

УДК [616.5-018.25-06:616.42]-02

Этиология болезни Kawasaki

Л.В. Брегель¹, В.М. Субботин², Ю.М. Белозеров³

¹ Государственный институт усовершенствования врачей, Иркутск, Россия

² Областная клиническая больница, Иркутск, Россия

³ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии, Москва, Россия

Болезнь Kawasaki – гипериммунный васкулит, предположительно инфекционного происхождения. Предрасполагающими факторами скорее всего являются генетическая предрасположенность и атопии. Хотя этиология болезни Kawasaki неизвестна, существует много свидетельств, что именно инфекция может быть триггером этого системного заболевания. В качестве причины болезни Kawasaki рассматриваются инфекционные антигены: суперантигены некоторых бактерий и обычные антигены вирусов и/или бактерий. Не исключено, что один или бо-

лее неизвестных пока микроорганизмов могут воздействовать на характер иммунного ответа с развитием клинических симптомов этой болезни. Однако в целом результаты исследований пока однозначно не подтверждают ни одну из предложенных теорий, в связи с чем очевидна необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Ключевые слова: болезнь Kawasaki, системный васкулит Kawasaki, синдром Kawasaki, слизисто-кожно-лимфоузловый синдром, этиология.

Aetiology of Kawasaki Disease

L.V. Bregel¹, V.M. Subbotin², Yu.M. Belozеров³

¹ State Institute for Postgraduate Medical Education, Irkutsk, Russia

² Regional Hospital, Irkutsk, Russia

³ Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russia

Kawasaki disease is hyperimmune vasculitis with presumably infectious origin. Predisposing factors are probably heredity and atopy. Although etiology of Kawasaki disease is still unknown, there are a lot of facts, arguing for the trigger role of infection in pathogenesis of this systemic disease. The different infectious agents, both superantigens of certain bacteria and conventional viral and/or microbial antigens are considered as a cause of Kawasaki disease. Moreover, one or

more microorganisms, which are probably still unknown, may afflict host immunocompetence and develop clinical symptoms. However, in general, investigations were able not to prove or disprove any single theory. Therefore, there is an obvious need for further studies in this field of infectious diseases.

Key words: Kawasaki disease, Kawasaki systemic vasculitis, Kawasaki syndrome, mucocutaneous lymph node syndrome, etiology.

Контактный адрес:

Людмила Владимировна Брегель

664007, г. Иркутск, ул. Декабрьских событий, 107 а, кв. 36

Эл. почта: bregel@mais.baikal.ru

Болезнь Kawasaki (БК) – системный васкулит неизвестной этиологии, остро начинающийся в грудном или раннем детском возрасте, с преимущественным поражением коронарных артерий.

Болезнь впервые описана в Японии педиатром Т. Kawasaki, который в январе 1961 г. наблюдал 4-летнего мальчика с длительной лихорадкой неизвестной этиологии. У пациента были увеличены шейные лимфатические узлы, имелись трещины губ с небольшой кровоточивостью, инъекция конъюнктив, экзантема, гиперемия и отек ладоней и подошв. Позже произошло шелушение кожи конечностей. Ребенок был пролечен пенициллином и глюкокортикоидами. Температура снизилась через 2 нед, затем постепенно исчезли остальные симптомы.

В 1962 г. Т. Kawasaki наблюдал 6 пациентов с подобной клинической картиной. В качестве предварительного диагноза выступали многоформная эксудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона или ювенильный ревматоидный артрит.

До 1967 г. Т. Kawasaki описал 50 случаев этого необычного заболевания, назвав его «фебрильным окуло-оркутанеоакродесквативным синдромом с негнойным шейным лимфаденитом или без него» [1].

Семью годами позже это сообщение о болезни Kawasaki впервые появилось на английском языке. В нем указывалось, что 1–2% пациентов умирают от приобретенного порока сердца. Кроме длительной лихорадки и экзантемы, болезнь характеризуется риском внезапной смерти вследствие коронарита, сопровождающегося аневризмами и тромбоэмболическим синдромом [2].

С 1974 г., после первой англоязычной публикации, болезнь с лавинообразно нарастающей частотой стала регистрироваться во всех странах мира. В нашей стране первое комплексное исследование клинических особенностей болезни Kawasaki проводится с 90-х годов [3, 4, 5].

Синонимами названия болезни Kawasaki являются «системный васкулит Kawasaki», «синдром Kawasaki» и «слизисто-кожно-лимфожелезистый синдром» (*mucocutaneous lymph node syndrome* – MCLNS). В МКБ-10 болезнь Kawasaki вошла под номером (кодом) M 30.3.

В Европе, Северной Америке и Японии болезнь Kawasaki считается ведущей причиной приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний у детей [6]. Доказано, что коронарит вследствие болезни Kawasaki является основой формирования вторичной ишемической болезни сердца в детском и молодом возрасте.

Эпидемиология

Из всех стран мира болезнь Kawasaki наиболее распространена в Японии. Ежегодно заболевают 90–100 из 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет, что в 10 раз выше, чем в странах Запада [7]. Помимо эндемичных случаев в Японии наблюдались вспышки болезни в среднем каждые 3 года. Зарегистрировано 3 эпидемии: в 1979 г. – 6967 заболевших, в 1982 г. – 15 519 и в 1986 г. – 12 847 [8].

Общенациональные эпидемиологические исследования проводились в Японии 14 раз с 1970 г. [8, 9]. Их результаты позволяют предполагать, что болезнь Kawasaki может быть вызвана неизвестным возбудителем, который распространен в популяции и воздействует преимущественно на детей раннего возраста. Начиная с 1986 г. эпидемических вспышек не наблюдалось. Заболеваемость выше у мальчиков и у детей в возрасте 1 года и старше.

После Японии второе место по распространенности болезни Kawasaki принадлежит США. Первая вспышка в этой стране возникла на Гавайях в 1978 г. Пациенты чаще имели японское происхождение, высокий социально-экономический статус и симптомы предшествующей респираторной инфекции [10]. Отмечена значительно более высокая заболеваемость детей монголоидной и негроидной рас [11].

В Финляндии ежегодный уровень заболеваемости колеблется от 3,1 до 7,2 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет. В 1981–1982 гг. наблюдалась одна эпидемическая вспышка, продолжавшаяся 10 мес, с уровнем заболеваемости 31 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет. Вспышка характеризовалась отчетливой географической очаговостью и была первой зарегистрированной эпидемией слизисто-кожно-лимфожелезистого синдрома вне Японии, Кореи и США [12].

В Швеции уровень заболеваемости составляет 2,9 на 100 тыс. детей в возрасте до 16 лет и 6,2 на 100 тыс. – в возрасте до 5 лет. Средний возраст вновь заболевших – 2,2 года, соотношение числа мальчиков и девочек – 2,3 [13].

Р. Carman и соавт. описали эпидемию болезни Kawasaki зимой 1981 г. в Мельбурне [14]. В Южной Австралии средний возраст заболевших составил 3,2 года, соотношение числа мальчиков и девочек – 1,5, ежегодная частота новых случаев заболевания – 3,9 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет [15].

В Италии заболеваемость составляет 14,7 на 100 тыс. детей в возрасте до 5 лет. В то же время некоторые авторы считают, что в мире существует ситуация гиподиагностики болезни Kawasaki. Реальная ее частота пока недооценивается [16].

Практически во всех публикациях указывается, что средний возраст заболевших – менее 5 лет. Низкая заболеваемость в первые 3 мес жизни не противоречит теоретическому предположению об инфекционной природе болезни Kawasaki, так как может быть объяснена защитным влиянием пассивного иммунитета, переданного от матери [17]. Хотя системный васкулит Kawasaki в основном начинается в раннем детском возрасте, описаны случаи заболеваний у подростков и взрослых [18].

Этиология

Этиология и патогенез болезни Kawasaki остаются неясными, но предполагается существование неидентифицированного микроорганизма как триггера, провоцирующего развитие иммунного васкулита с особой тропностью к коронарным артериям [6, 19]. Однако конкретный этиологический агент пока не найден. Поэтому специфических диагностических тестов нет, и диагноз ставится методом исключения известных инфекций и на основании результатов клинического исследования.

Из возможных возбудителей болезни Kawasaki подозреваются широкий спектр микроорганизмов, включающий бактерии, грибы, риккетсии и вирусы.

Инфекционный генез болезни не позволяет отвергнуть в первую очередь эпидемии в Японии, США и ряде других стран [6]. В то же время исследование эпидемических вспышек болезни Kawasaki в США не доказало ее контагиозности для окружающих.

При болезни Kawasaki отмечена высокая частота продромальных явлений, прежде всего нарушение функции системы органов дыхания (в 83% случаев). Однако при лабораторном исследовании не идентифицирован этиологический агент ни самой болезни Kawasaki, ни какой-либо инфекционной причины симптомов продромального периода [20].

В США, по данным 4 эпидемических вспышек (средняя продолжительность – 3,8 мес), никаких свидетельств передачи болезни от человека к человеку или выделения инфекционного возбудителя не найдено. В то же время эти же данные позволяют предположить, что случаи заболевания могли быть вызваны экзогенным агентом или токсином, наиболее распространенным в весенний период [6, 11].

Возникновение эпидемий и схожесть симптомов острой стадии болезни Kawasaki и инфекционно-токсического шока подтверждают вероятность ее инфекционной этиологии [21].

Бактерии

При попытке выделить возбудителя из носоглотки у пациентов с болезнью Kawasaki и их род-

ственников не удалось обнаружить патогенных или условно-патогенных бактерий.

Поскольку не удается определить конкретный бактериальный возбудитель системного васкулита Kawasaki, продолжается изучение роли суперантигенов известных бактерий и бактериальных токсинов [22]. В пользу этого может свидетельствовать обнаружение у пациентов с болезнью Kawasaki антител против β -гемолитического стрептококка [23], а по другим данным, – носительства токсинпродуцирующего *Staphylococcus aureus* [24]. Клинические и иммунологические особенности болезни Kawasaki и синдрома стафило- и стрептококкового токсического шока позволяют заподозрить возможную роль указанных микроорганизмов [25].

Прямая взаимосвязь слизисто-кожно-лимфожелезистого синдрома и стрептококковой инфекции не доказана [26]. Однако из-за ряда сходных клинических симптомов болезни Kawasaki и скарлатины обращено особое внимание на возможную роль стрептококка как этиологического агента этой болезни, хотя до сих пор β -гемолитический стрептококк у большинства пациентов не выделен. Титр антистрептолизина О чаще не увеличен, а лечение антибиотиками явно не купирует симптомов системного васкулита Kawasaki.

Т. Akiyama и К. Yashiro попытались выяснить вероятную роль *Streptococcus pyogenes* в патогенезе болезни Kawasaki. У пациентов после острой лихорадочной стадии болезни была отмечена гиперреактивность клеточного иммунитета в отношении данного микроорганизма, его пирогенного экзотоксина и стрептолизина О. В лейкоцитах периферической крови пациентов с болезнью Kawasaki обнаружены «сферические тельца» диаметром 0,5–1,5 мкм, лишенные клеточной стенки и напоминающие структуру протопластов.

Новорожденные мыши, инфицированные *S. pyogenes*, не способны к иммунному ответу клеточного типа. При повторном инфицировании через 4–6 нед тем же штаммом в титре, достаточном для индукции клеточного иммунного ответа, был снижен гуморальный иммунный ответ к *S. pyogenes* при нормальных показателях клеточного иммунитета. Такое нарушение иммунологической реактивности является точной копией иммунных нарушений у пациентов с болезнью Kawasaki [27].

Итак, исследователи сделали вывод, что, возможно, в ряде случаев слизисто-кожно-лимфожелезистый синдром может быть спровоцирован стрептококковой инфекцией [28, 29].

Т. Tzuzumizu и соавт. выделили у пациента с болезнью Kawasaki из крови, взятой в острой стадии (3, 5-й и 7-й дни), штаммы *Streptococcus sanguis* и

S. pyogenes, что позволяет предполагать возможность индукции болезни Kawasaki этим возбудителем [30]. Однако предположение о стрептококковой ее этиологии не поддерживается большинством исследователей [31].

В то же время, по мнению M. Terai и соавт., и токсины *Staphylococcus aureus* не играют патогенетической роли в запуске иммунного васкулита при болезни Kawasaki [32]. Не обнаружено значимых различий между штаммами *S. aureus*, выделенными от пациентов со слизисто-кожно-лимфоузловым синдромом и от детей группы контроля, по секреции экзотоксинов А–Е, коагулазы, гемолизина и других факторов агрессии [33].

Предполагается патологический механизм иммунной активации при системном васкулите Kawasaki. Стафилококковый энтеротоксин и стрептококковые протеолитические экзотоксины являются суперантигенами, которые стимулируют субпопуляции Т-клеток [34].

D. Leung и соавт. считают, что токсины *S. aureus* и стрептококковые пирогенные токсины стимулируют (V-beta2⁺)Т-клетки. Эти наблюдения поддерживают гипотезу о том, что активация V-beta2⁺Т-клеток в течение острой стадии болезни Kawasaki, возможно, вызвана бактериальными суперантигенами [35, 36].

В отдельных публикациях указывается на обнаружение *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с болезнью Kawasaki [37] либо риккетсиоподобных телец в биоптатах кожи и лимфоузлов [38]. Однако, по данным A. Shishido, не удалось подтвердить риккетсиозную этиологию слизисто-кожно-лимфоузловидного синдрома [39].

В 1979 г. опубликовано сообщение о 19-месячном ребенке с лихорадкой, экзантемой, болезненной припухлостью суставов, лимфаденопатией и гепатоспленомегалией [40]. При жизни ребенка из крови и впоследствии при аутопсии была выделена *P. aeruginosa*. На аутопсии обнаружен мультисистемный панартериит с вовлечением коронарных, забрюшинных и легочных артерий, утолщением стенок артерий и сужением их просвета. Тромбы и очаги некроза и инфарктов были найдены во многих органах. Бактерии присутствовали в свежих повреждениях, но не были обнаружены на более поздних стадиях. На основании данного клинического случая G. Keren и соавт. предположили возможную этиологическую роль *P. aeruginosa* при слизисто-кожно-лимфоузловидном синдроме [41]. Однако впоследствии достоверных данных в пользу этой гипотезы опубликовано не было.

S. Tomita и соавт. [42] предполагают, что *Propionibacterium acnes* может играть роль в генезе

болезни Kawasaki. Фильтраты из культур пропионибактерий, выделенных из биоптатов шейных лимфатических узлов и крови у пациентов с болезнью Kawasaki, были исследованы в сравнении с контролем. Отмечены цитопатогенный эффект и вакуолизация эмбриональных тканей печени при действии фильтратов пропионибактерий, полученных от пациентов со слизисто-кожно-лимфоузловым синдромом. Специфическая цитопатогенная субстанция была найдена только в фильтратах культур *P. acnes*, выделенных у пациентов с системным васкулитом Kawasaki. Она представляет собой протеин с изоэлектрической точкой 7,0 и молекулярной массой около 100 тыс.

Методом иммуносорбентного анализа определялись IgG-антитела к этому цитопатогенному белку у 108 пациентов с болезнью Kawasaki и 102 детей группы контроля. Титры IgG-антител были достоверно выше у пациентов с болезнью Kawasaki, особенно в острой и подострой стадиях. Очень низкий титр IgG-антител к цитопатогенному белку обнаружен у здоровых детей младше 4 лет, но он увеличивается с возрастом.

G. Sireci и соавт. отмечают, что повреждение эпителиальных клеток при болезни Kawasaki в основном обусловлено активацией Т-лимфоцитов. Наиболее вероятной причиной активации Т-лимфоцитов они считают антигены микобактерий, поскольку у обследованных ими пациентов с болезнью Kawasaki была выявлена гиперчувствительность к БЦЖ и очищенным белковым компонентам микобактерий, что, в свою очередь, объясняется перекрестной реактивностью между белком теплового шока микобактерий и HSP63 гомологом у человека [43].

Некоторые авторы сообщают об ассоциации случаев системного васкулита Kawasaki с инфицированием *Klebsiella pneumoniae* [44] и *Chlamydia* spp. [45].

На возможную роль грамотрицательных бактерий в этиологии болезни Kawasaki указывает последнее исследование, проведенное в Японии. S. Takeshita и соавт. Изучая уровни различных классов антител к липиду А (токсический компонент липополисахарида клеточной стенки грамотрицательных бактерий) у пациентов с болезнью Kawasaki и пациентов с инфекцией, вызванной грамотрицательными микроорганизмами, они обнаружили их значительное повышение [46].

Иммунофлюоресцентные исследования M. Rathore и соавт. на присутствие антител к *Ehrlichia chaffeensis*, *Rochalimaea henselae* и *Rochalimaea quintana* при болезни Kawasaki дали положительные результаты только в 2,5–5% случаев, что позволяет также отвергнуть этиологическую роль этих возбудителей [47].

Один из возможных факторов, вызывающих сердечно-сосудистые повреждения при болезни Кавасаки, – это активированные некоторыми микробными агентами или их токсинами фагоциты (нейтрофилы и моноциты), хотя реальный механизм активации неизвестен [48].

Следует признать, что данные многочисленных исследований не позволяют ни подтвердить, ни отвергнуть гипотезу о том, что бактериальные суперантигены могут играть роль триггеров в развитии системного васкулита Кавасаки.

Вирусы

Наличие неидентифицированного до сих пор лимфотропного вируса, имеющего сродство также к эндотелиальным клеткам, могло бы объяснить сосудистые повреждения и иммунологические расстройства при системном васкулите Кавасаки. При изучении культуры мононуклеарных клеток периферической крови больных обнаружено повышение активности фермента *ретровирусассоциированной* обратной транскриптазы в отличие от такового в контрольной группе. Установлена тропность этого фермента к Т-лимфоцитам, что может объяснить механизм воздействия экзогенного агента, инфицирующего лимфоциты при слизисто-кожно-лимфожелезистом синдроме [49].

Однако детальные исследования культур мононуклеаров периферической крови пациентов не подтвердили возможность ретровирусной этиологии заболевания [50]. Ретровирусная транскриптаза была обнаружена в периферических лимфоцитах только в 14 (6,2%) из 226 образцов, взятых у пациентов, и в 1 (0,6%) из 167 в группе контроля. Такие результаты свидетельствуют скорее о случайной связи между ретровирусами и возникновением слизисто-кожно-лимфожелезистого синдрома.

Сообщалось о том, что парвовирус В19 может играть патогенную роль в развитии слизисто-кожно-лимфожелезистого синдрома [51, 52]. Описана также рецидивирующая форма болезни Кавасаки, ассоциированная с инфицированием парвовирусом В19 и ВИЧ [53].

Проведено много исследований относительно потенциальной роли *вируса Эпштейна–Барра* (EBV) в этиологии болезни Кавасаки и развитии коронарных повреждений [54]. Этот вирус широко распространен в человеческой популяции. Он относится к семейству герпесвирусов, вызывает инфекционный мононуклеоз и имеет уникальную тропизм к В-лимфоцитам. Описан случай хронической активной EBV-инфекции, сопровождавшейся дилатацией коронарных артерий [55].

Прижизненное исследование титров EBV в

крови у некоторых пациентов с болезнью Кавасаки показало, что у них протекает сопутствующая необычная первичная EBV-инфекция [56]. При использовании чувствительного метода обнаружения антител к вирусному капсидному антигену такие антитела к первичной EBV-инфекции обнаружены у 86% из 57 пациентов с болезнью Кавасаки в первый месяц от начала болезни.

Кроме того, ДНК EBV была идентифицирована непосредственно в мононуклеарах периферической крови у 56% пациентов с болезнью Кавасаки в пределах 2 нед методом полимеразной цепной реакции и у 83% пациентов – в пределах 3 мес от начала болезни. Только 18% положительных ДНК-образцов вируса были обнаружены в группе контроля.

Эти вирусологические исследования указывают на возможность необычного взаимодействия возбудителя болезни Кавасаки с вирусом EBV. Предполагается, что болезнь Кавасаки может протекать параллельно с первичной EBV-инфекцией из-за одновременного присутствия этиологического агента, связанного с болезнью Кавасаки [57]. Однако, хотя EBV был идентифицирован некоторыми патологами в миокарде и стенках коронарных артерий у пациентов, погибших от системного васкулита Кавасаки, эти находки непостоянны и роль данного вируса в патогенезе окончательно не подтверждена [58].

Исследуется также потенциальная этиологическая роль других герпесвирусов в генезе слизисто-кожно-лимфожелезистого синдрома. Так, М. Okano и соавт. у 81,8% пациентов с системным васкулитом Кавасаки обнаружили IgG- или IgM-антитела к вирусу HHV6, а в группе контроля – у 62,5%. Эти результаты свидетельствуют скорее об иммунологических изменениях, сопутствующих болезни Кавасаки, чем о прямой роли герпесвирусов в этиологии болезни [59].

Считается, что ни один из герпесвирусов (EBV, CMV, HHV6, VZV, HSV) не играет уникальной или доминирующей роли в этиологии или патогенезе слизисто-кожно-лимфожелезистого синдрома [60]. К. Umehara и соавт. не смогли при самом тщательном исследовании выделить каких-либо патогенных вирусов и цитопатогенных субстанций из всех видов биологических жидкостей у пациентов с болезнью Кавасаки. С помощью иммунофлюоресцентных методов не удалось также определить присутствие вирусных антигенов в клетках биоптатов тканей этих пациентов [61].

Аллергические механизмы

Из факторов окружающей среды и домашней обстановки, влияние которых может оказать провоцирующую роль в возникновении болезни, есть

указания на контакт пациентов за 15–30 дней от начала заболевания с шампунем для домашней обработки ковров [62].

В период вспышки болезни Kawasaki в штате Колорадо (США) в 1982 г. [63] в 48% случаев был отмечен контакт с шампунем для ковров в течение 30 дней до начала болезни по сравнению с 10% из группы контроля ($p \leq 0,01$). Интервал времени от контакта до начала болезни варьировал в пределах 16–25 дней. Почти все дети, кроме одного, ходили или ползали по обработанному шампунем ковру не менее 2 ч. По мнению P. Patriarca и соавт., эти результаты позволяют считать контакт с шампунем для обработки ковров фактором риска, но механизм воздействия этого агента конкретно не определен.

Эпидемиологическое исследование во время вспышки в Денвере (США, 1984–1985 гг.) показало, что 62% пациентов с болезнью Kawasaki по сравнению с 20% из группы контроля имели контакт с шампунем для обработки ковров в пределах 30 дней до начала болезни ($p \leq 0,01$) [64].

N. Fatica и соавт. на основании персональных интервью с семьями детей с болезнью Kawasaki и группой контроля не обнаружили никаких эпидемиологических различий, кроме использования шампуня для чистки ковров в пределах 30 дней до начала болезни в 22% семей у пациентов с болезнью Kawasaki, по сравнению с 3% семей в группе контроля ($p \leq 0,05$). Объяснение этой выраженной ассоциации недавнего контакта с шампунем для обработки ковров и заболеванием может быть связано с иммунологическими аномалиями [65]. Однако эта взаимосвязь отмечается не всеми исследователями, и B.S. Klein и соавт. указывают на то, что данная связь недостоверна [66].

В США при анализе эпидемиологических особенностей системного васкулита Kawasaki в штате Техас установлено, что заболевшие дети проживали достоверно ближе к заболоченным водным источникам, чем дети контрольной группы. Подобная ассоциация с проживанием заболевших вблизи от таких водных источников наблюдалась и в 13 случаях заболевания в Северной Каролине [67].

В штате Вашингтон проведены длительные исследования взаимосвязи болезни Kawasaki с близостью жилья к водным источникам. Однако достоверной связи выявить не удалось [68].

Изучалась также возможная роль клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*) в этиологии болезни Kawasaki, но при определении уровней иммуноглобулинов к клещевым антигенам у пациентов со слизисто-кожно-лимфожелезистым синдромом в отличие от больных с бронхиальной астмой убедитель-

ных данных в пользу этого предположения не получено [69].

Есть единичные указания на прием лекарственных препаратов, которые предположительно спровоцировали начало слизисто-кожно-лимфожелезистого синдрома – гризеофульвина [27] и карбамазепина [70].

Предполагается, что генетическое предрасположение к атопии может сопутствовать восприимчивости пациентов к системному васкулиту Kawasaki, так как уровень IgE у них повышен. Пациенты со слизисто-кожно-лимфожелезистым синдромом имеют склонность к развитию аллергического дерматита и аллергического ринита [71].

Наследственные механизмы

С 90-х годов прошлого столетия опубликован ряд наблюдений семейных случаев слизисто-кожно-лимфожелезистого синдрома.

S. Bharati и соавт. при аутопсии 4-летнего мальчика с болезнью Kawasaki, умершего внезапно на ранней стадии болезни, обнаружили периваскулит коронарных артерий, неврит, панкардит с вовлечением всех участков проводящей системы сердца. У брата мальчика, родившегося годом позже, в возрасте 12 мес диагностирована рецидивирующая форма болезни Kawasaki [72].

F. Iwata и соавт. наблюдали ребенка со слизисто-кожно-лимфожелезистым синдромом, у которого отец перенес это же заболевание 21 год назад [73].

Описан системный васкулит Kawasaki у 4 человек в одной семье [28].

На наследственную предрасположенность к развитию болезни указывает повышенный уровень заболеваемости у сиблингов (2,1%) по сравнению с детьми в возрасте от 0 до 4 лет во время эпидемии в Японии в 1982 г. Для сиблингов в возрасте до 1 года этот уровень был 8,4%, а для детей от 1 до 2 лет – 9,3%. Более половины (54,1%) последующих случаев развивались через 10 дней или меньше после первого случая [74]. Описаны случаи слизисто-кожно-лимфожелезистого синдрома у dizиготных близнецов [75].

T. Matsubara и соавт. наблюдали пять эпизодов заболевания в течение 6 лет у 3 сиблингов. Два из них перенесли многократные эпизоды болезни Kawasaki с коронарными повреждениями, включая гигантские аневризмы коронарных артерий у самого младшего ребенка. Последовательное возникновение заболевания у этих детей подчеркивает роль генетической предрасположенности и/или относящихся к окружающей среде факторов развития слизисто-кожно-лимфожелезистого синдрома [76].

Хотя этиология системного васкулита Kawasaki остается далекой до окончательного выяснения,

ряд исследований свидетельствует о наследственно обусловленном дефекте в иммунной регуляции деятельности Т-лимфоцитов у таких пациентов [77].

Результаты молекулярно-генетического типирования позволяют уточнить генотипические особенности класса II главного комплекса антигенов тканевой совместимости [78]. Среди подтипов HLA-BW22 антигена болезни Kawasaki сопутствует HLA-BW22J2, который был идентифицирован у лиц японского происхождения. Предполагается существование гена, контролирующего восприимчивость к слизисто-кожно-лимфоузловому синдрому, и связанного с определенным HLA-набором антигенов монголоидной расы [79].

HLA-антигены были определены А. Krensky и соавт. у 27 пациентов со слизисто-кожно-лимфоузловым синдромом в Бостоне (США). В отличие

от японских исследователей при болезни Kawasaki не повышена частота находок HLA-BW22, но достоверно чаще, чем в контрольной группе, встречается антиген HLA-BW51 ($p \leq 0,002$).

Кроме того, у 80% пациентов с болезнью Kawasaki был идентифицирован HLA-B5 (у 70% HLA-BW51) в эндемичный период, а во время эпидемии у пациентов со слизисто-кожно-лимфоузловым синдромом с повышенной частотой выявлялся маркер HLA-BW44. Различия в характеристиках HLA-системы между эндемичным и эпидемическим периодами остаются неясными. Наблюдения свидетельствуют также об отсутствии признаков общей генетической предрасположенности к болезни Kawasaki в двух этнических группах – белых американцев и лиц японской национальности [80, 81].

Литература

1. Kawasaki T. Acute febrile MCLNS: Clinical observations of 50 cases. *Jpn J Allergol* 1967; 16:178-222.
2. Kawasaki T., Kosaki F., Okawa S., et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MCLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974; 54:271-6.
3. Брегель Л.В., Белозеров Ю.М., Субботин В.М. Болезнь Kawasaki у детей – первые клинические наблюдения в России. *Рос вестн перинатол педиатр* 1998; 43:25-30.
4. Брегель Л.В. Коронариты (болезнь Kawasaki и недифференцированные формы) как основа раннего формирования ишемической болезни сердца в детском и молодом возрасте [диссертация]. М; 1998.
5. Субботин В.М. Клинические проявления коронарита при болезни Kawasaki у детей в зависимости от локализации и характера коронарного поражения [диссертация]. М; 2001.
6. Bronstein D.E., Dille A.N., Austin J.R., et al. Relationship of climate ethnicity and socioeconomic status of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (11):1087-91.
7. Yanagawa H., Yashiro M., Nakamura Y., Kawasaki T., Kato H. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: from the nationwide incidence survey in 1991 and 1992. *Pediatrics* 1995; 95 (4):475-9.
8. Hirata S., Nakamura Y., Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr* 2001; 90:40-4.
9. Yanagawa H., Yashiro M., Nakamura Y., Kawasaki T., Kato H. Results of 12 nationwide epidemiological incidence surveys of Kawasaki disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149 (7):779-83.
10. Dean A.G., Melish M.E., Hicks R., Palumbo N.E. An epidemic of Kawasaki syndrome in Hawaii. *J Pediatr* 1982; 100 (4):552-7.
11. Bell D.M., Morens D.M., Holman R.C., Hurwitz E.S., Hunter M.K. Kawasaki syndrome in the United States 1976 to 1980. *Am J Dis Child* 1983; 137 (3):211-4.
12. Salo E., Pelkonen P., Pettay O. Outbreak of Kawasaki syndrome in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75 (1):75-80.
13. Schiller B., Fasth A., Bjorkhem G., Elinder G. Kawasaki disease in Sweden: incidence and clinical features. *Acta Paediatr* 1995; 84 (7):769-74.
14. Carman P.G., Menahem S. Possible «outbreak» of Kawasaki disease in Victoria. *Med J Aust* 1983; 2 (4):183-5.
15. Smith P.K., Goldwater P.N. Kawasaki disease in Adelaide: a review. *J Paediatr Child Health* 1993; 29 (2):126-31.
16. Tamburlini G., Strinati R., Cadorini S., et al. A two-year survey of mucocutaneous lymph node syndrome in northeastern Italy. Epidemiological and clinical findings. *Helv Paediatr Acta* 1984; 39 (4):319-29.
17. Tsuchida S., Yamanaka T., Tsuchida R., et al. Epidemiology of infant Kawasaki disease with a report of the youngest neonatal case ever reported in Japan. *Acta Paediatr* 1996; 85 (8):995-7.
18. Horstmann E., Daweke H. Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease) in adults. *MMW Münch Med Wochenschr* 1982; 124:909-10.
19. Wortmann D.W. Kawasaki syndrome. *Semin Dermatol* 1992; 11 (1):37-47.
20. Bell D.M., Brink E.W., Nitzkin J.L., et al. Kawasaki syndrome: description of two outbreaks in the United States. *N Engl J Med* 1981; 304:1568-75.
21. Jacobs J.C. Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8 (1):41-3.
22. Leung D.Y., Meissner C., Fulton D., Schlievert P.M. The potential role of bacterial superantigens in the pathogenesis of Kawasaki syndrome. *J Clin Immunol* 1995; 15(6 Suppl):11S-7S.

23. Abe Y., Nakano S., Nakahara T., et al. Detection of serum antibody by the antimitogen assay against streptococcal erythrogenic toxins. Age distribution in children and the relation to Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1990; 27 (1):11-15.
24. Abinun M., Cant A.J. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome [letter]. *Lancet* 1994; 343:300.
25. Curtis N., Zheng R., Lamb J.R., Levin M. Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1995; 72(4):308-11.
26. Shen C.T., Wu H.Y., Wang N.K., Huang C.S. Reevaluation of streptococcal infection in the pathogenesis of Kawasaki disease. *Acta Paediatr Sin* 1990; 31(3):144-50.
27. Akiyama T., Yashiro K. Probable role of *Streptococcus pyogenes* in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1993; 152(2):82-92.
28. Anderson D.G., Warner G., Barlow E. Kawasaki disease associated with streptococcal infection within a family. *J Paediatr Child Health* 1995; 31(4):55-7.
29. Burnell R.H. Kawasaki disease with streptococcal infection [letter] *J Paediatr Child Health* 1996; 32 (3):270.
30. Tsurumizu T., Okonogi H., Shibusawa T., et al. A case of Kawasaki disease combined with septicemia-isolation of *Streptococcus sanguis* and *Streptococcus pyogenes* from blood at the acute stage. *Kansenshogaku Zasshi* 1991; 65 (1): 124-8.
31. Yanase Y. Critique on the streptococcal infection theory for the cause of Kawasaki disease. *Nippon Rinsho* 1983; 41(9):2057-62.
32. Terai M., Miwa K., Williams T., Kabat W., et al. The absence of evidence of staphylococcal toxin involvement in the pathogenesis of Kawasaki disease. *J Infect Dis* 1995; 172 (2):558-61.
33. Todome Y., Ohkuni H., Mizuse M., et al. Superantigenic exotoxin production by isolates of *Staphylococcus aureus* from the Kawasaki syndrome patients and age-matched control children. *J Med Microbiol* 1995; 42(2):91-5.
34. Pietra B.A., De Inocencio J., Giannini E.H., Hirsch R. TCR V beta family repertoire and T cell activation markers in Kawasaki disease. *J Immunol* 1994; 153:1881-8.
35. Leung D.Y. Superantigens related to Kawasaki syndrome. *Springer Semin Immunopathol* 1996; 17 (4):385-96.
36. Leung D.Y. Immunologic abnormalities in Kawasaki syndrome. *Prog Clin Biol Res* 1987; 250:159-65.
37. Keren G., Barzilay Z., Alpert G., Spierer Z., Danon Y. Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki disease) in Israel. A review of 13 cases: is pseudomonas infection responsible? *Acta Paediatr Scand* 1983; 72 (3):455-8.
38. Tasaka K., Hamashima Y. Studies on rickettsia-like body in Kawasaki disease. Attempts of the isolation and characterization. *Acta Pathol Jpn* 1978; 28 (2):235-45.
39. Shishido A. Failure to confirm the rickettsial etiology of MCLS (Kawasaki disease). *Jpn J Med Sci Biol* 1979; 32 (4):250-1.
40. Keren G., Cohen B.E., Barzilay Z., Hiss J., Wolman M. Kawasaki disease and infantile polyarteritis nodosa: is Pseudomonas infection responsible? Report of a case. *Isr J Med Sci* 1979; 15 (7):592-600.
41. Keren G., Wolman M. Can pseudomonas infection in experimental animals mimic Kawasaki disease? *J Infect* 1984; 9 (1):22-9.
42. Tomita S., Kato H., Fujimoto T., Inoue O., Koga Y., Kuriya N. Cytopathogenic protein in filtrates from cultures of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with Kawasaki disease. *Br Med J* 1987; 295:1229-32.
43. Sireci G., Dieli F., Salerno A. T cells recognize an immunodominant epitope of heat shock protein 65 in Kawasaki disease. *Mol Med* 2000; 6 (7):581-90.
44. Johnson D., Azimi P. Kawasaki disease associated with *Klebsiella pneumoniae* bacteremia and parainfluenza type 3 virus infection. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4 (1):100.
45. Khono T., Takase Y., Niki H. Chlamydia infections in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33(3):408-10.
46. Takeshita S., Kawase H., Shimizu T., Yoshida M., Sekine I. Increased production of serum IgA-class antibody to lipid A in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2002;44:5-11.
47. Rathore M.H., Barton L.L., Dawson J.E., Regnery R.L., Ayoub E.M. *Ehrlichia chaffeensis* and *Rochalimaea* antibodies in Kawasaki disease. *J Clin Microbiol* 1993; 31(11):3058-9.
48. Kuratsuji T., Takagi K., Tsunawaki S. Etiological role of phagocytes in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33 (6):778-84.
49. Nigro G., Midulla M. Retrovirus and Kawasaki disease [letter]. *Lancet* 1986; 8514:1045.
50. Rowley A., Castro B., Levy J., et al. Failure to confirm the presence of a retrovirus in cultured lymphocytes from patients with Kawasaki syndrome. *Pediatr Res* 1991; 29 (5):417-9.
51. Holm J.M., Hansen L.K., Oxhj H. Kawasaki disease associated with parvovirus B19 infection. *Eur J Pediatr* 1995; 154 (8):633-4.
52. Nigro G., Zerbini M., Krzysztofiak A., et al. Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease. *Lancet*, 1994; 8908:1260-1.
53. Nigro G., Pisano P., Krzysztofiak A. Recurrent Kawasaki disease associated with co-infection with parvovirus B19 and HIV-1 [letter]. *AIDS*, 1993; 7 (2):288-90.
54. Kikuta H., Matsumoto S., Yanase Y., Kawasaki T., Mizuno F., Osato T. Recurrence of Kawasaki disease and Epstein-Barr virus infection [letter]. *J Infect Dis* 1990; 162 (5):1215.
55. Kikuta H., Taguchi Y., Tomizawa K., et al. Epstein-Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease. *Nature* 1988; 333:455-7.
56. Kikuta H., Matsumoto S., Osato T. Kawasaki disease and Epstein - Barr virus. *Acta Paediatr Jpn* 1991; 33(6): 765-70.
57. Kanegane H., Tsuji T., Seki, et al. Kawasaki disease with a concomitant primary Epstein-Barr virus infection. *Acta Paediatr Jpn* 1994; 36 (6):713-6.
58. Culora G.A., Moore I.E. Kawasaki disease, Epstein-Barr virus and coronary artery aneurysms. *J Clin Pathol* 1997; 50 (2):161-3.

59. Okano M., Luka J., Thiele G.M., et al. Human herpesvirus 6 infection and Kawasaki disease. *J Clin Microbiol* 1989; 27 (10):2379-80.
60. Marchette N.J., Melish M.E., Hicks R., Kihara S., Sam E., Ching D. Epstein-Barr virus and other herpesvirus infections in Kawasaki syndrome. *J Infect Dis* 1990; 162 (2):573.
61. Umehara K., Kuno-Sakai H., Iwasaki H., et al. Trial of isolation of a virus from sera of patients with Kawasaki disease. *Tokai J Exp Clin Med* 1986; 11 (1):19-21.
62. Blum-Hoffmann E., Hoffmann G.F., Wessel A., Gahr M. Kawasaki syndrome. Association with exposure to carpet shampoo and successful therapy with immunoglobulins in the second week of the illness. *Monatsschr Kinderheilkd* 1992; 140 (5):273-6.
63. Patriarca P.A., Rogers M.F., Morens D.M., et al. Kawasaki syndrome: association with the application of rug shampoo. *Lancet* 1982; 8298:578-80.
64. Rauch A.M., Glode M.P., Wiggins J.W. Jr., et al. Outbreak of Kawasaki syndrome in Denver, Colorado: association with rug and carpet cleaning. *Pediatrics* 1991; 87 (5):663-9.
65. Fatica N.S., Ichida F., Engle M.A., Lesser M.L. Rug shampoo and Kawasaki disease. *Pediatrics* 1989; 84 (2):231-4.
66. Klein B.S., Rogers M.F., Patrican L.A., et al. Kawasaki syndrome: a controlled study of an outbreak in Wisconsin. *Am J Epidemiol* 1986; 124 (2):306-16.
67. Rauch A.M., Kaplan S.L., Nihill M.R., et al. Kawasaki syndrome clusters in Harris County, Texas, and eastern North Carolina. A high endemic rate and a new environmental risk factor. *Am J Dis Child* 1988 142 (4):441-4.
68. Davis R.L., Waller P.L., Mueller B.A., Dykewicz C.A., Schonberger L.B. Kawasaki syndrome in Washington State. Race-specific incidence rates and residential proximity to water. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149 (1):66-9.
69. Tang R.B., Hwang B.T., Tsai L.C., Lin F.M., Chang H.N. The significance of mite antigens in Kawasaki disease. *Chung Hua Min Kuo Wei Sheng Wu Chi Mien I Hsueh Tsa Chih* 1987; 20 (1):29-36.
70. Hicks R.A., Murphy J.V., Jackson M.A. Kawasaki-like syndrome caused by carbamazepine. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7 (7):525-6.
71. Matsuoka S., Tatara K., Nakagawa R., Mori K., Kuroda Y. Tendency toward atopy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1997; 156 (1):30-2.
72. Bharati S., Engle M.A., Fatica N.S., et al. The heart and conduction system in acute Kawasaki disease: report of fraternal cases – one lethal, one relapsing. *Am Heart J* 1990; 120 (2):359-65.
73. Iwata F., Hanawa Y., Takashima H., Shimoura K., Nishibayashi Y. Kawasaki disease in a father and son. *Acta Paediatr Jpn* 1992; 34 (1):84-6.
74. Fujita Y., Nakamura Y., Sakata K., Hara N., Kobayashi M., Nagai M., Yanagawa H., Kawasaki T. Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989; 84 (4):666-9.
75. Kaneko K., Unno A., Takagi M., Maruyama T., Obinata K. Kawasaki disease in dizygotic twins [letter]. *Eur J Pediatr* 1995; 154 (10):868.
76. Matsubara T., Furukawa S., Ino T., Tsuji A., Park I., Yabuta K. A sibship with recurrent Kawasaki disease and coronary artery lesion. *Acta Paediatr* 1994; 83 (9):1002-4.
77. Barron K.S., Murphy D.J. Jr Kawasaki syndrome: still a fascinating enigma. *Hosp Pract (Off Ed)* 1989; 24:51-60.
78. Barron K.S., Silverman E.D., Gonzales J.C., et al. Major histocompatibility complex class II alleles in Kawasaki syndrome-lack of consistent correlation with disease or cardiac involvement. *J Rheumatol* 1992; 19 (11):1790-3.
79. Kato S., Kimura M., Tsuji K., Kusakawa S., Asai T., Juji T., et al. HLA antigens in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1978; 61 (2):252-5.
80. Krensky A.M., Berenberg W., Shanley K., Yunis E.J. HLA antigens in mucocutaneous lymph node syndrome in New England. *Pediatrics* 1981; 7 (5):741-3.
81. Krensky A.M., Grady S., Shanley K.M., Berenberg W., Yunis E.J. Epidemic and endemic HLA-B and DR associations in mucocutaneous lymph node syndrome. *Hum Immunol* 1983; 6 (2):75-7.