

А.А. Баранов¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, В.К. Таточенко¹, Е.Н. Басаргина¹,
М.Д. Бакрадзе¹, Е.А. Вишнёва¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 3}, Т.В. Куличенко¹,
Н.Д. Вашакмадзе^{1, 3}, Г.В. Ревуненков¹, А.С. Полякова¹, Н.В. Фёдорова¹

¹ Национальный научно-практический центр здоровья детей,
Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Обзор клинических рекомендаций по болезни/синдрому Kawasaki

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии НИИ педиатрии ННПЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 15.04.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

В статье подробно представлены ключевые положения клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с синдромом/болезнью Kawasaki, разработанных профессиональной ассоциацией детских специалистов — Союзом педиатров России. Изложены современные данные о распространенности патологии, приведены характерные диагностические признаки болезни, позволяющие максимально своевременно установить диагноз и незамедлительно назначить специфическое лечение. Терапевтические мероприятия, проведенные в необходимом объеме, определяют дальнейший прогноз. Представленный в статье комплексный подход к ведению пациентов детского возраста с данной нозологией позволит обеспечить высокий уровень качества оказываемой медицинской помощи детям с синдромом Kawasaki.

Ключевые слова: аневризмы сосудов, артериит, синдром/болезнь Kawasaki, васкулит, внутривенный иммуноглобулин, дети, инфаркт миокарда, коронарит, коронарные артерии, лимфонулярный синдром, системное заболевание, слизисто-кожный лимфонулярный синдром, стенозы сосудов.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Басаргина Е.Н., Бакрадзе М.Д., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Куличенко Т.В., Вашакмадзе Н.Д., Ревуненков Г.В., Полякова А.С., Фёдорова Н.В. Обзор клинических рекомендаций по болезни/синдрому Kawasaki. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (2): 87–99. doi: 10.15690/pf.v14i2.1723)

Alexander A. Baranov¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1,2}, Vladimir K. Tatochenko¹, Elena N. Basargina¹,
Maya D. Bakradze¹, Elena A. Vishneva¹, Liliia R. Selimzianova^{1,3}, Tatiana V. Kulichenko¹,
Nato D. Vashakmadze^{1,3}, Grigoriy V. Revunenko¹, Anastasiya S. Polyakova¹, Nataliya V. Fyodorova¹

¹ National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Review of Clinical Recommendations for Kawasaki Disease/Syndrome

The article presents the detailed key provisions of the clinical recommendations on providing medical care to children with Kawasaki syndrome/illness, developed by the professional association of pediatric specialists — the Union of Pediatricians of Russia. The current data on the prevalence of pathology is presented, the characteristic diagnostic signs of the disease are given that allow to make a diagnosis as soon as possible and immediately appoint a specific treatment. Therapeutic measures carried out in the required volume determine the further prognosis. The comprehensive approach to the management of pediatric patients with this nosology presented in the article will ensure a high level of medical care quality provided to children with Kawasaki syndrome.

Key words: vascular aneurysms, arteritis, Kawasaki syndrome/disease, vasculitis, intravenous immunoglobulin, children, myocardial infarction, coronaritis, coronary arteries, lymphonodular syndrome, systemic disease, mucocutaneous lymphonodular syndrome, vascular stenoses.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Tatochenko Vladimir K., Basargina Elena N., Bakradze Maya D., Vishneva Elena A., Selimzianova Liliia R., Kulichenko Tatiana V., Vashakmadze Nato D., Revunenko Grigoriy V., Polyakova Anastasiya S., Fyodorova Nataliya V. Review of Clinical Recommendations for Kawasaki Disease/Syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (2): 87–99. doi: 10.15690/pf.v14i2.1723)

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Определение

Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (синдром/болезнь Kawasaki) представляет собой остро протекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериит), развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Иногда в процесс могут вовлекаться аорта и другие крупные артерии. Наиболее часто синдром Kawasaki встречается у детей грудного и раннего возраста.

Синдром Kawasaki (СК) — один из диагнозов, который должен обязательно рассматриваться в качестве причины фебрильной лихорадки у детей. СК у детей, являясь относительно редкой патологией, может вызывать развитие аневризм и стенозов коронарных артерий, особенно при поздней диагностике и несвоевременном и/или неадекватном лечении. Таким образом, СК — одна из причин приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний.

Изменения коронарных артерий, являющиеся фактором риска летального исхода и инфаркта миокарда в молодом возрасте, у подавляющего большинства больных можно предупредить при условии своевременного (до 10-го дня заболевания) лечения большими дозами внутривенного иммуноглобулина человека (ВВИГ) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

Этиология и патогенез

Этиология синдрома Kawasaki до настоящего времени окончательно не установлена. Авторы большинства многочисленных эпидемиологических и иммунологических исследований склоняются к тому, что наиболее вероятным причинным фактором может служить инфекционный агент (предположительно вирус) [1]. Кроме того, немаловажными факторами в развитии синдрома Kawasaki могут быть аутоиммунные механизмы и генетическая предрасположенность [2–4]. На сегодняшний момент имеются данные о 6 генетических локусах, связанных с этим заболеванием [5].

Эпидемиология

СК описан впервые Т. Kawasaki в 1967 г. в Японии: там, как и в странах Азии, данная патология встречается наиболее часто, что указывает на наличие генетической предрасположенности. В Японии заболеваемость составляет 137,7 на 100 000 детского населения по данным на 2002 г. и 218,6 — в 2008 г. [6]; в США — 9–19 [7], на Тайване — 69 [8], в Великобритании — 8 на 100 000 детского населения [9].

Примерно 90–95% заболевших — дети в возрасте до 10 лет, до 85–90% случаев приходится на пациентов младше 5 лет. Наиболее часто болеют младенцы 9–11 мес.

Пик заболеваемости приходится на зимне-весенний период [10].

В России СК диагностируется все чаще, однако нередко в поздние сроки, вследствие чего лечение назначается несвоевременно и не всегда адекватно [10, 11]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Иркутской области с 2005 по 2009 г., средний уровень заболеваемости составил 2,7 на 100 000 детей в возрасте 0–17 лет и 6,6 — среди детей младше 5 лет, при этом авторы признают, что эти цифры могут быть заниженными [12].

Кодирование по МКБ-10

M30.3 Слизисто-кожный лимфонулярный синдром [Kawasaki].

Примеры диагнозов

1. Синдром Kawasaki, полная форма.
2. Болезнь Kawasaki, полная форма от 11.2014 года. Синдром дилатационной кардиомиопатии. Аневризмы левой и правой коронарной артерий. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIa, функциональный класс (ФК) II по Ross.
3. Болезнь Kawasaki, неполная форма от 05.2013 года. Оклюзия правой коронарной артерии. ХСН I, ФК I по NYHA.

Классификация

Европейским обществом детских ревматологов (Paediatric Rheumatology European Society, PReS) и Европейской лигой по проблемам ревматизма (European League against Rheumatism, EULAR) в 2006 г. принята следующая классификация васкулитов у детей [13].

- I. Васкулиты преимущественно крупных сосудов:
 - артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит).
- II. Васкулиты преимущественно средних сосудов:
 - узелковый полиартериит у детей;
 - кожный полиартериит;
 - болезнь Kawasaki.
- III. Васкулиты преимущественно мелких сосудов:
 - гранулематозные:*
 - гранулематоз Вегенера;
 - синдром Чарджа–Стросса;
 - негранулематозные:*
 - микроскопический полиангиит;
 - пурпура Шенлейна–Геноха;
 - гипокомплементемический уртикарный васкулит.
- IV. Другие васкулиты:
 - болезнь Бехчета;
 - вторичные васкулиты при инфекциях (в том числе узелковый полиартериит, ассоциированный с гепатитом В), опухолях и лекарственных, включая васкулит гиперчувствительности;
 - васкулиты, ассоциированные с болезнями соединительной ткани;
 - изолированные васкулиты центральной нервной системы;
 - синдром Когана;
 - неклассифицируемые васкулиты.

Сердечно-сосудистые нарушения, возникающие вследствие СК, классифицируют в соответствии с размерами аневризм и тяжестью состояния [14].

A. Классификация размеров аневризм коронарных артерий в острой фазе.

- Небольшие аневризмы или дилатации (внутренний диаметр сосуда < 4 мм).
У детей > 5 лет: внутренний диаметр измеряемого сегмента отличается от внутреннего диаметра примыкающего сегмента менее чем в 1,5 раза.
 - Аневризмы среднего размера: аневризмы с внутренним диаметром от > 4 до < 8 мм.
У детей > 5 лет: внутренний диаметр измеряемого сегмента отличается от внутреннего диаметра примыкающего сегмента в 1,5–4 раза.
 - Гигантские аневризмы: аневризмы с внутренним диаметром > 8 мм.
У детей > 5 лет: внутренний диаметр измеряемого сегмента отличается от внутреннего диаметра примыкающего сегмента более чем в 4 раза.
- B. В соответствии со степенью тяжести проявлений сердечно-сосудистых нарушений при СК выделяют группы от I до V.

Определение группы тяжести — на основании данных электрокардиографии (ЭхоКГ) и селективной ангиографии или других методов.

- I. Нет дилатаций коронарных артерий: пациенты без дилатаций коронарных артерий, в том числе в острую фазу болезни.
 - II. Транзиторная дилатация коронарных артерий в острую фазу болезни: пациенты со слабовыраженными и транзиторными дилатациями, исчезающими, как правило, в течение 30 дней от их появления.
 - III. Регрессия: пациенты, у которых еще определяются аневризмы коронарных артерий, соответствующие критериям дилатации, или более выраженные изменения на 30-й день после их появления, несмотря на полное исчезновение изменений в билатеральных системах коронарных артерий в течение первого года после их появления, а также пациенты, у которых изменения коронарных артерий не удовлетворяют критериям для включения в группу V.
 - IV. Сохраняющиеся аневризмы коронарных артерий: пациенты, у которых по данным коронарной ангиографии определяются одно- или двусторонние аневризмы коронарных артерий на втором году после острой фазы СК или позже, и пациенты, у которых изменения коронарных артерий не удовлетворяют критериям для включения в группу V.
 - V. Стеноз коронарных артерий: пациенты со стенозом коронарных артерий, подтвержденным коронарной ангиографией:
 - (а) пациенты без признаков/симптомов ишемии, подтвержденных лабораторными тестами или другими методами;
 - (б) пациенты с признаками/симптомами ишемии, подтвержденными лабораторными тестами или другими методами.
- Другие клинические симптомы или признаки:
- если у пациентов имеются среднетяжелые или тяжелые поражения клапанов сердца, сердечная недостаточность, тяжелая аритмия или другие сердечно-сосудистые заболевания, эти состояния должны быть учтены при оценке тяжести СК.

Клиническая картина

Клинические проявления заболевания характеризуются тремя последовательными стадиями:

- острая лихорадочная стадия протяженностью 1–2 нед (иногда до 4–5 нед);
- подострая стадия — 3–5 нед;
- выздоровление — через 6–10 нед с момента начала болезни.

Наиболее характерные проявления синдрома Kawasaki представлены в табл. 1.

Классические клинические проявления СК позволяют поставить диагноз в типичных случаях уже на 3–8-й день болезни. Поздняя диагностика у отдельных детей связана с тем, что лихорадка и симптомы СК сочетаются с другими проявлениями. Так, в серии из 198 наблюдений СК рвота была отмечена у 44% больных, кашель — у 28%, диарея — у 26%, ринит — у 19%, боли в животе — у 18%, артралгии — у 15%. Один или более желудочно-кишечные симптомы зарегистрированы у 61% больных, а респираторные симптомы — у 35% [16]. Описано начало СК с холестаза с желтухой, у 5% болезнь манифестировала симптомами острого живота [17, 18]; у 0,16% отмечался тяжелый миокардит, у 0,09% — тахикардия [14]. У некоторых детей наблюдаются признаки асептического менингита, при котором в спинномозговой жидкости выявляют лимфоцитарный плеоцитоз (25–100 в 1 мкл), нормальные уровни глюкозы и белка, реже могут развиваться инсульты. К редким проявлениям СК также можно отнести отек яичек, гемофагоцитарный синдром, плевральный выпот.

Нередко в дебюте СК выявляются тонзиллит, симптомы пневмонии или инфекции мочевыводящих путей. В таких случаях, особенно при неполной картине СК, лихорадку принимают за симптом бактериальной инфекции. Но сохранение температуры после назначения антибиотика ребенку с признаками инфекции мочевыводящих путей или пневмонии позволяет усомниться в диагнозе. Таким образом, стартовая эмпирическая антибактериальная терапия задерживает диагностику СК не более чем на 2–3 дня.

Изменение артерий — не обязательно только коронарных — в остром периоде имеет характер периваскулита или васкулита капилляров, артериол и венул, а также воспаления интимы средних и крупных артерий. Но именно поражение коронарных артерий является наиболее характерным и важным диагностическим признаком СК. Обнаружение аневризм, особенно при неполной форме СК, позволяет с высокой долей вероятности установить диагноз СК, однако в этом случае приходится констатировать факт несвоевременной диагностики. В связи с этим необходимо стремиться к максимально раннему установлению диагноза с целью своевременного назначения специфической терапии для предотвращения развития аневризм, формирование которых происходит в сроки от первой до шестой недели с начала заболевания.

При условии ранней (в пределах первых 10 дней болезни) терапии ВВИГ риск развития повреждений коронарных артерий падает более чем в 5 раз [15].

Таблица 1. Стадии синдрома Kawasaki [15]

Table 1. Stages of Kawasaki syndrome [15]

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

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

В острый период проявлениями СК со стороны сердечно-сосудистой системы могут быть миокардит, перикардит, эндокардит, поражение клапанного аппарата и коронарных артерий (повышение эхогенности и утолщение стенок артерий, неровность внутреннего контура).

В подостром периоде уже можно наблюдать расширение артерий — аневризмы, тромбозы, стеноз артерий среднего размера, панваскулит и отек сосудистой стенки; миокардит менее очевиден.

В дальнейшем воспалительные явления в сосудах уменьшаются, небольшие расширения подвергаются обратному развитию, но часть аневризм остается, угрожая тромбозом и инфарктом миокарда.

У 2,2% пациентов с СК обнаруженные с помощью ангиографии аневризмы не только в коронарных артериях, но и в подключичной, подмышечных, внутренней грудной, почечной, верхней брыжеечной, общей подвздошной, внутренней подвздошной, бедренной артериях, имели гигантские размеры и множественный характер [19]. Аневризматическое расширение периферических сосудов иногда удается пальпировать.

Одна из проблем диагностики заключается в том, что проявления СК возникают последовательно, вследствие чего ранние из них, например сыпь, могут быть не зафиксированы врачом. А наиболее часто обнаруживаемый признак — шелушение кожи на ладонях и стопах — выявляется в более поздней, подострой стадии, когда уже могут иметь место осложнения со стороны сердца.

Помимо классической формы, СК может протекать как «неполная форма», чаще у детей первых месяцев жизни [20]. По наблюдениям Национального научно-практического центра здоровья детей, атипичный СК отмечается у 20% больных [10]. Обычно кроме лихорадки имеют место не 4, а всего 2–3 признака: например, склерит и гиперемия кожи с припухлостью над межфаланговыми суставами кистей. Диагноз СК в этих случаях представляет трудности: иногда он становится очевидным при появлении дополнительных симптомов, в некоторых ситуациях постановке диагноза помогает исключение других причин стойкой лихорадки. В отдельных случаях при неполной клинической картине СК на ЭхоКГ выявлялись изменения стенок и диаметра коронарных артерий, что делало диагноз СК весьма вероятным [21]. Эти изменения и развивающиеся позже аневризмы коронарных артерий — почти патогномичный признак СК, поскольку аневризмы артерий, не связанные с СК, встречаются у детей не часто (в аорте — при ее коарктации, во внутричерепных сосудах — при синдроме Марфана, а также при бактериальных эмболах артерий, узелковом полиартериите или аортоартериите, имеющих иную клиническую картину).

Необычно начало СК с картины заглоточного абсцесса (лихорадка, болезненность при поворотах головы, тризм) с гипохрогенным (нативная КТ-плотность 20–30 ед) линзообразным, не накапливающим контраст скоплением в заглоточной области. Отсутствие гноя при вскрытии припухлости на задней стенке глотки и сохранение температуры, несмотря на антибактериальную терапию, легкий склерит и эффект от введения 2 г/кг ВВИГ, а также шелушение кожи ладонной поверхности пальцев позволяют подтвердить диагноз СК [22].

ДИАГНОСТИКА

Критерии постановки диагноза синдрома Кавасаки [13, 23]

Лихорадка, часто до 40°C и выше, длительностью минимум 5 дней и наличие хотя бы четырех из приведенных ниже пяти признаков:

- изменение слизистых оболочек, особенно ротовой полости и дыхательных путей; сухие в трещинах губы; «земляничный»/малиновый язык, гиперемия губ и ротоглотки;
- изменение кожи кистей, стоп (в т.ч. плотный отек, покраснение ладоней и подошв, часто — яркая эритема над мелкими суставами кистей и стоп) в ранней фазе, а также генерализованное или локализованное шелушение в паховых областях и на подушечках пальцев рук и ног на 14–21-й день от начала заболевания;
- изменение со стороны глаз, прежде всего двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, без слезотечения и изъязвления роговицы; при осмотре в проходящем свете может быть выявлен передний увеит;
- увеличение размеров лимфоузлов (в 50% случаев), особенно шейных, чаще возникает одиночный болезненный узел диаметром более 1,5 см;
- сыпь, которая появляется в первые несколько дней болезни и угасает через 1 нед; сыпь чаще диффузная, полиморфная — макулопапулезная, уртикарная, скарлатино- или даже кореподобная без везикул или корочек.

Синдром Кавасаки встречается значительно чаще, чем распознается.

При лихорадке более 5 дней следует подумать об этом диагнозе.

Рекомендуется также рассмотреть вероятность синдрома Кавасаки у ребенка при наличии симптомов и признаков, кроме вышеуказанных, со стороны следующих органов и систем [24]:

- сердечно-сосудистая система: аускультация (сердечный шум, ритм галопа), изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) (удлинение интервалов *PR/QT*, аномальная *Q*-волна, низкий вольтаж комплекса *QRS*, изменения сегмента *ST*- и *T*-зубца, аритмии), кардиомегалия по данным обзорной рентгенограммы органов грудной клетки, ЭхоКГ (жидкость в полости перикарда, аневризмы коронарных сосудов), аневризмы периферических артерий (например, аксиллярной), загрудинные боли (стенокардия) или инфаркт миокарда;
- желудочно-кишечный тракт: диарея, рвота, боль в животе, водянка желчного пузыря, паралитический илеус, легкая желтушность кожи, небольшое кратковременное повышение сывороточных трансаминаз;
- кровь: лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз (до 1000–1200 тыс/мкл), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), гипопальбуминемия, повышение уровня α_2 -глобулина, небольшое повышение количества эритроцитов и уровня гемоглобина;
- моча: протеинурия, стерильная лейкоцитурия;
- кожа: гиперемия и появление корки на месте введения вакцины БЦЖ, мелкие пустулы, поперечные борозды на ногтях пальцев рук;
- органы дыхания: кашель, ринорея, затемнения легочных полей на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки;
- суставы: боль, отек;
- неврологические: плеоцитоз в цереброспинальной жидкости (с преобладанием мононуклеаров с нормальным уровнем белка и углеводов), судороги, потеря сознания, паралич лицевого нерва, паралич конечностей.

Следует подчеркнуть важность выявления склерита для предположения СК при скудности или необычности другой симптоматики. Обнаружение при ультразвуковом исследовании расширения или хотя бы изменений стенок коронарных артерий позволяет подтвердить диагноз СК при наличии лишь 2 признаков из 6.

Жалобы и анамнез

Самый существенный признак СК — стойкая лихорадка, которая начинается, как правило, внезапно, достигая 40°C и выше, резистентная к жаропонижающим препаратам. Ее «диагностический минимум» — 5 дней, но обычно она держится намного дольше, иногда в течение месяца. На фоне лихорадки на протяжении первых 10 дней обычно появляются симптомы, относящиеся к основным критериям диагностики заболевания (типичные признаки СК): сыпь, сухие, в трещинах, гиперемизированные губы, гиперемия и инъектированность склер, плотный отек и покраснение ладоней и подошв.

Характерный клинический признак для детей раннего возраста — покраснение и уплотнение места инъекции БЦЖ (этот признак не был внесен в список обязательных, т. к. в США нет массовой вакцинации БЦЖ).

В подострой стадии — шелушение кожи на кончиках пальцев рук и ног.

Следует тщательно провести расспрос родителей (законных представителей) с целью выявления анамнестических данных о типичных и/или вероятных проявлениях СК.

Физикальное обследование

Необходимо проведение стандартного осмотра ребенка. Обязательно обратить внимание на типичные признаки СК.

Клинически могут выявляться тахикардия, аритмия (вследствие вовлечения в процесс проводящей системы сердца вплоть до развития угрожающих жизни аритмий), выслушиваться шумы в сердце вследствие поражения клапанного аппарата (митральная, аортальная, трикуспидальная недостаточность, как правило, обратимые без формирования клапанных пороков), возможно развитие сердечной недостаточности.

Лабораторная диагностика

Американской ассоциацией кардиологов (American Heart Association, AHA) и Американской академией педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP) рекомендовано проведение следующих лабораторных тестов, в т. ч. у пациентов с вероятным неполным синдромом Кавасаки [23, 25]:

- СРБ;
- общий анализ крови с оценкой СОЭ и лейкоцитарной формулы;
- общий анализ мочи (средняя порция);
- уровень сывороточной аланинаминотрансферазы ($> 50 \text{ ЕД/л}$);
- уровень сывороточного альбумина (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С; табл. 2**).

Комментарий. Лабораторные признаки, свидетельствующие в пользу СК:

- повышение СРБ $> 3 \text{ мг/дл}$ или СОЭ $> 40 \text{ мм/ч}$;
- лейкоцитоз $> 15\,000/\text{мкл}$;
- нормохромная нормоцитарная анемия;
- уровень тромбоцитов в общем анализе крови $> 450\,000/\text{мкл}$ после 7-го дня заболевания;
- стерильная лейкоцитурия (> 10 лейкоцитов в поле зрения);
- уровень сывороточного альбумина $< 3 \text{ г/дл}$.

Для СК типичен лейкоцитоз ($> 15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофилизом. На 2-й нед могут быть выявлены гипохромная анемия и нарастающий тромбоцитоз ($> 1000 \times 10^9/\text{л}$); СОЭ обычно повышена. Тромбоцитоз сопровождается гиперкоагуляцией, угрожающей тромбозом.

У некоторых детей повышается уровень СРБ, выявляются стерильная лейкоцитурия и протеинурия, но ни один из этих тестов не патогномоничен. Лабораторные параметры возвращаются к норме через 6–8 нед. Несколько отличаются данные о прокальцитонине: его уровень в первые дни болезни высокий ($> 3 \text{ нг/мл}$), но быстро, уже ко 2-й нед болезни, нормализуется.

Рекомендуется также исследование коагулограммы [10, 23, 25] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С**).

При неясности диагноза рекомендовано:

- провести посевы крови, мочи, мазки из зева (и/или экспресс-тест) на β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*);
- определить антистрептолизин О, прокальцитонин, аутоантитела к нейтрофилам [6] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С**).

Инструментальная диагностика

Пациентам с неясной фебрильной лихорадкой в течение 5 и более дней рекомендовано провести ЭхоКГ с оценкой состояния коронарных сосудов [10, 25] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С**).

Комментарий. При СК обычно визуализируются жидкость в полости перикарда, аневризмы и дилатация коронарных сосудов, утолщение стенок коронарных артерий, неровные контуры, тромбоз коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда в последующем. При тромбозе коронарных артерий отмечаются нарушение глобальной и локальной систолической функции желудочков сердца вследствие ишемии миокарда, снижение насосной функции сердца и других параметров гемодинамики, приводящих к развитию недостаточности кровообращения.

Пациентам с подозрением на СК рекомендовано проведение ЭКГ [10, 23, 25] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С**).

Комментарий. Изменения на ЭКГ в острой фазе сводятся к увеличению интервала PR, снижению вольтажа комплекса QRS, уплощению зубца T, изменениям сегмента ST. Ишемические изменения возникают позже, в подострой фазе, в результате тромбоза аневризм коронарных артерий.

По показаниям (подозрение на инфаркт миокарда или ишемию миокарда) рекомендовано проводить исследования уровней:

- креатинкиназы;
- миокардиальной фракции креатинкиназы;
- миокардиального тропонина Т и I [14, 15] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств В**).

Дифференциальная диагностика

Проявления, сходные с СК, имеет ряд заболеваний, сопровождаемых экзантемой и изменениями суставов: это синдромы токсического шока и «ошпаренной кожи», ювенильный ревматоидный артрит, синдром Стивенса–Джонсона, а также ряд экзантемных инфекций:

- при кори не наблюдается шелушения кожи на кистях и на стопах;
- инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр, в 10–15% случаев сопровождается

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Table 2. Rating diagram for assessing recommendation strength

| Степень достоверности рекомендаций | Соотношение риска и преимуществ | Методологическое качество имеющихся доказательств | Пояснения по применению рекомендаций |
|--|---|--|---|
| 1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества | Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот | Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ, или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска | Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений |
| 1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества | Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот | Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее | Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев |
| 1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества | Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот | Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная | Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества |
| 2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества | Польза сопоставима с возможными рисками и затратами | Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска | Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений |
| 2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества | Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность | Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее | Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором |
| 2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества | Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений. Польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями | Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная | Очень слабая рекомендация. Альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени |

Примечание. В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное обозначение — уровню доказательности. РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

- макулопапулезной сыпью, но лихорадка при нем держится обычно менее 1 нед, да и лабораторные данные помогают отличить это состояние от СК;
- аденовирусная инфекция отличается выраженными проявлениями назофарингита, лихорадкой длительностью около 5 дней, при этом такой симптом, как «малиновый язык», нехарактерен;

- при скарлатине не встречается инъекции конъюнктив;
- синдром Стивенса–Джонсона (возможный возбудитель — *Mycoplasma pneumoniae*) отличается от СК наличием последовательно трансформирующихся высыпаний: макулы–папулы–везикулы и буллы, уртикарные элементы или сливная эритема с изъязвлениями и некрозом;

- системный ювенильный идиопатический артрит может дебютировать длительной (2 нед и более) гектической лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией и пятнистой розовой летучей сыпью в отсутствии артрита. О нем, как и об узелковом полиартериите, следует думать у больных с подозрением на СК, которым проведено лечение адекватной дозой ВВИГ без эффекта.

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Рекомендовано применение инфузии внутривенно-го иммуноглобулина человека нормального^{жк, вк} на фоне антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой^{жк, вк} как основного метода лечения СК. Лечение подлежат как манифестные, так и «неполные» случаи, поскольку последние, по ряду наблюдений, чаще приводят к изменениям коронарных артерий [25] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств А**).

Комментарий. Эффект ВВИГ проявляется снижением температуры в течение 48–72 ч и имеет профилактическое значение в развитии аномалий коронарных артерий. Если лихорадка купирована, больному оставляют поддерживающую дозу ацетилсалициловой кислоты и повторяют ЭхоКГ на 2-й и на 6-й нед болезни.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что развитие поражений коронарных артерий зависит от дозы ВВИГ и не зависит от дозы ацетилсалициловой кислоты [15].

Некоторые пациенты могут быть резистентны к терапии ВВИГ, что, как правило, обусловлено их генетическими особенностями [26].

Вероятность резистентности к ВВИГ (16,6% пациентов) [14] возможна у детей при наличии следующих факторов:

- возраст младше 1 года;
- ранняя диагностика с началом терапии с 4-го дня болезни или ранее;
- значительное повышение СРБ ($\geq 8-10$ мг/дл);
- повышенный уровень аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы;
- уровень тромбоцитов в общем анализе крови $\leq 300\,000/\text{мм}^3$;
- палочкоядерный сдвиг;
- снижение уровня натрия в сыворотке крови ≤ 133 ммоль/л и низкий уровень сывороточного альбумина.

Внутривенный иммуноглобулин в дозе 2 г/кг массы тела рекомендовано вводить путем длительной (8–24 ч) инфузии сразу после установления диагноза, желательно в течение первых 7–10 дней заболевания (наиболее оптимальный период для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений) [10, 14, 15, 22, 25, 27, 28] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств А**).

Если пациент с СК в силу каких-либо причин не получил терапию ВВИГ в первые дни болезни, рекомендовано незамедлительно провести инфузию внутривенного иммуноглобулина в дозе 2 г/кг массы тела сразу после подтверждения диагноза [10, 14, 15, 22, 27, 28] (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств В**).

В случае если пациент не отвечает на стартовую терапию ВВИГ падением температуры в течение 48 ч, или произошло обострение в течение 2 нед, то введение

ВВИГ рекомендуется повторить в той же дозе [27] (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств В**).

Не рекомендовано проводить терапию антибактериальными препаратами, т.к. при лечении синдрома Кавасаки она неэффективна (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств В**).

Ацетилсалициловую кислоту (код АТХ: B01AC06) рекомендовано использовать при СК как противовоспалительное (в больших дозах), так и антиагрегантное (в малых дозах) средство [10, 14, 15, 22, 25, 27, 28] (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**).

Комментарий. В острой стадии заболевания ацетилсалициловая кислота назначается в дозировке 30–100 мг/кг в сутки в 4 приема (в разных странах приняты разные дозировки: в Японии — 30–50 мг/кг в сутки, в США — более высокие дозы — 80–100 мг/кг в сутки). После прекращения лихорадки (в большинстве случаев после введения ВВИГ) через 48–72 ч дозу снижают до 3–5 мг/кг в сутки в 1 прием и продолжают до нормализации уровня маркеров острого воспаления и числа тромбоцитов, если в течение 6–8 нед от начала заболевания при ЭхоКГ не выявлено аневризм коронарных артерий. При выявлении аневризм < 8 мм без тромбоза прием препарата продолжают, пока изменения не купируются при повторных ЭхоКГ и ЭКГ (контроль каждые 6 мес). При аневризмах коронарных артерий ≥ 8 мм и/или наличии тромбоза прием препарата в дозе 2–5 мг/кг в день (в комбинации с варфарином, код АТХ: B01AA03) под контролем международного нормализованного отношения (МНО) продолжают пожизненно [14, 15].

Блокаторы фактора некроза опухоли (Tumor necrosis factor, TNF) α . Поскольку во время острой стадии СК происходит активация Т-клеток с продукцией TNF α , ответственного за появление классических симптомов системной воспалительной реакции, в стартовой терапии может быть рекомендовано рассмотреть назначение блокаторов TNF α , которые назначаются вместе или даже вместо ВВИГ как препараты первой линии [29, 30] (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**).

Комментарий. Имеются публикации нескольких случаев эффективного применения инфликсимаба^{жк, вк} (применение препарата у детей *off label* — вне зарегистрированных в инструкции лекарственных средства показаний, с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законным представителем и/или ребенком в возрасте старше 14 лет) при резистентности к традиционной терапии ВВИГ [29, 30].

При рефрактерности к ВВИГ описан эффект циклоспорина (применение препарата у детей *off label* — вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законным представителем и/или ребенком в возрасте старше 14 лет), метотрексата, циклофосфамида, плазмафереза [28, 31–33].

Не рекомендовано широкое применение глюкокортикостероидов в дополнение к ВВИГ, хотя в отдельных работах указывается на некоторое снижение частоты развития аневризм при комбинированной терапии [10, 28, 33] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств В**).

ж Лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2016 № 2885-р).

вк Лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в т.ч. лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 № 2724-р).

Рекомендовано рассмотреть вопрос о возможном назначении глюкокортикостероидов у пациентов, не отвечающих на повторное введение ВВИГ [10, 28, 33] (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**).

Комментарий. Наиболее часто вводят внутривенно метилпреднизолон^{жк, вк} в дозе 30 мг/кг в течение 40 мин 1 раз в день на протяжении 2–3 сут. Существует схема пульс-терапии метилпреднизолоном (код АТХ: Н02АВ04) по 600 мг/м² 2 раза в день в течение 3 дней или прием преднизолона^{жк, вк} (код АТХ: Н02АВ06) в течение 6 нед в дозе 2 мг/кг в сутки [10, 28, 33].

Препараты, рекомендованные к применению по показаниям с целью профилактики тромбозов, представлены в табл. 3.

Рекомендовано проведение тромболитической терапии при окклюзии аневризм коронарных артерий при СК:

- для лизиса тромбов в коронарных артериях у пациентов с инфарктом миокарда (в течение первых 12 ч);
- лизиса тромбов коронарных артерий, возникших вследствие СК (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств В**).

Рекомендовано использование таких препаратов, как урокиназа (применение препарата у детей *off label* — вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законным представителем или ребенком в возрасте старше 14 лет), алтеплаза^{жк, вк} внутривенно [14, 15] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С**).

Хирургическое лечение

Рекомендовано рассмотреть возможность проведения аортокоронарного шунтирования у пациентов с тяжелой окклюзией основных ветвей коронарных артерий, особенно в центральной части, или при постепенно прогрессирующих нарушениях с доказанной ишемией миокарда и снижении жизнеспособности миокарда в пораженной области [14] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С**).

Комментарий. Жизнеспособность миокарда следует оценить комплексно с учетом наличия/отсутствия симптомов стенокардии, данных ЭКГ с физической нагрузкой, скинтиграфии миокарда с таллием, двухмерной ЭхоКГ, вентрикулографии левого желудочка (локальная подвижность стенки миокарда) и др.

Рекомендована консультация кардиохирурга (на основании изменений, выявленных при коронарной ангиографии):

- при тяжелых окклюзиях в левой главной коронарной артерии;
- тяжелых окклюзиях в нескольких сосудах (2 или 3 сосуда);
- тяжелых окклюзиях в проксимальной части передней нисходящей ветви передней венечной артерии;
- утрате коллатералей [14] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С**).

Комментарий. При выборе стратегии терапии следует также учесть следующие состояния:

- в ситуации если у пациента второй или третий инфаркт миокарда вследствие наличия хронически существующих инфарктных очагов, хирургическое вмешательство может быть показано, например, для лечения поражений, ограниченных правой коронарной артерией;
- поражения, ассоциированные с реканализацией окклюзированной коронарной артерии или формированием коллатеральных сосудов: в этих случаях подход к хирургическому вмешательству должен быть крайне осторожным; хирургическое вмешательство проводится только пациентам с тяжелой ишемией миокарда;
- необходимость аортокоронарного шунтирования должна быть особенно тщательно взвешена у маленьких детей в связи с долгосрочностью функционирования шунта. Маленьких детей, состояние которых удастся контролировать с помощью медикаментозной терапии, следует вести консервативно. При этом необходимо обеспечить им адекватное наблюдение с периодическим проведением коронароангиографии. Такая тактика предпринимается с целью максимального отсрочить аортокоронарное шунтирование, чтобы ребенок успел подрасти. Тем не менее пациентам с тяжелыми изменениями проводится хирургическое вмешательство даже в возрасте 1–2 лет;
- результаты тестирования функции левого желудочка: желательно, чтобы пациенты с сохранной функцией левого желудочка лечились хирургическим способом, хотя пациенты с локальной гипокинезией миокарда также могут подвергаться хирургическому лечению. У пациентов с выраженной диффузной гипокинезией обязательно определяется состояние коронарных артерий. В редких случаях может быть показана трансплантация сердца.

Таблица 3. Препараты для профилактики тромбоза (адаптировано из [15])

Table 3. Drugs for thrombosis prophylaxis (adapted from [15])

| | |
|---|---|
| Ацетилсалициловая кислота ^{жк, вк} | В острой стадии — 30–100 мг/кг в 4 приема; через 48–72 ч После прекращения лихорадки — по 3–5 мг/кг в сутки |
| Варфарин ^{жк, вк} | По 0,05–0,12 мг/кг (в США — по 0,05–0,035 мг/кг) под контролем МНО (1,6–2,5) |
| Нефракционированный гепарин (гепарин натрия ^{жк, вк}) внутривенно | Доза насыщения — 50 ед/кг. Поддерживающая доза — 20 ед/кг (под контролем АЧТВ: 60–85 сек — в 1,5–2 раза выше первоначального уровня) |
| Низкомолекулярный гепарин подкожно (в острой ситуации с клиническими проявлениями ишемии миокарда возможно внутривенное введение) | Например, эноксапарин ^{жк, вк} Дети младше 1 года: лечение: по 3 мг/кг в сутки в 2 приема с интервалом 12 ч профилактика: по 1,5 мг/кг в сутки Дети старше 1 года и подростки: лечение: по 2 мг/кг в сутки в 2 приема с интервалом 12 ч профилактика: по 1 мг/кг в сутки |
| Клопидогрел ^{жк, вк} | По 1 мг/кг в сутки в 1 прием |

Примечание. МНО — международное нормализованное отношение, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Пациентам с тяжелой митральной недостаточностью, резистентной к медикаментозной терапии, рекомендованы вальвулопластика и замена клапанов [14] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С**).

В редких случаях СК может осложняться тампонадой сердца, аневризмой левого желудочка или окклюзионными нарушениями. В таких ситуациях рекомендовано применение соответствующих типов хирургических вмешательств [14] (**Сила рекомендации 1; уровень доказательств С**).

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Должна быть направлена на поддержание сердечной функции и улучшение качества жизни пациентов.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Специфической профилактики не существует.

Профилактикой сердечно-сосудистых нарушений у большинства пациентов является раннее установление диагноза и своевременное проведение терапии ВВИГ.

Ведение детей

Ребенок после перенесенного СК должен наблюдаться детским кардиологом. В настоящее время нет четкого консенсуса о длительности диспансерного наблюдения, однако большинство специалистов признают, что дети, перенесшие СК, имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. формирование стенозов и их прогрессирование в течение жизни, а также риск развития аутоиммунных болезней.

ЭхоКГ должна проводиться регулярно, каждые 6 мес, до стойкого исчезновения коронарных аневризм. Детям со сформированными стойкими аневризмами пожизненно каждые 6 мес проводят ЭхоКГ и ЭКГ. По показаниям проводят коронарографию и тест с физической нагрузкой.

В связи с тем, что СК может быть одним из факторов риска развития атеросклероза, пациентам следует разъяснить необходимость ведения соответствующего образа жизни (диета с ограничением тучных жиров и «быстрых» углеводов, контроль массы тела, отказ от курения и т.д.) [14].

Оценка рисков и рекомендации по длительному ведению детей с СК представлены в табл. 4.

Таблица 4. Оценка рисков и рекомендации по длительному ведению детей с синдромом Кавасаки (СК)

Table 4. Risk assessment and recommendations for the long-term management of children with Kawasaki syndrome (KS)

| Тяжесть | Патофизиология | Диагностические мероприятия в зависимости от клинического течения болезни | Лечение | Физическая активность, образ жизни |
|--|--|---|--|--|
| I Нет изменений в коронарных артериях на любых этапах болезни | В настоящее время не доказано, является или нет СК без изменений со стороны коронарных артерий фактором риска развития атеросклероза | Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, консультация на протяжении 5 лет. Обследование на 30-й и 60-й день, на 6-м мес, через 1 год и через 5 лет после появления болезни (ЭКГ, ЭхоКГ, при необходимости — рентгенография органов грудной клетки. Рекомендуется проведение ЭКГ с физической нагрузкой при последнем обследовании) | Не назначается после разрешения острой фазы (через 6–8 нед) | Физическая активность — без ограничений. Возможность занятий в спортивных секциях рассматривается индивидуально. Рекомендации по ведению здорового образа жизни (см. раздел «Профилактика и диспансерное наблюдение») |
| II Транзиторная эктазия коронарных артерий — до 6–8 нед от начала заболевания | В течение острой фазы развивается гистопатологический васкулит в наружном слое срединной оболочки и распространяется затем на интиму в коронарных артериях. ЭхоКГ выявляет диффузную дилатацию коронарных артерий, но эти изменения исчезают в течение 30 дней после их появления | Наблюдение и контроль каждые 3 мес до исчезновения аневризм, далее ежегодное наблюдение кардиологом с проведением ЭхоКГ и ЭКГ и при необходимости рентгенографии органов грудной клетки до 6 лет; далее — те же методы + ЭКГ с физической нагрузкой (как только позволяет возраст ребенка). Пациентам с аневризмами коронарных артерий с большим внутренним диаметром в острой фазе болезни следует проводить соответствующие визуализационные методы обследования (КТ- или МР-ангиография, при этом МРТ более предпочтительно в связи с отсутствием лучевой нагрузки)*. При выявлении ишемии при стресс-тесте показана коронароангиография | Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (3–5 мг/кг в сутки) по мере необходимости (как минимум до документально подтвержденного исчезновения аневризм) | Нет ограничений через 8 нед. Не рекомендуются занятия травматичными видами спорта на фоне антиагрегантной терапии. Освобождение от участия в спортивных соревнованиях. Запрещаются занятия в спортивных секциях. Следует проводить ЭКГ с физической нагрузкой как только позволит возраст ребенка (старше 5 лет) |
| III Регрессия | Чаще всего регрессия может наступить в течение 1 года – 2 лет после появления, особенно при наличии аневризм малого и среднего диаметра. В сегментах с регрессией обнаруживаются снижение коронарной диастолической функции, аномальное функционирование сосудистого эндотелия и значительная гиперплазия интимы. Имеются сообщения о возможности развития острого коронарного синдрома у взрослых с СК в анамнезе с регрессировавшими после острой фазы болезни поражениями артерий | Наблюдение и контроль каждые 3 мес до исчезновения аневризм, далее ежегодное наблюдение кардиологом с проведением ЭхоКГ и ЭКГ и при необходимости рентгенографии органов грудной клетки до 6 лет; далее — те же методы + ЭКГ с физической нагрузкой (как только позволяет возраст ребенка). Пациентам с аневризмами коронарных артерий с большим внутренним диаметром в острой фазе болезни следует проводить соответствующие визуализационные методы обследования (КТ- или МР-ангиография, при этом МРТ более предпочтительно в связи с отсутствием лучевой нагрузки)*. При выявлении ишемии при стресс-тесте показана коронароангиография | Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (3–5 мг/кг в сутки) по мере необходимости (как минимум до документально подтвержденного исчезновения аневризм) | Нет ограничений через 8 нед. Не рекомендуются занятия травматичными видами спорта на фоне антиагрегантной терапии. Освобождение от участия в спортивных соревнованиях. Запрещаются занятия в спортивных секциях. Следует проводить ЭКГ с физической нагрузкой как только позволит возраст ребенка (старше 5 лет) |

Таблица 4. Продолжение

| Тяжесть | Патофизиология | Диагностические мероприятия в зависимости от клинического течения болезни | Лечение | Физическая активность, образ жизни |
|---|--|---|---|--|
| IV Сохраняющиеся аневризмы коронарных артерий | Аневризмы, сохраняющиеся в период реконвалесценции или позднее, рассматриваемые как осложнения СК. Гистопатологически прогрессирование воспаления ведет к повреждению внутренней эластической мембраны, вызывая панангиит. Наружная и внутренняя мембраны фрагментированы и разрушены артериальным давлением с формированием аневризм. Пациент с гигантскими аневризмами должен быть тщательно обследован на предмет ишемии миокарда, т.к. у таких больных ишемия миокарда может развиваться даже в отсутствии значимых стенотических изменений в артериях | Осмотр кардиологом 2 раза в год с проведением ЭхоКГ и ЭКГ; ежегодно — стресс-тест; для визуализации аневризм коронарных артерий — КТ- или МР-ангиография. Оценка перфузии миокарда. Пациентам, имевшим в острой фазе аневризмы коронарных артерий с большим внутренним диаметром, — скintiграфия миокарда с нагрузкой каждые 2–5 лет с момента появления ишемии миокарда. Первая ангиография — на 6–12-м мес от начала заболевания или позднее по показаниям; повторная — если неинвазивные тесты, клинические или лабораторные данные предполагают ишемию; дополнительно повторить ангиографию, если имеются показания | Длительная терапия ацетилсалициловой кислотой, у пациентов с гигантскими аневризмами или при наличии тромба в коронарной артерии — в комбинации с антикоагулянтами: варфарин (целевое значение МНО 2,0–2,5) или низкомолекулярный гепарин (целевое значение уровня анти-Ха фактора 0,5–1,0 Ед/мл). Аортокоронарное шунтирование может быть показано пациентам с гигантскими аневризмами, не сопровождающимися значимыми стенозами при наличии ишемии миокарда | Исключить контактные и травматичные активные игры. Освобождение от участия в спортивных соревнованиях. Занятия в спортивных секциях запрещены. Пациентам с гигантскими аневризмами повседневная физическая нагрузка должна быть лимитирована |
| Va Стеноз коронарной артерии без признаков ишемии миокарда | Окклюзия тромбом аневризм коронарных артерий среднего или гигантского размера может развиваться на относительно ранних стадиях болезни. Может проявиться внезапной смертью пациента, однако у 2/3 пациентов окклюзии асимптоматичны. У пациентов уменьшается ишемия миокарда вследствие реканализации сосуда или коллатерального кровотока после окклюзии. Развитие/прогрессирование регионального стеноза в отдаленном периоде чаще происходит в левой коронарной артерии, чем в правой. | Пожизненное наблюдение кардиологом по индивидуальной схеме (1 раз в 3–6 мес). Проводятся ЭхоКГ и ЭКГ, в т.ч. ЭКГ с физической нагрузкой. Соответствующие методы визуализации (коронароангиография рекомендуется для выработки тактики терапии; рассмотреть возможность периодической визуализации аневризм коронарных артерий с помощью КТ- или МР-ангиографии с целью мониторинга) | Продолжительная терапия ацетилсалициловой кислотой в низких дозах. Применение нитратов** для предотвращения приступов ишемии. Лечение сердечной недостаточности: блокаторы кальциевых каналов**, β-блокаторы**, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента**, блокаторы рецептора ангиотензина II** (см. клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с хронической сердечной недостаточностью) | Исключить контактные и травматичные виды спорта. Освобождение от участия в спортивных соревнованиях. Занятия в спортивных секциях запрещены. Объяснить пациенту важность и необходимость соблюдения режима назначенной терапии, оценить приверженность лечению, рассказать о симптомах, которые могут у него возникнуть, а также о действиях, которые он должен предпринять в случае развития ишемии |
| V Обструкция коронарной артерии | Наиболее часто — в проксимальных сегментах в главном стволе левой передней нисходящей артерии. Чем больше аневризма, тем выше риск прогрессирования до стеноза/окклюзии. Стенозы могут развиваться в отдаленном периоде | | См. рекомендации для уровня Va. Рассмотреть возможность проведения аортокоронарного шунтирования или баллонной ангиопластики коронарной артерии (перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика), если по данным ЭКГ с физической нагрузкой или стресс-миокардиосцинтиграфии выявляется ишемия миокарда | Повседневная физическая нагрузка должна быть лимитирована. Запрещаются занятия в спортивных секциях. Уровень физической нагрузки выбирается на основании данных тестов с физической нагрузкой и оценки тяжести ишемии миокарда. Разъяснить пациенту важность лекарственной терапии |

Примечание. * — ЭхоКГ, в т.ч. стресс-ЭхоКГ, стресс-миокардиосцинтиграфия, селективная коронароангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография (МРТ), МР-ангиография, мультиспиральная компьютерная томография; ** — применение препарата у детей *off label* — вне зарегистрированных в инструкции лекарственных средства показаний, с разрешения локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законным представителем или ребенком в возрасте старше 14 лет.

Особенности вакцинации

Вакцинацию убитыми вакцинами рекомендовано проводить всем пациентам только после купирования острых проявлений СК; живые вирусные вакцины (против кори, эпидемического паротита, краснухи, полиомиелита и ветряной оспы) можно вводить не ранее чем через 3–6 мес после введения иммуноглобулина [28, 33] (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**).

Пациентов в возрасте старше 6 мес, длительно получающих ацетилсалициловую кислоту, рекомендовано прививать только инактивированной вакциной против гриппа в связи с опасностью развития синдрома Рея на фоне заболевания гриппом; кроме того, рекомендована вакцинация против ветряной оспы в связи с тем, что «дикие» типы *Varicella zoster* также часто могут служить причиной развития синдрома Рея у этих пациентов. Вакцинацию против гриппа и ветряной оспы следует проводить спустя 3–6 мес после завершения курса ВВИГ [14, 34, 35] (**Сила рекомендации 2; уровень доказательств С**).

Мониторинг пациентов с СК

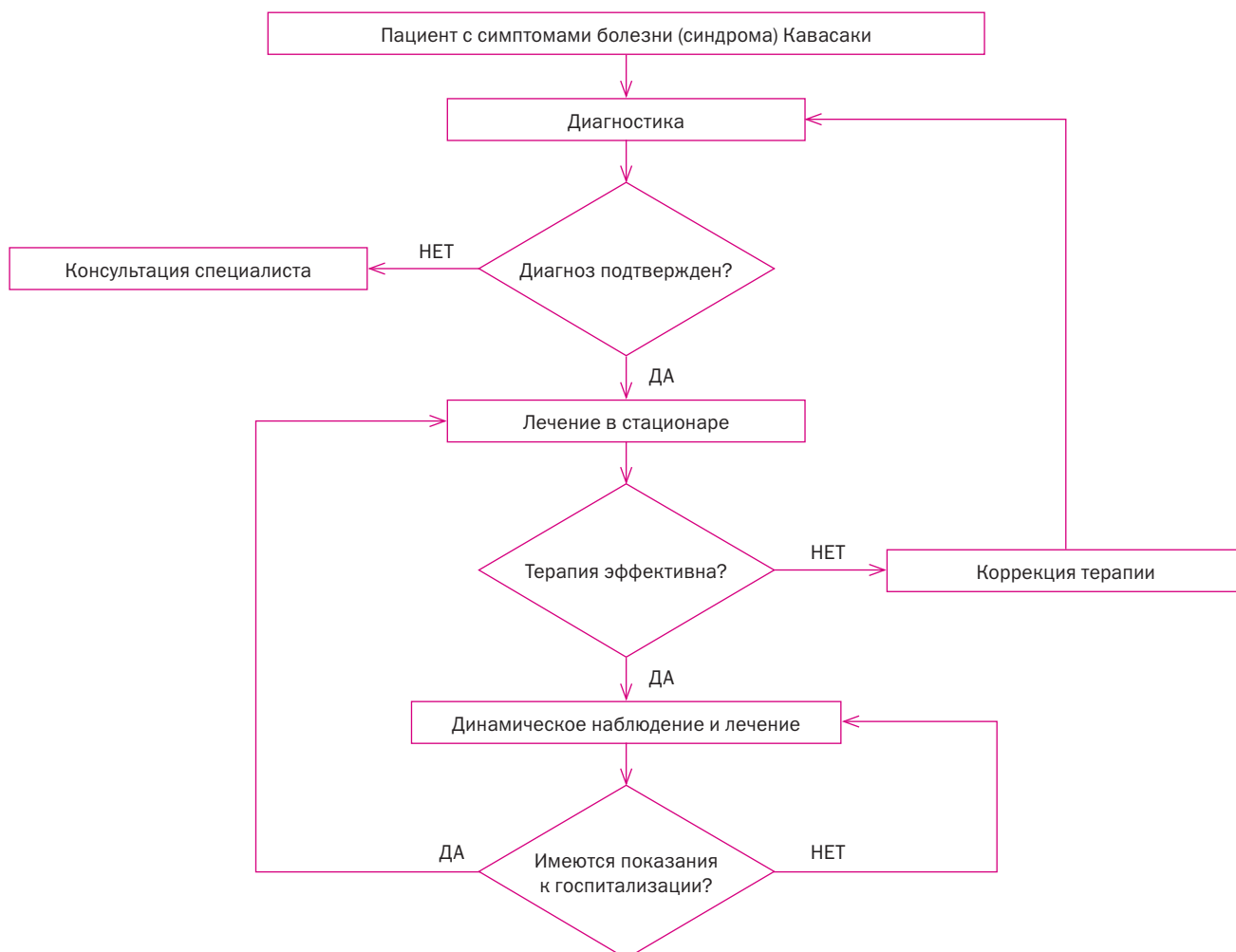
Рекомендовано придерживаться общих принципов наблюдения пациентов с СК [10, 14, 15, 25, 28]:

- всем пациентам с СК рекомендуется проводить ЭхоКГ при диагностике и спустя 6–8 нед после первых проявлений заболевания;

- при отсутствии изменений на диагностическом (первичном) ЭхоКГ рекомендовано дополнительное повторное исследование на 10–14-й день;
- у пациентов с выявленными по ЭхоКГ аневризмами и у детей с сохраняющимися лабораторными признаками активности заболевания рекомендуется проводить контрольные исследования ЭхоКГ еженедельно;
- пациентам с сохраняющимися аневризмами по данным ЭхоКГ рекомендуется длительный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 3–5 мг/кг в сутки; ацетилсалициловая кислота может быть отменена при исчезновении аневризмы;
- пациентам с жалобами на боль или дискомфорт в загрудинной области и/или сердцебиения, а также всем пациентам со стенозами и гигантскими аневризмами артерий рекомендуется проводить суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ для исключения аритмий и ишемических нарушений;
- в зависимости от размера аневризмы по данным ЭхоКГ в дальнейшем контрольные исследования сердца и коронарных сосудов рекомендуется проводить каждые 6–12 мес;
- принципы ведения пациентов с СК в зависимости от фазы и тяжести заболевания представлены на рис. (**Сила рекомендаций 1; уровень доказательств С**).

Рис. Алгоритм ведения пациента

Fig. Patient management algorithm



ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ВЛИЯЮЩАЯ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ/СИНДРОМА Осложнения

Помимо поражений коронарных артерий и их тромбоза с инфарктом миокарда и нарушений ритма сердца, при СК с разной частотой наблюдаются водянка желчного пузыря, гепатит, панкреатит, миозит, перикардит и миокардит, нейросенсорная глухота. Образование аневризм может вести к периферической гангрене.

Исходы и прогноз

Прогностически неблагоприятными являются сохранение лихорадки более 16 сут, рецидив после 2 сут нормальной температуры, кардиомегалия, нарушения сердечного ритма (кроме атриовентрикулярной блокады

1-й степени). Хуже прогноз у мальчиков и детей обоих полов в возрасте младше 1 года. Тромбоцитопения, низкие гематокрит и уровень альбумина в дебюте заболевания — также неблагоприятные признаки [10].

Прогноз СК при лечении благоприятный, летальность — менее 1%, рецидивы наблюдаются редко (1–3%), чаще в течение 1 года после первого эпизода и у детей с сердечной патологией. Основная опасность связана с коронарными аневризмами: тромбоз аневризм, особенно гигантских, чреват инфарктом миокарда; также инфаркт может развиваться вследствие прогрессирования стеноза коронарных артерий.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (табл. 5, 6)

Таблица 5. Организационно-технические условия оказания медицинской помощи

Table 5. Organizational and technical conditions for healthcare delivery

| | |
|-------------------------------------|--|
| Вид медицинской помощи | Специализированная, в т.ч. высокотехнологичная, медицинская помощь |
| Возрастная группа | Дети |
| Условия оказания медицинской помощи | Стационарно, в дневном стационаре |
| Форма оказания медицинской помощи | Неотложная, плановая |

Таблица 6. Критерии качества оценки медицинской помощи

Table 6. Criteria for assessing medical care quality

| № | Критерии качества | Сила рекомендаций | Уровень убедительности рекомендаций |
|---|---|-------------------|-------------------------------------|
| 1 | Проведена терапия внутривенным иммуноглобулином человека нормальным | 1 | A |
| 2 | Выполнена эхокардиография | 1 | C |
| 3 | Выполнена электрокардиография | 1 | C |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени этиология развития синдрома Кавасаки точно не установлена: возможными причинами могут выступить инфекционные агенты на фоне имеющейся генетической предрасположенности у конкретного пациента. Деструктивно-пролиферативный васкулит, составляющий патогенетическую основу патологического процесса при данной патологии, чаще поражает детей грудного и раннего возраста и должен обязательно рассматриваться в качестве причины фебрильной лихорадки. Данное остро протекающее системное заболевание, являясь относительно редкой патологией, может вызывать развитие приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний — аневризм и стенозов коронарных артерий, особенно при поздней диагностике и несвоевременном и/или неадекватном лечении. Характерные диагностические признаки позволяют своевременно установить диагноз и начать специфическую терапию. Крайне важно назначить оптимальный

курс терапии, который в дальнейшем определит прогноз для конкретного пациента.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

А.А. Баранов <http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.Н. Басаргина <http://orcid.org/0000-0002-0144-2885>

Е.А. Вишнёва <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Л.Р. Селимзянова <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

Т.В. Куличенко <http://orcid.org/0000-0002-7447-0625>

Г.В. Ревуненков <http://orcid.org/0000-0001-7834-213X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a «new» virus associated with Kawasaki disease. *J Infect Dis*. 2011;203(7):1021–1030. doi: 10.1093/infdis/jiq136.
- Burgner D, Davila S, Breunis WB, et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease. *PLoS Genet*. 2009;5(1):e1000319. doi: 10.1371/journal.pgen.1000319.
- Khor CC, Davila S, Shimizu C, et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. *J Med Genet*. 2011;48(7):467–472. doi: 10.1136/jmg.2010.086611.
- Mamtani M, Matsubara T, Shimizu C, et al. Association of CCR2-CCR5 haplotypes and CCL3L1 copy number with Kawasaki Disease, coronary artery lesions, and IVIG responses in Japanese children. *PLoS ONE*. 2010;7(5):e11458. doi: 10.1371/journal.pone.0011458.
- Onouchi Y. [Susceptibility genes for Kawasaki disease. (In Japanese).] *Nihon Rinsho*. 2014;72(9):1554–1560.
- Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007–2008 nationwide survey. *J Epidemiol*. 2010;20(4):302–307. doi: 10.2188/jea.je20090180.
- cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. Kawasaki Disease [cited 2017 Mar 17]. Available from: <http://www.cdc.gov/kawasaki/>.
- Huang WC, Huang LM, Chang IS, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003–2006. *Pediatrics*. 2009;123(3):e401–405. doi: 10.1542/peds.2008-2187.
- Harnden A, Mayon-White R, Perera R, et al. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(1):21–24. doi: 10.1097/inf.0b013e3181812ca4.
- Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению. — М.: Союз педиатров России; 2011. — 208 с. [Baranov AA, Tatochenko VK, Bakradze MD. *Likhoradochnye sindromy u detei. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu*. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2011. 208 p. (In Russ).]
- Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизиисто-кожный лимфоподулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. — М.: ВИДАР; 2008. — 140 с. [Lyskina GA, Shirinskaya OG. *Slizisto-kozhnyi limfonodulyarnyi sindrom (sindrom Kawasaki)*. Diagnostika i lechenie. Moscow: VIDAR; 2008. 140 p. (In Russ).]
- Брегель Л.В., Субботин В.М., Солдатова Т.А., и др. Эпидемиологические особенности болезни Кавасаки в Иркутской области: результаты многолетних наблюдений // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — № 5. — С. 49–53. [Bregel' LV, Subbotin VM, Soldatova TA, et al. Epidemiologicheskie osobennosti bolezni Kawasaki v Irkutskoi oblasti: rezul'taty mnogoletnikh nablyudenii. *Pediatriia*. 2011;90(5):49–53. (In Russ).]
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):936–941. doi: 10.1136/ard.2005.046300.
- JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version. *Circ J*. 2014;78(10):2521–2562. doi: 10.1253/circj.CJ-66-0096.
- Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г., и др. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки. Клинические рекомендации. — М.: Всероссийская общественная организация Ассоциация детских кардиологов России; 2011. — 57 с. [Lyskina GA, Vinogradova OI, Shirinskaya OG, et al. *Klinika, diagnostika i lechenie sindroma Kawasaki. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Vserossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya Assotsiatsiya detskikh kardiologov Rossii; 2011. 57 p. (In Russ).]
- Baker AL, Lu M, Minich LL, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2009;154(4):592–595. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.006.
- Valentini P, Ausili E, Schiavino A, et al. Acute cholestasis: atypical onset of Kawasaki disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40(7):582–584. doi: 10.1016/j.dld.2007.10.010.
- Zulian F, Falcini F, Zancan L, et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2003;142(6):731–735. doi: 10.1067/mpd.2003.232.
- Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996;94(6):1379–1385. doi: 10.1161/01.cir.94.6.1379.
- Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Gidding SS, et al. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. *J Pediatr*. 1987;110(3):409–413. doi: 10.1016/s0022-3476(87)80503-6.
- Papadodima SA, Sakelliadis EI, Goutas ND, et al. Atypical kawasaki disease presenting with symptoms from the genitourinary system: an autopsy report. *J Trop Pediatr*. 2009;55(1):55–57. doi: 10.1093/tropej/fmn065.
- Sasaki T, Miyata R, Hatai Y, et al. Hounsfield unit values of retropharyngeal abscess-like lesions seen in Kawasaki disease. *Acta Otolaryngol*. 2014;134(4):437–440. doi: 10.3109/00016489.2013.878475.
- Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease. *Am J Dis Child*. 1990;144(11):1218–1219.
- Uehara R, Nakamura Y, Yanagawa H. Epidemiology of Kawasaki disease in Japan. *JMAJ*. 2005;48(4):183–193.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004;114(6):1708–1733. doi: 10.1542/peds.2004-2182.
- Taniuchi S, Masuda M, Teraguchi M, et al. Polymorphism of Fc gamma RIla may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease. *J Clin Immunol*. 2005;25(4):309–313. doi: 10.1007/s10875-005-4697-7.
- Ogata S, Bando Y, Kimura S, et al. The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J Cardiol*. 2009;53(1):15–19. doi: 10.1016/j.jjcc.2008.08.002.
- uptodate.com [Internet]. Wolters Kluwer. Evidence-based clinical decision support at the point of care [cited 2017 Mar 17]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
- Burns JC, Best BM, Mejias A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008;153(6):833–838. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.08.002.
- Accomando S, Liotta A, Maggio MC, et al. Infliximab administration effective in the treatment of refractory Kawasaki disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(7):1091–1092. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01029.x.
- Suzuki H, Terai M, Hamada H, et al. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(10):871–876. doi: 10.1097/INF.0b013e318220c3cf.
- Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, et al. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2012;161(3):506–512. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.048.
- Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014;99(1):74–83. doi: 10.1136/archdischild-2012-302841.
- Kawasaki Disease. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 413–418.
- Linnemann CC Jr, Shea L, Partin JC, et al. Reye's syndrome: epidemiologic and viral studies, 1963–1974. *Am J Epidemiol*. 1975;101:517–526. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112123.