

© С.Я. Волгина, 2013
УДК 616.13-002-053.2

СИНДРОМ КАВАСАКИ У ДЕТЕЙ (лекция)

СВЕТЛАНА ЯКОВЛЕВНА ВОЛГИНА, докт. мед. наук, проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань,
тел. 8-904-671-16-59, e-mail: Volgina_Svetlana@mail.ru

Реферат. В лекции отражены вопросы, касающиеся эпидемиологии, этиопатогенеза, клиники, диагностики и дифференциальной диагностики синдрома (болезни) Kawasaki у детей. Представлен диагностический алгоритм при неполном синдроме Kawasaki. Отражены лечение больных и тактика ведения пациентов, резистентных к терапии.

Ключевые слова: синдром Kawasaki, дети.

KAWASAKI SYNDROME IN CHILDREN (Clinical lecture)

SVETLANA YA. VOLGINA

Abstract. The lecture addresses issues of the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis of the syndrome (disease) Kawasaki in children. Diagnostic algorithm is presented with incomplete Kawasaki syndrome. Recognised treatment of patients, and tactics of patients resistant to therapy.

Key words: Kawasaki syndrome, children.

Синдром/болезнь Kawasaki (слизисто-кожный лимфонулярный синдром — М 30.3) — остро протекающее заболевание (системный васкулит), морфологически характеризующееся деструктивно-пролиферативным поражением преимущественно мелких и средних артерий (в том числе, коронарных сосудов) и проявляющееся наряду с этим лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов [2].

Заболевание впервые описано в Японии Tomisaku Kawasaki в 1967 г. В 1976 г. Melish и др. первыми сообщили о подобном заболевании — болезни Kawasaki (БК) в Соединенных Штатах. Первые описания клинических наблюдений БК в России появились в 1982 г.

Эпидемиология

Примерно 85—90% случаев БК регистрируется у детей младше 5 лет. В Соединенных Штатах уровень госпитализации для детей младше 5 лет (средний возраст — 1,6 года) в 2006 г. составил 20,8 случая на 100 тыс. детей. Распространенность БК среди белых американцев составляет 9,1 на 100 тыс., в странах Европы — от 3,9 до 14,7 на 100 тыс. детей первых 5 лет [15].

БК распространена преимущественно в Японии (137,7—218,6 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет), на Тайване (54,9:100 000), в Южной Корее (105:100 000). В Канаде первичная заболеваемость составила 11,3—14,7 случая на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет, в Австралии — 3,6 случая на 100 тыс., в Соединенном Королевстве — 8,1 на 100 тыс. [23, 28].

В России официальных данных о распространенности БК нет. Проведенные в Иркутской области исследования за период 1995—2009 гг. показали, что

распространенность БК в этом регионе составляет 6,6 на 100 тыс. детей [2].

Этиопатогенез

До настоящего времени причина болезни окончательно не установлена, но предполагается, что существует инфекционный возбудитель, действующий как триггер и провоцирующий развитие васкулита. В 85% случаев летальных исходов болезни Kawasaki ряд исследователей в кардиомиоцитах выявил эндотелиальные цитоплазматические включения, содержащие РНК. Они не исключают, что инфекционным агентом болезни Kawasaki является РНК-содержащий вирус, способствующий развитию болезни у генетически предрасположенных к ней лиц [20]. Установлено, что сибсы заболевших детей имеют 10—20-кратный риск развития БК, чем таковой в общей популяции [7]. В 1978 г. Kato et al. у пациентов с БК обнаружили ассоциацию антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA-Bw22J2 с развитием болезни. Установлена связь БК с функциональным полиморфизмом гена инозитол 1,4,5-трифосфата-3-киназы C (ITPKC) на плече 19q13.2 [16]. В голландской когорте Breunis et al. (2007) наблюдали ассоциацию БК с генетическими вариантами гена рецептора хемокинов кластера CCR3-CCR2-CCR5, в том числе с гаплотипами CCR2-CCR5 и CCL3L1 [7]. Taniuchi et al. (2005) показали, что генетические факторы могут влиять на развитие поражения коронарных артерий при БК. В частности, для этой категории пациентов были характерны генотипы FCG RIIIb-NA (1,2), FCG RIIa-H/R131 и FCG RIIIa-F/V158 [22].

Клинические проявления

Клиническая картина отличается циклическим течением с чередованием трех стадий (табл. 1).

Стадии синдрома Kawasaki

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 лимфоаденопатия), миокардит, выпот в полость перикарда	1—2-я нед (иногда до 4—6 нед) 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 (3—5 нед)
Выздоровление	Все клинические симптомы заболевания разрешаются, стадия длится до нормализации СОЭ	Через 6—10 нед с момента начала заболевания

Baker et al. (2009) обнаружили, что за несколько дней до начала лихорадки обычно возникают неспецифические симптомы, такие как раздражительность, рвота, снижение аппетита, кашель, диарея, ринорея, слабость, боль в животе и суставах [5].

Острая стадия начинается с внезапной лихорадки, которая длится 7—14 дней. Заболевание начинается остро с повышения температуры тела до высоких цифр (38—40°C и выше), не реагирует на антибиотики и жаропонижающие средства и может сохраняться до 3—4 нед при отсутствии лечения [30]. При соответствующей терапии она обычно прекращается через 48 ч. Наряду с лихорадкой в этой стадии могут регистрироваться [31]:

- раздражительность;
- неэкссудативные двусторонние конъюнктивиты (90%);
- передний увеит (70%);
- перианальная эритема (70%);
- эритема и отеки на руках и ногах;
- «малиновый» язык и трещины губ;
- дисфункция печени, почек, желудочно-кишечного тракта;
- миокардит и перикардит;
- увеличение лимфатических узлов (75%), как правило, один увеличенный шейный лимфатический узел размером около 1,5×1,5 см.

Следует подчеркнуть, что во время острой фазы наиболее часто поражаются кожа, слизистые оболочки, лимфатические узлы.

Лабораторные показатели возвращаются к исходному уровню через 6—10 нед после начала БК. В острую стадию отмечается увеличение СОЭ, СРБ. Повышен коэффициент миграции макрофагов, уровень интерлейкина-6. Наблюдается легкая или умеренная нормохромная анемия. Количество лейкоцитов в крови колеблется от умеренных до высоких показателей (50% пациентов имеют более 15 000 лейкоцитов/мкл) со сдвигом влево [32]. **Следует помнить, что диагноз должен быть установлен именно в острой стадии.**

После лихорадочного периода наступает *подострая стадия*, которая продолжается до 3—6 нед. Отличительными чертами этого этапа является шелушение кожи, развитие коронарных аневризм. Наблюдается высокий риск внезапной смерти. Постоянными симптомами являются раздражительность, анорексия, конъюнктивит. При рецидивировании лихорадки отмечается высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Тромбоцитоз является важным маркером. Тромбоциты повышаются на 2-й нед и продолжают расти в течение 3-й нед. Количество тромбоцитов в среднем

составляет 700 000/мкл. Тромбоцитопения связана с тяжелой ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда; реже — с диссеминированным внутрисудистым свертыванием крови. Снижались уровни сывороточного холестерина, липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина; гипоальбуминемия присутствовала и часто ассоциировалась с более тяжелым и продолжительным характером болезни.

Фаза выздоровления характеризуется полным исчезновением клинических признаков болезни. На этом этапе нормализуются лабораторные показатели (через 6—8 нед) (например, СОЭ, СРБ), большинство клинических симптомов исчезают. Через 1—2 мес после начала лихорадки могут появиться глубокие поперечные линии на ногтях (линии Beau). Маленькие аневризмы коронарных артерий (КА), как правило, проходят (в 60% случаев), однако большие могут увеличиваться вплоть до развития инфаркта миокарда. В некоторых случаях сохраняется нарушение сердечной деятельности.

Хроническая фаза имеет клиническое значение только у тех пациентов, у которых развились сердечно-сосудистые осложнения. Аневризмы, сформированные в детстве, могут разорваться в зрелом возрасте [25].

Следует помнить, что БК — это диагноз исключения, поэтому следует проводить дифференциальную диагностику с рядом инфекционных и соматических заболеваний:

- вирусные инфекции (корь, краснуха, вирусная инфекция Эпштейна—Барр, мононуклеоз, грипп А и В, аденовирусная, энтеровирусная инфекции, парвовирус В19, вирусный менингит и др.) [13];
- стрептококковая инфекция (включая скарлатину), стафилококковая инфекция, псевдотуберкулез, бактериальный шейный лимфаденит, стафилококковый или стрептококковый синдром токсического шока, стафилококковый синдромом ошпаренной кожи (болезнь Риттера);
- другие инфекции (клещевой риккетсиоз, клещевой сыпной тиф Северной Азии), пятнистая лихорадка Скалистых гор, лептоспироз, болезнь Лайма (клещевой боррелиоз);
- мультиформная эритема, дебют ювенильного ревматоидного артрита, аллергосептический синдром, острая ревматическая лихорадка, системная красная волчанка, узелковый полиартериит;
- отравление ртутью;
- лекарственная болезнь, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Различные очаговые инфекции могут имитировать БК:

- заглочный абсцесс;

- перитонзиллярный абсцесс;
- орбитальный целлюлит;
- шейный лимфаденит;
- заглочная флегмона;
- пресептальный целлюлит (флегмона века);
- мастоидит.

Согласно данным Американской Ассоциации болезней сердца БК устанавливается на основании следующих диагностических критериев [9, 18, 26]:

1. Изменения периферических отделов конечностей (91%) (хотя бы один из нижеперечисленных симптомов):

- а) эритема ладоней и подошв (80%);
- б) плотный отек тыльной поверхности кистей и стоп (67%);
- в) шелушение пальцев, начинающееся с околоногтевой области с возможным распространением на всю ладонь или стопу на 2—3-й нед заболевания, пилинг и покраснение кончиков пальцев (75%);
- г) поперечные канавки по всей длине ногтей (линии Beau).

2. Сыпь (92%) появляется в первые несколько дней болезни; часто диффузная, но может быть ограниченной (в паховой области, на нижних конечностях), полиморфная (не везикулярная!), угасает через неделю.

3. Изменения губ и ротовой полости (88%) (хотя бы один из нижеперечисленных симптомов):

- а) сухость, эритема, трещины и корочки на губах (70%);
- б) «малиновый»/«клубничный» язык с выраженными сосочками (71%);
- в) диффузная эритема слизистой полости рта или глотки (70%).

4. Двусторонняя инъекция сосудов конъюнктивы (94%): изъязвления роговицы отсутствуют, но при осмотре с помощью щелевой лампы может быть выявлен сопутствующий передний увеит.

5. Шейная лимфаденопатия (42%) — увеличение лимфатического узла более 1,5x1,5 см без нагноения; чаще всего обнаруживается односторонний, болезненный лимфоузел [17].

Существует два варианта диагноза — полный и неполный БК. Диагноз «полный синдром Кавасаки» устанавливают при наличии у ребенка лихорадки не менее 4 дней и не менее 4 из 5 основных представленных клинических симптомов. Если при ЭхоКГ выявлено поражение КА, то для постановки диагноза будет достаточно трех признаков.

При меньшем количестве критериев при наличии признаков поражения сердца состояние классифицируют как «неполный синдром Кавасаки» (10—45%) (часто встречается у детей младше года), при котором наблюдается лихорадка, не отвечающая на лечение антибиотиками, сыпь, анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, часто встречаются признаки поражения сердца и стерильная лейкоцитурия [9, 26]. Чаще по сравнению с полным СК формируются коронарные аневризмы.

Диагностический алгоритм при неполном СК

- Если у детей с лихорадкой не менее 5 дней и наличием не менее 2 основных клинических критериев СК другие клинические симптомы не противоречат СК, проводят лабораторные исследования (включая определение СОЭ, СРБ) [8].

- Если характерные лабораторные изменения не найдены, ребенку проводят повторные исследования, только если лихорадка продолжается.

- Клинические симптомы, которые противоречат СК: экссудативный конъюнктивит или фарингит, буллезная и везикулярная сыпь, генерализованная лимфаденопатия. При наличии этих симптомов необходимо подумать об альтернативном диагнозе.

- Если клинические проявления не противоречат СК и повышен уровень СРБ выше 3 мг/дл, увеличена СОЭ более 40 мм/ч, анализируют другие лабораторные данные: уровень сывороточного альбумина, трансаминаз, развернутый клинический анализ крови, анализ мочи. Дополнительные лабораторные критерии: альбумин менее 3 г/дл, анемия, повышение уровня АЛТ, тромбоцитоз после 7-го дня более 450 000, лейкоцитоз выше 12×10^9 /л, в моче — пиурия. Если обнаружены характерные для СК лабораторные изменения, назначают ЭхоКГ и начинают лечение до получения результатов.

- Если указанные лабораторные показатели не изменены, лечение назначают только при обнаружении характерных изменений при ЭхоКГ. ЭхоКГ-признаки учитывают как положительные, если присутствует хотя бы 1 из 3 перечисленных ниже вариантов: а) диаметр ЛКА или ПКА более 2,5 стандартных отклонений; б) выявляются аневризмы коронарных артерий; в) присутствует больше 3 вероятных признаков, включая периваскулярное повышение эхогенности, неравномерный просвет КА, снижение функции левого желудочка, патологическую, митральную регургитацию, перикардальный выпот или диаметр ЛКА или ПКА равный 2—2,5 стандартным отклонениям.

- Если по результатам клинического обследования лечение не показано, продолжают тщательное наблюдение за больным, при необходимости повторяют лабораторные исследования.

Другие проявления. Помимо симптомов, которые относятся к основным диагностическим критериям, могут встречаться и другие симптомы, не противоречащие диагнозу СК [1]. Многие дети крайне раздражительные (95%), вялые (33%). Поражение ЦНС проявляется асептическим менингитом (50%), иногда встречается мозговые инфаркты, обычно бессимптомные. Нарушения ЖКТ (40—60%) характеризуются диареей, рвотой, болями в животе (33%). Может наблюдаться увеличение печени. Гепатомегалия может сочетаться с желтухой (у 10%). Артралгии или полиартрит мелких суставов кистей и стоп, с последующим поражением коленных и голеностопных суставов (15—50%). Поражение мочевыделительной системы (30%) проявляется кратковременной стерильной лейкоцитурией. Есть данные о возможном развитии интерстициального нефрита [14, 19]. Редкие проявления — отек яичек, легочные инфильтраты, плевральный выпот, средний отит, гемофагоцитарный синдром, нейробластома [3, 4], атеросклероз [11], острый колит [27].

Поражение сердечно-сосудистой системы

Патологические изменения сердечно-сосудистой системы встречаются в 50% случаев. В острой стадии в патологический процесс могут быть вовлечены миокард, эндокард, клапанный аппарат, перикард и КА. Клинически это проявляется тахикардией, аритмией, ритмом галопа, появлением сердечных шумов, обусловленных митральной, трикуспидальной или аортальной регургитацией. При миокардите или ишемическом поражении может развиваться сердечная недостаточность,

вплоть до синдрома низкого сердечного выброса или кардиогенного шока на фоне значительного снижения сократимости миокарда.

Поражение клапанного аппарата (вальвулит, дисфункция подклапанного аппарата) встречается в острой стадии синдрома Кавасаки. Поражаются преимущественно митральный, реже — аортальный клапан. Патологическая митральная регургитация в острую фазу болезни чаще обусловлена преходящей ишемической дисфункцией папиллярных мышц или дилатацией полости левого желудочка при миокардите, реже — инфарктом миокарда или вальвулитом. Чаще регургитация выражена умеренно и быстро исчезает, крайне редко формируются клапанные пороки. Необходимо отличать патологическую регургитацию на клапанах от физиологической.

В острой стадии СК возможен **перикардит**, который проявляется наличием небольшого количества выпота в полости перикарда. Изменения оболочек сердца сопровождают острую фазу болезни и обычно имеют положительную динамику по мере улучшения состояния больного и выздоровления

Поражение коронарной артерии (КА) — наиболее характерное проявление СК, являющееся важным диагностическим признаком болезни. Нередко, особенно при неполном синдроме, именно обнаружение аневризм КА позволяет распознать эту болезнь. Аневризмы КА возникают у 25% детей, не получивших адекватной терапии [12].

Эхографически в первые дни заболевания (в среднем с 5-го дня болезни) можно выявить такие признаки **коронарита**, как повышение эхогенности и утолщение стенок артерий, периваскулярное повышение эхогенности, расширение, неравномерный просвет, неровность внутреннего контура, извитость КА [24]. В дальнейшем возможно постепенное исчезновение описанных изменений или появление аневризм КА. Возможно **поражение некоронарных артерий**.

Выделяют следующие факторы риска для развития аневризм:

- повышение температуры свыше 16 дней;
- рецидив лихорадки (не менее чем через 48 ч);
- мужской пол;
- кардиомегалия;
- возраст пациента младше одного года;
- гематокрит менее 35%;
- тромбоцитопения (ниже 350 000/мкл);
- повышенный уровень СРБ;
- альбумин ниже 3,5 г/дл;
- количество лейкоцитов более 12 000/мкл.

Лечение

Основным методом лечения является сочетание иммуноглобулина для внутривенного введения (ИГВВ) и ацетилсалициловой кислоты. Для лечения СК используют стандартные или обогащенные IgM ИГВВ, которые приводят к быстрому (через 1—2 сут после введения) снижению высокой температуры, улучшению самочувствия и сокращению периода нормализации лабораторных показателей воспалительной активности. Применение ИГВВ в первые 10 дней болезни снижает риск повреждения коронарных артерий в 5 и более раз, а летальных исходов — более чем в 4 раза. Однако необходимо подчеркнуть, что даже при лечении высокими дозами ИГВВ в первые 10 дней болезни у 25% больных развивается кратковременная дилатация коронарных артерий, у 3—9% детей об-

разуются коронарные аневризмы, у 1% — гигантские аневризмы. Доказано, что введение ИГВВ в дозе 2 г/кг однократно более эффективно предупреждает формирование коронарных аневризм, чем ежедневное использование иммуноглобулина по 0,4 г/кг в течение 5 дней. ИГВВ назначают и после 10-го дня болезни детям, у которых ранее диагноз не был поставлен, если у них продолжается лихорадка или обнаружены коронарные аневризмы и сохраняются показатели системного воспаления — увеличение СОЭ или СРБ.

Лечение больных, резистентных к терапии. Примерно 10—20% больных, несмотря на лечение ИГВВ, вновь имеют лихорадку. В этом случае проводится повторная инфузия ИГВВ 2 г/кг. Изучается эффективность использования инфликсимаба (ремикейда) (ингибитор ФНО- α) в дозе 5 мг/кг, который был также эффективен у пациентов, которые не ответили на первую дозу ИГВВ [21].

Есть сообщения о том, что у некоторых больных, резистентных к ИГВВ, возможно использование пульс-терапии глюкокортикоидами (метилпреднизолоном) в дозе 30 мг/кг в течение 2—3 ч один раз в день в течение 1—3 дней. До получения результатов многоцентровых контролируемых испытаний рекомендуют ограничительно применять глюкокортикоиды у детей, у которых 2 и более инфузии ИГВВ и инфузия инфликсимаба были неэффективны. Есть сообщения о применении циклоспорина и использовании плазмафереза для лечения ИГВВ-резистентных пациентов [10].

Ацетилсалициловая кислота оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее и антиагрегантное действие. В острой стадии болезни аспирин назначают 4 раза в день в суточной дозе 30—100 мг/кг. В США более приняты высокие начальные дозы аспирина (80—100 мг/кг/день в 4 приема), в Японии используют средние дозы (30—50 мг/кг/день), опасаясь гепатотоксического эффекта. В то же время проведено исследование, показавшее, что поражение коронарных артерий зависит от дозы ИГВВ и не зависит от величины упомянутых выше доз ацетилсалициловой кислоты.

Дозу аспирина снижают после того, как ребенок перестает лихорадить, т.е. через 48—72 ч. В дальнейшем высокие дозы аспирина заменяют на низкие (3—5 мг/кг/сут) и продолжают лечение в случае отсутствия коронарных изменений в течение 6—8 нед после дебюта болезни, а у детей с коронарными аневризмами — длительно, до их исчезновения. В этом случае пациенты должны вакцинироваться против гриппа (ветряной оспы). У детей с аллергией на аспирин можно использовать клопидогрель (Plavix). Антикоагулянты, такие как варфарин и гепарин с низким молекулярным весом, применяются у больных с большими аневризмами, у которых имеется высокий риск тромбоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Брегель, Л.В.* Болезнь Кавасаки у детей — первые клинические наблюдения в России / Л.В. Брегель, Ю.М. Белозеров, В.М. Субботин // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 1998. — № 4. — С. 25—30.
2. *Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки: клинические рекомендации / Г.А. Лыскина, О.И. Виноградова, О.Г. Ширинская [и др.].* — М., 2011. — 57 с.
3. *Alav, S.* Concurrent Adrenal Neuroblastoma and Kawasaki Disease: A Report of a Rare Case / S. Alav, A. Fahimzad, F. Jadhali [et al.] // *Case Reports in Pediatrics.* — 2013. — Vol. Article ID 931703. — URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/931703>.

4. *Arnaldi, G.* Adrenal incidentaloma / G. Arnaldi, M. Boscaro // Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2012. — Vol. 26, № 1. — P.405—419.
5. *Baker, A.L.* Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease / A.L. Baker, M. Lu, L.L. Minich [et al.] // J. Pediatr. — 2009. — Vol. 154, № 4. — P.592—595.
6. *Banks, L.* Factors associated with low moderate-to-vigorous physical activity levels in pediatric patients with Kawasaki disease / L. Banks, Y.T. Lin, N. Chahal [et al.] // Clin. Pediatr. — 2012. — Vol. 51, № 9. — P.828—834.
7. *Breunis, W.B.* Polymorphisms in chemokine receptor genes and susceptibility to Kawasaki disease / W.B. Breunis, M.H. Biezeveld, J. Geissler [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2007. — Vol. 150, № 1. — P.83—90.
8. *Broussard, A.P.* Atypical Kawasaki Disease in an 11-Year-Old Boy / A.P. Broussard, A. Lum, E. Lum // Consultant For Pediatricians. — 2013. — Vol. 12, № 2. — P.81—82.
9. *Burns, J.C.* Finding Kawasaki disease / J.C. Burns // Ann. Pediatr. Card [serial online]. — Vol. 5. — P.133—134 (Available from: <http://www.annalspc.com/text.asp?2012/5/2/133/99> 613).
10. *Chen, S.* Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis / S. Chen, Y. Dong, Y. Yin [et al.] // Heart. — 2013. — Vol. 99. — P.76—82.
11. *Chen, S.* Marked acceleration of atherosclerosis after lactobacillus casei-induced coronary arteritis in a mouse model of Kawasaki disease / S. Chen, Y. Lee, T.R. Crother [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. — 2012. — Vol. 32, № 1. — P.60—71.
12. *El-Segaier, M.* Intracoronary thrombus in an infant with Kawasaki disease and giant coronary aneurysm / M. El-Segaier, M.O. Galal // Acta Paediatrica. — 2013. — № 2. — DOI: 10.1111/apa.12177.
13. *Jaggi, P.* Human Adenovirus Infection in Kawasaki Disease: A Confounding Bystander? / P. Jaggi, A.E. Kajon, A. Mejias [et al.] // Clinical. Infectious Diseases. — 2012. — DOI: 10.1093/cid/cis 807.
14. *Henderson, D.* Kawasaki Disease Diagnosed by Urine Proteins? / D. Henderson; Medscape Medical News. December 26, 2012. — Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/776728>. Accessed January 8, 2013.
15. *Huang, S.K.* Epidemiology of Kawasaki Disease: Prevalence from National Database and Future Trends Projection by System Dynamics Modeling / S.K. Huang, M.T. Lin, H.C. Chen [et al.] // J.Pediatr. — 2013.
16. *Kato, S.* HLA antigens in Kawasaki disease / S. Kato, M. Kimura, K. Tsuji [et al.] // Pediatrics. — 1978. — Vol. 61, № 2. — P.252—255.
17. *Kanegaye, J.T.* Lymph-Node-First Presentation of Kawasaki Disease Compared with Bacterial Cervical Adenitis and Typical Kawasaki Disease / J.T. Kanegaye, E. Van Cott, A.H. Tremoulet [et al.] // J. Pediatr. — 2013 — Vol. 7.
18. *Kawasaki, T.* Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children / T. Kawasaki // Arerugi. — 1967. — Vol. 16, № 3. — P.178—222.
19. *Kentsis, A.* Urine proteomics for discovery of improved diagnostic markers of Kawasaki disease / A. Kentsis, A. Shulman, S. Ahmed [et al.] // EMBO Mol. Med. — 2012.
20. *Rowley, A.H.* Pathogenesis and management of Kawasaki disease / A.H. Rowley, S.T. Shulman // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. — 2010. — Vol. 8, № 2. — P.197—203.
21. *Salguero, J.S.* Refractory Kawasaki disease with coronary aneurysms treated with infliximab / J.S. Salguero, D.G. Durán, C.S. Peracaula [et al.] // An. Pediatr. (Barc). — 2010. — Vol. 73, № 5. — P.268—271.
22. *Taniuchi, S.* Polymorphism of Fc gamma RIIa may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease / S. Taniuchi, M. Masuda, M. Teraguchi [et al.] // J. Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 25, № 4. — P.309—313.
23. *Lee, E.J.* Epidemiology of Kawasaki disease in infants 3 months of age and younger / E.J. Lee, Y.W. Park, Y.M. Hong // Journal of Pediatrics. — 2012. — Vol. 55, № 2. — P.202—205.
24. *Lega, J.C.* Extracoronary echocardiographic findings as predictors of coronary artery lesions in the initial phase of Kawasaki disease / J.C. Lega, A. Bozio, R. Cimaz [et al.] // Arch. Dis. Child. — 2013; 98:97-102 doi:10.1136/archdischild-2011-301256.
25. *Lin, Y.T.* Repeated systematic surveillance of Kawasaki disease in Ontario from 1995 to 2006 / Y.T. Lin, C. Manlhiot, J.C. Ching [et al.] // Pediatr. Int. — 2010. — Vol. 52, № 5. — P.699—706.
26. *Manlhiot, C.* Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin / C. Manlhiot, E. Christie, B.W. McCrindle [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2011 [Medline].
27. *Miyahara, M.* Kawasaki disease resembling acute colitis / M. Miyahara, M. Hirayama // B.M.J. Case Reports 2013; doi:10.1136/bcr-2012-007384.
28. *Nakamura, Y.* Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009—2010 nationwide survey / Y. Nakamura, M. Yashiro, R. Uehara [et al.] // Journal of Epidemiology. — 2012. — Vol. 22, № 3. — P.216—221.
29. *Navaeifar, M.R.* Intravenous Immunoglobulin Resistant Kawasaki Disease / M.R. Navaeifar, M.S. Rezaei // J.P.R. — 2013. — Vol. 1, № 1. — P.44—52.
30. *Nomura, Y.* A severe form of Kawasaki disease presenting with only fever and cervical lymphadenopathy at admission / Y. Nomura, M. Arata, C. Koriyama [et al.] // J. Pediatr. — 2010. — Vol. 156, № 5. — P.786—791.
31. *Patel, A.* Fischer and Ermias D Belay Evaluation of clinical characteristics of Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities among children in Denmark / A. Patel, R.C. Holman, L. Callinan [et al.] // 21 Jan/ 2013 | DOI: 10.1111/apa.12142.
32. *Printz, B.F.* Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease / B.F. Printz, L.A. Sleeper, J.W. Newburger [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 57, № 1. — P.86—92.

REFERENCES

1. *Bregel', L.V.* Bolezn' Kavasaki u detei — pervye klinicheskie nablyudeniya v Rossii / L.V. Bregel', Yu.M. Belozerov, V.M. Subbotin // Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. — 1998. — № 4. — S.25—30.
2. *Klinika, diagnostika i lechenie sindroma Kavasaki: klinicheskie rekomendacii / G.A. Lyskina, O.I. Vinogradova, O.G. Shirinskaya [i dr.]. — M., 2011. — 57 s.*
3. *Alav, S.* Concurrent Adrenal Neuroblastoma and Kawasaki Disease: A Report of a Rare Case / S. Alav, A. Fahimzad, F. Jadali [et al.] // Case Reports in Pediatrics. — 2013. — Vol. Article ID 931703. — URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/931703>.
4. *Arnaldi, G.* Adrenal incidentaloma / G. Arnaldi, M. Boscaro // Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2012. — Vol. 26, № 1. — P.405—419.
5. *Baker, A.L.* Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease / A.L. Baker, M. Lu, L.L. Minich [et al.] // J. Pediatr. — 2009. — Vol. 154, № 4. — P.592—595.
6. *Banks, L.* Factors associated with low moderate-to-vigorous physical activity levels in pediatric patients with Kawasaki disease / L. Banks, Y.T. Lin, N. Chahal [et al.] // Clin. Pediatr. — 2012. — Vol. 51, № 9. — P.828—834.
7. *Breunis, W.B.* Polymorphisms in chemokine receptor genes and susceptibility to Kawasaki disease / W.B. Breunis, M.H. Biezeveld, J. Geissler [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 2007. — Vol. 150, № 1. — P.83—90.
8. *Broussard, A.P.* Atypical Kawasaki Disease in an 11-Year-Old Boy / A.P. Broussard, A. Lum, E. Lum // Consultant For Pediatricians. — 2013. — Vol. 12, № 2. — P.81—82.
9. *Burns, J.C.* Finding Kawasaki disease / J.C. Burns // Ann. Pediatr. Card [serial online]. — Vol. 5. — P.133—134 (Available from: <http://www.annalspc.com/text.asp?2012/5/2/133/99> 613).
10. *Chen, S.* Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease:

- a meta-analysis / S. Chen, Y. Dong, Y. Yin [et al.] // Heart. — 2013. — Vol. 99. — P.76—82.
11. *Chen, S.* Marked acceleration of atherosclerosis after lactobacillus casei-induced coronary arteritis in a mouse model of Kawasaki disease / S. Chen, Y. Lee, T.R. Crother [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. — 2012. — Vol. 32, № 1. — P.60—71.
 12. *El-Segaier, M.* Intracoronary thrombus in an infant with Kawasaki disease and giant coronary aneurysm / M. El-Segaier, M.O. Galal // Acta Paediatrica. — 2013. — № 2. — DOI: 10.1111/apa.12177.
 13. *Jaggi, P.* Human Adenovirus Infection in Kawasaki Disease: A Confounding Bystander? / P. Jaggi, A.E. Kajon, A. Mejias [et al.] // Clinical. Infectious Diseases. — 2012. — DOI: 10.1093/cid/cis 807.
 14. *Henderson, D.* Kawasaki Disease Diagnosed by Urine Proteins? / D. Henderson; Medscape Medical News. December 26, 2012. — Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/776728>. Accessed January 8, 2013.
 15. *Huang, S.K.* Epidemiology of Kawasaki Disease: Prevalence from National Database and Future Trends Projection by System Dynamics Modeling / S.K. Huang, M.T. Lin, H.C. Chen [et al.] // J.Pediatr. — 2013.
 16. *Kato, S.* HLA antigens in Kawasaki disease / S. Kato, M. Kimura, K. Tsuji [et al.] // Pediatrics. — 1978. — Vol. 61, № 2. — P.252—255.
 17. *Kanegaye, J.T.* Lymph-Node-First Presentation of Kawasaki Disease Compared with Bacterial Cervical Adenitis and Typical Kawasaki Disease / J.T. Kanegaye, E. Van Cott, A.H. Tremoulet [et al.] // J. Pediatr. — 2013 — Vol. 7.
 18. *Kawasaki, T.* Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children / T. Kawasaki // Arerugi. — 1967. — Vol. 16, № 3. — P.178—222.
 19. *Kentsis, A.* Urine proteomics for discovery of improved diagnostic markers of Kawasaki disease / A. Kentsis, A. Shulman, S. Ahmed [et al.] // EMBO Mol. Med. — 2012.
 20. *Rowley, A.H.* Pathogenesis and management of Kawasaki disease / A.H. Rowley, S.T. Shulman // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. — 2010. — Vol. 8, № 2. — P.197—203.
 21. *Salguero, J.S.* Refractory Kawasaki disease with coronary aneurysms treated with infliximab / J.S. Salguero, D.G. Durán, C.S. Peracaula [et al.] // An. Pediatr. (Barc). — 2010. — Vol. 73, № 5. — P.268—271.
 22. *Taniuchi, S.* Polymorphism of Fc gamma RIIa may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease / S. Taniuchi, M. Masuda, M. Teraguchi [et al.] // J. Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 25, № 4. — P.309—313.
 23. *Lee, E.J.* Epidemiology of Kawasaki disease in infants 3 months of age and younger / E.J. Lee, Y.W. Park, Y.M. Hong // Journal of Pediatrics. — 2012. — Vol. 55, № 2. — P.202—205.
 24. *Lega, J.C.* Extracoronary echocardiographic findings as predictors of coronary artery lesions in the initial phase of Kawasaki disease / J.C. Lega, A. Bozio, R. Cimaz [et al.] // Arch. Dis. Child. — 2013; 98:97-102 doi:10.1136/archdischild-2011-301256.
 25. *Lin, Y.T.* Repeated systematic surveillance of Kawasaki disease in Ontario from 1995 to 2006 / Y.T. Lin, C. Manlhiot, J.C. Ching [et al.] // Pediatr. Int. — 2010. — Vol. 52, № 5. — P.699—706.
 26. *Manlhiot, C.* Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin / C. Manlhiot, E. Christie, B.W. McCrindle [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2011 [Medline].
 27. *Miyahara, M.* Kawasaki disease resembling acute colitis / M. Miyahara, M. Hirayama // B.M.J. Case Reports 2013; doi:10.1136/bcr-2012-007384.
 28. *Nakamura, Y.* Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009—2010 nationwide survey / Y. Nakamura, M. Yashiro, R. Uehara [et al.] // Journal of Epidemiology. — 2012. — Vol. 22, № 3. — P.216—221.
 29. *Navaeifar, M.R.* Intravenous Immunoglobulin Resistant Kawasaki Disease / M.R. Navaeifar, M.S. Rezaei // J.P.R. — 2013. — Vol. 1, № 1. — P.44—52.
 30. *Nomura, Y.* A severe form of Kawasaki disease presenting with only fever and cervical lymphadenopathy at admission / Y. Nomura, M. Arata, C. Koriyama [et al.] // J. Pediatr. — 2010. — Vol. 156, № 5. — P.786—791.
 31. *Patel, A.* Fischer and Ermias D Belay Evaluation of clinical characteristics of Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities among children in Denmark / A. Patel, R.C. Holman, L. Callinan [et al.] // 21 Jan/ 2013 | DOI: 10.1111/apa.12142.
 32. *Printz, B.F.* Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease / B.F. Printz, L.A. Sleeper, J.W. Newburger [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2011. — Vol. 57, № 1. — P.86—92.