

## Гемофагоцитарный синдром и аневризмы коронарных артерий у ребенка с болезнью Kawasaki

Т.П. Макарова<sup>1</sup>, Д.И. Садыкова<sup>1</sup>, Н.Н. Фирсова<sup>2</sup>, Д.Р. Сабирова<sup>1</sup>, А.А. Кучерявая<sup>2</sup>,  
Ю.С. Мельникова<sup>1</sup>, А.В. Сергина<sup>1</sup>, П.В. Сергина<sup>1</sup>, А.И. Гимадиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;  
<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Hemophagocytic syndrome and coronary artery aneurysms in a child with Kawasaki disease

T.P. Makarova<sup>1</sup>, D.I. Sadykova<sup>1</sup>, N.N. Firsova<sup>2</sup>, D.R. Sabirova<sup>1</sup>, A.A. Kucheriavaia<sup>2</sup>,  
Yu.S. Melnikova<sup>1</sup>, A.V. Sergina<sup>1</sup>, P.V. Sergina<sup>1</sup>, A.I. Gimadieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;  
<sup>2</sup>Children's Republic Clinical Hospital, Kazan, Russia

Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (синдром/болезнь Kawasaki) представляет собой остро протекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериит), развитием деструктивно пролиферативного васкулита. Наиболее тяжелыми проявлениями болезни Kawasaki служат коронарит и формирование аневризм коронарных артерий, которые могут стать потенциальной причиной развития острого коронарного синдрома у детей. В статье представлено собственное клиническое наблюдение за ребенком 7 мес с полной формой болезни Kawasaki с формированием аневризм коронарных артерий, осложненной острым коронарным и гемофагоцитарным синдромами. Синдром Kawasaki следует рассматривать у всех детей с длительной лихорадкой более 5 дней, а сочетание длительной лихорадки с 2–3 типичными признаками синдрома Kawasaki должно быть абсолютным показанием к проведению эхокардиографии с обязательной визуализацией коронарных артерий.

**Ключевые слова:** дети, синдром Kawasaki, аневризмы коронарных артерий, гемофагоцитарный синдром, острый коронарный синдром.

**Для цитирования:** Макарова Т.П., Садыкова Д.И., Фирсова Н.Н., Сабирова Д.Р., Кучерявая А.А., Мельникова Ю.С., Сергина А.В., Сергина П.В., Гимадиева А.И. Гемофагоцитарный синдром и аневризмы коронарных артерий у ребенка с болезнью Kawasaki. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2023; 68:(5): 110–118. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-110-118

Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki syndrome/disease) is an acute systemic disease characterized by a predominant lesion of medium and small arteries (arteriitis), the development of destructive proliferative vasculitis. The most serious manifestations of Kawasaki disease are coronaritis and the formation of aneurysms of the coronary arteries, which can be a potential cause of acute coronary syndrome in children. The article presents our own clinical observation of a 7-month-old child with a complete form of Kawasaki disease with the formation of aneurysms of the coronary arteries, complicated by acute coronary and hemophagocytic syndromes. Kawasaki syndrome should be considered in all children with persistent fever  $\geq 5$  days, and the combination of persistent fever with 2–3 typical features of Kawasaki syndrome should be an absolute indication for echocardiography with mandatory visualization of the coronary arteries.

**Key words:** children, Kawasaki syndrome, aneurysms of the coronary arteries, hemophagocytic syndrome, acute coronary syndrome.

**For citation:** Makarova T.P., Sadykova D.I., Firsova N.N., Sabirova D.R., Kucheryavaya A.A., Melnikova Yu.S., Sergina A.V., Sergina P.V., Gimadieva A.I. Hemophagocytic syndrome and coronary artery aneurysms in a child with Kawasaki disease. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2023; 68:(5): 110–118 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-110-118

Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (синдром/болезнь Kawasaki) представляет собой остро протекающее системное заболевание,

которое характеризуется преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериит), развитием деструктивно пролиферативного васкулита.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490  
e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 000-0002-6662-3548

Сабирова Дина Рашидовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0501-405X

Мельникова Юлия Сергеевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6633-6381

Сергина Арина Викторовна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии

Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7657-4826

Сергина Полина Викторовна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6051-5271

Гимадиева Алсу Ильхамовна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5804-9523

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Фирсова Наталья Николаевна — зав. кардиологическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9979-9964

Кучерявая Анна Александровна — врач-детский кардиолог кардиологического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-4288-3297

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Болезнь Kawasaki у детей может вызывать развитие аневризм и стенозов коронарных артерий, особенно при поздней диагностике и несвоевременном и/или неадекватном лечении [1]. Болезнь Kawasaki относится к редким заболеваниям — примерно 25 случаев на 100 тыс. детей в США. Впервые болезнь была описана Т. Kawasaki в 1967 г. в Японии, где и в настоящее время ее частота в десятки раз выше, чем в США и других странах. Подъем заболеваемости отмечается зимой и в начале весны. Болезнь поражает в основном детей младше 5 лет, причем мальчиков примерно в 1,5 раза чаще, чем девочек [2].

Этиология заболевания неизвестна. Есть много теорий, при помощи которых эксперты пытаются объяснить появление этой болезни, включая возможные генетические факторы. Однако наиболее правдоподобная причина скрыта в инфекционных и иммунопатологических механизмах [3]. В патогенезе большую роль может играть иммунная активация, что подтверждают, в частности, выявлением отложенных иммунных комплексов в пораженных тканях и развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Предполагают, что в ответ на воздействие токсина или инфекционного агента активированные Т-клетки, моноциты и макрофаги секретируют разные цитокины, которые вызывают клинические проявления болезни. В острой фазе цитокиновая стимуляция приводит к пролиферации В-клеток и индуцирует эндотелиальные клетки к экспрессии антигенов гистосовместимости II класса. Индукция ICAM-1, IL-1, TNF и IFN приводит к притоку воспалительных клеток, потенцирующих повреждение мелких и средних артерий [4].

Ранняя диагностика болезни Kawasaki важна именно с позиции предотвращения долгосрочных осложнений этого острого заболевания. Своевременной диагностике препятствует большое количество клинических «масок» (в первую очередь инфекционных), наличие нетипичных форм (представляющих при этом наибольший риск поражения коронарных сосудов), а также недостаточная настороженность врачей в отношении этого заболевания в процессе курации длительно лихорадящего ребенка. Вероятно, именно низкая информированность врачебного сообщества об основных диагностических критериях заболевания служит главной причиной гиподиагностики болезни Kawasaki [5].

Диагноз болезни Kawasaki устанавливают в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями, рекомендованными Американской ассоциацией сердца. К основным из них относят следующие: 1) лихорадка не менее 4–5 дней, которая является обязательным симптомом; 2) изменения слизистых оболочек ротовой полости (гиперемия глотки, малиновый язык; эритема, сухость и трещины губ); 3) инъекция сосудов конъюнктивы; 4) полиморфная сыпь; 5) эритема и/или отек кистей и стоп с возмож-

ным последующим шелушением кожи; 6) негнойный шейный лимфаденит [6]. Диагноз полного синдрома Kawasaki устанавливают при наличии у ребенка лихорадки длительностью не менее 5 дней и не менее 4 из 5 основных клинических симптомов. Если при эхокардиографии обнаружено поражение коронарных артерий, то для постановки диагноза достаточно трех признаков. При меньшем числе критериев в случае наличия признаков поражения сердца состояние классифицируют как неполный синдром Kawasaki [7].

Поражение сердечно-сосудистой системы может протекать в различных клинических вариантах. Наиболее типичное проявление болезни Kawasaki — поражение коронарных сосудов (коронарит) в виде их дилатации за счет изменения упругости и эластичности сосудистой стенки на фоне воспалительных процессов в ней. 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) [5]. Аневризмы коронарных артерий, считающиеся «визитной карточкой» синдрома Kawasaki, обнаруживают в среднем у 15–25% больных, не получивших лечения. При назначении терапии не позднее 7–10-го дня от начала лихорадки, включающей иммуноглобулин для внутривенного введения 2 г/кг в одной инфузии в сочетании с аспирином, риск образования аневризм снижается до 3–9% [6]. Согласно действующим рекомендациям Американской ассоциации сердца 2004 г., к мелким относят аневризмы с внутренним диаметром менее 5 мм, к средним — 5–8 мм и к гигантским — более 8 мм. Эта классификация не учитывает размеры тела пациента. Поэтому канадскими учеными была предложена новая система оценки размеров аневризм коронарных артерий, основанная на вычислении Z-баллов. По этой классификации мелкими называются аневризмы, если их диаметр находится в интервале 2,5–5,0 Z-баллов; средними — от 5,0 до 10,0 Z-баллов; гигантскими — 10,0 и более Z-баллов. Эта классификация учитывает антропометрические данные пациента и более объективно отражает степень имеющихся у него нарушений гемодинамики [8].

Аневризмы, независимо от их размера, не создают препятствия коронарному кровотоку и обычно не сопровождаются клиническими симптомами до развития гемодинамически значимых обструктивных изменений (тромбоз, стеноз). Интракоронарные тромбы в аневризмах могут не проявляться клинически в случае их пристеночного расположения и сохранения удовлетворительного коронарного кровотока [9]. Болезнь Kawasaki может привести к развитию сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, миокардита, вальвулита, перикардита

с перикардальным выпотом, разрыву коронарных артерий, приводящему к гемоперикарду и внезапной смерти. У пациентов с болезнью Kawasaki часто возникает инфаркт миокарда во сне или в состоянии покоя [10]. Наиболее частые локализации инфаркта миокарда — переднеперегородочные и нижние сегменты левого желудочка [11].

Осложнять течение болезни Kawasaki может гемофагоцитарный синдром. Согласно проведенным ранее исследованиям гемофагоцитарный синдром отмечался при длительном или рецидивирующем течении болезни Kawasaki. Механизм, с помощью которого болезнь Kawasaki запускает развитие гемофагоцитарного синдрома, полностью не изучен [12]. Гемофагоцитарный синдром — тяжелое, угрожающее жизни заболевание, которое в основном характеризуется повреждением или отсутствием активности естественных клеток-киллеров (NK) и цитотоксических Т-клеток, что приводит к неконтролируемой активации макрофагов и гиперэкспрессии цитокинов. До настоящего времени гемофагоцитарный синдром остается малоизвестным большинству педиатров и инфекционистов, вследствие чего часто не диагностируется или диагностируется поздно [13].

По данным R.K. Paliana и соавт. (2021), из 950 случаев болезни Kawasaki у детей гемофагоцитарный синдром был диагностирован у 12 (1,3%) — у 10 мальчиков и 2 девочек. Средний возраст постановки диагноза болезни Kawasaki был 4 года (от 9 мес до 7,5 года); средний интервал между началом лихорадки и постановкой диагноза болезни Kawasaki составил 11 дней (от 6 до 30 дней). Тромбоцитопения наблюдалась у 11 больных. Уровень NT-proBNP (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида) в среднем составлял 2101 пг/мл (от 164 до 75911 пг/мл). Аномалии коронарных артерий отмечены у 5 (41,7%) пациентов: в 2 случаях — дилатация левой коронарной артерии, в 2 — дилатация как левой, так и правой коронарных артерий и в 1 — дилатация правой коронарной артерии [14].

Для лабораторного подтверждения болезни Kawasaki не существует специальных тестов. В острой стадии заболевания могут отмечаться нейтрофильный лейкоцитоз, нормохромная анемия, кратковременное повышение активности трансаминаз, билирубина. Показатели острой фазы воспаления, такие как увеличение скорости оседания эритроцитов и концентрации С-реактивного белка, почти универсальны для болезни Kawasaki и обычно возвращаются к норме к 4–8-й неделе от начала заболевания; положительный прокальцитонинный тест. Характерная черта болезни — тромбоцитоз, который редко встречается на 1-й неделе заболевания, обычно появляется на 2-й неделе и достигает пика на 3-й, затем постепенно (в неосложненных случаях) возвращается к норме на 6–10-й неделе. Изменения в анализах мочи регистрируют у 30% больных

в виде небольшой протеинурии, стерильной лейкоцитурии. В ликворе возможны признаки асептического менингита с преобладанием в жидкости мононуклеарных клеток и нормальным содержанием белка и глюкозы. В ранней фазе заболевания встречается повышение в сыворотке крови концентрации сердечного тропонина [7]. Потенциальным биомаркером, который может помочь диагностировать болезнь Kawasaki, служит NT-proBNP, так как повышение его уровня коррелирует с повреждением миокарда [15].

Среди инструментальных методов обследования больных ведущая роль принадлежит эхокардиографии, которую рекомендуется проводить в острой стадии, затем через 2–3 нед и повторить через 1 мес после нормализации лабораторных показателей [16]. В случае невозможности визуализировать дистальные части коронарных артерий при помощи эхокардиографии рекомендованы компьютерная томографическая ангиография, магнитно-резонансная томография или катетеризационная коронарография [2].

Проявления, сходные с болезнью Kawasaki, имеет ряд заболеваний, сопровождаемых экзантемой и изменениями суставов: это синдромы токсического шока и «ошпаренной кожи», ювенильный ревматоидный артрит, синдром Стивенса–Джонсона, а также ряд экзантемных инфекций. При кори в отличие от болезни Kawasaki не наблюдается шелушения кожи на кистях и стопах. Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр, в 10–15% случаев сопровождается макулопапулезной сыпью, но лихорадка при нем держится обычно менее 1 нед, лабораторные данные также способствуют дифференциальной диагностике. Аденовирусная инфекция отличается выраженными проявлениями назофарингита, лихорадкой длительностью около 5 дней, при этом такой симптом, как «малиновый язык», нехарактерен. При скарлатине не встречается инъекции конъюнктив, а синдром Стивенса–Джонсона (возможный возбудитель — *Mycoplasma pneumoniae*) отличается от болезни Kawasaki наличием последовательно трансформирующихся высыпаний: макулы–папулы–везикулы и буллы, уртикарные элементы или сливная эритема с изъязвлениями и некрозом; системный ювенильный идиопатический артрит может дебютировать длительной (2 нед и более) гектической лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией и пятнистой розовой летучей сыпью в отсутствие артрита. О синдроме Стивенса–Джонсона, как и об узелковом полиартериите, следует думать у больных с подозрением на болезнь Kawasaki, которым проведено лечение адекватной дозой внутривенного иммуноглобулина без эффекта [1].

Лечение болезни Kawasaki основано на максимально раннем внутривенном введении иммуноглобулина в высокой иммуномодулирующей дозе 2 г/кг массы тела ребенка. Доказано, что введение имму-

ноглобулина в одну инфузию (не превышая при этом регламентированную скорость введения препарата) имеет преимущество перед дробным введением в течение 5 дней. Кроме того, доказано преимущество дозы 2 г/кг по сравнению с дозой 1 г/кг [17]. При введении иммуноглобулина до 10-го дня включительно шанс образования аневризм коронарных артерий уменьшается, а при введении иммуноглобулина после 10-го дня резко увеличивается — в 5,8 раза (по сравнению со всеми более ранними сроками введения) [18]. 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 дозу снижают до дезагрегантной (3–5 мг/кг/сут). Лечение в этой дозе продолжают не менее 6–8 нед и более длительным курсом у детей с коронарными аневризмами. Важно подчеркнуть, что использование ацетилсалициловой кислоты второстепенно; основным методом лечения заболевания признано раннее использование иммуноглобулина в адекватной дозе с соблюдением техники его введения [5].

**Клинический случай.** Девочка 7 мес, находившаяся на стационарном лечении в кардиологическом отделении Детской республиканской клинической больницы.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й беременности 2-х срочных родов. Масса тела при рождении 3400 г, длина тела 52 см. Физическое и психомоторное развитие по возрасту. Семейный анамнез не отягощен.

**Анамнез заболевания.** Заболела остро с фебрильной лихорадкой, заложенности носа, неустойчивого стула, конъюнктивита. Участковым педиатром выставлен диагноз «острое респираторное заболевание», назначено симптоматическое лечение. Через 3 дня на фоне сохраняющейся фебрильной лихорадки отмечено появление сухости губ, пятнистых высыпаний на теле. К терапии добавлены антигистаминные препараты.

Состояние ребенка без динамики, в связи с чем на 8-й день заболевания направлена на стационарное лечение в детскую инфекционную больницу с диагнозом: энтеровирусная инфекция (?). Во время пребывания в стационаре состояние ребенка тяжелое за счет фебрильной лихорадки, резистентной к антибактериальной терапии, поражения слизистых оболочек, кожного синдрома (рис. 1). В лабораторных анализах признаки высокой гуморальной активности (нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка, пресептина, нарастающий в динамике тромбоцитоз (до  $860 \cdot 10^9/\text{л}$  на 16-й день болезни). Исключено течение энтеровирусной, ротавирусной инфекций, инфекционного мононуклеоза, антитела класса М и G к COVID-19 не выявлены. При рентгенографии органов грудной клетки диагностирована двусторонняя пневмония. Получала инфузионную терапию, антибактериальную терапию (сульперацеф, амикацин), пентоглобин, дексаметазон 3 инъекции, симптоматическую терапию. С 20-го дня заболевания отмечено ухудшение состояния за счет нарастания интоксикации, сохраняющейся фебрильной лихорадки, присоединения геморрагического синдрома.



Рис. 1. Сыпь на коже в острой стадии Синдрома Kawasaki (20-й день болезни).  
Fig. 1. Skin rash in the acute stage of Kawasaki syndrome (day 20 of illness).

В общем анализе крови снижение уровня тромбоцитов до  $92 \cdot 10^9/\text{л}$ .

На 23-й день заболевания направлена в Детскую республиканскую клиническую больницу с диагнозом: синдром мультисистемного воспаления, геморрагический синдром, реконвалесцент двусторонней пневмонии, анемия тяжелой степени смешанной этиологии. При поступлении в реанимационное отделение состояние девочки расценено как очень тяжелое за счет интоксикации, астенизации, анемии, геморрагического и кишечного синдромов. Масса тела 8040 г, рост 74 см. В сознании, беспокойна, капризна. Мышечный тонус нормальный. Зрачки: D=S, фото-реакция живая. Большой родничок на уровне костей черепа. Кожные покровы розовые, папулезные высыпания по всему туловищу, геморрагическая сыпь на груди, в подмышечных и паховых областях (рис. 2). Видимые слизистые оболочки: выраженный хейлит, геморрагические корочки в носу, слизистые оболочки ротовой полости яркие. Тургор тканей удовлетворительный, отечность кистей, стоп, лица. Дыхание самостоятельное, проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Гемодинамика устойчивая. Живот: мягкий, безболезненный при пальпации. Печень: +2 см ниже реберной дуги. Селезенка +0,5 см. Со слов матери, мочится редко. Установлен мочевого катетер. Стул учащен, обильный, жидкий, желто-зеленого цвета с неперевавшими комочками.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови определялись анемия тяжелой степени (гемоглобин 66 г/л, эритроциты  $3,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ), нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты  $12,9 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы 77,7%), тромбоцитопения ( $39 \cdot 10^9/\text{л}$ ). В биохимическом анализе крови гипопропротеинемия (39,5 г/л), гипоальбуминемия (21,1 г/л), повышение уровня С-реактивного белка (10,878 мг/дл), печеночно-почечные пробы, прокальцитонин, маркеры кардиоцитолитического повреждения (креатинкиназа, лактатдегидрогеназа) были в пределах референсных значений. В общем анализе мочи протеинурия до 75 мг/дл. В коагуло-



**Рис. 2. Геморрагическая сыпь на груди и подмышечной области (23-й день болезни).**

**Fig. 2. Hemorrhagic rash on the chest and armpit area (23rd day of illness).**

грамме признаков гипо- и гиперкоагуляции не было. Уровень D-димера не повышен (2,47 мкг/мл). Для исключения сепсиса проведено бактериологическое исследование крови на стерильность: в крови микрофлора не обнаружена.

На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм, частота сердечных сокращений 161 в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца, нарушение процессов реполяризации. По данным эхокардиографии размеры камер сердца и толщина стенок левого желудочка в норме, сократительная способность миокарда не нарушена; перикард без особенностей. Левая коронарная артерия визуализировалась на протяжении 10 мм, расширена до 4 мм. Правая коронарная артерия визуализировалась на протяжении 17 мм, диаметр у устья 4 мм, далее на расстоянии 3 мм от устья имелось локальное расширение до 4,9 мм, дистальнее него артерия расширена до 3 мм. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено умеренное увеличение правой доли печени (88 мм) без изменений эхоструктуры.

При рентгеновской компьютерной томографии грудной клетки отмечались признаки правостороннего плеврита, множественные очаги уплотнения паренхимы с обеих сторон, характерные для вирусного генеза. По данным компьютерной томографии головного мозга геморрагических и ишемических проявлений не выявлено. При нейросонографии смещения срединных структур не выявлено, очаговые изменения в веществе мозга достоверно не визуализировались. В связи с наличием тромбоцитопении, анемии, лейкоцитоза проведено исследование пунктата костного мозга: пунктат костного мозга гипоклеточный, полиморфный, миелоидный росток расширен, созревание нейтрофилов ускорено; эритроцитарный росток сужен; мегакариоциты в достаточном количестве; данных, подтверждающих гемобластоз, не выявлено.

С учетом длительности фебрильной лихорадки до 3 нед, наличия конъюнктивита, хейлита, отечности кистей и стоп, полиморфных кожных высыпаний по всему телу, отсутствия антител к COVID-19, анемии тяжелой степени и тромбоцитопении, высоких уровней воспалительных маркеров, наличия сформировавшихся аневризм правой и левой коронарных артерий был выставлен предварительный диагноз: болезнь Kawasaki, лихорадочная стадия с формированием аневризм коронарных артерий. Тромбоцитопения. Течение гемофагоцитарного синдрома (?). Ребенку назначена терапия: внутривенный иммуноглобулин до курсовой дозы 2 г/кг, пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 20 мг/кг, 20% раствор альбумина, с заместительной целью перелита эритроцитарная масса, метронидазол, омега-3, диосмектин, энтерофурил, фуросемид по показаниям. Ацетилсалициловая кислота не назначена в связи с выраженной тромбоцитопенией.

На фоне терапии наблюдалась положительная динамика состояния: отсутствие повышения температуры тела до фебрильной, тенденция к угасанию кожного процесса; отечность кистей и стоп, проявления геморрагического синдрома разрешились. В лабораторных анализах анемия купирована (гемоглобин 111 г/л), уровень тромбоцитов нормализовался ( $195 \cdot 10^9/\text{л}$ ), уровень С-реактивного белка снизился до 1,87 мг/дл.

По стабилизации состояния на 26-й день заболевания была переведена в кардиологическое отделение. С учетом перенесенного гемофагоцитарного синдрома терапия метилпреднизолоном внутривенно продолжена со снижением дозы (10–5 мг/кг). С антиагрегантной целью назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 5 мг/кг/сут. На 28-й день болезни резкое ухудшение состояния — выраженное беспокойство, плач с последующим угнетением дыхания, сердечной деятельности и сознания, без снижения артериального давления, разлитой цианоз. Девочка экстренно переведена в реанимационное отделение в крайне тяжелом состоянии, обусловленном кардиореспираторной недостаточностью, проведена седация с последующей интубацией.

По данным лабораторного обследования отмечался тромбоцитоз ( $401 \cdot 10^9/\text{л}$ ), лейкоцитоз ( $29,7 \cdot 10^9/\text{л}$ ), повышение уровня аспартатаминотрансферазы до 107 ед/л, лактатдегидрогеназы до 830 ед/л, нарастание уровня С-реактивного белка до 7,9 мг/дл, прокальцитонина до 5,81 нг/мл, значительное повышение уровня NT-proBNP до 11160 пг/мл (норма до 125 пг/мл), тропонина I до 5,1 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл). В коагулограмме — тенденция к снижению уровня фибриногена (0,6 г/л). На электро-

кардиограмме регистрировались признаки ишемии и повреждения миокарда по переднеперегородочной, нижней и боковой стенках левого желудочка (подъем сегмента ST в отведениях I, AVL, V2–V4 до 1,0–2,0 мм с высокоамплитудным зубцом T; рис. 3). При эхокардиографии участков гипокинезии миокарда не выявлено, фракция выброса левого желудочка в норме (69%); сохранялись аневризмы коронарных артерий, тромбы в проекции коронарных артерий достоверно не визуализировались.

С учетом выявленных признаков острого коронарного синдрома назначена кардиотоническая терапия дофамином в дозе 5 мкг/кг/мин, гепаринотерапия в дозе 20 ед/кг/ч, продолжена терапия ацетилсалициловой кислотой. Принимая во внимание рецидив лихорадки, повышение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина, принято решение провести второй курс внутривенного иммуноглобулина в дозе 2 г/кг. Во время пребывания в реанимационном отделении (в течение 5 дней) получала респираторную поддержку: искусственная вентиляция легких в течение 3 дней, СРАР в течение 1 дня, далее экстубирована. Кардиотоническая терапия добутамином продолжалась со снижением дозы до 3 мкг/кг/мин с последующей отменой. На фоне терапии появилась положительная динамика: ребенок достаточно активный, температура тела нормализовалась, уртикарные высыпания на коже исчезли, проявления хейлита с уменьшением, образовались геморрагические корочки на лице и голенях (рис. 4).

На 33-й день болезни по стабилизации состояния была переведена в кардиологическое отделение для дальнейшего лечения. На 6-й неделе заболевания началось мелкопластинчатое шелушение на коже

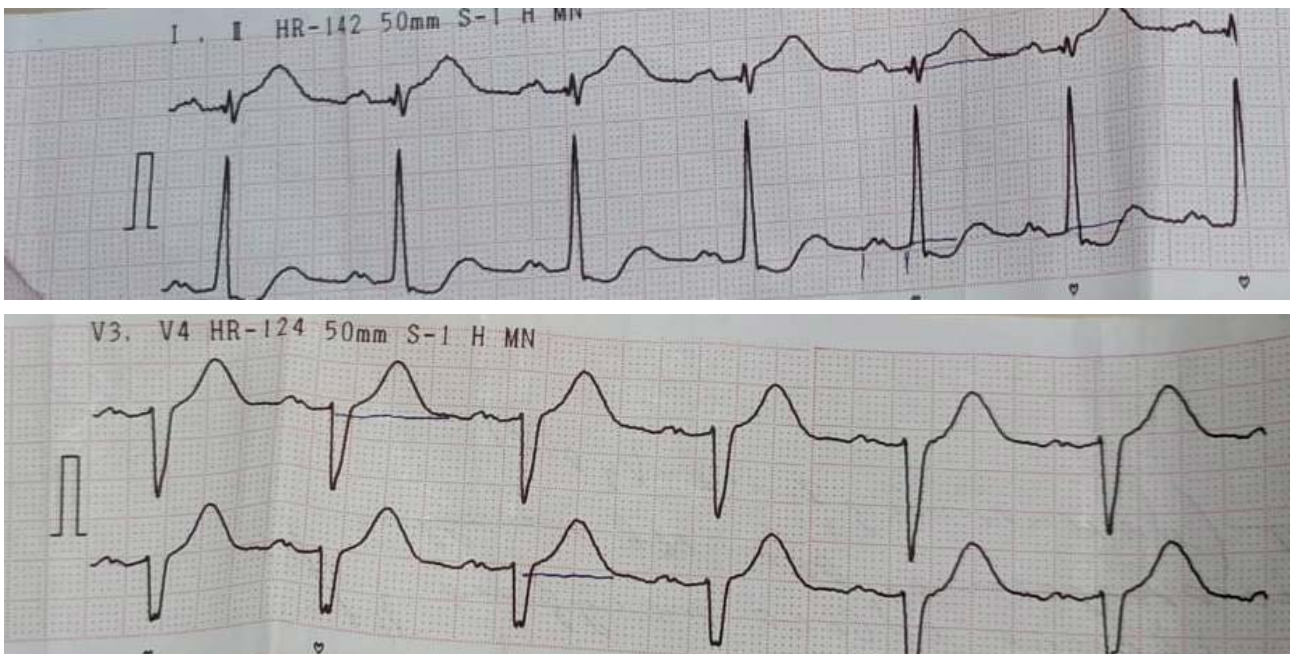


Рис. 3. Фрагмент электрокардиограммы девочки на 28-й день болезни: признаки острого коронарного синдрома.  
Fig. 3. Fragment of the electrocardiogram of the girl on the 28th day of the disease — signs of acute coronary syndrome.

**Таблица. Оценка диаметра аневризм коронарных артерий (Z-score)**

**Table. Estimation of the diameter of coronary artery aneurysms (Z-score)**

День болезни	Левая коронарная артерия (z-баллы)	Правая коронарная артерия (z-баллы)
23-й	6,75	9,92
34-й	11,14	7,9
40-й	7,04	5,88

кистей и ног. Отмечалось также появление экзематозных высыпаний на лице и правом предплечье (рис. 5). Консультирована дерматологом, выставлен диагноз: микробная экзема в стадии разрешения.

За время пребывания в стационаре на фоне терапии отмечена положительная динамика. В контрольных анализах отсутствовали признаки воспалительной активности, сохранялся тромбоцитоз ( $609 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Признаков гипо- и гиперкоагуляции не отмечалось, биохимические показатели нормализовались; снизился уровень NT-proBNP до 2994 пг/мл, нормализовался уровень тропонина I. По данным эхокардиографии на 5-й неделе болезни отмечалось снижение сократительной способности левого желудочка (фракция выброса 59%), что в сочетании с признаками диастолической дисфункции миокарда послужило основанием для назначения карведилола. В динамике сократительная способность сердца нормализовалась.

С учетом данных анамнеза, клинической картины, результатов лабораторно-инструментальных исследований был выставлен диагноз: «болезнь Kawasaki, лихорадочная стадия с формированием аневризм коронарных артерий. Острый коронарный синдром. Вторичный гемофагоцитарный синдром. Микробная экзема в стадии разрешения».

В настоящее время, по данным эхокардиографии, аневризмы коронарных артерий сохраняются (оценка диаметра аневризм коронарных артерий в Z-баллах представлена в таблице), данных, подтверждающих тромбы в коронарных артериях, нет. С учетом сформировавшихся аневризм коронарных артерий больная угрожаема по развитию ишемических поражений миокарда. На 53-й день болезни выписана в стабильном состоянии на амбулаторный этап лечения и динамического наблюдения детским кардиологом и педиатром.

**Обсуждение**

Представленное нами клиническое наблюдение демонстрирует развитие полной формы болезни Kawasaki у 7-месячной девочки. К особенностям этого случая относятся развитие острого коронарного синдрома, формирование аневризм коронарных артерий, развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома.



**Рис. 4. Геморрагические корочки на голени на 35-й день болезни.**

**Fig. 4. Hemorrhagic crusts on the lower leg on the 35th day of the disease.**



**Рис. 5. Экзематозные высыпания на лице (38-й день болезни).**

**Fig. 5. Eczematous rashes on the face (38th day of illness).**

Поздняя постановка диагноза у ребенка обусловлена ранним дебютом заболевания, развитием неполного синдрома Kawasaki в дебюте заболевания, отсутствием настороженности врачей в отношении данного диагноза при фебрильной лихорадке более 5 дней. Отсроченное введение внутривенного иммуноглобулина (позднее 10-го дня болезни) привели к формированию аневризм коронарных артерий и развитию острого коронарного синдрома, что потребовало введения кардиотоников и продолжения антикоагулянтной терапии. Отрицательная динамика течения заболевания с 20-го дня болезни в виде ухудшения состояния за счет нарастания интоксикации, сохраняющейся фебрильной лихорадки, присоединения геморрагического синдрома, развития анемии тяжелой степени и тромбоцитопении требовала исключения сепсиса, гемобластоза, гемофагоцитарного синдрома. Отрицательный результат бактериологического исследования крови, отсутствие бластов в пунктате костного мозга дали основание предположить развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома на фоне болезни Kawasaki.

Ввиду развития гемофагоцитарного синдрома у ребенка лечение проводилось внутривенным иммуноглобулином и пульсами метилпреднизолона, назначение ацетилсалициловой кислоты было отсрочено из-за выраженной тромбоцитопении. Терапия метилпреднизолоном и внутривенным иммуноглобулином эффективно контролировала активность воспаления и привела к купированию анемии и тромбоцитопении. Таким образом, своевременная диагностика такого потенциально летального состояния как вторичный гемофагоцитарный синдром привела к благоприятному исходу.

## Выводы

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Слизисто-кожный лимфодулярный синдром [Kawasaki] (синдром/болезнь Kawasaki) у детей. Клинические рекомендации, 2016; 41. [Mucocutaneous lymphonodular syndrome [Kawasaki] (Kawasaki syndrome/disease) in children. Clinical recommendations. 2016; 41 (in Russ.)] [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/СКЛНС%20\(Кавасаки\)%20дети%20СПР.v2.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/СКЛНС%20(Кавасаки)%20дети%20СПР.v2.pdf) / Ссылка активна на 03.08.2023
2. Доброванов А.Е., Дмитриев Д., Дмитриева Е.Ю., Гуштыяова Л. Трудности диагностики и лечения болезни Kawasaki у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(6): 122–128. [Dobrovanov A.E., Dmitriev D., Dmitrieva E.Yu., Gushtyavova L. Difficulties of diagnosis and treatment of Kawasaki disease in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2020; 65(6): 122–128. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–122–128
3. Генне Н.А., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. Руководство по детской ревматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 720. [Genpe N.A., Podchernyaeva N.S., Lyskina G.A. Handbook of pediatric rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2011; 720. (in Russ.)]
4. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., и др. Диагностика синдрома Kawasaki и опыт применения иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения. Педиатрическая фармакология 2014; 11(4): 97–102. [Sleptsova T.V., Alekseeva E.I., Bzarova T.M., Denisova R.V., Isaeva K.B., Chistyakova E.G. et al. Diagnosis of Kawasaki syndrome and experience in the use of normal human immunoglobulin for intravenous administration. Pediatricheskaya farmakologiya 2014; 11(4): 97–102. (in Russ.)]
5. Лутфуллин И.Я. Синдром Kawasaki: клинические алгоритмы и проблема гиподиагностики заболевания. Вестник современной клинической медицины 2016; 9(2): 52–60. [Lutfullin I.Ja. Kawasaki syndrome: clinical algorithms and the problem of underdiagnosis of the disease. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2016; 9(2): 52–60. (in Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).52–60
6. Леонтьева А.А., Ширинская О.Г., Лыскина Г.А., Подчерняева Н.С. Поражение сердца и коронарных артерий при синдроме Kawasaki. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(6): 25–31. [Leontieva A.A., Shirinskaya O.G., Lyskina G.A., Podchernyaeva N.S. Heart and coronary artery disease in Kawasaki syndrome. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2014; 59(6): 25–31. (in Russ.)]
7. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Клиническая картина, диагностика и лечение синдрома Kawasaki: известные факты и нерешенные проблемы. Вопросы современной педиатрии 2013; 12(1): 63–73. [Lyskina G.A., Shirinskaya O.G. Clinical picture, diagnosis and treatment of Kawasaki syndrome: known facts and unresolved problems. Voprosy sovremennoi pediatrii 2013; 12(1): 63–73. (in Russ.)]
8. Chubb H., Simpson J.M. The use of Z-scores in paediatric cardiology. Ann Paediatr Cardiol 2012; 5(2): 179–184. DOI: 10.4103/0974–2069.99622
9. Ширинская О.Г., Лыскина Г.А., Бокерия О.Л., Гагарина Н.В., Леонтьева А.А., Сатюкова А.С. Синдром Kawasaki с поражением сердечно-сосудистой системы: отдаленные последствия. Вопросы современной педиатрии 2013; 4: 92–103. [Shirinskaya O.G., Lyskina G.A., Bokeria O.L., Gagarina N.V., Leontieva A.A., Satyukova A.S. Kawasaki syndrome with damage to the cardiovascular system: long-term consequences. Voprosy sovremennoi pediatrii 2013; 4: 92–103. (in Russ.)]
10. Modesti A.M., Plewa M.C. Kawasaki Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537163/> / Ссылка активна на 03.08.2023.
11. Tsuda E., Hirata T., Matsuo O., Abe T., Sugiyama H., Yamada O. The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. Paediatr Cardiol 2011; 32(2):176–82. DOI: 10.1007/s00246–010–9838-y
12. Choi J.E., Kwak Y., Huh J.W., Yoo E.S., Ryu K.H., Sohn S. et al. Differentiation between incomplete Kawasaki disease and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis following Kawasaki disease using N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Korean J Pediatr 2018; 61(5): 167–173. DOI: 10.3345/kjp.2018.61.5.167
13. Мазанкова Л.Н., Родионовская С.Р., Чебуркин А.А., Самитова Э.Р., Ворожбиева Т.Э. Гемофагоцитарный синдром в практике инфекциониста. Педиатрия 2017; 96(4): 95–102. [Mazankova L.N., Rodionovskaya S.R., Cheburkin A.A., Samitova E.R., Vorobyeva T.E. Hemophagocytic syndrome in the practice of an infectious disease specialist. Pediatriya 2017; 96(4): 95–102. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2017–96–4–95–102
14. Pilia R.K., Jindal A.K., Johnson N., Prithvi A., Vignesh P., Suri D. et al. Macrophage activation syndrome in children with Kawasaki disease: an experience from a tertiary care hospital in northwest India. Rheumatology (Oxford) 2021; 60(7): 3413–3419. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa715
15. Lin K.H., Chang S.S., Yu C.W., Lin S.C., Liu S.C., Chao H.I. et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis

- sis [online]. *BMJ Open* 2015; 5: 1. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006703
16. Лукушкина Е.Ф., Костарева, Т. Ю., Азовцева И.А., Квасова М.А., Афраимович М.Г. Клинический случай диагностики болезни Kawasaki у детей. *Медицинский альманах* 2010; 2: 144–146. [Lukushkina E.F., Kostareva, T. Yu., Azovtseva I.A., Kvasova M.A., Afraimovich M.G. Clinical case of diagnosis of Kawasaki disease in children. *Meditsinskii al'manah* 2010; 2: 144–146. (in Russ.)]
17. Maddox R.A., Holman R.C., Uehara R., Callinan L.S., Guest J.L., Schonberger L.B. et al. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int* 2015; 57(6):1116–1120. DOI: 10.1111/ped.12733
18. Торбяк А.В., Ширинская О.Г., Лыскина Г.А., Леонтьева А.А., Пруцкова Е.В., Мелкумян Е.Б. Факторы риска поражения коронарных артерий при синдроме Kawasaki. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 60(5): 79–84. [Torbyak A.V., Shirinskaya O.G., Lyskina G.A., Leontieva A.A., Prutskova E.V., Melkumyan E.B. Risk factors of coronary artery damage in Kawasaki syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2015; 60(5): 79–84. (in Russ.)]

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.