

Г.А. Лыскина, О.Г. Ширинская

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

Клиническая картина, диагностика и лечение синдрома Кавасаки: известные факты и нерешенные проблемы

Контактная информация:

Ширинская Ольга Григорьевна, кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, тел.: (499) 248-40-44, e-mail: olga-shirinsky125252@yandex.ru

Статья поступила: 07.11.2012 г., принята к печати: 01.02.2013 г.

Лекция посвящена наиболее часто встречающемуся в педиатрической практике системному васкулиту — синдрому Кавасаки. Это заболевание сопряжено с риском развития инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти у детей и лиц молодого возраста и в настоящее время признано ведущей причиной приобретенных заболеваний сердца у детей. Приводятся исторические аспекты и современные взгляды, касающиеся этиологии, патогенеза, клинических проявлений, диагностики и лечения синдрома Кавасаки. Материал является обобщением данных отечественной и зарубежной литературы и собственного опыта авторов.

Ключевые слова: синдром Кавасаки, коронарные артерии, аневризмы коронарных артерий, лихорадка, васкулит.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 63–73)

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Кавасаки (СК) — острый системный васкулит. Встречается преимущественно у детей до 5-летнего возраста. Может приводить к патологическим изменениям коронарных артерий, которые сохраняются в течение жизни и представляют угрозу для здоровья и жизни пациента. Заболевание впервые описано Т. Kawasaki (Япония) в 1967 г. За прошедшие 45 лет исследователи разных стран приложили немалые усилия для изучения этой болезни, однако до сих пор остается много нерешенных вопросов, касающихся этиологии, патогенеза, ранней диагностики, предотвращения кардиальных осложнений. Специалисты, изучающие СК в течение

нескольких десятков лет, до сих пор называют эту болезнь загадочной [1, 2].

Первоначально Т. Kawasaki считал заболевание спонтанно излечивающимся и не сопровождающимся осложнениями. Однако через несколько лет после публикации первой статьи появились клинические и патоморфологические доказательства поражения сердца, включая внезапную смерть от тромбоза коронарных артерий [3]. В 1974 г. статья Т. Kawasaki была впервые опубликована на английском языке, к этому времени связь между СК и поражением коронарных артерий была уже хорошо известна [4]; более того, в 1974 г. в Японии было произведено первое аор-

G.A. Lyskina, O.G. Shirinskaya

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

Clinical manifestation, diagnostics and treatment of Kawasaki disease: known data and unsolved questions

The lecture deals with the most common systemic vasculitis in pediatric practice — Kawasaki disease. This disorder is associated with risk of myocardial infarction and sudden cardiac death in children and young adults and at present is considered to be the main cause of the acquired heart diseases in children. The authors give historical aspects and modern opinions on etiology, pathogenesis, clinical manifestation, diagnostics and treatment of Kawasaki disease. The data were summarized from Russian and foreign literature as well as from the own authors' experience.

Key words: Kawasaki syndrome, coronary artery, coronary artery aneurysm, fever, vasculitis.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 63–73)

токоронарное шунтирование ребенку в возрасте 4 лет с инфарктом миокарда, окклюзией правой коронарной и передней нисходящей артерии в результате перенесенного СК [5]. В том же году вышла в свет статья «Слизистокожный лимфонулярный синдром в США», написанная М. Melish и R. Hicks, которые независимо от японских исследователей наблюдали это заболевание на Гавайях [6]. В последующем появились сообщения о подобных случаях в разных странах, чаще под названием «болезнь/синдром Кавасаки». Первые описания СК в России относятся к 1982–1984 гг. [7–9]. С середины 1990-х гг. Л. В. Брегель и В. М. Субботиным было начато исследование болезни Кавасаки в Иркутске [10, 11].

В Москве в Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в период с 2004 по 2012 гг. наблюдались, лечились или были проконсультированы более 130 детей с синдромом Кавасаки. При этом если в 2004–2006 гг. диагноз СК устанавливали в единичных случаях, то в 2009–2011 гг. его частота составляла уже в среднем 30 первичных случаев в год.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Синдром Кавасаки встречается чаще, чем другие формы системных васкулитов. Наиболее высокая заболеваемость зарегистрирована в Японии, Китае и Корее. По данным Национальных эпидемиологических исследований, проведенных в Японии, заболеваемость СК возрастает: если в 1995 г. в Японии на 100 000 детей в возрасте до 5 лет приходилось 102,6 случаев СК, то в 1999–2002 гг. заболеваемость возросла до 137,7:100 000 [12, 13], а в 2008 г. достигла 218,6:100 000 [14]. В США ежегодно регистрируется 10–22 новых случаев СК на 100 000 детей в возрасте до 5 лет. В странах Европы заболевание встречается (или регистрируется) реже: от 3,9 до 14,7:100 000 детей в возрасте до 5 лет. Соотношение заболевших мальчиков и девочек составляет 1,3–1,7:1 [13, 15]. Очевидна связь с расой: более высокая заболеваемость СК не только характерна для азиатских государств, но также и в других странах существует зависимость заболеваемости детей от расы. Так, на Гавайях заболеваемость СК в 1996–2006 гг. составила 45–56,5:100 000 детей в возрасте до 5 лет, причем наивысший показатель отмечался у детей японского происхождения (210,5), у детей коренного населения — 86,9, у детей европеоидной расы — 13,7 [16]. Официальных данных по заболеваемости синдромом Кавасаки в России нет.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ

До настоящего времени причина болезни не установлена. Предполагают, что существует неидентифицированный возбудитель, действующий как триггер и провоцирующий развитие иммунного васкулита с особой тропностью к коронарным артериям [1, 15, 17]. Эпидемиологические особенности (наличие эпидемических вспышек, сезонность), характер клинических симптомов и лабораторные признаки этого заболевания позволяют предположить его инфекционную природу, однако до настоящего времени определить возбудитель СК не удалось. В качестве возможных причин рассматривались многие микроорганизмы и токсины: вирусы (Эпштейна–Барр, ретровирус, парвовирус B₁₉), стрептококк, стафилококк, кандиды, рик-

кетсия, спирохеты. Существовала гипотеза о возможной связи СК с воздействием суперантигена токсинопродуцирующих стрептококков и стафилококков. Значительное присутствие IgA-продуцирующих плазматических клеток в респираторном тракте, напоминающее таковое при респираторных вирусных болезнях, позволяет предположить, что дыхательные пути являются входными воротами для этиологического агента или агентов. Предполагают, что обнаруженные у больных с СК включения в апикальной части клеток цилиндрического эпителия, выстилающего верхние дыхательные пути, являются РНК-содержащими вирусами. На основании исследований генома этих вирусоподобных частиц, проведенных Anne Rowley и соавт., высказано предположение о наличии ранее неизвестного вируса, однако исследования продолжаются [18, 19].

Группой исследователей из США и Японии была установлена четкая взаимосвязь между тропосферными потоками ветра и колебаниями заболеваемости СК как в Японии, так и на западном побережье США. Авторы предполагают, что синдром Кавасаки вызывается переносимым воздухом агентом, проникающим через слизистую оболочку верхних дыхательных путей и вызывающим системный ответ, характеризующийся симптомами СК [2, 19].

Существует также мнение, что СК обусловлен одним или несколькими повсеместно распространенными инфекционными агентами, которые приводят к клиническим проявлениям заболевания только у лиц, имеющих генетическую предрасположенность, в частности у лиц азиатского происхождения [15, 20]. Обнаружены генетические маркеры предрасположенности как к СК, так и к образованию аневризм коронарных артерий [21, 22].

Продолжается изучение причин и механизмов поражения коронарных артерий, а также механизмов резистентности к стандартной терапии иммуноглобулином для внутривенного введения (ИГВВ). Есть данные о том, что у пациентов, резистентных к терапии, и пациентов, имеющих поражения коронарных артерий, значительно повышен уровень экспрессии некоторых цитокинов и биомаркеров воспаления (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, Г-КСФ; интерлейкина 6; растворимых рецепторов фактора некроза опухолей 1-го и 2-го типа, sTNFR1, sTNFR2; протеина истинной полицитемии, PVR-1). Комбинированное повышение sTNFR1 и PVR-1 было ассоциировано с развитием резистентности к ИГВВ и поражением коронарных артерий. Эти параметры, по данным Jun Abe, позволяют предсказать резистентность с 81,3% чувствительностью и 78,3% специфичностью; поражение коронарных артерий — с 85,7% чувствительностью и 74,4% специфичностью. У пациентов с неполным СК и резистентностью к терапии на ранних сроках заболевания обнаруживался повышенный уровень PVR-1, а также Г-КСФ [19, 23].

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

В начале 1970-х гг. было распространено мнение, что патоморфология СК и узелкового полиартериита идентична. Высказывалось даже предположение, что СК — наиболее легкая форма узелкового полиартериита. В настоящее время показано, что, хотя СК и узелковый полиартериит относятся к одной группе некротизирующих васкулитов, морфологические изменения при СК имеют некоторые отличительные признаки:

- преимущественное поражение коронарных артерий;
- меньшая выраженность или отсутствие фибриноидного некроза;
- выраженное утолщение интимы;
- характер клеточной инфильтрации сосудистой стенки — преобладание CD8-позитивных Т лимфоцитов, макрофагов и небольшое число полиморфноядерных клеток.

При аутопсии лиц, умерших от СК, обнаруживают проявления системного васкулита с преимущественным поражением коронарных артерий. В первые дни болезни отмечается картина острого коронарита, реже наблюдают перикардит, миокардит и вальвулит. Первоначально признаки воспаления (отечность и клеточная инфильтрация с преобладанием сначала нейтрофилов, затем Т лимфоцитов, моноцитов и макрофагов) обнаруживаются в интиме и адвентиции коронарных артерий, позднее — в меди при сохранной целостности внутренней эластической мембраны, которая разрушается при воздействии матриксной металлопротеиназы и эластазы нейтрофилов на 7–9-й день болезни, после чего наблюдают образование коронарных аневризм [17]. Существуют данные, что воспаление распространяется последовательно: от внутренних слоев артерии к наружным; адвентиция вовлекается в патологический процесс в последнюю очередь [24]. Со 2-й нед болезни диагностируют панваскулит коронарных артерий с аневризмами, тромбозом, возможным разрывом аневризм; миокардит, перикардит, поражение проводящей системы. В некоторых случаях в меди образуются очаги фибриноидного некроза. В отдаленном периоде (через несколько месяцев или лет) наблюдают стеноз коронарных артерий, обусловленный утолщением интимы на входе и выходе аневризм, реканализацию тромбов, кальциноз, в некоторых случаях выявляют фиброз миокарда. Утолщение интимы происходит за счет гиперпродукции экстрацеллюлярного матрикса, пролиферации гладкомышечных клеток, мигрировавших из меди через разрушенную внутреннюю эластическую мембрану, неоангиогенеза в интиме. В процессе ремоделирования коронарных артерий активную роль играют факторы роста, экспрессируемые в результате агрегации тромбоцитов в аневризмах и высокого напряжения сдвига, воздействующего на эндотелий [15, 17, 24–27]. Исследователями из США и Канады были представлены результаты световой и электронной микроскопии образцов 32 аутопсий и 8 сердечных трансплантатов больных СК. Авторы полагают, что в коронарных и некоронарных артериях при СК протекает 3 характерных патологических процесса:

- острый самоограничивающийся некротизирующий артериит, начинающийся в первые 2 нед болезни в эндотелии и прогрессивно поражающий артериальную стенку по направлению к адвентиции;
- подострый/хронический васкулит, который начинается в адвентиции и периваскулярной ткани, вызывает воспаление/повреждение сосудистой стенки по направлению к просвету сосуда и может протекать в течение нескольких месяцев или лет;
- миофибробластная пролиферация [19].

Аневризмы могут возникать не только в коронарных, но и в других экстрапаренхиматозных артериях мышечного типа, таких как чревная, брыжеечные, бедренные, подвздошные, подмышечные, плечевые [15, 28].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Патогномоничных симптомов у СК нет, однако заболевание имеет столь характерный клинический симптомокомплекс, что в типичных случаях диагноз устанавливается педиатрами и инфекционистами в первые дни болезни, а своевременное лечение позволяет снизить риск тяжелых кардиальных осложнений. Постановка диагноза может быть сложной в случае слабовыраженной клинической картины СК. Однако главное препятствие на пути своевременной диагностики СК — недостаточная информированность врачей об этом заболевании. Считая СК чрезвычайно редкой, «экзотической» патологией, многие педиатры не готовы к встрече с ним в своей повседневной работе, а потому не распознают его. В настоящее время в мире принята точка зрения, что СК — не диагноз исключения. Как и при многих других заболеваниях, диагноз должен устанавливаться на основании совокупности клинических и лабораторных данных.

Для СК характерно циклическое течение с чередованием 3 стадий: острая лихорадочная стадия протяженностью 1–2 нед (иногда до 4–5 нед), подострая стадия — 3–5 нед и выздоровление — через 6–10 нед с момента начала болезни (табл.).

Острая стадия характеризуется выраженностью лихорадки, на фоне которой развиваются симптомы поражения слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов и, возможно, внутренних органов. Заболевание начинается остро, с повышения температуры тела до высоких цифр (38–40°C). Характерна повышенная возбудимость больного: в большей степени, чем при других лихорадочных состояниях у детей. Больные страдают от высокой температуры, нередко им причиняет мучение боль в мелких суставах, животе. Продолжительность лихорадки может достигать 7–14 (иногда до 36) дней.

Таблица. Стадии синдрома Kawasaki

Стадия	Характеристика	Продолжительность
Острая фебрильная	Лихорадка и симптомы острого воспаления (инъецированность конъюнктив, эритема слизистой оболочки полости рта, эритема и отеки кистей и стоп, сыпь, шейная лимфаденопатия), миокардит, выпот в полость перикарда	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	6–8-я нед от начала заболевания

Рис. 1. Внешний вид ребенка с синдромом Kawasaki: инъекция сосудов конъюнктивы, гиперемия губ, малиновый/клубничный язык (фото А.А. Рахалиной, ИКБ № 1)



Учитывая отсутствие специфических диагностических тестов или патогномоничных для СК клинических симптомов, группой экспертов из США и Японии были разрабо-

Рис. 2. Типичные изменения красной каймы губ при синдроме Kawasaki: гиперемия, сухость, трещины губ, малиновый/клубничный язык



Рис. 4 А, Б. Шелушение пальцев



таны клинические критерии, которые могут помочь врачу в постановке этого диагноза [15, 29].

- Лихорадка длительностью не менее 5 сут — обязательный симптом.
- Двусторонняя инъекция сосудов конъюнктивы без экссудативных проявлений и изъязвления роговицы, возможно в сочетании с передним увеитом (рис. 1).
- Изменения губ и ротовой полости — хотя бы один из нижеперечисленных симптомов (рис. 1, 2):
— сухость, эритема, трещины губ;
— малиновый/клубничный язык с выраженными сосочками;
— диффузная эритема слизистой полости рта или глотки.
- Изменения периферических отделов конечностей — хотя бы один из нижеперечисленных симптомов (рис. 3, 4):
— эритема ладоней и подошв;
— плотный отек кистей и стоп;
— шелушение пальцев, начинающееся с околоногтевой области с возможным распространением на всю ладонь или стопу на 2–3-й нед заболевания.
- Сыпь — появляется в первые несколько дней болезни, часто диффузная, полиморфная и угасает через неделю (рис. 5).

Рис. 3. Характерные изменения дистальных отделов конечностей при синдроме Kawasaki. Интенсивная эритема ладони (фотография из архива проф. Ф. Фальчини)



- Шейная лимфаденопатия — увеличение лимфатического узла до 1,5 см и более без нагноения; чаще всего обнаруживается одиночный, болезненный лимфоузел.

При оценке симптомов учитывают, что они не могут быть объяснены наличием другого заболевания. Обычно не все симптомы представлены одновременно, следовательно, для постановки диагноза может быть необходимо наблюдение в динамике.

Диагноз «Полный синдром Кавасаки» устанавливают при условии наличия у ребенка лихорадки длительноностью не менее 5 дней и не менее 4 из 5 основных клинических симптомов. Если при проведении эхокардиографии (Эхо-КГ) обнаружено поражение коронарных артерий, то для постановки диагноза будет достаточно 3 признаков. При меньшем числе критериев в случае наличия признаков поражения сердца состояние классифицируют как «Неполный синдром Кавасаки».

Другие проявления. Помимо симптомов, которые относятся к основным диагностическим критериям, могут встречаться и другие признаки болезни, не противоречащие диагнозу СК. К ним относятся: боль в суставах (по данным разных авторов, у 15–50% больных), гастроинтестинальные симптомы (в 40–60% случаев), симптомы острого респираторного заболевания — ринит, кашель (у 35%), раздражительность (у 50%). Нередко встречаются признаки поражения печени, мочевыделительной системы, реже развивается поражение центральной нервной системы [30, 31]. Полагают, что эти неспецифические симптомы могут быть как проявлением системного васкулита, так и следствием действия инфекционного триггера СК [31]. Наличие вышеперечисленных симптомов не должно уводить диагностический поиск в сторону от СК и быть причиной позднего диагноза.

Все перечисленные выше симптомы СК проходят бесследно через 2–3 нед. Через 1–2 мес могут появиться глубокие поперечные бороздки на ногтях [15, 30].

Лабораторные изменения. В острой стадии заболевания может отмечаться нейтрофильный лейкоцитоз, нормохромная анемия, кратковременное повышение активности трансаминаз, билирубина. Показатели острой фазы воспаления, такие как увеличение СОЭ и концентрации С-реактивного белка, почти универсальны для СК и обычно возвращаются к норме к 4–8-й нед от начала заболевания. Положительный прокальцитонин тест. Характерная черта болезни — тромбоцитоз, который редко встречается на 1-й нед заболевания, обычно появляется на 2-й нед, достигает пика на 3-й и постепенно (в неосложненных случаях) возвращается к норме на 6–10-й нед. Изменения в анализах мочи регистрируют у 1/3 больных в виде небольшой протеинурии, стерильной лейкоцитурии. В ликворе возможны признаки асептического менингита с преобладанием в жидкости мононуклеарных клеток и нормальным содержанием белка и глюкозы. В ранней фазе заболевания встречается повышение в сыворотке крови концентрации сердечного тропонина.

В связи с трудностью диагностики СК при неполном наборе клинических признаков и важностью своевременного начала лечения для снижения риска тяжелого поражения коронарных артерий в 2004 г. был предложен

Рис. 5. Поражение кожи в острой стадии синдрома Кавасаки (фото А.А. Рахалиной, ИКБ № 1)



алгоритм диагностики СК при неполном наборе клинических признаков [15, 29].

ДИАГНОСТИКА

Диагностический алгоритм при неполном синдроме Кавасаки

- Если у детей с лихорадкой не менее 5 дней и наличием не менее 2 основных клинических критериев СК другие клинические симптомы не противоречат СК, проводят лабораторные исследования (включая определение СОЭ, концентрации С-реактивного белка).
- Если характерные лабораторные изменения не найдены, ребенку выполняют повторные тесты только если лихорадка продолжается.
- Клинические симптомы, которые противоречат СК: экссудативный конъюнктивит или фарингит, буллезная и везикулярная сыпь, генерализованная лимфаденопатия. При наличии этих симптомов необходимо рассмотреть вариант альтернативного диагноза.
- Если клинические проявления не противоречат СК, повышена концентрация С-реактивного белка (≥ 3 мг/дл), увеличена СОЭ (≥ 40 мм/ч), анализируют другие лабораторные данные: уровень сывороточного альбумина, активность трансаминаз, развернутый клинический анализ крови, анализ мочи. Дополнительные лабораторные критерии: альбумин < 3 г/дл, анемия, повышение активности аланиновой аминотрансферазы, тромбоцитоз после 7-го дня $> 450 \times 10^9$ /л, лейкоцитоз $> 15 \times 10^9$ /л, лейкоцитов в моче — более 10 в поле зрения.
- Если обнаружены характерные для СК лабораторные изменения, назначают Эхо-КГ, а лечение начинают до получения результатов.
- Если указанные лабораторные показатели не изменены, лечение назначают только при обнаружении характерных изменений на Эхо-КГ. Эхокардиографические признаки учитывают как положительные, если присутствует хотя бы 1 из 3 перечисленных ниже вариантов:
 - диаметр левой или правой коронарной артерии $\geq 2,5$ стандартных отклонений;
 - выявляются аневризмы коронарных артерий;
 - присутствует ≥ 3 вероятных признаков, включая периваскулярное повышение эхогенности, неравномерный просвет коронарных артерий, снижение функции левого желудочка, патологическую митральную регургитацию, перикардальный выпот или диаметр левой или правой коронарной артерии, равный 2–2,5 стандартным отклонениям.

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

Поскольку у детей раннего возраста часто имеется неполный набор клинических симптомов, и у них наиболее высок риск кардиальных осложнений; пациентам первых 6 мес жизни с лихорадкой длительностью 5–7 дней и более показаны лабораторные исследования, а при наличии признаков системного воспаления — Эхо-КГ даже в отсутствие других клинических признаков СК.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Наиболее важным и прогностически значимым проявлением СК является возможное поражение сердечно-сосудистой системы, которое может определять тяжесть течения заболевания в острой стадии и является ведущей причиной отсроченной заболеваемости и смертности.

В острой стадии в патологический процесс могут быть вовлечены перикард, миокард, эндокард, клапанный аппарат и коронарные артерии (КА). Наибольшее значение для прогноза имеет поражение коронарных артерий с образованием коронарных аневризм и высоким риском последующего тромбоза и/или стеноза КА, следствием чего может быть инфаркт миокарда и внезапная сердечная смерть у детей и лиц молодого возраста.

Миокардит в остром периоде СК встречается часто, причем, по некоторым данным, выраженность патологических изменений в миокарде не совпадает со степенью поражения коронарных артерий [15]. Другие авторы нашли положительную корреляцию между этими показателями [32]. При выполнении Эхо-КГ в острой стадии заболевания у ряда больных регистрируют снижение сократимости миокарда; после применения иммуноглобулинов для внутривенного введения сократимость быстро возрастает одновременно с улучшением клинического состояния пациента [32]. Гистологические же изменения миокарда сохраняются спустя многие годы после перенесенного заболевания [15]. Помимо миокардита, к снижению систолической функции и увеличению полостей сердца может привести ишемическое поражение миокарда, обусловленное поражением коронарных артерий.

Вовлечение в патологический процесс **проводящей системы сердца** может сопровождаться нарушениями ритма и проводимости вплоть до развития угрожающих жизни аритмий и летального исхода. Патоморфологически при этом выявляют признаки острого воспаления в синусовом узле и атриовентрикулярной проводящей системе [33].

Поражение клапанного аппарата (вальвулит, дисфункция подклапанного аппарата) также встречается в острой стадии СК. Преимущественно страдает митральный, реже аортальный клапан [15, 34]. Патологическая митральная регургитация в острую фазу болезни чаще обусловлена преходящей ишемической дисфункцией папиллярных мышц или развитием миокардита, реже инфарктом миокарда или вальвулитом [35]. Аортальная регургитация может быть обусловлена как поражением клапана, так и расширением корня аорты, которое может наблюдаться при СК [15, 34]. Чаще регургитация

выражена умеренно и быстро исчезает. Редко формируются клапанные пороки, иногда тяжелые, требующие протезирования клапана [34, 35]. Необходимо отличать патологическую регургитацию в клапанных отверстиях от физиологической, которая может регистрироваться в области митрального, трикуспидального клапанов, а также клапана легочной артерии у здоровых детей.

В острой стадии СК также встречается **перикардит**, который характеризуется наличием небольшого количества выпота в полости перикарда [15, 34].

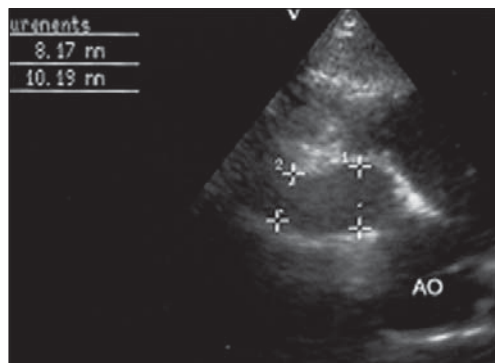
Поражение коронарных артерий — наиболее характерный признак СК, являющийся важным диагностическим критерием болезни. Нередко, особенно при неполном синдроме, именно обнаружение аневризм коронарных артерий позволяет распознать эту болезнь, однако в этом случае уже приходится говорить о несвоевременной диагностике. Необходимо стремиться к постановке диагноза и назначению лечения до 7–10-го дня болезни, чтобы предотвратить образование аневризм, которые появляются в период от 7–10-го дня до 4–6-й нед после дебюта заболевания. Эхографически в первые дни (в среднем начиная с 5–6-го дня болезни [34]) можно выявить такие признаки коронарита, как повышение эхогенности и утолщение стенок артерий, периваскулярное повышение эхогенности, расширение, неравномерный просвет, извитость коронарных артерий [15]. В дальнейшем возможно постепенное исчезновение описанных изменений или появление аневризм (рис. 6).

Аневризмы коронарных артерий образуются у 15–25% детей, не получивших адекватной терапии; своевременное лечение высокими дозами ИГВВ значительно снижает этот риск [15, 17, 34]. У 3–9% пациентов аневризмы формируются, несмотря на рано начатое лечение, причем у 1% больных возникают гигантские аневризмы (рис. 7, 8). Исследователями разных стран предпринимаются попытки найти клинические и лабораторные признаки, отражающие степень риска образования аневризм коронарных артерий. Среди факторов риска формирования коронарных аневризм называют лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$, число тромбоцитов менее $350 \times 10^9/\text{л}$; уровни С-реактивного белка $> 3+$, гематокрита $< 35\%$, альбумина $< 3 \text{ г/дл}$; начало заболевания на первом году жизни, мужской пол, низкий уровень натрия в сыворотке крови, повышенную активность матриксной металлопротеиназы, высокое содержание остеопротегерина в сыворотке крови и др. Однако все предлагаемые в настоящее время предикторы не являются достаточно надежными [15, 36, 37].

Встречаются 2 варианта дилатационных изменений коронарных артерий: аневризмы (локальное расширение сосуда) и расширение КА на большом протяжении без образования аневризм (эктазия). Протяженные аневризмы, распространяющиеся на 1 сегмент КА и более, по-видимому, являются промежуточным вариантом между этими двумя типами дилатационных поражений.

Локальное расширение сосуда принято считать аневризмой, если его диаметр в 1,5 раза и более превышает нормальный диаметр этого сегмента артерии, соседнего с расширенным неизмененного участка или больше 2,5 Z-баллов [15]. Z-баллы вычисляют путем деления разности между истинным диаметром коронарных артерий и нормальным значением диаметра данного сегмента КА

Рис. 6. Эхокардиография. Гигантская аневризма проксимального сегмента правой коронарной артерии диаметром 8–10 мм (маркеры) у ребенка, заболевшего синдромом Kawasaki в возрасте 6 лет



Примечание. АО — аорта.

Рис. 7. Три аневризмы правой коронарной артерии у ребенка 6 лет, который перенес синдром Kawasaki в возрасте 1,5 лет



Примечание. Коронарография выполнена в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН

Рис. 8. Гигантская аневризма проксимального сегмента передней нисходящей артерии у ребенка в возрасте 7 лет



Примечание. Мультиспиральная компьютерная томография выполнена в отделении лучевой диагностики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

(определенным по площади поверхности тела пациента) на стандартное отклонение.

В соответствии с действующими методическими рекомендациями Американской ассоциации сердца от 2004 г., аневризмы коронарных артерий классифицируют на мелкие (внутренний диаметр менее 5 мм), средние (5–8 мм) и гигантские (более 8 мм) [15]. Недавно была предложена новая классификация аневризм по размеру, основанная на вычислении Z-баллов [38]. В соответствии с предложенной классификацией, мелкими считают аневризмы диаметром от $\geq 2,5$ до 5 Z-баллов, средними — от ≥ 5 до 10, гигантскими — ≥ 10 Z-баллов. Эта классификация учитывает антропометрические данные пациента и, по-видимому, лучше отражает степень нарушения гемодинамики у конкретного больного.

Максимальный диаметр гигантской аневризмы, описание которой встретилось в литературе, достигал 40 [39] и даже 86 мм [40].

По форме выделяют мешотчатые (сферические) аневризмы коронарных артерий, у которых осевой и латеральный диаметр приблизительно равны, и веретенообразные, если наблюдается симметричное расширение с постепенным проксимальным и дистальным сужением просвета сосуда [15].

Поражение некоронарных артерий

Синдром Kawasaki — системный васкулит, поражающий экстрапаренхиматозные артерии мышечного типа среднего калибра [17]. Помимо коронарных, могут быть поражены и другие артерии. Н. Kato и соавт. при выполнении ангиографии обнаружили у 13 (2,2%) пациентов множественные аневризмы в некоронарных артериях: подмышечных, общей и внутренней подвздошной, почечной, подключичной, верхней брыжеечной, внутренней грудной, бедренной. У каждого из этих пациентов имелись множественные гигантские аневризмы коронарных артерий. У 8 из 13 больных при динамическом наблюдении обнаружено исчезновение аневризм некоронарных артерий. У нескольких пациентов в пораженных сосудах развивались обструктивные изменения, однако клинических проявлений регионарной ишемии отмечено не было [28].

Инструментальная диагностика поражения сердца и коронарных артерий при синдроме Kawasaki

Для выявления поражений сердечно-сосудистой системы при СК используют широкий спектр инструментальных методов. В первую очередь, проводят электрокардиограмму (ЭКГ) и Эхо-КГ как наиболее доступные неинвазивные методы. По показаниям прибегают к чреспищеводной Эхо-КГ, стресс-тестам, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, инвазивной рентгеновской коронарной ангиографии, интракоронарному ультразвуковому исследованию. ЭКГ является обязательным диагностическим методом, применяемым при первом подозрении на наличие синдрома Kawasaki и неоднократно повторяемым при динамическом наблюдении пациентов. Изменения, обнаруженные при выполнении ЭКГ, могут быть обусловлены поражением КА (коронарит, тромбозы и стенозы КА), поражением проводящей системы сердца, миокардитом, перикардальным выпотом. Эхо-КГ позволяет оценить состояние миокарда, перикарда, клапанного аппарата и коронарных артерий. При первичном эхокардиографическом исследовании оценивают размеры полостей сердца, показатели систолической функции левого желудочка, наличие и степень регургитации на клапанах, наличие перикардального выпота. При повторных исследованиях исследуют динамику этих показателей [15]. Особое внимание уделяют исследованию коронарных артерий, поскольку выявление их поражения и оценка динамики обнаруженных изменений имеют большое диагностическое и прогностическое значение и влияют на выбор тактики лечения.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение синдрома Kawasaki в остром периоде болезни

Современные принципы лечения СК наиболее подробно изложены в методических рекомендациях Американской ассоциации сердца (2004) [15], Японского общества кровообращения (2005; 2008) [34, 41], Лондонской группы по изучению болезни Kawasaki (2002) [42], а также в отечественных публикациях [30, 35, 43, 44]. Поскольку этиология СК неизвестна, терапия

направлена на модуляцию иммунного ответа и ингибирование активации тромбоцитов для предотвращения образования коронарных аневризм и их тромбоза. В настоящее время в мире общепринята схема лечения острого периода СК: сочетание иммуноглобулина для внутривенного введения в высокой курсовой дозе (2 г на 1 кг массы тела ребенка в одной инфузии) и ацетилсалициловой кислоты [15, 45]. Лечение антибиотиками неэффективно.

Использование ИГВВ в лечении больного с СК приводит к быстрому (через 1–2 сут после введения) снижению температуры тела, улучшению самочувствия и сокращению периода нормализации лабораторных показателей воспалительной активности; достоверно уменьшает риск формирования аневризм коронарных артерий. ИГВВ назначают в первые 7–10 сут болезни, пока не начали формироваться аневризмы коронарных артерий [15, 46, 47]. ИГВВ назначают и после 10-го дня — детям, у которых диагноз не был поставлен ранее, если у них продолжается немотивированная лихорадка или обнаружены коронарные аневризмы, и сохраняются показатели системного воспаления (увеличение СОЭ или концентрации С-реактивного белка) [15].

Применение ИГВВ в первые 7–10 сут болезни снижает риск повреждения коронарных артерий в 5 и более раз [15]. Именно время, прошедшее от начала заболевания до введения ИГВВ, имеет критическое значение для предотвращения поражения КА: показано, что в группе пациентов, получивших ИГВВ в первые 7 дней, аневризмы образовались у 6% пациентов; в группе, получившей такую же терапию с 8-го по 10-й дни болезни — у 27%; после 10-го дня — у 36% [48]. Собственные данные подтверждают высокую зависимость частоты и тяжести поражения КА от сроков начала лечения: у детей, получивших ИГВВ на 6–7-й день от начала болезни, мелкие коронарные аневризмы образовались у 16,7% пациентов; у получивших ИГВВ на 8–10-й день, число больных с аневризмами составило 22,3% (у 16,7% — мелкие, у 5,6% — аневризмы среднего размера); у больных, получивших ИГВВ после 10-го дня, аневризмы образовались в 53,4% случаев (у 26,7% — мелкие, у 17,8% — среднего размера, у 8,9% — гигантские аневризмы).

Побочные эффекты ИГВВ: аллергические реакции, редко — понижение артериального давления, в единичных случаях может развиваться анафилактическая реакция. Основная ошибка при инфузии ИГВВ — нарушение техники введения: использование холодного раствора (ниже температуры тела) или пренебрежение рекомендацией о необходимости медленного введения препарата, что может привести к возникновению озноба и гипертермии.

Ацетилсалициловая кислота оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее и антиагрегантное действие. В острой стадии болезни ее назначают 4 раза в день в суточной дозе 30–100 мг/кг. В США приняты высокие начальные дозы ацетилсалициловой кислоты (80–120 мг/кг в сут), в Японии используют средние дозы (30–50 мг/кг в сут), опасаясь гепатотоксического эффекта [49]. Дозу препарата снижают до 2–5 мг/кг в сут после того, как ребенок не лихорадит на протяжении 48–72 ч, и продолжают лечение в случае отсутствия коронарных изменений в течение 6–8 нед после дебюта болезни, а при наличии

коронарных аневризм — длительно, до их исчезновения [15]. В тяжелых случаях, при прогрессирующем расширении коронарных артерий, ацетилсалициловую кислоту применяют в сочетании с другими антитромбоцитарными препаратами (клопидогрел, дипиридамол), что повышает эффективность подавления активации тромбоцитов. В тех случаях, когда отмечается быстрое увеличение размеров коронарных аневризм, риск тромбоза особенно высок. У таких пациентов рекомендовано использование ацетилсалициловой кислоты в сочетании с гепарином. Пациенты с гигантскими аневризмами относятся к группе наиболее высокого риска развития коронарного тромбоза. Общепринятый антитромботический режим у них — низкие дозы аспирина с варфарином при международном нормализованном отношении 2,0–2,5. Поскольку самая частая причина летальных исходов у пациентов с СК — тромбоз коронарных артерий, антитромботическая терапия занимает важное место в схеме лечения пациентов на всех стадиях заболевания [34].

Лечение больных, не отвечающих на начальную терапию

Примерно 10–20% больных, несмотря на лечение ИГВВ, имеют резистентную, или повторную, лихорадку. В этом случае рекомендуют повторную инфузию ИГВВ в дозе 2 г/кг.

Изучается эффективность использования инфликсимаба и этанерцепта (ингибиторы фактора некроза опухоли α , ФНО α) для лечения больных с рефрактерным СК [50, 51]. Применение ингибиторов ФНО α представляется патогенетически обоснованным, поскольку повышение содержания ФНО α может привести к локальной продукции эластолитических матриксных металлопротеиназ в коронарных сосудах и образованию аневризм [52]. Уровень ФНО α при СК повышен, особенно у больных с поражением коронарных артерий [53]. Тем не менее, по предварительным данным А. Н. Tremoulet и соавт., использование инфликсимаба у резистентных к ИГВВ пациентов не предотвращает поражения КА. Авторы исследования полагают, что более эффективным может оказаться применение инфликсимаба в ранние сроки болезни в качестве стартовой терапии в сочетании с ИГВВ [19]. Исследование безопасности и эффективности такой терапии проводится в настоящее время в США.

Существуют данные об успешном применении циклоспорина у пациентов с СК, резистентных к ИГВВ [54].

До настоящего времени нет единой точки зрения о целесообразности применения глюкокортикоидов. Известно, что при СК, в отличие от других системных васкулитов, глюкокортикоиды не оказывают выраженного терапевтического действия. Имеются исследования, свидетельствующие как о положительном, так и об отрицательном влиянии этих препаратов на состояние коронарных артерий при СК. Сторонники применения глюкокортикоидов полагают, что благодаря мощному противовоспалительному и иммуносупрессивному эффекту, эти препараты могут уменьшить степень выраженности коронарного васкулита и, следовательно, снизить риск образования аневризм. Однако есть данные о возможности нарушения процессов репарации в стенке КА у больных, получивших глюкокорти-

коиды, что приводит к нарушению регресса аневризм и даже к увеличению их размеров в отдаленном периоде. Вопрос о возможности более тяжелого поражения коронарных артерий вследствие применения глюкокортикоидов впервые был поднят Kato и соавт. в 1979 г. В 2010 г. были опубликованы результаты проведенного Brian McCrindle и соавт. ретроспективного исследования, показавшего, что диаметр аневризм КА через 2–3 мес и через 1 год после манифестации СК у пациентов, не получавших глюкокортикоиды, уменьшался, а у получавших эти препараты — увеличивался независимо от продолжительности лечения [52]. Кроме того, известно, что применение глюкокортикоидов повышает риск тромбообразования, поэтому есть рекомендации о назначении этих препаратов больным СК одновременно с гепарином [55].

В 2007 г. опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования по оценке эффективности пульс-терапии глюкокортикоидами при первичной терапии СК. Авторы считают нецелесообразным добавлять пульс-терапию метилпреднизолоном к стандартной первичной терапии ИГВВ [56, 57]. В действующем руководстве Американской ассоциации сердца рекомендовано ограничено применять глюкокортикоиды только у детей, у которых 2 и более инфузии ИГВВ были неэффективны [15]. Публикация в 2012 г. статьи Kobayashi и соавт. [58] вновь инициировала обсуждение вопроса о роли глюкокортикоидов в терапии больных с СК. В результате рандомизированного контролируемого исследования авторы показали высокую эффективность их назначения в сочетании с ИГВВ и ацетилсалициловой кислотой

в качестве стартовой терапии у больных с тяжелым вариантом СК. Частота поражения КА у пациентов, получавших ИГВВ в сочетании с глюкокортикоидами, составила 3% по отношению к 23% в группе сравнения (ИГВВ без глюкокортикоидов).

При лечении больных, резистентных к ИГВВ, до использования иммуносупрессивной терапии необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику для исключения других причин лихорадки (онкопатология, аллергосептический синдром, сепсис).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В вопросах диагностики и лечения СК до настоящего времени остается много нерешенных проблем. В разработке тактики стартовой терапии достигнуты большие успехи: своевременное (в первые 7–10 сут болезни) применение ИГВВ значительно снижает риск поражения КА. Однако вследствие отсутствия патогномоничных клинических симптомов и диагностических тестов существует проблема ранней диагностики, особенно при неполном варианте СК, а запоздалое назначение лечения значительно снижает его эффективность. В России своевременная диагностика затруднена еще и вследствие недостаточной информированности об этом заболевании широкого круга врачей. До сих пор недостаточно отработана тактика лечения больных с резистентностью к ИГВВ. В разных странах продолжают исследования, направленные на поиск этиологического фактора СК, изучение факторов риска поражения КА и разработку оптимальных схем терапии с целью предотвращения тяжелых кардиальных осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Burns J.C. The riddle of Kawasaki disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 659–661.
2. Frazer J. Infectious disease: Blowing in the wind. *Nature.* 2012; 484: 21–23.
3. Kushner H.I., Turner C.L., Bastian J.F., Burns, J.C. The narratives of Kawasaki disease. *Bull. Hist. Med.* 2004; 78: 410–439.
4. Kawasaki T., Kosaki F., Okawa S., Shigematsu I., Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics.* 1974; 54: 271–276.
5. Kitamura S., Kawashima Y., Fujita T., Mori T., Oyama C. Aortocoronary bypass grafting in a child with coronary artery obstruction due to mucocutaneous lymph node syndrome: report of a case. *Circulation.* 1976; 53: 1035–1040.
6. Melish M.E., Hicks R., Lars R. Mucocutaneous lymph node syndrome in the U.S. *Pediatr. Res.* 1974; 8: 427.
7. Дорофеева Г.Д. Болезнь Kawasaki (слизисто-кожно-лимфо-железистый синдром) у 6-летнего мальчика. *Педиатрия.* 1982; 4: 65–66.
8. Зернов Н.Г., Костилов М.В., Федоров А.М. Болезнь Kawasaki (слизисто-кожно-лимфо-железистый синдром) у детей. *Педиатрия.* 1983; 4: 71–73.
9. Исаева Л.А., Лыскина Г.А. Болезнь Kawasaki (слизисто-кожный лимфатический синдром). Узелковый периартериит у детей. М.: Медицина. 1984. С. 154–158.
10. Брегель Л.В., Белозеров Ю.М., Субботин В.М. Болезнь Kawasaki у детей — первые клинические наблюдения в России. *Росс. вестн. перинатол. и педиатрии.* 1998; 4: 25–30.
11. Брегель Л.В., Белозеров Ю.М., Субботин В.М. Поражение сердца при болезни Kawasaki у детей. *Росс. вестн. перинатол. и педиатрии.* 1998; 5: 22–35.
12. Yanagawa H., Nakamura Y., Yashiro M., Ojima T., Tanihara S., Oki I., Zhang, T. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics.* 1998; 102: 65.
13. Yanagawa H., Nakamura Y., Yashiro M., Uehara R., Oki I., Kayaba K. Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999–2002. *Pediatr. Int.* 2006; 48: 356–361.
14. Nakamura Y., Yashiro M., Uehara R., Sadakane A., Chihara I., Aoyama Y., Kotani K., Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007–2008 nationwide survey. *J. Epidemiol.* 2010; 20: 302–307.
15. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A., Gewitz M.H., Tani L.Y., Burns J.C., Shulman S.T., Bolger A.F., Ferrieri P., Baltimore R.S., Wilson W.R., Baddour L.M., Levison M.E., Pallasch T.J., Falace D.A., Taubert K.A. 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: 1708–1733.
16. Holman R.C., Christensen K.Y., Belay E.D., Steiner C.A., Effler P.V., Miyamura J., Forbes S., Schonberger L.B., Melish M. Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Med. J.* 2010; 69 (8): 194–197.
17. Burns J.C., Glode M.P. Kawasaki syndrome. *Lancet.* 2004; 364: 533–544.
18. Rowley A.H., Baker S.C., Shulman S.T., Rand K.H., Tretiakova M.S., Perlman E.J., Garcia F.L., Tajuddin N.F., Fox L.M., Huang J.H., Ralphe J.C., Takahashi K., Flatow J., Lin S., Kalelkar M.B., Soriano B., Orenstein J.M. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a «new» virus associated with Kawasaki disease. *J. Infect. Dis.* 2011; 203: 1021–1030.

19. Abstracts of the 10th International Kawasaki Disease Symposium. February 7–10, 2012. Kyoto, Japan. *Pediatr. Int.* 2012; 54 (Suppl. 1): 38–142.
20. Rowley A.H., Shulman S.T. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Exp. Rev. Anti Infect. Ther.* 2010; 8: 197–203.
21. Khor C.C., Davila S., Shimizu C., Sheng S., Matsubara T., Suzuki Y., Newburger J.W., Baker A., Burgner D., Breunis W., Kuijpers T., Wright V.J., Levin M., Hibberd M.L., Burns J.C. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in *ABCC4* for Kawasaki disease. *J. Med. Genet.* 2011; 8: 467–472.
22. Mamtani M., Matsubara T., Shimizu C., Furukawa S., Akagi T., Onouchi Y., Hata A., Fujino A., He W., Ahuja S.K., Burns J.C. Association of *CCR2-CCR5* haplotypes and *CCL3L1* copy number with Kawasaki Disease, coronary artery lesions, and IVIG responses in Japanese children. *PLoS One*. 2010; 5: e11458.
23. Abe J., Ebata R., Jibiki T., Yasukawa K., Saito H., Terai M. Elevated granulocyte colony-stimulating factor levels predict treatment failure in patients with Kawasaki disease. *J. All. Clin. Immunol.* 2008; 122: 1008–1013.
24. Jennette J.C. Implications for pathogenesis of patterns of injury in small- and medium-sized-vessel vasculitis. *Cleve Clin. J. Med.* 2002; 69 (Suppl. 2): 33–38.
25. Senzaki H. Long-term outcome of Kawasaki disease. *Circulation*. 2008; 118: 2763–2772.
26. Suzuki A., Miyagawa-Tomita S., Nakazawa M., Yutani C. Remodeling of coronary artery lesions due to Kawasaki disease: comparison of arteriographic and immunohistochemical findings. *Jpn Heart J.* 2000; 41: 245–256.
27. 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; 4: 1911–1920.
28. Kato H., Sugimura T., Akagi T., Sato N., Hashino K., Maeno Y., Kazue T., Eto G., Yamakawa R. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10-to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996; 94: 1379–1385.
29. Burns J. Kawasaki disease outline for health care providers. e.p. URL: <http://www-pediatrics.ucsd.edu/kawasaki>. 2006.
30. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфопролиферативный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. М.: Видар-М. 2008. 144 с.
31. Baker A.L., Lu M., Minich L.L., Atz A.M., Klein G.L., Korsin R., Lambert L., Li J.S., Mason W., Radojewski E., Vetter V.L., Newburger J.W. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J. Pediatr.* 2009; 154: 592–595.
32. Printz B.F., Sleeper L.A., Newburger J.W., Minich L.L., Bradley T., Cohen M.S., Frank D., Li J.S., Margossian R., Shirali G., Takahashi M., Colan S.D. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 86–92.
33. Fujiwara H., Kawai C., Hamashima Y. Clinicopathologic study of the conduction systems in 10 patients with Kawasaki's disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Am. Heart J.* 1978; 96: 744–750.
34. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Pediatr. Int.* 2005; 47: 711–732.
35. Брегель Л.В., Субботин В.М. Клинические и эхокардиографические проявления коронарита при болезни Кавасаки у детей. Рук-во для врачей. Иркутск: РИО ИГИУВ. 2006. 101 с.
36. Kim T., Choi W., Woo C.W., Choi B., Lee J., Lee K., Son C., Lee J. Predictive risk factors for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166: 421–425.
37. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr. Jpn.* 1991; 33: 805–810.
38. McCrindle B.W., Li J.S., Minich L.L., Colan S.D., Atz A.M., Takahashi M., Vetter V.L., Gersony W.M., Mitchell P.D., Newburger J.W. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation*. 2007; 116: 174–179.
39. Iwai-Takano M., Oikawa M., Yamaki T., Yamaguchi O., Nakazato K., Ohsugi T., Kobayashi A., Watanabe M., Yaoita H., Maruyama Y. A case of recurrent myocardial infarction caused by a giant right coronary artery aneurysm. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2007; 20: 1318; 1315–1318.
40. Kobayashi T., Sone K., Shinohara M., Kosuda T. Images in cardiovascular medicine. Giant coronary aneurysm of Kawasaki disease developing during postacute phase. *Circulation*. 1998; 98: 92–93.
41. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)-digest version. *Circ. J.* 2010; 74: 1989–2020.
42. Brogan P.A., Bose A., Burgner D., Shingadia D., Tulloh R., Michie C., Klein N., Booy R., Levin M., Dillon M.J. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch. Dis. Child.* 2002; 86: 286–290.
43. Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г., Брегель Л.В., Субботин В.М., Бернс Дж. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки. Клинические рекомендации. М. 2012. 62 с.
44. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Синдром Кавасаки в клинической практике. Клиника и лечение дебюта заболевания. М.: Планида. 2012. 34 с.
45. Sundel R.P. Update on the treatment of Kawasaki disease in childhood. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2002; 4: 474–482.
46. Oates-Whitehead R.M., Baumer J.H., Haines L., Love S., Maconochie I.K., Gupta A., Roman K., Dua J.S., Flynn I. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003: CD004000.
47. Sakata K., Hamaoka K., Ozawa S., Niboshi A., Yoshihara T., Nishiki T., Nakagawa Y., Kazuta K., Morimoto Y., Kamiya Y., Yamamoto T., Horii Y., Kido S. A randomized prospective study on the use of 2 g-IVIG or 1 g-IVIG as therapy for Kawasaki disease. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166: 565–571.
48. Baer A.Z., Rubin L.G., Shapiro C.A., Sood S.K., Rajan S., Shapir Y., Romano A., Bierman F.Z. Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006; 160: 686–690.
49. Williams R.V., Minich L.L., Tani L.Y. Pharmacological therapy for patients with Kawasaki disease. *Paediatr. Drugs*. 2001; 3: 649–660.
50. Burns J.C., Mason W.H., Hauger S.B. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J. Pediatr.* 2005; 146: 662–667.
51. Yellen E.S., Gauvreau K., Takahashi M., Burns J.C., Shulman S., Baker A.L., Innocentini N., Zambetti C., Panchari J.M., Ostrow A., Frazer J.R., Sundel R.P., Fulton D.R., Newburger J.W. Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki disease. *Pediatrics*. 125: 234–241.
52. Millar K., Manhiot C., Yeung R.S., Somji Z., McCrindle B.W. Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression. *Int. J. Cardiol.* 2010. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.070
53. Burns J.C., Best B.M., Mejias A., Mahony L., Fixler D.E., Jafri H.S., Melish M.E., Jackson M.A., Asmar B.I., Lang D.J., Connor J.D., Capparelli E.V., Keen M.L., Mamun K., Keenan G.F., Ramilo O. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J. Pediatr.* 2008; 153: 833–838.
54. Raman V., Kim J., Sharkey A., Chatila T. Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporin A therapy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001; 20: 635–637.
55. Furukawa T., Kishiro M., Akimoto K., Nagata S., Shimizu T., Yamashiro Y. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch. Dis. Child.* 2008; 93: 142–146.
56. Newburger J.W., Sleeper L.A., McCrindle B.W., Minich L.L., Gersony W., Vetter V.L., Atz A.M., Li J.S., Takahashi M., Baker A.L., Colan S.D., Mitchell P.D., Klein G.L., Sundel R.P. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 663–675.
57. Sleeper L.A., Minich L.L., McCrindle B.W., Li J.S., Mason W., Colan S.D., Atz A.M., Printz B.F., Baker A., Vetter V.L., Newburger J.W. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J. Pediatr.* 2011; 158: 831–835.
58. Kobayashi T., Saji T., Otani T., Takeuchi K., Nakamura T., Arakawa H., Kato T., Hara T., Hamaoka K., Ogawa S., Miura M., Nomura Y., Fuse S., Ichida F., Seki M., Fukazawa R., Ogawa C., Furuno K., Tokunaga H., Takatsuki S., Hara S., Morikawa A. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012; 379: 1613–1620.