

УДК 616.13-002-036-053.2-07:616.155.02

**О.І. Дорош^{1,2}, М.Р. Шеремет¹, В.П. Євтух^{2,3}, О.М. Очеретна¹,
Л.Я. Дубей², Т.В. Бурак¹**

Складність діагностики рефрактерної хвороби Кавасакі під «маскою» гемобластозу: клінічний випадок із досвіду гематолога

¹КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

³Центр медичних інновацій «NOVO», м. Львів, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 1(137): 111-123. doi: 10.15574/SP.2024.137.111

For citation: Dorosh OI, Sheremet MR, Yevtukh VP, Ocheretna OM, Dubey LY, Burak TV. (2024). Difficulty in diagnosing refractory Kawasaki disease under the «mask» of hemoblastosis: a clinical case from the experience of a hematologist. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(137): 111-123. doi: 10.15574/SP.2024.137.111.

Хвороба Кавасакі (ХК) — це гострий системний васкуліт, який є найпоширенішою причиною набутих вад серця в дітей віком до 5 років із гіпертермією. Діагностика ХК є клінічною проблемою, враховуючи широкий спектр її проявів і схожість із багатьма вірусними та бактеріальними захворюваннями.

Мета — описати клінічний випадок рефрактерної ХК у тримісячної дівчинки з акцентуванням на важливості ехокардіографії та коронарографії для остаточної верифікації хвороби, а також на терміновому початку лікування за мінімальної підозри щодо її наявності.

Клінічний випадок. Повідомлено про складну діагностику рефрактерної форми ХК у тримісячної пацієнтки. Захворювання дебютувало гіпертермією, ентероколітом, обструктивним бронхітом, гепатолієнальним синдромом. Прояви екзантеми на шкірі розцінено первинно як алергічний дерматит унаслідок застосування антибіотика цефалоспоринового ряду. Запідозрено мультисистемний запальний синдром, асоційований з інфекцією SARS-CoV-2. Після застосування імуносупресивної терапії мегадозами дексаметазону та внутрішньовенним людським імуноглобуліном у дозі 2 г/кг/добу впродовж 3 діб досягнуто клінічного поліпшення. Згодом у гемограмі відзначено наростання гіперлейкоцитозу нейтрофільного характеру до появи бластних клітин, гіпертромбоцитоз та анемію тяжкого ступеня. Виконано диференціацію між лейкомоїдною реакцією, дебютом мієлопроліферативного захворювання, ювенільною мієломоноцитарною лейкемією. На тлі стрімкого зменшення числа лейкоцитів у дівчинки відновилися гіпертермія, мігруючий інтермітуючий макулопапульозний висип, набряк стоп. Лабораторно виявлено тромбоцитоз, підвищення гострофазових показників. За результатами ехокардіографії виявлено розширення лівого шлуночка, незначну кількість надлишкової рідини в перикарді, дилатацію лівої коронарної артерії рівномірно до біфуркації. На комп'ютерній томографії візуалізовано гігантські аневризми коронарних артерій, що дало змогу діагностувати ХК.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Кавасакі, лейкомоїдна реакція, аневризми коронарних артерій, діти.

Difficulty in diagnosing refractory Kawasaki disease under the «mask» of hemoblastosis: a clinical case from the experience of a hematologist

O.I. Dorosh^{1,2}, M.R. Sheremet¹, V.P. Yevtukh³, O.M. Ocheretna¹, L.Ya. Dubey², T.V. Burak¹

¹CNCE of LRC «Western Ukrainian Specialized Pediatric Medical Centre», Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

³Center for Medical Innovations NOVO, Lviv, Ukraine

Kawasaki disease (KD) is an acute systemic vasculitis that is the most common cause of acquired heart disease in children under 5 years of age with hyperthermia. Diagnosis of KD is a clinical challenge, given the wide range of clinical manifestations and similarities with many viral and bacterial diseases.

Purpose — to describe a clinical case of refractory KD in a three-month-old girl with an emphasis on the importance of echocardiography and coronary angiography for the final verification of the disease, urgent initiation of treatment with minimal suspicion of KD.

Clinical case. The article reports on a three-month-old patient with a difficult diagnosis of refractory form of KD. The disease debuted with hyperthermia, enterocolitis, obstructive bronchitis, and hepatoliver syndrome. The manifestations of skin exanthema were initially considered as an allergic dermatitis to the use of a cephalosporin antibiotic. Multisystemic inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection was suspected. After the use of immunosuppressive therapy with mega-doses of dexamethasone and intravenous human immunoglobulin 2 g/kg/day for 3 days, clinical improvement was achieved. Subsequently, the haemogram showed an increase in neutrophilic hyperleukocytosis to the appearance of blast cells, hyperthrombocytosis and severe anaemia. A differentiation was made between a leukemic reaction, the debut of myeloproliferative disease, juvenile myelomonocytic leukaemia. Against the background of a rapid decrease in the number of leukocytes, the girl developed hyperthermia, migratory intermittent maculopapular rash, and foots edema. Laboratory findings included thrombocytosis and an increase in acute-phase parameters. Echocardiography revealed left ventricular dilation, a small amount of excess fluid in the pericardium, dilatation of the left coronary artery evenly to the bifurcation. Computed tomography revealed giant coronary artery aneurysms, which gave grounds to diagnose KD.

The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the parents of child was obtained for the study.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: Kawasaki disease, leukaemic reaction, coronary artery aneurysms, children.

Вступ

Хвороба Кавасакі (ХК) — це гострий системний васкуліт, який найчастіше ускладнюється аневризмами коронарних артерій, тромботичною оклюзією та інфарктом міокарда, що можуть стати фатальними [53]. Переважно патологія трапляється в дітей раннього віку. Найчастіше хворіють на ХК діти віком до 5 років (~85%), значно рідше пацієнти віком до 3 місяців або від 5 років [10,13,22]. Хвороба починається раптово. Типовими симптомами є лихоманка, яка триває понад 5 діб і не реагує на жарознижувальні та антибіотикотерапію, екзантема, лімфаденопатія, гіперемія кон'юнктиви, гіперемія слизової оболонки ротоглотки та зміни кінцівок. Етіологія ХК не визначена [53]. Є підозра, що хвороба провокується інфекційними агентами [2]. В анамнезі пацієнта часто наявні нещодавні інфекції верхніх дихальних шляхів. Хвороба поширена в усьому світі, але частіше трапляється в Японії, де хворіють до 94 дітей на 100 тис. У європейців захворюваність становить 6–10 на 100 тис. дітей віком до 5 років [13,53,71]. Хлопчики хворіють у 1,5 раза частіше за дівчаток [78]. Інколи складно відрізнити ХК від інших гарячкових станів, у тому числі інфекційної етіології, які можуть мати схожі клінічні ознаки або виникати одночасно [16], що призводить до затримки лікування та розвитку тяжких загрозливих ускладнень [3,57]. Нами акцентується увага на диференційній діагностиці ХК з урахуванням усіх клінічних ознак, які часто не враховуються лікарями різних спеціальностей.

Мета дослідження — описати клінічний випадок рефракторної ХК у тримісячної дівчинки з акцентуванням на важливості ехокардіографії (ЕхоКГ) та коронарографії для остаточної верифікації хвороби, а також на терміновому початку лікування за мінімальної підозри щодо її наявності.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Від батьків пацієнтки отримано інформовану згоду на публікацію цього звіту про випадок і будь-яких супровідних зображень.

Клінічний випадок

Тримісячна дівчинка госпіталізована до відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр» (КНП ЛОР

ЗУСДМЦ) 09.07.2022 із підозрою на лейкемію. У дитини, за скаргами матері, були гарячка, млявість, втрата апетиту, зміни в аналізі крові. Дівчинка народилася від I нормальної доношеної вагітності, I неускладнених пологів, із масою тіла 3650 г, вигодовування проводили збалансованими сумішами. На 4-му місяці вагітності матір перехворіла на COVID-19, що лабораторно підтверджено. З анамнезу відомо, що з 29.06.2022 у дитини з'явилися неспокій, втрата апетиту, спочатку — підвищення температури до субфебрильних цифр, згодом — увечері гіпертермія на рівні 39,4°C, яка не знижувалася за допомогою антипіретиків, з приводу чого тієї самої доби дівчинку госпіталізовано до лікарні Святого Миколая м. Львова.

Клінічно виявлено збільшення печінки (+3,0 см із-під краю реберної дуги) та селезінки (+1,5 см із-під краю реберної дуги), гіперемію зіву, пронос. У загальному аналізі крові (ЗАК) визначено: еритроцити (Ер) — $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін (Гб) — 98 г/л, кольоровий показник (кп) — 0,98, лейкоцити (Ле) — $10,8 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарна формула: еозинофільні (е) — 2%, паличкоядерні (п) — 10%, сегментоядерні (с) — 56%, лімфоцити (л) — 26%, моноцити (м) — 6%, тромбоцити (Тр) — $210 \times 10^9/\text{л}$, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) — 50 мм/год. У біохімічному аналізі крові (БАК) виявлено: загальний білірубін (ЗБіл) — 21,46 мкмоль/л, аланінамінотрансферазу (АЛТ) — 98,7 МО/л, аспартатамінотрансферазу (АСТ) — 115,6 МО/л, С-реактивний протеїн (СРП) — 96 мг/л, прокальцитонін — 0,28 нг/мл, D-димер — 4,78 мг/л (норма — 0–0,5), калій (К) — 5,5 ммоль/л, знижений натрій (Na) — 127,0 ммоль/л. Призначено антибактерійну терапію. У дівчинки відзначено появу поліморфного плямисто-папульозного висипу на шкірі, деякі елементи зливного характеру (рис. 1), який трактовано як алергічну реакцію в прояві кропив'янки внаслідок введення антибіотика цефалоспоринового ряду. Дитину консультовано алергологом, призначено дексаметазон у дозі 4 мг/добу внутрішньовенно (в/в) (у перерахунку за преднізолоном 5,4 мг/кг/добу). З метою визначення генезу гіпертермії проведено ультразвукове дослідження (УЗД), за результатами якого виявлено сонографічні ознаки інтерстиціальних змін із боку плеври, більш виражено зліва (передні відділи); нейросонографію, електрокардіографію (ЕКГ), (ЕхоКГ) — варіант норми. Проведено імуноферментний аналіз

(ІФА) з визначенням IgM і IgG до SARS-CoV-2: IgG до SARS-CoV-2 — 2,7 ($>1,1$ — позитивний), IgM до SARS-CoV-2 — 0,4 ($<0,9$ — від'ємний). Епштейн—Барр вірус (EBV) капсидний антиген IgG — 24,6 ($\geq 1,1$ — позитивний); EBV капсидний антиген IgM — 0,88 ($<0,9$ — негативний); антитіла IgM до *Bordetella pertussis* — 1,08 (<9 — негативний), антитіла IgG до *Bordetella pertussis* — 35,2 (>24 — позитивний). Полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР): виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2 (COVID-19) — результат негативний. З огляду на відсутність ефекту від застосованих антибіотиків (цефотаксим, тобраміцин, кларитроміцин, фосфоміцин) і підвищений IgG COVID-19 у дитини запідозрено мультисистемний запальний синдром, асоційований з інфекцією SARS-CoV-2. З 29.06.2022 до 09.07.2022 дівчинка перебувала в лікарні Святого Миколая м. Львова з діагнозом «Мультисистемний запальний синдром, асоційований з інфекцією SARS-CoV-2», де отримувала людський імуноглобулін — IVIG (Біовен 10%) у дозі 2 г/кг/добу впродовж 3 діб, дексаметазон — 6 мг/кг/добу (у перерахунку за преднізолоном 8,0 мг/кг/добу). Гарячка знизилася до субфебрильного рівня, лабораторно: рівень СРП зменшився до 16 мг/л. Однак у динаміці наростили зміни в ЗАК: гіперлейкоцитоз — $61,5 \times 10^9/\text{л} \rightarrow 94,9 \times 10^9/\text{л}$, анемія — $83 \rightarrow 68 \text{ г/л}$, гіпертромбоцитоз — $890 \times 10^9/\text{л}$. Пацієнтку переведено до відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР ЗУСДМЦ. Об'єктивно на момент госпіталізації: загальний стан дитини дуже тяжкий, зумовлений анемією тяжкого ступеня. Температура тіла — $37,2^\circ\text{C}$. Шкіра бліда, із сіруватим відтінком, без ознак дерматиту, на обох сідницях — великі пігментні монголоїдні плями. Голос захриплий, катаральний мукозит ротової порожнини помірно виражений. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Над легенями справа — нестійка крепітація. Тони серця ритмічні, виражена тахікардія — $190\text{--}200/\text{хв}$. Живіт збільшений у розмірах, вип'ячування пупка, печінка — $+3 \text{ см}$ із—під краю реберної дуги, селезінка — $+0,5 \text{ см}$ із—під краю реберної дуги. Велике тім'я — $0,4 \times 0,5 \text{ см}$, гнейс на голові. Вогнищевих змін центральної нервової системи не виявлено. Менінгеальних симптомів не відмічено. Випорожнення розріджені зі слизом, жовтого кольору, 6 разів на добу. ЗАК: Ер — $1,87 \times 10^{12}/\text{л}$, Гб — 61 г/л , Ле — $154,01 \times 10^9/\text{л}$, бласти (бл) — 0,5%, промієлоцити (прмц) — 0,5%, метамієлоцити (мтмц) — 6,0%, мієлоцити (мц) —

6,0%, е — 0,5%, п — 13,5%, с — 53%, л — 16,5%, м — 3,5%, нормоцити — $9:200$ клітин, ретикулоцити — 11%, ШОЕ — 50 мм/год, пряма проба Кумбса — негативна. Загальний аналіз сечі — у межах норми. БАК: АЛТ — 39,2 МО/л, АСТ — 49,7 МО/л, ЗБіл — 14,5 мкмоль/л, лактатдегідрогеназа — 492,0 МО/л, загальний білок — 88,7 г/л, альбумін — 31,9 г/л, значне підвищення: гамма-глутамінтранспептидази — 245,0 МО/л, К — 7,07 ммоль/л, СРП — 32,61 мг/л, низьке значення сироваткового заліза (Fe) — 2,4 мкмоль/л, креатинін, сечовина, інші електроліти, вітамін B_{12} , фолієва кислота, тиреотропний та паратгормон, коагулограма, альфа-фетопротейн — у межах норми. ЕКГ: ритм синусовий, тахікардія, електрична вісь серця в нормі, перехідна зона V3, електрична систола в нормі, процеси реполяризації не порушені. Медичний висновок: виражена синусова тахікардія. ЕхоКГ: камери серця не розширені, дещо потовщені (набряклі?) стінки лівого шлуночка, функція і структура клапанів не порушені. Скоротливість міокарда добра. Фракція викиду міокарда (ФВ) — 68%. Невелика кількість надлишкової рідини в перикарді. УЗД: щитоподібна залоза зменшена в розмірах, максимальний розмір — до 5 мм товщиною, тимус аналогічно, висотою приблизно до 15 мм, передньо-задній розмір — до 7 мм. Печінка збільшена в розмірах за рахунок двох частин, ехогенність паренхіми звичайна, структура дрібнозерниста, однорідна. Строма печінки не ущільнена, не потовщена. Нижній край печінки справа — на рівні пупка. Жовчний міхур розташований типово, овоїдної форми, не деформований, стінки не ущільнені, не потовщені, просвіт гомогенний. Підшлункова залоза — контур чіткий, не потовщена, структурно не змінена. Селезінка незначно збільшена, ехогенність звичайна, структура однорідна, розмір $63 \times 22 \text{ мм}$. Нирки розташовані типово, розміри: ліва — $56 \times 30 \times 26 \text{ мм}$, права — $55 \times 36 \times 30 \text{ мм}$, ехогенність паренхіми звичайна, кортико-медулярна диференціація збережена. Чашково-мискова система — без ознак дилатації. Вільна рідина — у незначній кількості, під печінкою та між петлями кишечника. Сечовий міхур — спорожнений. Нейросонографія: структури мозку симетричні, звивини виражені. Шлуночки без ознак дилатації. Незначне поширення субарахноїдального простору в ділянці міжпівкульної борозни та лобних доль до 8 мм. Кульшові суглоби: симетричні, стабільні, дашки розвинені,



Рис. 1. Поліморфний плямисто-папульозний висип на шкірі тулуба, деякі елементи зливного характеру, що трактовано як алергічну реакцію у вигляді кропив'янки на введення антибіотика цефалоспоринового ряду, у перші доби хвороби

кут альфа — зліва 60° , справа 60° . Ядра окостеніння не візуалізуються. Легені пневматизовані, вільної рідини в плевральних синусах не виявлено. Рентгенографія органів грудної клітки (РТГ ОГК): зміни, виявлені в правій легені, відповідають проявам пневмонії.

Враховуючи наявність змін у гемограмі в сукупності з іншими лабораторними, візуалізаційними та клінічними даними, дитині проведено диференційну діагностику між лейкоеміною реакцією на тлі правобічної пневмонії, гострого гастроентероколіту та в поєднанні з попереднім застосуванням мегадоз глюкокортикостероїдних гормонів, дебютом мієлопроліферативного захворювання (МПЗ), ювенільної мієломоноцитарної лейкемії (ЮММЛ). Для верифікації діагнозу виконано пункцію кісткового мозку (КМ). У мієлограмі пунктат нормоклітинний, представлений усіма паростками гемопоезу. Подразнений гранулоцитарний паросток. Відносна кількість моноцитів дещо підвищена (9,8), відносна кількість бластних клітин — 2,0%. Незалежне дослідження у Референс-лабораторії з лабораторної діагностики онкогематологічних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України: молекулярно-цитологічне дослідження: не виявлено реаранжування MLL-гена, картина гібридизації: *puc ish (MLLx2)* [100]; не виявлено делеції 5-5q; картина гібри-

дизації: *puc ish 5p15.2(D5S23,D5S721x2) 5q33-34(CSF1x2)* [100]; не виявлено делеції 7-7q; картина гібридизації: *puc ish (D7Z1x2,7qterx2)* [100]. Імунофенотипування клітин КМ: у препараті за параметрами світлорозсіювання SSC/CD45+ виявлено популяції клітин: гранулоцити — 73% (CD45+/CD13+/CD117-), мієлобласти (CD45+/CD117+/Cd34+/CD13^{dim}) — 0,2%, моноцити (CD45+/CD14+/CD33+/CD34-) — 5,7%, лімфоцити — 5,4% (Т-лімфоцити — 57%, В-лімфоцити — 36% від загальної кількості лімфоцитів), клітин типу ВСР-І не виявлено. За результатами цитогенетичного дослідження виявлено нормальний жіночий каріотип 46, XX; хромосомних аномалій не знайдено. Пацієнтку консультировано неврологом, ендокринологом — патології не виявлено, офтальмологом — очне дно: диски зорових нервів сіро-рожеві, межі чіткі, венули помірно розширені, артеріоли в нормі, макулярна ділянка виражена. Оториноларинголог: гострий ларингіт.

З 2-ї доби в дитини відновилася гіпертермія до високофебрильних цифр, яка погано коригувалася антипіретиками та знижувалася лише до субфебрильних цифр. Призначено в/в лінезолід і флуконазол, налагоджено інфузійну детоксикаційну терапію. З 3-ї доби додано в/в меропенем. Дитині двічі за тяжкістю стану пе-

Таблиця
Динаміка змін у гемограмі до остаточної верифікації резистентної форми хвороби Кавасакі

Дата	Ер 1×10 ¹² /л	Гб Г/л	Ле 1×10 ⁹ /л	б %	е %	п %	с %	л %	м %	Тр 1×10 ⁹ /л	ШОЕ мм/год	Додаткові відмітки
09.07.22	1,87	61,0	154,01	0	0,5	13,5	53,0	16,5	3,5	852,0	50	МТМЦ — 6% мц — 6% бл — 0,5% прмц — 0,5% нормоцити — 9:200 ретикулоцити — 11‰
10.07.22	2,76	90,0	92,7	—	—	—	—	—	—	696,0	—	—
11.07.22	2,56	81,0	39,47	0	0	6	56	29	9	707,0	68	нормоцити — 1:100
12.07.22	3,81	111,0	22,16	0	0	5	71	12	12	492,0	56	ретикулоцити — 11 ‰
14.07.22	3,52	101,0	15,37	0	0	10	48	16	26	497,0	69	ретикулоцити — 16 ‰
16.07.22	3,72	104,0	14,67	—	—	—	—	—	—	608,0	—	—
17.07.22	3,31	92,0	9,62	—	—	—	—	—	—	599,0	—	—
18.07.22	3,53	98,0	10,93	0	2	28	34	32	4	789,0	60	ретикулоцити — 15‰
19.07.22	3,49	97,0	9,93	—	—	—	—	—	—	871,0	65	—

реливали еритроконцентрат. У ЗАК відзначено стрімке зменшення числа лейкоцитів (табл.), що дало змогу виключити МПЗ, ЮММЛ та зупинитися на робочому діагнозі «Лейкемоїдна реакція нейтрофільного типу комбінованого генезу».

Для з'ясування причини гіпертермії визначено прокальцитонін (у нормі — <0,1 нг/мл), проведено мікробіологічні посіви. В аналізі крові на стерильність посів росту не дав. Аналіз калу на флору та патогенний стафілокок: у посіві *E. coli* — 20% з 10³–10⁴ КУО/г, *Klebsiella pneumoniae* — 80% з 10³–10⁴ КУО/г. У калі не виявлено рота та аденовірусів. Мікробіологічне дослідження сечі на флору і ступінь бактеріурії: *Klebsiella pneumoniae* — 1×10⁵ КУО/г, *Kl. aerogenes* — 1×10⁵ КУО/мл. Мікробіологічне дослідження слизу із зіву на флору: *Str. viridans* — поодинокі КУО/г, *St. epidermidis* — 1×10⁴ КУО/г. Дослідження крові методом ПЛР із кількісним визначенням ДНК вірусу гепатиту В, РНК вірусу гепатиту С та ДНК EBV, Parvovirus B19 — не виявлено. Незважаючи на інтенсивну комбіновану антибактерійну та протигрибкову терапію, дитина продовжувала гарячкувати до фебрильних цифр, гарячка мала тенденцію до наростання та частоти підвищення до 39,3–39,6°C, утримувалися прояви ентеропатії, шкіра блідо-сірувата, зменшилася охриплість голосу, дівчинка додавала в масі тіла. Відзначено наростання гострофазових лабораторних показників: ШОЕ (табл. 1), СРП — 103,78 → 223,6 мг/л, феритин — 475,1 нг/мл, у коагулограмі — фібриноген 8,34 г/л, етаноловий тест — +++, D-димер — 3,37 мкг/мл. Аналіз ліквору —

без особливостей. Практично щоденно проводили моніторинг ЕхоКГ з огляду на тахікардію та гіпертермію. На РТГ ОГК у 5-ту добу не виявлено ознак пневмонії. На шкірі відмічено мігруючий інтермітуючий макулопапульозний зливний висип, тотальна гіперемія тулуба (рис. 2 а, б), набряк стоп (рис. 3 а, б). За результатами ЕхоКГ виявлено дилатацію загальної лівої коронарної артерії до 4 мм рівномірно до біфуркації, ФВ — 70%. Рідини в перикарді не відмічено. Інші параметри серця — у нормі. Розглянуто можливість інтермітуючої вірусної інфекції (за результатами скринінгу методом ПЛР не виявлено респіраторних і кишкових інфекцій, лабораторія «ДІЛА») або сепсису на тлі вторинно індукованого гіпоімунного стану після застосування мегадоз дексаметазону та IVIG, автоімунного, неопластичного процесів та ХК з огляду на зміни на ЕхоКГ, хоча остання версія діагнозу була сумнівною через застосоване в попередній клініці інтенсивне імуносупресивне лікування. Дитині для виключення онкозахворювання проведено КТ з в/в контрастом з акцентуванням на коронарних артеріях. На контрольній ЕхоКГ виявлено деяке розширення лівого шлуночка, незначну кількість надлишкової рідини в перикарді. Дилатація лівої коронарної артерії — до 4 мм, не виключалася аневризма до 5–7 мм (рис. 4). На КТ (рис. 5–7): нерівномірна дилатація коронарних артерій, до: лівої коронарної артерії (LM) — 8 мм, лівої передньої низхідної артерії (LAD) — 8 мм, огинаючої артерії (CX) — 5 мм, правої коронарної артерії (RCA) — 9 мм. Ліва внутрішня грудна артерія в середньому відділі локально поширена до 3 мм (на інших



Рис. 2. Мігруючий інтермітуючий макулопапульозний зливний висип (а), тотальна гіперемія шкіри тулуба (б)



Рис. 3. набряк обох стоп (а) та наявність плямисто-папульозного висипу на нижніх кінцівках (б)



Рис. 4. Ехокардіографія: гігантська аневризма головної гілки лівої коронарної артерії (0,715 см) та аневризма лівої передньої низхідної коронарної артерії

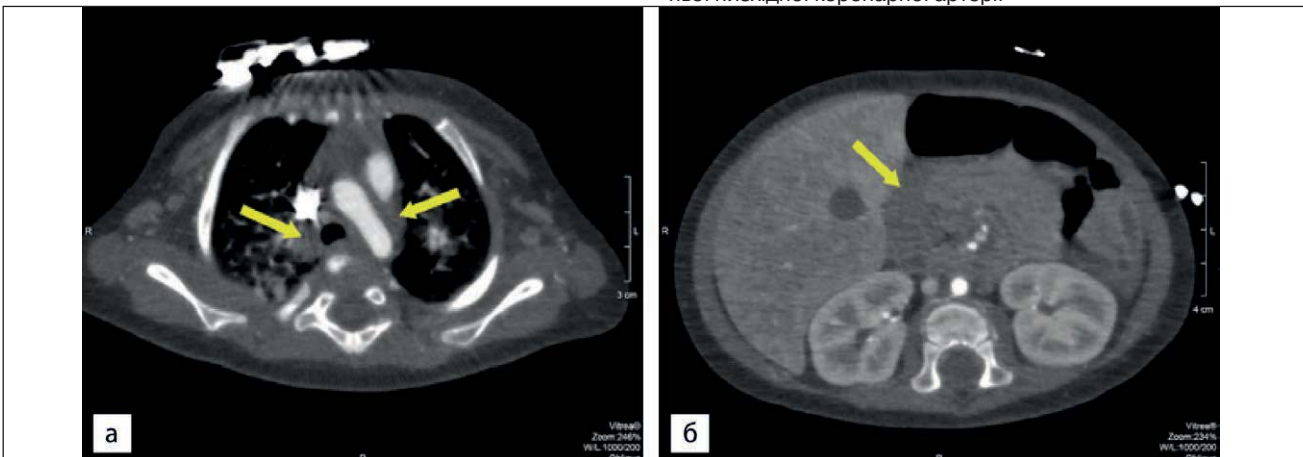


Рис. 5. Комп'ютерна томографія з контрастуванням в аксильній площині показує лімфаденопатію середостіння (а) та лімфаденопатію на рівні шлунково-печінкової зв'язки (б)

рівнях до 1 мм). Множинні аксильярні лімфатичні вузли (л/в): справа розміром до 6×12 мм, зліва — до 8×13 мм. Заочеревинно: на рівні черевного стовбура, перипортально, парааортокавально виявлено пакет збільшених л/в загальним розміром до 18×27 мм. Додаткова кількість рідини — у плечових суглобах (товщиною до 20–22 мм) і кульшових суглобах (товщиною до 13–15 мм).

Отже, у тримісячної пацієнтки встановлено рефрактерну форму ХК із гігантськими аневризмами коронарних артерій (рис. 6–7).

Після верифікації діагнозу дитині призначено в/в IVIG у дозі 2 г/кг, преднізолон — 2 мг/кг/добу, аспірин — 50 мг/кг/добу. Після консультації кардіохірурга додано гепарин у дозі 10 Од/кг/добу цілодобовою постійною інфузією. Наступної доби дівчинка перестала га-

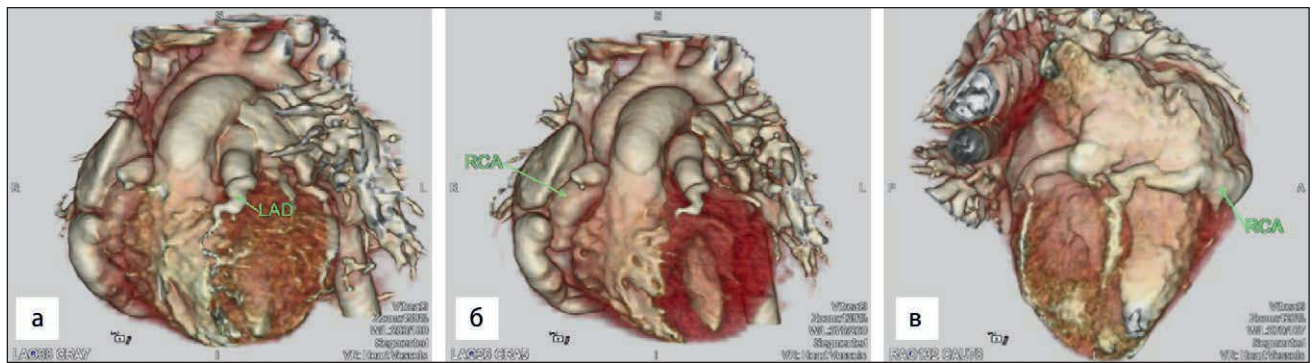


Рис. 6. Комп'ютерна томографія з контрастуванням. 3D-реконструкція: а — аневризматичне розширення лівої передньої низхідної артерії (LAD); б — аневризматичне розширення правої коронарної артерії (RCA); в — аневризматичне розширення правої коронарної артерії (RCA) по діафрагмальній поверхні

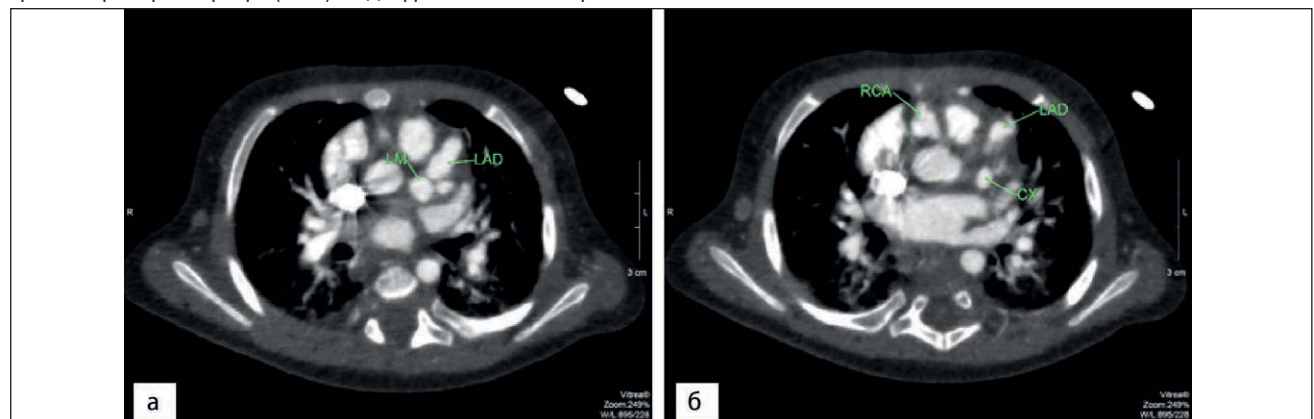


Рис. 7. Комп'ютерна томографія з контрастуванням в аксильній площині: а — аневризматичне розширення лівої передньої низхідної артерії (LAD), огинаючої артерії (CX) і правої коронарної артерії (RCA); б — аневризматичне розширення лівої передньої низхідної артерії (LAD), огинаючої артерії (CX) і правої коронарної артерії (RCA)



Рис. 8. Ехокардіографія: тромбоз правої коронарної артерії: а — на 3-му тижні хвороби, камери серця не дилатовані, сегментарна та глобальна скоротливість збережені; б — <50% звуження просвіту судини

рячкувати, не було проявів дерматиту, відновився блідо-рожевий колір шкіри, нормалізувалася частота серцевих скорочень відповідно до віку. Постійно проводили ЕхоКГ та консультування з кардіохірургом. На черговій контрольній Ехо-КГ за 3 тижні після старту специфічної терапії виявлено незначну недостатність мітрального клапана, мінімальну недостатність аортального клапана і тромб в аневризмі правої коронарної артерії 8×8 мм (рис. 8). До терапії додано варфарин. Терапія виявилася ефективною, відбулася реканалізація, а згодом і повне розсмоктування тромбу та зменшення аневризм коронарних артерій. Дитина продовжує терапію

варфарином під контролем коагулограми, показників ЗАК, ЕхоКГ-моніторингу та спостереження педіатра, кардіолога й кардіохірурга.

Обговорення

Хвороба Кавасакі — це захворювання раннього дитячого віку з гострим перебігом, що трапляється переважно в дітей віком до 5 років, з піком захворюваності у дітей віком 1 рік [13,53,71]. Патологія поширена в усіх країнах світу. ХК у країнах Північно-Східної Азії — Японія, Південна Корея та Китай — спостерігається в 10–30 разів частіше, ніж у Північній Америці та Європі [23,39,63,89]. До прикла-

ду, в Каталонії показник захворюваності середньорічно становить 3,5 на 100 тис. дітей віком до 14 років і 8 на 100 тис. дітей віком до 5 років [71], а для всієї Іспанії — приблизно 11,7 на 100 тис. дітей до 5 років [10, 66]. Серед американської дитячої популяції дуже високий показник реєстрації ХК — 17,5–20,8 на 100 тис. [43,44]. У Швейцарії частота ХК перебуває в нижчому діапазоні, ніж в інших європейських країнах [27]. Середній вік пацієнтів у США становить 36 місяців, тоді як у популяції Китаю він менший — 18 місяців [30,31]. ХК частіше реєструється в хлопчиків, ніж у дівчат, у співвідношенні 1,5:1 [78]. Гендерна різниця захворюваності на ХК раніше виявлена в інших дослідженнях, проведених останніми десятиліттями в Ірані [23,31,32,69]. У публікації P. Sadeghi (2021) співвідношення чоловіків і жінок становить 1,18:1, також зазначено, що захворюваність на ХК незначно вища в холодну пору року [68]. За результатами дослідження іспанських учених, сезонний розподіл показників захворюваності є максимальним взимку та навесні, як повідомляється в європейських і більшості азіатських досліджень [8,22,34], що відрізняється від деяких азіатських досліджень, які повідомляють про вищу частоту ХК влітку [13].

Теорію невизначеності етіології ХК підтверджено результатами епідеміологічних досліджень [53]. У багатьох повідомленнях ХК пов'язано з численними вірусними збудниками [2], такими як *Mycoplasma pneumoniae* [42], цитомегаловірус [90], аденовірус, риновірус, ентеровірус [11,87], бокавірус [4]. У третини канадських пацієнтів виявлено принаймні одне підтверджене інфекційне захворювання на момент діагностування ХК [41]. Під час пандемії COVID-19 у Європі відмічено спалах захворюваності ХК. 2/10 випадків ХК, зареєстрованих у дітей з Бергамо (Італія), дали позитивний результат на SARS-CoV-2, отриманий за допомогою ПЛР, тоді у 8 пацієнтів був позитивний результат на антитіла до SARS-CoV-2 [94]. Подібний кластер випадків ХК у дітей зареєстровано у Франції під час спалаху COVID-19, коли 14 дітей мали позитивний результат на SARS-CoV-2 IgG, але лише у 7 із них був позитивний результат на SARS-CoV-2, отриманий за допомогою ПЛР [60,89]. На думку К.К. То та співавт. (2020), хибнопозитивні результати серологічного тестування можуть бути наслідком наявності перехресно реактивних антитіл, викликаної іншими тригерами, такими

як неспецифічні антитіла, викликані ХК, або перехресно реактивні антитіла, викликані іншими коронавірусами [81]. Існує ряд публікацій про хибнопозитивні результати серологічного тестування імунної відповіді проти вірусних інфекцій, наприклад, хибнопозитивні результати при серології гепатиту А та цитомегаловірусу внаслідок інфекції EBV [55,91]. Отже, зв'язок між ХК та COVID-19 не з'ясовано. В окремих звітах зазначено про можливий зв'язок між COVID-19 і ХК [36,67,82,93]. Незважаючи на те, що в частини пацієнтів підтверджено наявність COVID-19 за допомогою ПЛР із виявленням SARS-CoV-2 у респіраторних зразках, інші хворі мали позитивні результати на SARS-CoV-2 за допомогою ІФА без підтвердження позитивного результату тесту на мікронеутралізацію. Отже, не виключено можливості отримання хибнопозитивних результатів у цих пацієнтів [81]. Епідеміологічно в Італії під час пандемії COVID-19 відмічено збільшення місячної захворюваності на ХК у 30 разів, тоді як захворюваність на ХК у Гонконзі, ендемічному регіоні на SARS-CoV-2, залишалася незмінною. У жодної дитини в Ухані з COVID-19 не виявлено симптомів і ознак ХК [81]. Потрібні широкомасштабні обсерваційні дослідження, щоб визначити, чи належать зареєстровані випадки до класичної ХК чи до іншої форми гіперзапального захворювання, нещодавно названого педіатричним мультисистемним запальним синдромом, тимчасово пов'язаним із SARS-CoV-2 [26]. Виявлення нейтралізуючих антитіл рекомендовано для підтвердження попередньої інфекції SARS-CoV-2 у IgG-позитивних, але ПЛР-негативних пацієнтів [81]. У нашої пацієнтки також виявлено підвищений рівень IgG SARS-CoV-2, EBV, *Bordetella pertussis*, водночас тест ПЛР був негативним до зазначених вірусів та інших інфекційних агентів, проведено ПЛР-скринінг респіраторних, кишкових та інших інфекцій. Отже, нами не верифіковано етіологічну причину виникнення ХК в описаному випадку хвороби тримісячної дівчинки. Клініцисти повинні знати про ймовірність хибнопозитивних перехресних результатів IgG при різних патологічних станах.

У патогенезі виникнення ХК важливу роль може відігравати генетична схильність. Підтвердженням цьому є реєстрація захворювання в окремих сім'ях, різних етнічних групах і расах. Епідеміологічні дослідження показують найвищий рівень захворюваності в Японії, Кореї та

Тайвані [46] та серед азійських рас у США [89]. К. Takahashi та співавт. (2014) повідомляють, що ризик розвитку захворювання на ХК серед близнюків у 10 разів вищий порівняно із загальною популяцією, що вказує на можливість генетичної схильності до розвитку цієї патології [79]. Початкові дослідження генетичної основи ХК зосереджені на людському лейкоцитарному антигені (HLA) і свідчать, що HLA-DRB1, HLA B5, Bw51 і Bw44 пов'язані зі схильністю до вказаної патології [40]. Інші гени, що, як виявлено, пов'язані зі схильністю до ХК, включають CD40L, HLA DQB2, HLA DOB, KCNN2, DEL1, COB2 [40,100].

Хвороба Кавасакі характеризується тривалою гарячкою, дифузним запаленням слизової оболонки, індуративним набряком кистей і стоп, поліморфним шкірним висипом і негнійною лімфаденопатією [3]. Не існує специфічних тестів для діагностування ХК. Т. Öner та співавт. (2012) вважають, що у хворих із гарячкою еозинofilія нез'ясованого походження може бути корисною для діагностування ХК за наявності передбачуваних клінічних ознак [62]. Незважаючи на те, що етіологія ХК залишається невідомою, цілком очевидно, що систематична запальна відповідь відіграє вирішальну роль у патогенезі виникнення та прогресування захворювання [51]. Діагноз ХК зазвичай встановлюють методом виключення відомих інфекційних захворювань та на основі клінічного обстеження. Клінічна картина та перебіг захворювання нагадують інфекційний процес, але на основі морфологічних змін ХК відносять до васкулітів із переважним ураженням судин середнього калібру, найчастіше це коронарні артерії. Нещодавні дослідження із вивчення ХК засвідчують ураження ендотелію судин та, як результат, утворення тромбіну, а також активацію В-клітин під час гострої фази. Також ідентифіковано ряд автоантитіл до ендотеліальних клітин у пацієнтів із ХК [17]. Отже, існує концепція щодо потенційного патогенного механізму ХК як імунотромбозу [70]. Ураження коронарних артерій може спричиняти значний коронарний стеноз, що призводить до ішемічної хвороби серця, та стати основною причиною інфаркту міокарда в дитячому та молодому віці [15,16]. У частини пацієнтів із ХК є високий ризик смерті від аневризми та/або тромбозу, викликаного коронарним артеріотом [44,52,56]. ХК також може призводити до незвичайних аномалій, таких як ураження нирок (наприклад, піурія, протеїнурія,

тубулярні порушення, тубулоінтерстиціальний нефрит і ниркова недостатність), водянка жовчного міхура, ішемія шлунково-кишкового тракту, параліч черепних нервів, жовтяниця, петехіальний висип, шоківий синдром, фебрильні судоми та енцефалопатія або атаксія [20,2935,65,68]. Судинні зміни також можливі в периферичних і вісцеральних артеріях (наприклад, у цереброваскулярній, нирковій та шлунково-кишковій системах). Повідомляється про ураження травного тракту приблизно у 20–35% випадків [12,59,99] з різними клінічними проявами (блювання, діарея, абдомінальний біль, здуття живота, жовтяниця, паралітична кишкова непрохідність, гепатомегалія, водянка жовчного міхура та, значно рідше, панкреатит, шлунково-кишкова обструкція/псевдообструкція) та ехографічними даними. Шлунково-кишкові симптоми в дебюті ХК можуть ускладнювати клінічне розпізнавання [19,99], призводити до необґрунтованих хірургічних втручань, тим самим спричиняючи затримку лікування, підвищуючи ризик виникнення аневризми коронарної артерії (АКА). Швидка верифікація ХК та своєчасний початок адекватної терапії зменшують частоту АКА приблизно до 3% і знижують ризик раптової смерті та ішемії міокарда в дитячому та дорослому віці [45] та приблизно у 10–20% пацієнтів, які не відповідають на початкове лікування IVIG із вищим ризиком АКА [88]. Існують суперечливі дані щодо ризику АКА в пацієнтів із різними клінічними проявами [25,52], неповними [25,74] та атиповими формами ХК [5], пов'язаними з вищим ризиком ураження коронарних судин [64]. У багатьох дослідженнях зазначено, що відсутність відповіді на початкове лікування IVIG підвищує ризик розвитку коронарних аномалій і гігантських аневризм [59,73]. Приблизно у 10–20% осіб ХК є резистентною до терапії IVIG [6,37]. Дітям, які є резистентними до первинної терапії IVIG, багато експертів рекомендують повторну інфузію IVIG (2 г/кг у вигляді одноразової в/в інфузії) [7,8,33]. Проте приблизно 5–10% пацієнтів із ХК не піддаються як початковій, так і повторній терапії IVIG [73], поліпшується ефект від додаткової терапії для первинного лікування, зокрема, кортикостероїдів [59], інфліксимабу [83], плазмаобміну [75], цитостатиків [77,84]. У 6,7% пацієнтів із IVIG-резистентною ХК, які отримали другу дозу IVIG, є ризик розвитку гемолітичної анемії після загальної дози IVIG 4 г/кг на фактичну масу тіла [92]. Отже,

раннє прогнозування як початкової, так і повторної резистентності до IVIG має першочергове значення при ХК, оскільки результати лікування цих пацієнтів можуть поліпшитися після застосування ранньої інтенсивної терапії.

Багато вчених виокремлюють ряд критеріїв прогнозу та перебігу ХК. Клінічні абдомінальні прояви на початку хвороби, незалежно від їхнього масштабу, вік дітей до 6 місяців є маркерами тяжчого захворювання, ідентифікуючи пацієнтів із вищим ризиком відсутності відповіді на IVIG та АКА [21]. В описаній нами дитини виявлено прояви ентеропатії, ХК була рефрактерною до першого курсу комбінованої високодозової імуносупресивної терапії, коли спочатку захворювання трактовано як мульти-системний запальний синдром [14]. М.М. Guo та співавт. (2021) досліджено вплив грудного вигодовування на результати захворювання в пацієнтів із ХК, оскільки грудне молоко містить численні протизапальні фактори, які можуть захистити від алергічних та аутоімунних захворювань. Автори зазначають, що грудне вигодовування впродовж 6 місяців або більше асоціюється з коротшою тривалістю лихоманки та нижчим ризиком стійкого утворення АКА в пацієнтів із ХК [28]. Наша хвора від народження перебувала на штучному вигодовуванні. Після верифікації діагнозу, на тлі терапії варфарином, підібрано збалансовану суміш, максимально наближену до грудного вигодовування з невисоким вмістом вітаміну К, оскільки високе споживання вітаміну К може знижувати ефект варфарину [96].

Ряд досліджень свідчать, що частота рецидивів ХК різнилася в різних регіонах і етнічних групах, коливається від 1,5% у Канаді [9], 1,7% у США до 3–4,6% у Японії [47]. У США рівень рецидивів є вищим у дітей азіатського походження порівняно з кавказьким населенням [1]. Індивідуальні когортні дослідження показують, що в Китаї частота рецидивів ХК коливається від 1,34% до 3,10% [14]. Фактори ризику рецидиву ХК недостатньо вивчені. Н.М. Yang та співавт. зазначають, що довша тривалість лихоманки, нижчий рівень Гб і вищий рівень АСТ є незалежними факторами ризику рецидиву ХК [98]. Крім того, Е. Tsuda та співавт. відносять до несприятливих факторів розвитку

рецидиву хвороби чоловічу стать, молодший вік пацієнтів, первинну резистентність до терапії IVIG. Авторами встановлено, що АКА досягала свого максимального діаметра в діапазоні 11–87 діб із середнім значенням 35 діб. Час до регресії АКА коливався в межах 41–386 діб із медіаною 136 діб; у 78% АКА регресувала за 200 діб. Аневризми з меншим діаметром регресували раніше, а більшість АКА <6 мм — за 6 місяців після ХК [86]. На думку Е. Fernandez–Cooke, у дітей віком до 12 місяців частіше розвивається АКА, а діти з ХК з анемією та лейкоцитозом мають високий ризик ураження серця, особливо якщо лікування не розпочає до 8 діб після підвищення температури [22]. За лабораторними дослідженнями ряду авторів, у дітей із ХК зазвичай у ЗАК є лейкоцитоз, у багатьох осіб спостерігається нормоцитарна нормохромна анемія, і кількість тромбоцитів зазвичай підвищується до кінця першого тижня хвороби, у деяких випадках показники перевищують $1000 \times 10^9/\text{л}$ [85]. Визначення ШОЕ дає змогу оцінити ступінь запалення під час встановлення діагнозу та перед введенням IVIG [62]. Наявність анемії, гіпоальбумінемії, гіпонатріємії та підвищення рівня СРП і прокальцитоніну є факторами ризику відсутності відповіді на лікування [22]. Анемія в ряді досліджень є незалежним фактором ризику розвитку АКА [13,22]. В описаній нами хворій виявлено вищезгадані предикторні лабораторні зміни.

Висновки

Хвороба Кавасакі є рідкісною патологією, яку інколи складно відрізнити від інших гарячкових станів, у тому числі інфекційної етіології, які можуть мати схожі клінічні ознаки, що іноді призводить до затримки лікування та розвитку тяжких загрозливих ускладнень. Етіологія ХК не відома, але можливим тригером є інфекційний збудник. Ураження коронарних артерій є найчастішим ускладненням при ХК, що призводить до формування аневризм із розшаруванням стінки та тромботичними ускладненнями. АКА можна діагностувати за допомогою ЕхоКГ, починаючи з 2-го тижня хвороби. За підозри на ХК слід якнайшвидше розпочати лікування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Ae R, Abrams JY, Maddox RA, Schonberger LB, Nakamura Y, Shindo A et al. (2020). Platelet count variation and risk for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 39(3): 197–203. doi: 10.1097/INF.0000000000002563.
2. Agarwal S, Agrawal DK. (2017). Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 13(3): 247–258. doi: 10.1080/1744666X.2017.1232165.
3. Anderson MS, Todd JK, Glode MP. (2005). Delayed diagnosis of Kawasaki syndrome: an analysis of the problem. *Pediatrics.* 115: e428–e33. doi: 10.1542/peds.2004-1824.
4. Bajolle F, Meritet JF, Rozenberg F, Chalumeau M, Bonnet D, Gendrel D et al. (2014). Markers of a recent bocavirus infection in children with Kawasaki disease: “A year prospective study”. *Pathol Biol.* 62(6): 365–368. <https://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2014.06.002>.
5. Baker AL, Lu M, Minich LL, Atz AM, Klein GL, Korsin R et al. (2009). Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr.* 154: 592–595. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.006.
6. Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A, Somekh E, Tasher D. (2018). Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 7(1): 25–29. doi: 10.1093/jpids/piw075.
7. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP, US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. (1998). Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 17(12): 1144–1148.
8. Burns JC, Cayan DR, Tong G, Bainto EV, Turner CL, Shike H et al. (2005). Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiology.* 16(2): 220–225.
9. Chahal N, Somji Z, Manhiot C et al. (2012). Rate, associated factors and outcomes of recurrence of Kawasaki disease in Ontario, Canada. *Pediatr Int.* 54(3): 383–387. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03628.x.
10. Chang A, Delmerico AM, Hicar MD. (2019). Spatiotemporal analysis and epidemiology of Kawasaki disease in Western New York: a sixteen Year Review of cases presenting to a Single Tertiary Care Center. *Pediatr Infect Dis J.* 38(6): 582–588. doi: 10.1097/INF.0000000000002239.
11. Chang LY, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Lin MT, Fan TY et al. (2014). Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc.* 113(3): 148–154. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24495555>.
12. Chen CJ, Huang FC, Tiao MM, Huang YH, Lin LY, Yu HR et al. (2012). Sonographic gallbladder abnormality is associated with intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *The Scientific World Journal.* 485758. doi: 10.1100/2012/485758.
13. Chen JJ, Ma XJ, Liu F, Yan WL, Huang MR, Huang M et al. (2016). Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from 2008 through 2012. *Pediatr Infect Dis J.* 35(1): 7–12. doi: 10.1097/INF.0000000000000914.
14. Chen X, Gao L, Zhen Z, Wang Y, Na J, Yu W et al. (2022). Risk factors and predictive models for intravenous immunoglobulin resistance in children with recurrent Kawasaki disease. *J Inflamm Res.* 15: 2877–2889. eCollection 2022. doi: 10.2147/JIR.S360802.
15. Dionne A, Dahdah N. (2018). Myocarditis and Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 21(1): 45–49. Epub 2017 Nov 3. doi: 10.1111/1756-185X.13219.
16. Dominguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glode MP. (2012). Preventing coronary artery abnormalities: a need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 31: 1217–1220. doi: 10.1097/INF.0b013e318266bcf9.
17. Du S, Mansmann U, Geisler BP, Li Y, Hornung R. (2022). A diagnostic model for Kawasaki disease based on immune cell characterization from blood samples. *Front Pediatr.* 9: 769937. eCollection 2021. doi: 10.3389/fped.2021.769937.
18. Edraki MR, Mohammadi H, Mehdizadegan N, Ghorashi M, Amoozgar H, Borzouee M et al. (2020). Japanese Kawasaki disease scoring systems: are they applicable to the Iranian population? *Arch Iran Med.* 23(1): 31–36.
19. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glode MP. (2013). Kawasaki disease presenting to the pediatric gastroenterologist: a diagnostic challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 56: 297–299. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182794432.
20. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. (2014). Manag Kawasaki Dis. *Arch Dis Child.* 99(1): 74–83. doi: 10.1136/archdischild-2012-302841.
21. Fabi M, Corinaldesi E, Pierantoni L, Mazzoni E, Landini C, Bigucci B et al. (2018). Gastrointestinal presentation of Kawasaki disease: A red flag for severe disease? *PLoS One.* 13(9): e0202658. eCollection 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0202658.
22. Fernandez-Cooke E, Barrios Tascón A, Sánchez-Manubens J, Antón J, Grasa Lozano CD, Aracil Santos J et al. (2019). Epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in Spain over 5 years and risk factors for aneurysm development. (2011–2016): KAWA-RACE study group. *PLoS One.* 14(5): e0215665. eCollection 2019. doi: 10.1371/journal.pone.0215665.
23. Fischer TK, Holman RC, Yorita K, Belay ED, Melbye M, Koch A. (2007). Kawasaki syndrome in Denmark. *Pediatr Infect Dis J.* 26(5): 411–415. doi: 10.1097/01.inf.0000259964.47941.00.
24. Fuller MG. (2019). Kawasaki Disease in Infancy. *Adv Emerg Nurs J.* 41(3): 222–228. doi: 10.1097/TME.0000000000000253.
25. Giannouli G, Tzoumaka-Bakoula C, Kopsidas I, Papadogeorgou P, Chrousos GP, Michos A et al. (2013). Epidemiology and risk factors for coronary artery abnormalities in children with complete and incomplete Kawasaki disease during a 10-year period. *Pediatr Cardiol.* 34: 1476–1481. doi: 10.1007/s00246-013-0673-9.
26. Godfred-Cato S, Abrams JY, Balachandran N, Jaggi P, Jones K, Rostad CA et al. (2022). Distinguishing multisystem inflammatory syndrome in children from COVID-19, Kawasaki disease and toxic shock syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 41(4): 315–323. doi: 10.1097/INF.0000000000003449.
27. Gradoux E, Di Bernardo S, Bressieux-Degueldre S, Mivelaz Y, Boulos Ksontini T, Prsa M, Sekarski N. (2022). Epidemiology of Kawasaki disease in children in Switzerland: a national prospective cohort study. *Swiss Med Wkly.* 152: w30171. eCollection 2022 May 23. doi: 10.4414/smw.2022.w30171.
28. Guo MM, Tsai IH, Kuo HC. (2021). Effect of breastfeeding for 6 months on disease outcomes in patients with Kawasaki disease. *PLoS One.* 16(12): e0261156. eCollection 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0261156.
29. Han SB, Lee SY. (2018). Differentiating Kawasaki disease from urinary tract infection in febrile children with pyuria and C-reactive protein elevation. *Ital J Pediatr.* 44(1): 137. doi: 10.1186/s13052-018-0585-7.
30. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. (2010). Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997–2007. *Pediatr Infect Dis J.* 29(6): 483–488. doi: 10.1097/INF.0b013e3181cf8705.
31. Huang GY, Ma XJ, Huang M, Chen SB, Huang MR, Gui YH et al. (2006). Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Shanghai from 1998 through 2002. *J Epidemiol.* 16(1): 9–14. doi: 10.2188/jea.16.9.
32. Huang WC, Huang LM, Chang IS, Chang LY, Chiang BL, Chen PJ et al. (2009). Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003–2006. *Pediatrics.* 123(3): e401–e405. doi: 10.1542/peds.2008-2187.
33. Ikeda K, Suzuki T, Morikawa A et al. (2013). Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease. *J Pediatr.* 163(2): 521–526.
34. Jakob A, Whelan J, Kordecki M, Berner R, Stiller B, Arnold R et al. (2016). Kawasaki Disease in Germany. *Pediatr Infect Dis J.* 35(2): 129–134. doi: 10.1097/INF.0000000000000953.
35. Jindal AK, Pilania RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. (2019). Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert Rev Clin Immunol.* 15(10): 1089–1104. doi: 10.1080/1744666X.2019.1659726.
36. Jones VG, Mills M, Suarez D. (2020). COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case.

- Hosp Pediatr. 10(6): 537–540. doi: 10.1542/hpeds.2020-0123.
37. Kido S, Ae R, Kosami K et al. (2019). Seasonality of i.v. immunoglobulin responsiveness in Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 61(6): 539–543. doi: 10.1111/ped.13863.
38. Kim DS. (2006). Kawasaki disease. *Yonsei Med J.* 47(6): 759–772. doi: 10.3349/ymj.2006.47.6.759.
39. Kim GB. (2019). Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Kor J Pediatr.* 62(8): 292–296. doi: 10.3345/kjp.2019.00157.
40. Kim KY, Kim DS. (2016). Recent advances in Kawasaki disease. *Yonsei Med J.* 57(1): 15–21.
41. Lee KY, Han JW, Lee JS. (2007). Kawasaki disease may be a hyperimmune reaction of genetically susceptible children to variants of normal environmental flora. *Med Hypotheses.* 69(3): 642–651.
42. Lee MN, Cha JH, Ahn HM, Yoo JH, Kim HS, Sohn S et al. (2011). *Mycoplasma pneumoniae* infection in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 54(3): 123–127.
43. Lin MT, Wu MH. (2017). The global epidemiology of Kawasaki disease: review and future perspectives. *Glob Cardiol Sci Pract.* e201720. doi: 10.21542/gcsp.2017.20.
44. Liu FF, Liu HH, Qiu Z, Wang JJ, Samadli S, Wu Y et al. (2020). Clinical observation of noncoronary cardiac abnormalities in Chinese children with Kawasaki disease. *Eur J Clin Investig.* 50(4): e13210. doi: 10.1111/eci.13210.
45. Liu X, Wang L, Zhou K, Shao S, Hua Y, Wu M et al. (2021). Predictive value of C-reactive protein to albumin ratio as a biomarker for initial and repeated intravenous immunoglobulin resistance in a large cohort of Kawasaki disease patients: a prospective cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 19(1): 24. doi: 10.1186/s12969-021-00517-1.
46. Luca NJ, Yeung RS. (2012). Epidemiology and management of Kawasaki disease. *Drugs.* 72(8): 1029–1038.
47. Maddox RA, Holman RC, Uehara R et al. (2015). Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int.* 57(6): 1116–1120. doi: 10.1111/ped.12733.
48. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K et al. (2018). Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013–2014. *Pediatr Int.* 60(6): 581–517. doi: 10.1111/ped.13544.
49. Marrani E, Burns JC, Cimaz R. (2018). How should we classify Kawasaki disease? *Front Immunol.* 9: 2974. eCollection 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.02974.
50. Masuda H, Kobayashi T, Hachiya A, Nakashima Y, Shimizu H, Nozawa T et al. (2018). Infliximab for the treatment of refractory Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *J Pediatr.* 195: 115–120.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.013.
51. Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. (2005). Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 141(3): 381–387. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02821.x.
52. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M et al. (2007). Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation.* 116: 174–179. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690875.
53. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M et al. (2017). Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 135: e927–e99. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
54. Meier JD, Grimmer JF. (2014). Evaluation and management of neck masses in children. *Am Fam Physician.* 89(5): 353–358. PMID: 24695506.
55. Miendje Deyi Y, Goubau P, Bodéus M. (2000). False-positive IgM antibody tests for cytomegalovirus in patients with acute Epstein–Barr virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 19(7): 557–560. doi: 10.1007/s100960000317.
56. Ming L, Cao HL, Li Q, Yu G. (2021). Red Blood Cell Distribution Width as a Predictive Marker for Coronary Artery Lesions in Patients with Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* 42(7): 1496–1503. doi: 10.1007/s00246-021-02633-x.
57. Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD et al. (2007). Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics.* 120: e1434–e1440. doi: 10.1542/peds.2007–0815.
58. Nakamura Y. (2018). Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis.* 21(1): 16–19. doi: 10.1111/1756-185X.13211.
59. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC et al. (2004). 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 of the young, Am Heart Assoc. *Pediatrics.* 114: 1708–1733. doi: 10.1542/peds.2004-2182.
60. Ng YM, Sung RY, So LY. (2005). Kawasaki disease in Hong Kong, 1994 to 2000. *Hong Kong Med J.* 11(5): 331–335.
61. Niu MM, Jiang Q, Ruan JW, Liu HH, Chen WX, Qiu Z et al. (2021). Clinical implications of procalcitonin in Kawasaki disease: a useful candidate for differentiating from sepsis and evaluating IVIG responsiveness. *Clin Exp Med.* 21(4): 633–643. doi: 10.1007/s10238-021-00709-9.
62. Öner T, Yilmazer MM, Güven B, Devrim I, Cilengiroğlu ÖV, Demirpençe S et al. (2012). An observational study on peripheral blood eosinophilia in incomplete Kawasaki disease. *Anadolu Kardiyol Derg.* 12(2): 160–164. doi: 10.5152/akd.2012.042.
63. Onouchi Y. (2018). The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 21(1): 26–30. doi: 10.1111/1756-185X.13218.
64. Perrin L, Letierce A, Guitton C, Tran TA, Lambert V, Kon-Paut I et al. (2009). Comparative study of complete versus incomplete Kawasaki disease in 59 pediatric patients. *Joint Bone Spine.* 76: 481–485. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.11.015.
65. Raeekarami SR, Tahghighi F, Ziaee Bigdeli AH, Assari R, Ziaee V, Aghighi Y, Sadeghi P. (2018). Role of Kobayashi risk scoring for determining refractory Kawasaki disease. *J Compr Pediatr.* 9(4): e67116. doi: 10.5812/compreped.67116.
66. Riancho-Zarrabeitia L, Rasilla D, Royé D, Fdez-Arroyabe P, Santurtún A. (2018). Kawasaki disease in Spanish paediatric population and synoptic weather types: an observational study. *Rheumatol Int.* 38(7): 1259–1266. doi: 10.1007/s00296-018-4066-5.
67. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C. (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 395(10237): 1607–1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
68. Sadeghi P, Izadi A, Mojtahedi SY, Khedmat L, Jafari M, Afshin A et al. (2021). A 10-year cross-sectional retrospective study on Kawasaki disease in Iranian children: incidence, clinical manifestations, complications, and treatment patterns. *BMC Infect Dis.* 21(1): 368. doi: 10.1186/s12879-021-06046-2.
69. Saffar MJ, Reshidighader F. (2005). Kawasaki disease in East Mazandaran, Islamic Republic of Iran, 1997–2002. *East Mediterr Health J.* 11(1–2): 28–35.
70. Sakurai Y. (2019). Autoimmune aspects of Kawasaki disease. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 29(4): 251–261. doi: 10.18176/jiaci.0300.
71. Sánchez-Manubens J, Antón J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernandez J. (2016). Incidence, epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Catalonia, Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 34: S139–S144.
72. Singh S, Jindal AK, Pilia RK. (2018). Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 21(1): 36–44. doi: 10.1111/1756-185X.13224.
73. Son MBF, Gauvreau K, Ma L, Baker AL, Sundel RP, Fulton DR et al. (2009). Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US Pediatric Hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics.* 124(1): 1–8.
74. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, Aso S, Imada Y, Imai Y et al. (2007). Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 49: 421–426. doi: 10.1111/j.1442-200X.2007.02396.x.
75. Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S. (2014). Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in kawasaki disease. *J Pediatr.* 164(5): 1128–1132. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.020.
76. Sudo D, Makino N, Nakamura Y. (2020). Recurrent Kawasaki disease and cardiac complications: nationwide surveys in

- Japan. Arch Dis Child. 105(9): 848–852. doi: 10.1136/archdis-child-2019-317238.
77. Suzuki H, Terai M, Hamada H, Honda T, Suenaga T, Takeuchi T et al. (2011). Cyclosporin a treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J*. 30(10): 871–876. doi: 10.1097/INF.0b013e318220c3cf.
78. Tacke CE, Breunis WB, Pereira RR, Breur JM, Kuipers IM, Kuipers TW. (2014). Five years of Kawasaki disease in the Netherlands: a national surveillance study. *Pediatr Infect Dis J*. 33(8): 793–797. doi: 10.1097/INF.0000000000000271.
79. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. (2014). Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol*. 26(1): 31–36. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24247115>.
80. Tirelli F, Marrani E, Giani T, Cimaz R. (2020). One year in review: Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol*. 32(1): 15–20. doi: 10.1097/BOR.0000000000000671.
81. To KK, Chua GT, Kwok KL, Wong JS, Au DCY, Lam YY et al. (2020). False-positive SARS-CoV-2 serology in 3 children with Kawasaki disease. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 98(3): 115141. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115141.
82. Toubiana J, Poirault C, Corsia A. (2020). Kawasaki-like multi-system inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 369: m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094.
83. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenezfernandez S, Pancheri J, Sun X et al. (2014). Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 383(9930): 1731–1738. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62298-9.
84. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, Bujold M, Shimizu C, Onouchi Y et al. (2012). Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 161(3): 506–512. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.048.
85. Tsai CM, Chu CH, Liu X, Weng KP, Liu SF, Huang YH, Kuo HC. (2021). A novel score system of blood tests for differentiating Kawasaki disease from febrile children. *PLoS One*. 16(1): e0244721. eCollection 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0244721. PMID: 33481812.
86. Tsuda E, Hashimoto S. (2021). Time course of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 230: 133–139.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.12.004.
87. Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, Jone PN, Glodé MP, Dominguez SR. (2015). Concurrent respiratory viruses and Kawasaki disease. *Pediatrics*. 136(3): e609–e614. doi: 10.1542/peds.2015-0950.
88. Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M et al. (2008). Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 27(2): 155–160.
89. Uehara R, Belay ED. (2012). Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 22(2): 79–85. doi: 10.2188/jea.je20110131.
90. Usta Guc B, Cengiz N, Yildirim SV, Uslu Y. (2008). Cytomegalovirus infection in a patient with atypical Kawasaki disease. *Rheumatol Int*. 28(4): 387–389.
91. Valota M, Thienemann F, Misselwitz B. (2019). False-positive serologies for acute hepatitis A and autoimmune hepatitis in a patient with acute Epstein-Barr virus infection. *BMJ Case Rep*. 12(5): e228356. doi: 10.1136/bcr-2018-228356.
92. Van Anh KY, Shah S, Tremoulet AH. (2020). Hemolysis from intravenous immunoglobulin in obese patients with Kawasaki disease. *Front Pediatr*. 8: 146. eCollection 2020. doi: 10.3389/fped.2020.00146.
93. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 395(10239): 1771–1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
94. Viner RM, Whittaker E. (2020). Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 395(10239): 1741–1743. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6.
95. Wang L, Zhang S, Ma J, Ni J, Wang J, Li X et al. (2021). Kawasaki disease – management strategies given symptoms overlap to COVID-19: a review. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 59(236): 417–424. doi: 10.31729/jnma.5698.
96. Warfarin (Rx). URL: https://reference.medscape.com/drug/coumadin-jantoven-warfarin-342182?src=mbi_msp_android&ref=share.
97. Xie T, Wang Y, Fu S, Wang W, Xie C, Zhang Y, Gong F. (2017). Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 15(1): 17. doi: 10.1186/s12969-017-0149-1.
98. Yang HM, Du ZD, Fu PP. (2013). Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *Eur J Pediatr*. 172(12): 1641–1647. doi: 10.1007/s00431-013-2101-9.
99. Yi DY, Kim JY, Choi EY, Choi JY, Yang HR. (2014). Hepatobiliary risk factors for clinical outcome of Kawasaki disease in children. *BMC Pediatrics*. 14: 51. doi: 10.1186/1471-2431-14-51.

Відомості про авторів:

Дорош Ольга Ігорівна — к.мед.н., лікар-гематолог дитячий відділення гематології та інтенсивної хіміотерапії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. Асистент каф. педіатрії і неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. Scopus Author ID: 23027201900. Web of Science Researcher ID AAT-5967-2020. <https://orcid.org/0000-0002-5919-9371>.

Шеремет Марта Романівна — лікар-педіатр приймального відділення та відділення педіатрії КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-7779-2451>.

Євтух Вероніка Петрівна — лікар-радіолог Медичного центру «НОВО». Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4. Асистент каф. променевої діагностики ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0001-6737-7791>.

Очеретна Оксана Михайлівна — зав. відділення діагностики, лікар-кардіолог дитячий педіатричного відділення, лікар функціональної діагностики відділення діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-9086-7649>.

Дубей Леонід Ярославович — д.мед.н., проф. каф. педіатрії та неонатології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 69. <https://orcid.org/0000-0003-1094-6708>.

Бурак Тетяна Володимирівна — лікар-кардіолог дитячий відділення діагностики КНП ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр». Адреса: м. Львів, вул. Дністерська, 27. <https://orcid.org/0000-0001-9679-9918>.

Стаття надійшла до редакції 04.01.2024 р., прийнята до друку 12.02.2024 р.