

Г. Гедике, П.Д. Хотамма, Б. Хайннинг

Клиника общей педиатрии, Берлин  
Медицинский университет, Берлин

## Болезнь Kawasaki — новые данные

### Контактная информация:

Гедике Герхард, доктор наук, профессор, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin der Charité, Universitätsmedizin Berlin

Адрес: 10829, Berlin, Augustenburger Platz 1, e-mail: gerhard.gaedicke@charite.de

Статья поступила: 19.01.2010 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

*В лекции представлены современные данные о болезни Kawasaki — остро васкулита неясной этиологии, возникающего преимущественно у детей в возрасте до 5 лет. Описаны существующие алгоритмы диагностики и стратификации риска при болезни Kawasaki, освещены современные рекомендации по лечению детей с этим заболеванием и особенностям их ведения после выздоровления.*

**Ключевые слова:** дети, болезнь Kawasaki, диагностика, лечение, осложнения.

Болезнь Kawasaki или острый детский лихорадочный кожно-слизисто-железистый синдром — остро протекающее системное заболевание, характеризующееся морфологически преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, а клинически — лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможными поражениями коронарных висцеральных и др. артерий. Данный синдром был впервые описан Томисаку Kawasaki в Японии в 1967 г. [1]. Это острый васкулит неясной этиологии, возникающий преимущественно у грудных детей и детей раннего возраста, который с течением времени купируется самостоятельно. Заболевание возникает у детей любой расовой принадлежности, более высокий риск характерен для азиатов. У 15–25% детей в процессе развития заболевания образуются аневризмы или эктазии коронарных артерий, которые могут привести к тромбозам или стенозам коронарных артерий, инфаркту миокарда, разрыву аневризмы, ишемической болезни сердца или внезапной смерти [2, 3]. Болезнь Kawasaki в настоящее время является лидирующей по частоте причиной развития приобретенных заболеваний сердца у детей в США, Японии и других развитых государствах. Ранее наиболее частой причиной сердечной патологии была острая ревматическая лихорадка [4].

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость болезнью Kawasaki у детей в возрасте младше 5 лет в Японии составляет 112 на 100 тыс. детей в год [5], тогда как в США этот показатель не превышает 17–18 на 100 тыс. детей [6]. Средний возраст заболевших — 2 года [6]. По данным, полученным при анализе историй болезни стационаров США, наиболее часто болезнь Kawasaki встречается у азиатов и выходцев с островов Тихого океана (32,5 случаев на 100 000 детей в возрасте младше 5 лет), реже — у афроамериканцев (16,9 случаев на 100 000 детей в возрасте младше 5 лет), еще реже — у латиноамериканцев (11,1 случаев на 100 000 детей в возрасте младше 5 лет), и реже всего — у представителей белой расы (9,1 случаев на 100 000 детей в возрасте младше 5 лет) [6]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что заболеваемость болезнью Kawasaki в одной из обширных областей Англии составляет 5,5 случаев на 100 000 детей в возрасте младше 5 лет ежегодно, при этом частота встречаемости патологии у азиатов была более чем в 2 раза выше, чем у представителей белой и негроидной расы [7].

Мальчики болеют на 50% чаще, чем девочки. Около 80–90% случаев заболевания регистрируются у детей в возрасте младше 5 лет, в среднем, в возрасте двух лет [8, 9]. Патология почти не встречается у детей в возрас-

G. Gaedicke, P.J. Hotama, B. Heineking

Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Berlin  
Universitätsmedizin Berlin

## Kawasaki disease — an update

*The lecture presents a modern data on Kawasaki disease — an acute vasculitis with unknown etiology, among children younger than 5 years old. The algorithms of diagnostics and risk stratification are described. Authors review modern recommendation on treatment of children with Kawasaki disease and on peculiarities of their management after convalescence.*

**Key words:** children, Kawasaki disease, diagnostics, treatment, complications.

те младше 6 мес (только в 3% случаев из 443 пациентов) [10]. Последние исследования обращают особое внимание на случаи возникновения болезни Kawasaki у детей в возрасте старше 5 лет, т.к. из-за поздней диагностики у них повышается риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений заболевания [11–13].

Частота рецидивов болезни Kawasaki в Японии достигает 3%. Описано 10-кратное повышение риска возникновения болезни у детей, имеющих братьев или сестер с болезнью Kawasaki и 2-кратное увеличение риска у детей, чьи родители были больны данной патологией [14, 15]. Увеличение частоты случаев возникновения болезни Kawasaki отмечено в январе и июне-июле.

## ЭТИОЛОГИЯ

Этиология болезни Kawasaki остается неясной, хотя клиника и эпидемиология заболевания свидетельствуют в пользу инфекционного характера заболевания. Болезнь имеет следующие черты, присущие инфекционному процессу: способность купироваться самостоятельно, течение чаще нерезидивирующее, наличие лихорадки, сыпи, энантемы, конъюнктивита, шейной лимфаденопатии. На инфекционную природу заболевания указывают также и такие особенности, связанные с эпидемиологией заболевания, как возникновение у детей младшего возраста, сезонность (зимне-весенняя), наличие вспышек с волнообразным географическим распространением, явная эпидемиологическая цикличность. При проведении лабораторных тестов выявляется лейкоцитоз со «сдвигом влево», повышение числа лейкоцитов в моче, плеоцитоз, что также характерно для инфекций. Тем не менее, попытки выделить возбудителя с использованием культуральных и серологических методов, также как и заражение животных, не дали положительных результатов. Существует гипотеза, что болезнь Kawasaki вызывается повсеместно распространенным возбудителем, и симптомные формы возникают только у генетически предрасположенных к болезни Kawasaki лиц, в частности у азиатов. Низкая заболеваемость детей первых месяцев жизни может быть объяснена пассивной иммунизацией новорожденных материнскими антителами, взрослые не болеют ввиду наличия у них иммунитета.

Попытки привязать возникновение болезни Kawasaki к последствиям воздействия на организм лекарственных веществ или каких-либо повреждающих агентов — токсинов, пестицидов, химикатов, тяжелых металлов — провалились, несмотря на то, что отмечено сходство в клинике болезни Kawasaki и акродинии (гиперчувствительность к ртути)<sup>1</sup>.

В феврале 2005 г. F. Esper и соавт. высказали предположение о том, что этиологическим фактором болезни Kawasaki является коронавирус [16]. Такие выводы были сделаны на основании исследования с участием детей с болезнью Kawasaki. Из слизи носоглотки почти всех больных при помощи полимеразной цепной реакции

был выделен коронавирус, в то время как в контрольной группе вирус был выделен только у 1 из 22 детей [16]. Тем не менее, пять последующих исследований не подтвердили данную гипотезу.

В недавних публикациях выдвигается другое предположение: иммунная восприимчивость к болезни Kawasaki является скорее олигоклональной (антиген-зависимой, аналогичной к восприимчивости к обычным антигенам), чем поликлональной (характерной для восприимчивости суперантигена); в этом процессе главную роль играют плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулин А (IgA) [17–19]. Массивная инфильтрация дыхательных путей плазматическими клетками при болезни Kawasaki сходна с таковой, возникающей при тяжелых вирусных инфекциях, что позволяет предположить, что этиологический фактор (или факторы) болезни Kawasaki проникают в организм через дыхательные пути [19]. Вырабатываемые при этом ферменты, в том числе и металлопротеиназы, способны нарушать целостность стенки артерий, что представляется важным в плане развития аневризм [20]. Важную роль в развитии васкулита, возможно, играют фактор роста сосудистого эндотелия (англ. VEGF), фактор активации и хемотаксиса моноцитов (англ. MCAF или MCP-1), фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , а также различные интерлейкины [21–23].

## ДИАГНОСТИКА

Не существует методов диагностики, специфических для болезни Kawasaki. Диагноз основывается на выявлении у больного патогномичных симптомов (табл. 1). Дополнительные клинично-лабораторные данные часто помогают поставить правильный диагноз. Течение болезни Kawasaki может быть разделено на следующие стадии: острая фебрильная, подострая и выздоровление (табл. 2).

Таблица 1. Диагностические критерии болезни Kawasaki

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лихорадка в течение 5 дней или более;</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Присутствие как минимум 4 из 5 симптомов:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• двусторонняя инъецированность конъюнктив без образования экссудатов;</li> <li>• патологические изменения слизистых оболочек губ и полости рта (эритема, трещины губ, «клубничный» язык, распространенная инъецированность слизистых оболочек полости рта и глотки);</li> <li>• симптомы со стороны конечностей:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>• острые (эритема ладоней, подошв; отек кистей, стоп);</li> <li>• подострые (околоногтевое шелушение пальцев рук и ног на 2–3 нед болезни);</li> </ul> </li> <li>• полиморфная эритема;</li> <li>• шейная лимфаденопатия (<math>\geq 1,5</math> см в диаметре), обычно односторонняя.</li> </ul> </li> </ul>

<sup>1</sup> Синонимы: болезнь Selter-Swift-Feer'a, «вегетативный невроз маленьких детей», трофо-I дерматоневроз, паралич вегетативной системы, дерматополиневрит, *acrodynia infantilis*, *pink disease* (красная болезнь), *erythroedema* (красный отек) и др. Этиология заболевания неизвестна, возможно, инфекционной природы. Возникновение заболевания характеризуется расстройством общего состояния (угнетенное настроение, беспокойный сон, плохой аппетит), сыпью милиарного типа с последовательным шелушением, главным образом, на ладонях и подошвах, потением, цианозом или краснотой периферических частей (нос, кисти, ступни), гипотонией мышц, ослаблением двигательной способности, наконец, учащением пульса и повышением кровяного давления (прим. ред.).

**Таблица 2.** Клинические стадии болезни Kawasaki

Стадия	Характеристика	Продолжительность
Острая фебрильная	Лихорадка и симптомы острого воспаления (инъецированность конъюнктив, эритема слизистой оболочки полости рта, эритема и отеки кистей и стоп, сыпь, шейная лимфоаденопатия), миокардит, выпот в полость перикарда	1–2 нед
Подострая	Разрешение лихорадки, возможная персистенция инъецированности конъюнктивы, шелушение пальцев рук и ног, тромбоцитоз, артериит коронарных артерий, повышение риска внезапной смерти	Начиная с 30 дня болезни
Выздоровление	Все клинические симптомы заболевания разрешаются, стадия длится до нормализации СОЭ	6–8 нед после начала заболевания

### Основные клинические симптомы

Классические симптомы болезни Kawasaki — лихорадка в течение как минимум 5 дней, возникающая без видимых причин в сочетании с 4 или 5 основными клиническими симптомами: двусторонняя инъецированность конъюнктивы без выделения экссудата; поражение слизистой оболочки губ и ротовой полости по типу эритемы, трещины слизистой оболочки, «клубничный» язык, распространенная инъецированность слизистых оболочек полости рта и глотки (рис. 1); эритема ладоней, подошв, отек кистей и стоп (в острой фазе), околоногтевое шелушение пальцев рук и ног на 2–3 нед болезни (в стадии выздоровления); полиморфная экзантема; шейная лимфоаденопатия (более 1,5 см в диаметре), обычно односторонняя [3]. Обычно все перечисленные клинические признаки не проявляются в одно и то же время, и часто требуется внимательное наблюдение пациента в течение нескольких дней для того, чтобы поставить верный диагноз. Больным, у которых выявлена лихорадка, продолжающаяся 5 дней и более, и не менее 4-х главных клинических признаков и поражение коронарных артерий (при двухмерной эхокардиографии — ЭхоКГ, или коронарографии), может быть поставлен диагноз болезни Kawasaki.

**Рис. 1.** Типичное выражение лица больного в острую фазу болезни Kawasaki (красные губы, «клубничный» язык, «сухой» конъюнктивит)



При наличии лихорадки, продолжающейся более 5 дней в сочетании хотя бы с одним из главных клинических признаков, болезнь Kawasaki должна учитываться при проведении дифференциального диагноза.

Для лихорадки характерно ремитирующее течение с высокими пиками и резистентностью к антибиотикам. Температура тела обычно повышается до 39°C, а во многих случаях и выше 40°C. В отсутствие лечения лихорадка продолжается 1–2 нед (в среднем, 11 дней), но может продлиться до 3–4 нед. При условии адекватной терапии температура тела нормализуется в течение 2 дней. Продолжительная лихорадка является фактором риска развития поражений коронарных артерий.

Двусторонняя инъецированность конъюнктивы выявляется у более чем 90% пациентов. Ее можно выявить сразу после начала лихорадки. Чаще поражается конъюнктива глазных яблок, реже — конъюнктива век, отмечается небольшая инъекция лимба (неваскуляризированной зоны вокруг зрачка, непосредственно прилегающей к роговице). Инъецированность обычно не сопровождается нагноением и часто безболезненна. Она не сопровождается отеком конъюнктивы или изъязвлением роговицы. При обследовании в свете щелевой лампы можно обнаружить острый иридоциклит легкой степени или передний увеит. Дети часто жалуются на светобоязнь.

Изменения слизистой оболочки губ и полости рта представлены:

- эритемой, сухостью, появлением трещин, шелушением, кровотечениями из слизистой губ;
- диффузной эритемой слизистой оболочки полости рта и глотки;
- «клубничным языком» с выступающими грибовидными сосочками и эритемой.

Изъязвление слизистой оболочки, появление налета в глотке и пятна Коплика нетипичны для болезни Kawasaki.

Отчетливо выявляются поражения конечностей. Для острой фазы болезни характерна эритема ладоней и подошв или плотные, иногда болезненные уплотнения кистей и стоп, или присутствие сразу обоих признаков. В подострой стадии (в течение 2–3 нед после начала лихорадки) выявляется околоногтевое шелушение пальцев рук и ног, оно может распространяться на ладони и подошвы (рис. 2, 3 А–Б). Через 1–2 мес после начала лихорадки можно заметить глубокие поперечные бороздки на ногтях пациента (линии Бо; рис. 4). Обычно линии

остаются на ногтевой пластине вплоть до полной ее замены, в некоторых случаях ноготь «выпадает».

Эритематозная сыпь обычно появляется на 5 день после начала лихорадки. Сыпь может носить самый различный характер, наиболее часто встречается неспецифическая диффузная макулопапулезная эритема. Возможно появление уртикарной экзантемы, скарлатиноподобной сыпи, различных типов эритемы, реже мелких пустул. Высыпания чаще распространенные, располагаются на туловище и конечностях с усилением в области промежности, где рано начинается шелушение кожи (рис. 5). Шейная лимфаденопатия — еще один часто встречающийся симптом болезни Kawasaki. Обычно лимфоузлы переднего шейного треугольника увеличены с одной сто-

**Рис. 2.** Пластичатое шелушение на кончиках пальцев



**Рис. 3.** Пластичатое отслоение эпидермиса кистей рук (А) и подошвы ног (Б)



**Рис. 4.** Появление линии Бо через 3 мес после острой фазы болезни Kawasaki (публикуется с разрешения проф. Т. Kawasaki)



**Рис. 5.** Полиморфная (в данном случае — кореподобная) эритема туловища



роны. Классическим критерием заболевания является увеличение нескольких лимфоузлов до 1,5 см в диаметре и более. Лимфоузлы плотные на ощупь, неподвижные, не эластичны или слабоэластичны, не содержат гноя (при пункции), покраснения кожи над лимфоузлом не наблюдается.

### Другие признаки заболевания

#### Сердечно-сосудистая симптоматика

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы являются наиболее частой причиной длительного течения болезни и даже смертности больных. Чаще всего при болезни Kawasaki возникают аневризмы коронарной артерии (в 20–25% случаев при отсутствии лечения, но лишь в 4% случаев, если проводится адекватная терапия) [24]. Другими сердечно-сосудистыми осложнениями заболевания являются миокардит, пролапс клапанов сердца, артериит без образования аневризм, выпотной перикардит. Подобные патологические изменения, обнаруженные при ЭхоКГ, могут значительно помочь в уста-

новлении диагноза болезни Kawasaki при ее атипичном течении или неполном наборе «главных» признаков заболевания.

#### Аневризмы коронарных артерий

Согласно классификации Американской ассоциации сердца, аневризмы разделяются на следующие классы [3, 25]:

- малые (внутренний диаметр < 5 мм);
- средние (внутренний диаметр составляет 5–8 мм);
- гигантские (внутренний диаметр > 8 мм) (рис. 6).

Министерство здравоохранения Японии предлагает считать аневризмой расширение коронарной артерии до 3 мм во внутреннем диаметре у детей в возрасте младше 5 лет и более 4 мм у детей в возрасте 5 лет и старше, а также, если внутренний диаметр сосуда в 1,5 раза превышает диаметр соседнего «референсного» сегмента, или если просвет коронарной артерии имеет неправильную форму [26]. Современные данные о возникновении аномалий коронарных артерий (АКА), как осложнений болезни Kawasaki, основываются именно на этих критериях.

Известны некоторые факторы риска развития аномалий коронарных артерий. Так, в исследовании D. Song и соавт. было показано, что влияние некоторых факторов на риск развития аномалий коронарных артерий зависит от возраста ребенка (анализировались дети в возрасте до 1 года и старше 5 лет с развившимися аномалиями коронарных артерий и без них) [27]. У детей в возрасте младше 1 года аномалии коронарных артерий развиваются чаще в том случае, если клиническая картина болезни Kawasaki неполная. У больных в возрасте старше 5 лет риск возникновения аномалий коронарных артерий повышается, если у них развивается невосприимчивость к внутривенному введению гамма-глобулина, которую можно распознать по наличию более продолжительной лихорадки после введения этого перпарата. К тому же, у таких больных выше оценка риска по шкале Харада (табл. 3).

#### Миокардиты

Миокардиты, выявляемые при аутопсии или биопсии миокарда, являются частым признаком болезни Kawasaki. Степень тяжести развившегося миокардита не коррелирует с наличием и отсутствием риска развития аневризмы коронарной артерии [28, 29]. Сократительная активность миокарда быстро восстанавливается после внутривенного введения гамма-глобулина, что позволяет предположить наличие действия на миокард циркулирующих токсинов или активированных цитокинов [30].

#### Пролапс клапанов

Возникновение пролапса митрального клапана после завершения острой стадии заболевания является следствием ишемии миокарда. Тем не менее, описаны случаи позднего возникновения вальвулитов, не связанных с ишемией.

Наличие пролапса аортального клапана впервые было описано H. Nakano и соавт. Это нарушение при проведении ангиографии определялось приблизительно у 5% детей с болезнью Kawasaki, и было обусловлено возникновением вальвулита [31]. Аортальная регургитация с помощью ЭхоКГ выявляется у 4% больных [30].

Рис. 6. Коронарная ангиография: визуализация 2-х больших аневризм в ветвях правой коронарной артерии

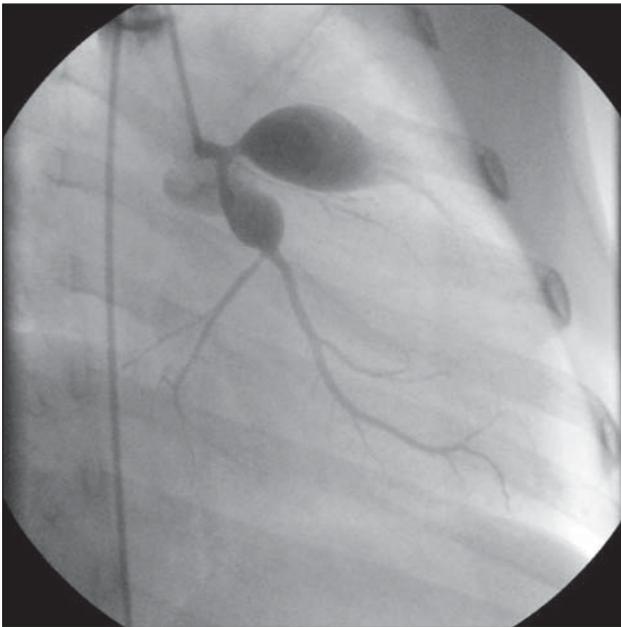


Таблица 3. Шкала Харада

Факторы риска
1. Лейкоцитоз $\geq 12$ тыс. кл/мм <sup>3</sup>
2. Число тромбоцитов < $35 \times 10^4$ кл/мкл
3. Сывороточный уровень С-реактивного белка $\geq 4$ мг/дл
4. Уровень гематокрита < 35%
5. Уровень сывороточного альбумина < 3,5 г/дл
6. Пол: мужской
7. Возраст $\geq 12$ мес

### Поражения других сосудов

Болезнь Kawasaki является причиной васкулитов несердечных артерий среднего диаметра. Системное возникновение аневризм отмечено у 2% больных, в большинстве случаев имеющих и поражение коронарных артерий. Наиболее часто поражаются почечные, мезентериальные, подвздошные, печеночные, селезеночные, подмышечные артерии и сосуды, кровоснабжающие яичники и яички, поджелудочную железу [32, 33].

### Другие симптомы заболевания

В первую неделю болезни возникают артриты и артралгии, в процесс воспаления вовлекается множество суставов, начиная от межфаланговых, заканчивая крупными суставами. После 10 дня болезни также возможно возникновение артритов и артралгий. В этом случае в воспалительный процесс вовлекаются крупные суставы, в частности, коленные и голеностопные.

У детей с болезнью Kawasaki появляется большое количество симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, рвота, боль в животе, увеличение размеров печени, желтуха, острый некалькулезный холецистит. Такие симптомы наблюдаются у 15% больных в течение первых 2 нед болезни [34].

Часто при болезни Kawasaki можно наблюдать транзиторную потерю слуха (на 20–35 дБ), который впоследствии почти всегда восстанавливается [35, 36]. Редко возникают отек яичек, инфильтраты в легких, выпот в плевральную полость и гемофагоцитарный синдром. Мочевыделительная система при болезни Kawasaki, как правило, остается интактной, за исключением стерильной лейкоцитурии. В отдельных случаях отмечается развитие острого интерстициального нефрита, выраженной протеинурии и острой почечной недостаточности [37–39].

### Лабораторные исследования

Несмотря на то, что результаты лабораторных исследований неспецифичны (табл. 4), они могут быть полезны при диагностике болезни Kawasaki у больных с недостаточно выраженной клинической симптоматикой.

Лейкоцитоз ( $> 15$  тыс. кл  $\text{мм}^3$ ) с нейтрофильным сдвигом влево обычно проявляется в острой стадии болезни. Появляются маркеры острой фазы воспаления: увеличивается СОЭ и повышается концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови. Нормализация этих показателей происходит к 6–10 нед после начала заболевания. На второй неделе болезни типично выявление тромбоцитоза (500–1000 тыс. кл  $\text{мм}^3$ ), число тромбоцитов продолжает увеличиваться и достигает пика на 3-й нед, а затем постепенно приходит в норму к 8-й нед болезни при отсутствии осложнений.

Анализ экссудата, полученного при пункции суставов у больных с артритом, выявляет повышенное содержание лейкоцитов (125–300 тыс. кл.  $\text{мм}^3$ ), нормальный уровень глюкозы, отсутствие грамотрицательных микроорганизмов [40].

В сыворотке крови детей с болезнью Kawasaki выявляется дислипидемия со снижением уровня холестерина, липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина AI, и повышением концентрации триглицеридов и липопротеинов низкой плотности [41–44].

У 10% больных выявляется небольшая гипербилирубинемия, менее чем у 40% больных выявляется небольшое

Таблица 4. Результаты лабораторных исследований

Лабораторные признаки болезни Kawasaki
Лейкоцитоз ( $\geq 15$ тыс. кл $\text{мм}^3$ )
Маркеры острой фазы воспаления (СРБ $\geq 3,0$ мг/дл или СОЭ $\geq 40$ мм/ч)
Нормоцитарная нормохромная анемия
Пиурия: $\geq 10$ лейкоцитов в поле зрения
Уровень сывороточных трансаминаз $> 50$ Ед/л
Сывороточный альбумин $\leq 3,0$ г/дл
Тромбоцитоз ( $\geq 450$ тыс. кл $\text{мм}^3$ ) после 7-го дня болезни
Лейкоцитоз в цереброспинальной жидкости

или среднее повышение уровня трансаминаз [45]. Для болезни Kawasaki типична гипоальбуминемия, свидетельствующая о наличии более тяжелого и длительного острого периода заболевания.

Микроскопия мочевого осадка выявляет непостоянную стерильную лейкоцитурию, хотя полученная при пункции мочевого пузыря моча не содержит повышенного числа лейкоцитов, что свидетельствует о наличии уретрита. В спинномозговой жидкости обнаруживается плеоцитоз с преобладанием мононуклеаров при нормальном уровне глюкозы и белка.

### ЛЕЧЕНИЕ

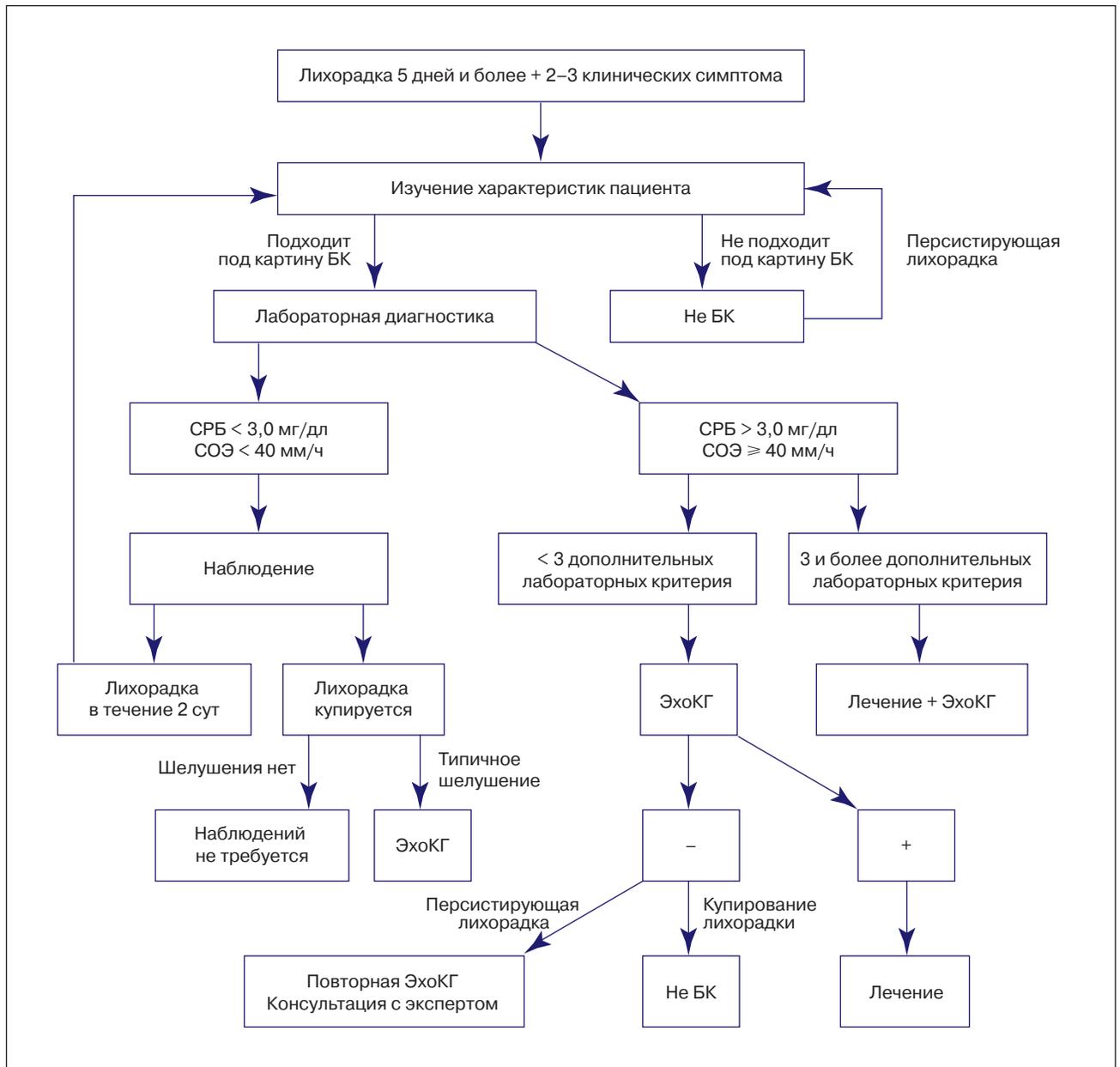
Вовремя установленный диагноз и адекватная терапия являются залогом достижения оптимального результата у детей с болезнью Kawasaki. Препаратом выбора в начале лечения является внутривенное введение иммуноглобулина в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, что позволяет снизить вероятность возникновения аневризм коронарной артерии с 20 до 4% при условии, что лечение начато в первые 10 дней болезни [46]. При отсутствии ответа на терапию внутривенным иммуноглобулином возможно назначение глюкокортикоидов. Некоторые публикации описывают эффективность такого метода, однако целесообразность назначения стероидов все еще является спорной.

Принимая во внимание то, что клиническая картина болезни Kawasaki не всегда полностью соответствует классическим критериям заболевания, был разработан алгоритм, помогающий практическому врачу правильно поставить диагноз и провести лечение таких пациентов (рис. 7) [47].

### Аспирин

Аспирин уже многие годы используется для лечения болезни Kawasaki, т.к. он обладает противовоспалительным (в больших дозах) и антиагрегантным (в малых дозах) эффектом. В острой стадии заболевания аспирин назначается в дозировке 80–100 мг/кг массы тела в сутки в 4 приема, в комбинации с внутривенным введением гамма-глобулина. При отсутствии лихорадки в течение 48–72 ч дозу аспирина снижают для достижения только антиагрегантного эффекта (3–5 мг/кг массы тела в сутки

Рис. 7. Алгоритм диагностики болезни Kawasaki с неполной симптоматикой [52]



Примечание.

БК — болезнь Kawasaki; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ЭхоКГ — эхокардиография.

в один прием). Аспирин в малых дозах назначают до нормализации уровня маркеров острого воспаления (СОЭ, число тромбоцитов), если в течение 6–8 нед от начала заболевания при ЭхоКГ не было выявлено аневризм коронарных артерий [47].

Вместе с тем, необходимо подчеркнуть, что аспирин не способен снижать частоту возникновения аномалий коронарных артерий [48]. В экспериментальном исследовании, выполненном А. С. Lau и соавт., изучалась эволюция аномалий коронарных артерий на модели болезни Kawasaki, которая воспроизводилась путем введения экстракта клеточной мембраны *Lactobacillus casei*

в брюшную полость мышей [49]. Было выявлено, что существуют 3 критические стадии формирования аневризмы. На первой стадии введение экстракта приводило к массивной активации Т-клеток. Активация иммунной системы сопровождалась продукцией ФНО α (вторая стадия), являющегося обязательным участником поражения коронарных артерий у мышей. Следует отметить, что у пациентов с болезнью Kawasaki также отмечено повышение уровня ФНО α. На третьей стадии ФНО α запускает каскадный механизм активации патологических биохимических реакций, одним из компонентов которого является активация экспрессии гена матричной метал-

лопротеиназы 9 (ММП 9) в клетках гладкой мускулатуры сосудов. Продолжительная экспрессия и активация ММП 9 в клетках гладкой мускулатуры приводит к разрушению эластина, что является ключевым моментом формирования аневризмы. Исследование показало, что аспирин в терапевтических концентрациях 0,1–0,25 мг/мл, вводимый мышам (соответствует высоким дозам аспирина у детей), не только не способен ингибировать ни одну из трех стадий развития аневризмы, но и приводит к повышению продукции ФНО  $\alpha$  [49]. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что аспирин может быть использован только как антипиретик и антиагрегант, что не требует назначения высоких доз препарата.

### **Внутривенный иммуноглобулин**

Механизм эффективности внутривенного введения иммуноглобулина при болезни Kawasaki остается невыясненным. Введение иммуноглобулина оказывает общее противовоспалительное действие, купирует лихорадку и снижает концентрацию в крови маркеров воспаления. Многократно описана эффективность внутривенного иммуноглобулина в снижении риска возникновения аномалий коронарных артерий [47, 48]. Исследование, проведенное А.С. Lau и соавт. показало, что введение внутривенного иммуноглобулина в высоких дозах ингибирует активацию лимфоцитов и снижает продукцию ФНО  $\alpha$ , но не предотвращает выработку им активированных протеаз. Низкие концентрации иммуноглобулина не полностью предотвращают синтез ФНО  $\alpha$  и, соответственно, не препятствуют дальнейшей продукции ММП 9 и ее повреждающему действию на эластин [49].

Внутривенно иммуноглобулин в дозе 2 г/кг массы тела должен быть введен пациенту в течение 12 ч после установления диагноза. Для максимального эффекта диагноз должен быть установлен как можно раньше, в течение 7–10 дней от начала болезни [47]. Показано, что у 5% детей минимальные транзиторные поражения коронарных артерий, а у 1% — большие аневризмы, возникают даже при своевременном (в первые 10 дней болезни) начатом лечении — введении иммуноглобулина [25, 48]. Если больной не отвечает на стартовую терапию внутривенным иммуноглобулином, введение препарата в той же дозе повторяют в течение 36–48 ч после первой инфузии.

### **Глюкокортикоиды**

Несмотря на лечение внутривенным иммуноглобулином, у 10–20% больных отмечается непрекращающаяся или рецидивирующая лихорадка. У таких пациентов риск развития аномалий коронарных артерий повышен. Исследования показали, что стартовое лечение болезни Kawasaki глюкокортикоидами, так же как и при неэффективности аспирина и иммуноглобулина в случае развития персистирующей или рецидивирующей лихорадки купирует повышение температуры тела. Тем не менее, эффективность кортикостероидов при данной патологии не доказана.

Глюкокортикоиды показаны пациентам, не отвечающим на повторное (2-кратное) введение иммуноглобулина (с персистирующей или рецидивирующей лихорадкой, признаками острого воспаления). Наиболее часто используемый режим терапии стероидами включает в себя внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг

массы тела в течение 2–3 часов 1 раз в день в течение 2–3 сут [47].

S. Ogata и соавт. в своей публикации отметили, что пульс-терапия кортикостероидами может быть более эффективна для уменьшения продолжительности лихорадки у пациентов с болезнью Kawasaki, резистентных к терапии иммуноглобулином, чем повторные введения иммуноглобулина. Пульс-терапия глюкокортикоидами может быть столь же эффективной как и повторные инфузии иммуноглобулина для предотвращения развития аномалий коронарных артерий [50].

### **Блокаторы ФНО $\alpha$**

Как было показано выше, во время острой стадии болезни Kawasaki происходит активация Т-клеток с продукцией ФНО  $\alpha$ , который ответственен за появление классических симптомов системной воспалительной реакции. Локальная продукция ФНО  $\alpha$  ведет к деструкции экстрацеллюлярного матрикса и индукции выработки ММП 9, запускающей деградацию эластина, что является признаком формирования аневризмы. Принимая во внимание столь важную роль ФНО  $\alpha$  в развитии болезни Kawasaki, в стартовой терапии могут быть эффективно использованы блокаторы ФНО  $\alpha$ , которые назначаются вместе или вместо внутривенного введения иммуноглобулина, как препараты первой линии. К сожалению, в настоящий момент существуют только описания нескольких случаев эффективного лечения болезни Kawasaki, резистентной к традиционной терапии, блокатором ФНО  $\alpha$  (инфликсимабом) [51–55].

### **Ведение пациентов с болезнью Kawasaki и поражениями коронарных артерий**

Принципы ведения больных с аномалиями коронарных артерий при болезни Kawasaki различаются в зависимости от степени тяжести патологии. Согласно классификации Американской ассоциации сердца, такие пациенты делятся на 5 групп в зависимости от Z-оценки (Z-score) и морфологии поражения коронарной артерии (табл. 5) [47].

Лечение должно включать в себя антиагрегантную терапию аспирином, возможно в комбинации с дипиридамолом или клопидогрелом, антикоагулянты (варфарин или низкомолекулярный гепарин) или комбинацию антиагрегантной и антикоагулянтной терапии варфарином в сочетании с аспирином.

При асимптомных формах болезни Kawasaki с небольшими поражениями коронарных артерий терапия аспирином в низких дозах должна быть длительной. Комбинация аспирина с другими препаратами, обладающими сходным действием (дипиридамолом или клопидогрелом) используется при увеличении объемов повреждения артерий или при стойком повышении содержания тромбоцитов ( $> 1$  млн кл. мм<sup>3</sup>). Комбинация аспирина с внутривенными инфузиями гепарина назначается при больших или быстро увеличивающихся аневризмах. Для пациентов с гигантскими аневризмами наиболее целесообразным считается назначение низких доз аспирина в сочетании с варфарином до достижения значений международного нормализованного отношения (МНО), равных 2,0–2,5.

Случаи тромбоза коронарных артерий у детей с болезнью Kawasaki, к счастью, достаточно редки. Так как у детей не было проведено контролируемых исследований, прак-

**Таблица 5.** Стратификация риска при болезни Kawasaki (по данным Американской ассоциации сердца) [52]

Уровень риска	Фармакотерапия	Наблюдение и диагностика	Инвазивные процедуры
I (нет патологических изменений коронарных артерий на любой стадии болезни)	Не проводится в первые 6–8 нед	Определение сердечно-сосудистого риска, наблюдение с интервалами 5 лет	Не рекомендуется
II (транзиторная эктазия коронарных артерий, исчезающая в течение 6–8 нед)	Не проводится в первые 6–8 нед	Определение сердечно-сосудистого риска, наблюдение с интервалами 3–5 лет	Не рекомендуется
III (одна малая или средняя аневризма главной коронарной артерии или ее ветви)	Низкие дозы аспирина (3–5 мг/кг в сутки), как минимум до момента регрессии аневризмы	Ежегодный осмотр кардиологом с выполнением ЭКГ и ЭхоКГ в сочетании с определением сердечно-сосудистого риска; стресс-ЭхоКГ и проведение перфузионной компьютерной томографии 1 раз в 2 года	Ангиография при невозможности проведения инвазивных тестов для определения ишемии миокарда
IV (более 1 большой или гигантской аневризмы коронарной артерии, множественные аневризмы одной коронарной артерии с обструкцией)	Продолжительная терапия низкими дозами аспирина, варфарином (с уровнем МНО 2,0–2,5) или низкомолекулярным гепарином (до уровня анти-фактора Ха 0,5–1,0 Ед/мл), при гигантских аневризмах необходима комбинированная терапия этими препаратами	Осмотр 2 раза в год с выполнением ЭКГ и ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ и проведение перфузионной компьютерной томографии 1 раз в год	Первая ангиография на 6–12 мес или ранее (в зависимости от клинических показаний), повторная ангиография при невозможности проведения инвазивных тестов, повторная элективная ангиография при наличии показаний
V (обструкция коронарной артерии)	Продолжительная терапия низкими дозами аспирина, варфарином или низкомолекулярным гепарином при гигантских аневризмах; использование бета-блокаторов как препаратов выбора для уменьшения потребления кислорода миокардом	Осмотр 2 раза в год с выполнением ЭКГ и ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ и проведение перфузионной компьютерной томографии — 1 раз в год	Ангиография для определения тактики терапии

тика лечения коронарных тромбозов соответствует алгоритму лечения острого коронарного синдрома у взрослых (табл. 6) [47]. Отдельные исследования сообщают о более или менее успешном лечении тромбоза коронарных артерий у детей разного возраста с применением стрептокиназы [56, 57], урокиназы [58–60], фактора активации тканевого плазминогена [61, 62]. Перспективным в антитромботической терапии детей с болезнью Kawasaki может быть использование ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa (абциксимаба).

Небольшой процент детей с болезнью Kawasaki и развившимися аномалиями коронарных артерий нуждаются в хирургическом лечении и катетеризации коронарных артерий. Наиболее частым хирургическим вмешательством в такой ситуации является аортокоронарное шунтирование с наложением анастомоза между коронарными и внутренними грудными артериями, который более долговечен, чем анастомоз с подкожной веной [63]. Хирургическая реваскуляризация может быть методом выбора при наличии тяжелой окклюзии главного ствола левой главной коронарной артерии, более одной главной коронарной артерии, окклюзии в проксимальном сегменте левой передней нисходящей коронарной артерии, риске тромбоза коллатеральных ветвей коронарной артерии или всего выше перечисленного [64]. Катетеризация коронарных артерий, включая баллонную ангиопласти-

ку, ротационную аблацию и стентирование, проводятся большей частью в Японии. Результаты таких процедур обнадеживают. Исследовательский комитет министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии сформулировал рекомендации, согласно которым катетеризация коронарных артерий должна выполняться у пациентов с болезнью Kawasaki и симптомами ишемии миокарда или у пациентов без нее, но у которых стрессовый тест показывает наличие обратимой ишемии, а также у больных без симптомов ишемии, но более чем с 75% стенозом левой передней нисходящей коронарной артерии [65]. Описано несколько случаев трансплантации сердца пациентам с болезнью Kawasaki, у которых развилась тяжелая, необратимая дисфункция миокарда и тяжелые поражения коронарных артерий, и у больных, которым не может быть выполнена процедура аортокоронарного шунтирования или катетеризация коронарных сосудов [66].

В настоящее время не существует рекомендаций по диагностике и лечению взрослых пациентов, перенесших в детстве болезнь Kawasaki. Нет также и характеристик коронарных артерий, которые способны были бы подтвердить наличие болезни Kawasaki в анамнезе. У больных, перенесших болезнь Kawasaki, могут наблюдаться аневризмы, кальцификация и стенозы коронарных артерий, а также недостаточность клапанов сердца из-за раз-

**Таблица 6.** Антиагрегантная, антикоагулянтная и тромболитическая терапия

Лекарственный препарат	Путь введения	Дозировка
Аспирин	<i>Per os</i>	Антиагрегантная доза 3–5 мг в сутки
Клопидогрел	<i>Per os</i>	От 1 мг/кг в сутки до максимальной (для взрослых) 75 мг в сутки
Дипиридамол	<i>Per os</i>	2–6 мг/кг в сутки в 3 приема
Нефракционированный гепарин	Внутривенно	Нагрузочная доза: 50 Ед/кг, инфузионно: 20 Ед/кг. Поддерживающая доза для достижения терапевтического эффекта определяется по плазменному уровню гепарина, равному 0,35–0,7; по активности анти-фактора Ха или по АЧТВ (60–85 сек)
Низкомолекулярный гепарин	Подкожно	<b>Новорожденные:</b> Лечение: 3 мг/кг в сутки, в 2 введения Профилактика: 1,5 мг/кг в сутки, в 2 введения <b>Дети и подростки:</b> Лечение: 2 мг/кг в сутки, в 2 введения Профилактика: 1 мг/кг в сутки, в 2 введения Поддерживающая доза для достижения терапевтического эффекта определяется по активности анти-фактора Ха, равной 0,5–1,0 Ед/мл
Абциксимаб	Внутривенно	Болюсно: 0,25 мг/кг Инфузионно: 0,125 мг/кг в мин в течение 12 ч
Стрептокиназа	Внутривенно	Болюсно: 1000–4000 Ед/кг в течение 30 мин Инфузионно: 1000–1500 Ед/кг в ч
Фактор активации плазминогена	Внутривенно	Болюсно: 1,25 мг/кг Инфузионно: 0,1–0,5 мг/кг в час в течение 6 ч, после чего провести повторную оценку необходимости введения препарата
Урокиназа	Внутривенно	Болюсно: 4400 Ед/кг в течение 10 мин Инфузионно: 4400 Ед/кг в ч
Варфарин	<i>Per os</i>	0,1 мг/кг в сутки, ежедневно (0,05–0,34 мг/кг в день; до достижения значений МНО, равных 2,0–2,5)

вития соединительной ткани в створках клапанов, прогрессирующая дилатация луковицы аорты и диффузный фиброз миокарда из-за перерождения мышечной ткани в соединительную в области ишемии или инфаркта. Поражения коронарных артерий с развившимися в результате болезни Kawasaki аневризмами значительно отличаются от атеросклеротических. Строение их аномально, но, несмотря на это, кровоток в коронарных артериях нормализуется и ангиографически выявляется феномен «выздоровления». Типичны поражения по типу отдельных очагов миоинтимальной пролиферации, связанной с поражением эластических волокон средней оболочки коронарных артерий и некроза гладкомышечных клеток, с фиброзированием и кальцификацией [67]. В 2003 г. Японское общество кровообращения (Japanese Circulation Society) опубликовало клинические руководства, основанные на мнении экспертов, в которых даются рекомендации по диагностике и лечению взрослых с болезнью Kawasaki в анамнезе (табл. 7) [68]. У пациентов с отсутствием симптомов заболевания выполняется стандартная процедура определения сердечно-сосудистого риска в сочетании со специфическими исследованиями, направленными на выявление субклинической ишемии, недостаточности клапанов сердца, фиброза миокарда, вызванных перенесенной болезнью Kawasaki. Необходимо провести исследование липидного

профиля, сывороточного уровня С-реактивного белка, ЭКГ, ЭхоКГ в покое и стресс-ЭхоКГ. Больных с персистирующими или регрессирующими аневризмами необходимо регулярно обследовать для определения необходимости оперативного вмешательства. Ангиография, выполненная в режиме компьютерной томографии, является наилучшим методом выявления стеноза и кальцификаций коронарных артерий. В настоящее время четко не определено, какая фармакотерапия необходима больным с персистирующими и регрессирующими аневризмами. Тем не менее, в небольших канадских и японских исследованиях показано, что применение варфарина с поддержанием МНО в диапазоне значений 2,0–2,5 повышает выживаемость больных, перенесших болезнь Kawasaki. Рассматривается необходимость проведения терапии аспирином и другими антиагрегантами.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Болезнь Kawasaki — острое купирующееся самостоятельно заболевание по типу васкулита с неясной этиологией. Оно распространено по всему миру, заболевают, в основном, дети младшего возраста. Болезнь Kawasaki является первой по частоте причиной возникновения приобретенных пороков сердца в США и Японии. Вовремя начатое лечение с применением иммуноглобулина

**Таблица 7.** Руководства по диагностике и ведению больных с сердечно-сосудистыми осложнениями болезни Kawasaki (по материалам Японского общества кровообращения)

Группа риска (согласно ААС)	Рекомендации
I–II	Неинвазивное обследование 1 раз в 3–4 года. Терапия не показана*
III–V при бессимптомном течении	Обследование каждые 4–6 мес с использованием неинвазивных методов. Ангиография 1 раз в 2–3 года. Лечение низкими дозами аспирина
III–V при наличии симптомов	Обследование каждые 3–4 мес с использованием инвазивных технологий и ангиографии по необходимости. Лечение низкими дозами аспирина; назначение других лекарственных препаратов определяется состоянием сердечно-сосудистой системы

*Примечание.*

\* Неинвазивные методы исследования: нагрузочные тесты, холтеровское мониторирование, чреспищеводная ЭхоКГ, магнитно-резонансная ангиография, КТ-ангиография. ААС — Американская ассоциация сердца.

и аспирина в острой фазе болезни может снизить риск возникновения эктазий и аневризм коронарных артерий до уровня < 5%. Недавние исследования показали, что болезнь Kawasaki сопровождается развитием хронических форм заболевания или резистентностью к стандартной терапии. Определение генетически обусловленных

факторов риска может быть полезным при идентификации пациентов, угрожаемых по развитию патологии коронарных артерий. Заболевание, открытое Томасаку Kawasaki в ходе клинических наблюдений 45 лет назад, до сих пор остается неизученным и все еще ждет будущих медицинских открытий.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children // *Jpn. J. Allergy*. 1967. V. 16. P. 178–222.
2. 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. V. 94. P. 1379–1385.
3. Dajani A.S., Taubert K.A., Gerber M.A. et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children // *Circulation*. 1993. V. 87. P. 1776–1780.
4. Taubert K.A., Rowley A.H., Shulman S.T. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever // *J. Pediatr*. 1991. V. 119. P. 279–282.
5. Yanagawa H., Nakamura Y., Yashiro M. et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan // *Pediatrics*. 2001. V. 107. P. 33.
6. Holman R.C., Curns A.T., Belay E.D. et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000 // *Pediatrics*. 2003. P. 112. P. 495–501.
7. Gardner-Medwin J.M., Dolezalova P., Cummins C. et al. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins // *Lancet*. 2002. V. 360. P. 1197.
8. Chang L.Y., Chang I.S., Lu C.Y. et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 1996–2002 // *Pediatrics*. 2004. V. 114. P. 678.
9. Yanagawa H., Yashiro M., Nakamura Y. et al. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: From the nationwide incidence survey in 1991 and 1992 // *Pediatrics*. 1995. V. 95. P. 475.
10. Rosenfeld E.A., Corydon K.E., Shulman S.T. Kawasaki disease in infants less than 1 year of age // *J. Pediatr*. 1995. V. 126. P. 524.
11. Stockheim J.A., Innocentini N., Shulman S.T. Kawasaki disease in older children and adolescents // *J. Pediatr*. 2000. V. 137. P. 250–252.
12. Chang R.K. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988–1997 // *Pediatrics*. 2002. V. 109, № 6. P. 87.
13. Momenah T., Sanatani S., Potts J. et al. Kawasaki disease in the older child // *Pediatrics*. 1998. V. 102, № 1. P. 7.
14. 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. V. 90. P. 40.
15. Uehara R., Yashiro M., Nakamura Y. et al. Kawasaki disease in parents and children // *Acta Paediatr*. 2003. V. 92. P. 694.
16. Esper F., Shapiro E.D., Weibel C. et al. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease // *J. Infect Dis*. 2005. V. 191. P. 499–502.
17. Rowley A.H., Eckerley C.A., Jack H.M. et al. IgA plasma cells in vascular tissue of patients with Kawasaki syndrome // *J. Immunol*. 1997. V. 159. P. 5946–5955.
18. Rowley A.H., Shulman S.T., Spike B.T. et al. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease // *J. Immunol*. 2001. V. 166. P. 1334–1343.
19. Rowley A.H., Shulman S.T., Mask C.A. et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease // *J. Infect Dis*. 2000. V. 182. P. 1183–1191.
20. Takeshita S., Tokutomi T., Kawase H. et al. Elevated serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in Kawasaki disease // *Clin. Exp. Immunol*. 2001. V. 125. P. 340–344.
21. Maeno N., Takei S., Masuda K. et al. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in Kawasaki disease // *Pediatr. Res*. 1998. V. 44. P. 596–599.
22. Asano T., Ogawa S. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in Kawasaki disease: the anti inflammatory effect of gamma globulin therapy // *Scand J. Immunol*. 2000. V. 51. P. 98–103.
23. Lin C.Y., Lin C.C., Hwang B. et al. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumour necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease // *J. Pediatr*. 1992. V. 121. P. 924–926.
24. Suzuki A., Kamiya T., Kuwuhara N. et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases // *Pediatr. Cardiol*. 1986. V. 7. P. 3.

25. Dajani A.S., Taubert K.A., Takahashi M. et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki Disease. Report from Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association // *Circulation*. 1994. V. 89. P. 916–922.
26. Research Committee on Kawasaki Disease. Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare. 1984.
27. Song D., Yeo Y., Ha K. et al. Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age // *Eur. J. Pediatr*. 2009. V. 168, № 11. P. 1315–1321.
28. Anderson T.M., Meyer R.A., Kaplan S. Long-term echocardiographic evaluation of cardiac size and function in patients with Kawasaki disease // *Am. Heart J*. 1985. V. 110. P. 107–115.
29. Hiraishi S., Yashiro K., Oguchi K. et al. Clinical course of cardiovascular involvement in the mucocutaneous lymph node syndrome. Relation between clinical signs of carditis and development of coronary arterial aneurysm // *Am. J. Cardiol*. 1981. V. 47. P. 323–330.
30. Ravekes W.J., Colan S.D., Gauvreau K. et al. Aortic root dilation in Kawasaki disease // *Am. J. Cardiol*. 2001. V. 87. P. 919–922.
31. Nakano H., Nojima K., Saito A. et al. High incidence of aortic regurgitation following Kawasaki disease // *J. Pediatr*. 1985. V. 107. P. 59–63.
32. Landing B.H., Larson E.J. Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same: comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan // *Pediatrics*. 1977. V. 59. P. 651–662.
33. Naoe S., Shibuya K., Takahashi K. et al. Pathological observations concerning the cardiovascular lesions in Kawasaki disease // *Cardiol Young*. 1991. V. 1. P. 212–220.
34. Suddleson E.A., Reid B., Woolley M.M. et al. Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome // *J. Pediatr. Surg*. 1987. V. 22. P. 956–959.
35. Sundel R.P., Cleveland S.S., Beiser A.S. et al. Audiologic profiles of children with Kawasaki disease // *Am. J. Otol*. 1992. V. 13. P. 512–515.
36. Knott P.D., Orloff L.A., Harris J.P. et al. Kawasaki Disease Multicenter Hearing Loss Study Group. Sensorineural hearing loss and Kawasaki disease: a prospective study // *Am. J. Otolaryngol*. 2001. V. 22. P. 343–348.
37. Veiga P.A., Pieroni D., Baier W. et al. Association of Kawasaki disease and interstitial nephritis // *Pediatr. Nephrol*. 1992. V. 6. P. 421.
38. Ferriero D.M., Wolfsdorf J.I. Hemolytic uremic syndrome associated with Kawasaki disease // *Pediatrics*. 1981. V. 68. P. 405.
39. Salcedo J.R., Greenberg L., Kapur S. Renal histology of mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki Disease) // *Clin Nephrol*. 1998. V. 29. P. 47.
40. Hicks R.V., Melish M.E. Kawasaki syndrome // *Pediatr. Clin North Am*. 1986. V. 33. P. 1151–1175.
41. Newburger J.W., Burns J.C., Beiser A.S. et al. Altered lipid profile after Kawasaki Syndrome // *Circulation*. 1991. V. 84. P. 625–631.
42. Salo E., Resonen E., Viikari J. Serum cholesterol levels during and after Kawasaki disease // *J. Pediatr*. 1991. V. 119. P. 557–561.
43. Cabana V.G., Gidding S.S., Getz G.S. et al. Serum amyloid A and high density lipoprotein participate in the acute phase response of Kawasaki disease // *Pediatr. Res*. 1997. V. 42. P. 651–655.
44. Okada T., Harada K., Okuni M. Serum HDL-cholesterol and lipoprotein fraction in Kawasaki disease (acute mucocutaneous lymph node syndrome) // *Jpn. Circ. J*. 1982. V. 46. P. 1039–1044.
45. Burns J.C., Mason W.H., Glode M.P. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group // *J. Pediatr*. 1991. V. 118. P. 680–686.
46. Newburger J.W., Takahashi M., Beiser A.S. et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome // *N. Engl. J. Med*. 1991. V. 324. P. 1633–1639.
47. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. 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. V. 114. P. 1708–1733.
48. Durongpisitkul K., Gururaj V.J., Park J.M. et al. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki Disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment // *Pediatrics*. 1995. V. 96. P. 1057–1061.
49. Lau A.C., Trang T.D., Ito S. et al. Intravenous immunoglobulin and salicylate differentially modulate pathogenic processes leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease // *Arthritis Rheumatism*. 2009. V. 60. P. 2131–2141.
50. 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. V. 53. P. 15–19.
51. Weiss J.E., Eberhard B.A., Chowdury D. et al. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease // *J. Rheumatol*. 2004. V. 31. P. 808–810.
52. Oishi T., Fujieda M., Shiraishi T. et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysm // *Circ. Journal*. 2008. V. 72. P. 850–852.
53. Burns J.C., Mason W.H., Hauger S.B. et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome // *J. Pediatr*. 2005. V. 146. P. 662–667.
54. Burns J.C., Best B.M., Mejias A. et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease // *J. Pediatr*. 2008. V. 153. P. 833–838.
55. Brogan R.J., Eleftheriou D., Gnanapragasam J. et al. Infliximab for the treatment of intravenous immunoglobulin resistant Kawasaki disease complicated by coronary artery aneurysms: a case report // *Pediatr. Rheumatol*. 2009. V. 7. P. 3.
56. Burr D.M., Pollack P., Bianco J.A. Intravenous streptokinase in an infant with Kawasaki's disease complicated by acute myocardial infarction // *Pediatr. Cardiol*. 1986. V. 6. P. 307–311.
57. Cheatham J.P., Kugler J.D., Gumbiner C.H. et al. Intracoronary streptokinase in Kawasaki disease: acute and thrombolysis // *Prog. Clin. Biol. Res*. 1987. V. 250. P. 517–518.
58. Katayama F., Hiraishi S., Takeda N. et al. Intracoronary urokinase and post-thrombolytic regimen in an infant with Kawasaki disease and acute myocardial infarction // *Heart*. 1997. V. 78. P. 621–622.
59. Kato H., Ichinose E., Inoue O. et al. Intracoronary thrombolytic therapy in Kawasaki disease: treatment and prevention of acute myocardial infarction // *Prog. Clin. Biol. Res*. 1987. V. 250. P. 445–454.
60. Terai M., Ogata M., Sugimoto K. et al. Coronary arterial thrombi in Kawasaki disease // *J. Pediatr*. 1985. V. 106. P. 76–78.
61. Horigome H., Sekijima T., Miyamoto T. Successful thrombolysis with intracoronary administration of tissue plasminogen activator in an infant with Kawasaki Disease // *Heart*. 1997. V. 78. P. 517–518.
62. Levy M., Benson L.N., Burrows P.E. et al. Tissue plasminogen activator for the treatment of thromboembolism in infants and children // *J. Pediatr*. 1991. V. 118. P. 467–472.
63. Tsuda E., Kitamura S. Cooperative Study Group of Japan. National survey of coronary artery bypass grafting for coronary stenosis caused by Kawasaki Disease in Japan // *Circulation*. 2004. V. 110. P. 1161–1166.
64. Guidelines for treatment and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki Disease. Subcommittee of Cardiovascular Sequelae, Subcommittee of Surgical Treatment, Kawasaki Disease Research Committee // *Heart Vessels*. 1987. V. 3. P. 50–54.
65. Ishii M., Ueno T., Akagi T. et al. Guidelines for catheter intervention in coronary artery lesion in Kawasaki Disease // *Pediatr. Int*. 2001. V. 43. P. 558–562.
66. Checchia P.A., Pahl E., Shaddy R.E. et al. Cardiac transplantation for Kawasaki disease // *Pediatrics*. 1997. V. 100. P. 695–699.
67. Gordon J.B., Kahn A.M., Burns J.C. When children with Kawasaki disease grow up myocardial and vascular complications in adulthood // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009. V. 54. P. 1911–1920.
68. Japanese Circulation Society. Guidelines for the diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease // *Circ. Journal*. 2003. V. 67 (Suppl. IV). P. 1111–1174.