

УДК 616.13.002.1-053.2-039.38:616.127-005.8:616.428

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

© Регина Александровна Рупп, Андрей Вячеславович Сантимов,
Михаил Михайлович Костик

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Регина Александровна Рупп — студентка 6 курса, педиатрический факультет.
E-mail: regina.rupp95@gmail.com

РЕЗЮМЕ. Болезнь Kawasaki (БК) — остро протекающий системный васкулит неизвестной этиологии. Почти у половины больных развиваются изменения коронарных артерий — от дилатации до гигантских аневризм, инфаркта миокарда и внезапной смерти. На данный момент официальных данных о заболеваемости БК в России нет. Цель исследования — проанализировать варианты течения заболевания, способы диагностики и лечения БК в стационарах Санкт-Петербурга. Пациенты и методы. В ретроспективное исследование были включены данные о 52 детях (31 мальчик, 21 девочка), находившихся на стационарном лечении с диагнозом БК с января 2011 г. по декабрь 2017 г. Данные представлены медианой и крайними значениями. Возраст детей составил 2 года (3 месяца; 6 лет), из них 12 пациентов (23%) были в возрасте до 1 года. Дети госпитализированы в среднем на 5 день (1;14), диагноз БК установлен на 9-й (3; 5) день болезни. Результаты. До 10 дня болезни терапию внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) получили 24 пациента (46%), из них 1 получил ВВИГ ранее 5 дня болезни (на 3 день) и не ответил на лечение. На 11–30 день болезни ВВИГ получили 20 детей (39%). Терапию ВВИГ не получали 9 детей (18%). Все 52 ребенка (100%) получали антибактериальную терапию. Поражение коронарных артерий было выявлено у 21 пациента (40%). Из 52 детей у 1 ребенка, заболевшего в возрасте 3 месяцев и получившего ВВИГ на 30-й день болезни, зафиксирован летальный исход. Выводы. В настоящее время БК продолжает диагностироваться с опозданием. Терапия ВВИГ эффективна, особенно в случаях своевременного установления диагноза. Необходимо повышение осведомленности врачей широкого профиля и врачей ультразвуковой диагностики о БК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Kawasaki; диагностика; лечение.

FEATURES OF THE COURSE, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF KAWASAKI DISEASE IN ST. PETERSBURG

© Regina A. Rupp, Andrei V. Centimes, Mikhail M. Kostik

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Regina A. Rupp — is a 6-year student, faculty of Pediatrics.
E-mail: regina.rupp95@gmail.com

ABSTRACT. Kawasaki disease (KD) is acute systemic vasculitis of unknown etiology. Approximately half of patients develop coronary artery changes with a range of severity from asymptomatic coronary artery dilatation to giant coronary artery aneurysms with, myocardial infarction, and sudden death. To date there is no official data on the incidence of KD in Russia. Objective: to analyze the experience in diagnosing and treating KD in Saint Petersburg. Patients and methods. The retrospective study included data on 52 children (31 boys, 21 girls) who were hospitalized with a diagnosis of KD between January 2011 and December 2017. Data are represented by median and extreme values. The age of the children was 2 (0,3; 6) years; of them 12 (23%) patients were under the age of 1 year. The children were hospitalized on 5 (1; 14) days of disease onset; KD was diagnosed on 9 (3; 52) day of the disease. Results. Before 10 days of the disease, intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy was performed in 24 (46%) children, one of them received IVIG before disease day 5 (on day 3), but without effect. On disease days 11–30 (immediately after diagnosis), 20 (39%) children were prescribed with IVIG. Ultrasonography revealed coronary artery lesions in 21 (40%) patients. Out of the 52 children followed up, one baby who fell ill at the age of 3 months and received IVIG died on day 30 of the disease. Conclusion. Currently, there continues to be a delayed diagnosis of KD. IVIG therapy was effective, especially in cases of timely diagnosis. It is necessary to increase awareness of KD among clinicians and ultrasound diagnosticians.

KEY WORDS: Kawasaki disease; diagnosis; treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Kawasaki (БК) — это остро протекающий системный васкулит неизвестной этиологии, поражающий чаще всего детей в возрасте до 5 лет. Диагноз устанавливается при наличии лихорадки более 38 °С не менее 5 дней и не менее четырех из пяти основных симптомов: 1) двусторонняя инъекция конъюнктивы, 2) изменение слизистой оболочки губ, языка, рта, глотки, 3) изменение конечностей в виде эритемы ладоней и стоп, плотного отека кистей и стоп на 3–5 день болезни, шелушения на кончиках пальцев кистей/стоп на 2–3-й неделе заболевания, 4) полиморфная экзантема, 5) острая негнойная шейная лимфаденопатия (размер одного узла >1,5 см). [8] Данный васкулит характерен тем, что поражает коронарные артерии, вызывая коронарит и аневризмы, в дальнейшем — тромбозы, стенозы, инфаркт миокарда и другие осложнения у детей. При наличии лихорадки и 2–3 из 5 указанных диагностических критериев с типичными лабораторными изменениями или изменениями коронарных артерий устанавливается диагноз неполной БК [8, 10].

Впервые с данным заболеванием столкнулся Томисаку Кавасаки в январе 1961г, когда наблюдал ребенка в возрасте 4 лет с необычным симптомокомплексом [10]. К 1967 г. доктор Кавасаки опубликовал статью о 50 случаях данного заболевания, назвав его «острый лихорадочный слизисто-кожно-лимфонодулярный синдром» [9]. Долгое время взаимосвязь

симптомов и поражения сосудов сердца оспаривалась, пока в 1970 г. первый японский регистр аутопсий 10 случаев внезапной смерти детей младшего возраста четко не установил взаимосвязь смерти вследствие кардиоваскулярных осложнений с болезнью Кавасаки [11].

Заболеваемость в Японии составляет 138 на 100 000 детей в возрасте моложе 5 лет, в США — 17,1 на 100 000, в Великобритании — 8.1 на 100 000. [5] В Финляндии, где в настоящее время заболеваемость колеблется от 3,1 до 7,2 на 100 000 детей в возрасте моложе 5 лет, в 1981 была зарегистрирована первая эпидемическая вспышка болезни Кавасаки за пределами Японии, Кореи и США, с уровнем заболеваемости 31 на 100 000 детей в возрасте до пяти лет. [13] Первые описания случаев болезни Кавасаки в России появились с 1982 г. [2–4]. Первые детальные обзоры литературы, посвященные болезни Кавасаки, в России были опубликованы Г.А. Лыскиной (1984) и Ю.М. Белозеровым (1995) [1, 6]. До настоящего времени официальных данных о заболеваемости болезнью Кавасаки в России нет. Исследования заболеваемости в Иркутской области за 1995–2009 годы показали, что заболевание встречается у 6,6 на 100 000 детей до 5 лет. Однако авторы отмечают, что действительный уровень заболеваемости болезнью Кавасаки вероятно выше, т.к. регистрация случаев болезни проводилась по обращаемости, обычно уже по факту состоявшихся кардиальных осложнений [3]. Это также связано с низкой выявляемостью заболевания в связи с недостаточной осведомленностью широкого круга врачей [7].

Цель и задачи: проанализировать варианты течения заболевания, способы диагностики и лечения БК в стационарах Санкт-Петербурга с целью улучшения ранней диагностики и оптимизации терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены дети, находившиеся на стационарном лечении с января 2011г по декабрь 2017г с диагнозом болезнь Kawasaki. Всего 52 ребенка (31 мальчик, 21 девочка), средний возраст детей составил 2 года (3 месяца; 6 лет), из них в возрасте до 1 года — 12 детей (24%). В среднем дети были госпитализированы на 5 день болезни (1;14).

Часто болезни Kawasaki предшествовала острая респираторная инфекция (7 детей), у одного ребенка заболевание развилось после вакцинации. У одного ребенка заболеванию предшествовал переезд в Санкт-Петербург из Узбекистана месяцем ранее. Из особенностей анамнеза жизни: 3 ребенка родились недоношенными (один на 29/30 неделе, второй на 34/35 неделе, третий на 27/28 неделе), двое детей с пищевой аллергией, атопическим дерматитом, один мальчик с тяжелой формой гемофилии А (диагностирована в 3 месяца, болезнь Kawasaki — в 1 год), одна девочка — с недифференцированным системным заболеванием соединительной ткани, ранним половым развитием и одна девочка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита (диагностирован в возрасте 1 года, на момент дебюта болезни Kawasaki 6 месяцев безмедикаментозной ремиссии).

В большинстве случаев на первом этапе у детей подозревались острые инфекционные заболевания (ринофарингит, отит, конъюнктивит, стоматит, лакунарная ангина, инфекционный мононуклеоз, псевдотуберкулез, острый гастроэнтерит, пневмония, обструктивный бронхит, шейный лимфаденит, парафарингеальный абсцесс, рожистое воспаление, инфекция мочевыводящих путей, нейроинфекция), также аллергические реакции (токсико-аллергическая сыпь, распространенная крапивница, отек Квинке, аллергические реакции на антибиотики, жаропонижающие), и другие заболевания (нейробластома, нефротический синдром, аутовопалительный синдром, системный артрит, полиартрит, гемартроз, острый аппендицит, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, лихорадка неясной этиологии).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами были проанализированы частота появления и динамика основных симптомов болезни Kawasaki, также являющихся критериями для постановки заболевания:

- Фебрильная лихорадка отмечалась у всех детей (100%), появлялась в среднем на первый день (1; 3).
- Сыпь у 48 детей (92%) появлялась на 3 день (1; 12).
- Конъюнктивит у 45 детей (87%) появлялся в среднем на 4 день (1; 20).
- Поражение дистальных отделов конечностей отмечалось у 39 детей (75%),
- отечность/гиперемия возникала в среднем на 6 день (2; 15), а шелушение на 13 день (4; 25).
- Лимфаденопатия у 31 ребенка (60%) в среднем на 4 день (1; 9).
- Поражение слизистых полости рта (сосочковый, малиновый язык, красные, сухие потрескавшиеся губы, гиперемия слизистых полости рта и губ, корки на губах, контактная кровоточивость, гингивостоматит) отмечалось у 38 детей (73%), появлялось в среднем на 4 день (1; 17).

Кроме того, у таких пациентов отмечаются и другие симптомы, не исключающие при этом диагноз болезнь Kawasaki. Мы также проанализировали основные из них, их частоту встречаемости, сроки появления. У 38 пациентов (73%) — отмечались катаральные явления (яркая гиперемия зева, дужек, задней стенки глотки, миндалин, гипертрофия миндалин, кашель, насморк). Почти у всех детей — 48 человек (92%) — отмечалось выраженное нарушение самочувствия даже на фоне нормальной температуры тела. Гепатомегалия у 37 детей (71%), спленомегалия у 9 детей (17%). Боли в животе отмечались у 10 детей (19%) в среднем на 3 день (1; 8). Рвота у 18 детей (35%) на 4 день (1; 7). Диарея у 15 детей (29%) возникала на 4 день (1; 13). Артралгии у 14 детей (27%) возникали на 8 день (3; 11). Артриты у 20 детей (39%) возникали на 8 день (3; 15). Отечность/шелушение лица отмечались у 14 детей (27%). У 3 детей (6%) отмечались менингеальные симптомы.

У всех детей уже при поступлении в стационар отмечались типичные для болезни Kawasaki изменения в анализах крови, прогрессирующие в динамике:

- лейкоцитоз — $17,6 \cdot 10^9/\text{л}$ (8,7; 53,3),
- нейтрофилез
- палочкоядерные нейтрофилы — 9% (0; 90),

- сегментоядерные нейтрофилы — 61% (32; 83),
- анемия — гемоглобин 106 г/л (67; 124),
- тромбоцитоз — $446 \cdot 10^9$ /л (117; 1027),
- ускорение СОЭ — 45 мм/ч (3; 78),
- повышение СРБ — 95,6 мг/л (10; 221,6),

У 12 детей (23%) отмечалось повышение АЛТ выше 100 Ед/л, у 11 детей (21%) повышение АСТ выше 80 Ед/л.

У 15 детей (28%) отмечалась протеинурия до 1 грамма. У 14 детей (27%) отмечалась лейкоцитурия больше 10 клеток в поле зрения.

У большинства детей были выявлены маркеры различных инфекций — *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus aureus*, *Streptococcus Viridans*, повышение титра АСЛО, а также серологические маркеры вирусных инфекций, — герпес-вирус 1 типа, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, норовирус, ротавирус, риновирус, энтеровирус, герпес-вирус 6 типа. Однако взаимосвязи инфекции с возникновением, течением болезни Кавасаки или ее исходом не было выявлено.

Большинство детей в стационарах получили консультации узких специалистов, был проведен ряд исследований. Так, 29 пациентам выполнили рентгенографию/КТ грудной клетки. В результате у 15 детей (52% из них) наблюдалось усиление легочного рисунка в нижних отделах и прикорневой зоне, у 4 детей (14% из них) легочный рисунок усилен диффузно с обеих сторон, реактивные корни легких. У 1 ребенка (4% из них) наблюдалось расширение границ сердца в поперечнике в обе стороны. У 3 детей (10%) незначительный выпот или малый гидроторакс до 25 мл. В период госпитализации 32 ребенка были осмотрены ЛОР-врачом. Из них у 9 детей (28%) патологии не было выявлено. У 5 детей (16%) диагностирован острый ринофарингит, у 6 детей (19%) — острый фарингит, у 6 детей (19%) выявлен двусторонний средний отит (5 из них катаральные, 1 — геморрагический, выполнен парацентез с двух сторон), 1 ребенок (3%) с катаральным отитом слева.

Еще у 3 детей (6%) на 4-е и 9-е сутки возникли менингеальные симптомы. Одному ребенку выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, двум другим — спинномозговая пункция. Данных в пользу нейроинфекции не получено.

Двоим детям в течение обследования была выполнена биопсия лимфатических узлов. Первый ребенок — мальчик 5 лет 5 месяцев, поступил на 8 день на инфекционное отделение с ли-

хорадкой, сыпью, конъюнктивитом и шейной лимфаденопатией, наблюдался с диагнозом псевдотуберкулез, сочетанная форма, средней степени тяжести. Диагноз Болезнь Кавасаки был поставлен на 22 день, после чего ребенок получил терапию ВВИГ в дозировке 2 г/кг и аспирин, по данным ЭхоКГ патологии не выявлено. В течении госпитализации шейные лимфоузлы были увеличены, в динамике стали болезненными справа, на УЗИ лимфоузлов на 24 день — справа заднешейные лимфоузлы до $3,5 \times 1,8$ см, переднешейные до $2,0 \times 1,3$ см без признаков абсцедирования. На 26 день была выполнена биопсия шейных лимфоузлов справа — в присланных фрагментах лимфатического узла рисунок стерт, определяются множественные очаги некроза с распадом ядер, окруженные эпителиоидными, мононуклеарными клетками с примесью нейтрофильных лейкоцитов. По периферии очагов определяется лимфоидная ткань с одиночными многоядерными клетками. Заключение: гистологическая картина гнойно-некротического шейного лимфаденита. Необходимо дифференцировать шейный лимфаденит при фелинозе, хламидиозе, атипичном микобактериозе, фунгальной и Эпштейн-Барр инфекции.

Второй ребенок — мальчик 1,5 лет. Госпитализирован по месту жительства с жалобами на фебрильную температуру тела, общую слабость, изменения в клинических анализах крови воспалительного характера. При поступлении отеков нет, пастозность век, отечность и набухание десен, лимфоузлы заднешейные до 4–5 мм, подчелюстные 2–4 мм, паховые — 6–8 мм безболезненные, подвижные, живот увеличен, гепатомегалия +3–3,5 см, баланит. В дальнейшем транзиторная пятнисто-папулезная сыпь в области коленных и тазобедренных суставов с быстрым регрессом, конъюнктивальная инъекция в течение суток на 8 день. Отек кистей с 10 дня. С учетом данных УЗИ брюшной полости — наличие жидкости в малом тазу, гиперлейкоцитоза, болезненности в левой подвздошной области, увеличения паховых лимфоузлов, на 12-й день проведена диагностическая лапароскопия с переходом на лапаротомию: у входа в малый таз плотный подвижный конгломерат размером 7 на 5 см, образованный из инфильтрированного, воспаленного участка брыжейки сигмовидной кишки на уровне нисходящего изгиба. Брыжечный край сигмовидной кишки на этом участке слегка гиперемирован, инфильтрирован, с фибриновым наложением по латеральной стороне. Проподимость сохранена, перфораций нет. Биопсия лимфоузла — многочисленные раз-

розненно лежащие лимфоциты, разной степени зрелости, с преобладанием зрелых форм, с расщепленными и нерасщепленными ядрами, малое кол-во сегментоядерных лейкоцитов, макрофагов с фагоцитированными фрагментами, иммунобласты, единичные тучные клетки. Заключение: реактивная лимфоидная гиперплазия. Диагноз Болезнь Kawasaki был поставлен спустя месяц, лечение проведено не было в связи с отсутствием ВВИГ. На момент госпитализации по данным ЭхоКГ патологии коронарных артерий выявлено не было. В дальнейшем на ЭхоКГ были обнаружены гигантские аневризмы до 8 мм.

Болезнь Kawasaki может осложниться хирургической патологией. Одному ребенку в связи с подозрением на парафарингеальный абсцесс было выполнено КТ шеи, выявлен участок неоднородного разрежения с нечеткими неоднородными контурами. КТ картина левостороннего парафарингеального инфильтрата (на 6 день после дебюта заболевания). Выполнено вскрытие и дренирование парафарингеального абсцесса.

1 пациент длительно наблюдался на хирургическом отделении. У мальчика 3,5 лет, через 10 дней после выздоровления от двустороннего гнойного отита отмечалась лихорадка, сыпь, конъюнктивит, слабовыраженная гиперемия губ. На 5 день болезни присоединились выраженные боли в животе, госпитализирован с подозрением на острый аппендицит. На 6 день болезни выполнена лапароскопическая аппендэктомия, — флегмонозный аппендицит. В послеоперационном периоде сохранялась фебрильная лихорадка, боли в животе, вздутие живота, тошнота, рвота. На 16 день болезни на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости определялись множественные горизонтальные уровни жидкости в петлях кишечника, выполнена диагностическая лапароскопия, — паретическая непроходимость. К этому моменту лихорадка купировалась (на 15-й день), лабораторные показатели практически нормализовались, но по УЗИ сердца на 21-й день болезни выявлена картина коронарита с аневризмами коронарных артерий до 6мм, диагностирована болезнь Kawasaki. Аппендицит, паретическая кишечная непроходимость были расценены как осложнения основного заболевания, учитывая сроки заболевания к моменту постановки диагноза, отсутствие лихорадки, параклинической активности было решено воздержаться от введения ВВИГ, назначен аспирин в дозировке 15 мг/кг в течение 1 недели с последующим переводом на 5мг/кг. При контрольном обследова-

нии через полгода признаков активности заболевания не выявлено, по данным УЗИ сердца — признаков коронарита нет, размеры левой коронарной артерии — 3,64–5,3–5,3–4,94 мм, правой коронарной артерии — 4,54–4,63 мм.

Согласно клиническим рекомендациям необходимо поставить диагноз и начать лечение до 10 дня болезни, что значительно снижает риск поражения коронарных артерий. В данном исследовании диагноз болезни Kawasaki в среднем устанавливался на 9 день течения болезни (3; 52). До 10 дня болезни терапию внутривенным ВВИГ получили 24 пациента (46%), из них 1 получил ВВИГ ранее 5-го дня болезни (на 3-й день) и не ответил на лечение. На 11–30 день болезни (сразу после постановки диагноза) внутривенный иммуноглобулин получили 20 детей (39%). На первое введение ВВИГ не ответили 4 ребенка (8%), из них повторно получили ВВИГ 2 пациента (4%), после чего снизилась воспалительная активность заболевания, а 1 ребенку (2%) было проведено лечение глюкокортикостероидами; еще 1 мальчик (2%) дважды получил ВВИГ, получил пульс-терапию глюкокортикостероидами без ответа, по результатам консилиума было решено провести терапию препаратом инфликсимаб в дозировке 50 мг, после чего наступило выздоровление.

Один пациент, получивший ВВИГ на 30 день, мальчик, заболевший в возрасте 3 месяцев, имел стертую клиническую картину (лихорадка, катаральные явления, сыпь, минимальное шелушение дистальных отделов конечностей, минимальная и кратковременная гиперемия губ и конъюнктив в дебюте), в начале заболевания был осмотрен ЛОР-врачом, выявлен двусторонний туботит, получал антибактериальную, симптоматическую терапию, лихорадка купирована. На 14-й день болезни был госпитализирован с изменениями в анализах крови: высокая воспалительная активность, прогрессирующая анемия, тромбоцитоз до $1330 \times 10^9/\text{л}$, в последующем — диарейный синдром (выявлены РНК норовируса, ротовируса в кале), фебрильная лихорадка, на 25 день болезни по данным УЗИ сердца патологии не выявлено. На 29 день болезни выявлено нарушение ритма сердца (транзиторная АВ-блокада 1-й степени, суправентрикулярная экстрасистола, эпизоды АВ-блокады 2-й степени). При повторном УЗИ сердца на 30 день болезни выявлены аневризмы коронарных артерий до 6мм без признаков тромбоза, митральная, аортальная недостаточность 2 степени. Начата инфузия ВВИГ в дозировке 2 г/кг. По-

сле инфузии отмечалось ухудшение состояния — нарастающая вялость, плавающий взор, мышечная гипотония, тахипное, снижение диуреза, вздутие живота. Переведен в отделение реанимации, сознание отсутствует, кома-1, тахикардия, гипотония, резко декомпенсированный метаболический ацидоз (рН 6,79, ВЕ –27,9), гиперкалиемия. Интубирован, начата инотропная поддержка, коррекция метаболических нарушений. В динамике прогрессивное ухудшение состояния, сердечнососудистая, почечная, печеночная недостаточность. Присоединение геморрагического синдрома. Выраженное нарастание трансаминаз, АЛТ 8700Ед/л, АСТ 14885Ед/л, ДВС-синдром (ВСК>20 мин, снижение тромбоцитов до $40 \cdot 10^9/\text{л}$). Через 15 часов констатирована биологическая смерть. На вскрытии — болезнь Kawasaki с преимущественным поражением коронарных, почечных и мезентериальных артерий. Осложнения основного заболевания: аневризма правой коронарной артерии, выраженный стеноз и очаговый тромбоз мезентериальных артерий, расстройство кровообращения (распространенное кровоизлияние, очаговый некроз) в слизистой желудка и сигмовидной кишки, эрозивный энтероколит. Очаговые кровоизлияния в легкие, почки, под мягкие мозговые оболочки. Шоковая почка, очаговые ателектазы легких, венозное полнокровие внутренних органов. Отек и набухание тканей головного мозга. Клинико-анатомический эпикриз: ребенок страдал болезнью Kawasaki с распространенным поражением сосудов артериального типа в жизненно важных органах. Поражение сосудов с частичным их тромбозом привело к выраженным расстройствам кровообращения в сигмовидной кишке и слизистой желудка, что осложнилось шоком.

Терапию ВВИГ не получали 9 детей (18%). Терапия ВВИГ не проводилась в связи с отсутствием активности заболевания и купированием лихорадки, либо по причине недоступности ВВИГ в медицинском учреждении.

Все 52 ребенка (100%) получали антибактериальную терапию. Проводившаяся антибактериальная терапия зачастую была избыточной и неоправданной (от 1 до 7 препаратов).

Сразу после постановки диагноза получили аспирин 39 детей (77%).

Терапию стероидными противовоспалительными средствами (преднизолон, метил-преднизолон, дексаметазон) получили 22 ребенка (42%), из них 18 детей на этапах диа-

гностического поиска (преимущественно с целью лечения аллергических реакций, при подозрении на последние), один из которых впоследствии трактовался как недифференцированный системный васкулит и длительно получал терапию преднизолоном в стартовой дозировке 1,6 мг/кг. 4 ребенка получили пульс-терапию метил-преднизолоном в течение 3 дней с последующим переводом на пероральный преднизолон в связи с сохраняющейся симптоматикой и высокой воспалительной активностью после введения ВВИГ.

После купирования лихорадки, у 15 пациентов (29%) за время последующего нахождения в стационаре отмечались повторные кратковременные (от 1 до 3 дней) повышения температуры, сопровождающиеся симптомами острой инфекции (у 7 пациентов — респираторной, у 7 — кишечной, у 1 ребенка — полиартрит), с хорошим ответом на симптоматическую терапию, без существенного нарастания воспалительной активности в анализах крови.

Всего поражение коронарных артерий по данным УЗИ (признаки коронарита, увеличение диаметра артерий на протяжении аневризмы) было выявлено у 21 пациента (40%).

Из них 10 детей (48%) получили внутривенный иммуноглобулин до 10 дня заболевания, 8 детей (38%) — после 10 дня, 3 ребенка (14%) не получили терапию ВВИГ.

Из 31 пациента, не имеющего изменений по данным УЗИ сердца, 13 пациентов (42%) получили ВВИГ до 10 дня заболевания, 12 детей (39%) — после 10 дня, 6 детей (19%) не получили терапию ВВИГ.

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика клинической картины и лабораторных данных (при поступлении в стационар) пациентов с поражением коронарных артерий (КА) и без такового:

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы существенно выросла заболеваемость БК. За предыдущие 7 лет в Санкт-Петербурге зарегистрировано более 50 случаев БК (за время написания статьи так же были зарегистрированы случаи БК, не вошедшие в изучаемую группу). Этиология заболевания остается неизвестной, четкой связи с инфекцией или другими предрасполагающими факторами не получено. Типичные клинико-лабораторные проявления Болезни Kawasaki напоминают течение некоторых инфекционных, соматических заболеваний, что вызывает определенные трудности в постановке верного диа-

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинической картины и лабораторных данных (при поступлении в стационар) пациентов с поражением коронарных артерий (КА) и без такового

Признак (частота, день появления)	С поражением КА — 21	% из 21 детей	Без поражения КА — 29	% из 29 детей
Лихорадка день появления — 1 день (1,3)	на 1 день (1,2)		на 1 день (1,3)	
Лихорадка до 39,0 °С (38, 41)	до 39,0 *С (38,3, 40,3)		до 39,0 °С (38, 41)	
Сыпь — у 92% детей, на 3 день (1, 12)	на 2 день (1, 10)	90,5	на 3 день (1, 12)	87
Конъюнктивит — на 4 день (1, 20), у 87% детей	на 3 день (1, 20)	95	на 5 день (1, 12)	77
Лимфаденопатия — на 4 день (1, 9), у 60% детей	на 3 день (1, 8)	43	на 4 день (1, 9)	70
Поражение слизистых — на 4 день (1, 17), у 73% детей	на 3 день (2, 17)	67	на 6 день (1, 15)	77
Отечность, гиперемия конечностей — на 6 день (1,15), у 64% детей	на 7 день (2,15)	67	на 6 день (1,8)	61
Шелушение — на 13 день (4, 25), у 46% детей	на 15 день (4, 25)	52	на 12 день (8, 23)	41
Поражение ЦНС — у 6% детей		14		
Средний возраст — 24 мес / 2 года	16 мес / 1год и 4 мес		27 мес / 2 года 3 мес	
Нарушение самочувствия — 75% детей		57		83
Гепатомегалия — у 71% детей		43		77
Спленомегалия — у 17% детей		14		19
Боли в животе — на 3 день (1, 8), у 19% детей	на 4 день (1,5)	19	на 1 день (1, 8)	19
Рвота — на 4 день (1, 7), у 35% детей	на 3 день (1,7)	43	на 4 день (1,6)	29
Диарея — на 4 день (1, 13), у 29% детей	на 3 день (1,7)	29	на 6 день (1,13)	29
Артралгии — на 8 день (3, 11), у 27% детей	на 8 день (8,10)	14	на 7 день (3,11)	36
Артрит — на 8 день (3, 15), у 39% детей	на 8 день (7,15)	29	на 7 день (3,10)	45
Отечность лица — у 24% детей		29		19
Шелушение лица — у 4% детей		5		3
Повышение АЛТ выше 100Ед/л — у 24% детей		29		23
Повышение АСТ выше 80 Ед/л — у 22% детей		24		20
Эритроцитурия — у 6%		5		7
Протеинурия до 1г — у 30%		29		29
Лейкоцитурия более 10 кл в поле зрения — у 28%		14		36
Лейкоцитоз (до специфического лечения) — 17,6 (8,7;53,3)	17 (8,7; 53,3)		18,33 (9,2; 40,19)	
Палочкоядерные нейтрофилы — 9 (0,90)	8 (0,38)		11 (0, 82)	
Сегментоядерные нейтрофилы — 61 (0, 83)	62 (35, 83)		60,5 (0, 82)	
Эозинофилы — 2 (0, 8)	4 (0, 8)		2 (0, 10)	
Лимфоциты — 16 (3, 64)	17 (9, 42)		16 (3, 64)	
Эритроциты — 4,19 (2,73; 4,89)	4,09 (2,73; 4,89)		4,2 (3; 4,78)	
Гемоглобин — 106 (67, 124)	104,5 (67, 124)		107 (82, 124)	
Тромбоциты — 446 (117, 1027)	461 (274, 1027)		386 (117, 903)	
СОЭ — 45 (3, 78)	42,5 (5, 58)		45 (3, 78)	
СРБ — 95,6 (10, 221,6)	110,5 (13; 221,6)		62,7(10; 140,6)	
Лейкоцитоз после терапии ВВИГ — 9,5 (4,1; 24,64)	9,28 (5,2; 24,64)		9,8 (4,1; 18,6)	
Тромбоциты после 2-й недели — 490 (285;1396)	490 (303, 1396)		631 (285, 1064)	
Гемоглобин после 2-й недели — 108 (83; 135)	106 (83; 135)		112 (86; 125)	

гноза. Важно включать болезнь Kawasaki в круг дифференциальной диагностики у детей раннего возраста с длительной лихорадкой, у которых чаще встречаются неполные формы. Необходимо повышение осведомленности инфекционистов и педиатров широкого профиля для своевременной диагностики.

Существуют объективные трудности дифференциальной диагностики БК с псевдотуберкулезом, стрептококковой инфекцией, другими бактериальными и вирусными инфекциями. Кроме того, типичная для БК сыпь напоминает крапивницу и часто трактуется как аллергическая реакция на антибиотики. Также важно помнить про наличие сопутствующей инфекции, острых хирургических осложнений, не исключающих диагноз болезнь Kawasaki. Цель ранней диагностики и лечения БК — профилактика коронарных осложнений. Однако у единственного пациента в изучаемой группе, которому терапия ВВИГ была проведена ранее 5-го дня болезни, развился коронарит, что потребовало повторного введения препарата. Это согласуется с данными литературы, согласно которым оптимальными сроками для введения ВВИГ является 5–9-й день болезни [14]. У всех пациентов, получивших ВВИГ на 11–20-й день болезни, также отмечена выраженная положительная динамика, что может являться основанием для рекомендации вводить ВВИГ даже при поздней диагностике БК, на 2–3-й неделе болезни, при наличии клинико-лабораторных признаков активности заболевания. У всех пациентов, которые не получили ВВИГ, диагноз был поставлен после 21-го дня, к моменту купирования всех клинико-лабораторных признаков активности заболевания.

Риск развития коронарных аневризм наиболее высок у детей, которым своевременно не был назначен ВВИГ в высоких дозах (до 10-го дня после начала лихорадки), а также у пациентов, у которых сохраняются лихорадка и высокие лабораторные показатели воспалительной активности после введения ВВИГ. Фактором риска является и мужской пол. Среди наших пациентов поражение коронарных артерий имело у 14 (45%) из 31 мальчиков и 7 (33%) из 21 девочек. Пациенты младше 1 года и старше 9 лет имеют больший риск поражения коронарных артерий, чем пациенты в возрасте от 1 года до 4 лет, тогда как у детей 5–9 лет этот риск считается наименьшим [15]. Среди наших пациентов не было детей старше 6 лет, а из 12 детей младше 1 года у 8 пациентов (67% из них) было выявлено поражение коронарных артерий по данным Эхо-КГ против 13 (32%) случаев коронарита из 40 детей в возрасте от 1 года до 6 лет.

Лабораторными предикторами развития коронарита являются более высокий уровень лейкоцитов и тромбоцитов и гипоальбуминемия [15]. В нашем исследовании получены аналогичные результаты в отношении лейкоцитоза и тромбоцитоза как предикторов развития коронарита. Лабораторными предикторами резистентности к терапии ВВИГ и как следствие — более высокого риска развития коронарных аневризм являются нейтрофилез $>80\%$, уровень тромбоцитов $<300>10^9$ /л, СРБ >100 мг/л, натрия <133 ммоль/л, АЛТ >100 Е/л [21], а также повышение уровня АСТ, общего билирубина, лактатдегидрогеназы [16], гамма-глутамилтрансферазы [17], анемия, ультразвуковые аномалии (водянка и холецистит) желчного пузыря [18]. Кроме дальнейшего изучения особенностей клинической картины, оптимизации терапии и повышения осведомленности о болезни Kawasaki клиницистов, необходимо повышение осведомленности о болезни Kawasaki врачей ультразвуковой диагностики и более широкое внедрение стандартизации трансторакальной эхокардиографии у пациентов с болезнью Kawasaki. Кроме этого, хотя с момента описания болезни Kawasaki прошло 50 лет, многие фундаментальные вопросы, такие как истинная распространенность заболевания, генетическая предрасположенность, этиология, патогенез, развитие коронарных аневризм остаются недостаточно изученными и требуют проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозеров Ю.М. Болезнь Kawasaki. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1995; (40): 41–7.
2. Брегель Л.В., Белозеров Ю.М., Субботин В.М. Поражение сердца при болезни Kawasaki у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1998; (5): 22–35.
3. Брегель Л. В., Субботин В.М., Солдатова Т.А. и др. Эпидемиологические особенности болезни Kawasaki в Иркутской области. Результаты многолетних наблюдений. Педиатрия. 2011; (5): 49–53.
4. Дорофеева Г.Д. Болезнь Kawasaki (слизисто-кожно-лимфо-железистый синдром) у 6-летнего мальчика. Педиатрия. 1982; (4): 65–6.
5. Зернов Н.Г., Костиков М.В., Федоров А.М. Болезнь Kawasaki (слизисто-кожно-лимфо-железистый синдром) у детей. Педиатрия. 1983; (4): 71–3.
6. Исаева Л.А., Лыскина Г.А. Болезнь Kawasaki (слизисто-кожный лимфатический синдром). Узелковый периартериит у детей. М.: Медицина; 1984: 154–8.
7. Лыскина Г. А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфодулярный синдром (синдром Kawasaki). Диагностика и лечение. М.: Видар-М; 2008.

8. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2006; 82(2): 59–71.
 9. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi.* 1967; 16(3): 178–222.
 10. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17(5): 597–600. Doi: 10.1111/1756-185X.12408.
 11. Burns J.C., Kushner H.I., Bastian J.F., et al. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics.* 2000; 106(2): E27.
 12. Eleftheriou D., Levin M., Shingadia D., et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2014; 99(1): 74–83. Doi: 10.1136/archdischild-2012-302841. Epub 2013 Oct 25.
 13. Salo E., Pelkonen P., Pettay O. Outbreak of Kawasaki syndrome in Finland. *Acta Paediatr Scand.* 1986; 75(1): 75–80.
 14. Kuo H.C., Hsu Y.W., Wu M.S., et al. Intravenous immunoglobulin, pharmacogenomics, and Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016; 49(1): 1–7. Doi: 10.1016/j.jmii.2014.11.001. Epub 2014 Nov 11.
 15. Manlhiot C., Yeung R.S., Clarizia N.A., et al. Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics.* 2009; 124(3): e410–5. Doi: 10.1542/peds.2009-0099.
 16. Sano T., Kurotobi S., Matsuzaki K. et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr.* 2007; 166(2): 131–7.
 17. Tremoulet A.H., Best B.M., Song S. et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008; 153(1): 117–21. Doi: 10.1016/j.jpeds.2007.12.021.
 18. Chen C.J., Huang F.C., Tiao M.M. et al. Sonographic gallbladder abnormality is associated with intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Scientific WorldJournal.* 2012; 2012: 485758. Doi:10.1100/2012/485758.
-
- REFERENCES**
-
1. BelozeroV YU. M. Bolezn' Kavasaki. [Kawasaki disease]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 1995; (40): 41–7. (in Russian).
 2. Bregel' L.V., BelozeroV YU.M., Subbotin V.M. Porazhenie serdca pri bolezni Kavasaki u detej. [Cardiac involvement in Kawasaki disease in children]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 1998; (5): 22–35. (in Russian).
 3. Bregel' L.V., Subbotin V.M., Soldatova T.A. i dr. EHpidemiologicheskie osobennosti bolezni Kavasaki v Irkutskoj oblasti. [Epidemiological features of Kawasaki disease in the Irkutsk region]. *Rezultaty mnogoletnih nablyudenij. Pediatriya.* 2011; (5): 49–53. (in Russian).
 4. Dorofeeva G.D. Bolezn' Kavasaki (slizisto-kozhno-limfo-zhelezistyj sindrom) u 6-letnego mal'chika. [Kawasaki disease (Muco-cutaneous-lymphatic-glandular syndrome) in 6-year-old boy]. *Pediatriya.* 1982; (4): 65–6. (in Russian).
 5. Zernov N.G., Kostikov M.V., Fedorov A.M. Bolezn' Kavasaki (slizisto-kozhno-limfo-zhelezistyj sindrom) u detej [Kawasaki disease (Muco-cutaneous-lymphatic-glandular syndrome) in children]. *Pediatriya.* 1983; (4): 71–3 (in Russian).
 6. Isaeva L.A., Lyskina G.A. Bolezn' Kavasaki (slizisto-kozhnyj limfaticeskij sindrom). Uzelkovyj periarteriit u detej. [Kawasaki disease (Muco-cutaneous lymph syndrome). Periarteritis nodosa in children]. M.: Medicina; 1984: 154–8 (in Russian).
 7. Lyskina G.A., SHirinskaya O.G. Slizisto-kozhnyj limfonodulyarnyj sindrom (sindrom Kavasaki). Diagnostika i lechenie. [Muco-cutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki syndrome)]. Diagnosis and treatment M.: Vidar-M; 2008. (in Russian).
 8. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2006; 82(2): 59–71.
 9. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi.* 1967; 16(3): 178–222.
 10. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17(5): 597–600. DOI: 10.1111/1756-185X.12408.
 11. Burns J.C., Kushner H.I., Bastian J.F. et al. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics.* 2000; 106(2): E27.
 12. Eleftheriou D., Levin M., Shingadia D. et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2014; 99(1): 74–83. Doi: 10.1136/archdischild-2012-302841.
 13. Salo E., Pelkonen P., Pettay O. Outbreak of Kawasaki syndrome in Finland. *Acta Paediatr Scand.* 1986; 75(1): 75–80.
 14. Kuo H.C., Hsu Y.W., Wu M.S. et al. Intravenous immunoglobulin, pharmacogenomics, and Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016; 49(1): 1–7. DOI: 10.1016/j.jmii.2014.11.001.
 15. Manlhiot C., Yeung R.S., Clarizia N.A. et al. Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics.* 2009; 124(3): e410–5. DOI: 10.1542/peds.2009-0099.
 16. Sano T., Kurotobi S., Matsuzaki K. et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr.* 2007; 166(2): 131–7. Epub 2006 Aug 1.
 17. Tremoulet A.H., Best B.M., Song S. et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008; 153(1): 117–21. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.12.021.
 18. Chen C.J., Huang F.C., Tiao M.M. et al. Sonographic gallbladder abnormality is associated with intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Scientific WorldJournal.* 2012; 2012: 485758. DOI:10.1100/2012/485758.