



М.Г. Кантемирова^{1,2}, А.А. Глазырина², С.Х. Курбанова^{1,2},
Ю.Ю. Новикова^{1,2}, О.А. Коровина^{1,2}, А.А. Лапшин¹,
Д.А. Мегянцева¹, Д.Ю. Овсянников^{1,2}, И.Е. Колтунов^{1,2}

СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ ПО ДАННЫМ МОРОЗОВСКОЙ ДЕТСКОЙ ГОРОДСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ ГОРОДА МОСКВЫ

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, РФ

*M.G. Kantemirova^{1,2}, A.A. Glazirina², S.Kh. Kurbanova^{1,2}, Y.Y. Novikova^{1,2},
O.A. Korovina^{1,2}, A.A. Lapshin¹, D.A. Medyantseva¹, D.Y. Ovsyannikov^{1,2}, I.E. Koltunov^{1,2}*

MODERN CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF KAWASAKI DISEASE ACCORDING TO DATA OF MOROZOV CHILDREN'S CITY CLINICAL HOSPITAL OF MOSCOW

¹People's Friendship University of Russia; ²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Болезнь Kawasaki (БК) – остро протекающее системное заболевание, сопровождающееся лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов и характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита.

Распространенность БК наиболее высока среди детей из восточной Азии и островов Тихоокеанского побережья; в группе риска дети африканского и латиноамериканского происхождения. Первый случай БК в России был выявлен в 1980 г., а первое научное исследование, посвященное этому заболеванию, было проведено в Иркутской области в 1994–1998 гг. В 1997–1998 гг. был зафиксирован эпидемиологический подъем заболеваемости БК как в Юго-Восточной Азии, так и в Иркутской области. В последние годы в России, в частности в Санкт-Петербурге и Москве, заболевание диагностируется все чаще, однако официальных эпидемиологических данных нет. В США, Японии и в странах северного полушария в зимние и ранние весенние месяцы отмечаются сезонные пиковые подъемы заболеваемости БК. В странах южного полушария таких сезонных колебаний не зафиксировано.

БК характеризуется высокой частотой поражения сердечно-сосудистой системы с развитием в остром периоде миокардита, перикардита, вальвулита. Прогностически неблагоприятным является коронарит, характеризующийся эктазией коронарных артерий (КА), формированием аневризм с последующим возможным их тромбозом, разрывом, сужением.

Основным методом лечения пациентов с БК являются раннее введение внутривенного иммуноглобу-

лина (ВВИГ) в дозе 2 г/кг одномоментно и назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе 60–80 мг/кг в период лихорадки и далее в дезагрегантной дозе 3–5 мг/кг. По данным официального отчета Американской ассоциации сердца «Диагностика, лечение и долгосрочный контроль болезни Kawasaki» (2017), своевременное назначение ВВИГ в адекватной дозе, правильный режим его введения значительно снижают риск коронарного поражения и развития коронарных аневризм с 25 до 4%. По данным различных исследований, отмечается значительное колебание в частоте поражения КА при БК: 8,54–63,2% дилатаций и 1,46–4% аневризм КА. По данным одного из российских исследований (г. Санкт-Петербург), частота изменений КА составила 43,3%.

В настоящее время БК признана в развитых странах ведущей причиной приобретенных органических заболеваний сердца у детей, которые могут приводить к ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда и внезапной смерти у детей и лиц молодого возраста. Это обуславливает актуальность дальнейшего изучения различных аспектов этого заболевания.

Цель исследования: изучить некоторые эпидемиологические аспекты БК и частоту сердечно-сосудистых изменений у детей, поступивших в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу (МДГКБ) ДЗМ в 2003–2016 гг.

Материалы и методы исследования: проведен ретроспективный анализ историй болезни 152 детей с БК, находившихся в МДГКБ в 2003–2016 гг. с уточнением возраста, пола, сезонности заболевания. У 72 пациентов, госпитализированных в 2014–2016 гг.,

проводили оценку частоты симптомов, лабораторных показателей и состояния сердечно-сосудистой системы. Анализировали основные симптомы и синдромы дебюта БК, показатели клинического исследования крови, С-реактивного белка (СРБ), электро- и эхокардиографии (ЭХОКГ), сроки введения и дозы ВВИГ. По показаниям проводили компьютерную томографию грудной клетки, брюшной полости с контрастированием, коронарографию. Статистическую обработку результатов проводили с использованием прикладных программ Statistica 10 (Statsoft). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты: анализ количества пациентов демонстрирует постепенное увеличение детей с диагнозом БК в период с 2003 по 2014 гг. (от 1 до 10 пациентов ежегодно). В 2015 и 2016 гг. был отмечен значительный рост числа госпитализированных – до 38 и 57 детей соответственно, что составило 62,5% от 152 детей за весь период наблюдения. Полученные данные согласуются с исследованиями, проводимыми в Японии и Китае, а также могут свидетельствовать об улучшении диагностики заболевания в Московском регионе, концентрации больных в специализированном отделении.

Возраст госпитализированных детей к началу заболевания составлял от 1 мес до 10 лет 2 мес, медиана – 19 [9; 38,5] мес. Количество детей (139 пациентов), заболевших в возрасте до 5 лет, составило 91,5%, что выше данных японских (88,4%), североамериканских (80%), европейских (72–77%) исследований. Среди обследованных пациентов в особой группе риска находились дети первых 2 лет жизни (93 ребенка, 61,2%). Пик заболеваемости БК отмечен в возрастной группе до 1 года. Количество детей грудного возраста составило 47 (30,9%), что значительно выше имеющихся данных по Российской Федерации.

Гендерный состав пациентов с БК демонстрирует дисморфизм с двукратным преобладанием мальчиков – 1,94 (100 детей): 1 (52 ребенка), что отражает общемировые тенденции. В течение всего проанализированного периода мужской пол следует рассматривать как фактор риска БК.

БК встречалась во все сезоны года. В общей группе пациентов заболевание чаще регистрировалось весной – у 57 (37,5%) пациентов, реже осенью – у 35 (23%) и летом – у 34 (22,4%). Наименьшее количество детей заболело зимой – 26 (17,1%) больных. Анализ поступления детей по месяцам показал, что пик заболеваемости приходится на три весенних месяца: март – 21 (13,8%), апрель – 17 (11,2%), май – 19 (12,5%), а также на октябрь, когда были госпитализированы 17 (11,2%) детей. Наименьшая частота БК была зафиксирована в августе (9 или 5,9%), сентябре – 8 (5,2%) и январе – 6 (3,9%).

Дальнейший анализ был проведен у 72 пациентов, госпитализированных в МДГКБ в 2014–2016 гг. Сроки госпитализации пациентов с БК варьировали от 2 до 22 дней (Me – 4 дня [3; 7]) от начала заболевания. В первые 5 дней были госпитализированы 46 (62,9%) детей, на 6–10-й день – 16 (22,9%), на 11–15-й день и после 15-го дня – с одинаковой частотой по 5 (7,1%) больных.

Сложность своевременной диагностики можно объяснить неспецифичностью дебюта, отсутствием в

начале заболевания всех характерных для БК изменений, относящихся к диагностическим критериям. Так, более чем у половины детей (40) заболевание дебютировало с респираторного синдрома (56,7%), характеризующегося катаральными явлениями, у части детей – одышкой и рентгенологическими изменениями, что требовало исключения пневмонии. Реже лидирующими синдромами в дебюте заболевания были кишечный – у 12 (17,9%) пациентов, кожный – у 6 (9%), мочевого – у 5 (7,5%). Редкой манифестацией БК были неврологические проявления – у 3 (4,5%) детей, суставной синдром – у 2 (3%) и аллергосептический синдром – у одного (1,5%) ребенка. При этом своевременность диагностики и время введения ВВИГ не зависели от варианта дебюта БК ($\chi^2 = 11,54$, $p = 0,43$).

Анализ частоты клинических проявлений БК среди 72 больных показал, что, кроме эссенциального признака – фебрильной лихорадки более 5 дней (100%), частота экзантемы составила 94% (у 67 детей), поражения глаз (склерит, конъюнктивит) – 89,6% (у 64), хейлита – 86,6% (у 62); лимфаденопатия, отек и эритема кистей и стоп встречались с одинаковой частотой по 71,6% (у 51 пациента), шелушение ладоней и подошв – у 41 (58,2%). У 8 (11,9%) детей отмечались покраснение и инфильтрация в зоне вакцинации БЦЖ. Характерными были признаки системного воспаления: лейкоцитоз – у 51 (71,2%) ребенка, палочкоядерный сдвиг – у 33 (46,3%), повышение СРБ – у 66 (92,5%), повышение СОЭ – у всех детей. Тромбоцитоз при поступлении зарегистрирован у 37 (51,5%) больных, в динамике – у 60 (83,3%) детей.

Полная форма БК была диагностирована у 58 (80,6%) детей, неполная форма БК – у 14 (19,4%). Полная и неполная формы БК встречались у мальчиков и девочек с сопоставимой частотой ($\chi^2 = 0,074$, $p = 0,77$). Трудности диагностики БК при неполной форме приводили к более поздней постановке диагноза и несвоевременному началу терапии ВВИГ у 5 (35%) из них.

Большинство детей получили ВВИГ в первые дни госпитализации: на 1–3-й день – 37 (51%) больных, на 4–5-й день – 14 (19,1%), на 6–10-й день – 12 (16,2%). Позднее (после 10-го дня госпитализации) введение ВВИГ было отмечено у 9 (12,2%) пациентов. Нарушение схемы введения ВВИГ было отмечено у 15 (23%) пациентов, в т.ч. дробное введение – у 12 (18,7%) больных, неадекватная доза (менее 2 г/кг) – у 7 (9,7%). Резистентность к ВВИГ была отмечена у 8 (12,5%) пациентов, что соответствует данным Американской ассоциации сердца. Терапия ацетилсалициловой кислотой проводилась всем пациентам с БК.

Поражение КА при ЭХОКГ было выявлено у 31 (45,6%) ребенка, в т.ч. гигантские аневризмы были обнаружены у 2 (2,9%) детей, средние аневризмы – у 6 (8,8%), аневризмы малых размеров – у 20 (29,4%), коронариты – у 2 (2,9%), эктазии – у 3 (4,4%). Другими изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, расцененными как течение миокардита, были увеличение конечного диастолического размера левого желудочка (ЛЖ), обнаруженное у 20 (28%) пациентов, снижение фракции выброса ЛЖ – у 3 (4,1%). Реже выявлялись перикардит – у 6 (8,8%) детей и вальвулит митрального клапана с недостаточ-

ностью I–II степени – у 4 (5,9%). У одного ребенка, перенесшего острый инфаркт миокарда, сформировалась аневризма ЛЖ в области верхушки с переходом на переднюю, боковую стенку, межжелудочковую перегородку и частично заднедиафрагмальную стенку. Особенностью течения БК у этого пациента было сочетание нескольких неблагоприятных прогностических факторов: позднее и дробное введение ВВИГ, тромбоцитопения в подострый период и отмена ацетилсалициловой кислоты.

В нашем исследовании подтверждена значимая зависимость формирования патологии КА от срока введения ВВИГ ($\chi^2 = 7,83$, $p = 0,02$). Так, при введении ВВИГ в первые 10 дней болезни частота изменений КА (эктазии или малые аневризмы) составила 33% (15 больных); при введении ВВИГ на 10–15-й день заболевания частота поражения КА (эктазии, малые и средние аневризмы) – 56% (5 детей). При позднем введении ВВИГ после 15-го дня частота поражения КА (эктазии, малые, средние и гигантские аневризмы) была у 80% (8 больных).

Заключение. Отмечается увеличение частоты БК в Московском регионе, что может свидетельствовать

о росте заболеваемости и повышении информированности врачей о данном заболевании. Для оптимизации диагностики БК на догоспитальном этапе следует учитывать сезонность заболевания (пик – весной и в октябре), преимущественный возраст (до 5 лет с пиком заболеваемости в грудном возрасте) и пол (мужской) пациентов. Получены высокие показатели (45,6%) частоты поражения КА при БК. Ранняя диагностика БК не предотвращает развитие коронарных изменений у $1/3$ пациентов, но уменьшает частоту коронарных аневризм в 2,5 раза, в т.ч. значимых. С целью повышения результативности терапии необходимы строгая приверженность к схеме введения ВВИГ и дальнейшее изучение факторов риска поражения сердца у детей с БК.

Источники финансирования: исследование выполнено в рамках инициативной научно-исследовательской работы № 031215-0-000 Медицинского института РУДН по теме «Изучение клинко-патогенетических аспектов приобретенных заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей».

РЕФЕРАТЫ

СВЯЗЬ МЕЖДУ ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ, ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ И КЛИНИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЕМ ДЕТЕЙ С СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНОЙ АНЕМИЕЙ

Задача исследования – изучить связь между несколькими генетическими модификаторами серповидно-клеточной анемии (гаплотипы в бета-глобиновых генах, альфа-талассемия и дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) и уровнем окислительного стресса, а также оценить связь между окислительным стрессом и частотой вазоокклюзионных кризов. Материалы и методы: в течение 2 лет у 62 детей с серповидно-клеточной анемией (58 SS и 4 S β 0) измерялись устойчивые маркеры окислительного и нитрозативного стресса, биологические переменные, генетические модуляторы и число вазоокклюзионных кризов, требующих неотложной госпитализации. 12 детей с этническим соответствием без серповидно-клеточной анемии также участвовали в исследовании в качестве контрольной группы (КГ) для измерения уровня окислительного и нитрозативного стресса. Результаты: окислительный и нитрозативный стресс был выше у пациентов с серповидно-

клеточной анемией по сравнению с КГ, но частота вазоокклюзионных кризов при серповидно-клеточной анемии не была связана с уровнем окислительного стресса. Присутствие альфа-талассемии, но не дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы или гаплотипов в бета-глобиновых генах влияло на уровень окислительного стресса у детей с серповидно-клеточной анемией. Выводы: легкий гемолиз у детей с альфа-талассемией может ограничивать окислительный стресс и объяснить защитную роль альфа-талассемии в осложнениях серповидно-клеточных заболеваний, связанных с гемолизом.

Céline Renoux, Philippe Joly, Camille Faes, Pauline Mury, Buse Eglenen, Mine Turkay, Gokce Yavas, Ozlem Yalcin, Yves Bertrand, Nathalie Garnier, Daniela Cuzzubbo, Alexandra Gauthier, Marc Romana, Berenike Möckesch, Giovanna Cannas, Sophie Antoine-Jonville, Vincent Pialoux, Philippe Connes. The Journal of Pediatrics. 2018; 195: 228–235.

ВАРИАбельность в ГОСУДАРСТВЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО НАБЛЮДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С АЛЬФА-ТАЛАССЕМИЕЙ И НОСИТЕЛЕЙ МАЛОЙ ТАЛАССЕМИИ, ВЫЯВЛЕННЫХ ПРИ СКРИНИНГЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

Авторы провели анализ государственных рекомендаций по наблюдению за носителями талассемии и признаками альфа-талассемии, выявленными при скрининге новорожденных. Обнаружена высокая вариабельность в характере и сроках этих рекомендаций. Авторы рекомендуют стандартизировать

рекомендации для педиатров в отношении ведения данной когорты пациентов.

Benjamin N. Fogel, Hong Loan T. Nguyen, Gayle Smink, Deepa L. Sekhar. The Journal of Pediatrics. 2018; 195: 283–287.