

Синдром Кавасаки – проблема педиатра, кардиолога, ревматолога



Лыскина Г.А.



Кафедра детских болезней

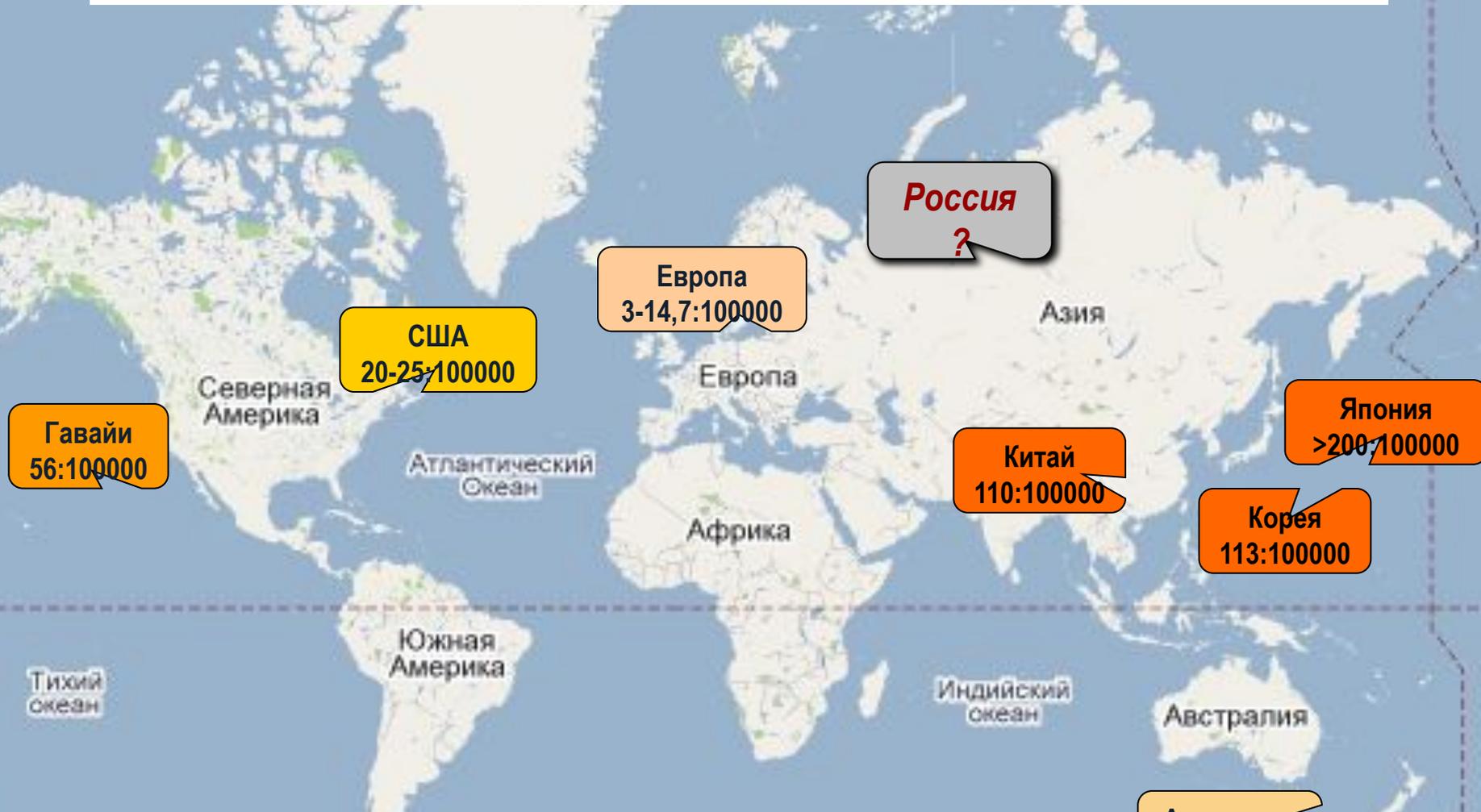
Университетская детская клиническая больница

Слизисто-кожный лимфонулярный синдром – синдром Кавасаки (СК) – острый системный некротизирующий васкулит, встречающийся преимущественно у детей до 5 лет.

- ✓ Морфологически характеризуется развитием васкулита средних и мелких артерий. *Шифр МКБ X – M30.3 («узелковый полиартериит и подобные заболевания»)*
- ✓ Клинические симптомы напоминают острое инфекционное заболевание
- ✓ У детей синдром Кавасаки - ведущая причина приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний.
- ✓ Поражение коронарных артерий (КА) вследствие СК – основа формирования ИБС и основная причина инфаркта миокарда в детском и молодом возрасте

- **Заболевание описано в Японии Т. Kawasaki в 1967г. Первоначально автор считал его спонтанно излечивающимся.**
- **Через несколько лет появились клинические и патоморфологические доказательства поражения сердца, включая внезапную смерть от тромбоза коронарных артерий.**
- **В 1974 г. в Японии произведено первое АКШ ребенку в возрасте 4 лет с инфарктом миокарда, окклюзией правой коронарной и передней нисходящей артерии в результате перенесенного СК.**
- **В последующем появились сообщения о подобных случаях в разных странах, чаще под названием «болезнь» или «синдром Кавасаки»**

Заболеваемость синдромом Кавасаки (на 100000 детей до 5 лет)

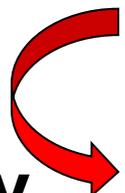


Заболеваемость возрастает:
в Японии в 1995 г. – 102,6:100000
в 2002 г. – 137,7:100000
в 2008 г. – более 200:100000

- За прошедшие 45 лет исследователи разных стран приложили немалые усилия для изучения этой болезни, однако остается много нерешенных вопросов и **специалисты до сих пор называют болезнь загадочной.**
- Первые описания СК в России относятся к 80-м годам. С середины 1990-х гг. Л.В. Брегель и В.М. Субботиным начато исследование СК в Иркутске.
- В Москве в УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в период с 2004 по 2012 гг. **наблюдались более 140 детей с СК.** И если вначале диагноз СК устанавливали в единичных случаях, то в в 2009–2012 гг его частота составляет в среднем 30 первичных случаев в год.

Этиология синдрома Кавасаки

- **Выраженность общевоспалительных симптомов, цикличность, безрецидивность, лабораторные признаки СК очень напоминают инфекционное заболевание.**
- **Эпидемиологические особенности (сезонность, эпидемические вспышки, единичные сообщения о непосредственной передаче СК от человека к человеку) также позволяют предположить инфекционную природу болезни.**
- **Однако попытки идентифицировать инфекционный фактор претерпели неудачу.**



- Есть мнение, что СК вызывает повсеместно распространенный инфекционный агент, который приводит к клиническим проявлениям заболевания только у лиц, имеющих генетическую предрасположенность.
- Существует гипотеза о том, что большинство инфицированных детей имеют асимптомное течение и только у небольшой их части развиваются клинические проявления болезни.



Патогенез:

Предполагают, что в ответ на воздействие токсина или инфекционного агента активированные Т-клетки, моноциты и макрофаги, секретируют разные цитокины, которые вызывают клинические проявления болезни.

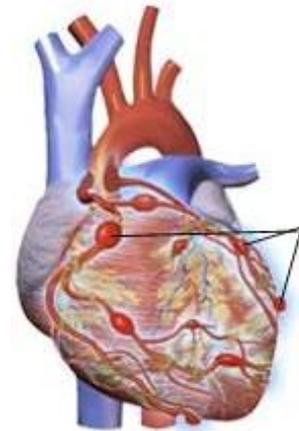
Большую роль отводят отложению иммунных комплексов в пораженных тканях с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита.

Современные проблемы синдрома

1. Необходимы диагностика и лечение ИГВВ до 7-10 дня болезни как доказанный факт снижения:

- ✓ риска формирования коронарных аневризм с 25% до 3-9%,
- ✓ риска летальных исходов с 2% до 0,1-0,5% (0,01%)

2. Необходимо **многолетнее наблюдение, обследование и лечение детей с аневризмой коронарных артерий** для снижения риска коронарного тромбоза, своевременного выявления стеноза коронарных артерий, профилактики



- по данным литературы диагноз СК в первые 7 дн устанавливаются в половине случаев
- по данным УДКБ Первого МГМУ – только у трети больных диагноз устанавливается в

Аневризмы коронарных артерий (АКА) при синдроме Кавасаки (собственные данные): у 90 детей, заболевших в 2004 – 2010 гг., и у 50 детей заболевших в 2011 - 2012 гг

Число больных	90	50
АКА (%)	37,8	34
Размер АКА		
-мелкие(%)	20	20
-средние(%)	11	8
-гигантские(%)	6,7	6

Вывод

СК недостаточно известен врачам и нередко трактуется как более распространенное заболевание.

Диагностика синдрома Кавасаки

- Цикличность клинических проявлений.
- ✓ *Острая лихорадочная стадия 1–3 нед*
- ✓ *Подострая стадия – 3-5 нед*
- ✓ *Выздоровление через 8-10 нед*
- Последовательность клинических проявления и лабораторных показателей
- Необходимость инструментальной диагностики возможного поражения сердечно-сосудистой системы.

Острая лихорадочная стадия



- **Выраженность лихорадки, от которой больные страдают в большей степени, чем при других лихорадочных состояниях**
- **Возбуждение, нередко мучительные боли в суставах, животе**
- **Симптомы поражения слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможно - сердечно-сосудистой и др. систем**





















Подострая стадия: Т° нормализуется,
уменьшатся и исчезают клинические

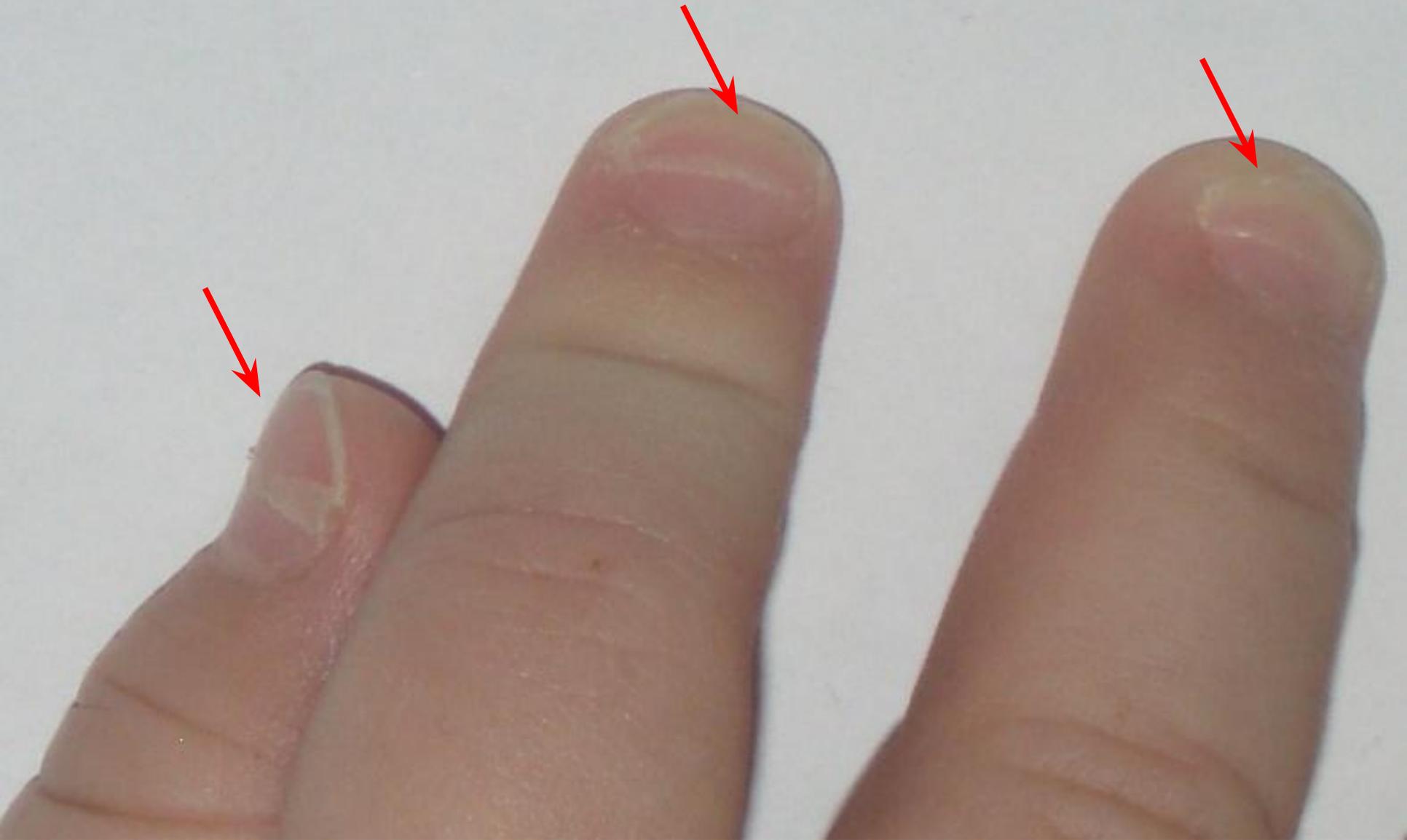


Малиновый язык



Подострая стадия.
**Пластинчатое
шелушение**

Выздоровление: нет клинических и лабораторных симптомов заболевания:



Другие возможные проявления СК

- Артралгии/полиартрит
- Боли в животе, диарея, гепатомегалия
- Лейкоцитурия.
- Редкие – асептический менингит, отек яичек, проч
- Миокардит, нарушения ритма и проводимости
- Вальвулит, дисфункция папиллярных мышц (1-20%)
- Перикардит
- **Изменения коронарных артерий** (аневризмы, расширение без аневризм, коронарит) – **возникают от 1 до 4 нед, редко - спустя 6 нед**

Высокая лихорадка неясного генеза у ребенка первых мес и лет жизни в течение 7 дн и более - показание к ЭхоКГ с исследованием коронарных

Классификация аневризм КА по размеру

мелкие <5 мм



средние 5 – 8 мм

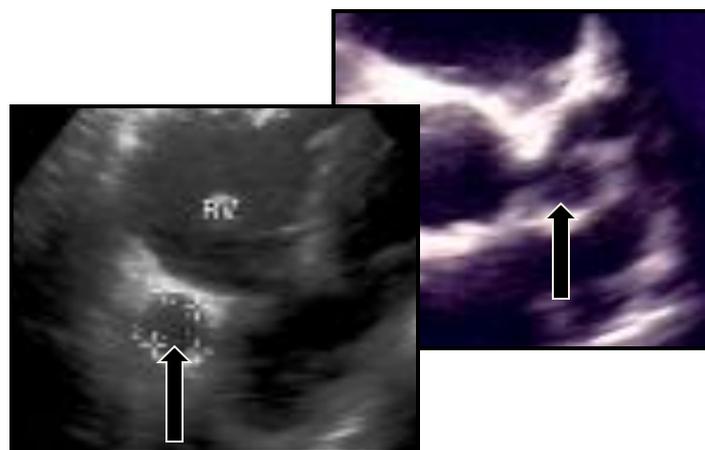


гигантские >8 мм



Классификация аневризм КА по форме

сферические (мешотчатые)



веретенообразные

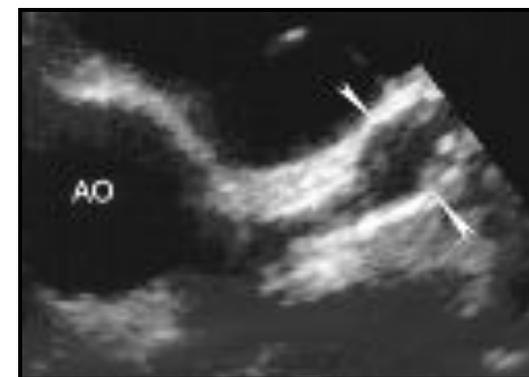


рис с сайта

Характерная динамика лабораторных показателей с нормализацией к

- ✓ лейкоцитоз периферической крови,
анемия**
- ✓ тромбоцитоз (на 2-3 нед до 1000000)**
- ✓ увеличение СОЭ, СРБ**

Возможны (в острой фазе):

- положительный ПКТ**
- >трансаминаз, билирубинемия**
- лейкоцитурия**

Ошибки, встречающиеся при диагностике

- ✓ У детей с лихорадкой **сыпь**, которая появляется позднее, может ошибочно расцениваться как реакция на антибиотики.
- ✓ **Боли в животе**, диарея могут быть расценены как проявление кишечной инфекции.
- ✓ **Лейкоцитурия** у детей раннего возраста с лихорадкой, интоксикацией, увеличенной СОЭ может трактоваться как проявление мочевой инфекции.
- ✓ **Лихорадка, отек кистей (стоп) ограничивающие подвижность пальцев** могут быть расценены как ЮРА, системная форма с отсроченным суставным

Диагноз «Синдром Кавасаки»: 5 из 6 критериев (обязательна лихорадка) или 4 (3) критерия + коронарные аневризмы.

Меньше критериев+ поражение ССС = «неполный синдром Кавасаки»

- 1. Лихорадка до 38°– 40° >5 дней до 4 нед. и >**
- 2. Двусторонний катаральный конъюнктивит**
- 3. Поражение слизистой оболочки губ и полости рта: сухие красные потрескавшиеся губы, на 2 – 3 нед. «малиновый» язык**
- 4. Изменения дистальных отделов конечностей: эритема, плотный отек кистей и стоп, на 2–3 нед, шелушение пальцев**
- 5. Полиморфная сыпь**
- 6. Шейная лимфаденопатия чаще**

Лечение больных с СК направлено на уменьшение воспаления в стенке коронарных артерий и предотвращение развития коронарных тромбозов

- **Лечение в острой и подострой фазе**
- **Лечение реконвалесцентов с поражением КА**
- **Хирургические методы лечения**

Лечение синдрома Кавасаки в дебюте :

ЦЕЛЬ:

- ✓ модуляция иммунного ответа
- ✓ ингибирование активации тромбоцитов
- ✓ предотвращение коронарных аневризм.

сочетание иммуноглобулина для внутривенного введения (ИГВВ)

и ацетилсалициловой

Антибиотикотерапия не эффективна

Механизм действия ИГВВ:

- ✓ **Нисходящая регуляция воспалительного и иммунного ответа**
- ✓ **Блок или связывание IgG Fc-рецепторами**
- ✓ **Нейтрализация микробных АГ, суперантигенов**
- ✓ **Добавление АТ при сниженной способности их синтеза**

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) –

- **В высоких дозах** положительно воздействует на лихорадку, суставной синдром, общее самочувствие
- **В низких дозах** препятствует агрегации тромбоцитов и высвобождению из них веществ, стимулирующих пролиферацию **ИНТИМЫ**
- **Не может как ИГВВ повлиять на частоту патологии коронарных артерий**

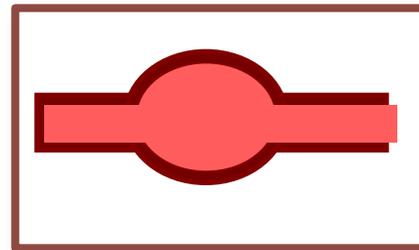
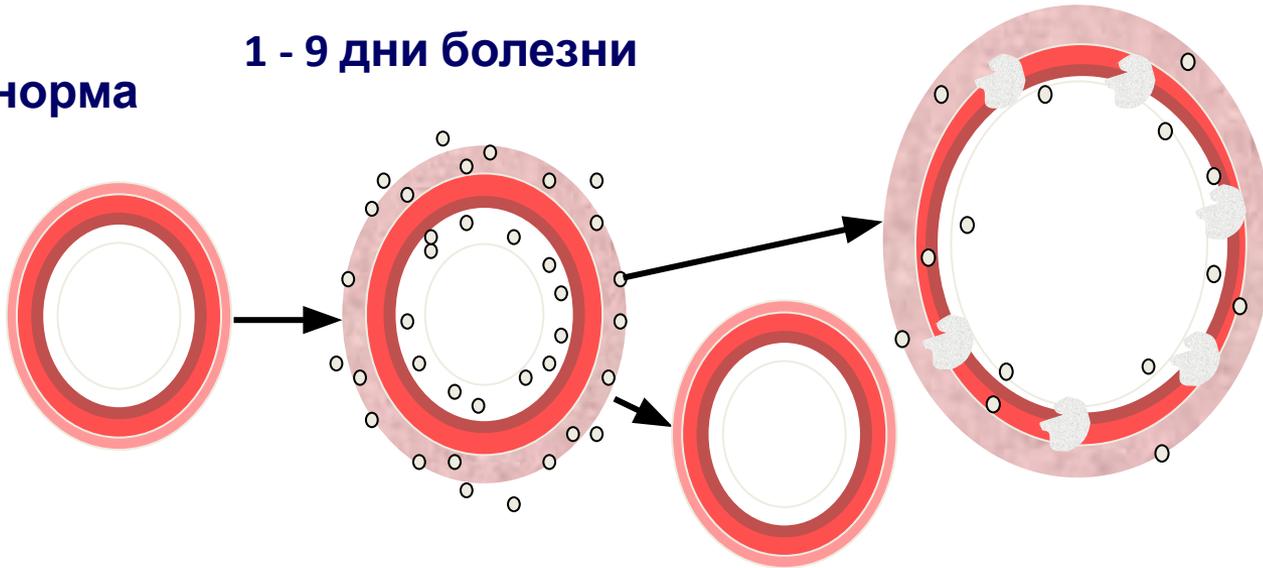
Методика лечения дебюта СК.

- Лечение должно быть назначено до 7 -10 дн. от начала лихорадки, а также если от начала заболевания прошло более 10 дн., но присутствуют клинические и лабораторные признаки воспаления.
- ИГВВ – 2 г/кг в одной инфузии (в течение 12 час)
- Аспирин: в острой фазе 30-80 мг/кг/сут в 4 приема со снижением дозы до 3-5 мг/кг (при отсутствии лихорадки не менее 48 – 72 час) и далее 3-5 мг/кг 1 раз в сут на протяжении 6 -12 нед у пациентов без поражения КА.

после 7-10 дня болезни

норма

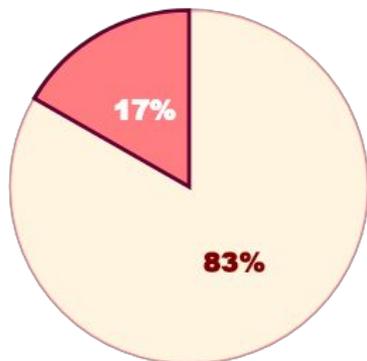
1 - 9 дни болезни



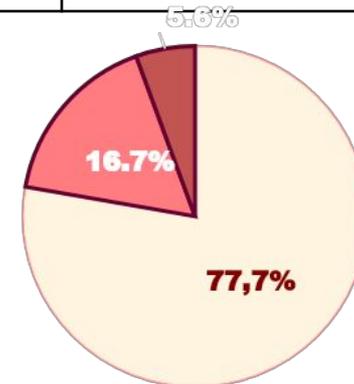
Зависимость образования аневризм КА от сроков применения ИГВВ

Сроки применения ИГВВ	Аневризмы коронарных артерий	
	n	%
1. ИГВВ 6 – 7 день (n = 12)	2	16,7
2. ИГВВ 8 - 10 день (n = 18)	4	22,2
3. ИГВВ после 10 дня (n = 45)	24	53,3
ИГВВ не применяли (n = 15)	4	26,7

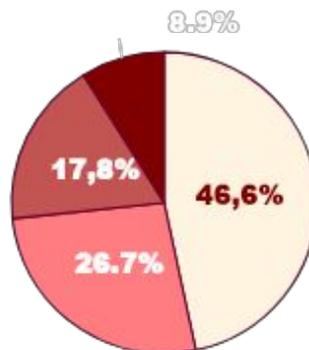
1



2



3



- нет аневризм КА
- мелкие аневризмы КА
- средние аневризмы КА

Возможна резистентность к лечению ИГВВ в 10-15%: лихорадка не прекращается или возобновляется в течение 36-48 час после ИГВВ.

Лечение СК при резистентности к ИГВВ:

- ✓ Повторный ИГВВ 2 г/кг**
- ✓ Антицитокиновые антитела
(Инфликсимаб однократно 5 мг/кг),
циклоsporин**
- ✓ Глюкокортикоиды ??**

Аневризмы коронарных артерий (АКА).

- преимущественно располагаются в проксимальных сегментах КА, нередко сочетаются с аневризмами средних и дистальных сегментов
- достигают максимальных размеров к 3 – 8 нед, затем постепенно уменьшаются и нередко исчезают
- даже после первоначального регресса аневризмы могут возникать стенозирование и

% исчезновения аневризм в зависимости от размера		
	Данные литературы (Onouchi, 2005; Tsuda, 2002, 2005)	*Собственные наблюдения
мелкие	77–100	75,0
средние	37	29,4
гигантские		

✓ **АКА** исчезают в первые 1 – 2 года. В сохранившихся аневризмах при гистологическом исследовании находят признаки фиброза и кальцификации стенки.

✓ Небольшое количество КА продолжают уменьшаться в течение многих лет, иммуногистохимически обнаруживают большое количество гладкомышечных клеток в интиме и экспрессию факторов роста сосудов.

✓ Полного восстановления пораженного сегмента КА не происходит (за исключением исчезающих

При длительном наблюдении больных с АКА встречаются разные варианты осложнений и компенсаторных процессов:

- развитие локального стеноза КА,
- тромбоз КА с последующей реканализацией,
- развитие коллатеральных артерий.
- в редких случаях увеличение размеров и появление новых аневризм.

Причиной развития ИБС и инфаркта миокарда у детей и взрослых, перенесших СК, является формирование стеноза КА или внутрикоронарных тромбов.

В период с 1978 по 1998г в национальном кардиоваскулярном центре Японии 1506 пациентам с СК проведена коронарография.

Поражение КА обнаружено у 458 из 1507 пациентов, которые в последующем **наблюдались в течение $9,9 \pm 5,4$ лет.**

У 142 из 458 пациентов (31 %) наблюдалась значительная обструкция КА (окклюзия, реканализация сосуда и сегментарный стеноз с сужением просвета более 75%). У 67 (15 %) - полная окклюзия КА. У 64 (14 %) - реканализация сосуда.

12 пациентов (**2,6%**) умерли от ишемии миокарда.

В позднюю фазу увеличение размеров аневризм отмечено у 2 пациентов, появление новых аневризм в сочетании с локальным стенозом – у 4.

Три фактора способствующие развитию тромбоза (триада Вирхова):

- ✓ повреждение эндотелия сосудистой стенки;
- ✓ гиперкоагуляция и ингибирование фибринолиза;
- ✓ замедление кровотока.

Факторы риска тромбоза при СК.

В острой и п/о фазах:

- ✓ Васкулит, поражение эндотелия
- ✓ Тромбоцитоз

В случае

формирования гигантских аневризм, стеноза КА:

- ✓ Снижение антитромбо-тических свойств эндотелия
- ✓ Гипертромбоцитоз

✓ Замедление

Длительная терапия пациентов с АКА направлена на предотвращение ишемии и инфаркта миокарда

- ✓ **Гигантские аневризмы и после хирургического лечения :**
- ✓ **Мелкие и средние аневризмы – аспирин 2-3 мг/кг/сут**
аспирин + варфарин 0.05-0.12 мг/кг/сут (Япония), 0.05-0.34 мг/кг/сут (США), контроль МНО (Японии 1,6–2,5 , США 2-2,5)
- ✓ **Альтернативой варфарину могут быть кропидогрель (плавикс) – 1 мг/кг/сут или низкомолекулярный гепарин**

Лечение тромбоза:

- ✓ **аспирин + гепарин →**
низкомолекулярный гепарин
- ✓ **Стрептокиназа, урокиназа, фактор активации тканевого плазминогена – единичные сообщения**
- ✓ **в/в тромболитическая терапия (не позднее 12 часов от начала инфаркта миокарда). При успехе терапии реканализация в 70 - 80% случаев. Осложнения – реперфузионный синдром, кровотечения в т.ч. внутричерепные, анафилактический шок.**

При наличии АКА, стеноза и тромбоза КА симптомы долгое время могут отсутствовать. Необходимы:

□ методы выявления ишемии миокарда

ЭКГ, стресс-тесты, холтеровское мониторирование ЭКГ, радионуклидные методы исследования перфузии миокарда (сцинтиграфия)

□ методы выявления нарушений ритма сердца

ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ

□ методы визуализации коронарных артерий:

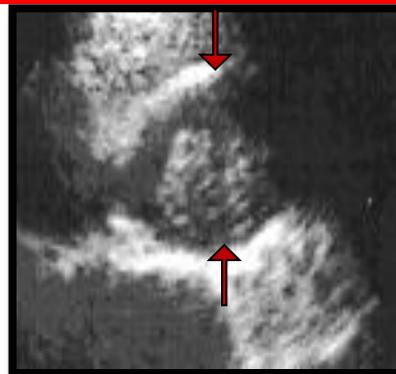
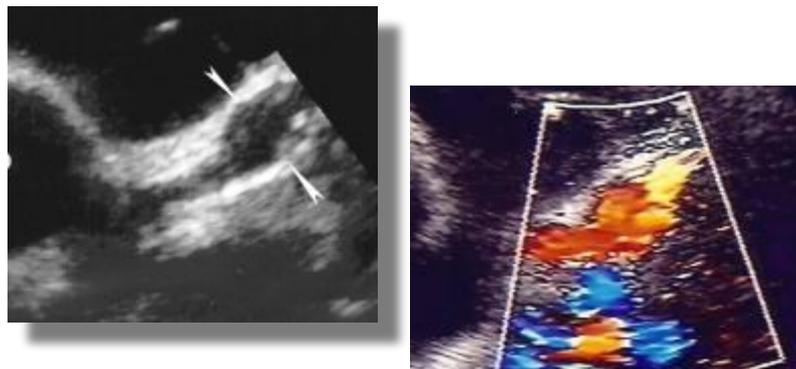
коронарная ангиография, МСКТ, МРТ,

интракоронарное ультразвуковое исследование

При тромбозе, гигантских аневризмах следует провести исследование генетических факторов тромбофилий, оценку показателей ССК

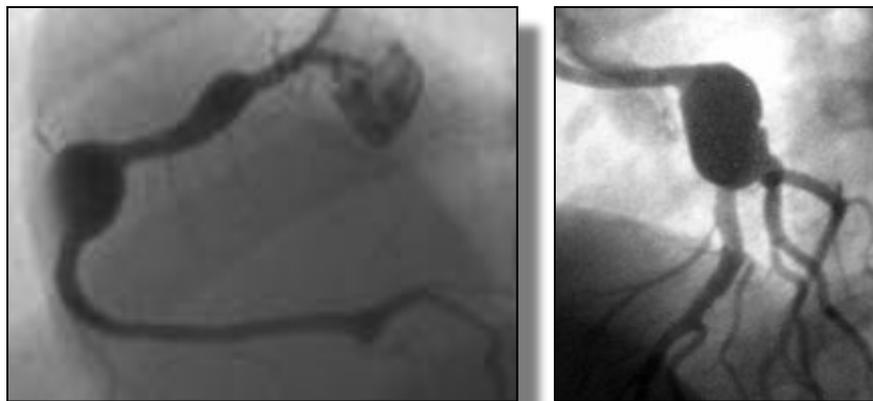
Методы визуализации коронарных артерий

ЭхоКГ с исследованием коронарных артерий



Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (МСКТ)

Инвазивная коронарная ангиография (КАГ)



Хирургические методы лечения

Коронарное шунтирование – наилучшие отдаленные результаты при использовании в качестве шунта внутренней грудной артерии и у пациентов старше 12 ЛЕТ (анализ результатов операции у 244 пациентов- Япония).

Эндоваскулярные интервенционные методы.

Показания :

Наличие клинических симптомов ишемии миокарда,

наличие признаков ишемии миокарда при стресс-тестах Стеноз передней нисходящей артерии более 75% даже при отсутствии признаков ишемии.

- ✓ **Транскутанная коронарная балонная ангиопластика** (возможна у маленьких детей, рестеноз в 24%)
- ✓ **Имплантация стента** (трудности подбора стента соответствующего размера у маленьких детей)

Реальные проблемы длительного наблюдения реконвалесцентов синдрома Кавасаки

- Для снижения риска неблагоприятного исхода в случае АКА необходимо многолетнее наблюдение и лечение, направленное на профилактику коронарного тромбоза и стеноза
- Большинство специалистов отмечают, что долгосрочную тактику наблюдения пациентов, перенесших СК, предстоит еще выработать, обобщив опыт применения различных схем
- Необходим контроль и за реконвалесцентами СК, у которых не обнаруживались АКА, так как известно, что нарушения функции эндотелия и морфологические изменения стенки коронарных артерий могут выявляться у них спустя годы



- Нет методики подбора и контроля антитромботической терапии у пациентов с поражением КА после АКШ, стентирования, проч
- Нет методики по профилактике стеноза и рестеноза КА после хирургического лечения

Остается неясным:

- почему у некоторых больных с гигантскими аневризмами в течение десятилетий не развивается стеноз и тромбоз коронарных артерий
- а у других возникает тяжелый стеноз КА уже в течение первого года после острой стадии болезни или тромботическая окклюзия КА даже на фоне антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

Исходы синдрома Кавасаки

- Выздоровление – через 6-10 нед*
- Летальный исход – 0,1-0,5% на 3-4 нед от разрыва коронарной аневризмы или инфаркта миокарда*
- Рецидивы ~ в 2,5-3% (развиваются в течение 12 мес, чаще у детей до 3 лет и у тех, кто имел кардиальные проявления при первом эпизоде)*
- В случае поражения сердечно-сосудистой системы последствия СК могут представлять серьезную угрозу для здоровья и жизни*



Варианты динамики аневризм КА

- ✓ Исчезновение аневризмы диаметром ≤ 4 мм
- ✓ «Исчезновение» аневризмы диаметром > 4 мм за счет значительного утолщения интимы или организации пристеночных тромбов
- ✓ Пристеночное расположение интракоронарного тромба, без нарушения коронарного кровотока
- ✓ Окклюзия коронарной артерии тромбом
- ✓ Стеноз коронарной артерии на «входе» в аневризму и «выходе» из аневризмы
- ✓ Увеличение коронарной аневризмы
- ✓ Разрыв коронарной аневризмы.



- Основной причиной летальных исходов у больных СК является инфаркт миокарда (ИМ). В литературе публикуется анализ пациентов, перенесших ИМ после СК.
- Острый ИМ возникает чаще всего в течение первых 2 лет и преимущественно связан с образованием свежих тромбов. Возможен повторный ИМ с высокой летальностью.
- Примерно в 25% случаев ИМ развился через 2 – 30 лет. У большинства больных ИМ произошел на фоне приема антиагрегантных препаратов, реже – на фоне антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

Kato H, Ichinose E, Kawasaki T: Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. J Pediatr. 1986.

Tsuda E, Hirata T, et al.: The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. Pediatr Cardiol. 2010.

Заключение

- ✓ Синдром Кавасаки – заболевание, встречающееся преимущественно у детей до 5 лет, может приводить к патологическим изменениям КА, представляющим серьезную угрозу для здоровья и жизни пациента
- ✓ Лихорадка, продолжающаяся 5 и более дней – показание для ЭхоКГ с обязательным исследованием КА на максимально возможном протяжении
- ✓ Своевременная диагностика и начало лечения до 7-10 дня снижают риск образования аневризм КА.
- ✓ Реконвалесценты СК нуждаются в длительном динамическом наблюдении
- ✓ В диагностике, лечении больных как в дебюте болезни, так и реконвалесцентов необходимо



Упорная высокая лихорадка

Проблема педиатра –
необходимость настороженности
педиатра, инфекциониста в
отношении возможности СК у
лихорадящего больного,
диагностики и лечения пациента
в течение 5-7 дн дебюта



>лимфоузла



Проблема ревматолога

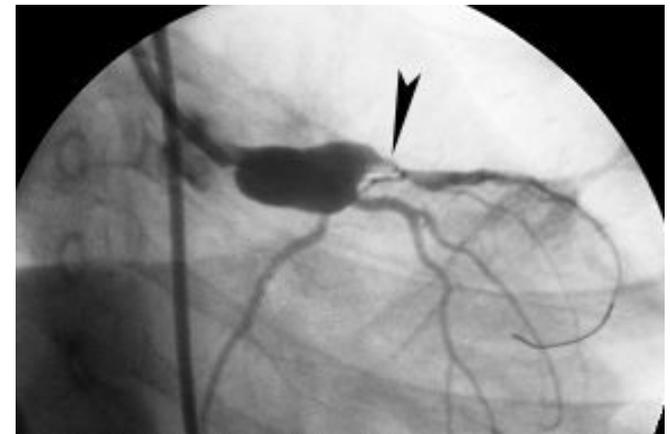
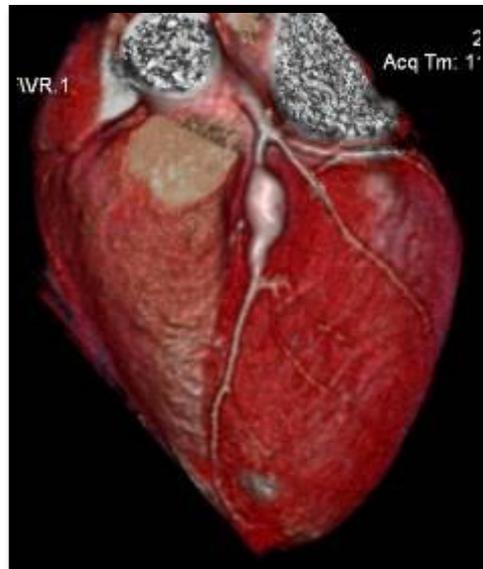
Участие в первичной диагностике и лечении. Наблюдение, диагностика и лечение реконвалесцента.

При поражении КА - своевременная диагностика осложненного течения.

Профилактика и лечение тромбоза.

Проблема кардиолога – лечение пациента в случае осложнений: инфаркта миокарда, нарушения ритма, проч. Многолетнее наблюдение реконвалесцента с поражением КА - профилактика и лечение ИБС у лиц молодого возраста.

Проблема кардиохирурга – определение своевременных показаний к хирургическому лечению и характера вмешательства у пациентов с обструктивными поражениями КА.





***Благодарю за
внимание***

