

Опыт диагностики и лечения болезни Кавасаки в клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга

Сантимов А.В.¹, Рупп Р.А.¹, Алексеев И.Г.², Плутова Н.Н.², Москвина Е.А.², Кручина М.К.², Тарасенко А.Н.², Соколова Н.Е.², Савельева Е.А.², Богданов И.Ю.², Иванов Д.В.², Кандрина Т.И.², Копаневич О.В.², Графская А.Я.², Игнатъева Н.А.², Пулукчу Д.Б.¹, Павлова Н.В.¹, Солодкова И.В.¹, Калашникова О.В.¹, Корнишина Т.Л.¹, Дубко М.Ф.¹, Часнык В.Г.¹, Костик М.М.¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²СПбГБУЗ «Детская городская больница №1», Санкт-Петербург, Россия
¹194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ²198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14А

Болезнь Кавасаки (БК) — остро протекающий системный васкулит неизвестной этиологии. Примерно у 20–25% не получивших лечения больных развиваются изменения коронарных артерий различной степени тяжести — от бессимптомной дилатации до гигантских аневризм, тромбоза, инфаркта миокарда и внезапной смерти. До настоящего времени официальных данных о заболеваемости БК в России нет. В нашей стране БК недостаточно известна широкому кругу врачей и часто проходит под маской других более распространенных заболеваний. В Санкт-Петербурге после 2010 г. резко возросла выявляемость БК.

Цель исследования — проанализировать опыт диагностики и лечения БК в двух крупных стационарах Санкт-Петербурга.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование были включены данные о 30 детях (18 мальчиков, 12 девочек), находившихся на стационарном лечении с диагнозом БК в клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга с января 2011 г. по сентябрь 2016 г. Данные представлены медианой и крайними значениями. Возраст детей составил 2,8 [0,2; 4,6] года, из них 5 (16,7%) пациентов были в возрасте до 1 года. Дети были госпитализированы на 5-е [1; 14] сутки болезни, диагноз БК установлен на 9-й [3; 52] день болезни.

Результаты. Сразу после установления диагноза получили аспирин 27 детей (90%). В ранние сроки (до 10-го дня болезни) терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) проводилась у 15 (50%) пациентов, из них 1 получил ВВИГ ранее 5-го дня болезни (на 3-й день), однако без эффекта. На 11–20-й день болезни (сразу после установления диагноза) ВВИГ назначен 10 (33,3%) детям, после чего лихорадка была купирована у всех пациентов. Температура тела нормализовалась на 11-й [6; 23] день. Поражение коронарных артерий при УЗИ выявлено у 13 (43,3%) пациентов. Из 30 находившихся под наблюдением детей у 1 ребенка, заболевшего в возрасте 3 мес и получившего ВВИГ на 30-й день болезни, зафиксирован летальный исход.

Выводы. В настоящее время БК продолжает диагностироваться с опозданием. Терапия ВВИГ была эффективной, особенно в случаях своевременного установления диагноза. Необходимо повышение осведомленности клиницистов и врачей ультразвуковой диагностики о БК.

Ключевые слова: болезнь Кавасаки; диагностика; лечение.

Контакты: Михаил Михайлович Костик; kost-mikhail@yandex.ru

Для ссылки: Сантимов АВ, Рупп РА, Алексеев ИГ и др. Опыт диагностики и лечения болезни Кавасаки в клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга. Современная ревматология. 2017;11(3):26–32.

Experience in the diagnosis and treatment of Kawasaki disease in the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Clinic and Saint Petersburg City Children's Hospital One

Santimov A.V.¹, Rupp R.A.¹, Alekseev I.G.², Plutova N.N.², Moskvina E.A.², Kruchina M.K.², Tarasenko A.N.², Sokolova N.E.², Savelyeva E.A.², Bogdanov I.Yu.², Ivanov D.V.², Kandrina T.I.², Kopanevich O.V.², Grafskaya A.Ya.², Ignatyeva N.A.², Pulukchu D.B.¹, Pavlova N.V.¹, Solodkova I.V.¹, Kalashnikova O.V.¹, Kornishina T.L.¹, Dubko M.F.¹, Chasnyk V.G.¹, Kostik M.M.¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²City Children's Hospital One, Saint Petersburg, Russia

¹2, Litovskaya St., Saint Petersburg 194100; ²14A, Avangardnaya St. Saint Petersburg 198205

Kawasaki disease (KD) is acute systemic vasculitis of unknown etiology. Approximately 20–25% of untreated patients develop coronary artery changes with a range of severity from asymptomatic coronary artery dilatation to giant coronary artery aneurysms with thrombosis, myocardial infarction, and sudden death. To date there is no official data on the incidence of KD in Russia. In Russia, the disease is not enough known now to a wide circle of physicians and often masks other more common diseases. Since 2010, the detection rate of KD has dramatically increased in Saint-Petersburg.

Objective: to analyze the experience in diagnosing and treating KD in two largest hospitals of Saint Petersburg.

Patients and methods. The retrospective study included data on 30 children (18 boys, 12 girls) who were hospitalized with a diagnosis of KD in the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Clinic and Children's Hospital One (Saint Petersburg) between January 2011 and September 2016. Data are represented by median and extreme values. The age of the children was 2.8 (0.2; 4.6) years; of them 5 (16.7%) 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. Immediately after diagnosis, 27 (90%) children received aspirin. In early stages (before 10 days of the disease), intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy was performed in 15 (50%) children, one of them received IVIG before disease day 5 (on day 3), but without effect. On disease days 11–20 (immediately after diagnosis), 10 (33.3%) children were prescribed with IVIG; thereafter fever was abolished in all the patients. Their body temperature became normal on day 11 (6; 23). Ultrasonography revealed coronary artery lesions in 13 (43.3%) patients. Out of the 30 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.

Keywords: Kawasaki disease; diagnosis; treatment.

Contact: Mikhail Mikhailovich Kostik; kost-mikhail@yandex.ru

For reference: Santimov AV, Rupp RA, Alekseev IG, et al. Experience in the diagnosis and treatment of Kawasaki disease in the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University Clinic and Saint Petersburg City Children's Hospital One. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):26–32.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-26-32>

Болезнь Kawasaki (БК) – остро протекающий системный васкулит неизвестной этиологии, чаще всего поражающий детей в возрасте до 5 лет, характеризующийся лихорадкой, двусторонней гиперемией конъюнктив, изменениями слизистой оболочки ротоглотки, эритематозной сыпью, эритемой и индуративным отеком ладоней и стоп и шейной лимфаденопатией [1]. Примерно у 20–25% не получивших лечения больных развиваются изменения коронарных артерий различной степени тяжести – от бессимптомной дилатации до гигантских аневризм, тромбоза, инфаркта миокарда и внезапной смерти [1].

Впервые необычные симптомы ранее не известного заболевания описал в 1961 г. у мальчика 4 лет Томисаку Кавасаки [2]. К концу 1966 г. Т. Кавасаки наблюдал в общей сложности уже 50 подобных случаев, которым дал название «острый лихорадочный слизисто-кожно-лимфонодулярный синдром» [3]. В 1967 г. он опубликовал описание симптомов «новой» болезни и при этом столкнулся с множеством оппонентов, оспаривавших самостоятельный характер заболевания, взаимосвязь сыпи и лихорадки с последующими сердечно-сосудистыми осложнениями [4]. В 1970 г. первый японский регистр аутопсий четко установил взаимосвязь 10 случаев внезапной смерти детей младшего возраста вследствие кардиоваскулярных осложнений с болезнью, описанной Кавасаки [5]. В англоязычном журнале публикация об этом заболевании впервые появилась в 1974 г., после чего оно стало регистрироваться по всему миру, чаще под названием «Болезнь Kawasaki» [6]. В настоящее время в развитых странах БК считается основной причиной приобретенных заболеваний сердца у детей [7]. Заболеваемость в Японии составляет 138 на 100 тыс. детей младше 5 лет, в США – 17,1 на 100 тыс., а в Великобритании – 8,1 на 100 тыс. [8]. В Финляндии, где в настоящее время заболеваемость колеблется от 3,1 до 7,2 на 100 тыс. детей младше 5 лет, с июня 1981 г. по апрель 1982 г. (в течение 10 мес) зарегистрирована первая эпидемическая вспышка БК с уровнем заболеваемости 31 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет [9]. Однако в границах Финляндией Ленинградской области и Карельской АССР, в тот же период не выявлено ни одного случая БК.

Первые описания отдельных клинических случаев БК в России появились в 1982 г. [10–13], а первые детальные обзоры литературы, посвященные БК, – в 1984 и 1995 гг. [14, 15]. До настоящего времени официальных данных о заболеваемости БК в России нет. Проведенные в 1995–2009 гг. исследования в Иркутской области показали, что средний уровень заболеваемости составил 6,6 на 100 тыс. детей до 5 лет. Однако авторы отмечают, что действительный уровень заболеваемости БК, вероятно, выше, так как регистрация случаев БК проводилась по обращаемости, обычно уже после развившихся кардиальных осложнений [16]. Публикации на русском языке, посвященные этому заболеванию, немногочисленны. В России до настоящего времени БК недостаточно известна широкому кругу врачей и часто проходит под маской других более распространенных заболеваний [17]. В Санкт-Петербурге после 2010 г. резко возросла выявляемость БК, что можно объяснить повышением уровня информированности врачей об этом заболевании.

Цель исследования – проанализировать опыт диагностики и лечения БК в двух крупных стационарах Санкт-Петербурга.

Пациенты и методы. В ретроспективное исследование включены данные о 30 детях (18 мальчиков, 12 девочек), находившихся на стационарном лечении с диагнозом БК в клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) и Детской городской больнице №1 Санкт-Петербурга (ДГБ №1) с января 2011 г. по сентябрь 2016 г. Диагноз БК устанавливали на основании лихорадки $>38^{\circ}\text{C}$ не менее 5 дней в сочетании не менее чем с 4 критериями из 5, такими как: 1) двусторонняя инъекция конъюнктивы; 2) изменения слизистой оболочки рта, губ, языка, глотки; 3) изменения конечностей в виде эритемы ладоней и стоп, плотного отека кистей и стоп на 3–5-й день болезни, шелушения на кончиках пальцев кистей/стоп на 2–3-й неделе заболевания; 4) полиморфная экзантема; 5) острая негнойная шейная лимфаденопатия (диаметр одного лимфоузла $>1,5$ см) [1, 2]. При наличии лихорадки и 2–3 из 5 указанных диагностических критериев с типичными лабораторными изменениями или изменениями коронарных артерий устанавливается диагноз неполной БК [1, 2].

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Основные симптомы БК и сроки их появления у обследованных (n=30)

Симптом	Число детей, n (%)	Сроки появления, дни (медиана, крайние значения)
Фебрильная лихорадка*	30 (100,0)	1,0 [1,0; 3,0]
Двусторонняя инъекция конъюнктивы*	27 (90,0)	3,0 [1,0–8,0]
Экзантема*	29 (96,7)	3,0 [1,0; 10,0]
Поражение дистальных отделов конечностей (отечность, гиперемия), шелушение конечностей*	24 (80,0) 18 (60,0)	6,0 [2,0; 15,0] 13,0 [8,0; 16,0]
Шейная лимфаденопатия*	19 (63,3)	4,0 [1,0; 9,0]
Поражение слизистой оболочки полости рта*	26 (86,7)	5,0 [1,0; 17,0]
Боль в животе	7 (23,3)	4,0 [1,0; 8,0]
Рвота	12 (40,0)	4,0 [1,0; 7,0]
Диарея	11 (36,7)	5,0 [1,0; 13,0]
Суставной синдром (артрит, артралгии)	12 (40,0)	8,0 [3,0; 15,0]
Отечность/шелушение лица	8 (26,7)	5,0 [1,0; 9,0]

* – диагностические критерии БК.

Возраст детей составил 2,8 [0,2; 4,6] года, из них в возрасте до 1 года было 5 (16,7%) детей. Пациентов госпитализировали в среднем на 5-е сутки болезни [1; 14]. Продолжительность госпитализации составила 18 дней [7; 54]. Из особенностей анамнеза: 2 детей родились недоношенными (один ребенок – на 29/30-й неделе, второй – на 34/35-й неделе), 2 детей имели пищевую аллергию, атопический дерматит, 1 – тяжелую форму гемофилии А (диагностирована в 3 мес, БК – в 1 год) и 1 – системный вариант ювенильного идиопатического артрита (диагностирован в возрасте 1 года, на момент дебюта БК – 6 мес безмедикаментозной ремиссии).

Результаты. Диагноз БК устанавливали в среднем на 9-й день болезни [3; 52]. У 5 детей развитию БК предшествовала острая инфекция. До момента диагностики БК у всех детей подозревали инфекционные заболевания (острая респираторно-вирусная инфекция, ринофарингит, отит, конъюнктивит, стоматит, лакунарная ангина, инфекционный мононуклеоз, псевдотуберкулез, острый гастроэнтерит, пневмония, обструктивный бронхит, шейный лимфаденит, парафарингеальный абсцесс, рожистое воспаление, инфекция мочевыводящих путей, нейроинфекция), аллергические реакции (токсико-аллергическая сыпь, распространенная крапивница, отек Квинке, аллергические реакции на антибиотики, жаропонижающие препараты) и реже прочие заболевания (нейробластома, нефротический синдром, аутовопалительный синдром, системный артрит, полиартрит, гемартроз, острый аппендицит, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, лихорадка неясной этиологии).

Характеристика симптомов, часть из которых относится к диагностическим критериям, и сроки их появления представлены в табл. 1. Неполная форма БК имела у 6 (20,0%) детей. Поражение слизистой оболочки полости рта было представлено следующими изменениями: язык малинового цвета с выступающими сосочками, красные сухие потрескавшиеся губы, гиперемия слизистой оболочки полости рта

и губ, корки на губах, контактная кровоточивость, гингивит. У подавляющего большинства пациентов – 26 (86,7%) детей – отмечались катаральные явления (яркая гиперемия зева, дужек, задней стенки глотки, миндалин, гипертрофия миндалин, кашель, насморк). У 22 (73,3%) пациентов имелось выраженное нарушение самочувствия даже на фоне нормальной температуры тела. Гепатомегалия выявлена у 22 (73,3%) детей, спленомегалия – у 5 (16,7%). Признаки холестаза при УЗИ отмечены у 2 (6,7%) пациентов. Еще у 2 (6,7%) детей на 4-е и 9-е сутки возникли менингеальные симптомы. Одному ребенку выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, второму – спинномозговая пункция. Данных в пользу нейроинфекции не получено. 1 (3,3%) ребенку была проведена пункция костного мозга для исключения системного заболевания крови. Изменения лабораторных показателей представлены в табл. 2.

В среднем задержка с установлением диагноза БК составила 3 дня [0,0; 50,0]. На рисунке показана разница между сроками появления набора диагностических симптомов, необходимых для верификации диагноза, и реальными сроками установления диагноза. К 3-му дню болезни диагноз был установлен у 1 пациента, к этому времени 5 из 6 диагностических симптомов имелись у 4 детей; к 6-му дню диагноз установлен у 7 пациентов, и 5 из 6 симптомов наблюдались уже у 16 пациентов; к 9-му дню болезни диагноз установлен у 16 детей при наличии 5 из 6 симптомов у 22 пациентов; к 12-му дню диагноз установлен у 20 пациентов при наличии 5 из 6 симптомов у 23 детей. У 5 пациентов было только 4 из 6 диагностических критериев: 2 пациента описаны отдельно – аппендицит и летальный исход, у 1 ребенка диагноз установлен ретроспективно на 52-й день, у 2 пациентов БК распознана на основании лишь 4 из 6 диагностических критериев. У 1 девочки 5 мес с лихорадкой, сыпью и конъюнктивитом диагноз был установлен на основании выявленного коронарита по данным УЗИ.

У 9 (30%) детей выявлены возбудители инфекций, при этом у 1 ребенка в мазке из зева обнаружены *Pseudomonas*

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

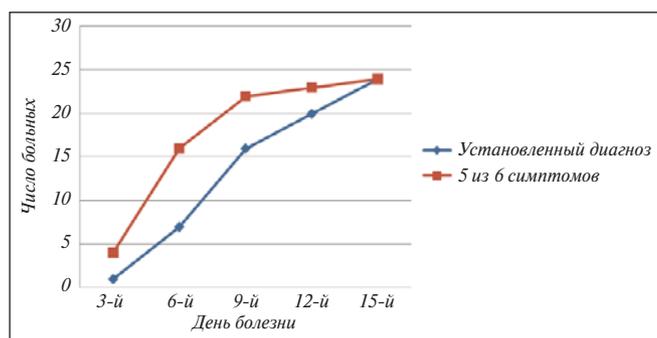
Таблица 2. Лабораторные изменения у обследованных (n=30)

Показатель	Результат
Число лейкоцитов периферической крови, ·10 ⁹ /л	18,3 [8,7; 40,2]
Число гранулоцитов периферической крови, ·10 ⁹ /л	12,9 [3,0; 37,4]
Частота анемии, n (%)	11 (36,7)
Гемоглобин, г/л	106,5 [73; 124]
СОЭ, мм/ч	42 [3; 78]
Число детей с СОЭ >20 мм/ч, n (%)	23 (76,7)
СРБ, мг/л	96,5 [10; 221,6]
Число детей с СРБ >5 мг/л, n (%)	30 (100)
Число тромбоцитов в дебюте заболевания, ·10 ⁹ /л	422 [117; 1027]
Активность АЛТ, Е/л	58 [8; 429]
Число детей с повышенным уровнем АЛТ, n (%)	19 [63,3]
Активность АСТ, Е/л	54,5 [18; 275]
Число детей с повышенным уровнем АСТ, n (%)	17 (65,4)
Транзиторная протеинурия (<1,0 г/л)	11 (36,7)
Транзиторная лейкоцитурия (>10 клеток в поле зрения)	12 (40,0)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

aeruginosa, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*. При серологическом исследовании крови обнаружены: значительное повышение титра антистрептолизина О (у 1 ребенка), антитела к вирусу простого герпеса (у 2), к цитомегаловирусу (у 1), к вирусу Эпштейна–Барр (у 2). С помощью полимеразной цепной реакции в кале либо крови в зависимости от возбудителя у детей были определены: норовирус (у 1), ротавирус (у 3), энтеровирус (у 3) и герпес-вирус VI типа (у 3). У 6 (20%) пациентов имелись признаки микст-инфекции.

В период госпитализации 22 ребенка осмотрены ЛОР-врачом. Из них у 7 (31,8%) патологии не выявлено; у 4 (18,2%) диагностирован острый ринофарингит, у 5 (22,7%) – острый фарингит, у 4 (18,2%) – двусторонний средний отит (у 3 – катаральный, у 1 – геморрагический, потребовавший выполнения двустороннего парацентеза), у 1 (4,5%) – острый ринит и у 1 (4,5%) – острый аденоидит.



Разница между сроками появления набора диагностических симптомов, необходимых для верификации диагноза, и реальными сроками установления диагноза

Рентгенография/КТ грудной клетки выполнена 18 детям. У 11 из них (61,1%) наблюдалось усиление легочного рисунка в нижних отделах и прикорневой зоне, у 2 (11,1%) легочный рисунок был усилен диффузно с обеих сторон, отмечались реактивные изменения корня легкого. У 1 (5,6%) ребенка визуализировалось расширение границ сердца в поперечнике в обе стороны.

У 1 (3,3%) ребенка с подозрением на парафарингеальный абсцесс при КТ шеи на 6-й день заболевания выявлен участок неоднородного разрежения с нечеткими неоднородными контурами – картина левостороннего парафарингеального инфильтрата. Выполнено вскрытие и дренирование парафарингеального абсцесса.

До установления диагноза БК в связи с «рабочим» диагнозом инфекционного заболевания 14 (46,7%) детей получали противовирусную и 12 (40%) – антигистаминную терапию. Проводившаяся антибактериальная терапия зачастую была избыточной и неоправданной (от 1 до 7 препаратов).

Сразу после установления диагноза БК аспирин назначен 27 (90%) детям. Из них 23 получали аспирин в противовоспалительной дозе – в среднем 50 мг/кг [15; 117], в дальнейшем они были переведены на дезагрегантные дозы (3–5 мг/кг). Остальным 4 детям аспирин сразу был назначен в дезагрегантной дозе (5 мг/кг).

Терапия глюкокортикоидами (ГК; преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон) проводилась 11 (36,7%) детям, из них 10 на этапах диагностического поиска (преимущественно с целью лечения ложно диагностированных аллергических реакций). У 1 из этих 10 детей диагноз трактовался как недифференцированный системный васкулит, и ему длительно проводили терапию преднизолоном в стартовой дозе 1,6 мг/кг. Только 1 ребенок получил пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг в течение 3 дней с последующим переводом на пероральный прием преднизолона в дозе 1 мг/кг в связи с сохранявшимся перикардитом, отеком кистей и стоп, высокой воспалительной активностью после введения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ), несмотря на купирование лихорадки.

В ранние сроки (до 10-го дня болезни) терапию ВВИГ в дозе 2 г/кг проводили 15 (50%) пациентам, 1 из этих детей ВВИГ был назначен ранее 5-го дня болезни (на 3-й день). Учитывая сохраняющуюся картину коронарита с отрицательной динамикой на 15-й день болезни (появление аневризм коронарных артерий до 4,5 мм), параклиническую активность, субфебрильную температуру, на 15-й день болезни этому пациенту проведено второе введение ВВИГ в дозе 2 г/кг. Все дети получали 5% либо 10% нормальный человеческий ВВИГ.

На 11–20-й день болезни (сразу после установления диагноза) ВВИГ в дозе 2 г/кг был назначен 10 (33,3%) детям, после чего лихорадка была купирована у всех пациентов.

Температура нормализовалась на 11-й [6; 23] день с момента установления диагноза. Сроки купирования лихорадки практически всегда были связаны со своевременностью установления диагноза.

После купирования лихорадки у 11 (36,7%) пациентов во время последующего нахождения в стационаре отмечались повторные кратковременные (от 1 до 3 дней) повышения температуры, сопровождавшиеся симптомами острой инфекции (у 4 пациентов — респираторной, у 7 — кишечной), с хорошим ответом на симптоматическую терапию, без существенного нарастания воспалительной активности в анализах крови, что вызывало определенные трудности при проведении дифференциальной диагностики между присоединением интеркуррентной инфекции и рецидивом основного заболевания. Вместе с тем, как уже упоминалось, до установления диагноза у 9 (30%) детей были выявлены лабораторные маркеры инфекционных заболеваний, что также затрудняло своевременную диагностику.

На 30-й день болезни ВВИГ получил 1 мальчик, заболевший в возрасте 3 мес и имевший стертую клиническую картину (лихорадка, катаральные явления, сыпь, минимальное шелушение дистальных отделов конечностей, минимальная и кратковременная гиперемия губ и конъюнктивы в дебюте). На 14-й день болезни ребенок был госпитализирован с жалобами на изменения в анализах крови: высокая воспалительная активность, прогрессирующая анемия, тромбоцитоз до $1330 \cdot 10^9/\text{л}$, в динамике присоединение диарейного синдрома, возобновление фебрильной лихорадки. На 29-й день болезни выявлено нарушение ритма сердца в виде транзиторной атриовентрикулярной блокады 1-й степени, суправентрикулярной экстрасистолии, эпизодов атриовентрикулярной блокады 2-й степени. При повторной эхокардиографии (ЭхоКГ) на 30-й день болезни определялись аневризмы коронарных артерий до 6 мм без признаков тромбоза, с признаками митральной, аортальной недостаточности 2-й степени. Начата инфузия ВВИГ в дозе 2 г/кг. После инфузии отмечалось ухудшение состояния — нарастающая вялость, плавающий взор, мышечная гипотония, тахипноэ, снижение диуреза, вздутие живота с развитием полиорганной недостаточности, выраженным нарастанием уровня трансаминаз (АЛТ — 8700 Ед/л, АСТ — 14 885 Ед/л), развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и последующим летальным исходом через 15 ч после инфузии. На вскрытии — БК с преимущественным поражением коронарных, почечных и мезентериальных артерий с развитием аневризмы правой коронарной артерии, выраженным стенозом и очаговым тромбозом мезентериальных артерий.

Терапию ВВИГ не получали 4 (13,3%) ребенка. У 2 из них диагноз был установлен на 23-й и 28-й день, т. е. к моменту купирования лихорадки. Поражения коронарных сосудов у них не отмечалось. У 1 ребенка БК диагностирована ретроспективно при госпитализации в клинику СПбГПМУ на 52-й день болезни. Лихорадка была купирована на 14-й день на фоне терапии преднизолоном (в стационаре по месту жительства диагноз трактовался как недифференцированный системный васкулит), поражения коронарных сосудов не отмечалось. У 1 пациента, мальчика 3,5 лет, через 10 дней после выздоровления от двустороннего гнойного отита возникли лихорадка, сыпь, конъюнктивит, слабовыраженная гиперемия губ. На 5-й день

болезни присоединились выраженная боль в животе, госпитализирован с подозрением на острый аппендицит. На 6-й день болезни выполнена лапароскопическая аппендэктомия, обнаружен флегмонозный аппендицит. В послеоперационном периоде сохранялись фебрильная лихорадка, боль в животе и вздутие, тошнота, рвота. На 16-й день болезни на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости определялись множественные горизонтальные уровни жидкости в петлях кишечника, выполнена диагностическая лапароскопия, выявлена паретическая кишечная непроходимость. К этому моменту (15-й день болезни) температура тела и лабораторные показатели практически нормализовались, но при УЗИ сердца на 21-й день болезни выявлена картина коронарита с аневризмами коронарных артерий до 6 мм, диагностирована БК. Аппендицит, паретическая кишечная непроходимость были расценены как осложнения основного заболевания. В связи с поздней диагностикой БК, отсутствием лихорадки, параклинической активности терапия ВВИГ не проводилась, был назначен аспирин в дозе 15 мг/кг в течение 1 нед с последующим снижением дозы до 5 мг/кг. При контрольном обследовании через полгода признаков активности заболевания не выявлено, по данным УЗИ сердца сохранялись дилатация коронарных артерий без аневризм, участков стеноза и признаков поражения стенки коронарных артерий (диаметр левой коронарной артерии — 3,6 — 5,3 — 5,3 — 4,9 мм, правой коронарной артерии — 4,5 — 4,6 мм).

Поражение коронарных артерий (признаки коронарита, очаговое увеличение диаметра артерий, аневризмы) при УЗИ выявлено у 13 (43,3%) детей: 6 (46,2%) из них ВВИГ был назначен до 10-го дня заболевания, 6 (46,2%) — после 10-го дня (включая 1 летальный исход), 1 (7,6%) ребенок не получал терапию ВВИГ.

Из 17 пациентов без изменений по данным УЗИ сердца 9 (52,9%) терапия ВВИГ проведена до 10-го дня заболевания, 5 (29,41%) — после 10-го дня, 3 (17,7%) детям ВВИГ не назначали.

При ЭхоКГ в динамике у 10 (76,9%) из 13 пациентов, имеющих изменения коронарных артерий, наблюдался положительный результат лечения (исчезновение слоистости стенок, уменьшение диаметра коронарных артерий, существенное уменьшение размеров или исчезновение аневризм) независимо от сроков введения ВВИГ. У 3 (23,1%) детей, в том числе у 1 (7,7%) ребенка с летальным исходом, положительной динамики при УЗИ не выявлено. Только 1 ребенку с признаками коронарита проведена коронарография — патологии не обнаружено. Следует отметить, что коронарография была выполнена через 5 дней после начала терапии ВВИГ.

При проведении сравнительного анализа пациентов с наличием либо отсутствием признаков поражения коронарных артерий выявлены достоверные различия в сроках появления конъюнктивита — 2,0 [25%–75%: 2,0; 3,0] ($p=0,03$) и 5,0 [3,0; 6,0] дней и относительном числе моноцитов — 8,5 [5,0; 11,5] % ($p=0,017$) и 3,0 [2,0; 7,5] % соответственно. При помощи ROC-анализа были рассчитаны отрезные значения для количественных переменных, характеризующих течение БК. Анализ чувствительности и специфичности выявил основные предикторы риска поражения коронарных артерий в нашей когорте. Данные представлены в табл. 3.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. Основные факторы риска поражения коронарных артерий у пациентов с БК

Параметр	Поражение КА, n (%)	Без поражения КА, n (%)	Сенситивность	Специфичность	ОШ (95% ДИ)	p
Появление конъюнктивита в первые 3 дня заболевания	10/13 (76,9)	5/14 (35,7)	0,77	0,64	6,0 (1,1; 32,6)	0,03
Длительность госпитализации >15 дней	12/13 (92,3)	9/17 (52,9)	0,92	0,47	10,7 (1,1; 101,3)	0,02
Тромбоциты в дебюте >360·10 ⁹ /л	11/13 (84,6)	8/17 (47,1)	0,85	0,53	6,2 (1,0; 36,8)	0,03
Лейкоциты > 21,8·10 ⁹ /л	5/13 (38,5)	1/17 (5,9)	0,38	0,94	10,0 (1,0; 100,6)	0,027

Примечание. КА – коронарные артерии; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Обсуждение. За последние годы в Санкт-Петербурге существенно возросла заболеваемость БК. Только в двух крупных стационарах города (СПбГПМУ и ДГБ №1) за последние 6 лет зарегистрировано более 30 случаев БК (за время написания статьи в обоих стационарах зафиксировано еще несколько случаев, не вошедших в изучаемую группу). Этиология заболевания остается неизвестной, четкой связи с инфекцией или другими предрасполагающими факторами не получено. У всех детей отмечались типичные клинико-лабораторные проявления БК, напоминающие течение инфекционных и некоторых других соматических заболеваний, что требует дальнейшего повышения осведомленности инфекционистов и педиатров широкого профиля об этом заболевании. БК всегда следует включать в круг дифференциальной диагностики у детей первых лет жизни с длительной лихорадкой, особенно у пациентов первого года, у которых чаще наблюдаются стертые и неполные формы БК. 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. Помимо основных диагностических симптомов, у подавляющего большинства пациентов отмечаются те или иные дополнительные признаки, требующие дифференциальной диагностики с менингитом, пиелонефритом, гастроэнтеритом и даже с острым аппендицитом и кишечной непроходимостью, наличие которых не исключает БК. Также большие сложности при дифференциальной диагностике вызывает наличие сопутствующей инфекции, которая может предшествовать заболеванию или присоединиться в подострую стадию.

Цель ранней диагностики и лечения БК – профилактика коронарных осложнений. Среди пациентов, не имеющих признаков поражения коронарных артерий, больше половины получили ВВИГ в первые 10 дней болезни. Однако у единственного пациента, 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 [18]. 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, не получивших ВВИГ, БК была диагностирована 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 [19]. Среди наших пациентов поражение коронарных артерий имело у 8 (44,4%) из 18 мальчиков и 5 (41,7%) из 12 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 [20]. Среди наших пациентов не было детей старше 5 лет, а из 5 пациентов младше 1 года поражение коронарных артерий было зафиксировано у 4 (80%) против 9 (36%) случаев коронарита у 25 пациентов в возрасте от 1 года до 5 лет.

Лабораторными предикторами развития коронарита являются более высокий уровень лейкоцитов и тромбоцитов и гипоальбуминемия [20]. 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 <300·10⁹/л, СРБ >100 мг/л, натрия <133 ммоль/л, АЛТ >100 Е/л [21], а также повышение уровня АСТ, общего билирубина, лактатдегидрогеназы [22], гамма-глутамилтрансферазы [23], анемия; ультразвуковые аномалии (водянка и холецистит) желчного пузыря [24]. В ряде публикаций такие клинические проявления, как шейная лимфаденопатия [25], полиморфная экзантема и перианальные изменения [26], названы независимыми факторами риска резистентности к терапии ВВИГ.

Катамнез у изученной группы пациентов благоприятный. Все они получили терапию ВВИГ в рекомендуемой дозе 2 г/кг, тогда как дозы аспирина существенно варьировали. Аналогичные данные приводятся в литературе. Так, в США при БК наиболее широко применяются высокие дозы аспирина (80–100 мг/кг), в Японии же стандартной терапией являются более низкие дозы (30–50 мг/кг) [18]. Одному пациенту, резистентному к терапии ВВИГ и аспирином, проведена терапия ГК, которая может быть назначена как

во второй линии, так и в более ранние сроки в группах высокого риска, в том числе у детей первого года жизни [27]. Все чаще для лечения резистентных случаев используется генно-инженерная иммунобиологическая терапия, в первую очередь инфликсимаб [28].

Выводы. В настоящее время наблюдается поздняя диагностика БК. Терапия ВВИГ эффективна, особенно в случаях своевременного распознавания заболевания. Необходимо повышение осведомленности клиницистов и врачей ультразвуковой диагностики о БК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2006 Apr;82(2):59-71.
2. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jun;17(5):597-600. doi: 10.1111/1756-185X.12408.
3. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi.* 1967 Mar;16(3):178-222.
4. Головач ИЮ. История описания болезни Kawasaki. Томисаку Kawasaki — известный японский педиатр, автор системного васкулита у детей. Украинский ревматологический журнал. 2013;53(3):45-9. [Golovach IYu. Istoriya opisaniya bolezni Kawasaki. Tomisaku Kawasaki is a famous Japanese pediatrician, author of systemic vasculitis in children. *Ukrainskii revmatologicheskii zhurnal.* 2013;53(3):45-9. (In Russ.)].
5. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, et al. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics.* 2000 Aug;106(2):E27.
6. Kawasaki T, Kosaki T, Okawa S, et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics.* 1974 Sep;54(3):271-6.
7. Bronstein DE, Dille AN, Austin JP, et al. Relationship of climate, ethnicity and socioeconomic status to Kawasaki disease in San Diego County, 1994 through 1998. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Nov;19(11):1087-91.
8. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2014 Jan;99(1):74-83. doi: 10.1136/archdischild-2012-302841. Epub 2013 Oct 25.
9. Salo E, Pelkonen P, Pettay O. Outbreak of Kawasaki syndrome in Finland. *Acta Paediatr Scand.* 1986 Jan;75(1):75-80.
10. Дорощева ГД. Болезнь Kawasaki (слизисто-кожно-лимфо-железистый синдром) у 6-летнего мальчика. Педиатрия. 1982;(4):65-6. [Dorofeeva GD. Kawasaki disease (Mucocutaneous-lymphatic-glandular syndrome) in 6-year-old boy. *Pediatriya.* 1982;(4):65-6. (In Russ.)].
11. Зернов НГ, Костиков МВ, Федоров АМ. Болезнь Kawasaki (слизисто-кожно-лимфо-железистый синдром) у детей. Педиатрия. 1983;(4):71-3. [Zernov NG, Kostikov MV, Fedorov AM. Kawasaki disease (Mucocutaneous-lymphatic-glandular syndrome) in children. *Pediatriya.* 1983;(4):71-3. (In Russ.)].
12. Брегель ЛВ, Белозеров ЮМ, Субботин ВМ. Поражение сердца при болезни Kawasaki у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1998;(5):22-35. [Bregel' LV, Belozеров YuM, Subbotin VM. Cardiac involvement in Kawasaki disease in children. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 1998;(5):22-35. (In Russ.)].
13. Брегель ЛВ, Белозеров ЮМ, Субботин ВМ. Болезнь Kawasaki у детей — первые клинические наблюдения в России. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1998;(4):25-30. [Bregel' LV, Belozеров YuM, Subbotin VM. Kawasaki disease in children - first clinical observations in Russia. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 1998;(4):25-30. (In Russ.)].
14. Исаева ЛА, Лыскина ГА. Болезнь Kawasaki (слизисто-кожный лимфатический синдром). Узелковый периартериит у детей. Москва: Медицина; 1984. С. 154-8. [Isaeva LA, Lyskina GA. *Bolezni' Kawasaki (slizisto-kozhnyi limfaticheskii sindrom). Uzelkovyi periarteriit u detei* [Kawasaki disease (Mucocutaneous lymph syndrome). Periarthritis nodosa in children]. Moscow: Meditsina; 1984. P. 154-8.]
15. Белозеров ЮМ. Болезнь Kawasaki. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1995;(40):41-7. [Belozеров YuM. Kawasaki disease. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 1995;(40):41-7. (In Russ.)].
16. Брегель ЛВ, Субботин ВМ, Солдатова ТА и др. Эпидемиологические особенности болезни Kawasaki в Иркутской области. Результаты многолетних наблюдений. Педиатрия. 2011;(5):49-53. [Bregel' LV, Subbotin VM, Soldatova TA, et al. Epidemiological features of Kawasaki disease in the Irkutsk region. The results of many years of observations. *Pediatriya.* 2011;(5):49-53. (In Russ.)].
17. Лыскина ГА, Ширинская ОГ. Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (синдром Kawasaki). Диагностика и лечение. Москва: Видар-М. 2008. 144 с. [Lyskina GA, Shirinskaya OG. *Slizisto-kozhnyi limfodulyarnyi sindrom (sindrom Kawasaki). Diagnostika i lechenie* [Mucocutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki syndrome). Diagnosis and treatment]. Moscow: Vidar-M. 2008. 144 p.]
18. Kuo HC, Hsu YW, Wu MS, et al. Intravenous immunoglobulin, pharmacogenomics, and Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016 Feb;49(1):1-7. doi: 10.1016/j.jmii.2014.11.001. Epub 2014 Nov 11.
19. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2006 Dec 12;114(24):2710-38. Epub 2006 Nov 27.
20. Manlhiot C, Yeung RS, Clarizia NA, et al. Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics.* 2009 Sep;124(3):e410-5. doi: 10.1542/peds.2009-0099. Epub 2009 Aug 24.
21. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation.* 2006 Jun 6;113(22):2606-12. Epub 2006 May 30.
22. 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 Feb;166(2):131-7. Epub 2006 Aug 1.
23. Tremoulet AH, Best BM, Song S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008 Jul;153(1):117-21. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.12.021. Epub 2008 Mar 4.
24. Chen CJ, Huang FC, Tiao MM, et al. Sonographic gallbladder abnormality is associated with intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Scientific World Journal.* 2012;2012:485758. doi: 10.1100/2012/485758. Epub 2012 Jun 18.
25. Wei M, Huang M, Chen S, et al. A Multicenter Study of Intravenous Immunoglobulin Non-response in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* 2015 Aug;36(6):1166-72. doi: 10.1007/s00246-015-1138-0. Epub 2015 Mar 27.
26. Fu PP, Du ZD, Pan YS. Novel predictors of intravenous immunoglobulin resistance in Chinese children with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Aug;32(8):e319-23. doi: 10.1097/INF.0b013e31828e887f.
27. Yu JJ. Use of corticosteroids during acute phase of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr.* 2015 Nov 8;4(4):135-42. doi: 10.5409/wjcp.v4.i4.135. eCollection 2015.
28. Son MB, Gauvreau K, Burns JC, et al. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr.* 2011 Apr;158(4):644-649.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.10.012. Epub 2010 Dec 3.

Поступила 20.02.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.