

Болезнь Kawasaki

Консенсусная конференция, прошедшая в г. Чепел Хилл, определяет болезнь Kawasaki (БК) как «артериит крупных, средних и мелких артерий, ассоциируемый с поражением кожи, слизистых и лимфатических узлов. В патологический процесс вовлекаются коронарные артерии, также могут быть вовлечены аорта и вены. Обычно наблюдается у детей». По определению Т. Kawasaki, БК – «острый фебрильный мультисистемный васкулит неизвестной этиологии, наблюдающийся преимущественно у детей младше 5 лет. Это уникальный клинический симптомокомплекс, характеризующийся персистирующей высокой лихорадкой, инъектированием конъюнктив, поражением слизистой рта и глотки, стоп, а также шейной лимфоаденопатией».

Эпидемиология, этиология и патогенез

БК – наблюдается во всех расовых и этнических группах у детей преимущественно младше 5 лет (85% случаев), а пик заболеваемости приходится на двухлетний возраст. Частота заболевания существенно различается в разных регионах мира, составляя у детей младше 5 лет три случая на 100 тыс. человек в Южной Америке и достигая 134 случая на 100 тыс. человек в Японии. Примерно с одинаковой частотой болеют лица обоего пола. В последние два десятилетия отмечается отчетливое нарастание распространенности БК.

Этиология БК остается неизвестной. Предполагается определенная роль бактериальных и вирусных инфекций (в частности, аденовирусной и скарлатинозной) в развитии заболевания.

Как и в случае с другими системными васкулитами, центральная роль в развитии БК отводится иммунным механизмам. У больных БК наблюдается повышенная активность иммунной системы, а в острой фазе заболевания выявляются высокие уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая фактор некроза опухоли α , интерлейкины 1, 6 и 8. Важное место в сосудистом повреждении отводится активированным моноцитам/макрофагам, выявляемым в сосудистой стенке. При БК наблюдаются циркулирующие антитела против цитокинов-индуцированных эндотелиальных антигенов, что свидетельствует о генерации иммунного ответа на патологически стимулированный сосудистый эндотелий. Этот патологический иммунный ответ включает функциональные нарушения эндотелиальных тромбоцитарных свойств, индукцию лейкоцитарных молекул адгезии и хемотаксических факторов. Эти факторы вызывают приток воспалительных клеток в медию с последующим повреждением сосудистой стенки, предрасполагающим к формированию артериальных аневризм.

Морфологическая картина

Ряд авторов выделяют шесть характерных для БК изменений в артериолах:

- эндотелиальная дегенерация и увеличение сосудистой проницаемости;
- отек и дегенерация меди;
- некротизирующий панартериит;
- формирование гранулем;
- формирование рубцовой ткани;
- формирование аневризм.

Воспалительные изменения также развиваются в венах и включают множественный тромбофлебит мелких вен. В венах среднего калибра выявляется отек меди и лимфоцитарная инфильтрация. Повреждение эндотелиальных клеток индуцирует агрегацию тромбоцитов и способствует развитию тромбогенеза в пораженных участках.

Экстравазкулярные поражения включают интерстициальный миокардит с умеренным некрозом, перикардит, эндокардит и поражение проводящей системы сердца. Часто наблюдаются холецистит, холангит, панкреатит, менингит, лимфаденит. Патологические

изменения развиваются в легких, бронхах, селезенке, тимусе, простате, жировой ткани, мышцах.

При БК наблюдается преимущественное поражение коронарных артерий. Ранние морфологические изменения сосудистой стенки включают субэндотелиальную аккумуляцию мононуклеарных клеток. По мере прогрессирования воспаления в сосудистой стенке также выявляются IgA-секретирующие плазматические клетки. Итогом этих процессов является деструкция меди и формирование аневризм. Высокая концентрация в плазме матриксных металлопротеиназ и наличие их в сосудистой стенке свидетельствуют об участии этих энзимов в повреждении сосудов. При аутопсиях в артериолах наблюдаются тромбы, миоинтимальная пролиферация и утолщение интимы, а также истончение и фиброз меди. В коронарных микрососудах имеет место аккумуляция эозинофилов.

Критерии диагностики БК

В 1984 году японскими специалистами предложены критерии диагностики БК, которые в 2006 г. были пересмотрены Европейской лигой борьбы с ревматизмом (European League against Rheumatism – EULAR) и Европейским педиатрическим ревматологическим обществом (Pediatric Rheumatology European Society – PReS).

Лихорадка персистирующая по меньшей мере в течение 5 дней (обязательный критерий) плюс любой из нижеперечисленных признаков:

- изменения на периферии конечностей или в области промежности;
- полиморфная экзантема;
- билатеральное инъектирование конъюнктив;
- изменения губ и слизистой ротовой полости: инъектирование слизистой рта и фарингеальной области;
- шейная лимфоаденопатия.

Клиническая картина

Т. Kawasaki выделяет шесть ведущих симптомов, присущих БК:

- Лихорадка, персистирующая в течение 5 дней и более.
- Изменения на периферии конечностей: начальная стадия – покраснение ладоней и подошв, индуративный отек. Стадия конвалесценции – мембранозная десквамация кожи подушечек пальцев.
- Полиморфная экзантема.
- Билатеральное инъектирование конъюнктив.
- Изменение губ, слизистой рта и глотки – покраснение губ, малиновый язык, диффузное инъектирование слизистой рта и глотки.
- Острая негнойная шейная лимфоаденопатия.

Лихорадка. Для БК характерна высокая лихорадка (38–40°C) продолжительностью 5 дней и более (3–4 недели; средняя продолжительность около 10 дней) у нелеченых больных. Лихорадка носит ремиттирующий характер. Антибиотики и жаропонижающие

препараты не оказывают эффекта. Внутривенное введение иммуноглобулина оказывает жаропонижающее действие.

Инъектирование конъюнктив – уникальный симптом БК. Билатеральное инъектирование конъюнктивы, обусловленное васкулитом бульбарных артерий, развивается в течение 2–3 дней после начала лихорадки и обычно персистирует 1–2 нед у больных, не получающих внутривенные иммуноглобулины. Формирование язв роговицы нехарактерно.

Поражение слизистой рта и глотки включает сухость, трещины, малиновый язык и диффузную красноту всей слизистой, появляющиеся в течение 2–3 дней после начала заболевания. Эти симптомы обычно исчезают в течение одной недели (за исключением красноты губ, которая персистирует 3–4 нед). При этом пузырьки, афты не развиваются. Для БК характерен вид лица с краснотой губ и глаз, получивший название «лицо болезни Kawasaki».

Эритематозная сыпь развивается в течение 5 дней после начала лихорадки и характеризуется многогранностью форм: уртикарная экзантема с большими эритематозными бляшками, макропапулезная сыпь, скарлатиноформная эритродерма. Сыпь локализуется на туловище и конечностях. Пузыри и везикулы не характерны, но маленькие пузырьки могут быть представлены на коленях, локтях и лодыжках.

Поражение кистей и стоп характерно для БК и наблюдается приблизительно у 90% больных. Через 3–4 дня после начала лихорадки развивается диффузная индурация и отек кистей и стоп. В это же время ладони и подошвы становятся эритематозными. Через 10–15 дней наблюдается десквамация кожи, начинающаяся с кончиков пальцев рук и ног. Десквамация кожи – один из трех наиболее характерных симптомов БК.

Цервикальная лимфоаденопатия наблюдается у 50–70% больных с БК. При этом как минимум один из лимфоузлов превышает 1,5 см в диаметре. Плотные лимфоузлы могут быть билатеральными или унилатеральными.

Другие симптомы БК. Наряду с описанными выше симптомами при БК развиваются поражения различных органов и систем, включающие некалькулезный холецистит, артриты/артралгии, менингит, ишемию периферических артерий.

Кардиоваскулярные осложнения. Кардиоваскулярные осложнения – наиболее серьезная клиническая проблема БК; включают ишемию миокарда, внезапную смерть, миокардиты, перикардиты, эндокардиты.

У 20–25% нелеченых больных развиваются дилатация и аневризмы коронарных артерий. Более чем в половине случаев наблюдается дилатация коронарных артерий, переходящая и регрессирующая в течение 3–5 нед. Приблизительно у 15% больных развиваются аневризмы коронарных артерий, достигающие в единичных случаях 8 мм в диаметре. Большинство летальных



А.И. Дядык

исходов, наблюдаемых через 2–12 нед после начала заболевания, обусловлены тромботической окклюзией коронарных артерий, ведущих к инфаркту миокарда, остановке сердца вследствие аритмий, или разрывом (редко) коронарных артерий.

Через 6–18 мес примерно у половины больных наблюдается разрешение (регрессия) аневризм, а у остальных – персистенция с описанными выше осложнениями.

В редких случаях (приблизительно у 2%) развиваются аневризмы в периферических и почечных артериях.

Лабораторные данные

Лабораторные данные, наблюдаемые при БК, неспецифичны. В большинстве случаев имеет место умеренный или выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В начале лихорадки выявляются острофазовые реакции – повышение уровней СОЭ и С-реактивного белка, персистирующие в течение 4–6 нед. Уровень тромбоцитов начинает повышаться через неделю от начала заболевания и достигает высоких значений – до 800 тыс. в мм³ и выше. В течение первой недели заболевания выявляется стерильная пиурия. У многих больных БК наблюдается гиперкоагуляция.

На ЭКГ в части случаев регистрируется удлинение интервала PQ, снижение вольтажа зубцов R, депрессия сегмента ST, экстрасистолы.

При коронарографии обнаруживаются аневризмы коронарных артерий, сужение и обструкция их просвета.

Рентгенологические признаки поражения легких отмечаются у 10–15% больных и развиваются в течение 10 дней от начала заболевания. Они включают сетчатый характер легочного рисунка с мелкими узелками, ателектазы и/или признаки экссудативного плеврита.

Лечебная тактика и прогноз

Больным БК в острой фазе заболевания показано применение однократной дозы (2 мг/кг массы тела) иммуноглобулина путем внутривенной инфузии. При персистенции симптомов процедуру рекомендуется повторить. Иммуноглобулины следует применять в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (30–60 мг/кг) в течение 10 дней. В последующем показано снижение дозы ацетилсалициловой кислоты. В случаях резистентности к иммуноглобулину рекомендуется глюкокортикоидная терапия.

Приблизительно у 50% больных БК наблюдается регрессия коронарных аневризм. Однако при крупных аневризмах (более 8 мм в диаметре) не наступает их разрешение, в связи с чем имеет место высокий риск развития коронарного тромбоза и инфаркта миокарда.

Летальность при БК низкая (0,1–0,2%) и преимущественно обусловлена инфарктом миокарда.