



Мальська А.А.¹ , Куриляк О.Б.² , Наконечна Л.М.², Климишин Ю.І.³ , Стогова О.В.³ , Таммо Раад³ , Руденко Н.М.⁴

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

²КНП ЛОР «Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», Центр дитячої медицини, м. Львів, Україна

³ДУ «НПМ «Центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України, м. Київ, Україна

⁴Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Особливості діагностики неповної форми хвороби Кавасаки у дітей раннього віку. Клінічний випадок хвороби Кавасаки із формуванням гігантських аневризм коронарних артерій

For citation: *Child's Health*. 2024;19(2):99-106 doi: 10.22141/2224-0551.19.2.2024.1682

Резюме. Хвороба Кавасаки (ХК) — слизово-шкірний лімфонодулярний синдром, це васкуліт невідомої етіології, який переважно вражає дітей віком до 5 років. На сьогодні ХК є найпоширенішою причиною набутих патологій серця у дітей у розвинених країнах. З огляду на відсутність патогномічної діагностики захворювання, діагноз ґрунтується виключно на визначенні клінічних ознак та виключенні інших клінічно подібних захворювань. Своєчасна терапія внутрішньовенним імуноглобуліном значно знизила частоту розвитку ускладнень — аневризм коронарних артерій з 25 до $\approx 4\%$. Довгостроковий прогноз захворювання залежить від початкового та поточного рівня ураження коронарних артерій. У пацієнтів з аневризмами коронарних артерій залишається високий ризик розвитку ішемії міокарда внаслідок тромбозу та стенозу коронарних артерій, що можуть виникнути при несвоєчасному лікуванні ХК, відтак життя цих пацієнтів залежить від позитивної тромбопрофілактики та вчасної діагностики стенозів. У статті наведено клінічний випадок утрудненої діагностики неповної форми хвороби Кавасаки, яка ускладнилась розвитком гігантських аневризм коронарних артерій.

Ключові слова: хвороба Кавасаки; аневризми коронарних артерій; ураження серця; лихоманка; діти раннього віку

Клінічний випадок

7-місячний хлопчик надійшов улітку на 10-й день хвороби у відділення раннього дитинства Львівського «ОХМАТДИТу» зі скаргами на тривалу гарячку (38,5 °C) 7 днів, часті рідкі випорожнення (3–4 р/д), кашель, зниження апетиту, млявість.

Із анамнезу відомо, що тиждень до надходження дитина лікувалась з приводу гіпертермії, кишкової інфекції з рідкими випорожненнями до 12 разів на добу в інфекційній лікарні, отримувала антибіотик внутрішньовенно, регідраційну та дезінтоксикаційну терапію, стан дитини був з незначним поліпшенням —

зменшення кількості випорожнень до 3–4 на день, зберігалася гіпертермія.

Під час перебування в інфекційній лікарні до кишкової інфекції приєднався кон'юнктивіт з виділеннями жовтого кольору, що було розцінено як аденовірусна інфекція. З метою дообстеження та виключення мультисистемного запального синдрому, міокардиту дитину було скеровано у Львівський центр дитячої медицини «ОХМАТДИТ».

Із анамнезу відомо, що дитина народилася на 40-му тижні вагітності, росла і розвивалася відповідно до віку, щеплена згідно з календарем.



© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Мальська Андріана Андріївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: andrianamalska@gmail.com, kaf_pedpropeaedeutic@meduniv.lviv.ua; тел.: +380 (96) 542-74-99

For correspondence: Andriana Malska, PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: andrianamalska@gmail.com, kaf_pedpropeaedeutic@meduniv.lviv.ua; phone: +380 (96) 542-74-99

Full list of authors information is available at the end of the article.

При огляді стан середньої тяжкості через диспептичні розлади.

Нормостенічної будови тіла, шкірні покриви бліді, чисті; лімфатичні вузли не збільшені, набряки чи пастозність не визначалися. Склери гіперемовані, з гнійними виділеннями. Язик вологий, не обкладений, задня стінка глотки незначно гіперемована. Аускультативно вислуховувалось жорстке дихання, ослаблене у нижніх відділах, тони серця ритмічні, ясні, без патологічних шумів.

Живіт при пальпації м'який, безболісний, печінка не виступає з-під реберної дуги, селезінка не пальпувалася. Випорожнення рідкі, водянисті, 3–4 р/д. Враховуючи настороженість щодо хвороби Кавасакі, важливо було ретельно зібрати анамнез захворювання, проте наявність висипу, пастозності, набряків чи шийного лімфаденіту на догоспітальному етапі мати заперечувала.

Дитині було встановлено попередній діагноз «аденовірусна інфекція» та продовжено курс антибіотикотерапії.

На момент надходження (10-й день хвороби) в загальному аналізі крові визначався виражений лейкоцитоз $20,2 \times 10^9/\text{л}$, інші показники були в нормі. Тромбоцити $311 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ 4 мм/год.

На 3-й день стаціонарного лікування (13-й день захворювання), на фоні проведеної антибіотикотерапії гарячка знизилась, загальний стан дитини поліпшився, знизився рівень лейкоцитів в крові до норми $11,6 \times 10^9/\text{л}$, проте спостерігався незначний зсув лейкоцитарної формули вліво за рахунок паличкоядерних нейтрофілів, ШОЕ залишалась у межах норми — 3 мм/год. Зріс рівень тромбоцитів до $562 \times 10^9/\text{л}$ та С-реактивного протеїну — 12 мг/мл. Біохімічні показники крові були в межах норми.

Рівень D-димеру та циркулюючі імунні комплекси в плазмі крові були в нормі. Проте було виявлено антитіла IgG до SARS-CoV-2 — 5,59 (позитивний $> 1,1$), що могло свідчити про перенесену коронавірусну інфекцію SARS-CoV-2.

Незважаючи на відсутність усіх типових клінічних ознак хвороби Кавасакі, як-от шийна лімфаденопатія, набряки кистей та стоп, лущення на пальцях, висип, потріскані червоні губи, малиновий язик, але з огляду на наявність тривалої гіпертермії та кон'юнктивіту, хоч і з гнійними виділеннями, для виключення міокардиту та ураження коронарних артерій, характерного для хвороби Кавасакі, було проведено ЕКГ, на якій не було виявлено патологічних змін, та ЕхоКГ, на якій внутрішньосерцеві аномалії не візуалізувалися, скоротливість міокарда була добра, коронарні артерії — без особливостей.

На рентгенографії органів грудної клітки (рис. 1) патологічних змін не виявлено.

З огляду на наявність тривалої гарячки, яка знизилась на 4-й день антибіотикотерапії в стаціонарі (14-й день хвороби), ознак запалення в крові, які нормалізувалися, та кон'юнктивіту із нехарактерними для хвороби Кавасакі гнійними виділеннями, відсутність інших характерних клінічних симптомів та відсутність змін на

ЕКГ та ЕхоКГ, хворобу Кавасакі було виключено, а діагностичний пошук продовжувався.

На 5-й день перебування дитини в стаціонарі (15-й день захворювання) відновились рідкі випорожнення до 12 разів на добу, дитині було проведено дослідження калу та виявлено в ньому *Clostridium difficile*, що підтверджувало розвиток антибіотикасоційованої діареї. Кальпротектин, що свідчить про запальний процес у кишечнику, був у нормі — 15 мг/кг (негативний < 40).

На 6-й день лікування (16-й день захворювання) у дитини повторно з'явилася гарячка до 39°C . У загальному аналізі крові визначалися ознаки анемії — зниження рівня еритроцитів до 3,26 (норма 3,5–5,3) г/л, гемоглобін 86 (111–141) г/л, гематокрит 26,7 (28–41) г/л та середній вміст гемоглобіну в еритроциті — 26,5 пг (до 1 р. — 28–35), підвищений рівень феритину — 155 г/л (4,2–62).

Також зросла кількість тромбоцитів до $627 \times 10^9/\text{л}$ (норма 180–490) та знизився рівень ширини розподілу тромбоцитів — 8,6 % (10–20), тромбокрит — 0,56 % (0,108–0,282), що характерно для анемії та запальних захворювань.

Зросли маркери запального процесу: у загальному аналізі крові спостерігався зсув лейкоцитарної формули вліво — паличкоядерні нейтрофіли 10 % (1–5), проте рівень лейкоцитів залишався в нормі — $11,79 \times 10^9/\text{л}$ (6–12,5), лімфоцити були дещо знижені — 33 % (38–74), моноцити незначно підвищені — 15 % (2–12), сегментоядерні — 34 % (15–45), дещо підвищені еозинофіли — 8 % (1–5), а базофіли в нормі — 0 (0–1), визначалася значно підвищена ШОЕ — 36 мм/год (< 10), зріс рівень С-реактивного білка до 13,80 ($< 0,5$), що підтверджувало наявність вираженого запального процесу та змушувало продовжувати діагностичний пошук.

Додатково дитину було проконсультовано імунологом з приводу можливого імунодефіциту та проведене специфічне дослідження крові, всі показники були в межах норми. Також лабораторно було виключено наявність вірусу Епштейна — Барр: капсидний антиген

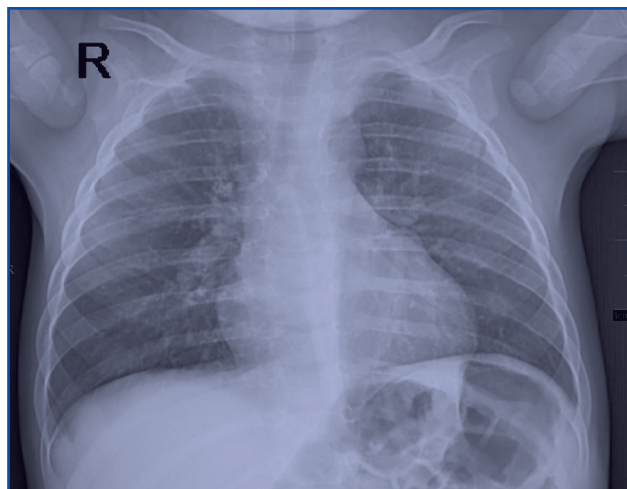


Рисунок 1. Рентгенографія органів грудної клітки. Легеневі поля без видимих вогнищевих тіней. Серце звичайної конфігурації, не розширене. Контур діафрагми чіткий. Кардіоторакальний індекс становив 55 %

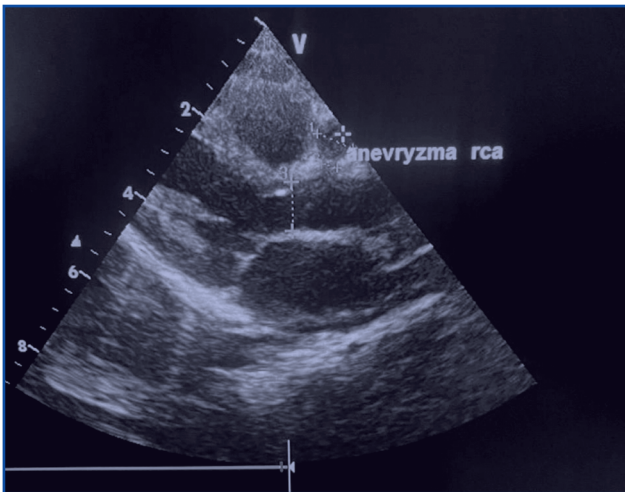


Рисунок 2. 2D-ехокардіографія, парастернальна позиція, по довгій осі лівого шлуночка. Аневризма правої коронарної артерії 6 мм

Ig — 0,615 Од (негативний 0,9), антитіла IgM — 0,61 (негативний < 0,9).

У загальному аналізі сечі протягом періоду спостереження не було виявлено жодних змін.

На 7-й день лікування (17-й день захворювання) було проведено повторну ЕКГ, на якій не було виявлено відхилень від норми. Визначався синусовий ритм з ЧСС 85–90 уд/хв, електрична вісь серця не була відхилена. Даних щодо ішемії не отримано.

Також було проведено повторну 2D-ехокардіографію (17-й день хвороби) (рис. 2), визначались не розширені камери серця із доброю скоротливою здатністю міокарда (ФВ 62–64 %), структури клапанів звичайні, функція клапанів добра, проте було візуалізовано аневризми лівої та правої коронарних артерій до 6 мм у діаметрі (Zscore +16,21). Спостерігалась незначна кількість рідини в перикарді — 3–4 мм, по всьому контуру, що може свідчити про запальні зміни та є поширеним явищем.

З огляду на виявлені зміни на ЕхоКГ дитині додатково було проведено аналіз крові на тропонін І — 3,8 пг/мл (< 19,8) та креатинкіназу — 0,4 нг/мл (< 5), які були в межах норми, проте був значно підвищений NT-proBNP — 1208 пг/мл (< 125), який є важливим діагностичним маркером серцевої недостатності.

З урахуванням скарг: тривала гарячка протягом 2 тижнів, явища кон'юнктивіту із гнійними виділеннями, даних лабораторних показників — високі гострофазові показники,

тромбоцитоз та високий рівень NT-proBNP, даних ЕхоКГ — аневризми обох коронарних артерій — було встановлено клінічний діагноз: хвороба Кавасакі, неповна форма (оскільки були відсутні характерні ознаки хвороби Кавасакі — лімфаденіт, екзантема, лущення шкіри, пастозність), аневризми коронарних артерій, міокардит, СН І ступеня.

Невідкладно було розпочато лікування високими дозами внутрішньовенного імуноглобуліну (2 г/кг, курс 24 год) та аспіріну (50 мг/кг, 10 днів) з подальшим зниженням дози до 5 мг/кг на добу, прийом тривало. Також до лікування було додано варфарин з метою профілактики виникнення тромбів в аневризмах коронарних артерій. На фоні лікування в/в імуноглобуліном стан дитини зі значною позитивною динамікою: минула гарячка, дитина активна, поліпшилися сон та апетит. Рівні маркерів запалення повернулися до норми. Дитину виписано зі стаціонару під спостереження кардіолога.

На 3-му місяці після захворювання в ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» дитині було проведено КТ-коронарографію, на якій було підтверджено наявність аневризм правої та лівої коронарних артерій

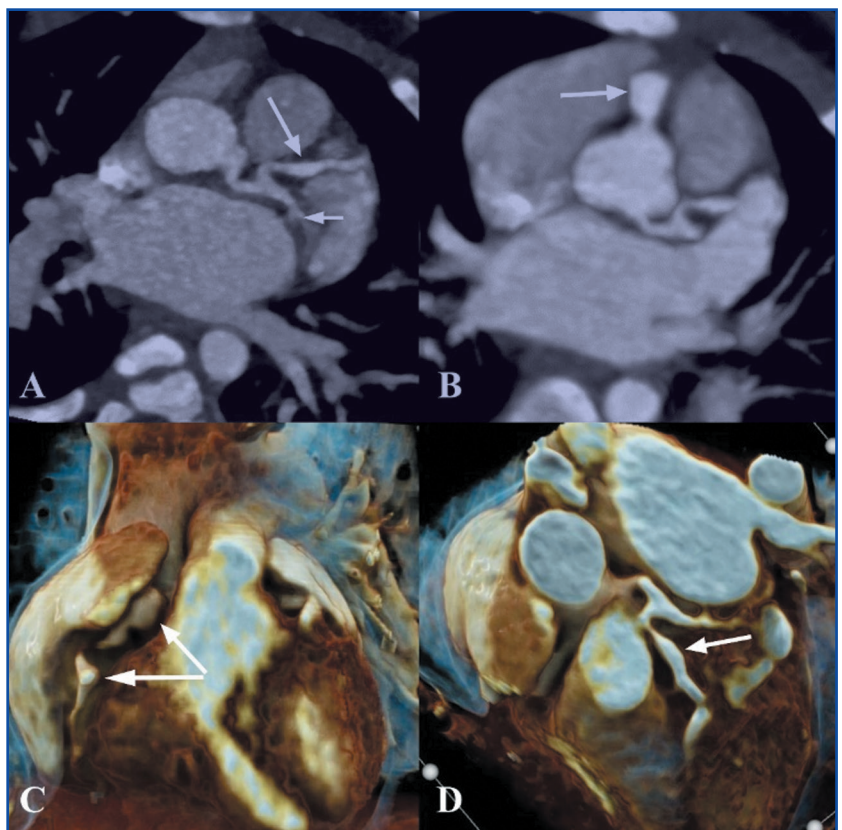


Рисунок 3. КТ-коронарографія. На аксіальному MIP-зображенні серця (А) визначається нерівномірне розширення передньої низхідної артерії (довга стрілка) та огинаючої артерії (коротка стрілка) в проксимальних відділах. На аксіальному MIP-зображенні серця (В) візуалізується гігантська аневризма правої коронарної артерії в проксимальних відділах (довга стрілка). Фронтальне VRT зображення (С) — множинні аневризми правої коронарної артерії в проксимальних та середніх відділах. VRT зображення, вид зверху (D) — аневризма передньої низхідної артерії. Тромбів у просвіті коронарних артерій не виявлено

(рис. 3). За даними КТ, нерівномірно розширена передня низхідна артерія в проксимальних та середніх відділах до 0,25 см, огинаюча артерія розширена в проксимальних відділах до 0,3 см. Гігантська аневризма правої коронарної артерії в проксимальних відділах до 0,55 см, аневризми в середніх відділах до 0,4 см.

На даний момент дитина росте і розвивається згідно з віком, перебуває на обліку дитячого кардіолога та на позитивній тромболітичній терапії.

Огляд літератури та обговорення

Хвороба Кавасакі (ХК) названа на честь японського педіатра Томісаку Кавасакі, який у 1967 році описав 50 випадків захворювання у дітей раннього віку, що супроводжувалось симптомами, які сьогодні названі «критеріями ХК». ХК не має специфічних діагностичних тестів для підтвердження діагнозу, а клінічно подібна до багатьох інших захворювань, що значно утруднює її діагностику.

Етіологія хвороби Кавасакі на сьогодні невідома. Науковці вважають, що це аномальна запальна відповідь імунної системи на інфекційний агент у генетично схильних до захворювання осіб [1].

Орієнтовна частота захворювання в Північній Америці становить ≈ 25 випадків щороку на 100 000 дітей віком до 5 років. Найвищий відносний ризик захворювання спостерігається у дітей азійського походження. Співвідношення хлопчиків і дівчаток становить $\approx 1,5 : 1$. ХК вражає переважно, але не виключно дітей раннього віку. Захворювання найбільш поширене взимку та ранньою весною. В Японії частота рецидивів захворювання становить $\approx 3\%$, а відносний ризик її виникнення у братів і сестер у 10 разів вищий. Рівень смертності в Японії становить $< 0,1\%$. Аневризми коронарних артерій, спричинені ХК, становлять 5% від усіх гострих коронарних синдромів у дорослих віком до 40 років [2].

Класичну ХК діагностують за наявності лихоманки протягом щонайменше 5 днів (першим днем лихоманки вважається день її початку) разом із щонайменше 4 з 5 наведених нижче основних клінічних ознак [3].

1. Яскрава гіперемія ротоглотки, потріскані яскраво-червоні губи, малиновий язик.
2. Двостороння ін'єкція судин склер негнійного характеру.
3. Висип: макулопапульозний, дифузна еритродермія або мультиформна еритема (за винятком везикул, кірок та бул).
4. набряк кистей і стоп у гострій фазі та/або широкопластинчасте лущення на пальцях.
5. Шийна лімфаденопатія (діаметром $\geq 1,5$ см), зазвичай одностороння.

За наявності ≥ 4 основних клінічних ознак, особливо за наявності почервоніння та набряку кистей і стоп, діагноз ХК може бути встановлений на 4-ту добу лихоманки, хоча досвідчені лікарі, які лікували багатьох пацієнтів з ХК, у рідкісних випадках можуть встановити діагноз і на 3-тю добу лихоманки.

Згідно з літературними даними вважається, що під час детального збору анамнезу, як правило, визнача-

ється, що більш ніж 1 основна клінічна ознака такої була наявна під час хвороби, але зникла на момент звернення, відтак ретельне розпитування батьків щодо наявності цих симптомів захворювання відіграє ключову роль для правильного встановлення діагнозу [4]. Однак у нашому випадку мати пацієнта заперечувала наявність будь-якої із перелічених ознак.

При ХК також можуть визначатися і нехарактерні клінічні прояви, оскільки під час гострої фази ХК виникає запалення у багатьох інших органах та тканинах, що часто зумовлює інші клінічні симптоми та значно утруднює діагностичний пошук.

Наприклад, виражені запальні зміни характерні також для мультисистемного запального синдрому (MIS-C), що був поширений у період пандемії SARS-CoV-2 та має характерні схожі клінічні прояви, як при ХК. Наявність IgG до SARS-CoV-2 та виражені запальні зміни в організмі не повинні виключати діагнозу ХК і потребують проведення диференціальної діагностики цих станів для призначення коректної терапії та ведення пацієнта [5].

У нашому випадку на користь ХК свідчило те, що ХК частіше спостерігається у дітей до 5 років, а MIS-C — у підлітків та юнаків. Підвищений рівень D-димеру та феритину частіше спостерігається при MIS-C, у нашого пацієнта ці показники були у межах норми, а підвищений рівень лейкоцитів з еозинофілією та підвищений рівень тромбоцитів більше вказує на діагноз хвороби Кавасакі.

Розширення коронарних артерій або аневризми можуть бути виявлені при обох захворюваннях, але частіше зустрічаються при хворобі Кавасакі, тоді як підвищений рівень серцевих ферментів, шлуночкова дисфункція та гемодинамічна нестабільність частіше асоціюються з MIS-C. У нашого пацієнта скоротлива здатність міокарда була в нормі, порушення гемодинаміки не визначалось, серцеві ферменти були в нормі, тільки NT-proBNP був значно підвищений.

Шлунково-кишкові симптоми та гіперкоагуляція частіше спостерігаються при MIS-C [6], але згідно з останніми рекомендаціями Американської асоціації серця ці прояви також можуть зустрічатися і при ХК [14].

Серцево-судинні прояви можуть виникати під час гострого епізоду ХК і є основною причиною тривалої захворюваності та смертності. Запальний процес може уражати перикард, міокард, ендокард, включно з клапанами, та коронарні артерії. Клінічні прояви під час гострого періоду захворювання можуть включати посилений верхівковий поштовх і тахікардію. При аускультатії можуть посилюватись функціональні шуми та вислуховуватись ритм галопу, що свідчить про діастолічну дисфункцію шлуночків як наслідок запалення та набряку міокарда. Наявність тертя перикарда або клінічних ознак тампонади перикарда зустрічається дуже рідко, на відміну від ехокардіографічних знахідок незначного перикардіального випоту, який є поширеним явищем, що визначалось і у нашого пацієнта на другому тижні захворювання.

Дисфункція стулок клапанів зустрічається у $\approx 25\%$ пацієнтів незалежно від ураження коронарних артерій

і найчастіше стосується мітрального клапана [7]. У нашого пацієнта функція клапанів не була порушена.

L.D. Dengler та ін. у своєму дослідженні описують, що серед поширених неврологічних симптомів визначається надмірна дратівливість чи гіперзбудливість, яка є більш вираженою порівняно із іншими дітьми з гарячкою. Також може визначатися асептичний менінгіт у дітей, яким проводять люмбальну пункцію [8]. У поодиноких статтях описані випадки транзиторного одностороннього, рідше двостороннього периферичного паралічу лицевого нерва при ХК [9]. Глибока нейросенсорна приглухуватість є рідкісним, проте серйозним ускладненням ХК [10].

До поширених симптомів з боку шлунково-кишкового тракту відносяться: гепатит, діарея, блювання, болі в животі, водянка жовчного міхура, значно рідше зустрічаються панкреатит і жовтяниця.

Baker та ін. у своїй статті «Асоційовані симптоми протягом 10 днів після діагностики хвороби» у 2009 році в журналі *Pediatric Heart Network Investigators* описують, що з боку сечостатевої системи у дітей із ХК найчастіше зустрічається уретрит, рідше — гідроцеле та фімоз. З боку опорно-рухового апарату — артралгія та артрит із залученням множинних дрібних міжфалангових і великих суглобів, що несуть навантаження протягом першого тижня хвороби, та переважно великих суглобів, особливо колінних і гомілковостопних, що отримують навантаження протягом другого-третього тижня хвороби [11].

З боку органів дихання визначаються перибронхіальні та інтерстиціальні інфільтрати на рентгенограмі грудної клітки; вузликів інфільтрати трапляються рідко.

Еритема та ущільнення в місці попередньої вакцинації БЦЖ є поширеним явищем у дітей з ХК, народжених у країнах, де вона широко проводиться [12].

У нашому випадку у дитини спостерігалась виражена тривала діарея із виявленою *Clostridia difficile*, що значно утруднювало діагностику, проте слід мати на увазі, що діарея також може виникати при ХК як наслідок системного запального процесу.

Згідно з рекомендаціями, клінічні характеристики, що не свідчать про ХК і при яких потрібно продовжувати діагностичний пошук, включають: ексудативний кон'юнктивіт, як було й у нашому випадку, ексудативний фарингіт, виразки на слизовій оболонці рота, бульозна чи везикулярна висипка, генералізована лімфаденопатія чи спленомегалія.

Наявність аномалій коронарних артерій вважається специфічним критерієм, що підтверджує діагноз ХК, особливо у тих пацієнтів, які не відповідають клінічним критеріям для встановлення діагнозу повної ХК.

Діагноз неповної ХК (також її називають атиповою) [14] слід розглядати у будь-якого немовляти або дитини з тривалою незрозумілою лихоманкою, менш ніж із 4 основними клінічними ознаками та відповідними лабораторними або даними ЕхоКГ, як і у нашому випадку.

Дані ЕхоКГ розглядаються як позитивні, якщо має місце одна із 3 наступних умов: Z-score становить $> 2,5$ для лівої передньої низхідної чи правої коронарної ар-

терії; спостерігаються аневризми коронарних артерій або визначається > 3 таких ознак: знижена функція лівого шлуночка, мітральна регургітація, перикардіальний випіт або Z-score правої чи лівої передньої низхідної коронарної або правої коронарної артерій становить 2–2,5.

Пацієнти з тяжким ураженням коронарних артерій (обширні або великі/гігантські аневризми) переважно тривалий час не мають симптомів ураження серцево-судинної системи за умови, що не розвивається ішемія міокарда внаслідок тяжких порушень коронарного кровообігу або тромбозів. Симптоми ішемії/інфаркту міокарда переважно атипові та неспецифічні, особливо у немовлят.

У нашого пацієнта на другому тижні захворювання визначалась рідина в перикарді та аневризми коронарних артерій із Z-score ≥ 10 , що підтверджувало діагноз ХК.

Якщо на ЕхоКГ визначаються вищезазначені зміни, вкрай важливо провести лікування до 10-го дня з моменту початку лихоманки або після 10 днів, якщо зберігаються лихоманка та ознаки системного запалення (підвищені С-реактивний білок та ШОЕ), як було й у нашому випадку — дитина отримала внутрішньовенний імуноглобулін на 17-й день після початку захворювання та відразу після встановлення діагнозу.

ХК слід розглядати при диференційній діагностиці тривалої незрозумілої лихоманки в дитячому віці, пов'язаної з будь-якою з основних клінічних ознак захворювання, і діагноз можна вважати підтвердженим, коли у таких пацієнтів за допомогою ехокардіографії виявляють аневризми коронарних артерій. Однак дилатація коронарних артерій, як правило, не виявляється до першого тижня хвороби, а нормальна ехокардіограма на першому тижні хвороби не виключає діагнозу ХК. Беремо до уваги те, що пацієнти з неповною формою ХК, особливо діти віком < 6 місяців і без змін слизової оболонки очей або порожнини рота, можуть мати значну затримку в діагностиці, як і було у нашому випадку [13].

Неповна ХК найчастіше зустрічається у немовлят, які мають значний ризик розвитку аномалій коронарних артерій і можуть мати тривалу лихоманку як єдину клінічну ознаку або ж мати ледь помітні чи швидкоплинні клінічні ознаки на додаток до лихоманки. Відтак автори рекомендацій Американської асоціації серця наголошують, що діти, молодші за 6 місяців, що мають тривалу лихоманку та виражену дратівливість без інших критеріїв ХК, мають особливо високий ризик ураження коронарних артерій. А недоступність чи неможливість проведення ехокардіографії не повинна відтермінувати початок лікування [14].

Прогностично великі або гігантські аневризми коронарних артерій ≥ 8 мм у діаметрі або з показником Z ≥ 10 не розсмоктуються, не регресують і не ремодельуються. Вони рідко розриваються і практично завжди містять тромби (найстаріші з яких можуть кальцифікуватися), які можуть стати оклюзійними.

Аневризми з помітно пошкодженою, але частково збереженою стінкою можуть з часом зменшуватись у діаметрі і поступово стенозуватись.

Японські науковці К. Takahashi та ін. у своїй роботі «Пів століття даних автопсії у пацієнтів із васкулітами, особливо при хворобі Кавасаки» у 2012 році дійшли висновку, що перикардит і міокардит розвиваються внаслідок підгострого/хронічного запалення, яке зазвичай концентрується навколо коронарних артерій [15].

Диференційна діагностика ХК повинна проводитись із такими захворюваннями, як кір, інші вірусні інфекції (аденовірус, ентеровірус), стафілококовими та стрептококовими токсикоінфекціями (скарлатина та синдром токсичного шоку), реакціями гіперчутливості до лікарських засобів, включно із синдромом Стівенса — Джонсона, системним ювенільним ідіопатичним артритом із системним початком, рикетсійними інфекціями та лептоспірозом.

Наявність склериту із ексудатом нашттовхувала нас на думку щодо аденовірусної інфекції у дитини, оскільки для ХК характерний склерит без гнійних виділень.

Лабораторні показники при ХК зазвичай включають нормальну або підвищену кількість лейкоцитів з переважанням нейтрофілів та підвищені гострофазові показники, як-от С-реактивний білок та швидкість осідання еритроцитів під час гострої фази, що було й у нашого хворого, але не є патогномонічними ознаками ХК. Підвищення гострофазових показників, як-от ШОЕ та СРБ, є майже універсальним; ступінь підвищення ШОЕ та СРБ може бути різним. С-реактивний білок нормалізується швидше, ніж ШОЕ, під час зменшення запалення. Крім того, ШОЕ підвищується на фоні терапії імуноглобуліном, відтак зниження ШОЕ під час спостереження не повинно використовуватися для оцінки відповіді на лікування внутрішньовенним імуноглобуліном. С-реактивний білок більш показовий як маркер запалення після лікування гострого захворювання.

Лейкоцитоз характерний для гострої стадії захворювання, з переважанням незрілих і зрілих гранулоцитів. Анемія зустрічається часто, є нормохромною та нормоцитарною і минає разом із запаленням, що спостерігалось і у цьому клінічному випадку.

Тромбоцитоз є характерною ознакою ХК, але, як правило, не з'являється до другого тижня захворювання, досягаючи піку на третьому тижні, і в більшості випадків нормалізується через 4–6 тижнів після початку захворювання, що спостерігалось і у нашому випадку.

На сьогодні немає специфічного діагностичного тесту для визначення ХК, відтак підвищені рівні С-реактивного білка або ШОЕ слугують важливими діагностичними маркерами. У деяких пацієнтів з ХК може бути підвищений рівень NT-proBNP, який вказує на ураження міокарда, як було у нашому випадку, але може не мати достатнього значення для диференційної діагностики ХК [16].

Зміни на електрокардіограмі. Під час гострого періоду захворювання на ЕКГ може визначатися аритмія, зокрема функціональні порушення синусового та атріовентрикулярного вузла, з подовженим інтервалом PR та неспецифічними змінами зубців ST і T або низьким вольтажем, якщо є ураження міокарда або перикарда. Зрідка можуть визначатися небезпечні шлуночкові

аритмії на фоні міокардиту або ішемії міокарда [17]. Зміни на ЕКГ нашого пацієнта не визначалися протягом усього періоду перебування у стаціонарі.

Лікування імуноглобуліном слід розпочинати якомога раніше, протягом перших 10 днів хвороби, коли з'являється лихоманка. Але його також слід призначати дітям, які звернулися після 10-го дня хвороби, якщо у них триває системне запалення, що проявляється підвищенням ШОЕ або СРБ у поєднанні з персистуючою лихоманкою без інших пояснень або аневризмою коронарних артерій ($Z\text{-score} > 2,5$). Пацієнтам, у яких лихоманка минула, лабораторні показники нормалізувалися, а ЕхоКГ у нормі, лікування імуноглобуліном не показано.

Ефективність імуноглобуліну, введеного у гострій фазі ХК з метою зменшення частоти виникнення анемалій коронарних артерій, добре доведена. Механізм дії імуноглобуліну в лікуванні ХК до кінця не вивчений. Вважається, що внутрішньовенний імуноглобулін чинить генералізовану протизапальну дію. Можливі механізми дії включають модуляцію вироблення цитокінів, нейтралізацію токсинів або інших патогенних агентів, посилення регуляторної активності Т-клітин, пригнічення синтезу антитіл і забезпечення анти-ідіотипних антитіл [18]. Пацієнтам внутрішньовенний імуноглобулін слід призначати у дозі 2 г/кг у вигляді одноразової інфузії, зазвичай протягом 10–12 годин, разом із ацетилсаліциловою кислотою (АСК) [18].

Важливо зазначити, що відповідно до критеріїв міністерства охорони здоров'я Японії навіть при лікуванні високими дозами імуноглобуліну протягом перших 10 днів хвороби у 20 % дітей розвинеться транзиторне розширення у проксимальному відділі правої та лівої коронарних артерій, у 5 % — аневризми коронарних артерій ($Z\text{-score} > 2,5$), а у 1 % дітей — гігантські аневризми [19]. Ще більше пацієнтів (30 %) будуть класифіковані як такі, що мають розширення коронарних артерій, за критеріями розширення коронарних артерій $Z\text{-score} \geq 2,0$ [20].

Ацетилсаліцилова кислота використовується для лікування ХК, проте, незважаючи на її протизапальну (у високих дозах) та антиагрегантну активність (у низьких дозах), вона не знижує частоту розвитку коронарних порушень [21]. Під час гострої фази захворювання АСК призначають кожні 6 годин, із загальною добовою дозою 80–100 мг/кг/добу в США і 30–50 мг/кг/добу в Японії та Західній Європі. Немає наукових даних, які б свідчили про перевагу однієї практики над іншою.

Тривалість застосування високих доз АСК різниться в різних установах: багато центрів зменшують дозу АСК після завершення лихоманки ще протягом 48–72 годин. Інші клініцисти продовжують призначення високих доз АСК до 14-го дня хвороби і щонайменше через 48–72 години після припинення лихоманки. Після відміни високих доз АСК розпочинають прийом низьких доз АСК (3–5 мг/кг/добу) і продовжують до 6–8 тижнів, якщо у пацієнта не виникло змін у коронарних артеріях протягом цього періоду. Дітям, у яких уражаються коронарні артерії з розвитком аневризми, прийом АСК потрібно продовжувати протягом життя. Якщо у

пацієнта наявні гігантські аневризми коронарних артерій, рекомендовано подвійну терапію для запобігання тромбозу коронарних артерій, до АСК додають прийом варфарину під контролем рівня МНС [22].

Висновки

Діагностика хвороби Кавасакі може викликати неабиякі труднощі у клініцистів, а особливо коли йдеться про дітей віком до 6 місяців чи до 1 року, у яких тривала лихоманка і дратівливість можуть бути єдиними клінічними проявами захворювання.

Відсутня характерна клінічна картина або наявність деяких клінічних ознак, які швидко минають і їх не зауважили, та відсутні зміни на ехокардіографії протягом першого тижня зумовлюють пізню діагностику, а отже, відтермінують лікування, необхідне для запобігання розвитку аневризми коронарних артерій, а у дітей раннього віку цей ризик є найвищим.

Відповідно, ехокардіографію дітям із тривалою лихоманкою слід проводити при підозрі на ХК, але її недоступність чи відсутність на ній змін не повинні впливати на початок лікування, адже відсутність змін коронарних судин не заперечує хворобу Кавасакі, оскільки зміни у коронарних артеріях найчастіше виникають на 2-му тижні хвороби, як і у нашому випадку.

Дітям, яким діагноз було встановлено після 10-го дня хвороби, все ще доцільно призначати внутрішньовенний імуноглобулін, якщо у них спостерігається або стійка лихоманка без інших пояснень, або патологія коронарних артерій разом із ознаками системного запалення, що проявляється підвищенням ШОЕ або СРБ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Автори заявляють про відсутність фінансової підтримки.

Внесок авторів. Мальська А.А., Климишин Ю.І. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Куриляк О.Б., Руденко Н.М. — концепція і дизайн статті; Наконечна Л.М., Стогова О.В., Таммо Раад — збирання й обробка клінічних даних.

References

1. Miura M, Ayusawa M, Fukazawa R, et al. Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease (2020 Revised Version). *JPCCS*. 2021;5(1):41-73. doi: 10.24509/jpcss.0501G1.
2. Maddox RA, Holman RC, Uehara R, et al. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int*. 2015 Dec;57(6):1116-1120. doi: 10.1111/ped.12733.
3. Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition). *Pediatr Int*. 2020 Oct;62(10):1135-1138. doi: 10.1111/ped.14326.
4. De Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Apr 1;58(4):672-682. doi: 10.1093/rheumatology/key344.
5. Klymyshyn Yu, Datsko O, Stepanovskyy Yu, et al. A Ukrainian infant with giant coronary aneurysms: A case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2023;11:e07301. doi: 10.1002/ccr3.7301.
6. Wessels PA, Bingler MA. A comparison of Kawasaki Disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Prog Pediatr Cardiol*. 2022 Jun;65:101516. doi: 10.1016/j.pppedcard.2022.101516.
7. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, et al.; Pediatric Heart Network Investigators. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 4;57(1):86-92. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.619.
8. Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF, et al. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Jun;17(6):478-481. doi: 10.1097/00006454-199806000-00008.
9. Poon LK, Lun KS, Ng YM. Facial nerve palsy and Kawasaki disease. *Hong Kong Med J*. 2000 Jun;6(2):224-226.
10. Alves NR, Magalhães CM, Almeida Rde F, Santos RC, Gandolfi L, Pratesi R. Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2011 May-Jun;57(3):295-300.
11. Baker AL, Lu M, Minich LL, et al.; Pediatric Heart Network Investigators. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2009 Apr;154(4):592-595.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.006.
12. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 May;29(5):430-433. doi: 10.1097/INF.0b013e3181cacede.
13. Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, et al.; Pediatric Heart Network Investigators. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics*. 2007 Dec;120(6):e1434-1440. doi: 10.1542/peds.2007-0815.
14. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al.; 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; 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*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
15. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, Yamada H, Shibuya K, Naoe S. A half-century of autopsy results--incidence of pediatric vasculitis syndromes, especially Kawasaki disease. *Circ J*. 2012;76(4):964-970. doi: 10.1253/circj.cj-11-0928.
16. Lin KH, Chang SS, Yu CW, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Apr 14;5(4):e006703. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006703.
17. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, et al. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circ J*. 2008 Feb;72(2):274-280. doi: 10.1253/circj.72.274.
18. Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(7):819-825. doi: 10.1586/1744666X.2015.1044980.
19. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(4):CD004000. doi: 10.1002/14651858.CD004000.
20. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2010 Feb;31(2):242-249. doi: 10.1007/s00246-009-9599-7.

21. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997 Dec;131(6):888-893. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70038-6.

22. Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children.

Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;2006(4):CD004175. doi: 10.1002/14651858.CD004175.pub2.

Отримано/Received 04.02.2024

Рецензовано/Revised 14.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.02.2024 ■

Information about authors

Andriana Malska, PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Pediatrics and Medical Genetics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: andrianamalska@gmail.com, kaf_pedpropaedeutic@meduniv.lviv.ua; phone: +380 (96) 542-74-99; <https://orcid.org/0000-0003-3484-153X>

Olha Kuryliak, MD, PhD, Regional Pediatric Cardiologist, Communal non-commercial enterprise of the Lviv regional council "Lviv Regional Children's Clinical Hospital "Ohmatdyt", Center for Pediatric Medicine, Lviv, Ukraine; e-mail: okuryliak@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-0441-6236>

Lidia Nakonachna, MD, Pediatrician, Department of Pediatrics, Communal non-commercial enterprise of the Lviv regional council "Lviv Regional Children's Clinical Hospital "Ohmatdyt", Center for Pediatric Medicine, Lviv, Ukraine; e-mail: lidiashvedyak@gmail.com

Yuliia Klymyshyn, MD, PhD, Pediatric Cardiologist, Ultrasound Diagnostics Specialist, State Institution "Scientific and practical medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery" of the Ministry of Health of Ukraine, Clinic for Children, Kyiv, Ukraine; e-mail: klymyshyn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2577-1517>

Olena Stogova, Pediatric Cardiologist, Ultrasound Diagnostics Specialist, Senior Research Fellow, State Institution "Scientific and practical medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery" of the Ministry of Health of Ukraine, Clinic for Children, Kyiv, Ukraine; e-mail: elenacardio71@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6865-6714>

Raad Tammo, MD, PhD, Radiologist, Radiology Department, State Institution "Scientific and practical medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery" of the Ministry of Health of Ukraine, Clinic for Children, Kyiv, Ukraine; e-mail: info@cardio.org.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7506-9449>

Nadiia Rudenko, MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: nadiya.m.rudenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1681-598X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. This article has no financial support.

Authors' contribution. Malska A.A., Klymyshyn Y.I. — analysis of the received data, writing the text; Kurilyak O.B., Rudenko N.M. — concept and design of the article; Nakonechna L.M., Stogova O.V., Tammo Raad — collection and processing of clinical data.

A.A. Malska¹, O.B. Kurilyak², L.M. Nakonechna², Y.I. Klymyshyn³, O.V. Stogova³, Tammo Raad⁴, N.M. Rudenko⁴

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Communal Non-Commercial Enterprise of the Lviv Regional Council "Lviv Regional Children's Clinical Hospital "Ohmatdyt", Center for Pediatric Medicine, Lviv, Ukraine

³State Institution "Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

⁴Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Features of diagnosis of incomplete Kawasaki disease in young children.

A clinical case of Kawasaki disease with the formation of giant coronary artery aneurysms

Abstract. Kawasaki disease (KD) is a mucocutaneous lymphonodular syndrome, a vasculitis of unknown etiology that mainly affects children under the age of 5 years. Today, KD is the most common cause of acquired heart disease in children in developed countries. Given the absence of pathognomonic diagnosis of the disease, the diagnosis is based solely on the identification of clinical signs and the exclusion of other clinically similar diseases. Timely therapy with intravenous immunoglobulin has significantly reduced the incidence of complications, such as coronary artery aneurysms, from 25 to ≈ 4 %. The long-term prognosis of the disease depends

on the initial and current level of coronary artery damage. Patients with coronary artery aneurysms remain at high risk of developing myocardial ischaemia due to thrombosis and stenosis of the coronary arteries, which can occur in case of untimely treatment for KD. Therefore, the life of these patients depends on lifelong thromboprophylaxis and timely diagnosis of stenosis. The article presents a clinical case of incomplete Kawasaki disease, which was complicated by the development of giant coronary artery aneurysms.

Keywords: Kawasaki disease; coronary artery aneurysms; heart lesions; fever; young children