

- children]. *Medicinskij sovet [Medical Council]*. 2013; 3: 34–41.
6. Zverev SI, Eremina EY. Gastroezofageal'naja refljuksnaja bolezn' [Gastroesophageal reflux disease]. *Medicinskij alfavit: Gastrojenterologija [Medical alphabet: Gastroenterology]*. 2013; 2: 4–8.
 7. Kagan YM, Khavkin AI, Mizernitsky YL. O vzaimosvjazi gastroezofageal'noj refljuksnoj boleznj i bronhial'noj astmy u detej [On the relationship of gastroesophageal reflux disease and bronchial asthma in children]. *Detskaja gastrojenterologija [Pediatric gastroenterology]*. 2005; 3: 20–21.
 8. Ovsyannikov ES, Semenkova GG. Gastroezofageal'naja refljuksnaja bolezn' kak prichina hronicheskogo kashlja [Gastroesophageal reflux disease as a cause of chronic cough]. *Consilium medicum*. 2004; 6 (10): www.gastroscan.ru.
 9. Blohin BM ed. *Prakticheskoe rukovodstva po detskim boleznjam: zabojevanija organov dyhanija [Practical Handbook on children's diseases: diseases of the respiratory system]*. M: Publishing house «Medical practice-M». 2007; 616 p.
 10. Satybaeva RT. Svjaz' gastroezofageal'nogo refljuksa s respiratornymi simptomami u detej [Relationship of gastroesophageal reflux with respiratory symptoms in children]. *Zdorov'e Kazahstana III tysjacheletija [the Health of Kazakhstan of the third Millennium]*. 2013; 5 (16): 6–7.
 11. Tatochenko VK. *Bolezni organov dyhanija u detej: prakticheskoe rukovodstva [Diseases of respiratory organs at children: practical manual]*. M: «Pediatrician». 2012; 480 p.
 12. Hodos EM, Krutko VS, Potato PI. Patofiziologija, vegetativnye narushenija i respiratornye maski GJeRB [Pathophysiology, vegetative disorders and respiratory masks GERD]. *Novosti mediciny i farmacii [News of medicine and pharmacy]*. 2011; 9 (364): 14 p.
 13. Akinola E, Rosenkrantz TS, Pappagallo M et al. Gastroesophageal reflux in infants < 32 weeks gestational age at birth: lack of relationship to chronic lung disease. *Am J Perinatol*. 2004; 21 (2): 57–62.
 14. Fuloria M, Hiatt D, Dillard RG, O'Shea TM. Gastroesophageal reflux in very low birth weight infants: association with chronic lung disease and outcomes through 1 year of age. *J Perinatol*. 2000; 20 (4): 235–239.
 15. Krishnan U, Mitchell DJ, Messina I et al. Assay of tracheal pepsin as a marker of reflux aspiration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35 (3): 303–308.
 16. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM et al. Prevalence of Symptoms of Gastroesophageal Reflux During In-fancy A Pediatric Practice–Based Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 151 (6): 569–572.

© И.Я. Лутфуллин, 2016

УДК 616.13-002.1-053.2(042.3)

DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).52-60

СИНДРОМ КАВАСАКИ: КЛИНИЧЕСКИЕ АЛГОРИТМЫ И ПРОБЛЕМА ГИПОДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ЛУТФУЛЛИН ИЛЬДУС ЯУДАТОВИЧ, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Муштари, 11, зав. отделением педиатрии № 1 ГАУЗ «Детская городская больница № 1» г. Казани, Россия, 420000, Казань, ул. Декабристов, 125а, e-mail: lutfullin@list.ru

Реферат. Синдром Кавасаки — это системный васкулит, который характеризуется поражением артерий мелкого и среднего калибра, с клинической картиной, включающей в себя разнообразные симптомы. **Цель** — анализ современных данных по проблеме эпидемиологии, патогенеза, диагностики и лечения синдрома Кавасаки. **Материал и методы.** Проведен обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов, изучены результаты ведущих эпидемиологических исследований, посвященных проблеме синдрома Кавасаки. **Результаты и их обсуждение.** Приведены современные алгоритмы диагностики, лечения заболевания и катamnестического наблюдения, а также заострено внимание на проблеме гиподиагностики. **Заключение.** Использование в клинической практике современных алгоритмов диагностики и терапии синдрома Кавасаки позволит решить проблему гиподиагностики этого заболевания, опасной развитием коронарных осложнений. Приведен клинический пример поздно диагностированного случая синдрома Кавасаки с положительным исходом в результате проведенной адекватной терапии.

Ключевые слова: синдром Кавасаки, гиподиагностика, клинический пример.

Для ссылки: Лутфуллин, И.Я. Синдром Кавасаки: клинические алгоритмы и проблема гиподиагностики заболевания / И.Я. Лутфуллин // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 2. — С.52—60.

KAWASAKI SYNDROME: CLINICAL PATHWAYS AND THE PROBLEM OF UNDERDIAGNOSIS

LUTFULLIN ILDUS YA., C. Med. Sci, associate professor of the Department of pediatrics and neonatology of Kazan State Medical Academy, Russia, 420012, Kazan, Mushtari str., 11, Head of the Department of pediatrics № 1 of City Children's Hospital № 1 of Kazan, Russia, 420000, Kazan, Dekabrist str., 125a, e-mail: lutfullin@list.ru

Abstract. Kawasaki syndrome is a systemic vasculitis, characterized by lesions of arteries of small and medium caliber, with a clinical picture that includes a variety of symptoms. **Aim** — analysis of modern data on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of Kawasaki syndrome. **Material and methods.** Domestic and foreign publications were reviewed; the results of major epidemiological studies on the problem of Kawasaki syndrome examined. **Results and discussion.** Presented modern diagnostic algorithms, treatment of disease and follow-up, as well as to focus attention on the problem of underdiagnosis. **Conclusion.** Application of modern diagnostic algorithms and treatment of Kawasaki syndrome in clinical practice will solve the problem of underdiagnosis of the disease, risk of developing

coronary complications. An example of a late clinical diagnosed case of Kawasaki syndrome with a positive outcome as a result of adequate therapy is given.

Key words: Kawasaki syndrome, underdiagnosis, clinical example.

For reference: Lutfullin IYa. Kawasaki syndrome: clinical pathways and the problem of underdiagnosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016; 9 (2): 52—60.

Синдром Кавасаки (слизисто-кожный лимфонодулярный синдром, МКБ-10 М30.3) — острое системное заболевание, в силу ряда особенностей клинической картины занимающее особое место в работе практикующего врача-педиатра.

На сегодня имеется ряд гайдлайнов, посвященных этому заболеванию. Наиболее авторитетными из них являются рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской академии педиатрии (2004) [1], Японского общества кровообращения (2008) [2] и Японского общества детской кардиологии (2012) [3]. Появление отечественных клинических рекомендаций в 2011 г. [4] способствовало формированию единого понимания принципов диагностики и лечения этого заболевания в нашей стране.

Согласно определению Ассоциации детских кардиологов России, болезнь Кавасаки — это «остро протекающее системное заболевание, характеризующееся морфологически преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, а клинически — лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий».

Сегодня синдром Кавасаки стал ведущей причиной появления приобретенных заболеваний сердца у детей, оставив позади такое широко известное (но в последние десятилетия редкое) заболевание, как острая ревматическая лихорадка. Поражение сосудов коронарного русла, характерное для синдрома Кавасаки, может сохраняться длительное время, приводя к развитию ишемической болезни сердца, в том числе к инфаркту миокарда. Согласно многочисленным исследованиям, вероятность поражения коронарных артерий напрямую зависит от срока установления правильного диагноза и начала лечения. Так, при отсутствии адекватной терапии аневризмы или эктазии коронарных сосудов развивается синдром Кавасаки у

25% заболевших, в то время как адекватная терапия с введением внутривенно иммуноглобулина не позже 10-го дня от начала заболевания снижает этот риск до 3—5%. *Ранняя диагностика* синдрома Кавасаки важна именно с позиции предотвращения долгосрочных осложнений этого острого заболевания.

Ранней диагностике синдрома Кавасаки препятствует большое количество «масок» заболевания (в первую очередь, инфекционных), наличие нетипичных форм заболевания (представляющих при этом наибольший риск поражения коронарных сосудов), но в первую очередь, недостаточная настороженность врачей в отношении этого заболевания в процессе курации длительно лихорадящего ребенка. Вероятно, именно низкая информированность врачебного сообщества об основных диагностических критериях заболевания является главной причиной гиподиагностики синдрома Кавасаки. Многие отечественные исследователи сходятся во мнении, что в России синдром Кавасаки встречается значительно чаще, чем диагностируется [5, 6, 7].

Эпидемиология синдрома Кавасаки крайне важна, так как именно сравнение предполагаемых и фактических значений заболеваемости позволяет выявить масштаб гиподиагностики этого заболевания. Эпидемиология синдрома Кавасаки имеет ряд особенностей, наиболее важной из которых является резкая диспропорция заболеваемости по возрасту и этническому составу. Так, заболевание чаще всего встречается у детей в возрасте от 3 мес до 5 лет. Вместе с тем случаи заболевания детей более старшего возраста и даже подростков не казуистичны. Согласно масштабному исследованию, включающему в себя 15 692 случая синдрома Кавасаки в Южной Корее, 1,35% случаев заболевания приходится на возрастную группу старше 5 лет [8] (рис. 1). Важно подчеркнуть, что дебют заболевания позже 5 лет — неблагоприятный признак в плане

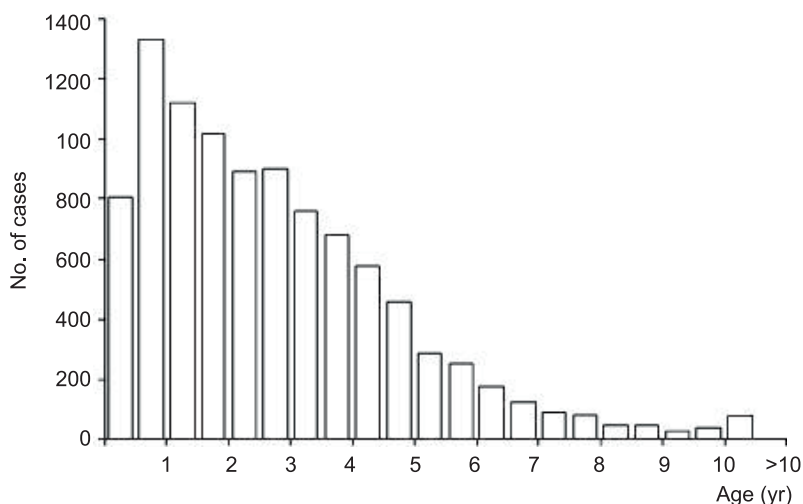


Рис. 1. Частота дебюта заболевания в разных возрастных группах (Park Y.W., 2008)

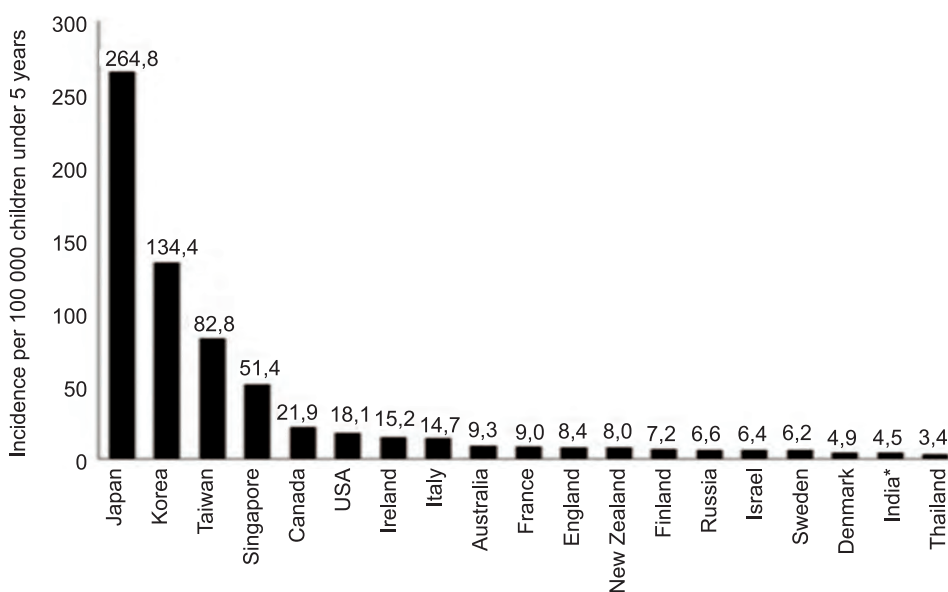
более частого развития поражения коронарного русла, последующего более частого рецидивирования заболевания, а также поздней диагностики вследствие частой встречаемости неполных форм заболевания [9].

Другой важной особенностью эпидемиологии синдрома Kawasaki является выраженная зависимость от этнической принадлежности. Заболевание преимущественно распространено в странах Юго-Восточной Азии, в первую очередь, в Японии, Корее, Тайване и Сингапуре. Согласно наиболее современным представлениям о распространенности синдрома Kawasaki [10], заболеваемость детей в Японии превышает аналогичный российский показатель более чем в 40 раз (рис. 2). Относительно высокий уровень заболеваемости в США и Канаде по сравнению с европейскими странами объясняется большим количеством выходцев из азиатских стран. Установлено также, что мальчики болеют этим заболеванием чаще.

Установленная на сегодня заболеваемость в России составляет 6,6 на 100 000 детского населения младше 5 лет [10]. Авторы вышеупомянутого глобального исследования, посвященного эпидемиологии синдрома Kawasaki, указывают на то, что в развивающихся странах выявляемость синдрома Kawasaki зависит от доступности медицинской помощи и уровня ее развития. Вероятно, что этот путь предстоит пройти и нашей стране. Опираясь имеющимися данными, можно предположить, что заболеваемость синдромом Kawasaki в Республике Татарстан составляет 24,29 случая ежегодно (в расчете на 368 119 имеющегося детского населения младше 5 лет на начало 2015 г.), что значительно меньше диагностируемых в реальной клинической практике случаев.

Этиология синдрома Kawasaki остается неизвестной. Исходя из особенностей эпидемиологии

этого заболевания, наиболее логично было бы предположить, что заболевание имеет генетически детерминированный характер. На сегодня установлена связь с антигенами комплекса гистосовместимости HLAB22, B22J2, BW22, а также с рядом генетических полиморфизмов, чаще встречающихся в азиатской популяции, таких как полиморфизмы генов, кодирующих кальцинейрин/NFAT, TGF, транспортера простагландина ABCC4. Вместе с тем имеется ряд косвенных подтверждений инфекционной природы заболевания. В частности, заболевание имеет выраженную сезонность — пик заболеваемости приходится на зимние месяцы и начало весны, совпадая с заболеваемостью острыми респираторными инфекциями. Течение синдрома Kawasaki имеет характерную для инфекционных заболеваний цикличность, а кроме того, имеются многочисленные описания вспышек синдрома Kawasaki (например, в середине 90-х гг. XX в. в странах Юго-Восточной Азии), что указывает на очевидную роль инфекции в патогенезе заболевания. В качестве вероятных инфекционных агентов называются вирус Эпштейна—Барр, ретровирус, парвовирус B19, стрептококк, стафилококк, кандиды, риккетсии, спирохеты; не исключается роль суперантигенов токсинпродуцирующих стрептококков и стафилококков. Наиболее логичным объяснением патогенеза на сегодня является представление о том, что синдром Kawasaki вызывается банальными инфекционными агентами на фоне имеющейся генетической предрасположенности. Итоговым механизмом реализации заболевания является иммунная активация, приводящая к отложению иммунных комплексов в пораженных тканях, повышению уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов и активации Т-клеток. Патоморфологически синдром Kawasaki характеризуется развитием некротизирующего васкулита с преимущественным поражением сосудов коронарного русла, при этом



* Incidence per 100 000 children under 15 years

Рис. 2. Заболеваемость синдромом Kawasaki в разных странах детского населения младше 5 лет (Singh S., Vignesh P., Burgner D., 2015)

в воспалительный процесс могут вовлекаться все слои сосудистой стенки. В острую фазу заболевания (первые 2 нед) возможно формирование коронарных аневризм за счет разрушения внутренней эластической мембраны. В дальнейшем происходит процесс ремоделирования коронарных артерий с утолщением интимы, возможно появление тромбов и вторичных изменений в миокарде.

Синдром Kawasaki — это заболевание, клинический диагноз которого основан на определенных клинических проявлениях. Наиболее типичные из них вошли в критерии диагностики этого заболевания.

1. *Лихорадка минимум 4 дня.* Лихорадка носит фебрильный и интермиттирующий характер, в среднем продолжается 11 дней, при отсутствии лечения может продолжаться до 3—4 нед и более. Адекватная терапия приводит к быстрому разрешению лихорадки в течение 1—2 дней.

2. *Двусторонняя инъекция сосудов конъюнктивы.* Гиперемия конъюнктивы не сопровождается экссудативными изменениями или изъязвлением и продолжается 1—2 нед. В некоторых случаях двусторонний конъюнктивит сочетается с передним увеитом. Гнойный конъюнктивит не характерен для синдрома Kawasaki.

3. *Изменения губ и ротовой полости,* которые могут включать в себя сухость, эритему или трещины губ (хейлит); малиновый/клубничный язык с выраженными сосочками; диффузную эритему слизистой полости рта или глотки.

4. *Изменения периферических отделов конечностей,* которые включают в себя хотя бы один из нижеперечисленных симптомов: эритема ладоней и подошв; плотный отек тыльной поверхности кистей и стоп с нарушением сгибания пальцев; шелушение пальцев, начинающееся с околоногтевой области с возможным распространением на всю ладонь или стопу на 2—3 нед заболевания.

5. *Сыпь* может появиться в первые дни заболевания, характер сыпи может быть разным. Обычно это пятнисто-папулезные высыпания на торсе, могут быть уртикарные высыпания или сыпь по типу мультиформной эритемы, скарлатиноподобная сыпь, эритема или микропупулезные высыпания. Не характерными для синдрома Kawasaki являются корочки, петехии, пурпура.

6. *Шейная лимфаденопатия* — негнойное воспаление лимфатического узла с увеличением его размера более 1,5 см, чаще всего обнаруживается одиночный, болезненный лимфоузел.

Вышеперечисленные проявления заболевания настолько типичны, что составляют критерии диагностики заболевания. Согласно рекомендациям Ассоциации детских кардиологов России (2011), диагноз «*полный синдром Kawasaki*» устанавливают при наличии у ребенка лихорадки не менее 4 дней и не менее 4 из 5 остальных клинических симптомов. Если при ЭхоКГ выявлено поражение коронарных артерий, то для постановки диагноза будет достаточно трех признаков. При меньшем количестве критериев при наличии признаков поражения сердечно-

сосудистой системы состояние классифицируют как «*неполный синдром Kawasaki*».

Поражение сердечно-сосудистой системы может протекать в различных клинических вариантах. Наиболее типичное проявление синдрома Kawasaki — это поражение коронарных сосудов (*коронарит*) в виде их дилатации за счет изменения упругости и эластичности сосудистой стенки на фоне протекающих в ней воспалительных процессов. Дилатационные изменения формируются начиная с 7—10-го дня заболевания, именно с таким сроком связана важность ранней диагностики заболевания. Дилатация сосуда может быть локальной (аневризма) или на большом протяжении без образования аневризм (эктазия). Локальное расширение сосуда считается аневризмой, если его диаметр в 1,5 раза и более превышает нормальный диаметр этого сегмента артерии или соседнего с расширенным неизмененного участка. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, аневризмы делят на мелкие (внутренний диаметр менее 5 мм), средние (внутренний диаметр 5—8 мм) и гигантские (внутренний диаметр более 8 мм). Помимо дилатационных изменений, коронарит на более ранних сроках заболевания может проявлять себя повышением эхогенности и утолщением стенок артерий, неравномерностью их просвета, неровностью внутреннего контура, извитостью коронарного сосуда. Помимо коронарита, синдром Kawasaki может включать в себя васкулит другой локализации, образование аневризм возможно в брюшной аорте, верхней брыжеечной, подмышечной, подключичной, плечевой, подвздошной и почечной артериях.

Нередко проявлением синдрома Kawasaki является *миокардит*, который сопровождается снижением сократимости миокарда, нарушением диастолической функции левого и правого желудочков. Клинически это может проявляться симптомами сердечной недостаточности, аритмией, ритмом галопа, появлением сердечных шумов, обусловленных митральной, трикуспидальной или аортальной регургитацией. Крайняя форма миокардита может проявляться синдромом низкого сердечного выброса или кардиогенным шоком. В острой стадии синдрома Kawasaki также встречается *перикардит*.

Поражение клапанного аппарата за счет вальвулита или дисфункции подклапанного аппарата встречается в острой стадии синдрома Kawasaki, при этом поражаются митральный, реже — аортальный клапаны. Чаще регургитация выражена умеренно и быстро исчезает, крайне редко формируются клапанные пороки. Поражение сердечно-сосудистой системы при синдроме Kawasaki также может проявляться появлением различных *нарушений ритма и проводимости*.

Помимо основных симптомов, синдром Kawasaki, как многие системные заболевания, может иметь большое количество более редких проявлений, не противоречащих диагнозу. Эти изменения могут являться как проявлением васкулита, так и результатом воздействия инфекционного агента. Это могут быть артралгии или артрит (с вовлечением как крупных, так и мелких суставов, без развития

деструктивного артрита), гастроинтестинальные симптомы (диарея, рвота, боли в животе), симптомы острого респираторного заболевания (кашель, чихание, негнойный фарингит), раздражительность, поражение печени (повышение печеночных трансаминаз, пальпаторное увеличение размеров печени), мочевыделительной системы (стерильная лейкоцитурия за счет моноцитуррии), центральной нервной системы (асептический менингит, мозговые инфаркты). Редкие проявления заболевания — отек яичек, легочные инфильтраты, плевральный выпот, гемофагоцитарный синдром.

Лабораторная диагностика имеет большое значение в постановке диагноза синдрома Кавасаки, несмотря на то, что сегодня не существует высокоспецифичного биохимического, генетического или иммунологического маркера этого заболевания. Для первых недель заболевания типичны острофазные изменения: нейтрофильный лейкоцитоз более 15 000 в мкл, нормохромная нормоцитарная анемия легкой и средней степени тяжести, увеличение С-реактивного белка (СРБ) и ускорение СОЭ, нормализация которой может продолжаться несколько недель. Характерным лабораторным признаком является увеличение числа тромбоцитов до 500 000—1 000 000 в мкл, достигающее пика на 3-й нед заболевания, постепенно нормализуясь к 6—10-й нед. Помимо тромбоцитоза происходят сдвиги в системе гемостаза, в целом выливающиеся в гиперкоагуляцию, выраженность которых корре-

лирует с тяжестью клинической картины. Частой находкой является повышение уровня печеночных трансаминаз, уровня билирубина. Прокальцитонинновый тест часто бывает положительным. Возможно повышение мозгового натрийуретического пептида, уровень которого зависит от выраженности коронарита [11], а также повышение миокардиального тропонина. Возможны изменения мочевого осадка в виде появления стерильной лейкоцитурии, появление протеинурии.

Резюмируя совокупность клинических и лабораторных синдромов, необходимо отметить, что большое количество симптомов заболевания, возникающих не одновременно, а последовательно друг за другом, могут создавать у лечащего врача ощущение «клинического хаоса». Избежать этого помогает понятие о цикличности течения синдрома Кавасаки, включающего в себя три стадии, для каждой из которой характерна своя совокупность симптомов (*табл. 1*): **острая лихорадочная стадия** протяженностью 1—2 нед (иногда до 4—5 нед); **подострая стадия** — 3—5 нед; **выздоровление** — через 6—10 нед с момента начала болезни. Понимание последовательности возникновения симптомов при синдроме Кавасаки позволит правильно установить диагноз. Необходимо также учитывать большое количество инфекционных и неинфекционных заболеваний, клинические проявления которых могут быть похожими на синдром Кавасаки (*табл. 2*) [12].

Таблица 1

Стадии синдрома Кавасаки

Стадия	Характеристика	Продолжительность
Острая фебрильная	Лихорадка и симптомы острого воспаления (инъецированность конъюнктив, эритема слизистой оболочки полости рта, эритема и отеки кистей и стоп, сыпь, шейная лимфаденопатия), миокардит, выпот в полость перикарда 1—2 нед или более до исчезновения лихорадки	1—2 нед или более до исчезновения лихорадки
Подострая	Разрешение лихорадки, возможная персистенция инъецированности конъюнктивы, шелушение пальцев рук и ног, тромбоцитоз, артериит коронарных артерий, повышение риска внезапной смерти	Со 2—3-й нед
Выздоровление	Все клинические симптомы заболевания разрешаются, стадия длится до нормализации СОЭ	6—8 нед после начала заболевания

Таблица 2

Дифференциальный диагноз синдрома Кавасаки

Бактериальные инфекции	Вирусные инфекции	Паразитозы	Другие нозологические формы
Стрептококковая инфекция. Иерсиниозы. Лептоспироз. Листерииоз. Бруцеллез. Брюшной тиф. Туляремия. Риккетсиозы. Менингококковая инфекция. Клещевой боррелиоз	Энтеровирусная инфекция. Краснуха. Корь. Герпесвирусные инфекции (вызванные вирусом Эпштейна—Барр, цитомегаловирусом, вирусами герпеса 6, 7-го типа). Геморрагические лихорадки. Парвовирусная инфекция В19	Трихинеллез. Токсокароз. Висцеральный лейшманиоз. Малярия	Острая ревматическая лихорадка. Геморрагический васкулит. Системные васкулиты другой этиологии. Ювенильный хронический артрит Ювенильный идиопатический артрит. Туберкулез. Опухоли. Лимфогранулематоз. Лейкоз. Гистиоцитозы. Сепсис. Крапивница. Токсидермия. Синдром Стивенса—Джонсона. Синдром Лайелла. Криопиринассоциированный синдром

Отдельную проблему представляет диагностика неполной формы синдрома Кавасаки, когда отсутствуют один или несколько ведущих клинических критериев заболевания, что потребовало создания отдельного алгоритма диагностики (рис. 3). Неполный синдром Кавасаки имеет также большое значение в связи с тем, что при нем чаще формируется поражение коронарного русла, и эта форма заболевания чаще рецидивирует. Риск развития рецидива также возрастает с возрастом больного в момент начала заболевания, а также у больных с плохим клиническим ответом на лечение. В целом же заболевание считается редкорецидивирующим, частота рецидивов составляет от 1,7 до 3,5% в разных популяциях.

Лечение синдрома Кавасаки основано на максимально раннем внутривенном введении иммуноглобулина в высокой иммуномодулирующей дозе 2 г на кг массы тела ребенка. Доказано, что введение иммуноглобулина в одну инфузию (не превышая при этом регламентированную скорость введения препарата) имеет преимущество перед дробным введением в течение 5 дней. Также доказано преимущество дозы 2 г/кг по сравнению с 1 г/кг [13]. С учетом высокой иммунологической нагрузки, которую испытывает больной при использовании таких высоких доз иммуноглобулина, необходимо использовать только высокоочищенные и малореактогенные препараты, прошедшие адекватный инфекционный контроль. Введение

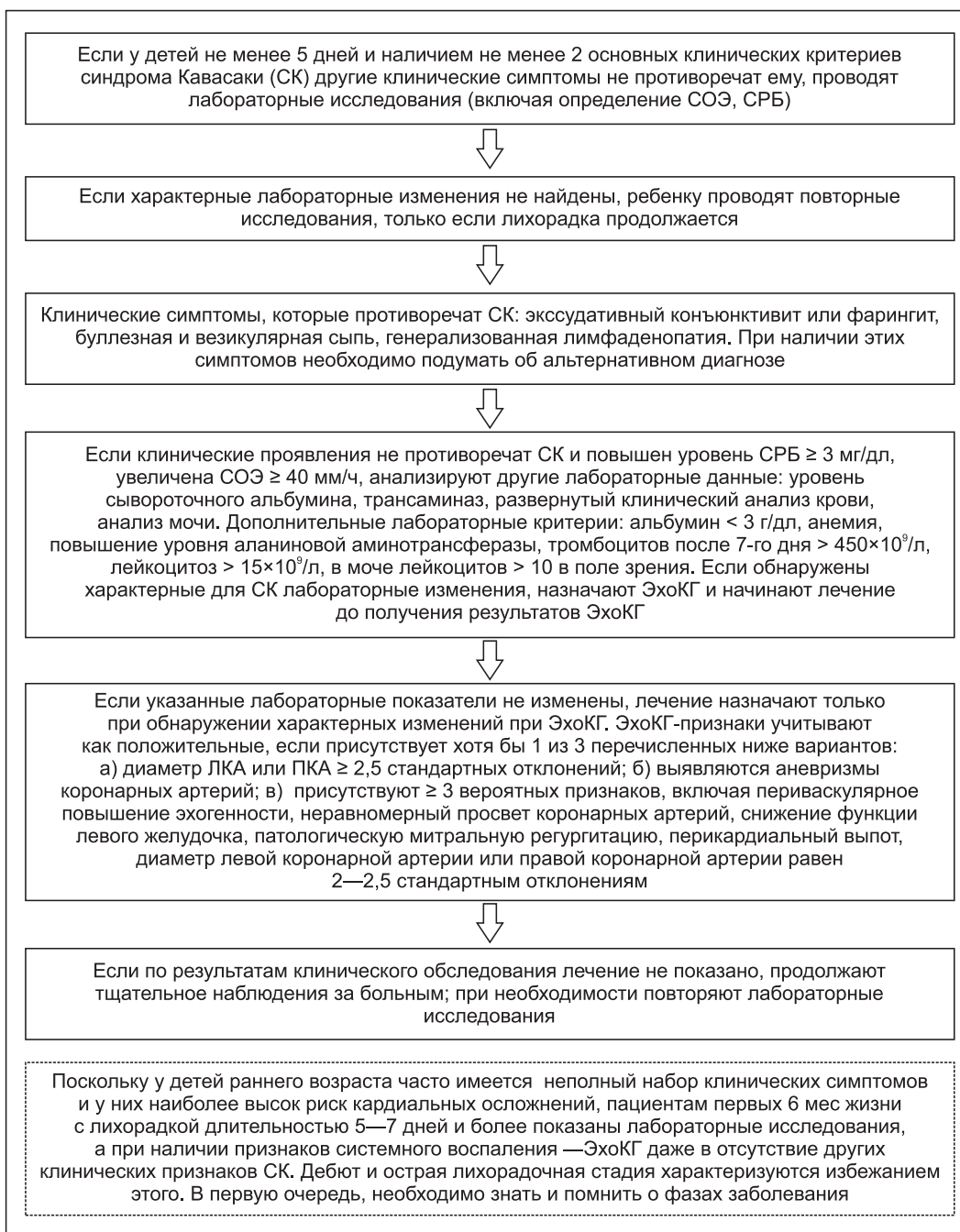


Рис. 3. Диагностический алгоритм при неполном синдроме Кавасаки (Американская ассоциация сердца, 2004)

иммуноглобулина крайне желательно произвести до 10-го дня заболевания, тем не менее введение препарата целесообразно и на более поздних сроках заболевания при наличии коронарных аневризм, лихорадки или параклинических изменений (повышение СОЭ и СРБ).

Использование ацетилсалициловой кислоты ускоряет купирование лихорадки и других проявлений заболевания, предупреждает развитие коронарных тромбов. В острой фазе заболевания препарат назначается в дозе 30—50 мг/кг/сут в 3—4 приема, через 2—3 сут после купирования лихорадки доза снижается до дезагрегантной (3—5 мг/кг/сут). Лечение в этой дозе продолжается не менее 6—8 нед и более длительным курсом у детей с коронарными аневризмами. Важно подчеркнуть, что использование ацетилсалициловой кислоты является второстепенным; основным методом лечения заболевания является раннее использование иммуноглобулина в адекватной дозе с соблюдением техники его введения.

Отсутствие ответа на первичное введение иммуноглобулина (сохранение лихорадки) требует повторного введения внутривенно иммуноглобулина в той же дозе. Дальнейшая рефрактерность заболевания к лечению является серьезной терапевтической проблемой. Сегодня обсуждается возможность использования ингибиторов ФНО α (инфликсимаб), есть отдельные сообщения об использовании циклоспорина, плазмафереза. Использование глюкокортикоидов возможно у детей, резистентных к двукратному введению внутривенно иммуноглобулина, например, может быть использована схема пульса метипреда в дозе 15—30 мг/кг один раз в день № 3 с последующим 6-недельным курсом преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут [14]. Однако применение глюкокорти-

коидов остается противоречивым методом, существуют отдельные сообщения об отрицательном эффекте их использования [15, 16], хотя более современные исследования утверждают, что такие результаты были получены в силу того, что глюкокортикоиды получали дети с более тяжелыми формами заболевания [17].

Катамнестическое наблюдение больных с синдромом Kawasaki должно быть организовано исходя из степени поражения коронарных сосудов и риска развития ишемии. Согласно рекомендациям профессиональных врачебных сообществ США и Японии, пациенты, перенесшие синдром Kawasaki, должны быть стратифицированы на 5 уровней риска. Медикаментозное лечение, инвазивные и неинвазивные методы обследования, обязательные в мониторинге этих больных, приведены в *табл. 3*.

В качестве иллюстрации использования вышеприведенных алгоритмов в реальной клинической практике приводим собственное наблюдение за ребенком А., 3 года, наблюдавшемся в отделении педиатрии № 1 Детской городской больницы № 1 г. Казани в 2016 г.

Ребенок поступил из инфекционной больницы на 9-й день госпитализации с направительным диагнозом «острый перикардит?». При поступлении отмечались жалобы на 18-дневную фебрильную лихорадку (до 39,4°C), плохо поддающуюся купированию антипиретиками, двусторонний конъюнктивит в стадии улучшения, хейлит (также в стадии улучшения), шейный лимфаденит с поражением единичного лимфатического узла.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок заболел остро с возникновением фебрильной упорной лихорадки, на второй день заболевания появился выраженный конъюнктивит. В дальнейшем, на 4—5-й день заболевания, на фоне неболь-

Таблица 3

Рекомендации по катамнестическому наблюдению реконвалесцентов синдрома Kawasaki

Уровень риска	Медикаментозное лечение	Неинвазивные исследования	Инвазивные исследования
I. Нет изменений коронарных артерий	Никакого после 8 нед	Кардиологическое обследование каждые 5 лет	Не рекомендуются
II. Транзиторное расширение коронарных артерий, исчезнувшее через 6—8 нед	Никакого после 8 нед	Кардиологическое обследование каждые 5 лет	Не рекомендуются
III. Одиночная мелкая или средняя аневризма коронарных артерий	Аспирин 3—5 мг/кг до исчезновения аневризмы	Ежегодно ЭКГ, ЭхоКГ 1 раз в 2 года, стресс-тест, МСКТ, МРТ	Коронарография, если по неинвазивным исследованиям есть признаки ишемии
IV. Одна гигантская аневризма или множественные аневризмы любого размера без обструкции	Длительно аспирин; при гигантских аневризмах — в сочетании с варфарином (МНО 2,0—2,5) или низкомолекулярным гепарином	2 раза в год ЭКГ, ЭхоКГ, 1 раз в год стресс-тест, МСКТ, МРТ	Первая коронарография (или МСКТ, МРТ) через 6—12 мес или раньше по клиническим показаниям. Повторная, если по неинвазивным исследованиям есть признаки ишемии
V. Обструкция коронарных артерий	Длительно аспирин; при гигантских аневризмах — в сочетании с варфарином (МНО 2,0—2,5) или низкомолекулярным гепарином	2 раза в год ЭКГ, ЭхоКГ, 1 раз в год стресс-тест, МСКТ, МРТ	Коронарография для определения тактики лечения

шого улучшения явлений конъюнктивита возник хейлит, с 7-го дня заболевания отмечается появление шейного лимфаденита. Ребенок многократно осматривался в поликлинике, а также приемном покое педиатрического стационара и инфекционной больницы. Выставлялись диагнозы «острое респираторное заболевание», «шейный лимфаденит в стадии инфильтрации», «лакунарная ангина», был назначен курс антибиотика (азитромицин, цефексим) без существенного влияния на течение заболевания. На 10-й день заболевания ребенок был госпитализирован в инфекционную больницу. За 7 дней нахождения в стационаре ребенок получил курс антибиотикотерапии (сульперазон), а также преднизолон парентерально и инфузионную терапию без существенного эффекта. Сыпи, изменения конечностей за все время заболевания не отмечалось. Рентгенография органов грудной полости, ультразвуковое сканирование внутренних органов патологических отклонений не выявило.

На 8-й день госпитализации в инфекционном стационаре выполнена эхокардиоскопия без визуализации коронарных артерий — выявлена незначительная сепарация листков перикарда по задней стенке левого желудочка (2 мм). За все время заболевания, включая амбулаторный и стационарный этап обследования, отмечалась высокая параклиническая активность в виде значительного ускорения СОЭ, лейкоцитоза, нейтрофилеза с омоложением нейтрофилов, повышением уровня острофазных белков.

В объективном статусе при поступлении — состояние средней степени тяжести за счет лихорадки. Самочувствие не нарушено. Физическое развитие — нормосомия, нормотрофия. Правильного телосложения, достаточного питания. Кожные покровы физиологической окраски, чистые. Слизистые оболочки физиологической окраски, чистые. Увеличен единичный шейный лимфатический узел размером 3,5 см, овальной формы, плотно-эластичной консистенции, безболезненный при пальпации. Суставы не изменены. В легких дыхание проводится по всем полям, везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, громкие. Живот мягкий безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Стул оформлен. Диурез не нарушен.

На эхокардиоскопии, выполненной в день обращения в Детскую городскую больницу № 1 г. Казани, выявлена двусторонняя дилатация коронарных сосудов. На основании имеющихся данных выставлен диагноз: «синдром Kawasaki, полная форма» (поражение коронарных сосудов в совокупности с тремя основными клиническими признаками). В первый день госпитализации было осуществлено внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 2 г/кг (650,0 мл 5% раствора) в виде непрерывной 22-часовой инфузии, а также начата терапия ацетилсалициловой кислотой в дозе 50 мг/кг/сут, на фоне чего было отмечено купирование лихорадки, улучшение общего самочувствия.

Несмотря на проведенную терапию, на 7-й день госпитализации у ребенка сформировались двусторонние мелкие аневризмы коронарных артерий (5 мм с обеих сторон), которые, однако, бесследно купировались на 20-й день госпитализации. Отмечалось улучшение параклинических показателей в виде снижения СОЭ и уровня острофазных белков. В настоящее время ведется катamnестическое наблюдение за ребенком согласно вышеприведенным рекомендациям.

Данный клинический пример иллюстрирует имеющуюся низкую настороженность врачей-педиатров и инфекционистов в отношении синдрома Kawasaki, а также некоторые особенности заболевания, затрудняющие диагностику: одновременное возникновение симптомов, возможность «бессыпного» варианта заболевания. Большое значение в диагностике заболевания имеет корректное проведение эхокардиоскопии с визуализацией коронарных сосудов. Следование имеющимся рекомендациям (в первую очередь, введение иммуноглобулина в дозе 2 г/кг, даже на сроках после 10-го дня заболевания) может привести к благоприятному исходу заболевания.

***Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

***Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Автор принимал участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Автор не получал гонорар за исследование.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association / J.W. Newburger, M. Takahashi, M.A. Gerber [et al.] // *Pediatrics*. — 2004. — № 6. — P.1708—1733.
2. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008) digest version JCS / Joint Working Group // *Circ. J.* — 2010. — № 9. — P.1989—2020.
3. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version) / Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology; Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease // *Pediatr. Int.* — 2014. — № 2. — P.135—158.
4. Клиника, диагностика и лечение синдрома Kawasaki: Российские клинические рекомендации / Г.А. Лыскина, О.И. Виноградова, О.Г. Ширинская [и др.]. — URL: <http://www.cardio-rus.ru/doc/kawasaki.pdf> (дата обращения: 01.01.2016).
5. Брегель, Л.В. Болезнь Kawasaki у детей — первые клинические наблюдения в России / Л.В. Брегель, Ю.М. Белозеров, В.М. Субботин // *Российский вест-*

- ник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 4. — С.25—30.
6. Брегель, Л.В. Поражение сердца при болезни Кавасаки у детей / Л.В. Брегель, Ю.М. Белозеров, В.М. Субботин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1998. — № 5. — С.22—35.
 7. Лыскина, Г.А. Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение / Г.А. Лыскина, О.Г. Ширинская. — М.: Видар-М, 2008. — 128 с.
 8. Park, Y.W. Epidemiology of Kawasaki disease in Korea / Y.W. Park // Korean J. Pediatr. — 2008. — № 5. — P.452—456.
 9. Лыскина, Г.А. Синдром Кавасаки у детей, заболевших в возрасте 5 лет и старше. Обзор литературы, собственное наблюдение / Г.А. Лыскина, А.В. Тобрjak // Доктор. Ру. — 2015. — № 13. — С.39—42.
 10. Singh, S. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update / S. Singh, P. Vignesh, D. Burgner // Arch. Dis. Child. — 2015. — № 11. — С.1084—1088.
 11. Pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) levels in North Indian children with Kawasaki disease / M. Reddy, S. Singh, A. Rawat [et al.] // Rheumatol. Int. — 2016. — № 5. — [Epub ahead of print].
 12. Бехтерева, М.К. Синдром Кавасаки в практике педиатра и инфекциониста / М.К. Бехтерева // Клинико-лабораторный консилиум. — 2013. — № 1. — С.43—49.
 13. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan / R.A. Maddox, R.C. Holman, R. Uehara [et al.] // Pediatr. Int. — 2015. — № 6. — P.1116—1120.
 14. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children / R.M. Oates-Whitehead, J.H. Baumer, L. Haines [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2003. — CD004000.
 15. Oxford specialist Handbooks in Paediatrics, Paediatric Rheumatology / edited by H. Foster, P.A. Brogan. — Oxford, UK: Oxford University press, 2012. — 240 p.
 16. Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression / K. Millar, C. Manlhiot, R.S. Yeung [et al.] // Int. J. Cardiol. — 2012. — № 1. — P.9—13.
 17. Management of Kawasaki disease / D. Eleftheriou, M. Levin, D. Shingadia [et al.] // Arch. Dis. Child. — 2014. — № 1. — P.74—83.

REFERENCES

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004; 6: 1708–1733.
2. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008) digest version. *Circ J*. 2010; 9: 1989–2020.
3. Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology; Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatr Int*. 2014; 2: 135–158.
4. Lyskina GA, Vinogradova OI, Shirinskaja OG et al. Klinika, diagnostika i lechenie sindroma Kavasaki: rossijskie klinicheskie rekomendacii [The clinic, diagnosis and treatment of Kawasaki syndrome: Russian clinical guidelines]. URL: <http://www.cardio-rus.ru/doc/kawasaki.pdf>.
5. Bregel' LV, Belozerov JuM, Subbotin VM. Bolezn' Kavasaki u detej — pervye klinicheskie nabljudenija v Rossii [Kawasaki disease in children — the first clinical observations in Russia]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian messenger of perinatology and pediatrics]. 1998; 4: 25–30.
6. Bregel' LV, Belozerov JuM, Subbotin VM. Porazhenie serdca pri bolezni Kavasaki u detej [The heart lesions in Kawasaki disease in children]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian messenger of perinatology and pediatrics]. 1998; 5: 22–35.
7. Lyskina GA, Shirinskaja OG. Slizisto-kozhnyj limfonoduljarnyj sindrom (sindrom Kavasaki): Diagnostika i lechenie. [Limfonodulyarny mucocutaneous syndrome (Kawasaki syndrome): Diagnosis and treatment]. Moscow: Vidar-M. 2008: 128 p.
8. Park YW. Epidemiology of Kawasaki disease in Korea. *Korean J Pediatr*. 2008; 5: 452–456.
9. Lyskina GA, Tobrjak AV. Sindrom Kavasaki u detej, zaboлевshih v vozraste 5 let i starshe: Obzor literatury, sobstvennoe nabljudenie [Kawasaki syndrome in children infected at age 5 and older: Review of the literature, own observation]. *DoktorRu* [DoktorRu]. 2015; 13: 39–42.
10. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child*. 2015; 11: 1084–1088.
11. Reddy M, Singh S, Rawat A, Sharma A, Suri D, Rohit MK. Pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) levels in North Indian children with Kawasaki disease. *Rheumatol Int*. 2016; 5: [Epub ahead of print].
12. Behtereva MK. Sindrom Kavasaki v praktike pediatria i infekcionista [Kawasaki syndrome in pediatric and infectious disease practice]. *Kliniko-laboratornyj konsilium* [Clinical and laboratory consultation]. 2013; 1: 43–49.
13. Maddox RA, Holman RC, Uehara R, Callinan LS, Guest JL, Schonberger LB, Nakamura Y, Yashiro M, Belay ED. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int*. 2015; 6: 1116–1120.
14. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD004000.
15. Helen Foster, Paul A Brogan ed. Oxford specialist Handbooks in Paediatrics: Paediatric Rheumatology. Oxford UK: Oxford University press. 2012; 240 p.
16. Millar K, Manlhiot C, Yeung RS, Somji Z, McCrindle BW. Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression. *Int J Cardiol*. 2012; 1: 9–13.
17. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014; 1: 74–83.