиальные проявления при первом эпизоде болезни.

При лабораторном обследовании в крови больного на ранних этапах определяют лейкоцитоз, значительное увеличение СОЭ и СРБ, нередко - нормохромную анемию и тромбоцитоз, повышение альфа-1-антитрипсина (как маркера острой фазы) и снижение альбумина. В подострой стадии заболевания возрастает количество тромбоцитов и достигающее на 3-ей неделе заболевания 1.000.000 на микролитр или выше. В острой стадии нарушен метаболизм липидов с понижением ЛПНП и общего холестерина. Месяц спустя общий холестерин нормализуется, но холестерин ЛПНП может оставаться сниженным в течение нескольких лет. Встречается транзиторное повышение трансаминаз, а также прямого билирубина и уробилиногена. В анализе мочи может быть небольшая протеинурия, микрогематурия и стерильная пиурия, креатинин повышается редко. При менингеальном синдроме в ликворе выявляется мононуклеарный плеоцитоз с нормальным содержанием белка и глюкозы. В синовиальной жидкости при развитии артрита преобладает нейтрофильный лейкоцитоз от 50.000 до 300.000 клеток на куб.мм.

Диагноз. От своевременности установления диагноза СК в определенной степени зависит прогноз. Тем не менее в первые 7 дней от начала заболевания правильный диагноз устанавливается примерно только в половине случаев.

Диагностические критерии синдрома Kawasaki

Основные симптомы (критерии):

1. Повышение температуры тела в течение 5 дней и более;
2. Изменение сосудов глаз (гиперемия конъюнктивы);
3. Поражение слизистой оболочки губ и полости рта:
 - сухие, красные, потрескавшиеся губы,
 - гиперемия ротоглотки,
 - "малиновый язык";
4. Изменения конечностей:
 - эритема ладоней и подошв,
 - плотность и отек кистей и стоп,
 - шелушение кожи пальцев на 2-3-й неделе заболевания;

5. Полиморфная сыпь на коже, напоминающая сыпь при скарлатине или при мультиформной эритеме;

6. Шейная лимфаденопатия - увеличение хотя бы одного шейного лимфатического узла до 1,5 см и более.

Дополнительные симптомы: раздражительность; возбудимость, артралгии, артрит; образование корок или отслоение кожи в области промежности; сердечно-сосудистые нарушения; обнаружение инструментальными методами признаков коронарита, аневризм венечных артерий; стерильная пиурия, гематурия; боли в животе, диарея; гепатит; обструктивная желтуха; водянка желчного пузыря; асептический менингит; увеит; тугоухость; увеличение СОЭ и СРБ, тромбоцитоз.

Для установления диагноза болезни Kawasaki (при оценке симптомов учитывают, что их появление не может быть объяснено наличием другого заболевания) должны присутствовать 5 из 6 основных критериев (обязательно включая лихорадку) или четыре основных симптомов в сочетании с коронарными аневризмами. При меньшем количестве критериев при наличии признаков поражения сердца состояние классифицируют как неполный СК.

При неполном СК обычно наблюдаются лихорадка, не отвечающая на лечение антибиотиками, сыпь, анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, часто встречаются признаки поражения сердца и стерильная лейкоцитурия. Редкими симптомами при этом являются отек и гиперемия кистей и стоп, почти не встречаются конъюнктивит, поражение слизистой оболочки ротовой полости и увеличение шейных лимфатических узлов. Достоверно чаще (до 40% случаев) по сравнению с полным СК формируются коронарные аневризмы. Есть данные, что среди больных в возрасте до года, у которых объединены такие признаки, как атипичное течение, поздний диагноз и повышение СРБ, поражение коронарных артерий встречается в 81,2%. Поэтому лихорадящие дети, у которых есть вероятность неполного СК, должны быть обследованы с использованием инструментальных методов (ЭКГ, ЭхоКГ, доплерография коронарных артерий, др.).

Возрастные особенности. В целом СК у детей до года, у подростков и у взрослых дает высокий процент вовлечения

в патологический процесс коронарных (реже - других висцеральных) артерий. В определенной степени данный факт связан с несвоевременностью диагностики "неполной формы" СК или отсутствием первичной нозологической версии у врача и, следовательно, необходимого лечения больного. Заболевание традиционно считается "детским", хотя в последнее время появляется все больше сообщений о сериях больных детей старшего школьного возраста и взрослых. У последних поражение коронарных артерий носит распространенный, необратимый характер, что в дальнейшем осложняется ИБС, повторными инфарктами миокарда и сердечной недостаточностью.

Лечение направлено на модуляцию иммунного ответа и ингибирование активации тромбоцитов для предотвращения коронарных аневризм. Антибиотики, глюкокортикоиды не эффективны. Основным методом лечения является сочетание ацетилсалициловой кислоты внутрь с внутривенным введением иммуноглобулина (IVIg). Аспирин назначают в суточной дозе 30-40 мг/кг массы тела до нормализации температуры тела и далее в дозе 3-5 мг/кг в сутки минимум 6 нед. Применение IVIg достоверно снижает риск повреждения коронарных артерий, которое отмечалось до использования последнего более чем у 60% больных. Так, из 408 наблюдавшихся в Онтарио больных аневризмы обнаружены у 6% среди леченых IVIg в течение 10 дней от начала лихорадки и в 29% - при более позднем применении препарата. Кроме профилактики формирования коронарных аневризм, введение IVIg уменьшает длительность лихорадки и риск развития миокардита, а также снижает летальные исходы до 0,1% (по сравнению с 1 - 2% до начала терапии IVIg). Начинать лечение IVIg желательно в первые 10 дней болезни. Используют стандартные иммуноглобулины в курсовой дозе 1 - 2 г/кг массы тела ребенка - по 0,2 - 0,4 г/кг в течение 5 дней или 1 - 2 г/кг однократно. Примерно у 10% больных, несмотря на лечение IVIg, сохраняется или рецидивирует лихорадка. Тут может помочь повторный курс IVIg 1г/кг, но неизвестно, предотвращает ли он аневризмы. Ведение пациентов с аневризмами, перенесших СК, должно быть направлено на профилактику ишемической болезни сердца и атеросклероза (длительный прием аспирина, коррекция гиперлипидемии и др.). При развитии стеноза коронарной артерии, а также повторных эпизодах коронарной ишемии (или после инфаркта миокарда) проводят аорто-коронарное шунтирование.

Прогноз чаще благоприятный. Большинство пациентов выздоравливают. Летальность составляет 0,1 - 0,5%, смерть обычно наступает внезапно через 3-6 нед от начала болезни. Непосредственной причиной смерти в острый период болезни является миокардит или аритмия, в подострый - разрыв коронарной аневризмы или острая сердечно-сосудистая недостаточность в результате коронарного тромбоза, в период реконвалесценции - инфаркт миокарда. Отдаленный прогноз до сих пор не ясен. Динамика коронарных аневризм прослежена в нескольких исследованиях. Почти в половине случаев коронарные аневризмы регрессируют в течение 2 лет. Однако, имеются сообщения о молодых людях, переносящих инфаркт миокарда спустя десятилетия после заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Махлиновская Н.Л., Лапшина Г.К., Бураева Л.Н. Болезнь Kawasaki (слизисто-кожный лимфатический синдром) у мальчика 2 мес. *Росс. педиатрич. журнал*, 1999, 1, 44 - 47
2. Barron K. Kawasaki disease in children. *Cur. Opin. Rheumatol.*, 1998, 10, 29 - 37
3. Sciacca P., Falsaperla R., Barone P. et al. Cardiac involvement in Kawasaki disease. Our experience. *Minerva Pediatr.*, 2001, 53(2), 87-93
4. Chantepie A., Mauran P., Lusson JR., Vaillant M.C. Cardiovascular complications of Kawasaki syndrome: results of a French multicenter study. *Arch. Pediatr.*, 2001, 8(7), 713-719

5. Hirata S., Nakamura Y., Matsumoto K., Yanagawa H. Long-term consequences of Kawasaki disease among first-year junior high school students [In process citation]. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2002, 156(1), 77-80
6. Tanaka H., Narisawa T., Hirano J., et al. Coronary artery bypass grafting for coronary aneurysms due to Kawasaki disease [In process citation]. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2001, 7(5), 307-310

Поступила 12.03.03.