

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра педиатрии

**СИНДРОМ КАВАСАКИ И МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано Учебно-методическим объединением
в сфере дополнительного образования взрослых
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО
2023

УДК 616.132.2-002.1:616-002-031.81]-053.2(075.9)

ББК 54.102я78

С 38

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 8 от 30.09.2022

Авторы:

Галашевская А.А., старший преподаватель кафедры педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Голобородько Н.В., доцент кафедры педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», к.м.н., доцент

Почкайло А.С., заведующий кафедрой педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», к.м.н., доцент, руководитель республиканского центра детского остеопороза

Лазарчик И.В., заместитель главного врача по медицинской части УЗ «Минская областная детская клиническая больница», к.м.н.

Рецензенты:

Руденко Э.В., профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», руководитель Минского городского центра остеопороза и болезней костно-мышечной системы, д.м.н., профессор

Кафедра педиатрии №1 УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (заведующий кафедрой – к.м.н., доцент, Косенкова Е.Г.).

С 38

Синдром Кавасаки и мультисистемный воспалительный синдром у детей : учеб.-метод. пособие / А. А. Галашевская [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2023. – 70 с.

ISBN 978-985-584-792-3

В учебно-методическом пособии отражены современные представления о распространенности, клинических проявлениях, диагностике, дифференциальной диагностике и лечении синдрома Кавасаки и мультисистемного воспалительного синдрома у детей.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальностям «Педиатрия» (дисциплина «Заболевания органов кровообращения и костно-мышечной системы»), «Общая врачебная практика» (дисциплина «Детские болезни»); повышения квалификации врачей-педиатров, врачей общей практики.

УДК 616.132.2-002.1:616-002-031.81]-053.2(075.9)

ББК 54.102я78

ISBN 978-985-584-792-3

© Галашевская А.А. [и др.], 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
СИНДРОМ КАВАСАКИ	8
Терминология	8
Историческая справка о заболевании	8
Эпидемиология	9
Этиология и патогенез	11
Патоморфология	12
Клиническая картина	14
Диагностика	20
Дифференциальная диагностика	22
Лечение	25
Исходы и прогноз	32
Медицинское наблюдение реконвалесцента	33
МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ, СВЯЗАННЫЙ С COVID-19	36
Клиническая картина	37
Диагностика	39
Дифференциальная диагностика	42
Лечение	45
Медицинское наблюдение реконвалесцента	51
Заключение	52
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	53
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ КАВАСАКИ НА ОБЛАСТНОМ УРОВНЕ	61
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ СИНДРОМА КАВАСАКИ	64
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ТЕСТЫ ДЛЯ ПРОВЕРКИ УРОВНЯ ЗНАНИЙ	69

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВ – атриовентрикулярный
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БАК – биохимический анализ крови
ВВИГ – внутривенный(ые) иммуноглобулин(ы)
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГКС – глюкокортикостероиды
ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Д-ЭхоКГ – доплерэхокардиография
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЛ – интерлейкин
ИФА – иммуноферментный анализ
КФК-МВ – сердечная изоформа креатинфосфокиназы
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛПВП/ЛПНП – липопротеины высокой/низкой плотности
ЛФК – лечебная физическая культура
МАС – синдром активации макрофагов
МВС-Д – мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с COVID-19
МКБ – Международная классификация болезней
МНН – международное непатентованное наименование
МНО – международное нормализованное отношение
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НМГ – низкомолекулярные гепарины
ОАК – общий анализ крови
ОПП – острое повреждение почек
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
п/к – подкожно
ПКТ – прокальцитонин
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
СК – синдром Кавасаки
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
США – Соединенные Штаты Америки
УЗ «МОДКБ» – учреждение здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница»
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЧД – частота дыхания
ЭКГ – электрокардиография
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Центры по контролю и профилактике заболеваний США)

COVID-19 – Coronavirus disease 2019 (новая коронавирусная инфекция)

NT-proBNP – мозговой натрийуретический гормон

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2)



(1925-2020гг)

Почему? Почему мы не можем остановить эту болезнь? Причина, к сожалению, в том, что ее причина не известна. Когда я впервые описал эту болезнь, я почувствовал, что мы находимся на пороге открытия ее причины, так как ее симптомы были предельно ясны. Однако, несмотря на усилия многочисленных исследователей, мы все еще в поиске...

Tomisaku Kawasaki

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Кавасаки (СК) представляет собой острый системный васкулит детского возраста, встречающийся чаще всего у детей до 5 лет. В литературе и в практической медицине это заболевание называют по имени автора, впервые его описавшего в 1967г., «синдром Кавасаки» или «болезнь Кавасаки». СК описан на всех континентах, охватывает все расы и этнические группы, тем не менее несмотря на то, что с момента первого сообщения прошло более 50 лет, этиология СК остается неизвестной.

Начиная с марта 2022г., во многих странах и регионах на фоне пандемии COVID-19 стали появляться сообщения о вспышках нового заболевания у детей, похожего на СК и связанного с инфицированием SARS-CoV-2, названного в последующем мультисистемным воспалительным синдромом у детей, ассоциированным с SARS-CoV-2 (Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, МВС-Д). МВС-Д имеет много общих клинических признаков с СК. Тем не менее, между обоими синдромами имеется ряд различий, выявление которых требует дальнейших исследований.

На сегодняшний день СК признан ведущей причиной приобретенных заболеваний сердца у детей – прежде всего, патологии коронарных артерий, которая в ряде случаев может сохраняться у пациента всю жизнь, приводя к ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда в детском и молодом возрасте [1, 2]. Примерно у 25% пациентов с СК, не получивших необходимого лечения, развиваются изменения коронарных артерий различной степени выраженности – от бессимптомной дилатации до гигантских аневризм, с высоким риском последующего их тромбоза и/или стеноза, которые могут привести к ишемии/инфаркту миокарда и внезапной смерти лиц молодого возраста. Своевременное начало лечения (до 10-го дня заболевания) с применением лекарственных препаратов на основе ВВИГ позволяет снизить этот риск до $\approx 4\%$ [1]. Долгосрочные последствия МВС-Д еще предстоит выяснить и изучить.

Необходимо отметить, что все бóльшее число пациентов, перенесших СК в детстве, переходят под медицинское наблюдение от педиатрической к терапевтической службе, где осведомленность врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь взрослому населению, в отношении данного заболевания значительно ниже, чем среди врачей-педиатров, поскольку подавляющее большинство случаев СК первоначально проявляется в детском возрасте. Вместе с тем, каждый ребенок или взрослый, у которых образовалась аневризма коронарной артерии в результате перенесенного СК, для предотвращения тромбоза требует мониторинга и лечения.

В связи с вышеизложенным актуальны две важные проблемы данных заболеваний, стоящие перед врачами, оказывающими медицинскую помощь как детскому, так и взрослому населению:

- необходимость своевременного установления диагноза и назначения лечения ВВИГ не позже 10-го дня заболевания с целью излечения пациента и снижения риска поражения коронарных артерий;
- необходимость многолетнего наблюдения и лечения пациентов с аневризмами коронарных артерий, сформировавшимися в результате перенесенного СК или МВС-Д, с целью снижения риска коронарного тромбоза, своевременного выявления стеноза коронарных артерий, профилактики и лечения ишемических поражений сердца.

Материал в учебно-методическом пособии изложен таким образом, чтобы предоставить практикующему врачу необходимую информацию по указанным нозологиям и помочь в принятии правильного решения в конкретной клинической ситуации.

Авторами с признательностью будут приняты замечания и предложения со стороны коллег по вопросам совершенствования учебно-методического пособия, которые просим направлять по следующему адресу: кафедра педиатрии, государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», ул. П.Бровки, корпус 3, дом 3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь.

С уважением, авторский коллектив

СИНДРОМ КАВАСАКИ

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (синдром/болезнь Кавасаки, СК) – это 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, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий [5]. Иногда в процесс могут вовлекаться аорта и другие крупные артерии [6]. Несмотря на то, что клиническая картина и течение СК напоминает инфекционный процесс, на основании морфологических изменений его относят к системным васкулитам.

Согласно МКБ 10-го пересмотра (<https://icd.who.int>) СК относится к классу «XIII Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани», блоку «Системные поражения соединительной ткани», рубрике «M30 – Узелковый полиартериит и родственные состояния» и имеет код «M30.3 – Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (Кавасаки)».

В МКБ 11-го пересмотра, принятой на 72-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019г. и вступившей в силу в странах-участниках с 2022г., СК отнесен к классу «04 Болезни иммунной системы», блоку «Неорганоспецифические системные аутоиммунные расстройства», рубрике «4A44 Васкулит» и имеет код «4A44.5 Слизисто-кожный лимфонулярный синдром».

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА О ЗАБОЛЕВАНИИ

Заболевание было описано в Японии педиатром Tomisaku Kawasaki в 1967г. [7]. Т.Kawasaki впервые увидел необычные симптомы будущего нового заболевания в январе 1961г. у мальчика в возрасте 4-х лет. Описывая диагностику этого заболевания, Т.Kawasaki отметил, что никогда не встречал ранее такого уникального симптомокомплекса в своей 10-летней практике. У ребенка наблюдалась лихорадка продолжительностью 2 недели, двусторонняя гиперемия конъюнктивы, диффузная эритема слизистой оболочки полости рта и «клубничный» язык; губы были сухими, красноватыми, с трещинами и кровоточивостью, отмечалась полиморфная эритема по всему телу, гиперемия и отек ладоней и подошв, а также имелась левосторонняя шейная лимфаденопатия и позднее – правосторонняя шейная лимфаденопатия. Через 10-14 дней наблюдалась десквамация кожи кистей и

стоп. Т. Kawasaki не мог поставить диагноз, поэтому представил этот случай в больнице на собрании педиатрического отделения, на котором коллеги предлагали назвать наблюдаемое у мальчика заболевание атипичной скарлатиной или легкой формой синдрома Стивенса-Джонсона. Однако Т.Kawasaki не согласился ни с одним из этих мнений и при выписке из больницы в графе «диагноз заболевания» написал – «неизвестная болезнь» [8]. К октябрю 1962г. Т.Kawasaki имел опыт наблюдения еще 6 детей с подобным комплексом симптомов, а к концу 1966г. – уже 50 случаев, о которых сообщил в статье под названием «Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children», опубликованной в японском журнале «Aretugi» в 1967г. [7]. Вначале болезнь считали легкой и спонтанно излечивающейся, но спустя несколько лет после появления первых статей о «новой болезни» в Японии появились клинические и патоморфологические доказательства серьезного поражения сердца у части пациентов, включая внезапную смерть от тромбоза коронарных артерий [9].

В 1974г. Т.Kawasaki опубликовал первый англоязычный отчет «A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan» в журнале Американской академии педиатрии «Pediatrics» [10]. В том же 1974г. появилась статья «Mucocutaneous lymph node syndrome in the United States», написанная педиатрами M.E.Melish, R.M.Hicks и патологоанатомом E.J.Larson, которые, независимо от японских исследователей, наблюдали это заболевание на Гавайях. В последующем появились сообщения о заболевании в разных странах, чаще под названием «болезнь или синдром Кавасаки» [9].

Первые клинические описания СК в Российской Федерации относятся к 1982-1983гг. [11, 12].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболевание к настоящему времени описано на всех континентах и охватывает все расы и этнические группы [1, 2]. Тем не менее эпидемиология СК имеет ряд особенностей, наиболее важной из которых является резкая диспропорция заболеваемости по возрасту и этнической принадлежности.

СК преимущественно встречается у детей раннего возраста, в основном в возрасте до 5 лет. Однако были зарегистрированы случаи заболевания у детей и в периоде новорожденности [13, 14], и в подростковом возрасте [15], а также у взрослых пациентов [16-19]. Примерно 90-95% заболевших – дети в возрасте до 10 лет, до 85-90% случаев приходится на пациентов младше 5

лет. Наиболее часто болеют младенцы 9-11 месяцев [6]. Чаше болеют лица мужского пола, соотношение мальчиков и девочек $\approx 1,5:1$ [1].

Другой интересной особенностью эпидемиологии СК является выраженная зависимость от этнической принадлежности. Несмотря на распространение во всем мире, заболеваемость СК является самой высокой в странах Юго-Восточной Азии, в первую очередь, в Японии, Корее, Тайване и Сингапуре [3]. Начиная с 1970г., в Японии каждые 2 года проводятся национальные эпидемиологические исследования СК, которые свидетельствуют о росте заболеваемости. Так, ежегодные показатели заболеваемости в 2009г. и 2010г. составляли 206,2 и 239,6 соответственно на 100 000 детей в возрасте от 0 до 4 лет [20]. Согласно исследованию, проведенному в 2017г., показатель заболеваемости вырос и составил 330,2 в 2015г. и 309,0 в 2016г. [21]. Расчетная заболеваемость в Северной Америке составляет ≈ 25 случаев на 100 000 детей в возрасте до 5 лет [1]. В европейских странах заболеваемость СК значительно ниже и составляет в среднем 5-10 случаев на 100 000 детей в возрасте до 5 лет [22]. Одно из первых исследований СК в России было проведено в 1995-2009 гг. в Иркутской области, при этом средний показатель заболеваемости СК составил 6,6 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет, что соответствует уровню заболеваемости СК в странах Европы [23].

В Республике Беларусь официальной статистики заболеваемости нет, хотя за последнее десятилетие зарегистрировано более 70 случаев СК у детей. В Республике Беларусь точных статистических данных о заболеваемости СК нет. Согласно литературным данным, в учреждении здравоохранения «Городская детская инфекционная клиническая больница» г.Минска за последнее десятилетие зарегистрировано более 70 случаев СК [24]. В УЗ «МОДКБ», оказывающем многопрофильную медицинскую помощь детскому населению Минской области, СК регистрируется с 2009г. При этом первому пациенту, к сожалению, диагноз СК был установлен по результатам аутопсии [25]. С тех пор за период 2009-2022гг. на базе данного учреждения пролечено 12 пациентов с благоприятным исходом. Опираясь имеющимися среднестатистическими данными по заболеваемости в Европе (5-10 случаев на 100 000 детей в возрасте до 5 лет) [22], можно предположить, что ежегодно в Беларуси могло бы регистрироваться $\approx 28-56$ случаев СК среди детей первых лет жизни (в расчете на численность детского населения этого возраста – 557 148 детей в возрасте от 0 до 4 лет на 01.01.19г. по данным Национального статистического комитета Республики Беларусь), что значительно больше диагностируемых в реальной клинической практике случаев.

СК во всех странах мира регистрируется круглогодично, однако, прослеживается сезонность заболеваемости с некоторым различием по странам. Так, в Японии зафиксированы 2 сезонных пика заболеваемости: в январе (зима) и июле (лето), в Южной Корее сезонность заболеваемости СК наблюдалась в июне-июле (лето), а также в декабре-январе (зима). В то же время, в Тайване СК встречается преимущественно в летние месяцы, в Китае – в весенне-летний период, а в США – в зимне-весеннее время года [26].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

До настоящего времени причина заболевания не установлена, но предполагается, что существует пока не идентифицированный инфекционный возбудитель, действующий как триггер и провоцирующий развитие иммунного васкулита с особой тропностью к коронарным артериям.

Наличие сезонности, цикличности течения, эпидемических вспышек, а также характер клинических симптомов, позволяют подозревать инфекционную природу заболевания, но до настоящего времени подтвердить данное предположение не удалось. СК имеет следующие черты, присущие инфекционному процессу: способность купироваться самостоятельно, наличие лихорадки, экзантемы, энантемы, конъюнктивита, шейной лимфаденопатии. В качестве возможных этиологических агентов рассматривались многие микроорганизмы и токсины: вирусы (вирус Эпштейна-Барр, ретровирус, парвовирус В₁₉), бактерии (стрептококк, стафилококк), грибы, риккетсии, спирохеты, бактериальные токсины (стрептококка, стафилококка), но в тканях сердца и коронарных артерий у погибших пациентов этих агентов определить не удалось [1, 27].

Кроме того, немаловажными факторами в развитии СК могут быть аутоиммунные механизмы и генетическая предрасположенность. Доказательствами генетического компонента восприимчивости к СК является наблюдаемое увеличение заболеваемости именно среди японских детей, повышенная заболеваемость среди братьев и сестер. Имеются данные о 6 генетических локусах, связанных с этим заболеванием [1, 28].

Вероятнее всего, СК имеет мультифакториальный генез, когда инфекционный агент (предположительно – не идентифицированный респираторный вирус) приводит к клиническим проявлениям заболевания только у лиц, имеющих генетическую предрасположенность [29].

Несмотря на то, что этиологический фактор еще предстоит выявить, признано, что в патогенезе большую роль может играть иммунная активация, что подтверждается, в частности, выявлением отложений иммунных

комплексов в пораженных тканях, повышением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов и активацией Т-клеток [3].

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

На сегодняшний день хорошо изучены патоморфологические изменения, наблюдаемые при СК, что позволяет понимать структурные основы и закономерности развития данной патологии, а также клинические проявления и исходы заболевания. При аутопсии лиц, умерших от СК, обнаруживают проявления системного васкулита с преимущественным поражением коронарных артерий. Необходимо отметить, что СК характеризуется системным воспалением во всех артериях среднего калибра, которое может привести к системным воспалительным поражениям во многих органах и тканях во время острой лихорадочной стадии, обуславливая тем самым разнообразные клинические проявления заболевания (рис. 1).

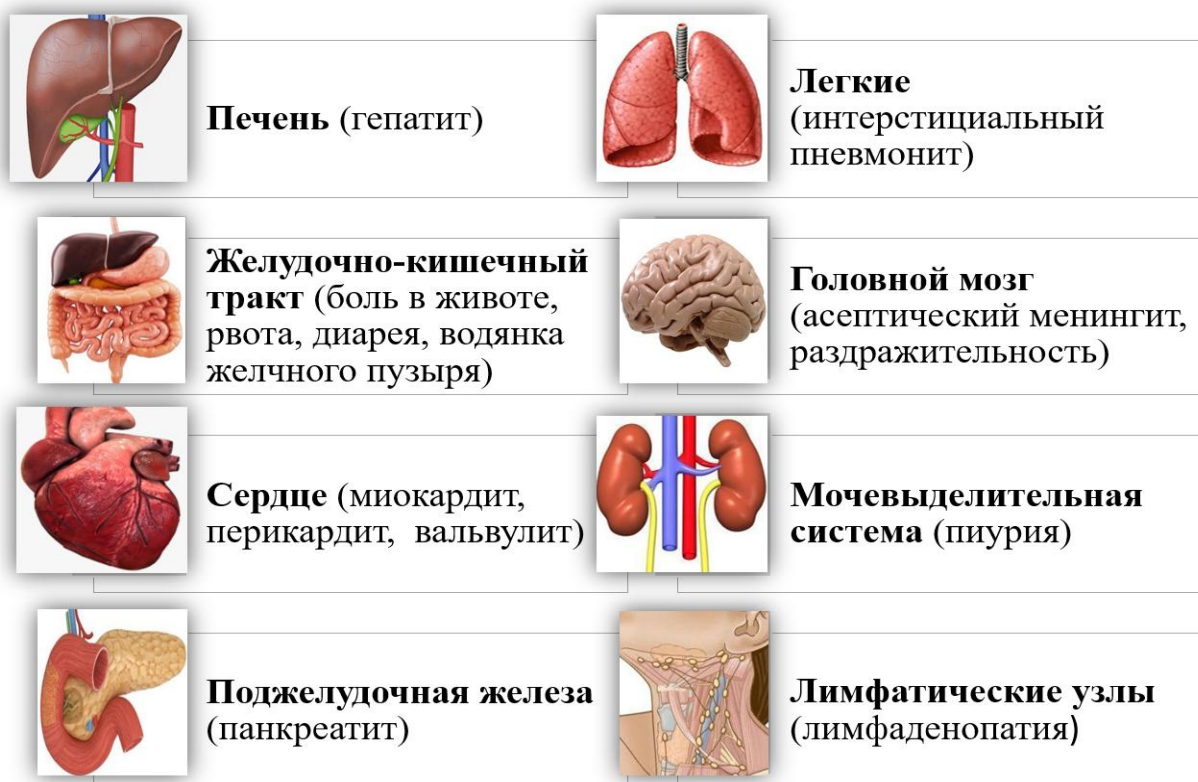


Рис 1. Поражение органов и систем при СК

Так, при вовлечении в патологический процесс печени будут наблюдаться явления гепатита, желудочно-кишечного тракта – боль в животе, рвота, диарея, водянка желчного пузыря, панкреатит, мозговых оболочек – асептический менингит, раздражительность, мочевыделительной

системы – пиурия, при поражении легких – интерстициальный пневмонит, сердца – миокардит, перикардит, вальвулит, лимфатических узлов – лимфаденопатия [1, 2].

Важно также понимание патоморфологических изменений со стороны коронарных артерий в динамике. Считается, что при СК в коронарных артериях протекает 3 характерных патологических процесса [1, 27]:

- острый самоограничивающийся некротизирующий артериит, начинающийся в первые 2 недели заболевания в эндотелии и прогрессивно поражающий артериальную стенку по направлению к адвентиции, вызывая образование аневризм;
- 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 – это активный пролиферативный процесс, который начинается в первые несколько недель после начала заболевания и сохраняется от месяцев до лет, с потенциалом вызывать прогрессирующий артериальный стеноз.

Таким образом, в первые дни заболевания отмечается отечность и клеточная инфильтрация в интима коронарных сосудов, к 7-9-му дню – разрушается внутренняя эластичная мембрана, после чего наблюдается образование коронарных аневризм, а со 2-й недели диагностируют панваскулит коронарных артерий (с аневризмами, тромбозом, возможным разрывом аневризм), миокардит, перикардит, поражение проводящей системы сердца [5, 27]. Именно поэтому так важно введение лекарственных препаратов на основе ВВИГ до 10-х суток с момента начала заболевания. С течением времени аневризмы коронарных артерий могут сохраняться, уменьшаться и исчезать, возможно развитие стеноза и тромбоза коронарных артерий (см. рис. 2), что является основной причиной ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Описаны единичные случаи увеличения коронарных аневризм и появления новых аневризм в динамике. Разрыв аневризм может произойти в течение острой или подострой стадии заболевания, но это случается крайне редко [2, 5, 30, 31].

Следует отметить, что в редких случаях аневризмы могут сформироваться и в других экстрапаренхиматозных артериях, таких как чревная, брыжеечная, бедренные, подвздошные, подмышечные, плечевые артерии [2, 5, 27].

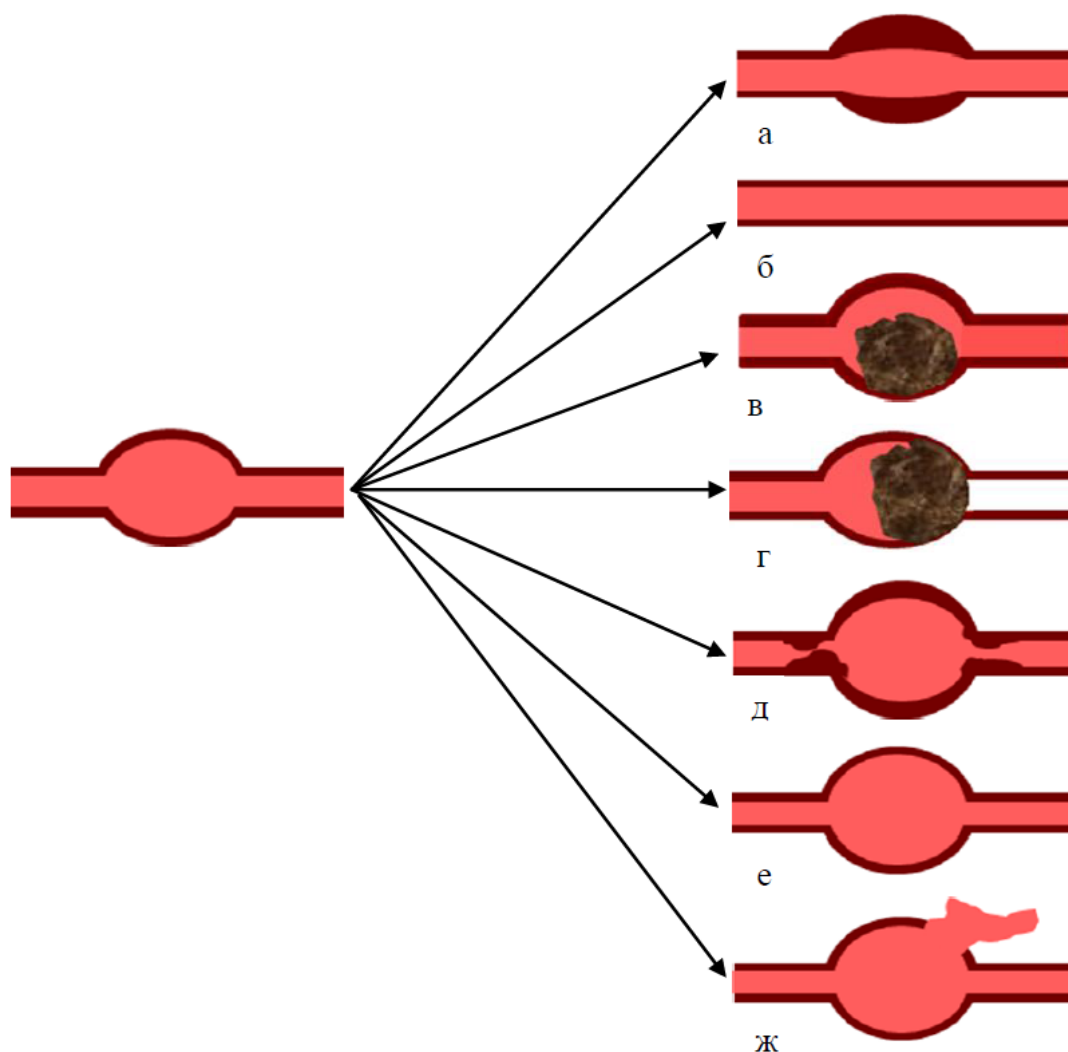


Рис. 2. Варианты динамики развития аневризм коронарных артерий [5]:

а – «исчезновение» аневризмы диаметром более 4-х мм за счет значительного утолщения интимы или организации пристеночных тромбов;

б – исчезновение аневризмы диаметром ≤ 4 -х мм;

в – пристеночное расположение интракоронарного тромба, не сопровождающееся нарушением коронарного кровотока;

г – окклюзия коронарной артерии тромбом;

д – стеноз коронарной артерии на «входе» в аневризму и «выходе» из аневризмы;

е – увеличение коронарной аневризмы;

ж – разрыв коронарной аневризмы.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Известно, что диагностика СК представляет собой значимую клиническую проблему, учитывая большое разнообразие проявлений синдрома и его сходство со многими вирусными и бактериальными заболеваниями. Поскольку специфического диагностического теста на СК не существует – диагноз основывается на клинических критериях и результатах лабораторных исследований. В табл. 1 представлены диагностические критерии СК, разработанные группой экспертов из США и Японии [1, 2, 32].

Таблица 1. Диагностические критерии СК

Критерии		Характеристика
Классический СК диагностируется при наличии лихорадки длительностью не менее 5 суток вместе с минимум 4 из 5 следующих основных клинических признаков [1]		
1	Двусторонняя инъекция сосудов конъюнктив без экссудата	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперемия конъюнктив без экссудативных проявлений и изъязвлений (возможно – в сочетании с передним увеитом)
2	Изменение губ и ротовой полости	<ul style="list-style-type: none"> • Эритема, сухость, трещины губ • «Малиновый» («клубничный») язык • Диффузная эритема слизистой оболочки ротоглотки
3	Полиморфная экзантема	<ul style="list-style-type: none"> • Часто – диффузная и полиморфная (макулопапулезная, макулярная, скарлатиноподобная или уртикарная), с вовлечением туловища и конечностей и с акцентуацией в области промежности • Не характерны буллезные и везикулярные высыпания
4	Изменение периферических отделов верхних и нижних конечностей	<ul style="list-style-type: none"> • Эритема и отек ладоней и подошв на первой неделе (в острую стадию) • Околоногтевое шелушение пальцев рук и ног на 2-3 неделе заболевания с возможным распространением на всю ладонь, стопу
5	Шейная лимфаденопатия	<ul style="list-style-type: none"> • Чаще односторонний, шейный лимфаденит с диаметром лимфатического узла более 1,5 см (без нагноения)
При наличии ≥ 4 основных клинических признаков, особенно при наличии гиперемии и отеков кистей/стоп, диагноз СК может быть верифицирован с 4-дневной лихорадкой; в редких случаях опытные клиницисты, лечившие многих пациентов с СК, могут установить диагноз при наличии 3-дневной лихорадки [1]		

Обязательный клинический признак СК – **стойкая лихорадка**, которая начинается, как правило, внезапно, достигает 40°С и выше, минимально реагирует на жаропонижающие лекарственные препараты и резистентна к антибактериальному лечению. Диагностически значимый «минимум» лихорадки – 5 суток, но обычно она держится дольше, при отсутствии адекватного лечения может продолжаться до 3-4 недель. На фоне лихорадки в течение первых 10 суток обычно появляются и другие симптомы, относящиеся к основным диагностическим критериям СК.

- **Двусторонняя инъекция сосудов конъюнктивы.** Гиперемия конъюнктивы при СК не сопровождается экссудативными изменениями или изъязвлением. Обычно начинается в течение нескольких дней после начала лихорадки и продолжается 1-2 недели. В некоторых случаях двусторонний конъюнктивит сочетается с передним увеитом, поэтому в неоднозначных случаях может быть полезным исследование с использованием щелевой

лампы. Наличие увеита является дополнительным доказательством диагноза СК. Гнойный конъюнктивит не характерен для СК.

- **Изменения губ и слизистой оболочки ротовой полости,** которые могут включать в себя сухость, эритему или трещины губ (хейлит); «малиновый» («клубничный») язык с выраженными сосочками слизистой оболочки, диффузную эритему слизистой оболочки полости рта или глотки. Эти проявления появляются по мере прогрессирования СК, могут возникать по отдельности, манифестировать в очень легкой форме или вообще не проявляться. Не характерны для СК везикулы и язвы на слизистой оболочке, налет на миндалинах.

- **Экзантема.** Сыпь обычно начинается в первые несколько дней заболевания и угасает через неделю. Кожные проявления при СК полиморфны. Обычно это пятнисто-папулезные высыпания на туловище и конечностях, могут быть уртикарные высыпания или сыпь по типу мультиформной эритемы, скарлатиноподобная и кореподобная сыпь. Сыпь может проявляться в виде эритемы кожи промежности с последующей десквамацией. Не характерны для СК корочки, петехии, везикулярные и буллезные поражения.

- **Изменения периферических отделов конечностей.** Обычно проявляются в последнюю очередь. Включают в себя хотя бы один из нижеперечисленных симптомов: эритема кожи ладоней и подошв; плотный отек тыльной поверхности кистей и стоп с нарушением сгибания пальцев – в острую стадию заболевания; шелушение пальцев, начинающееся с околоногтевой области с возможным распространением на всю ладонь или стопу на 2-3-й неделе заболевания (подострая стадия).

- **Шейная лимфаденопатия.** Наименее распространенное клиническое проявление СК. Обычно поражаются переднешейные лимфатические узлы, при этом, как правило, пальпируется только один большой узел (более 1,5 см). Вместе с тем, ультразвуковое исследование шеи обычно выявляет многочисленные дискретные узлы, расположенные в виде «грозди винограда». Наличие у ребенка диффузной лимфаденопатии или других признаков ретикулоэндотелиального поражения (например, спленомегалии) не характерно для СК и должно побуждать клинициста к поиску альтернативных диагнозов.

Обычно вышеперечисленные клинические признаки не возникают одномоментно, а также отсутствует характерная очередность их появления, что требует для раннего их выявления динамического наблюдения за длительно лихорадящим пациентом. Кроме того, на момент обращения

некоторые клинические признаки СК могут уже разрешиться, поэтому важно проводить тщательный сбор анамнеза.

Через 1-2 месяца после начала лихорадки можно заметить появление глубоких поперечных бороздок на ногтях пациента (линии Бо), свидетельствующих о перенесенном СК [1, 2, 5, 6].

Для запоминания основных симптомов СК может оказаться полезным мнемоническое правило в соответствии с перечисленными критериями от первых букв клинических симптомов на английском языке и акцентирующее внимание на поражении сердца – «**MY HEART**» (англ. – мое сердце): М (mucous) – слизистая оболочка, Н (hand) – рука, Е (eye) – глаз, А (adenopathy) – аденопатия, R (rash) – сыпь, Т (temperature) – температура [33].

На основании наличия тех или иных основных симптомов выделяют «полный» и «неполный» СК. Следует обратить внимание, что на практике существуют разногласия в определении «неполного» СК, так как в различных руководствах приводятся разные определения данных состояний. Согласно рекомендациям Ассоциации детских кардиологов России [5], диагноз «полного» СК устанавливают при наличии лихорадки длительностью не менее 5 суток в сочетании с не менее чем 4 из 5 основных симптомов. Если при проведении Д-ЭхоКГ обнаружено поражение коронарных артерий, то для верификации диагноза будет достаточно 3 признаков. При меньшем числе критериев, в случае наличия признаков поражения сердца, состояние классифицируют как «неполный» СК. Согласно рекомендациям American Heart Association [1], диагноз «неполный» СК следует рассматривать у любого ребенка с длительной необъяснимой лихорадкой в течение 5 суток и наличием 2-3 из основных клинических признаков СК в сочетании с лабораторными данными или эхокардиографическими отклонениями. «Неполный» СК чаще встречается у детей в возрасте до 1 года, кроме того, статистически чаще у них формируются аневризмы. Поскольку у детей раннего возраста часто имеет место неполный набор клинических симптомов и у них наиболее высок риск кардиальных осложнений, то при наличии лихорадки длительностью 5-7 дней и более – показаны лабораторные исследования, а при наличии признаков системного воспаления – проведение Д-ЭхоКГ, даже в отсутствие других клинических признаков СК [1, 2, 5, 6]. На рис. 3 отображен алгоритм ведения пациента с подозрением на неполный СК согласно рекомендациям American Heart Association (2017г.).



Рис. 3. Алгоритм ведения пациента с подозрением на «неполный» СК (адаптировано из American Heart Association, 2017г. [3])

К другим возможным клиническим симптомам СК, не противоречащим диагнозу, относятся [1, 2, 6, 27, 32]:

Сердечно-сосудистая система:

- миокардит, перикардит, регургитация на клапанах, шок;
- аномалии коронарных артерий;
- аневризмы некоронарных артерий среднего калибра;
- периферическая гангрена;
- расширение корня аорты.

Дыхательная система:

- катаральные проявления (ринит, кашель) [34].
- перибронхиальные и интерстициальные инфильтраты на рентгенограмме легких;

- легочные узелки

Опорно-двигательный аппарат:

- артралгии или артрит (с вовлечением как крупных, так и мелких суставов, без развития их деструкции) [35];

Пищеварительная система:

- диарея, рвота, боль в животе [36];

- гепатит, желтуха;
- водянка желчного пузыря;
- панкреатит.

Нервная система:

- крайняя раздражительность;
- асептический менингит (плеоцитоз в спинномозговой жидкости);
- паралич лицевого нерва;
- нейросенсорная тугоухость.

Мочеполовая система:

- уретрит/водянка оболочек яичка (гидроцеле).

Другие:

- гиперемия и уплотнение в месте введения вакцины БЦЖ [37] (этот признак не был внесен в список обязательных, так как в США в настоящее время нет массовой иммунизации против туберкулеза);
- эритема и десквамация кожи промежности [38] (может наблюдаться за несколько дней до околоногтевого шелушения кожи);
- заглочная флегмона;
- увеит.

Предполагается, что эти неспецифические симптомы могут быть как проявлением системного васкулита, так и следствием действия возможного инфекционного триггера СК.

Одной из характерных особенностей СК является поражение сердечно-сосудистой системы, а наиболее частым проявлением – повреждение коронарных сосудов в виде их дилатации за счет изменения упругости и эластичности сосудистой стенки на фоне протекающих в ней воспалительных процессов (коронарит). Дилатационные изменения формируются, начиная с 7-10-х суток заболевания; именно с этим сроком связана значимость ранней диагностики заболевания. Дилатация сосуда может быть локальной (аневризма) или на большом протяжении без образования аневризм (эктазия) [3]. Другими сердечно-сосудистыми проявлениями и осложнениями СК являются миокардит, пролапс клапанов сердца, артериит без образования аневризм, перикардит [1, 27].

Резюмируя совокупность клинических проявлений СК, необходимо отметить, что разнообразие симптомов заболевания, возникающих не одновременно, а последовательно – друг за другом, могут создавать у лечащего врача ощущение «клинического хаоса» [3]. Избежать этого позволяет понимание цикличности течения СК, включающего в себя три

стадии, для каждой из которой характерна своя совокупность симптомов (табл. 2): острая лихорадочная стадия (протяженностью 1-2 недели, иногда – до 4-5 недель), подострая стадия – 3-5 недель, выздоровление – через 6-10 недель с момента начала заболевания [5].

Таблица 2. Стадии СК [5]

Стадия	Характеристика	Продолжительность
Острая фебрильная	Лихорадка и симптомы острого воспаления (инъецированность сосудов конъюнктив, эритема слизистой оболочки рта, эритема и отеки кистей и стоп, экзантема, шейная лимфаденопатия), миокардит, выпот в полость перикарда	1-2 недели или более до исчезновения лихорадки
Подострая	Разрешение лихорадки, возможная персистенция инъецированности сосудов конъюнктивы, шелушение кожи пальцев верхних и нижних конечностей, тромбоцитоз, артериит коронарных артерий, повышение риска внезапной смерти	Со 2-3-й недели
Выздоровление	Симптомы разрешаются, стадия длится до нормализации СОЭ	6-8 недель после начала заболевания

ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика. Лабораторные данные, наблюдаемые при СК, не являются специфическими, так как они выявляются также при других острых воспалительных лихорадочных заболеваниях, включая бактериальные инфекции. Однако диагноз СК маловероятен при отсутствии значительного системного воспаления.

В начале заболевания увеличиваются все параметры острой фазы воспаления, а именно СОЭ, СРБ, количество лейкоцитов. Наблюдается лейкоцитоз $\geq 15 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофилезом, ускорение СОЭ ≥ 40 мм/ч, увеличение СРБ ≥ 30 мг/л [1, 2, 5, 6]. Показатели острой фазы воспаления, такие как ускоренная СОЭ и повышенный уровень СРБ, обычно возвращаются к норме к 4-8 неделям от начала заболевания. Количество тромбоцитов нормальное в острой стадии и заметно увеличивается после 7 суток заболевания ($>450 \times 10^9/\text{л}$, достигая пика на 3 неделе, и постепенно (в неосложненных случаях) возвращается к норме на 6-10 неделях от начала

заболевания [27]. У некоторых пациентов с СК в острой фазе может наблюдаться снижение количества тромбоцитов, что может коррелировать с неблагоприятным прогнозом. Приблизительно у 50% пациентов развивается нормохромная нормоцитарная анемия, у некоторых – повышение активности трансаминаз, уровня билирубина, снижение уровня натрия и альбумина (≤ 30 г/л) в крови [1, 2, 5, 6].

При исследовании мочи может наблюдаться стерильная лейкоцитурия и протеинурия. В ликворе возможны признаки асептического менингита с преобладанием в жидкости мононуклеарных клеток, нормальным содержанием белка и глюкозы [1, 2, 5, 6].

Инструментальная диагностика поражений сердца и коронарных артерий при СК. Для выявления поражений сердечно-сосудистой системы при СК используют широкий спектр инструментальных методов. В первую очередь, проводят ЭКГ и Д-ЭхоКГ, как наиболее доступные неинвазивные методы исследования. По медицинским показаниям прибегают к чреспищеводной Д-ЭхоКГ, стресс-тестам, рентгеновской компьютерной и ядерной магнитно-резонансной томографии, инвазивной рентгеновской коронарной ангиографии, интракоронарному ультразвуковому исследованию [27].

Изменения на ЭКГ в острой фазе включают увеличение интервала PR, снижение вольтажа комплекса QRS, уплощение зубца T, изменения сегмента ST. Ишемические изменения возникают позже, в подострой фазе, в результате тромбоза аневризм коронарных артерий [6].

Д-ЭхоКГ 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. Эхографически в первые дни (в среднем, начиная с 5-6-х суток) заболевания можно выявить такие признаки коронарита, как повышение эхогенности и утолщение стенок артерий, периваскулярное повышение эхогенности, расширение, неравномерный просвет, извитость коронарных артерий. При повторных исследованиях оценивают динамику этих показателей. Особое внимание уделяют исследованию коронарных артерий, поскольку выявление их поражения и оценка динамики изменений имеют большое диагностическое и прогностическое значение, влияют на выбор тактики лечения [1, 2, 5, 6, 27].

Согласно критериям American Heart Association 2004г. [2], аневризмы классифицировались на основании абсолютных размеров на: мелкие

(внутренний диаметр <5 мм), средние (5-8 мм) и гигантские (>8 мм). Однако данная классификация не учитывает размер тела пациента. Например, аневризма диаметром 5 мм у 3-месячного ребенка представляет собой гораздо большую тяжесть и более высокий риск тромбоза, чем аневризма диаметром 5 мм у 14-летнего ребенка. Использование Z-критерия (Z-score) позволяет лучше оценивать степень тяжести расширения коронарных артерий. В 2017г. эксперты American Heart Association предложили использовать классификацию аномалий коронарных артерий на основе Z-score оценки их внутреннего диаметра (табл. 3) [2].

Таблица 3. Классификация аномалий коронарных артерий

Классификация	Размер коронарной артерии (Z-score)
Отсутствие поражений коронарных артерий	Z-score <2
Только дилатация (расширение) коронарной артерии	Z-score от 2 до <2,5; или, если изначально <2, снижение показателя Z-score во время наблюдения ≥ 1 SD
Небольшая аневризма	Z-score от $\geq 2,5$ до <5
Средняя аневризма	Z-score от ≥ 5 до <10 и абсолютный размер <8 мм
Большая или гигантская аневризма	Z-score ≥ 10 или абсолютный размер ≥ 8 мм

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Учитывая отсутствие специфических клинических и лабораторных критериев СК, на практике возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики с рядом инфекционных и соматических заболеваний, клинические проявления которых могут быть похожи на СК. В первую очередь – с вирусными инфекциями (корь, краснуха, инфекционный мононуклеоз, грипп, аденовирусная и энтеровирусная инфекции), а также стрептококковой инфекцией (включая скарлатину), стафилококковой инфекцией, псевдотуберкулезом, лептоспирозом, бактериальным шейным лимфаденитом, пиелонефритом, мультиформной эритемой, синдромом Стивенса-Джонсона, дебютом ювенильного идиопатического артрита, аллергосептическим синдромом и рядом других заболеваний [1, 5, 15]. Обсуждение различий между СК и МВС-Д, связанным с SARS-CoV-2, представлено в разделе, посвященном МВС-Д.

Необходимо отметить, что СК чаще встречается у детей до 5 лет, а это именно та возрастная группа, в которой также чаще распространены вирусные инфекции. Учитывая то, что развитие СК может сопровождаться

катаральными симптомами или гастроинтестинальными проявлениями, нередко в первые дни заболевания лихорадящему ребенку выставляется диагноз «вирусный гастроэнтерит», «вирусная инфекция верхних дыхательных путей» или «пневмония», в зависимости от наличия тех или иных симптомов. Верификация диагноза усложняется, когда СК возникает одновременно с вирусной или бактериальной инфекцией, особенно – при наличии документированного подтверждения инфекционного заболевания [1, 39, 40]. Синхронно с СК возникающие инфекционные заболевания действительно возможны, однако наличие респираторных симптомов или положительного теста на вирусы респираторной группы не исключает диагноза СК.

Следует помнить о том, что СК иногда сопровождается только лихорадкой и шейной лимфаденопатией, прежде чем проявятся его другие клинические признаки, и в данном случае может быть ошибочно диагностирован бактериальный шейный лимфаденит, а сыпь, которая появляется позднее, может ошибочно трактоваться как реакция на антибиотики или жаропонижающие лекарственные препараты. Отсутствие положительной динамики на фоне антибактериального лечения должно навести на мысль о СК.

Такие клинические симптомы СК, как экзантема, инъекция сосудов конъюнктивы и шейная лимфаденопатия наблюдаются и при вирусных заболеваниях, включая корь, инфекционный мононуклеоз, краснуху, аденовирусные и энтеровирусные инфекции. Однако многие заболевания из списка дифференциальной диагностики могут быть исключены клинически, так как далеко не все имеют лихорадку продолжительностью более 5 дней и шелушение кожи на 2-й неделе от своего начала, а для СК не характерны: корочки, петехии, пурпура, гнойный тонзиллит, гнойный конъюнктивит, генерализованная лимфаденопатия. К тому же, как показывает практика, значительное увеличение СОЭ, СРБ и нарастающий тромбоцитоз характерны для всех пациентов с СК и не характерны для пациентов с вирусными инфекциями. Высокая СОЭ, сохраняющаяся после купирования лихорадки, типична для СК в отличие от других инфекционных заболеваний [5]. Кроме всего прочего, если после 7 суток заболевания нормализовался уровень СРБ, СОЭ и количество тромбоцитов, то в данном случае СК маловероятен. При дифференциальной диагностике СК с вакциноуправляемыми инфекциями не стоит пренебрегать и данными анамнеза о фактически проведенном пациенту объеме специфической иммунопрофилактики.

Нередко СК необходимо дифференцировать и от скарлатины. Такие симптомы как фебрильная лихорадка, экзантема, «малиновый» язык, шейная

лимфаденопатия, делают эти заболевания похожими друг на друга, однако следует отметить, что при скарлатине не наблюдается конъюнктивита, а при СК – гнойного тонзиллита. Сохранение у ребенка лихорадки и воспалительных изменений в ОАК на фоне лечения антибиотиками будут свидетельствовать в пользу СК, а не скарлатины.

Ошибки, встречающиеся при диагностике СК [1, 2, 5]:

- детям раннего возраста с лихорадкой, сыпью и плеоцитозом в ликворе может быть установлен диагноз «вирусный менингит»;
- боли в животе могут быть расценены как острая хирургическая патология, диарея – как проявление кишечной инфекции [37];
- у детей раннего возраста с лихорадкой, интоксикацией, ускоренной СОЭ лейкоцитурия может трактоваться как проявление инфекции мочевой системы.

Определенные трудности могут возникнуть при диагностике СК у детей в возрасте до 6 месяцев, так как в этой возрастной группе чаще встречается «неполный» СК, единственным клиническим проявлением которого может быть лихорадка и чрезмерная раздражительность. Вместе с тем, у этой категории пациентов самый высокий риск формирования аневризм коронарных артерий.

При проведении дифференциальной диагностики, согласно рекомендациям American Heart Association (2017г.) [1], диагноз СК у детей может рассматриваться в следующих ситуациях:

- младенцы в возрасте <6 месяцев с длительной лихорадкой и раздражительностью;
- младенцы с длительной лихорадкой и необъяснимым асептическим менингитом;
- младенцы или дети с длительной лихорадкой и необъяснимым (или отрицательным – при посеве на стерильность) шоком;
- младенцы или дети с длительной лихорадкой и шейным лимфаденитом, без ответа на антибиотикотерапию;
- младенцы или дети с длительной лихорадкой и заглоточной или парафарингеальной флегмоной, без ответа на антибиотикотерапию.

Поскольку у детей раннего возраста часто имеет место неполный набор клинических симптомов и у них наиболее высок риск кардиальных осложнений, пациентам первых 6 месяцев жизни с лихорадкой длительностью 5-7 дней и более показано проведение лабораторных исследований, а при наличии признаков системного воспаления – проведение Д-ЭхоКГ (даже при отсутствии других клинических признаков СК) [5].

ЛЕЧЕНИЕ

Согласно различным национальным руководствам в качестве лечения СК первой линии рекомендовано использовать лекарственные препараты на основе ВВИГ в дозе 2 г/кг массы тела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой [2, 5, 6, 41-46].

ВВИГ. В настоящее время общепринятая в мире схема лечения в остром периоде СК основана на введении лекарственных препаратов на основе ВВИГ в виде однократной непрерывной инфузии в дозе 2 г/кг массы тела ребенка [1, 2, 5, 6, 41-46], обычно – в течение 10-12 часов (в Японии рассчитанную дозу ВВИГ 2 г/кг обычно вводят в течение 12-24 часов) [41, 47]. Следует подчеркнуть, что в течение первых 30-60 минут введения лекарственного препарата на основе ВВИГ требуется тщательный мониторинг и более медленная скорость инфузии. Если в течение первого часа не возникает нежелательных реакций, скорость введения увеличивают. Важно придерживаться рекомендуемой скорости введения ВВИГ (согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного средства), внимательно мониторить гемодинамические показатели, поскольку при быстром введении возможна перегрузка объемом, что может послужить причиной кардиальной дисфункции [41]. Примерно в 80% случаев СК после начала лечения ВВИГ лихорадка снижается до $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ в течение первых двух суток. Если лихорадка купирована, пациента переводят со стартовой на поддерживающую дозу ацетилсалициловой кислоты и повторяют Д-ЭхоКГ на 2-й и 6-й неделях от начала заболевания [6].

ВВИГ в 2007г. были включены ВОЗ в формуляр жизненно необходимых лекарственных препаратов для детей. При этом ВОЗ было особо отмечено то, что ВВИГ различных производителей не могут считаться эквивалентными, в связи с чем были определены требования к лекарственным препаратам на основе ВВИГ, которые позволяют обеспечивать их эффективность и переносимость. Основные из них заключаются в следующих принципах [48]:

- метод производства ВВИГ должен содержать стадии удаления и/или инактивации возбудителей инфекционных заболеваний с целью обеспечения безопасности лекарственного препарата;
- лекарственный препарат на основе ВВИГ должен быть изготовлен из плазмы более 1000 доноров;
- ВВИГ должны иметь функционально неповрежденный Fc-фрагмент;
- распределение подклассов IgG ВВИГ в лекарственном препарате должно быть определено;

- содержание димеров и мономеров IgG должно составлять не менее 90% от общего содержания IgG;
- содержание IgA должно быть указано и быть не больше заявленного;
- осмоляльность должна составлять не менее 240 мОсмоль/кг.

При выборе ВВИГ необходимо учитывать как качественные характеристики лекарственного препарата, так и особенности пациента (возраст, сопутствующие заболевания, аллергологический анамнез). На мировом медицинском рынке представлен широкий спектр лекарственных препаратов на основе ВВИГ. В Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь в настоящее время включены четыре лекарственных препарата на основе ВВИГ, которые могут быть использованы в лечении СК (табл. 4). Однако только три из них в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства разрешены к использованию в детской практике и в полной мере соответствуют требованиям, предъявляемым ВОЗ к этой группе лекарственных препаратов. Все три данных лекарственных препарата в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению показаны для лечения СК.

Таблица 4. Сравнительная характеристика лекарственных препаратов на основе ВВИГ, зарегистрированных в Республике Беларусь (на основе данных из инструкций по медицинскому применению соответствующих лекарственных средств, www.rceth.by/Refbank/)

Название лекарственного препарата	«Биовен моно»	«Привиджен»	«Октагам»	«Октагам 10%»
Форма выпуска	раствор для инфузий 50 мг/мл, флаконы по 25 мл (1,25 г), 50 мл (2,5 г), 100 мл (5 г)	раствор для инфузий 100 мг/мл, флаконы по 25 мл (2,5 г), 50 мл (5 г), 100 мл (10 г)	раствор для инфузий 50 мг/мл, флаконы по 20 мл (1 г), 50 мл (2,5 г), 100 мл (5 г), 200 мл (10 г)	раствор для инфузий 100 мг/мл, флаконы по 20 мл (2 г), 50 мл (5 г), 100 мл (10 г), 200 мл (20 г)
Скорость введения	начальная скорость 1 мл/кг/час в течение 30 минут, max – 5 мл/кг/час	начальная скорость 0,3 мл/кг/час в течение 30 минут, max – 4,8 (7,2) мл/кг/час	начальная скорость 1 мл/кг/час в течение 30 минут, max – 5 мл/кг/час	начальная скорость 0,01 мл/кг/мин в течение 30 минут, max – 0,12 мл/кг/мин
Применение в детском возрасте	не рекомендован до 18 лет	0-18 лет	0-18 лет	0-18 лет

Условия хранения	при температуре 2-8 ⁰ С	при температуре не выше 25 ⁰ С (не замораживать)	при температуре 2-25 ⁰ С (не замораживать)	при температуре 2-8 ⁰ С (не замораживать)*
Срок годности	3 года	3 года	2 года	2 года
Страна производства	Украина	Швейцария	Австрия	Австрия

Примечание: *«Октагам 10%» – лекарственное средство может быть извлечено из холодильника на единоразовый срок до 9 месяцев (в рамках установленного срока годности) на хранение при температуре не выше +25⁰С. По окончании этого периода лекарственное средство не может быть помещено в холодильник еще раз и должно быть утилизировано. Дата извлечения лекарственного средства из холодильника должна быть записана на внешней упаковке.

При назначении пациенту лекарственных препаратов на основе ВВИГ требуется проведение ряда мероприятий:

- перед введением ВВИГ, если лекарственный препарат хранился в холодильнике, его температуру необходимо довести до комнатной температуры (с помощью устройства для подогрева инфузионных растворов или оставить лекарственный препарат при комнатной температуре на 2-3 часа);

- обеспечить пациенту проведение адекватной гидратации перед началом инфузии;

- обеспечить контроль диуреза;

- обеспечить контроль содержания сывороточного креатинина;

- исключить сопутствующее применение «петлевых» диуретиков;

- обеспечить тщательное наблюдение за пациентом во время введения ВВИГ и в течении 1 часа после окончания инфузии;

- зарегистрировать в медицинской документации название ВВИГ и номер серии лекарственного препарата, чтобы в случае необходимости, установить связь изменения состояния пациента с применением определенной серии лекарственного препарата.

Необходимо также помнить о том, что у пациентов после введения лекарственных препаратов на основе ВВИГ может наблюдаться:

- ложное повышение СОЭ (не «воспалительное» увеличение);

- ложноположительные результаты серологических тестов (в связи с транзиторным повышением уровня различных, пассивно перенесенных, антител в крови пациента);

- неправильная интерпретация уровня глюкозы в крови (при использовании ВВИГ, содержащих в своем составе мальтозу). Некоторые

тест-системы для измерения уровня глюкозы в крови ложно идентифицируют мальтозу как глюкозу, что может привести к неправильной интерпретации показаний глюкозы (завышению) в период инфузии и в течение 15 часов после ее окончания, а, следовательно – к не корректному введению инсулина, вызывающего опасную для жизни или даже фатальную гипогликемию. Это необходимо учитывать при анализе лабораторных данных пациента, особенно если он страдает сахарным диабетом. Для оценки истинного уровня глюкозы в крови пациента, следует использовать только специфичный для глюкозы метод.

Ацетилсалициловая кислота. Дозировка ацетилсалициловой кислоты при лечении СК варьирует от низкой (3-5 мг/кг/сут), средней (30-50 мг/кг/сут) до высокой (80-100 мг/кг/сут) [46]. Рекомендовано использовать ацетилсалициловую кислоту при СК как противовоспалительное (в больших дозах), так и антиагрегантное (в малых дозах) средство. В острой стадии заболевания ацетилсалициловую кислоту назначают в начальной дозе, диапазон которой составляет 30-100 мг/кг/сут. В США приняты как средние (30-50 мг/кг/сут), так и высокие начальные дозы ацетилсалициловой кислоты (80-100 мг/кг/сут) в 4 приема [1, 2], в Японии и Европе рекомендуют использовать средние дозы (30-50 мг/кг/сут) в 3 приема) [41, 43].

Дозу ацетилсалициловой кислоты следует снизить до низкой (3-5 мг/кг/сут в один прием) через 48-72 ч после нормализации лихорадки у пациента и продолжать лечение в случае отсутствия коронарных изменений в течение 6-8 недель от начала заболевания, а у детей с коронарными аневризмами – длительно, до объективного подтверждения полного исчезновения аневризм [1, 2, 5, 6, 41-46].

Глюкокортикостероиды (ГКС). Несмотря на то, что применение ГКС в дополнение к начальному лечению препаратами на основе ВВИГ остается спорным, в настоящее время использование ГКС переживает определенный Ренессанс. У пациентов с предсказуемо высоким риском резистентности к ВВИГ большинством национальных профессиональных сообществ в качестве лечения первой линии рекомендована комбинация ГКС и ВВИГ [46]. При этом оптимальные дозы и продолжительность приема ГКС еще предстоит определить. Предлагаются различные схемы лечения препаратами на основе ГКС, включающие как применение высоких доз метилпреднизолона (10-30 мг/кг/сут) в виде пульс-терапии однократно или в течение 3 суток подряд, так и применение ГКС в низких дозах: метилпреднизолон (0,8-2 мг/кг/сут) или преднизолон (1-2 мг/кг/сут). ГКС в низких дозах всегда назначают в течение более длительного времени с постепенным снижением дозы после нормализации СРБ и купирования

симптомов (в течение 2-3 недель) [46]. В табл. 5 представлены некоторые схемы лечения ГКС в сочетании с ВВИГ в качестве лечения первой линии у пациентов с СК высокого риска резистентности к ВВИГ.

Таблица 5. Схемы лечения с использованием ГКС в комбинации с ВВИГ первой линии (только для пациентов с высоким риском резистентности к ВВИГ)

Источник	Рекомендации
European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative [43]	<ul style="list-style-type: none"> • Схема 1: метилпреднизолон 0,8 мг/кг 2 раза в сутки в/в в течение 5-7 суток или до нормализации СРБ; затем перейти на пероральный прием преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут и прекратить прием в течение следующих 2-3 недель. • Схема 2: метилпреднизолон 10-30 мг/кг/сут (максимально до 1 г/сут) один раз в сутки в течение 3 суток с последующим пероральным приемом преднизолона по 2 мг/кг в сутки до 7 суток или до нормализации СРБ; затем прекратить прием в течение следующих 2-3 недель
Guidelines of Italian Society of Pediatrics [45]	<ul style="list-style-type: none"> • Схема 1: метилпреднизолон 30 мг/кг/сут внутривенно один раз в сутки однократно. • Схема 2: преднизолон 2 мг/кг/сут, разделить на 3 приема; после купирования лихорадки и улучшения маркеров воспаления преднизолон можно назначать перорально. При нормализации СРБ прием преднизолона можно продолжать в течение 5 суток, затем снижать до 1 мг/кг/сут в 2 приема – 5 суток, затем по 0,5 мг/кг/сут – 5 суток
2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Kawasaki Disease [49]	<ul style="list-style-type: none"> • Преднизолон 2 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут), с постепенным снижением дозы в течение 15 суток

Резистентность к ВВИГ. Следует отметить, что в 10-20% случаев СК ответ на первичное введение ВВИГ отсутствует [1]. Это проявляется, согласно данным одних исследований, в сохранении стойкой лихорадки спустя 48 часов после начала введения ВВИГ [39, 41], согласно другим исследованиям – рецидивом лихорадки через 36 часов после окончания инфузии ВВИГ [1]. Данная клиническая ситуация рассматривается как резистентность к ВВИГ и свидетельствует о повышенном риске возникновения аномалий коронарных артерий. В настоящее время для

лечения пациентов с СК, резистентных к ВВИГ, используют различные схемы и комбинации лекарственных препаратов, включая применение системных ГКС (метилпреднизолон, преднизолон), инфликсимаба [1, 6, 41-46, 48, 50]. Так, согласно рекомендациям American Heart Association (2017г.) [1], наиболее часто используется 3 основных подхода к лечению СК при резистентности к ВВИГ:

- повторное введение ВВИГ 2 г/кг;
- комбинированное лечение ВВИГ в сочетании с ГКС:
 - схема 1: ВВИГ в дозе 2 г/кг + пульс-терапия метилпреднизолоном (20-30 мг/кг/сут в течение 3 суток подряд с (или без) последующим переходом на пероральный прием преднизолона;
 - схема 2: ВВИГ в дозе 2 г/кг + внутривенное введение преднизолона (2 мг/кг/сут, разделенных на 3 введения (каждые 8 часов) – до нормализации температуры, с переходом на пероральный прием – до нормализации уровня СРБ, с последующим постепенным снижением дозы в течение 2-3 недель);
- введение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг в виде однократной внутривенной инфузии в течение 2 часов.

К альтернативным методам лечения СК у пациентов с резистентностью к ВВИГ относят также применение циклоспорина, анакинры (рекомбинантная форма человеческого антагониста рецепторов к интерлейкину-1, препятствует связыванию интерлейкина-1 с рецептором), метотрексата, циклофосфамида, плазмафереза [1, 48, 50-52].

Системы оценки прогнозирования случаев высокого риска резистентности к ВВИГ. Поскольку резистентность к ВВИГ свидетельствует о повышенном риске развития коронарных аномалий, крайне важно идентифицировать этих пациентов на начальных этапах, так как пациентам с повышенным риском резистентности к ВВИГ рекомендовано добавлять ГКС к стартовому лечению ВВИГ [43, 45, 46, 49, 50]. На основе исследований в азиатских популяциях было разработано несколько шкал прогнозирования риска устойчивости к лечению ВВИГ (табл. 6), позволяющих заблаговременно выявлять лиц, подверженных повышенному риску возникновения аневризм коронарных артерий при СК.

Таблица 6. Шкалы прогнозирования риска резистентности к ВВИГ при СК [41, 53, 55]

Показатель	Результат	Баллы
Шкала Kobayashi (≥5 баллов; чувствительность – 76%, специфичность – 80%)		
Натрий в крови	≤133 ммоль/л	2

Показатель	Результат	Баллы
Активность АСТ в крови	≥ 100 Е/л	2
Нейтрофилы в крови	$\geq 80\%$	2
День начала лечения ВВИГ	4 сутки от начала заболевания или ранее	2
Возраст пациента	≤ 12 месяцев	1
СРБ в крови	≥ 10 мг/дл	1
Тромбоциты в крови	$\leq 300,000/\text{мм}^3$	1
Шкала Egami (≥ 3 баллов; чувствительность – 78%, специфичность – 76%)		
Активность АЛТ в крови	≥ 80 Е/л	2
День начала лечения ВВИГ	4 сутки от начала заболевания или ранее	1
СРБ в крови	≥ 8 мг/дл	1
Тромбоциты в крови	$\leq 300,000/\text{мм}^3$	1
Возраст пациента	≤ 6 месяцев	1
Шкала Sano (≥ 2 баллов; чувствительность – 77%, специфичность – 86%)		
Активность АСТ в крови	≥ 200 Е/л	1
Общий билирубин в крови	$\geq 0,9$ мг/дл	1
СРБ в крови	≥ 7 мг/дл	1

Однако чувствительность и специфичность данных оценочных шкал недостаточны для выявления всех детей, которые могли бы получить пользу от дополнительного начального лечения СК. Эти шкалы не смогли пока продемонстрировать достаточную эффективность вне японской популяции детей [53, 54]. Низкая чувствительность и специфичность указанных выше азиатских шкал по прогнозированию резистентности к лечению ВВИГ и повышенного риска поражения коронарных артерий при СК свидетельствуют о необходимости разработки критериев, специфичных для разных этнических групп.

Клиницисты должны придерживаться прагматичного подхода, синтезировать и анализировать общую картину тяжести заболевания на основе совокупности клинических признаков и лабораторных показателей. Следующие клинические и лабораторные показатели могут иметь существенное значение при оценке стратификации риска резистентности к ВВИГ [43]:

- возраст пациента до 1 года;
- низкий уровень натрия в сыворотке крови;
- высокая активность АЛТ;
- низкий уровень альбумина;
- высокий уровень билирубина:

- высокий уровень СРБ;
- низкий уровень тромбоцитов;
- снижение гемоглобина;
- признаки синдрома активации макрофагов (гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза) и шока.

Данные клинические и лабораторные показатели следует учитывать при оценке риска и, следовательно – при выборе основного метода лечения СК.

Общие принципы наблюдения пациентов с СК [6]:

- всем пациентам с СК рекомендуется проводить Д-ЭхоКГ при первичной диагностике и спустя 6-8 недель после первых проявлений заболевания;
- в случае отсутствия изменений при диагностическом (первичном) Д-ЭхоКГ рекомендовано дополнительное повторное исследование на 10-14 сутки;
- у пациентов с выявленными на Д-ЭхоКГ аневризмами и у детей с сохраняющимися лабораторными признаками активности заболевания рекомендуется проводить контрольные исследования Д-ЭхоКГ еженедельно;
- пациентам с сохраняющимися аневризмами по данным Д-ЭхоКГ рекомендуется длительный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 3-5 мг/кг/сут; ацетилсалициловая кислота может быть отменена при исчезновении аневризм;
- пациентам с жалобами на боль или дискомфорт в грудной области и/или сердцебиение, а также всем пациентам со стенозами и гигантскими аневризмами артерий рекомендуется проводить суточное (Холтеровское) мониторирование ЭКГ для исключения аритмий и ишемических нарушений.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Прогноз СК при своевременной диагностике и лечении – благоприятный. Летальный исход от СК редко встречается у пациентов, получивших своевременное и полноценное лечение ВВИГ. По данным профильного обзора медицинской базы данных «UpToDate» (<https://www.uptodate.com>) показатель летальности составляет 0,1-0,3%. Однако ошибочный или поздний диагноз, а также полное отсутствие лечения ВВИГ ассоциируется с потенциально летальными исходами. Пик летальных исходов приходится на период от 15 до 45 суток от начала заболевания [5]. Непосредственной причиной смерти в остром периоде заболевания является миокардит или аритмия, в подостром – разрыв коронарной аневризмы, инфаркт, сердечно-сосудистая недостаточность, в периоде реконвалесценции – инфаркт миокарда [5].

В отдельных (редких) случаях возможны рецидивы. В Японии рецидивы СК описаны приблизительно в 3% случаев. Рецидивы обычно развиваются в течение 12 месяцев, чаще у детей до 3 лет и у тех, кто имел кардиальные проявления при первом эпизоде [5, 6].

Долгосрочный прогноз, в первую очередь, связан со степенью поражения коронарных артерий. Необходимо помнить о том, что даже при своевременном и адекватном лечении с применением ВВИГ и ацетилсалициловой кислоты приблизительно у 4% пациентов с СК развиваются коронарные аневризмы.

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТА

Ребенок с СК должен находиться под наблюдением врача-детского кардиоревматолога, врача-педиатра, врача общей практики.

В настоящее время нет четкого консенсуса о длительности диспансерного наблюдения, однако, большинство специалистов признают, что пациенты с аневризмами большого размера, как и пациенты после регрессии аневризмы среднего размера, должны наблюдаться пожизненно [1]. Необходимо также отметить, что у реконвалесцентов СК, спустя годы после разрешения заболевания, персистируют нарушения функции эндотелия, даже если у них никогда не обнаруживались коронарные аневризмы, поэтому необходим контроль за этой когортой пациентов, поскольку долговременный риск развития кардиальных нарушений неизвестен [5].

Также имеются данные, свидетельствующие о бóльшей вероятности атеросклеротического поражения коронарных сосудов у лиц, перенесших СК, в связи с чем пациентам следует разъяснить необходимость ведения соответствующего образа жизни (диета с ограничением тугоплавких жиров и «быстрых» углеводов, контроль массы тела, отказ от курения и т. д.) [6].

При установлении сроков контрольных осмотров и диагностических тестов (ЭКГ, Д-ЭхоКГ и др.), определении рекомендаций по физической активности и медикаментозному лечению (прием ацетилсалициловой кислоты и др.) – необходимо учитывать степень поражения коронарных сосудов и риск развития ишемии миокарда. Согласно рекомендациям профессиональных врачебных сообществ США и Японии, пациенты, перенесшие СК, должны быть стратифицированы на 5 уровней риска [1, 53]. Эта стратификация позволяет индивидуализировать ведение пациентов в отношении медикаментозного лечения, физической активности, частоты клинических наблюдений и диагностических исследований, а также

определения медицинских показаний для катетеризации сердца и коронарной ангиографии. Так, дети, у которых отсутствовали изменения коронарных артерий на любой стадии заболевания или имелась их транзиторная эктазия, исчезнувшая в течение первых 6-8 недель, не нуждаются в медикаментозном лечении и ограничении физической активности спустя 6-8 недель от начала заболевания. В то время, как пациентам с сохраняющимися аневризмами рекомендуется длительный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 3-5 мг/кг/сут – до их полного регресса, а при гигантских аневризмах – в сочетании с варфарином (под контролем МНО) или низкомолекулярным гепарином.

Рекомендации по катamnестическому наблюдению реконвалесцентов СК представлены в табл. 7.

Таблица 7. Рекомендации по катamnестическому наблюдению реконвалесцентов СК [8]

Уровень риска	Медикаментозное лечение	Неинвазивные исследования	Инвазивные исследования
I. Нет изменений коронарных артерий	Не рекомендовано после 8 недель	Кардиологическое обследование каждые 5 лет	Не рекомендованы
II. Транзиторное расширение коронарных артерий, исчезнувшее через 6-8 недель	Не рекомендовано после 8 недель	Кардиологическое обследование каждые 5 лет	Не рекомендованы
III. Одиночная мелкая или средняя аневризма коронарных артерий	Ацетилсалициловая кислота, 3-5 мг/кг – до исчезновения аневризмы	Ежегодно – ЭКГ, Д-ЭхоКГ – 1 раз в 2 года, стресс-тест, МСКТ, МРТ	Коронарография (если по неинвазивным исследованиям есть признаки ишемии)
IV. Одна гигантская аневризма или множественные аневризмы любого размера без обструкции	Длительно – ацетилсалициловая кислота; при гигантских аневризмах – в сочетании с варфарином (МНО 2,0-2,5) или низкомолекулярны	2 раза в год – ЭКГ, Д-ЭхоКГ, 1 раз в год стресс-тест, МСКТ, МРТ	Первая коронарография (или МСКТ, МРТ) через 6-12 месяцев или раньше по клиническим показаниям. Повторная –

Уровень риска	Медикаментозное лечение	Неинвазивные исследования	Инвазивные исследования
	м гепарином		если по неинвазивным исследованиям есть признаки ишемии
V. Обструкция коронарных артерий	Длительно – ацетилсалициловая кислота; при гигантских аневризмах – в сочетании с варфарином (МНО 2,0-2,5) или низкомолекулярным гепарином	2 раза в год – ЭКГ, Д-ЭхоКГ, 1 раз в год стресс-тест, МСКТ, МРТ	Коронарография для определения тактики лечения

Необходимо также отметить, что наличие СК в анамнезе не является медицинским противопоказанием для проведения вакцинации. Согласно рекомендациям Союза педиатров России (2016г.) вакцинацию инактивированными вакцинами рекомендовано проводить всем пациентам только после купирования острых проявлений СК. Живые вирусные вакцины (против кори, эпидемического паротита, краснухи, полиомиелита и ветряной оспы) можно вводить не ранее, чем через 3-6 месяцев после введения лекарственных препаратов на основе ВВИГ [6]. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению ВВИГ их введение может снижать эффективность живых ослабленных вирусных вакцин против кори, оспы, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы на период от 6 недель до 3 месяцев. Перед проведением вакцинации живыми ослабленными вакцинами должно пройти не менее 3 месяцев после применения препаратов на основе ВВИГ. В отношении кори этот эффект может сохраняться до 1 года. В связи с этим перед применением коревой вакцины необходимо проверять титр противокоревых антител. По данным профильного обзора медицинской базы данных «UpToDate» (<https://www.uptodate.com>) введение живых вирусных вакцин, включая корь и ветряную оспу, следует отложить, по крайней мере, на 11 месяцев у детей, получивших лечение препаратами на основе ВВИГ. Пассивно приобретенные антитела сохраняются в течение длительного периода времени (до 11 месяцев) после введения ВВИГ и могут влиять на иммуногенность вакцины. Кроме этого, иммунизация против гриппа рекомендована всем детям старше шести месяцев; а особенно важна

для тех, кому требуется длительное лечение ацетилсалициловой кислотой из-за возможного повышенного риска синдрома Рейе на фоне заболевания гриппом. По этой же причине рекомендована вакцинация против ветряной оспы («дикие» типы Varicella Zoster могут служить причиной развития синдрома Рейе у пациентов, принимающих ацетилсалициловую кислоту). По рекомендациям Союза педиатров России вакцинацию против гриппа и ветряной оспы следует проводить спустя 3-6 месяцев после завершения курса ВВИГ [6].

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ, СВЯЗАННЫЙ С COVID-19

Состоянием, клинически сходным с СК, является мультисистемный воспалительный синдром у детей (МВС-Д), который возникает после перенесенной инфекции COVID-19.

COVID-19 представляет собой острую респираторную инфекцию, вызываемую вирусом SARS-CoV-2, для которой характерно стадийное развитие проявлений: на стадии ранней инфекции – в виде лихорадки и кашля, на легочной стадии – в виде вирусной пневмонии с одышкой, на гипериммунной стадии – в виде тяжелых поражений, связанных с избыточной активацией иммунной системы (вплоть до «цитокинового шторма»), в отдаленном периоде – в виде длительно сохраняющихся остаточных симптомов (постковидный синдром) и/или отсроченных иммунных проявлений (МВС-Д, синдром Гийена-Барре), см. рис. 4.

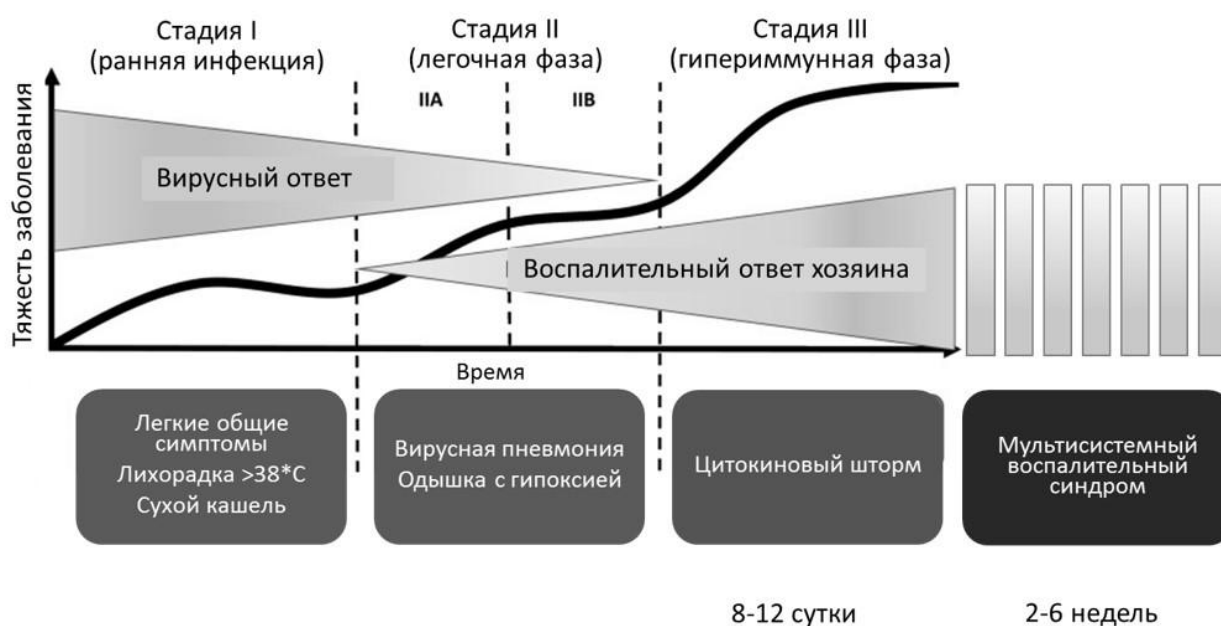


Рис. 4. Стадийность течения COVID-19 [56, в модификации]

МВС-Д является редким, но достаточно тяжелым состоянием, связанным с COVID-19. Так, в период первой волны пандемии заболеваемость МВС-Д в странах Европы, Канаде и США составила около 2 случаев на 100 тысяч населения [57]. При этом летальность при МВС-Д по данным систематического обзора составила 1,7% [58].

МВС-Д обычно развивается у ранее здоровых детей, в отличие от тяжелого острого COVID-19, характерного для детей с неблагоприятным преморбидным фоном, имеющих факторы риска тяжелого течения COVID-19 (ожирение, сахарный диабет, хронические заболевания легких и сердца).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

МВС-Д может протекать в виде **«Кавасаки-подобного» фенотипа** с характерными кожно-слизистыми проявлениями и в виде **«неспецифического» фенотипа**, при котором шок и полиорганная недостаточность развиваются без кожно-слизистых проявлений [59].

При Кавасаки-подобном фенотипе развиваются проявления «полного» или (чаще) «неполного» синдрома Кавасаки. Кожно-слизистые проявления носят васкулитный характер: развивается склерит в виде сосудистой инъекции конъюнктивы (обычно нет катарального отделяемого), хейлит в виде сухих «спекшихся» губ с начинающим очищаться «сосочковым» языком, появляется отечность вокруг глаз и крупных суставов (чаще – коленных и голеностопных), неспецифические экзантемы.

Характерно страдальческое выражение лица и гиперчувствительность ребенка к свету и звуку. Лимфаденопатия шейных и периферических лимфоузлов может быть выраженной и давать значительную болезненность. Сдавление путей лимфооттока на шее ведет к отеку: округляется нижняя часть лица, появляется отечность вокруг глаз. На отечных небных миндалинах возможно скопление гнойного налета. Полисерозит (как проявление васкулита) может включать плевральный и/или перикардальный выпот, а также небольшой асцит на фоне мезентериальной лимфаденопатии, иногда – проявления водянки яичка. Частое наличие выраженных болей в животе при МВС-Д обусловлено развитием иммунного воспаления лимфоузлов (включая мезаденит – вовлечение лимфоузлов брыжейки), развитием полисерозита (включая асцит, перикардит, плеврит), а также кожной гиперчувствительностью. Из-за болей в животе может требоваться исключение хирургической патологии брюшной полости.

В отличие от СК, при МВС-Д часто наблюдается достаточно быстрое прогрессирование заболевания с развитием шока и полиорганной

недостаточности. Шок определяется как артериальная гипотензия, рефрактерная к объемной нагрузке и требующая титрования вазопрессоров. Поскольку неспецифический фенотип МВС-Д развивается без характерных кожно-слизистых проявлений, нужна высокая настороженность врача-специалиста в отношении распознавания начальных признаков шока у лихорадящего ребенка – признаков централизации кровообращения с шунтированием периферии (бледность и «мраморность» кожи, сохранение бледного пятна при надавливании на ногтевое ложе >2 секунд, снижение диуреза) и в отношении показателей, входящих в шкалу диагностики сепсиса qSOFA (угнетение уровня сознания, учащение ЧД и снижение систолического АД).

В структуре полиорганной недостаточности при МВС-Д на первое место часто выходит сердечная недостаточность разной степени выраженности: от транзиторной систолической дисфункции левого желудочка в виде бессимптомного снижения фракции выброса при эхокардиографии (с быстрым восстановлением после разрешения воспаления) до тяжелой сердечной недостаточности (которая может явиться причиной летального исхода у ребенка). Возможны нарушения проводимости, включая АВ-блокады высокой степени, а также митральная регургитация и перикардальный выпот. Поражения сердца также могут включать аневризмы коронарных артерий (у 20% пациентов).

Систематический обзор 39 наблюдательных исследований [58] показал, что МВС-Д развивали ранее здоровые дети (в отличие от тяжелого острого COVID-19, который чаще случается у детей с неблагоприятным фоном), а медианный возраст детей с МВС-Д составил 9,3 года (что значимо выше, чем медианный возраст детей с СК). Основными жалобами при поступлении, помимо лихорадки, были желудочно-кишечные проявления (боль в животе или диарею отмечали 73,7% детей, рвоту – 68,3% детей), а также кожно-слизистые проявления (неспецифическую кожную сыпь и/или проявления со стороны слизистых оболочек имело более половины детей). Большинство детей (71,0%) были госпитализированы в отделение реанимации в связи с развитием потенциально жизнеугрожающих состояний: клинические проявления шока имели 60,1% детей (состояние 52,3% пациентов потребовало введения вазопрессорных лекарственных препаратов), дыхательную недостаточность имели 39,7% детей (22,2% потребовали ИВЛ, 4,4% – проведения ЭКМО). Поражение сердца при эхокардиографии имели 54,0% детей (в т.ч. 45,1% – снижение фракции выброса). Летальность составила 1,7%.

ДИАГНОСТИКА

Для установления диагноза МВС-Д у лихорадящего ребенка предлагается оценить наличие характерных клинических симптомов (кожно-слизистых и системных проявлений), выраженность лабораторных признаков острого воспаления, установить возможную связь с ранее перенесенным COVID-19, а также исключить альтернативные диагнозы.

В табл. 8 приведены критерии постановки диагноза МВС-Д, сформулированные ВОЗ [60] и CDC [61]. В национальных рекомендациях по ведению детей с COVID-19 [62] использованы критерии ВОЗ.

Таблица 8. Критерии определения случая МВС-Д

Критерии*	Определения критериев согласно	
	ВОЗ [60]	CDC [61]
1. Возраст	0-19 лет	<21 года
2. Лихорадка	≥3 суток	≥24 часов (выше 38,0°С, либо отмечаемая субъективно)
3. Симптомы мультисистемного поражения	<p>≥2 из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> - сыпь, двусторонний негнойный конъюнктивит или признаки воспаления кожи и слизистых (ротовая полость, верхние или нижние конечности); - гипотензия или шок; - сердечная дисфункция, перикардит, вальвулит или изменения коронарных сосудов (включая эхокардиографические данные или повышенный уровень тропонина/ NT-proBNP); - признаки коагулопатии (удлиненное АЧТВ и протромбиновое время, повышенные D- 	<p>Тяжелое заболевание, потребовавшее госпитализации, либо протекающее с вовлечением ≥2 систем органов:</p> <ul style="list-style-type: none"> - сердечно-сосудистой (например, шок, повышенные тропонин и/или NT-proBNP, изменения на эхокардиограмме, аритмия); - дыхательной (например, пневмония, ОРДС, легочная эмболия); - почек (например, ОПП, почечная недостаточность); - неврологические проявления (например, судороги, инсульт, асептический менингит); - гематологические проявления (например, коагулопатия); - желудочно-кишечные проявления (например, боль в животе, рвота, диарея, повышение активности печеночных ферментов,

Критерии*	Определения критериев согласно	
	ВОЗ [60]	CDC [61]
	димеры); - острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, тошнота или боли в животе)	кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение); - дерматологические проявления (например, эритродермия, мукозит, другая сыпь)
4. Лабораторные признаки воспаления	Повышенные маркеры воспаления, (например, СОЭ, СРБ или ПКТ)	Лабораторные признаки воспаления (включая, но не ограничиваясь, любое из следующего): повышенные СРБ, СОЭ, фибриноген, прокальцитонин, D-димеры, ферритин, ЛДГ, ИЛ-6, нейтрофиллез, лимфоцитопения, гипоальбуминемия
5. Связь с SARS-CoV-2	Доказательства инфекции COVID-19, любое из следующего: - положительный ПЦР тест; - положительный тест на антиген; - положительная серология; - контакт с человеком с COVID-19	Недавняя или текущая инфекция COVID-19 или контакт с SARS-CoV-2, определяемые на основании любого из следующего: - положительный ПЦР тест; - положительный тест на антиген; - положительная серология; - контакт с человеком с COVID-19 в течение 4 недель до появления симптомов МВС-Д
6. Исключение других диагнозов	Отсутствие другой очевидной бактериальной причины воспаления, включая бактериальный сепсис и стафилококковый/стрептококковый синдром токсического шока	Отсутствие правдоподобных альтернативных диагнозов

Примечание: *должны быть соблюдены все критерии.

Связь заболевания с SARS-CoV-2. Поскольку развитие МВС-Д связано с предшествующим заражением SARS-CoV-2, следует учитывать заболеваемость COVID-19 в данный период в времени в данном регионе. МВС-Д развивается в среднем через 2-6 недель после перенесенной инфекции COVID-19, наиболее типично – через 21-25 суток, но описаны единичные случаи развития в сроки до 16 недель [58, 69].

Часто ребенок мог перенести COVID-19 бессимптомно и на момент поступления он будет иметь только серологический «след» перенесенной инфекции (высокие титры IgG к SARS-CoV-2), либо может иметь анамнестические сведения о COVID-19 или просто «простудной инфекции», перенесенной накануне самим ребенком или кем-то из членов семьи. В организации здравоохранения важно иметь возможность количественного определения титров антител IgG и IgM к SARS-CoV-2 методом ИФА, что более информативно чем качественное определение IgG и IgM с помощью экспресс-тестов.

Лабораторные данные при МВС-Д. Характерно повышение уровня маркеров острой фазы воспаления. Наиболее часто определяют СРБ, ПКТ, ферритин, триглицериды, фибриноген, D-димеры, ЛДГ и ИЛ-6. ПКТ широко используют в остром периоде COVID-19 у тяжелых пациентов для дифференциальной диагностики бактериального воспаления (присоединение вторичной бактериальной пневмонии, развитие сепсиса) и индуцированного вирусом иммунного воспаления (цитокиновый «шторм»), см. табл. 9. Нормальный уровень ПКТ при цитокиновом «шторме» связан с тем, что в отсутствие бактериального воспаления его выработку подавляет ИФН- γ – провоспалительный цитокин, высвобождаемый в ответ на вирусные инфекции. К сожалению, для МВС-Д также характерен высокий уровень ПКТ, и он не может помочь в дифференциальной диагностике МВС-Д и бактериального сепсиса. С целью исключения системной бактериальной инфекции у ребенка с МВС-Д требуется проведение посевов крови и скрининг на выявление возможных первичных очагов инфекции.

Таблица 9. Маркеры воспаления при МВС-Д, сепсисе и цитокиновом шторме [63]

Маркеры острой фазы воспаления	Клинические состояния		
	Цитокиновый шторм	Бактериальный сепсис	МВС-Д
СРБ	↑↑	↑↑	↑↑
Прокальцитонин	Норма	↑↑	↑↑

Изменения в ОАК при МВС-Д включают лимфоцитопению, нейтрофиллез со сдвигом влево, анемию, тромбоцитопению. В отличие от СК, для которого характерны нормальный уровень лимфоцитов и нарастание тромбоцитоза в динамике заболевания. Характерно повышение маркеров острого сердечного повреждения (тропонин, миокардиальные ферменты – КФК-МВ, ЛДГ) и маркеров сердечной недостаточности (NT-proBNP). Возможно снижение уровня альбумина и умеренное повышение активности печеночных ферментов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При МВС-Д наблюдается дезорганизация работы иммунной системы в виде развития продолжающегося избыточного системного воспаления с потенциально жизнеугрожающими полиорганными повреждениями. Схожий патогенез имеет ряд других состояний, с которыми требуется проведение дифференциальной диагностики. Это системные бактериальные инфекции (сепсис, синдром стрептококкового или стафилококкового токсического шока), а также другие причины иммунного воспаления – СК, прочие системные васкулиты, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз/синдром активации макрофагов (ГЛГ/МАС).

СК, как и МВС-Д, является острым лихорадочным заболеванием с развитием васкулита с кожно-слизистыми проявлениями и возможным вовлечением коронарных артерий. Однако имеется и ряд различий в проявлениях этих двух заболеваний (см. табл. 10).

Таблица 10. Признаки, характерные для МВС-Д и СК [64, 65]

Признаки		МВС-Д	СК
Этиология		Ассоциирован с COVID-19 (2-6 недель назад)	Неясна
Демография	Медианный возраст	Старшие дети и подростки (медиана – 8-11 лет)	Дошкольники (в 75% случаев – дети <5 лет)
	Отношение девочки/мальчики	1/1-1,2	1/1,5-1,7 (мальчики преобладают)
	Предрасположенные расы и этносы	Афроамериканцы, латиноамериканцы	Азиаты
Клинические проявления	Кишечные проявления	Очень часты (53-92%); выраженная	Реже (≈20%); выраженные

Признаки		МВС-Д	СК
		боль в животе, возможны диарея и рвота	проявления не характерны
	Сердечно-сосудистые проявления	Характерны миокардит и сердечная недостаточность	Возможны поражения коронарных артерий
	Шок и потребность в вазопрессорах	Около половины детей	<5% детей
	Полиорганные поражения	Характерны	Очень редко
Лабораторные тесты	Маркеры воспаления (СРБ, ПКТ и др.)	Выраженно повышены	Повышены, но в меньшей степени
	Тромбоциты	Тромбоцитопения, нормализация к выздоровлению	Значимый тромбоцитоз к 10-14 дню
	Лимфоциты	Лимфоцитопения	В норме
	NT-proBNP, тропонин	Обычно выраженно повышены	В норме или незначительно повышены
Летальность		1,4-1,7%	0,01%

Бактериальный сепсис. С клинической точки зрения наиболее важной является дифференциальная диагностика с бактериальными причинами системного воспаления, поскольку лечение МВС-Д (или СК) предполагает введение иммуносупрессивных препаратов, что совершенно не показано при сепсисе и может ухудшить его течение. Всем детям с МВС-Д проводят посев крови (плюс любых других доступных биологических субстратов), а также поиск локальных очагов инфекции (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости (включая осмотр аппендикса NB!), малого таза, сердца, ЛОР-осмотр, по медицинским показаниям – диагностическая лапароскопия, люмбальная пункция). Тем не менее, поскольку нет четких ранних критериев исключения бактериального сепсиса, всем детям с МВС-Д назначают антибактериальные препараты до получения посевов и оценки эффекта от начального лечения.

Синдром токсического шока является осложнением локальной бактериальной инфекции (чаще всего – вызванной *Streptococcus pyogenes* или *Staphylococcus aureus*, реже – другими бактериями), при котором бактериальные токсины выступают в роли суперантигенов, непосредственно стимулируя Т-клетки и приводя к развитию цитокинового шторма. Синдром

токсического шока следует предполагать у фебрильно лихорадящего ребенка с гипотензией и полиорганной недостаточностью в случае наличия у него генерализованной эритематозной пятнистой сыпи, которая в последующем (через 1-2 недели от появления) может шелушиться. Возможные состояния, предшествующие развитию синдрома токсического шока, включают порезы или открытые раны на коже, хирургические раны, бактериальные осложнения вирусных инфекций кожи (например, ветряной оспы), наличие вагинального тампона с высоким объемом впитывания или противозачаточной губки, недавно случившиеся роды, выкидыш или аборт. Для синдрома стрептококкового токсического шока может быть характерно наличие некроза мягких тканей, включая некротизирующий фасциит, миозит или гангрену. Требуется исключение роли других патогенов путем проведения посева биологического материала (крови, СМЖ и других стерильных локусов, мазка из зева) и серологического обследования (на лептоспироз, риккетсиозы, корь) [66].

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) подразделяют на первичный, который является наследственным заболеванием, и вторичный, который провоцируется вирусными инфекциями, злокачественными новообразованиями и некоторыми видами химиотерапии. Критерии диагностики вторичного ГЛГ (требуется наличие пяти из следующих критериев) включают [67]: 1) лихорадку; 2) спленомегалию; 3) цитопению в периферической крови с поражением ≥ 2 из 3 ростков – гемоглобин < 90 г/л (< 100 г/л у детей < 4 недель), тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $< 1,0 \times 10^9$ /л; 4) повышение триглицеридов ($\geq 3,0$ ммоль/л натощак) и/или снижение фибриногена ($\leq 1,5$ г/л); 5) морфологическую картину гемофагоцитоза в биоптате костного мозга (при отсутствии типичной картины – в биоптате селезенки или лимфатических узлов, или в повторном биоптате костного мозга в динамике); 6) отсутствие данных в пользу злокачественной опухоли; 7) низкую или отсутствующую активность НК-клеток; 8) ферритин ≥ 500 мг/л; растворимый CD25 (рецептор ИЛ-2) ≥ 2400 ЕД/мл. Дополнительные клинические данные включают: цереброменингеальные симптомы, увеличение лимфатических узлов, желтуху, отеки, экзантему. Дополнительные лабораторные данные включают: плеоцитоз (за счет мононуклеаров) и повышенный белок в СМЖ; повышение активности печеночных ферментов, гистологическую картину хронического персистирующего гепатита; гипопроотеинемию, гипонатриемию, повышение ЛПНП и снижение ЛПВП.

Синдром активации макрофагов (МАС) рассматривают как вариант вторичного ГЛГ, который спровоцирован аутоиммунной, чаще всего –

ревматологической патологией, например, ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) с системным началом, системной красной волчанкой, СК, ювенильным дерматомиозитом. Критерии установления диагноза МАС у ревматологических пациентов обычно несколько отличаются от критериев диагностики вторичного ГЛГ. Например, для продолжающего лихорадить ребенка с системным ЮИА [68] это уровень ферритина >684 мкг/л и любые два из следующих признаков: тромбоциты $\leq 181 \times 10^9$ /л, АСТ >48 ЕД/л, триглицериды $>1,76$ ммоль/л, фибриноген $\leq 3,6$ г/л.

ЛЕЧЕНИЕ

Наблюдение и лечение ребенка с предполагаемым диагнозом МВС-Д проводят в отделении анестезиологии и реанимации [62]. С учетом того, что явления шока и полиорганной недостаточности у детей с МВС-Д могут проявляться и нарастать в достаточно быстром темпе, особого внимания требуют дети с нарушением основных, рутинно оцениваемых, параметров жизнедеятельности (имеющие тахикардию, тахипноэ), дыхательной недостаточностью (любой степени тяжести), неврологическим дефицитом или изменениями психического статуса (даже небольшими), выраженным повышением маркеров острой фазы воспаления (например, с 10-кратным и более повышением СРБ), изменениями на ЭКГ, повышенными уровнями NT-proBNP или тропонина, признаками почечного или печеночного повреждения (даже легкого) [70].

При установлении диагноза МВС-Д следует наладить клиничко-лабораторный мониторинг и незамедлительно начать лечебные мероприятия. Прогноз пациента напрямую зависит от своевременности начала лечения. Вести ребенка с МВС-Д следует силами мультидисциплинарной команды. В первые сутки от поступления ребенка проводят врачебный консилиум в составе: врач-анестезиолог-реаниматолог детский, врач-инфекционист, врач-детский кардиоревматолог, врач-аллерголог-иммунолог (по медицинским показаниям), врач-детский онколог-гематолог (по медицинским показаниям) [62].

Специфическое медикаментозное лечение МВС-Д включает иммуномодулирующую (иммуносупрессивную) и антитромботическую терапию.

Иммуносупрессивное лечение при МВС-Д. Имеющиеся рекомендации по иммуносупрессивной терапии МВС-Д, подготовленные ВОЗ [71], American College of Rheumatology [72], британским Royal College of Paediatrics and Child Health [59], а также некоторые другие руководства по

проблеме [73, 74] в целом стереотипны. Различия связаны с недостатком эмпирических исследований сравнительной эффективности тех или иных вмешательств из-за относительной редкости патологии.

Основные положения клинического протокола, утвержденного в Республике Беларусь [62], касающиеся лечения, представлены в таблице 12. Они, в целом, следуют рекомендациям American College of Rheumatology и строят алгоритм начальной иммуносупрессивной терапии в зависимости от того, имеет ли ребенок клинические проявления шока и полиорганной, в первую очередь сердечной дисфункции (что обозначено как «неспецифический фенотип МВС-Д»).

Лечение первой линии включает комбинированное внутривенное введение лекарственных препаратов на основе ВВИГ в супрессивной дозе (2 г/кг, максимальная доза составляет 100 г) и метилпреднизолона, доза которого зависит от тяжести состояния ребенка.

У не ответивших на супрессивное лечение первой линии в качестве препаратов резерва используют модификаторы биологического ответа (моноклоновые антитела к провоспалительным цитокинам или их рецепторам), республиканский клинический протокол включает препараты инфликсимаб и тоцилизумаб [62], большинство международных рекомендаций – также препарат анакинра (в высокой дозе 5-10 мг/кг внутривенно или подкожно однократно в сутки) [59,71, 72].

Таблица 11. Препараты для иммуносупрессивного лечения при МВС-Д

Классы препаратов		МНН
Нормальный человеческий иммуноглобулин в супрессивной дозе		ВВИГ
Глюкокортикостероиды		Метилпреднизолон (и другие ГКС)
Ингибиторы цитокинов и их рецепторов	Рецепторов ИЛ-6	Тоцилизумаб
	ФНО-α	Инфликсимаб
	ИЛ-1	Анакинра

Таблица 12. Алгоритм иммуносупрессивной терапии при МВС-Д [62]

Лечение	Фенотип МВС-Д	
	«Кавасаки-подобный»	«Неспецифический»*
Первая линия	ВВИГ в дозе 2 г/кг (максимальная доза 100 г)** + метилпреднизолон *** в дозе 1 мг/кг внутривенно струйно перед введением ВВИГ, затем продолжить введение в дозе	ВВИГ в дозе 2 г/кг (максимальная доза 100 г)** + метилпреднизолон *** в высокой дозе 10-20 мг/кг/сутки (максимальная доза 1 г) в течение 3 суток,

Лечение	Фенотип МВС-Д	
	«Кавасаки-подобный»	«Неспецифический»*
	2 мг/кг/сутки в два введения до 10 суток с последующим постепенным снижением дозы	затем переход на введение в дозе 2 мг/кг/сутки в два введения – до 10 суток с последующим постепенным снижением дозы
Если не достигнуто должного ответа:		
Вторая линия	Повторное введение ВВИГ в дозе 2 г/кг (максимальная доза 100 г)** ИЛИ Метилпреднизолон *** в дозе 10-20 мг/кг/сутки (максимальная доза 1 г) в течение 3 суток, затем переход на введение в дозе 2 мг/кг/сутки в два введения до 10 суток с последующим постепенным снижением дозы	Повторное введение ВВИГ в дозе 2 г/кг (максимальная доза 100 г)**
Если не достигнуто должного ответа:		
Третья линия	Модификаторы биологического ответа:**** Инфликсимаб в дозе 10 мг/кг внутривенно однократно,***** ИЛИ Тоцилизумаб : дети старше 2 лет с массой тела до 30 кг – 12 мг/кг однократно, дети с массой тела ≥ 30 кг – 8 мг/кг однократно (максимальная доза 800 мг)*****	

Примечания:

* диагноз «неспецифического фенотипа» МВС-Д устанавливают по наличию следующих проявлений:

шок (артериальная гипотензия, требующая введения вазопрессоров для коррекции гемодинамики);

наличие тяжелого поражения сердца (систолическая дисфункция левого желудочка, аневризма коронарных артерий, повышение тропонина или NT-proBNP, аритмии);

наличие иных признаков тяжелого прогрессирующего заболевания, требующих проведения интенсивной терапии.

** введение ВВИГ можно разделить на два (по 1 г/кг за 8-12 часов) в течение 2 суток подряд, а у пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка, если есть опасения, что пациент не перенесет объемную нагрузку полной дозы за одну инфузию, ВВИГ можно вводить разделенными дозами (по 0,4 г/кг за 8-12 часов) в течение 5 суток подряд.

*** или другой ГКС в эквивалентной дозе.

**** у пациентов с тяжелым течением возможно одновременное введение модификатора биологического ответа и высокой дозы

метилпреднизолона; не рекомендовано одновременное введение двух разных модификаторов биологического ответа.

***** инфликсимаб противопоказан детям с ГЛГ/МАС.

***** тоцилизумаб вводят внутривенно капельно в течение 60 минут, разведя содержимое флакона с концентратом для инфузий 400 мг в 100 мл 0,9% раствора NaCl.

Антитромботическая терапия при МВС-Д. Пациенты с МВС-Д подвержены риску возникновения тромботических осложнений: пациенты с тяжелой дисфункцией левого желудочка подвержены риску развития апикального тромба левого желудочка, а пациенты с «Кавасаки-подобным» фенотипом, имеющие большие или гигантские аневризмы коронарной артерии, подвержены риску развития инфаркта миокарда [62].

Кроме того, из-за гиперкоагуляции, связанной с COVID-19, пациенты могут быть подвержены риску венозных тромбоэмболических осложнений, включая тромбоз легочной артерии. Дополнительные факторы риска развития венозных тромбозов у детей приведены в табл. 13.

Таблица 13. Факторы риска развития венозных тромбозов у детей [75]

<p>Наиболее распространенные факторы риска у детей</p>	<p>Центральный венозный катетер Врожденные пороки сердца Длительная иммобилизация Ожирение Оральные контрацептивы Злокачественные новообразования (например, лейкемия) Недоношенность Хирургические вмешательства (особенно – ортопедические) Системные инфекции Травмы</p>
<p>Другие факторы риска</p>	<p>Сердечная недостаточность Воспалительные заболевания кишечника Некоторые противоопухолевые препараты (например, аспарагиназа) Личный или семейный анамнез тромбоза Наследственная тромбофилия: мутация фактора V Лейден, мутация протромбина G20210A, дефицит белка S, дефицит протеина C, дефицит антитромбина, антифосфолипидный синдром Нефротический синдром Беременность Тяжелое заболевание печени</p>

Все пациенты, удовлетворяющие критериям «полного» или «неполного» СК, должны получать антитромботическую терапию: низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (3-5 мг/кг/сутки, максимальная доза – 80 мг), а в случае наличия дополнительных факторов риска развития венозных тромбозов – профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Лечебные дозы НМГ показаны детям с большими аневризмами коронарных артерий, а также детям с умеренной либо тяжелой дисфункцией левого желудочка, не имеющим факторов риска кровотечений.

Основные положения клинического протокола, утвержденного Министерством здравоохранения Республики Беларусь, по дозированию НМГ у детей приведены в табл. 14. На фоне введения НМГ контролируют АЧТВ и отношение АЧТВ пациента к величине АЧТВ в контроле в виде показателя R(АЧТВ). Рутинное мониторирование анти-Ха активности при введении НМГ не требуется, но оно может быть рассмотрено для подбора дозы у пациентов с повышенным риском кровотечений и/или тромбоза [62]. Коррекция дозы НМГ требуется при снижении клиренса эндогенного креатинина менее 30 мл/ мин. При числе тромбоцитов $<30 \times 10^9$ /л антикоагулянты отменяют. Детям с острым тромбозом может быть назначено титрование нефракционированного гепарина внутривенного с постоянной скоростью. Всем детям в возрасте старше 12 лет также рекомендуют ношение компрессионных чулок на время острого периода заболевания [59].

Таблица 14. Дозирование НМГ у детей [62]

Лекарственное средство, МНН	Группа пациентов	Цель назначения	
		Профилактика тромбоза	Лечение тромбоза
Эноксапарин натрия	Доношенные новорожденные дети	0,75 мг/кг через 12 часов п/к	1,5 мг/кг через 12 часов п/к
	Младенцы ≥ 2 мес, дети и подростки	0,5 мг/кг через 12 часов п/к	1,0 мг/кг через 12 часов п/к
Далтепарин натрия	Младенцы и дети ≤ 2 лет	75 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к	150 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к
	Дети от 2 до 8 лет	50 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к	125 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к
	Дети старше 8 лет и подростки	50 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к	100 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к

Лекарственное средство, МНН	Группа пациентов	Цель назначения	
		Профилактика тромбоза	Лечение тромбоза
Надропарин кальция	Младенцы, дети и подростки	86 анти Ха МЕ/кг через 24 часа п/к	86 анти Ха МЕ/кг через 12 часов п/к
	Подростки ≥ 50 кг	-	3800 МЕ 1 раз в сутки п/к

Антибактериальное лечение при МВС-Д. С учетом невозможности четко дифференцировать клиническую картину МВС-Д от клинической картины бактериального сепсиса, синдрома стафилококкового и стрептококкового токсического шока, всем детям с МВС-Д до получения динамики клинической картины на фоне проводимого иммуносупрессивного лечения и до получения результатов посева крови требуется назначение эмпирического антибактериального лечения препаратами широкого спектра действия парентерально.

Основные положения клинического протокола, утвержденного Министерством здравоохранения Республики Беларусь предполагают использование β -лактаминового антибактериального препарата (цефалоспорин 3 поколения, при тяжелом поражении почек – пиперацилин/тазобактам) в сочетании с антистафилококковым антибиотиком (ванкомицин или линезолид) [62]. Назначение антистафилококкового антибиотика, в первую очередь, важно для детей, имеющих критерии синдрома стафилококкового токсического шока, препаратом выбора может быть клиндамицин [59].

Специфические противовирусные средства при МВС-Д. Назначение специфических противовирусных лекарственных препаратов против SARS-CoV-2 (например, ремдесивира, нирматрелвира/ритонавира) при МВС-Д рутинно не показано, но его возможно провести детям, сохраняющим выделение вируса по наличию положительной РНК SARS-CoV-2 (методом ПЦР) в назофарингеальном мазке [62].

Патогенетическое лечение. Детям с МВС-Д требуется оценка клинических признаков сердечной недостаточности. При их наличии целесообразно определение: уровня NT-proBNP и кардиомаркеров (тропонин, КФК-МВ); проведение ЭКГ на предмет выявления нарушений ритма и проводимости сердца, признаков ишемии миокарда, оценки скорректированного QT-интервала; Эхо-КГ с определением сократительной способности миокарда левого желудочка, оценкой функции клапанов сердца (недостаточность митрального клапана) и структурой коронарных артерий (для выявления их аневризм и тромбоза) [62]. Лечение шока, в том числе

кардиогенного, и полиорганной недостаточности проводят в соответствии с действующими клиническими протоколами. При наличии гемодинамически значимых нарушений ритма сердца следует рассмотреть вопрос о старте антиаритмической терапии.

МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТА

Основные положения клинического протокола, утвержденного Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регламентируют проведение диспансерного наблюдения за детьми, перенесшими МВС-Д, в течение 6 месяцев после выздоровления (табл. 15). Предполагается определение ребенка в группу ЛФК и затем подготовительную группу по физической культуре, проведение клинических осмотров врачом-педиатром и врачом-детским кардиоревматологом, а также контроль ЭКГ, УЗИ сердца, общего и биохимического анализов крови.

Таблица 15. – Диспансерное наблюдение за пациентами до 18 лет, перенесшими МВС-Д [на основании 62]

Распределение обучающихся в группы по физической культуре	ЛФК – до 3 месяцев, далее – подготовительная группа на 6 месяцев
Сроки и кратность медицинских осмотров	Врач-педиатр участковый (врач-педиатр, врач общей практики), врач-детский кардиоревматолог – через 1, 3 и 6 месяцев после выздоровления. Врач-инфекционист – по медицинским показаниям
Перечень диагностических исследований, необходимых для контроля за заболеванием	ОАК – 1 раз в 10 дней 1-ый месяц, затем через 3, 6 месяцев после выздоровления; БАК (АЛТ, АСТ, КФК, КФК-МВ, мочевина, креатинин) – через 1 месяц после выздоровления; ЭКГ, УЗИ сердца – через 1 месяц после выздоровления, затем – по медицинским показаниям
Критерии оценки эффективности динамического наблюдения	Отсутствие жалоб, клинико-лабораторных и инструментальных изменений
Сроки динамического наблюдения и критерии снятия с учета	В течение 6 месяцев после выздоровления

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо отметить, что СК – хоть и редкое, но многоликое, коварное и тяжелое заболевание, диагностика которого сложна даже при манифестации всех внешних и довольно ярких его симптомов. И именно от врача первичного звена оказания медицинской помощи, как и от врачей-специалистов приемного отделения стационара, встречающих пациента на ранней стадии заболевания, их информированности и настороженности в отношении этой проблемы, напрямую зависит эффективность последующего лечения, риск развития фатальных для пациента осложнений. Существующий уровень и доступность оказания медицинской помощи детскому населению, включая наличие необходимых лекарственных препаратов, позволяют достичь ранней диагностики и успешного излечения от этого тяжелого заболевания.

Следует также отметить, что с целью повышения осведомленности о СК среди медицинского сообщества и широкой общественности, а также поддержки семей, столкнувшихся с этим заболеванием, развития исследований по проблеме СК, в некоторых странах были созданы следующие профильные общественные организации:

- США – Kawasaki Disease Foundation (<https://kdfoundation.org/>)
- Канада – Kawasaki Disease Canada (<https://kdcanada.org/>)
- Великобритания – Societi Foundation, The UK Foundation for Kawasaki Disease (<https://www.societi.org.uk/>)
- Индия – Kawasaki Disease Foundation India (<http://www.kawasakidiseaseindia.org/index.html>)
- Австралия – Kawasaki Disease Foundation Australia (<https://kdfoundation.org.au/>)
- Испания – Asociación Enfermedad de Kawasaki (<https://asenkawa.org/>).

МВС-Д, как фенотипически сходная с СК патология, явился одним из новых вызовов, который поставила перед нами пандемия COVID-19. Возможность быстротечного развития жизнеугрожающего состояния в виде шока и полиорганной недостаточности требует особого внимания врача-педиатра к каждому лихорадящему ребенку. Определенную сложность представляет дифференциальная диагностика МВС-Д с другими причинами иммунного воспаления, а также с системными бактериальными инфекциями. В настоящее время существует эффективное медикаментозное лечение МВС-Д, основу которого составляет иммуносупрессивная и антитромботическая терапия, однако прогноз во многом обусловлен своевременностью постановки диагноза и начала лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease : A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association / B. W. McCrindle [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, № 17. – P. 927–999.
2. 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 / J. W. Newburger [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 17 – P. 2747–2771.
3. Лутфуллин, И. Я. Синдром Кавасаки: клинические алгоритмы и проблема гиподиагностики заболевания / И. Я. Лутфуллин // *Вестник современной клинической медицины*. – 2016. – Т. 9, № 2. – С.52–60.
4. Denby, K. J. Management of Kawasaki disease in adults / K. J. Denby, D. E. Clark, L. W. Markham // *Heart*. – 2017. – Vol. 103, № 22. – P. 1760–1769.
5. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки [Электронный ресурс] : клин. рекомендации. – М.: Всероссийская общественная организация Ассоциация детских кардиологов России, 2011. – 57 с. – Режим доступа: www.rodkb.ru/Klinic_rec/5.pdf. – Дата доступа: 21.01.2020.
6. Слизисто-кожный лимфонулярный синдром [Кавасаки] (синдром/болезнь Кавасаки) у детей : клин. рекомендации. – М. : Союз педиатров России, 2016. – 41 с.
7. Kawasaki, T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children] / T. Kawasaki // *Arerugi*. – 1967. – Vol. 16, № 3. – P. 178–222.
8. Kawasaki, T. History of Kawasaki disease / T. Kawasaki, S. Naoe // *Clin Exp Nephrol*. – 2014. – Vol. 18, № 2. – P. 301–304.
9. Kawasaki Disease: A Brief History [Electronic resource] / J.C. Burns [et al.] // *Pediatrics*. – Vol. 106, № 2. – Mode of access: <https://pediatrics.aappublications.org/content/106/2/e27.long>. – Date of access: 21.01.2020.
10. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan / T. Kawasaki [et al.] // *Pediatrics*. – 1974. – Vol. 54, № 3. – P. 271–276.
11. Дорофеева, Г. Д. Болезнь Кавасаки (слизисто-кожно-лимфо-железистый синдром) у 6-летнего мальчика / Г. Д. Дорофеева // *Педиатрия*. – 1982. – № 4. – С. 65–66.

12. Зернов, Н. Г. Болезнь Кавасаки (слизисто-кожно-лимфо-железистый синдром) у детей / Н. Г. Зернов, М. В. Костиков, М. В. Федоров // Педиатрия. – 1983. – № 4. – С. 71–73.
13. Altammar, F. Kawasaki Disease in the neonate: case report and literature review [Electronic resource] / F. Altammar, B. Lang // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2018. – Vol. 16, № 43. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6029347/>. – Date of access: 21.01.2020.
14. Hangai, M. Neonatal Kawasaki disease: case report and data from nationwide survey in Japan / M. Hangai // *Eur J Pediatr.* – 2014. – Vol. 173, № 11. – P. 1533–1536.
15. Advani, N. Profile of Kawasaki Disease in Adolescents: Is It Different? / N. Advani, L. A. Santoso, S. Sastroasmoro // *Acta Med Indones.* – 2019. – Vol. 51, № 1. – P. 42–46.
16. Wolff, A. E. Acute Kawasaki disease: not just for kids / A. E. Wolff, K. E. Hansen, L. Zakowski // *J. Gen. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 22, № 5. – P. 681–684.
17. Kawasaki disease in adults: report of 10 cases / E. Gomard-Menesson, [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2010. – Vol. 89, № 3. – P. 149–158.
18. Kawasaki disease in adults: Observations in France and literature review / J. B. Fraison [et al.] // *Autoimmun Rev.* – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 242–249.
19. A case of complete adult-onset Kawasaki disease: A review of pathogenesis and classification. / F. Drago [et al.] // *Dermatology.* – 2015. – Vol. 231, № 1. – P. 5–8.
20. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey / Y. Nakamura [et al.] // *J Epidemiol.* – 2012. – Vol. 22, № 3. – P. 216–221.
21. Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016 / N. Makino [et al.] // *Pediatr Int.* – 2019. – Vol. 61, № 4. – P. 397-403.
22. Lin, M. T. The global epidemiology of Kawasaki disease: Review and future perspectives [Electronic resource] / M. T. Lin, M. H. Wu // *Glob Cardiol Sci Pract.* – 2017. – Vol. 3. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5856963/>. – Date of access: 21.01.2020.
23. Эпидемиологические особенности болезни Кавасаки в Иркутской области. Результаты многолетних наблюдений / Л. В. Брегель [и др.] // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 49–53.
24. Батян, Г. М. Болезнь Кавасаки у детей: восьмилетний опыт лечения и диспансерного наблюдения / Г. М. Батян, А. В. Сукало, В. П. Грынчак //

- Клиническая инфектология и паразитология. – 2019. – Т. 8. – №. 4. – С. 614–622.
25. Клинический опыт диагностики и лечения болезни Кавасаки у детей в условиях областной педиатрической больницы [Электронный ресурс] / А. А. Галашевская, А. С. Почкайло, Д. В. Зайцев, И. В. Лазарчик // Современные достижения молодых ученых в медицине – 2018 : сб. материалов V респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 23 ноября 2018 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2018. – С. 65–69. – 1 эл. опт. диск.
 26. Uehara, R. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States / R. Uehara, E. D. Belay // *J Epidemiol.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 79–85.
 27. Лыскина, Г. А. Клиническая картина, диагностика и лечение синдрома Кавасаки: известные факты и нерешенные проблемы / Г. А. Лыскина, О. Г. Ширинская // *Вопросы современной педиатрии.* – 2013. – Т. 12, №. 1. – С. 63–67.
 28. Onouchi, Y. The genetics of Kawasaki disease / Y. Onouchi // *Int J Rheum Dis.* – 2018. – Vol. 21, № 1. – P. 26–30.
 29. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a «new» virus associated with Kawasaki disease / A. H. Rowley [et al.] // *J Infect Dis.* – 2011. – Vol. 203, № 7. – P. 1021–1030.
 30. Remodeling of coronary artery lesions due to Kawasaki disease: comparison of arteriographic and immunohistochemical findings / A. Suzuki [et al.] // *Jpn Heart J.* – 2000. – Vol. 41, № 3. – P. 245–256.
 31. Gong, F. Follow-up of coronary artery lesions caused by Kawasaki disease and the value of coronary angiography / F. Gong, H. Shiraishi, M. Y. Momoi // *Chin Med J (Engl).* – 2002. – Vol. 115, № 5. – P. 681–684.
 32. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition) / M. Ayusawa [et al.] // *Pediatr Int.* – 2005. – Vol. 47, № 2. – P. 232–234.
 33. Овсянников, Д. Ю. Дифференциальная диагностика экзантем у детей / Д. Ю. Овсянников, Е. Ю. Тимаков, И. Е. Колтунов // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* – 2017. – № 5 – С. 12–21.
 34. Pulmonary presentation of Kawasaki disease-A diagnostic challenge / S. Singh [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2018. – Vol. 53, № 1. – P. 103–107.
 35. Prevalence and characteristics of arthritis in Kawasaki disease : a Chinese cohort study / Y. Peng [et al.] // *Clin Exp Med.* – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. 167–172.

36. Gastrointestinal presentation of Kawasaki disease: A red flag for severe disease? [Electronic resource] / M. Fabi [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 53, № 9. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6122791/>. – Date of access: 21.01.2020.
37. Reaction at the bacillus Calmette--Guérin inoculation site in patients with Kawasaki disease / C.C. Lai [et al.] // *Pediatr. Neonatol.* – 2013. – Vol. 54, № 1. – P. 43–48.
38. Early Desquamating Perineal Erythema in a Febrile Infant: A Characteristic Clinical Feature of Kawasaki Disease / C. Isidori [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2017. – Vol. 14, № 7. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5551148/>. – Date of access: 21.01.2020.
39. Pilonia, R. K. Controversies in diagnosis and management of Kawasaki disease / R. K. Pilonia, D. Bhattarai, S. Singh // *World J. Clin. Pediatr.* – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 27–35.
40. Viral infections associated with Kawasaki disease / L. Y. Chang [et al.] // *J Formos Med Assoc.* – 2014. – Vol. 113, № 3. – P. 148–154.
41. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease : report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version) / Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology ; Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease // *Pediatr. Int.* – 2014. – Vol. 56, № 2. – P. 135–158.
42. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease (2020 revised version) / M. Miura [et al.] // *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery.* – 2021. – Vol. 5, № 1. – P. 41–73.
43. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative / N. de Graeff [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2019. – Vol. 58, № 4. – P. 672–682.
44. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase / A. Marchesi [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2018. – Vol. 44, № 1. – P. 102.
45. Kawasaki disease: guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II - treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks / A. Marchesi [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2018. – Vol. 44, № 1. – P. 103.

46. Acute phase of Kawasaki disease: a review of national guideline recommendations / L. Scherler [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2022. – Vol. 181, № 7. – P. 2563–2573.
47. Epidemiology, Treatments, and Cardiac Complications in Patients with Kawasaki Disease: The Nationwide Survey in Japan, 2017-2018 / R. Ae [et al.] // *J Pediatr.* – 2020. – Vol. 225. – P.23–29. E2.
48. Киргизов, К. И. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологических растворов способно улучшить результаты терапии / К. И. Киргизов, Е. В. Скоробогатова // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 77–83.
49. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Kawasaki Disease / M. Gorelik [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2022. – Vol. 74, № 4. – P. 538–548.
50. Indirect-comparison meta-analysis of treatment options for patients with refractory Kawasaki disease [Electronic resource] / H. Chan [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19, № 1. –Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6524334/> – Date of access: 21.01.2020.
51. Refractory Kawasaki disease: diagnostic and management challenges / S. Duignan [et al.] // *Pediatric Health Med Ther.* – 2019. – Vol. 10. – P. 131–139.
52. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series / I. Kone-Paut [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2018. – Vol. 17, № 8. – P. 768–774.
53. Song, M. S. Predictors and management of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease / M. S. Song // *Korean J Pediatr.* – 2019. – Vol. 62, № 4. – P. 119–123.
54. Inability of Asian risk scoring systems to predict intravenous immunoglobulin resistance and coronary lesions in Kawasaki disease in an Italian cohort / M. Fabi [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2019. – Vol. 178, № 3. – P. 325–322.
55. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version / JCS Joint Working Group // *Circ J.* – 2014. – Vol. 78, № 10. – P. 2521–2562.
56. Siddiqi, H. K. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal / H. K. Siddiqi, M. R. Mehra // *J Heart Lung Transpl.* – 2020. – Vol 39, No 5. – P. 405-407.
57. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State / E. M. Dufort [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383, No 4. – P. 347.

58. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review / M. Ahmed [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol. 26. – P. 100527.
59. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process / R. Harwood [et al.] // *Lancet Child Adolesc Health*. – 2021. – Vol. 5, No 2. – P. 133-141.
60. Preliminary case definition / In: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 - Scientific Brief [Electronic resource] // WHO, 15 May 2020. – Mode of access: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. – Date of access: 9.08.2022.
61. Case Definition for MIS-C / In: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Electronic resource] // CDC Health Alert Network, 14 May 2020. – Mode of access: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>. – Date of access: 9.08.2022.
62. 62. Об утверждении рекомендаций (временных) об особенностях оказания медицинской помощи пациентам в возрасте до 18 лет с инфекцией COVID-19 : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 24.06.2022 г. № 858.
63. Cleland, D. A. Procalcitonin / D. A. Cleland, A. P. Eranki // In: *Treasure Island (FL)* [Electronic resource] // StatPearls Publishing, 2021. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/>. – Date of access: 9.08.2022.
64. Similarities and Differences Between COVID-19-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease / M.-S. Lee [et al.] // *Front Pediatr*. – 2021. – Vol. 9. – P. 640118.
65. Shulman, S. T. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 / S. T. Shulman, L. R. Krilov // *Cont Ped*. – 2020. – Vol. 37, No 7. – P. 18-22.
66. Lappin, E. Gram-positive toxic shock syndromes / E. Lappin, A. J. Ferguson // *Lancet Infect Dis*. – 2009. – Vol. 9, No 5. – P. 281-90.
67. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis / J.-I. Henter [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*. – 2007. – Vol. 48, No 2. – P. 124-31.
68. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric

- Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative / A. Ravelli [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol. 68, No 3. – P. 566-76.
69. 69. The immune roadmap for understanding multi-system inflammatory syndrome in children: opportunities and challenges / O. M. Martinez [et al.] // *Nat Med.* – 2020. – Vol. 26, No 12. – P. 1819-1824.
 70. Son, M. B. F. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) clinical features, evaluation, and diagnosis [Electronic resource] / M. B. F. Son, K. Friedman. – Mode of access: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>. – Date of access: 9.08.2022.
 71. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2 / L.A. Henderson [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2021. – Vol. 73, No 4. – P. e13-e29.
 72. Living guidance for clinical management of COVID-19 [Electronic resource] // WHO, 23 November 2021. – Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>. – Date of access: 9.08.2022.
 73. Therapeutic Management of Hospitalized Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) (with Discussion on Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults [MIS-A]). Last Updated: February 24, 2022 / In: COVID-19 Treatment Guidelines [Electronic resource] // US NIH. – Mode of access: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-children/hospitalized-pediatric-patients--therapeutic-management-of-mis-c/>. – Date of access: 9.08.2022.
 74. Spanish consensus document on diagnosis, stabilization and treatment of pediatric multisystem inflammatory syndrome related to SARS-CoV-2 (SIM-PedS) / A. García-Salido [et al.] // *Anales de Pediatría.* – 2021. – Vol. 94. – P. 116.e1.
 75. Son, M. B. F. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome [Electronic resource] / M. B. F. Son, K. Friedman. – Mode of access: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome>. – Date of access: 9.08.2022.
 76. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations / P. A. Pousa [et al.] // *J Pediatr (Rio J).* – 2021. – Vol. 97, No 2. – P. 116-139.

77. Clinical practice guidelines in multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) related to COVID-19: a critical review and recommendations / A. S. Algarni [et al.] // World J Pediatr. – 2022. – Vol. 18, No 2. – P. 83-90.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ КАВАСАКИ НА ОБЛАСТНОМ УРОВНЕ

В УЗ «МОДКБ», оказывающем многопрофильную медицинскую помощь детскому населению Минской области, СК регистрируется с 2009г. У первого пациента, к сожалению, диагноз СК был установлен посмертно – на 32 сутки от начала заболевания (при проведении аутопсии выявлен панваскулит коронарных артерий с образованием аневризм и тромбов, серозно-продуктивный эпи/мио/эндокардит). С тех пор за период с января 2010г. по июнь 2022г. было обследовано и пролечено 12 детей с СК с благоприятным исходом.

Возраст пролеченных пациентов с СК варьировал от 2 месяцев до 4,5 лет. Среди них дети до года составили 46,2% (n=6). Распределение по гендерному признаку выглядело следующим образом: мальчики – 46,2% (n=6), девочки – 53,8% (n=7).

Дети были госпитализированы в УЗ «МОДКБ» в разные сроки от начала заболевания (на 1-23 сутки) с различными направительными диагнозами: пневмония, шейный лимфаденит, острая вирусно-бактериальная инфекция неуточненная, острая респираторная инфекция с экзантемой, герпетический стоматит. На районном уровне только у двух детей был заподозрен диагноз СК, в связи с чем пациенты были переведены для дальнейшего лечения и наблюдения на областной уровень. До установления диагноза СК всем детям проводилось инфузионное, антибактериальное и симптоматическое лечение без существенного эффекта.

При поступлении в УЗ «МОДКБ» диагноз СК у 6 детей был верифицирован в течение 1 суток от момента госпитализации, у 5 детей – в период 2-3 суток, у 1 ребенка – в течение 10 суток, еще у 1 ребенка (первый пациент в 2009 г.) диагноз установлен по результатам аутопсии.

При поступлении родители предъявляли различный спектр жалоб. Основной жалобой была стойкая фебрильная лихорадка, которая наблюдалась у всех детей с первых суток заболевания, длительностью до момента начала патогенетического лечения от 2 до 10 суток (у первого пациента, который не получил патогенетического лечения, лихорадка сохранялась в течение 16 суток). Наличие в дебюте заболевания лихорадки в сочетании с катаральными или гастроинтестинальными симптомами на первоначальном этапе трактовались как проявления респираторной или кишечной инфекции.

Диагноз СК выставлялся в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями.

Частота встречаемости основных и дополнительных клинических симптомов СК у пролеченных пациентов (n=13) представлена в табл. 1.

Таблица 1. Частота встречаемости основных и дополнительных клинических симптомов СК у пролеченных пациентов (n=13)

Симптомы	Частота встречаемости	
	n	%
Основные симптомы		
Лихорадка	13	100
Полиморфная экзантема	12	92,3
Гиперемия конъюнктивы, склерит	12	92,3
Хейлит	12	92,3
Малиновый язык	5	38,5
Эритема ладоней и стоп с плотным отеком	6	46,2
Околоногтевое шелушение	8	61,5
Шейный лимфаденит (с диаметром лимфатического узла более 1,5 см)	3	23,1
Дополнительные симптомы		
Катаральные явления (ринит, кашель)	6	46,2
Диспепсические явления (рвота, диарея)	3	23,1
Эритема в области рубчика БЦЖ	3	23,1
Отеки голеней	1	7,7

Как видно из табл. 1, наиболее часто из основных симптомов встречались лихорадка, полиморфная экзантема, гиперемия конъюнктивы, хейлит, чуть реже – эритема ладоней и стоп с отеком с последующим околоногтевым шелушением, «малиновый» язык, а наиболее редким проявлением СК был шейный лимфаденит, который наряду с лихорадкой наблюдался с первых суток заболевания.

Следует отметить, что все указанные симптомы манифестировали в различной последовательности, вызывая определенные трудности в своевременной верификации диагноза. Полиморфная экзантема наиболее часто появлялась в 1-4 сутки заболевания и сохранялась в течение 1-7 суток. Экзантема нередко расценивалась как аллергическая реакция на применяемые лекарственные препараты (цефтриаксон, ибупрофен и другие), у одного ребенка – как обострение атопического дерматита, еще у одного – как многоформная эксудативная эритема. Гиперемия конъюнктивы и склерит отмечались преимущественно на 2-4 сутки заболевания, хейлит – на 1-7 сутки, эритема ладоней и стоп с плотным отеком – на 2-8 сутки, околоногтевое шелушение кожи пальцев – на 9-17 сутки (кисти) и 17-24 сутки (стопы).

Основные изменения лабораторных показателей и частота их выявления у обследованных пациентов с СК представлены в табл. 2.

Таблица 2. Лабораторные изменения и частота их выявления у обследованных пациентов с СК (n=13)

Лабораторные изменения	Значение (min-max)	Частота выявления, n (%)
Лейкоцитоз (лейкоциты, *10 ⁹ /л)	12,0-36,6	13 (100)
Анемия (гемоглобин, г/л)	74-109	12 (92,3)
Тромбоцитоз, (тромбоциты, *10 ⁹ /л)	508-1269	13 (100)
Повышение СОЭ, мм/час	39-74	13 (100)
Повышение СРБ, мг/л	19,1-158,0	12 (92,3)
Повышение активности АСТ, Е/л	84-165	4 (30,8)
Повышение активности АЛТ, Е/л	53-272	4 (30,8)

По данным Д-ЭхоКГ аневризм коронарных артерий не выявлено ни у одного пациента, у 9 (69,2%) обнаружено открытое овальное окно и дополнительная хорда левого желудочка сердца, у 1 ребенка – перикардит. УЗИ брюшной полости проведено 10 пациентам, у всех 10 – выявлена гепатомегалия, у 2 – незначительная спленомегалия. Одному ребенку была проведена компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой был диагностирован пневмонит с плевритом.

После верификации диагноза СК все пациенты (за исключением 1 ребенка с посмертной диагностикой СК) получили лечение ВВИГ в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. В период 2010-2013 гг. 2 ребенка получали ВВИГ в курсовой дозе 0,5 г/кг и 0,8 г/кг в течение 2 дней. Начиная с 2013 г., остальным 10 пациентам ВВИГ назначался однократно в виде непрерывной инфузии в курсовой дозе 2 г/кг. До 10-х суток от начала заболевания лечение ВВИГ получили 9 пациента, на 15-25-е сутки – 3 пациента. У всех детей в течение 24-48 часов после введения ВВИГ состояние улучшилось, температура тела нормализовалась, не развилось поражения коронарных артерий в последующем. Однако в связи с рецидивом заболевания через 1 неделю после первого курса ВВИГ 2 пациентам (девочке 2 месяцев и мальчику 6 месяцев) был назначен повторный курс ВВИГ в дозе 2 г/кг в сочетании с внутривенным введением глюкокортикостероидов (преднизолон) в дозе 2 мг/кг/сут. Ацетилсалициловая кислота на период лихорадки назначалась в дозе 30-50 мг/кг/сут, после нормализации температуры – в дозе 3-5 мг/кг/сут длительностью до 6-8 недель.

При выписке из стационара всем пациентам было рекомендовано наблюдение врача-детского кардиоревматолога; прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 3-5 мг/кг/сут длительностью до 6-8 недель; контроль анализа крови, ЭКГ и Д-ЭхоКГ в динамике.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ СИНДРОМА КАВАСАКИ

Клинический случай № 1. Мальчик Д., 2 года, переведен из центральной районной больницы в УЗ «МОДКБ» на 6-е сутки от начала заболевания с диагнозом: вирусно-бактериальная инфекция неуточненная. Жалобы при поступлении на повышение температуры до 39-40⁰С в течение 6 суток, сыпь на теле, эритему губ с трещинами, снижение аппетита, отказ от питья, раздражительность, разжиженный стул 1-2 раза в сутки.

Из анамнеза: заболел остро с повышения температуры до 38,5-39⁰С, к концу 1-х суток появилась полиморфная сыпь по всему телу (лицо, туловище, конечности), которая была расценена как аллергическая реакция на жаропонижающее лекарственное средство. На 2-е сутки присоединилась эритема губ, отмечалось сгущение сыпи в паховой и подмышечных областях, нарастание лихорадки до 40⁰С, на 3-е сутки – эритема кожи ладоней и стоп. В последующие сутки сохранялись вышеописанные жалобы, в связи с чем ребенок госпитализирован в центральную районную больницу (на 5-е сутки от начала заболевания). При поступлении в ОАК отмечался нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты – 11,1x10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы – 30%, сегментоядерные нейтрофилы – 47%), повышение СОЭ до 32 мм/ч. Ребенку выставлен диагноз «вирусно-бактериальная инфекция неуточненная» и назначено лечение: инфузионная терапия (раствор Рингера, 0,9% раствор натрия хлорида), преднизолон, лоратадин, антибактериальное (цефотаксим) лечение. На следующие сутки: лихорадка – без динамики; сохранялись высыпания на коже; губы – сухие, с геморрагическими корками; одутловатость лица; однократно жидкий стул. Ребенок беспокоен, плаксив, отказывается от питья и еды. Проведенное лабораторное обследование показало: в ОАК – нарастающий лейкоцитоз до 15,7x10⁹/л, снижение гемоглобина до 110 г/л, повышение СОЭ до 50 мм/ч; в биохимическом анализе крови – повышение уровня СРБ до 149 мг/л. Для уточнения диагноза и тактики дальнейшего лечения ребенок был переведен на областной уровень оказания медицинской помощи – в УЗ «МОДКБ» (на 6-е сутки).

При поступлении – состояние тяжелое. Ребенок беспокоен, плаксив. Лихорадка – до 39⁰С. Кожа – бледно-розовая, с элементами пятнисто-папулезной сыпи по всему телу (местами – сливной сыпи); локальная эритема кожи ладоней и стоп с отеком. Отмечалась одутловатость лица; двусторонняя инъекция сосудов конъюнктивы без экссудата. Губы – алые, сухие, с вертикальными трещинами и геморрагическими корками, отмечается контактная кровоточивость губ. Слизистая оболочка полости рта гиперемирована, миндалины – без налетов. Определяется односторонний заднешейный лимфаденит слева (лимфоузел – до 1 см в диаметре). В легких аускультативно – везикулярное дыхание, частота дыхания – 28 в минуту. Сердечные тоны – громкие, ритмичные, систолический шум на верхушке и в 5 точке, частота сердечных сокращений – 136 в минуту. Живот – мягкий,

безболезненный. Печень, селезенка – не увеличены. Стул (со слов матери) – разжиженный, без патологических примесей, один раз в сутки. Мочеиспускание – свободное, безболезненное.

На основании клинической картины (фебрильная лихорадка в течение 6 суток в сочетании с хейлитом, явлениями конъюнктивита, экзантемой, эритемой кожи ладоней и стоп с отеком), лабораторных данных (лейкоцитоз, повышение СОЭ и СРБ) и отсутствия эффекта от антибактериального лечения – у ребенка верифицирован диагноз «СК». С целью диагностики поражений сердечно-сосудистой системы выполнена Д-ЭхоКГ (выявлено открытое овальное окно, фальш-хорда в полости левого желудочка, минимальная регургитация на трикуспидальном клапане и клапане легочной артерии, поражения коронарных артерий не наблюдалось). Назначены лекарственные средства на основе ВВИГ (2 г/кг в виде единой непрерывной инфузии) и ацетилсалициловой кислоты (30 мг/кг/сут в 4 приема – на период лихорадки, с последующим переходом на дозу 5 мг/кг/сут в один прием).

На фоне проводимого лечения состояние стабилизировалось, температура снизилась до субфебрильной (нормализовалась в течение 48 часов), ребенок стал более активным, улучшился аппетит. Сыпь угасла в течение 2 суток, явления конъюнктивита – в течение 3 суток. С 10-х суток отмечалось околоногтевое шелушение кожи пальцев верхних конечностей, с 20-х суток – кожи пальцев нижних конечностей. В ОАК: тромбоцитоз ($541 \times 10^9/\text{л}$, зафиксирован на 11-е сутки), длительно сохранялась повышенная СОЭ (максимум – 65 мм/ч на 2-е сутки после введения ВВИГ, с постепенным снижением до 39 мм/ч на 25-е сутки от начала заболевания). Поражения коронарных артерий за период наблюдения зафиксировано не было.

Ребенок выписан домой на 26-е сутки от начала заболевания в удовлетворительном состоянии. Рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 5 мг/кг/сут до 8 недель, наблюдение врача-детского кардиоревматолога, контроль ОАК, ЭКГ, Д-ЭхоКГ в динамике.

Фото пациента №1

(собственное наблюдение авторов, добровольное письменное предварительное информированное согласие в соответствии с действующим законодательством на выполнение и публикацию фото в научно-образовательных целях от законных представителей ребенка получено)

ОСТРАЯ СТАДИЯ



Фото 1. Эритема губ с трещинами
(на 6-е сутки заболевания)



Фото 2. Экзантема
(на 6-е сутки заболевания)



Фото 3. Эритема кожи ладони с отеком
(на 6-е сутки заболевания)



Фото 4. Эритема кожи стопы с отеком
(на 6-е сутки заболевания)

ПОДОСТРАЯ СТАДИЯ

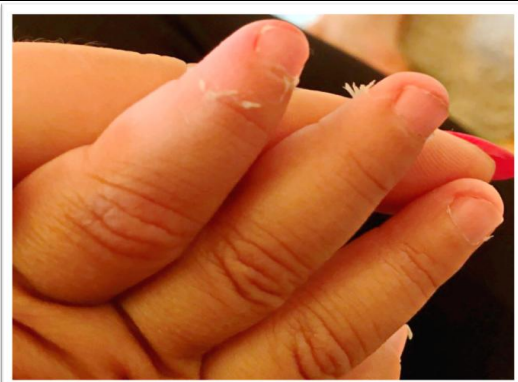


Фото 5. Околоногтевое шелушение
кожи пальцев верхних конечностей
(на 10-е сутки заболевания)

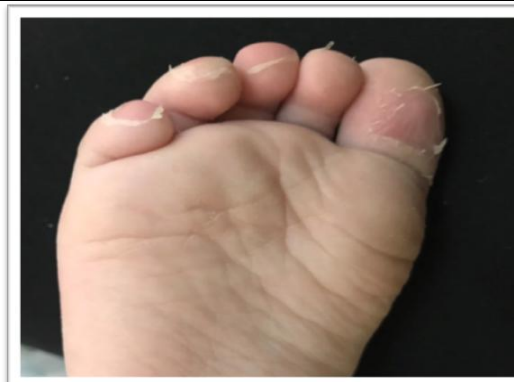


Фото 6. Околоногтевое шелушение
кожи пальцев нижних конечностей
(на 20-е сутки заболевания)

Клинический случай № 2. Девочка М., 3 года 11 месяцев, поступила в УЗ «МОДКБ» на 3-е сутки от начала заболевания с жалобами на лихорадку до 39,6⁰С, отделяемое из носа, кашель, боль в области шеи справа. Из анамнеза: заболела остро – с лихорадки до фебрильных цифр, насморка, кашля; амбулаторно получала парацетамол, ибупрофен, инозин пранобекс, растительный сироп от кашля, амброксол (состояние – без динамики).

При поступлении – состояние средней степени тяжести, активна. Кожные покровы – чистые, розовые. Границы зева – не ярко гиперемированы, язык чистый. В верхней трети шеи справа пальпируется болезненное, плотное образование, размером 2,5х3 см, не спаянное с окружающими тканями. В легких аускультативно – дыхание проводится с обеих сторон, без хрипов, частота дыхания – 20 в минуту. Сердечные тоны – громкие, ритмичные, частота сердечных сокращений – 112 ударов в минуту. Живот – мягкий, безболезненный при пальпации, печень, селезенка – не увеличены. Стул – 1 раз в сутки, оформлен, мочеиспускание – не нарушено.

В приемном отделении осмотрена врачом-педиатром, врачом-оториноларингологом, врачом-челюстно-лицевым хирургом. Выполнен ОАК (лейкоциты – 19,5х10⁹/л, гемоглобин – 130 г/л, тромбоциты – 356х10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы – 4%, сегментоядерные нейтрофилы – 72%, лимфоциты – 16%, моноциты – 7%, эозинофилы – 1%, СОЭ – 41 мм/ч). Установлен диагноз «острая респираторная инфекция, острый лимфаденит шеи справа». Назначено инфузионное, антибактериальное (цефтриаксон), симптоматическое (ибупрофен, амброксол, сложные капли в нос, компресс с раствором димексида на область шеи) лечение. К вечеру манифестировала необильная мелкопятнистая экзантема на коже внутренней поверхности бедер (расценена как аллергическая реакция); угасла на следующее утро.

В последующие дни, несмотря на лечение, сохранялась фебрильная лихорадка, катаральные явления, отмечались периодические боли в животе, беспокойство ребенка, а также нарастание лейкоцитоза (19,5-22,8х10⁹/л) и СОЭ (41-45-47 мм/ч) в ОАК. В БАК определялось увеличение уровня СРБ (64 мг/л), гиперферментемия (АЛТ – 272 Ед/л, АСТ – 132 Ед/л, ЛДГ – 695 Ед/л). Выполнены: рентгенография органов грудной клетки (интерстициальные изменения), УЗИ органов брюшной полости (гепатомегалия, реактивные изменения сосудистых структур печени, пиелозктазия справа) и лимфоузлов шеи (эхопризнаки лимфаденита справа размером 28х12х24 мм), исследование крови на маркеры гепатитов, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр (отрицательно). К 3-м суткам лечения (6-е сутки от начала заболевания) присоединилась гиперемия конъюнктив, что позволило, в сочетании с описанным выше симптомокомплексом и отсутствием эффекта от проводимого лечения, верифицировать СК.

Назначено введение ВВИГ в дозе 2 г/кг в виде единой непрерывной инфузии в сочетании с приемом внутрь ацетилсалициловой кислоты (30 мг/кг/сут в 4 приема, с последующим снижением дозы до 4 мг/кг/сут). После окончания инфузии ВВИГ в течение 24 часов лихорадка купировалась,

улучшилось самочувствие, наметилась тенденция к уменьшению лимфаденита. На 7-е сутки заболевания на фоне введения ВВИГ присоединились явления хейлита (гиперемия, сухость губ) и глоссита. Вместе с тем, изменений периферических отделов конечностей (отек, эритема, шелушение кожи) не отмечалось. При проведении Д-ЭхоКГ в динамике (на 7, 9, 13-е сутки) изменений со стороны коронарных артерий не выявлено, отмечено наличие фальш-хорды левого желудочка и минимальной регургитации на трикуспидальном, митральном и легочной артерии клапанах. На 9-е сутки заболевания зафиксирован тромбоцитоз ($536 \times 10^9/\text{л}$) с максимальным нарастанием к 15-м суткам ($770 \times 10^9/\text{л}$).

Ребенок выписан на 24-е сутки от начала заболевания в удовлетворительном состоянии; на момент выписки лабораторные показатели нормализовались. Рекомендован прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 4 мг/кг/сут до 8 недель, наблюдение врача-кардиолога, контроль ОАК, ЭКГ, Д-ЭхоКГ в динамике.

Представленный клинический случай демонстрирует некоторые особенности СК, затрудняющие диагностику заболевания: одновременное возникновение, а также отсутствие всех основных диагностических симптомов и их кратковременность, наличие неспецифических симптомов (катаральные явления, боли в животе). Так, экзантема, возникшая на 4-е сутки заболевания, была кратковременна и первоначально расценена как аллергическая реакция, также отсутствовали изменения периферических отделов конечностей, а выявленная гиперферментемия уводила диагностический поиск в сторону диагноза «гепатит». Вместе с тем, своевременная верификация СК и применение ВВИГ в сочетании с ацетилсалициловой кислотой позволили быстро купировать симптомы и предупредить образование коронарных аневризм.

ТЕСТЫ ДЛЯ ПРОВЕРКИ УРОВНЯ ЗНАНИЙ

1. Назовите основные диагностические критерии СК:

- а «малиновый» («клубничный») язык
- б артралгии
- в эритема ладоней и подошв
- г жидкий стул
- д фебрильная лихорадка свыше 5 суток
- е двусторонняя инъекция сосудов конъюнктивы и склер
- ж шейная лимфаденопатия
- з полиморфная сыпь

2. СК чаще встречается:

- а у детей до 5 лет
- б у подростков
- в у взрослых
- г у мальчиков
- д у девочек

3. Для СК не характерны:

- а гнойный конъюнктивит
- б гнойный фарингит
- в деструктивный полиартрит
- г петехиальная сыпь
- д скарлатиноподобная сыпь

4. Для подострой стадии СК характерны:

- а фебрильная лихорадка
- б шелушение пальцев рук и ног
- в тромбоцитопения
- г тромбоцитоз
- д артериит коронарных артерий

5. Какие изменения в ОАК характерны для СК:

- а лейкоцитоз
- б лейкопения
- в анемия
- г СОЭ ≥ 40 мм/ч
- д тромбоцитопения
- е тромбоцитоз (после 7-го дня заболевания)

6. Какие осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы могут наблюдаться при СК:

- а миокардит
- б аневризмы коронарных артерий
- в перикардит
- г пункты а, б
- д вальвулит

7. Какие лекарственные препараты используются для стартового лечения СК:

- а антибиотики
- б ВВИГ
- в цитостатики
- г ацетилсалициловая кислота
- д ибупрофен

8. Вероятность резистентности к лечению СК препаратами на основе ВВИГ наиболее вероятна при наличии следующих факторов:

- а возраст младше 1 года
- б возраст старше 5 лет
- в повышенный уровень АСТ
- г нормальный уровень СРБ
- д тромбоцитопения
- е тромбоцитоз

Ответы на тесты:

1. а, в, д, е, ж, з
2. а, г
3. а, б, в, г
4. б, г, д
5. а, в, г, е
6. а, б, в, д
7. б, г
8. а, в, д

Учебное издание

Галашевская Алла Александровна
Голобородько Николай Владимирович
Почкайло Алексей Сергеевич
Лазарчик Игорь Викторович

СИНДРОМ КАВАСАКИ И МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 14.11.2022. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 4,38. Уч.- изд. л. 3,54. Тираж 50 экз. Заказ 1.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра педиатрии

**СИНДРОМ КАВАСАКИ И
МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ**

Минск, БелМАПО
2023

