

УДК 616.13/.14-002.1-02-036-07-08-053.4

Л.І. Вакулєнко¹, А.В. Рїзник¹, С.В. Самсонєнко¹, Ю.С. Степановський²

Особливості перебігу хвороби Кавасакі в доковідний час

¹Дніпровський державний медичний університет, Україна

²Міжнародний європейський університет, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 5(141): 34-42. doi: 10.15574/SP.2024.5(141).3442

For citation: Vakulenko LI, Riznyk AV, Samsonenko SV, Stepanovsky YuS. (2024). Peculiarities of Kawasaki disease in pre-COVID-19 period. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(141): 34-42. doi: 10.15574/SP.2024.5(141).3442.

Хвороба Кавасакі (ХК) є однією з найчастіших причин лихоманки неясного генезу та набутих вад серця в дітей віком до 5 років. Наразі не існує специфічних лабораторних тестів для діагнозу ХК, у зв'язку з чим його встановлюють на підставі клінічних даних.

Мета — визначити клінічні, лабораторні та інструментальні особливості ХК у період доковідного часу для оптимізації лікування.

Матеріали та методи. Ретроспективний огляд історій хвороб 8 дітей із ХК віком від 6 місяців до 5 років (4 хлопчики, 4 дівчинки). Діагноз верифіковано згідно з критеріями American Heart Association, затвердженими Консенсусом EULAR/PreS у 2017 р. Досліджено об'єктивні та лабораторні показники.

Результати. За результатами основних клінічних критеріїв ХК, у всіх обстежених (100%) спостерігалася фебрильна лихоманка понад 5 днів, двобічна кон'юнктивальна ін'єкція без ексудації, орофарингеальні зміни. За результатами лабораторних досліджень, 100% обстежених мали тромбоцитоз, у 87,5% спостерігались анемія, у 75,0% — нейтрофільний лейкоцитоз і підвищення швидкості осідання еритроцитів. За даними ехокардіографічного дослідження серця, у 100% дітей відзначалися ознаки дилатації порожнин серця. Аневризма коронарних артерій діагностувалася в 37,5% обстежених.

Висновки. Термін встановлення діагнозу ХК визначає терапію і прогноз захворювання. Особливостями перебігу ХК є циклічний характер і симптоматика, притаманна багатьом іншим захворюванням, що утруднює своєчасну діагностику, призводить до відтермінування терапії, довготривалого перебування пацієнтів у стаціонарі та погіршення прогнозу.

Дослідження виконано за принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Кавасакі, васкулїт, клініка, перебіг, лікування, діти.

Peculiarities of Kawasaki disease in pre-COVID-19 period

L.I. Vakulenko¹, A.V. Riznyk¹, S.V. Samsonenko¹, Yu.S. Stepanovsky²

¹Dnipro State Medical University, Ukraine

²International European University, Kyiv, Ukraine

Kawasaki disease (KD) is one of the most common causes of fevers of unknown origin and acquired heart defects in children under five years of age. Currently, there are no specific laboratory tests for the diagnosis of KD, so it is established on the basis of clinical data.

Aim — to determine the clinical, laboratory and instrumental features of KD in the pre-modern period in order to optimize treatment.

Materials and methods. Retrospective review of medical histories of 8 children with KD aged 6 months to 5 years (boys — 4, girls — 4). The diagnosis was verified according to the criteria of the American Heart Association, which were approved by the EULAR/PreS Consensus in 2017. Objective and laboratory parameters were examined.

Results. According to the results of the main clinical criteria of KD, febrile fever for more than 5 days, bilateral conjunctival injection without exudation and oropharyngeal changes were observed in all the examined (100%). According to the results of laboratory tests, 100% of the examined had thrombocytosis, 87.5% — anemia, 75.0% — neutrophilic leukocytosis and increased in the erythrocyte sedimentation rate. According to the echocardiological examination of the heart, 100% of the children had signs of dilatation of the heart cavities. Aneurysm of coronary arteries was diagnosed in 37.5% of the examined.

Conclusions. The time of diagnosis of KD determines the therapy and prognosis of the disease. The peculiarities of the course of KD are the cyclic nature and symptoms inherent in many other diseases, which complicates timely diagnosis, leads to the delay of therapy, prolonged hospitalization of patients and worsening of the prognosis.

The study was carried out according to the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was accepted by the Local Ethical Committee of these institutions. The informed consent of the children's parents was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Kawasaki disease, vasculitis, clinic, course, treatment, children.

Вступ

Хвороба Кавасакі (ХК) є однією з найчастіших причин лихоманки неясного генезу та набутих вад серця в дітей віком до 5 років [2,13,14]. ХК можна охарактеризувати як гостре запальне захворювання, васкулїт, органами-мішенями для якого є артерії середнього калібру, зокрема коронарні [11,18]. Своєчасне лікування дає змогу мінімізувати

серцево-судинні ускладнення: ураження коронарних артерій (КА) із розвитком аневризм, інфаркт міокарда, смерть унаслідок гострої серцево-судинної недостатності.

Епідеміологія ХК значно варіює залежно від географічного положення та сезонності. Найвищі показники поширеності (близько 330,2 на 100 000 осіб) спостерігаються в дітей японського походження, зі щорічною тенденцією до зростання [16]. На сьогодні немає стати-

стичних даних щодо поширеності ХК в Україні, але розраховано мінімальну захворюваність ХК для мешканців м. Києва, яка становить 4,6 випадку на 100 000 дітей віком до 5 років, яку можна екстраполювати на всю Україну [20].

Наявність сезонних коливань і циклічності хвороби дала змогу припустити інфекційну природу ХК, проте досі підтвердити або спростувати цю думку не вдалося [4].

Наразі не існує специфічних лабораторних тестів для діагнозу ХК, у зв'язку з чим його встановлюють на підставі клінічних даних. Оригінальні клінічні критерії для діагностики ХК були опубліковані Томісаку Кавасаки в 1967 р. та використовувалися десятиріччями, однак подальші дослідження показали неможливість покладатися тільки на ці критерії, оскільки вони можуть призвести до гіподіагностики або відтермінувати встановлення діагнозу, збільшуючи ризик ускладнень із боку КА в подальшому [11]. Критеріями діагностики ХК є наявність лихоманки, що триває понад 5 днів і поєднується з не менш ніж 4 із 5 клінічних проявів: двобічним кон'юнктивітом, поліморфною екзантемою, орофарингеальними симптомами, змінами в кінцівках, однобічною шийною лімфаденопатією. Якщо є аномалії КА, ХК можна діагностувати за наявності менше 4 із 5 ознак [24]. ХК поділяють на класичну та неповну (атипову) форми. Класична ХК — це клінічний діагноз, заснований на встановлених критеріях, які виключають інші подібні клінічні прояви. Пацієнтам, які не відповідають повним діагностичним критеріям ХК, встановлюють атипову (або неповну) ХК [21].

Актуальними критеріями ХК на тепер є оновлені Рекомендації Американської асоціації кардіологів (American Heart Association guidelines 2017) [14], Рекомендації Британського педіатричного відділу Європейського консенсусу British Paediatric Surveillance Unit (BPSU) (Management of Kawasaki disease in the British Isles 2018) [6], а також Японського товариства дитячої кардіології та кардіохірургії JCS/JSCS [9,10] та Італійського товариства педіатрів (Italian Society of Pediatrics 2021) щодо загального лікування ХК [15].

Незважаючи на те, що минуло понад 50 років відтоді, як лікар Томісаку Кавасаки виявив перший випадок ХК, діагноз продовжує залишатися клінічною дилемою, без існуючих підтверджувальних лабораторних тестів [19].

Мета дослідження — визначити клінічні, лабораторні та інструментальні особливості

ХК у період доковідного часу для оптимізації лікування.

Матеріали та методи дослідження

Проведено ретроспективний огляд історій хвороб 8 дітей із ХК віком від 6 місяців до 5 років (4 хлопчики, 4 дівчинки). Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в обласній дитячій клінічній лікарні (ОДКЛ) м. Дніпро з травня 2010 року по березень 2019 року. Діагноз верифіковано згідно з критеріями American Heart Association, затвердженими Консенсусом EULAR/PreS у 2017 р. [14].

Дослідження хворих передбачало вивчення скарг, анамнезу захворювання, загального огляду, фізикальних, лабораторних та інструментальних методів дослідження серцево-судинної системи — електрокардіографії (ЕКГ), ехокардіографії (ЕхоКГ), доплерографічної ЕхоКГ (доплерЕхоКГ). Усім дітям під час перебування в стаціонарі виконано лабораторне дослідження загального аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічних показників крові та коагулограми. Ультразвукові дослідження (УЗД) серця (ЕхоКГ і доплерЕхоКГ) виконано на 2–3-тій і повторно на 7–10-ту добу лікування. Залежно від терміну початку терапії імуноглобулінами для внутрішньовенного введення (ІГВВ) для оцінювання найближчого та віддаленого ефекту терапії, аналізу симптомів і динаміки хвороби пацієнтів поділено на три групи. До 1-ї групи залучено двох дітей, які отримували ІГВВ з 2-ї доби лікування, до 2-ї групи — трьох пацієнтів, які отримували ІГВВ із 5-ї доби хвороби, до 3-ї групи — трьох дітей, яким діагноз ХК встановили через 4 тижні від початку захворювання, а лікування ІГВВ не проводили.

Дослідження виконано за принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначених установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Термін надходження до стаціонару хворих коливався від 5 до 13 днів від початку захворювання. Попереднім діагнозом на догоспітальному етапі в усіх пацієнтів була гостра респіраторна інфекція з гіпертермічним синдромом. У подальшому, до госпіталізації до ОДКЛ м. Дніпро, усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні з іншими такими діагнозами: гострий бронхіт (2), пневмонія (1), гострий

Таблиця 1

Тривалість перебування дітей із хворобою Крона в стаціонарі

Пацієнт	Тривалість попередньої госпіталізації (діб)	Тривалість госпіталізації в ОДКЛ (діб)	Загальна тривалість перебування в стаціонарі (діб)
Пацієнт 1	10	24	34
Пацієнт 2	3	37	40
Пацієнт 3	2	21	23
Пацієнт 4	-	22	22
Пацієнт 5	-	44	44
Пацієнт 6	-	28	28
Пацієнт 7	-	75	75
Пацієнт 8	5	30	35

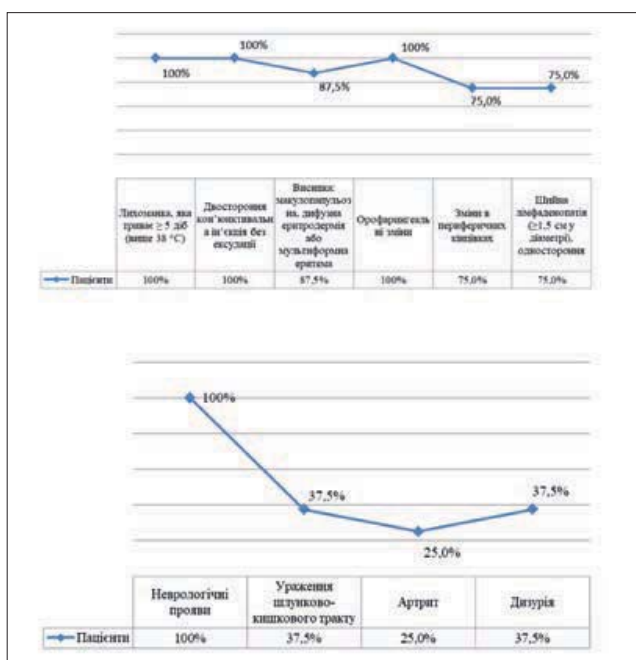


Рис. 1. Діагностичні ознаки хвороби Кавасаки в пацієнтів: а — основні клінічні критерії; б — додаткові клінічні критерії

пієлонефрит (2), гостра кишкова інфекція (2) та одностороння шийна лімфаденопатія (1).

Тривалість перебування дітей на стаціонарному лікуванні в середньому становила 38 діб (від 22 діб до 75 діб). Половина обстежених отримувала попереднє стаціонарне лікування в інших медичних закладах Дніпропетровської області від 2 діб до 10 діб (табл. 1).

За результатами основних клінічних критеріїв ХК, наведених на рисунку 1а, в усіх (100%) обстежених спостерігалася фебрильна лихоманка понад 5 діб, двобічна кон'юнктивальна ін'єкція без ексудації, орофарингеальні зміни. Дифузний висип відзначався у 87,5% дітей. У 75,0% були зміни периферичних відділів кінцівок і шийна лімфаденопатія.

З додаткових критеріїв 100% дітей мали неврологічні симптоми (загальна слабкість,

порушення сну), 37,5% — ураження шлунково-кишкового тракту та дизурію, 25,0% — артрит (рис. 1б).

Після аналізу історії хвороби одному пацієнтові встановили діагноз ХК, гостра фаза, неповний варіант. Але за результатами ретроспективного аналізу виявили, що цей пацієнт мав основні критерії, зокрема, фебрильну лихоманку понад 5 діб, двобічну кон'юнктивальну інфекцію без ексудації, макулопульозний висип, орофарингеальні зміни, зміни в периферичних кінцівках. Наявність вищезазначених ознак, зокрема, лихоманка та 4 критерії, давали підставу встановити діагноз ХК (повний варіант).

Максимальні відхилення показників наведено в таблицях 2 і 3, на рисунку 2.

За результатами лабораторних досліджень, у 100% обстежених відзначався тромбоцитоз, у 87,5% — анемія, у 75,0% — нейтрофільний лейкоцитоз і підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) (табл. 2). Гіпоальбумінемія та підвищений рівень печінкової трансамінази (АЛТ) реєструвались у 37,5% випадків (табл. 2). Порушення коагуляції за рахунок гіпокоагуляції виявлялися у 25,0%, гіперфібриногенемії — у 25,0%. Сечовий синдром у вигляді незначної лейкоцитурії відзначався у 37,5% обстежених.

За даними ЕхоКГ серця, у 100% дітей спостерігалися ознаки дилатації порожнин серця. Аневризма КА діагностувалася в 37,5% обстежених.

Досліджено динаміку клінічних ознак на тлі лікування ІГВВ.

Діти з 1-ї групи — хлопчики віком 10 місяців і 2 роки, захворювання в яких почалося гостро з підвищення температури тіла до 39°C і 38,6°C, відповідно.

На ЕхоКГ до лікування в обох пацієнтів відзначалося збільшення порожнини право-

Таблиця 2

Результати загального аналізу крові в пацієнтів із хворобою Крона

Показник	Референтне значення	Пацієнт							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Еритроцити, Т/л	3,5–4,7	3,4	3,88	3,3	4,23	3,8	3,9	4,21	3,35
Гемоглобін, г/л	110–145	101	105	104	113	105	107	94	94
Тромбоцити, Г/л	150–410	911	650	647	766	1001	470	642	430
Лейкоцити, Г/л	4,5–10,5	14,8	21,7	16,8	28,78	19,8	17,4	8,78	9,6
Сегментоядерні, %	35–65	69	75	88	51,7	62	59	19	30
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	4–12	25	12	35	8	8	18	4	28

Таблиця 3

Біохімічні показники та результати коагулограми в пацієнтів

Показник	Референтне значення	Пацієнт							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Альбумін, г/л	35–54 г/л	39	25	33	32	39	33	35	68,9
АЛТ, ммоль/л	<39	14	63	11	21	–	79	14,1	45
АСТ, ммоль/л	<47	40	51	12	42	–	45	54,7	20
СРБ, мг/мл	<6	96	96	96	–	8	48	5	128
МНВ, од.	0,8–1,2	1,17	1,62	1,12	0,99	0,97	–	0,9	–
АЧТЧ, с	23–35	25	37	23	28	36	–	–	–
Фібриноген, г/л	2–4	3,7	2,8	2,7	5	4,5	–	3	5,8
РФМК, мг%	3–4	6	5	3	6	3	–	3	3

Примітки: АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; СРБ — С-реактивний білок; МНВ — міжнародне нормалізоване відношення; АЧТЧ — активний частковий тромбoplastинний час; РФМК — розчинні фібринмономерні комплекси.

го шлуночка та регургітація мітрального й трикуспідального клапанів, інші показники ЕхоКГ були в межах норми, гирла КА не були змінені. У першого пацієнта виявлялися відкриті овальне вікно та артеріальна протока, пульсуючий потік у черевному відділі аорти. На ЕКГ в обох пацієнтів реєструвалася різка синусова тахікардія (150–200) і неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса.

Динаміку клінічних проявів у пацієнтів 1-ї групи наведено на рисунку 3.

Найближчий клінічний ефект лікування в цій групі — 100%. За 1-шу добу лікування зникла лихоманка, зменшився висип, шийна лімфаденопатія, інші клінічні симптоми регресували до 7-ї доби лікування. У жодного пацієнта надалі не розвинулися аневризми КА.

Троє дітей із 2-ї групи — дівчатка віком 5 років, 2 роки та 1 рік. Захворювання в них почалося гостро з підвищення температури тіла до 38,4–39°C. Лікувалися амбулаторно, але

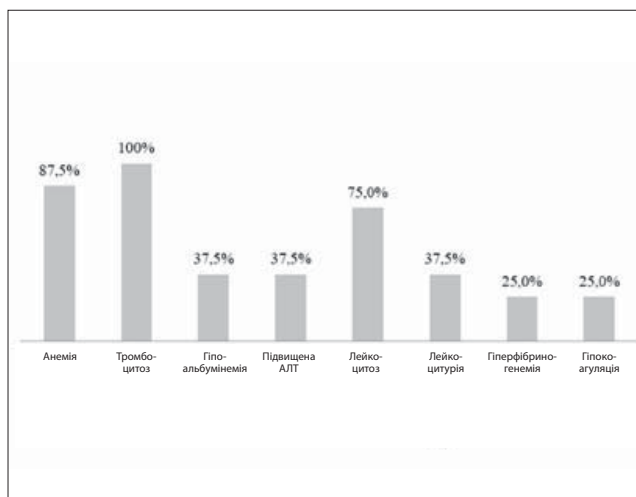


Рис. 2. Лабораторні зміни в пацієнтів із хворобою Крона

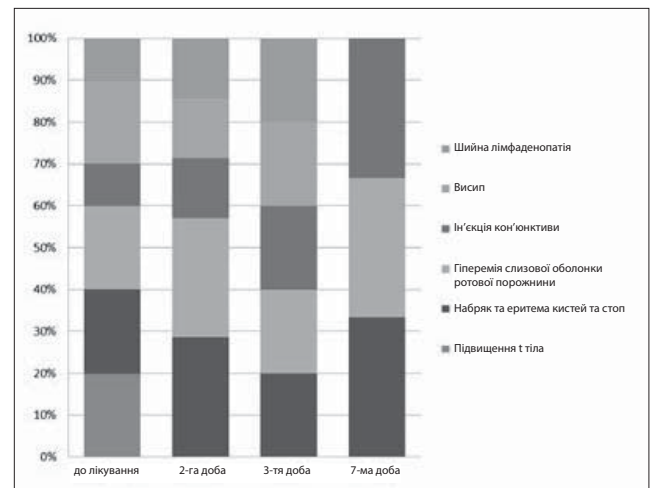


Рис. 3. Динаміка клінічних ознак на тлі лікування імуноглобулінами для внутрішньовенного введення, I група

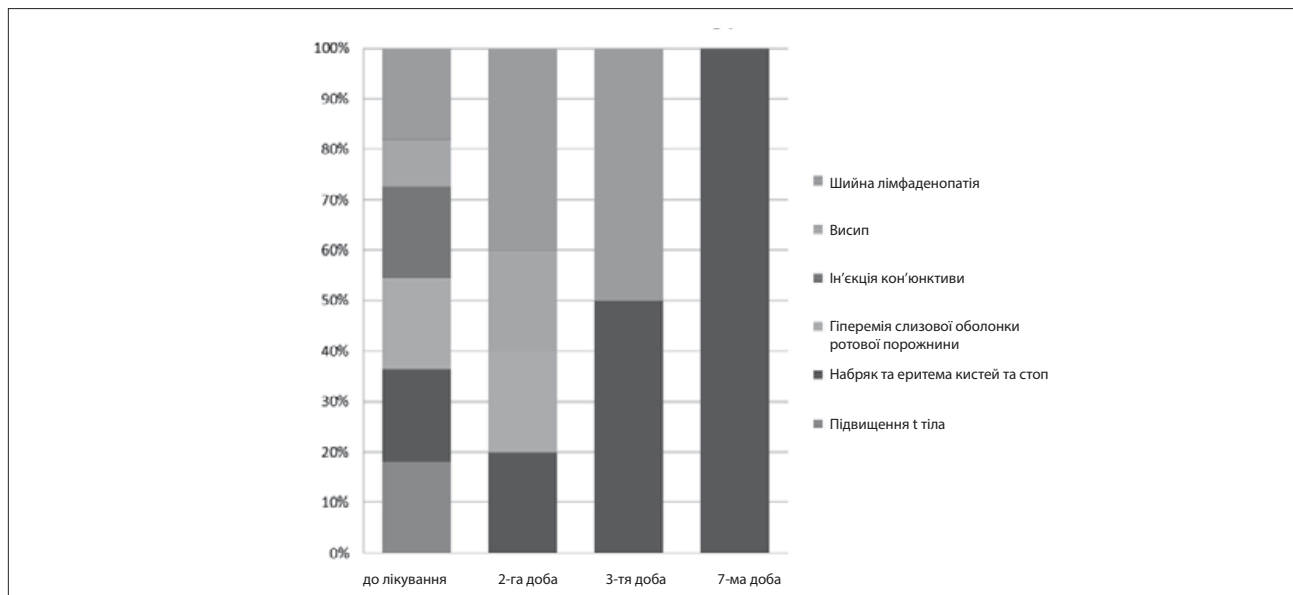


Рис. 4. Динаміка клінічних ознак на тлі лікування імуноглобулінами для внутрішньовенного введення, II група

з огляду на негативну динаміку лихоманки були скеровані до місцевих стаціонарів. Отримували терапію з приводу гострої респіраторної інфекції, гіпертермічного синдрому. Дівчинка віком 5 років спостерігалася з діагнозом гострого бронхіту, гострого лімфаденіту, друга дівчинка — з діагнозом гострого пієлонефриту, третя — з діагнозом гострої кишкової інфекції. З 5-ї доби захворювання в них з'явилися поліморфний висип, набряки стоп і висип на них, еритема слизових, кон'юнктивіт та одностороння шийна лімфаденопатія. Пацієнтки були скеровані до ОДКЛ м. Дніпро для обстеження та уточнення діагнозу.

Аналіз даних ЕхоКГ до лікування показав, що тільки в одній дівчинці з цієї групи виявлялися ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, збільшення порожнини правого шлуночка. У двох дітей реєструвалася помірна недостатність мітрального й трикуспідального клапанів. Ендокард і перикард, а також швидкість кровотоку — у нормі. В одній пацієнтки на ЕхоКГ відзначалося аневризматичне розширення лівої та правої КА, яке поєднувалося з помірною недостатністю стулок мітрального й трикуспідального клапанів. Скоротлива функція та фракція викиду в усіх дітей цієї групи була задовільною.

На ЕКГ у всіх пацієнток реєструвався синусовий ритм, електрична вісь серця мала вертикальне положення. В одній дівчинці відзначався феномен вкороченого інтервалу PQ, у другій — брадикардія.

Усім трьом пацієнткам встановили діагноз «ХК, гостра фаза, повний варіант». Призначили

лікування ІГВВ — 2 г/кг за 72 год і симптоматичну терапію.

Динаміку симптомів до- і на тлі лікування в пацієнтів II групи наведено на рисунку 4.

Найближчий клінічний ефект лікування в цій групі — 100%. У пацієнтів на 2-гу добу зникла ін'єкція кон'юнктиви та лихоманка, на 3-тю добу — висип і гіперемія слизової оболонки ротової порожнини, на 7-му добу — шийна лімфаденопатія. Швидко регресували клінічні симптоми. У двох із трьох пацієнтів серцево-судинні ускладнення в подальшому не розвинулися, а в третій (дівчинки одного року) — швидко регресували транзиторні аневризми правої та лівої КА.

Діти 3-ї групи — двоє хлопчиків віком 7 і 6 місяців і дівчинка віком 1 рік. Захворювання в них почалося гостро з підвищення температури до 39,4–40°C. Дітей спостерігали амбулаторно, але з огляду на негативну динаміку лихоманки їх скерували до місцевих стаціонарів, де призначили лікування з приводу гострої респіраторної інфекції, гострого бронхіту, пневмонії. З 9 та 11-ї доби захворювання в усіх дітей цієї групи з'явилися поліморфний висип, еритема слизових і кон'юнктивіт, у дівчинки — ще й одностороння шийна лімфаденопатія. Для подальшого обстеження та уточнення діагнозу пацієнтів скерували до ОДКЛ м. Дніпро.

На ЕхоКГ до лікування в першого хлопчика віком 7 місяців виявлялися аневризматичне розширення лівої та правої КА, двостулковий не стенозований аортальний клапан, відкрите овальне вікно та відкрита артеріальна протока, мінімальна аортальна недостатність із нормаль-

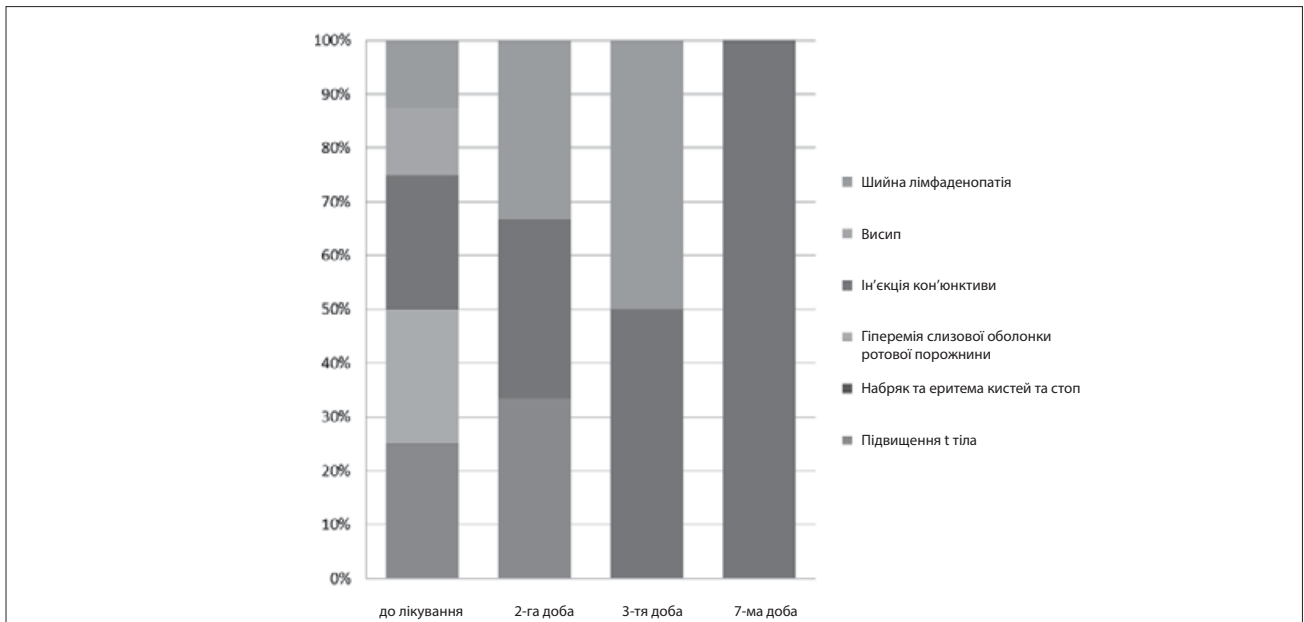


Рис. 5. Динаміка клінічних ознак без лікування імуноглобулінами для внутрішньовенного введення, III група

ними розмірами порожнин серця та скоротливою здатністю міокарда. У хлопчика віком 6 місяців на ЕхоКГ спостерігалися аневризми правої та лівої КА, міжпередсердної перетинки; недостатність мітрального клапана III ступеня, пов'язана з ремоделюванням лівого шлуночка внаслідок гіпокінезії та регургітації до даху лівого передсердя; дефект міжпередсердної перетинки вторинний ($d=0,39$ см), із нормальними розмірами порожнин серця та скоротливою здатністю міокарда; пульсуючий кровотік у черевному відділі аорти.

У дівчинки на ЕхоКГ визначалася дилатація лівого шлуночка, інші показники були в межах нормативних значень.

На ЕКГ в усіх дітей реєструвалася синусова тахікардія. У другого хлопчика виявлялися порушення провідності по правій ніжці пучка Гіса, вогнищеві зміни нижньої стінки лівого шлуночка. У дівчинки — скорочення інтервалу PQ (0,08–0,10), правовертикальне положення електричної осі серця.

Першому хлопчикові віком 7 місяців встановили діагноз «ХК, підгостра фаза, аневризма гирла лівої та правої КА»; другому хлопчикові віком 6 місяців — «ХК, підгостра фаза, повний варіант, аневризми лівої та правої КА»; дівчинці — ХК, підгостра фаза, повний варіант. У зв'язку з тим, що діагноз ХК цим пацієнтам встановили катamnестично за сукупністю симптомів, терапію ІГВВ вони не отримували. Динаміку симптомів наведено на рисунку 5.

Висип і гіперемія слизових оболонок регресували на другу добу, а лихоманка — пізніше,

ніж у дітей, які отримували ІГВВ, на 3-тю добу. Інші симптоми зберігалися до одного тижня. Прояви аневризми КА у двох хлопчиків регресували досить повільно.

Клінічні ознаки захворювання в усіх обстежених дітей мали циклічний характер, що є притаманним для ХК, але, з іншого боку, ускладнювало діагностування. Зміни з боку слизової оболонки ротової порожнини проявлялись у вигляді стоматиту, геморагічного висипу на слизовій оболонці щік та піднебінні і «сунічного» язика. Такі зміни в трьох дітей починалися з 3-ї доби захворювання, у чотирьох — з 6-ї доби, в одного — з 9-ї доби хвороби.

Зміни периферичних відділів кінцівок проявлялися набряком та еритемою долонь, які спостерігалися в чотирьох дітей. Луцення долонь починалося зазвичай із 14-ї доби захворювання. Однобічна шийна лімфаденопатія реєструвалася в шести дітей із 3–4-ї доби хвороби.

Не всі клінічні ознаки виявлялися одночасно, що ускладнювало діагностування та призводило до відтермінування терапії ІГВВ.

У наведеній роботі детально проаналізовано 8 випадків ХК у дітей, яка мала труднощі в діагностичному плані. Частково це можна пояснити тим, що на сьогодні не існує діагностичного тесту для встановлення діагнозу ХК, натомість діагноз класичної (або повної) ХК встановлюють лише за клінічними критеріями після заперечення інших подібних захворювань [1,6,11]. Клінічні прояви можуть маніфестувати не одночасно, але ретельний збір анамнезу

та огляд може виявити, що одна або кілька клінічних ознак були присутні раніше, а потім зникли [11]. Важливе значення в складних випадках надають також іншим клінічним проявам, які не входять до основних діагностичних критеріїв [22].

За даними L.Y. Chang та співавт., середня тривалість для встановлення діагнозу потребує близько 7,5 доби, після чого пацієнтів починають лікувати ІГВВ [4], що збігається з наведеними нами результатами дослідження — приблизно 6,5 доби.

Хвороба Кавасакі зазвичай є трифазною з гострою, підгострою і фазою реконвалесценції. Гостра фаза характеризується високою температурою (зазвичай $>39,0^{\circ}\text{C}$) з іншими основними ознаками і триває від 7 до 14 діб. Підгостра фаза часто є безсимптомним періодом після стихання епізоду лихоманки та триває приблизно 4 тижні. Під час цієї фази пацієнти все ще можуть мати десквамацію пальців, артралгії та патологічні результати лабораторних досліджень. Цей період характеризується найвищим ризиком (найвищою частотою) розвитку серцевих ускладнень, зокрема аневризм КА. Третя фаза реконвалесценції зазвичай є безсимптомним періодом, приблизно через 4–8 тижнів після початкової хвороби. Незважаючи на відсутність клінічних симптомів у цей період, ризик розвитку аневризми залишається (але він значно нижчий) [11,17,24].

За даними літератури, під час лікування ХК ІГВВ лихоманка знижується за 48–72 год [2,9,11,14]. За нашими спостереженнями, у 50% хворих лихоманка зменшується до 24 год лікування.

Стосовно інших типових клінічних особливостей ХК, то висип у пацієнтів, за отриманими нами даними, виявлявся на початку захворювання у 83,3%, а за даними L.Y. Chang та співавт. — у 92% випадків [4]. Еритема долоні і/або підошви і ущільнення ми виявили у 100% пацієнтів, L.Y. Chang — у 72% хворих [4]. Десквамація відзначалася в 60% випадках у наведених нами дослідженнях, у 96% — за даними L.Y. Chang. Бульбарний кон'юнктивіт — у 66,8% за наведеними даними та 97% випадках за літературними даними [4]. Почервоніння губ із тріщинами і/або суничним язиком — у 100% наших спостереженнях і у 95% за L.Y. Chang. Лімфаденопатія шії виявлялася в 66,64% випадків, статистично значуще нижче (40% випадків) — за даними L.Y. Chang [4].

У деяких хворих на ХК у наведеному нами дослідженні спостерігалися також інші клінічні особливості, не обов'язкові для діагностування, кашель (37,5%), діарея (25,0%), суглобовий синдром (25,0%), затримка сечовипускання (25,0%). За літературними даними, такі прояви, як кашель, відзначалися у 69% хворих, ринорея — у 58%, діарея — від 36% до 45%, суглобовий синдром — у 40% випадків ХК [4].

Додаткові клінічні критерії не обов'язково повинні виявлятися, але в складних випадках неповної ХК їх можна використовувати для діагностування [13,14].

Під час гострої стадії 1 (12,5%) дитина за отриманими нами даними, а за літературними — 6,2% [2] мали потребу в повторному внутрішньовенному лікуванні імуноглобуліном. У 100% пацієнтів до лікування виявлялися тимчасові порушення з боку серцево-судинної системи у вигляді синусової аритмії та збільшення порожнин серця. Ускладнення у вигляді коронариту та аневризми правої й лівої КА розвинулися в 3 (37,5%) дітей у наведеному нами дослідженні, яким пізно встановили діагноз і, отже, невчасно розпочали лікування.

За отриманими нами результатами, кількість лейкоцитів, абсолютна кількість нейтрофілів, СРБ і рівень прокальцитоніну помітно зросли в гострому періоді ХК, а після лікування ІГВВ знизилися до 30–90%, що збіглося з даними S. Samadli [17].

За результатами наведеного нами дослідження, аневризми КА спостерігалася в 37,5% випадків, що збіглося з результатами P. Vuda та співавт., які реєстрували розвиток аневризми КА у 20–30% випадків ХК без лікування [2]. Найвища частота розвитку коронариту при ХК у серії випадків, описаних Ю.С. Степановським та співавт., відзначалася в дітей першого року життя — 83%, а загалом ускладнення з боку серця в цих дітей виявлялися у 33% [20]. У наведеному нами дослідженні аневризми КА розвинулися в обох дітей першого року. Летальність, за даними R. Dhillon та співавт., спостерігалася у 3,7% і виникала як у гострий період хвороби, так і за багато років після перенесеної ХК [6]. Встановлено, що причиною гострого коронарного синдрому в дорослих у 5% випадків є перенесена в дитинстві ХК [5,23].

На жаль, у дослідженні не проводилася Z-оцінка розмірів КА з розрахунком за площею поверхні тіла, яка рекомендована рекомендаціями Американської кардіологічної асоціації

[14]. Своєю чергою, це призвело до відсутності класифікації наявних аневризм і подальшого прогнозу для таких пацієнтів.

У зв'язку з тим, що етіологія ХК залишається до кінця не вивченою, етіотропною терапією не існує [4]. Для лікування ХК із 1991 р. призначають ІГВВ, що дає змогу знизити ризик пошкодження КА у хворих на ХК з 25% до 1%, а летальність — більш ніж у 4 рази [3].

Терапія ІГВВ є сучасною стандартною терапією первинного лікування ХК за Рекомендаціями Американської асоціації кардіологів (American Heart Association guidelines, 2017) [14] і Британського педіатричного відділу Європейського консенсусу British Paediatric Surveillance Unit (BPSU) (Management of Kawasaki disease in the British Isles, 2018) [6]. Лікування імуносупресивною дозою ІГВВ має доведену ефективність як у гальмуванні запального процесу, так і в профілактиці розвитку ураження КА [11]. У пацієнтів, які не отримували первинного лікування ІГВВ, аневризми КА розвиваються в 15–25% випадків. При цьому можлива резистентність до первинної терапії ІГВВ, що, відповідно до спостережень різних дослідників, становить від 10% до 20% [10,14].

П'ять пацієнтів у наведеному нами дослідженні отримували терапію ІГВВ у дозі 2 г/кг внутрішньовенно тривалою інфузією не менше 10 год, трьом дітям терапію ІГВВ не проводили у зв'язку з пізньою діагностикою. Крім того, угоструфазувсіпацієнтиотримувалиацетилсаліцилову кислоту в дозуванні 80–100 мг/кг/добу з антиагрегатною метою до нормалізації температури тіла. У подальшому її призначали в дозі 3–5 мг/кг/добу, згідно з Рекомендаціями Американської асоціації кардіологів (American Heart Association guidelines, 2017) [14].

Про адекватність проведеного лікування в обстежених дітей свідчить позитивна динаміка нормалізації температури тіла та інших симптомів.

У наведеному нами дослідженні у 2 дітей, які не отримували ІГВВ, симптоми регресували повільно (від 5 до 14 діб), при цьому в 1 пацієнта розвинулось ускладнення у вигляді аневризми правої та лівої КА (за даними ЕхоКГ). Водночас

у дітей, які отримували ІГВВ, тяжкі ускладнення з боку серцево-судинної системи не виникали.

Більшість авторів не дають остаточної рекомендації щодо ефективності додавання єдиної імпульсної дози внутрішньовенного метилпреднізолону до звичайної дози ІГВВ для планової первинної терапії дітей із ХК, оскільки немає переконливих даних щодо протективного впливу глюкокортикостероїдів на формування аневризми КА [3]. Терапію системними глюкокортикостероїдами досить широко застосовують як у другій лінії (у тому числі пульс-терапія), так і поряд з ІГВВ у дітей із тяжким перебігом або високим ризиком ускладнень із боку серця [3].

У разі резистентної форми ХК призначають інші імуносупресивні препарати (у тому числі генно-інженерно імунобіологічні), що призводять до пригнічення синтезу/ефектів прозапальних цитокінів інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-1-бета, фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-альфа). Серед них — циклоспорин А (інгібітор кальциневрину), інфліксимаб (моноклональне антитіло спрямоване проти ФНП-альфа), анакінра (рекомбінантний інгібітор рецептора інтерлейкіну-1-бета). Наприклад, інший блокатор ФНП-альфа етанерцепт не знайшов широкого застосування, оскільки його недоліком є зв'язування лише циркулюючого ФНП-альфа, але не прикріпленого до клітин [2,3,7,8].

Висновки

Термін встановлення діагнозу ХК визначає терапію і прогноз захворювання.

Особливостями перебігу ХК є циклічний характер і симптоматика, притаманна багатьом іншим захворюванням, що утруднює своєчасне встановлення діагнозу, призводить до відтермінування терапії, довготривалого перебування пацієнтів у стаціонарі та погіршення прогнозу.

У разі фебрильної гарячки понад 5 діб у дитини віком до 5 років, особливо коли попередній діагноз не пояснює усіх симптомів або ж немає очікуваного терапевтичного ефекту, завжди слід подумати про ХК.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ae R, Shibata Y, Kosami K, Nakamura Y, Hamada H. (2021, Dec) Kawasaki Disease and Pediatric Infectious Diseases During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Pediatr*. 239: 50–58.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.07.053.
2. Buda P, Friedman–Gruszczynska J, Książek J. (2021, Nov 30) Anti-inflammatory Treatment of Kawasaki Disease: Comparison of Current Guidelines and Perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 8: 738850. doi: 10.3389/fmed.2021.738850.
3. Bereznyi VV, Sovtus KhM, Bondarets Yul. (2017). Modern treatment methods of intravenous immunoglobulin-resistant patients with Kawasaki disease (literature review). *Sovremennaya pediatriya*. 6(86): 120–124. [Бережний ВВ, Совтус ХМ, Бондарець Ю. (2017). Сучасні методи лікування резистентних до внутрішньовенних імуноглобулінів пацієнтів з діагнозом «Хвороба Кавасаки» (огляд літератури). *Современная педиатрия*. 6(86): 120–124]. doi: 10.15574/SP.2017.86.120.
4. Chang LY, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Lin MT, Fan TY et al. (2014, Mar). Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc*. 113(3): 148–154. doi: 10.1016/j.jfma.2013.12.008.
5. Chatzikiriakidou A, Aidinidou L, Giannopoulos A, Papadopoulou–Legbelou K, Kalinderi K, Fidani L. (2015, Apr). Absence of association of FCGR2A gene polymorphism rs1801274 with Kawasaki disease in Greek patients. *Cardiol Young*. 25(4):681–683. doi: 10.1017/S104795114000626.
6. Dhillon R, Newton L, Rudd PT, Hall SM. (1993, Dec). Management of Kawasaki disease in the British Isles. *Arch Dis Child*. 69(6):631–636; discussion 637–638. doi: 10.1136/ad.69.6.631.
7. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. (2014, Jan). Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 99(1):74–83. doi: 10.1136/archdischild-2012-302841.
8. Franco A, Touma R, Song Y, Shimizu C, Tremoulet AH et al. (2014, Mar). Specificity of regulatory T cells that modulate vascular inflammation. *Autoimmunity*. 47(2):95–104. doi: 10.3109/08916934.2013.860524.
9. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y et al. (2020, Jul 22). Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J*. 84(8):1348–1407. doi: 10.1253/circj.CJ-19-1094.
10. Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, Abe J, Ito S, Kato T et al. (2020, Oct). Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition). *Pediatr Int*. 62(10):1135–1138. doi: 10.1111/peid.14326.
11. Kuo HC. (2023, Sep 11). Diagnosis, Progress, and Treatment Update of Kawasaki Disease. *Int J Mol Sci*. 24(18):13948. doi: 10.3390/ijms241813948.
12. Liu FF, Liu HH, Qiu Z, Wang JJ, Samadli S, Wu Y et al. (2020, Apr). Clinical observation of noncoronary cardiac abnormalities in Chinese children with Kawasaki disease. *Eur J Clin Invest*. 50(4):e13210. doi: 10.1111/eci.13210.
13. Melonari P, Abate H, Llano López LH, Cutlca RJ, Apaz MT, Battagliotti C et al. (2019, Oct). Clinical-epidemiological characteristics and predictors of coronary complications in children of Argentina with Kawasaki disease. *Rev Chilena Infectol*. 36(5):636–641. doi: 10.4067/S0716-10182019000500636.
14. Mc Crindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M et al. (2017, Apr 25). American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 135(17):e927–e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
15. Marchesi A, Rigante D, Cimaz R, Ravelli A, Tarissi de Jacobis I, Rimini A et al. (2021, Jan 25). Revised recommendations of the Italian Society of Pediatrics about the general management of Kawasaki disease. *Ital J Pediatr*. 47(1):16. doi: 10.1186/s13052-021-00962-4.
16. Rife E, Gedalia A. (2020, Sep 13). Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 22(10):75. doi: 10.1007/s11926-020-00941-4.
17. Samadli S, Liu FF, Mammadov G, Wang JJ, Liu HH, Wu YF et al. (2019, Jul 31). The time option of IVIG treatment is associated with therapeutic responsiveness and coronary artery abnormalities but not with clinical classification in the acute episode of Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 17(1):53. doi: 10.1186/s12969-019-0352-3.
18. Seki M, Minami T. (2022, Jun 10). Kawasaki Disease: Pathology, Risks, and Management. *Vasc Health Risk Manag*. 18:407–416. doi: 10.2147/VHRM.S291762.
19. Singh S, Jindal AK, Paliana RK. (2018, Jan). Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 21(1):36–44. doi: 10.1111/1756-185X.13224.
20. Stepanovskyy YS, Chernyshova LI, Hilfanova AM, Volokha AP, Bondarenko AV, Sulimanova OS et al. (2018). Kawasaki Disease in Children of Kyiv. Analysis of 23 cases. *Sovremennaya pediatriya*. 1(89): 116–123. [Степановський ЮС, Чернишова ЛІ, Гільфанова АМ, Волоха АП, Бондаренко АВ, Суліманова ОС та ін. (2018). Хвороба Кавасаки у дітей м. Києва. Аналіз 23 випадків. *Современная педиатрия*. 1(89): 116–123]. doi: 10.15574/SP.2018.89.116.
21. Wang L, Sun X, Cai X, Liu S, Wang Z, Xie Y. (2019, Nov). Atypical manifestations of cardiomegaly and nephrotic syndrome in Kawasaki disease: Two case reports. *Medicine (Baltimore)*. 98(48):e18117. doi: 10.1097/MD.00000000000018117.
22. Williams M, Nagaraju L, Gorelik M. (2020, Mar 28). Complete Regression of Giant Aneurysms in an Infant with Delayed Diagnosis and Refractory Kawasaki Disease via Combination Anticytokine Therapy: Case Report and Review of Similar Cases. *Case Rep Rheumatol*. 2020:6249013. doi: 10.1155/2020/6249013.
23. Wright VJ, Herberg JA, Kafrou M, Shimizu C, Eleftherohorinou H, Shailes H et al. (2018, Oct 1). Immunopathology of Respiratory, Inflammatory and Infectious Disease Study (IRIS) Consortium and the Pediatric Emergency Medicine Kawasaki Disease Research Group (PEMKDRG). Diagnosis of Kawasaki Disease Using a Minimal Whole-Blood Gene Expression Signature. *JMAPediatr*. 172(10):e182293. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.2293.
24. Yu X, Liu X, Wang Y, Lu N, Wang M, Sun L. (2019, Feb). Kawasaki disease complicating bilateral facial nerve palsy and giant coronary artery aneurysms: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 98(7):e14395. doi: 10.1097/MD.00000000000014395.

Відомості про авторів:

Вакулєнко Людмила Іванівна — д. мед. н., проф., зав. каф. пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3823-6134>.

Різнєк Альона Валеріївна — к. мед. н., асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-0594-6842>.

Самсоненко Світлана Володимирівна — д. філос., асистент каф. пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії 2 ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6812-0939>.

Степановський Юрій Степанович — к. мед. н., доц. каф. педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Медичної школи Міжнародного європейського університету. Адреса: м. Київ, пр. Академіка Глушкова, 42В. <https://orcid.org/0000-0001-6339-5490>.

Стаття надійшла до редакції 22.04.2024 р., прийнята до друку 09.09.2024 р.