

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка

# **Сходства и отличия болезни Кавасаки и COVID-19 у детей**

Список авторов:  
асс. Кривущев В.Б.  
доц. Христуленко А.Л.

«Современные аспекты ревматологических заболеваний: памяти профессора А.И. Дядыка»  
Донецк, 25 февраля 2022 г

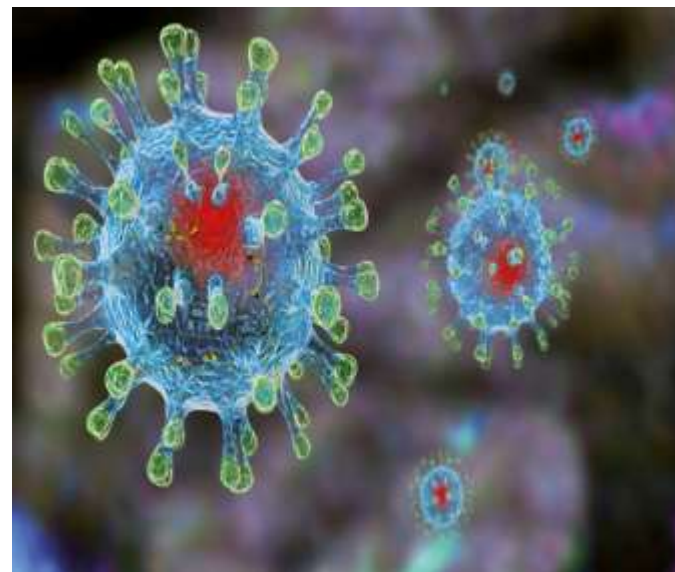
# Определения

**Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (синдром/болезнь Кавасаки) (СК)** представляет собой остро протекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериит), развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Иногда в процесс могут вовлекаться аорта и другие крупные артерии. Наиболее часто синдром Кавасаки встречается у детей грудного и раннего возраста.



Томисаку Кавасаки  
(Tomisaku Kawasaki)

**Коронавирусы (Coronaviridae)** – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции (ОРВИ) до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС или SARS).



**Коронавирусная инфекция (COVID-19)** – острое инфекционное заболевание, вызываемое SARS CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи.

Патогенетически COVID-19 характеризуется виремией, локальным и системным иммуновоспалительным процессом, эндотелиопатией, гиперактивностью коагуляционного каскада, что может привести к развитию микро-макротромбозов и гипоксии. Клинически протекает от бессимптомных до манифестных форм с интоксикацией, лихорадкой, преимущественным поражением легких и внелегочными поражениями разных органов и систем (эндотелия сосудов, сердца, почек, печени, поджелудочной железы, кишечника, предстательной железы, центральной и периферической нервной систем) с высоким риском развития осложнений (ОРДС, ОДН, ТЭЛА, сепсис, шок, СПОН, ОСН).

# Эпидемиология и актуальность заболеваний

СК описан впервые Т.Kawasaki в 1967 г. в Японии; там, как и в странах Азии, данная патология встречается наиболее часто, что указывает на наличие генетической предрасположенности. В Японии заболеваемость составляет 137,7 на 100 тыс. детского населения по данным на 2002 г. и 218,6 - в 2008г, в США – 9 – 19, на Тайване - 69, в Великобритании - 8 на 100 тыс. детского населения.

Примерно 90-95% заболевших – дети в возрасте до 10 лет, до 85-90% случаев приходится на пациентов младше 5 лет. Наиболее часто болеют младенцы 9-11 мес.

Пик заболеваемости приходится на зимне-весенний период.

В России СК диагностируется все чаще, однако нередко в поздние сроки, вследствие чего лечение назначается несвоевременно и не всегда адекватно. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Иркутской области с 2005 по 2009г, средний уровень заболеваемости составил 2,7 на 100 тыс. детей от 0–17 лет и 6,6 среди детей младше 5 лет, при этом авторы признают, что эти цифры могут быть заниженными.

Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey. J Epidemiol 2010;20:302-307  
<http://www.cdc.gov/kawasaki/>

Huang WC, Huang LM, Chang IS, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. Pediatrics 2009; 123(3):e401-405

Harnden A, Mayon-White R, Perera R, et al. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. Pediatr Infect Dis J 2009; 28(1):21-24.

Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. рекомендации по диагностике и лечению. М. Союз педиатров России;2011: 208с.

Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. ВИДАР, М. 2008. 140 с.

Брегель ЛВ, Субботин ВМ, Солдатова ТА, Л.В., Белозеров Ю.М., Бойко Т.В., Голенецкая Е.С. Эпидемиологические особенности болезни Кавасаки в Иркутской области. Результаты многолетних наблюдений. Педиатрия 2011; т.90;№5:49-53

## **Эпидемиология SARS-CoV-2, к сожалению, всем известна, и её актуальность тяжело недооценить, но всё же ...**

С декабря 2019 г. по март 2020 г. наиболее широкое распространение SARS-CoV-2 получил на территории КНР, в которой подтвержденные случаи заболевания были зарегистрированы во всех административных образованиях. Наибольшее количество заболевших выявлено в Юго-Восточной части КНР с эпицентром в провинции Хубэй (84% от общего числа случаев в КНР).

### **Особенные актуальные штаммы в данное время:**

**Индийский штамм коронавируса («Дельта»)** — это лишь один из сотен разновидностей нового коронавируса. Кардинально он не отличается от китайского и сохраняет все основные свойства коронавирусов, но, по недостаточно понятным пока причинам, является более заразным, поражает больше молодых людей, чаще приводит к госпитализации и развитию пневмонии. Существующие вакцины оказывают на него тормозящее влияние, но, возможно, чуть меньшей силы.

**Новый штамм коронавируса «Омикрон»** впервые обнаружили в ЮАР и Ботсване в ноябре 2021 года. Он стремительно распространяется по всему миру. В омикрон-штамме присутствует более 30 мутаций в S-белке — шипе на оболочке вируса, с помощью которого он проникает в клетку. Благодаря этим мутациям снижается эффективность нейтрализующих антител, т. е. повышается риск заразиться для вакцинированных и переболевших.

# Клиническая картина. Болезнь Kawasaki.

Клинические проявления заболевания характеризуются тремя последовательными стадиями:

- острая лихорадочная стадия протяженностью 1-2 нед (иногда до 4-5 нед),
- подострая стадия – 3-5 недель,
- выздоровление – через 6-10 недель с момента начала болезни.

Стадия	Характеристика	Продолжительность
Острая фебрильная	Лихорадка и симптомы острого воспаления (инъецированность конъюнктив, эритема слизистой оболочки полости рта, эритема и отеки кистей и стоп, сыпь, шейная лимфаденопатия), миокардит, выпот в полость перикарда.	1–2 нед или более до исчезновения лихорадки
Подострая	Разрешение лихорадки, возможная персистенция инъецированности конъюнктивы, шелушение пальцев рук и ног, тромбоцитоз, артериит коронарных артерий, повышение риска внезапной смерти	Со 2-3-й недели
Выздоровление	Все клинические симптомы заболевания разрешаются, стадия длится до нормализации СОЭ	6–8 нед после начала заболевания

# Особенности клинических проявлений коронавирусной инфекции у детей

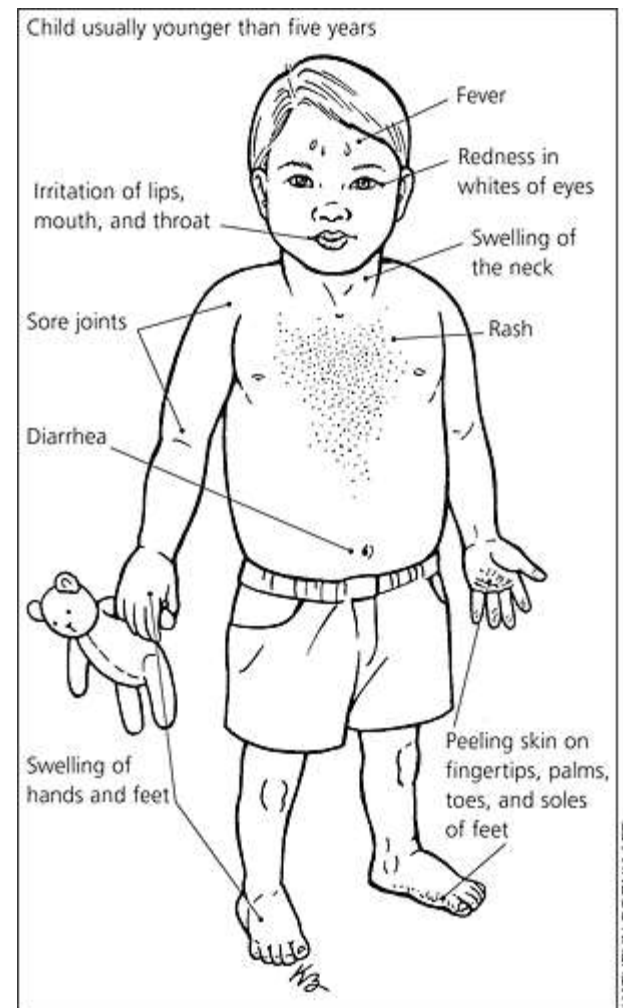
По имеющимся данным, дети болеют реже, с менее выраженной клинической симптоматикой, реже требуют госпитализации, заболевание у них протекает легче, что, однако, не исключает случаев тяжелого течения.

Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что дети составляют до 10% в структуре инфицированных SARS-CoV-2 и до 2% в структуре пациентов с диагностированными клиническими случаями COVID-19. В Российской Федерации дети составляют 6-7% зарегистрированных случаев COVID-19.

Клинически выраженная инфекция COVID-19 проявляется следующими формами:

- острая респираторная вирусная инфекция легкого течения;
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН);
- острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);
- мультисистемный воспалительный синдром (МВС) у детей, связанный с SARS-CoV-2, протекающий с симптоматикой **неполного синдрома Kawasaki**, а также гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом/синдромом активации макрофагов/гемофагоцитарным синдромом (ГФС).

Помимо классической формы, СК может протекать как «**неполная форма**», чаще у детей первых месяцев жизни. По наблюдениям Национального научного-практического центра здоровья детей, атипичный СК отмечается у 20% больных. Обычно кроме лихорадки имеют место не 4, а всего 2-3 признака: например, склерит и гиперемия кожи с припухлостью над межфаланговыми суставами кистей. Диагноз СК в этих случаях представляет трудности, иногда он становится очевидным при появлении дополнительных симптомов, в других постановке диагноза помогает исключение других причин стойкой лихорадки.





# Диагностика

## Критерии постановки диагноза синдрома Кавасаки:

1. Лихорадка, часто до 40 С° и выше, длительностью минимум 5 дней и наличие хотя бы четырех из приведенных ниже пяти признаков:

2. Изменения слизистых оболочек, особенно ротовой полости и дыхательных путей, сухие, в трещинах губы; «земляничный» /малиновый язык, гиперемия губ и ротоглотки.

3. Изменения кожи кистей, стоп, (в том числе плотный отек, покраснение ладоней и подошв, часто – яркая эритема над мелкими суставами кистей и стоп) в ранней фазе, а также генерализованное или локализованное шелушение в паховых областях и на подушечках пальцев рук и ног на 14-21-й день от начала заболевания.



4. Изменение со стороны глаз, прежде всего двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, без слезотечения и изъязвления роговицы; при осмотре в проходящем свете может быть выявлен передний увеит.



5. Увеличение размеров лимфоузлов (в 50% случаев), особенно шейных, чаще возникает одиночный болезненный узел диаметром более 1,5 см.

6. Сыпь, которая появляется в первые несколько дней болезни и угасает через неделю; сыпь чаще диффузная, полиморфная - макулопапулезная, уртикарная, скарлатиноподобная или даже кореподобная без везикул или корочек.



**Синдром Кавасаки встречается значительно чаще, чем распознается**  
**При лихорадке более 5 дней следует подумать об этом диагнозе**

Кроме вышеуказанных симптомов, рекомендуется также при наличии следующих симптомов и признаков рассмотреть вероятность синдрома Kawasaki у ребенка:

1. Сердечно-сосудистая система: аускультация (сердечный шум, ритм галопа,), изменения на ЭКГ (удлинение интервалов PR/QT аномальная Q волна, низкий вольтаж комплекса QRS, изменения сегмента ST и T-зубца, аритмии), кардиомегалия по данным обзорной рентгенограммы органов грудной клетки, ЭхоКГ (жидкость в полости перикарда, аневризмы коронарных сосудов), аневризмы периферических артерий (например, аксиллярной), за грудиные боли (стенокардия) или инфаркт миокарда

2. Желудочно-кишечный тракт: диарея, рвота, боль в животе, водянка желчного пузыря, паралитический илеус, легкая желтушность кожи, небольшое кратковременное повышение сывороточных трансаминаз.

3. Кровь: лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз (до 1-1,2 млн), ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ, гипоальбуминемия, повышение уровня  $\alpha$ 2-глобулина, небольшое повышение количества эритроцитов и уровня гемоглобина

4. Моча: протеинурия, стерильная лейкоцитурия
5. Кожа: гиперемия и появление корки на месте введения БЦЖ вакцины  
мелкие пустулы, поперечные борозды на ногтях пальцев рук.
6. Органы дыхания: кашель, ринорея, затемнения легочных полей на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки
7. Суставы: боль, отек
8. Неврологические: плеоцитоз в цереброспинальной жидкости (с преобладанием мононуклеаров с нормальным уровнем белка и углеводов), судороги, потеря сознания, паралич лицевого нерва, паралич конечностей

Следует подчеркнуть важность выявления **склерита** для предположения о СК при скудности или необычности другой симптоматики. Обнаружение при ультразвуковом исследовании **расширения или, хотя бы, изменений стенок коронарных артерий, позволяет подтвердить диагноз СК при наличии лишь 2 основных признаков из 6.**

## Лабораторные признаки, свидетельствующие в пользу СК:

- Повышение СРБ  $\geq 3$  мг/дл или СОЭ  $\geq 40$  мм/ч)
- Лейкоцитоз  $\geq 15,000$ /мкл
- Нормохромная нормоцитарная анемия
- Уровень тромбоцитов в общем анализе крови  $\geq 450,000$ /мкл после 7 дня заболевания
- Стерильная лейкоцитурия ( $\geq 10$  лейкоцитов в поле зрения)
- Уровень сывороточного альбумина  $\leq 3$  г/дл

Для СК типичен лейкоцитоз (более  $15-20 \times 10^9$ /л) с нейтрофилезом. На 2-й неделе может быть выявлена гипохромная анемия и нарастающий тромбоцитоз (более  $1000 \times 10^9$ /л), СОЭ обычно повышена. Тромбоцитоз сопровождается гиперкоагуляцией, угрожающей тромбозом.

У некоторых детей повышается уровень С-реактивного белка (СРБ), выявляется стерильная лейкоцитурия и протеинурия, но ни один из этих тестов не патогномичен. Лабораторные параметры возвращаются к норме через 6-8 недель. Несколько отличаются данные о прокальцитонине (ПКТ): его уровень в первые дни болезни высокий (3 и более нг/мл), но быстро, уже ко 2-й недели болезни нормализуется.

# **Лабораторные признаки, характерные для коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей (Классические формы):**

## **Бессимптомная и легкая формы**

*Клинический анализ крови:* в большинстве случаев все показатели в пределах референсных значений. Редко – умеренная лейкопения/лимфопения/.

*Биохимический анализ крови* – уровень СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритин сыворотки крови – в пределах референсных значений.

*Коагулограмма* – все показатели в пределах референсных значений.

## **Среднетяжелая форма**

*Клинический анализ крови:* нет изменений; умеренная лейкопения/лимфопения.

*Биохимический анализ крови:* уровень СРБ/АЛТ/АСТ/ЛДГ/ферритина сыворотки крови – в пределах референсных значений или умеренно повышен.

*Прокальцитонин крови* в пределах референсных значений < 0,25 нг/мл

*Коагулограмма* – нормокоагуляция, возможно незначительное повышение уровня D–димера и фибриногена крови.

## **Тяжелая форма**

*Клинический анализ крови:* лейкопения/лейкоцитоз, лимфопения.

*Биохимический анализ крови:* нарастание уровня СРБ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритина сыворотки крови, повышение уровня тропонина I и КФК-МВ до пороговых значений или в пределах 2 норм.

*Коагулограмма* – высокий уровень D – димера крови и фибриногена.

*Возможно повышение уровня ПКТ крови* > 2 нг/мл.

## **Отдельно также выделяют мультисистемный воспалительный синдром (Кавасаки-подобный синдром):**

*Клинический анализ крови:* нарастание показателя СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз/тромбоцитопения

*Биохимический анализ крови:* повышение уровня СРБ  $\geq 100$  мг/л, ферритина  $\geq 500$  нг/мл, ЛДГ, АЛТ, АСТ сыворотки крови  $> 2$  норм, уровня ИЛ-6 крови; гипольбуминемия; при повреждении миокарда – повышение уровня тропонина, NT-proBNP, КФК-МБ фракции  $> 2$  норм; возможно повышение ПКТ крови  $> 2$  нг/мл.

При развитии полиорганной недостаточности – значительное повышение уровня ГГТ, АЛТ, АСТ, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, К сыворотки крови.

*Коагулограмма:* повышение D- димера, фибриногена  $> 2$  норм

# Лечение болезни Кавасаки (1)

## Консервативное лечение:

Рекомендовано применение инфузии нормального внутривенного иммуноглобулина человека (ВВИГ) на фоне антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой, как основного метода лечения СК. Лечение подлежат как манифестные, так и «неполные» случаи, поскольку последние, по ряду наблюдений, чаще приводят к изменениям коронарных артерий.

## (Сила рекомендации 1; уровень доказательств А)

Эффект ВВИГ проявляется в снижении температуры в течение 48-72 ч и имеет профилактическое значение в развитии аномалий коронарных артерий. Если лихорадка купирована, больному оставляют поддерживающую дозу ацетилсалициловой кислоты и повторяют Эхо-КГ на 2-й и на 6-й неделе болезни.

проведенные исследования свидетельствуют о том, что развитие поражений коронарных артерий зависит от дозы ВВИГ и не зависит от дозы ацетилсалициловой кислоты.

Некоторые пациенты могут быть резистентны к терапии ВВИГ, что обусловлено, как правило, их генетическими особенностями. Резистентность к ВВИГ была выявлена у 16,6% пациентов.

Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г., Брегель Л.В., Субботин В.М., Бернс Д. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки. Клинические рекомендации. Всероссийская общественная организация Ассоциация детских кардиологов России. М. 2011:57с. (доступно по ссылке: <http://www.cardio-rus.ru/doc/kawasaki.pdf>)

Ogata S., Bando Y., Kimura S. et al. The strategy of additional immune globulin and steroid pulse therapy. J. Cardiol. 2009; 53: 15-19.

Taniuchi S, Masuda M, Teraguchi M, Ikemoto Y, Komiyama Y, Takahashi H, et al. Polymorphism of Fc gamma R11a may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease. J Clin Immunol. Jul 2005;25(4):309-13

Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Pediatrics 2004;114: 1708-1733.



## Лечение болезни Кавасаки (2)

Не рекомендовано широкое применение глюкокортикостероидов (ГКС) в дополнение к ВВИГ хотя в отдельных работах указывается на некоторое снижение частоты развития аневризм при комбинированной терапии [10,27,33].

**(Сила рекомендации 1; уровень доказательств В).**

*Для профилактики тромбозов* по показаниям рекомендовано применение следующих препаратов:

*Ацетилсалициловая кислота* - в острой стадии 30-100 мг/кг в 4 приема; через 48-72 ч. После прекращения лихорадки 3-5 мг/кг/сут.

*Варфарин* - 0,05-0,12 мг/кг (в США – 0,05-0,035 мг/кг) под контролем МНО (1,6-2,5)

*Нефракционированный гепарин (гепарин натрия)* в/в - доза насыщения 50 ед/кг. Поддерживающая доза – 20 ед/кг (под контролем АЧТВ: 60-85 сек. – в 1,5-2 раза выше первоначального уровня)

*Низкомолекулярный гепарин п/к* - (в острой ситуации с клиникой ишемии миокарда- возможно в/в введение). Например, эноксапарин. Дети <1 года: Лечение – 3 мг/кг/сут., в 2 приема с интервалом 12 часов. Профилактика – 1,5 мг/кг/сут. Дети >1 года и подростки: Лечение – 2 мг/кг/сут. В 2 приема с интервалом 12 часов. Профилактическая доза – 1 мг/кг/сут.

*Клопидогрел* - 1 мг/кг/сут в один прием

## Лечение болезни Кавасаки (3)

Рекомендовано проведение тромболитической терапии при окклюзии аневризм коронарных артерий при СК для:

- Лизиса тромбов в коронарных артериях у пациентов с инфарктом миокарда (в течение первых 12 часов);
- Лизиса тромбов коронарных артерий, возникших вследствие СК.

**(Сила рекомендации 1; уровень доказательств В)**

Рекомендовано использование препаратов: урокиназа (Применение препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законного представителя и ребенка в возрасте старше 14 лет), алтеплаза в/в:

**(Сила рекомендации 1; уровень доказательств С)**

# Исходы и прогноз при болезни Кавасаки

Прогностически неблагоприятным является сохранение лихорадки более 16 суток, рецидив после 2 суток нормальной температуры, кардиомегалия, нарушения сердечного ритма (кроме атриовентрикулярной блокады 1-й степени). Хуже прогноз у мальчиков и детей обоих полов в возрасте младше 1 года. Тромбоцитопения, низкие гематокрит и уровень альбумина в дебюте заболевания – так же неблагоприятные признаки.

Прогноз СК при лечении благоприятный, летальность – менее 1%, рецидивы наблюдаются редко (1-3%), чаще в течение года после первого эпизода и у детей с сердечной патологией. Основная опасность связана с коронарными аневризмами – тромбоз аневризм, особенно гигантских, чреват инфарктом миокарда, также инфаркт может развиваться вследствие прогрессирования стеноза коронарных артерий.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

