

Грынчак В.П.¹, Батын Г.М.², Сукало А.В.²

¹ Городская детская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Hrynchak V.¹, Batsian G.², Sukalo A.²

¹ City Children's Infectious Clinical Hospital, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Актуальные вопросы болезни (синдрома) Кавасаки у детей

Actual Issues of the Kawasaki Disease (Syndrome) in Children

Резюме

В статье представлены современные сведения о болезни (синдроме) Кавасаки у детей. Проведен анализ доступных литературных данных об этиологии, патогенезе, эпидемиологии, диагностике, клинических признаках, принципах терапии и динамического наблюдения за пациентами с данной патологией. Особое внимание уделено генетическим факторам, предрасполагающим к болезни Кавасаки. Представлена клиническая картина болезни с подробным описанием основных и дополнительных симптомов. Освещены проблемы развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде формирования аневризм и тромбозов коронарных сосудов в связи с поздней постановкой диагноза и неадекватной терапией. Изучен эффект от внутривенного введения иммуноглобулина в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

Ключевые слова: болезнь Кавасаки, синдром Кавасаки, дети, диагностика, генетические маркеры, длительная лихорадка, поражение сердца, коронарит, аневризма, лечение, внутривенные иммуноглобулины, ацетилсалициловая кислота, динамическое наблюдение.

Abstract

The article provides modern information about the Kawasaki disease (syndrome) in children. The analysis of available literature data on the etiology, pathogenesis, epidemiology, diagnosis, clinical signs, and principles of therapy and dynamic monitoring of patients with this pathology is carried out. Particular attention is paid to genetic factors that predispose to Kawasaki disease. The clinical picture of the disease is presented with a detailed description of the main and additional symptoms. The problems of the development of complications from the cardiovascular system in the form of aneurysms and thrombosis of the coronary vessels in connection with the late diagnosis and lack of adequate therapy are raised. The effect of intravenous administration of immunoglobulin in combination with acetylsalicylic acid is studied.

Keywords: Kawasaki disease, Kawasaki syndrome, children, diagnosis, genetic markers, prolonged fever, heart damage, coronaritis, aneurysm, treatment, intravenous immunoglobulins, acetylsalicylic acid, dynamic observation.

Болезнь Kawasaki (БК) – остро протекающее системное заболевание с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита преимущественно средних и мелких артерий, сопровождающееся лихорадкой, изменениями слизистой оболочки, кожи, лимфатических узлов, поражением коронарных и других висцеральных артерий. Несмотря на то, что клиническая картина и течение болезни напоминает инфекционный процесс, ее относят к системным васкулитам на основании морфологических изменений [1–3].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) X пересмотра БК кодируется как M30.3 Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (Kawasaki) [1].

В 2006 г. Европейским обществом детских ревматологов (Paediatric Rheumatology European Society, PReS) и Европейской лигой по проблемам ревматизма (European League against Rheumatism, EULAR) принята классификация васкулитов у детей, согласно которой БК относится к васкулитам преимущественно средних сосудов [4].

БК впервые была описана в 1961 г. японским педиатром Т. Кавасаки, который наблюдал пациента с длительной лихорадкой неизвестной этиологии, увеличенными шейными лимфатическими узлами, трещинами губ с небольшой кровоточивостью, инъекцией конъюнктив, экзантемой, гиперемией и отеком ладоней и подошв, позже – шелушением кожи конечностей. В 1962 г. Кавасаки сообщил о шести пациентах с подобной клинической картиной. В качестве предварительного диагноза выступали: многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса – Джонсона или ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА). К моменту первого описания в литературе с 1961 по 1967 г. Т. Кавасаки наблюдал 50 случаев этого заболевания [5, 6].

В 1974 г. сообщение о болезни «слизисто-кожный лимфонулярный синдром» впервые появилось в журнале *Pediatrics*. В нем указывалось, что кроме длительной лихорадки и экзантемы, болезнь характеризуется риском внезапной смерти (1–2% пациентов) вследствие коронарита, сопровождающегося аневризмами и тромбоэмболическим синдромом. В последующем появилось сообщение о слизисто-кожном лимфонулярном синдроме в разных странах – чаще под названием «синдром Кавасаки» [7, 8].

Первые клинические наблюдения БК в России описали Г.Д. Дорофеева, Н.Г. Зернов, Л.В. Брегель и соавт. в 1982 г., а наиболее полные обзоры литературы в России принадлежат Г.А. Лыскиной и Ю.М. Белозеру [1].

В настоящее время более чем в 60 странах мира у детей диагностируются случаи данного заболевания [9]. В США и Японии БК считается ведущей причиной приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний сердца у детей [10].

Согласно эпидемиологическим данным, прослеживается сезонность заболеваемости БК. Так, в Японии отмечают сезонные пики в январе и в летние месяцы, в США – зимой и ранней весной. Болеют дети преимущественно в возрасте от нескольких недель до 5 лет. Соотношение мальчиков и девочек – 1,3–1,7 : 1 [6, 11, 12].

В Японии БК встречается чаще, чем в других странах, около 1% детей до 5-летнего возраста болеют этой болезнью. По данным Национальных эпидемиологических исследований, которые проводятся в Японии каждые два года, заболеваемость возрастает: если в 1995 г. в Японии на 100 000 детей в возрасте до 5 лет приходилось 102,6 случая, а в 2008 – 218,6 случая, то к 2010 г. заболеваемость достигла 239,6 на 100 000 [13, 14]. В США заболеваемость составляет 9–19, на Тайване – 69, в Великобритании – 8 на 100 000 детского населения [15–17].

БК признан ведущей причиной приобретенных заболеваний сердца у детей в развитых странах – 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. В настоящее время возрастает число взрослых с поражением коронарных артерий в результате БК, перенесенной в детском возрасте, которые госпитализируются по поводу острого инфаркта миокарда [18].

Этиология БК окончательно не установлена, однако предполагается, что существует неидентифицированный инфекционный возбудитель, который действует как триггер и провоцирует развитие иммунного васкулита с особой тропностью к коронарным артериям.

В патогенезе заболевания большую роль играет иммунное воспаление с отложением иммунных комплексов в пораженных органах и развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Инфекционный антиген активирует клеточное звено иммунитета с преобладанием Th-1 типа иммунного ответа с вовлечением цитокинов, инфильтрацией сосудистой стенки Т-лимфоцитами и макрофагами [19–21].

Наличие сезонности, цикличности течения, эпидемических вспышек, а также характер клинических симптомов позволяют предположить инфекционную природу заболевания, но до настоящего времени подтвердить данное предположение не удалось. В качестве возможных причинных агентов рассматривались многие микроорганизмы: кандиды, рикетсии, спирохеты, ретровирусы, вирус Эпштейна – Барр, парвовирус В19 и др. Однако эти агенты в тканях сердца и коронарных артерий у погибших пациентов выделены не были [1, 22–26].

Существует гипотеза о возможной связи БК с воздействием суперантигена токсин-продуцирующих стрептококков и стафилококков. Значительное присутствие IgA-секретирующих плазматических клеток в респираторном тракте, напоминающее таковое при вирусных респираторных инфекциях, позволяет предположить, что дыхательные пути являются входными воротами для этиологического агента или агентов. Предполагают, что обнаруженные у пациентов с БК включения в апикальной части клеток цилиндрического эпителия, выстилающего верхние дыхательные пути, являются РНК-содержащими вирусами [27].

В разгар пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) итальянские ученые обнаружили 30-кратный рост заболеваемости БК у детей, переболевших COVID-19. Установлены увеличение среднего возраста больных детей и рост тяжелых форм болезни после начала пандемии. Высказывается гипотеза о предполагаемой взаимосвязи между COVID-19 и БК [28, 29].

Не исключено, что БК вызывается распространенными инфекционными агентами с развитием клинической картины заболевания только у лиц, имеющих генетическую предрасположенность. Обнаружены генетические маркеры заболевания у лиц азиатского происхождения и у европейцев. Есть данные, что генетическая цепочка, вовлеченная в формирование предрасположенности к БК, включает кальцинейрин / NFAT (nuclear factor of activated T cells) и TGF β (transforming growth factor- β). Выявили полиморфизм в генах транспортера простагландина, ABCC4 (ATP-binding cassette sub-family C member 4). В Японии иммунологическим маркером заболевания является антиген HLA-BW22 [30].

Доказательства наличия генетического компонента, отвечающего за восприимчивость к БК, включают результаты наблюдений за ростом заболеваемости среди японских детей и среди детей японского происхождения, проживающих за пределами Японии; увеличением заболеваемости среди родственников пациентов с БК. Есть данные, что полиморфизм по крайней мере шести генов связан с заболеванием. Исследования семейных связей и исследования генома с последующей оценкой полученных результатов предполагают мононуклеотидный полиморфизм в генах или участках генов: Fc γ R2a, каспаза 3 (caspase 3 (CASP3)), человеческий лейкоцитарный антиген II класса (human leukocyte antigen class II), В-клеточная лимфоидная киназа (B-cell lymphoid kinase (BLK)), инозитол 1,4,5-трифосфат киназа-С (inositol 1,4,5-trisphosphate kinase-C (ITPKC)) и CD40. Варианты генов в сигнальном пути трансформирующего фактора роста- β (transforming growth factor (TGF)- β (TGF β 2, TGF β R2, and SMAD3)) были связаны с повышенным риском образования аневризмы у пациентов европейского происхождения и определялись методом исследования случай – контроль и тестом неравновесной передачи аллелей, который оценивает передачу вероятных аллелей риска от гетерозиготных родителей их пораженному потомству [3].

В результате проведенного в Японии исследования (Genome-wide association studies) была идентифицирована детерминанта человеческого лейкоцитарного антигена, которая повлияла на восприимчивость к БК среди детей японского и тайваньского происхождения, но не среди детей европейского происхождения. Эти результаты свидетельствуют о том, что восприимчивость к БК и исход болезни, включая формирование аневризмы и ответа на внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ), зависят от вариантов в нескольких разных генах и сигнальных путях. Полиморфизм генов, вероятно, отличается у разных популяций, что при прогнозировании предполагает существенные различия в частоте аллелей, которые объясняют увеличение заболеваемости среди азиатской популяции. Уточнение генетических факторов, предрасполагающих к БК, позволило провести клинические испытания использования циклоспорина для прерывания пути кальциневрина-НФАТ (nuclear factor of activated T cells-NFAT), статинов – для блокирования последующих эффектов сигнального пути TGF- β на формирование миофибробластов и матриксной секреции металлопротеиназы [3]. Результаты исследований репликаций в независимых когортах генов, связанных с восприимчивостью к БК, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Гены, связанные с восприимчивостью к БК, с репликацией в независимых когортах

Table 1
Genes associated with susceptibility to KD with replication in independent cohorts

Ген	Хромосомная локализация	Генетический метод	Обследуемая популяция	Потенциальное значение
FCGR2A	1q23	Исследования ассоциации генома	Европейцы Тайванцы Корейцы Китайцы (ханьцы)	Низко аффинный рецептор к Fc-фрагменту IgG; аллели риска имеют более низкий аффинитет
CASP3	4q34-35	Анализ сцепления; исследование гена-кандидата	Японцы Тайванцы Корейцы Китайцы Евроамериканцы	Опосредует апоптоз иммунных клеток и кардиомиоцитов; аллель риска замедляет транскрипцию гена
HLA class II	6p21.3	Исследования ассоциации генома	Японцы Тайванцы Корейцы	Ген активации для иммунных клеток; презентация антигена
BLK	8p23-22	Исследования ассоциации генома	Японцы Тайванцы Корейцы	Трансдукция сигнала рецепторов В-клеток
IPTKC	19q13.2	Анализ сцепления; тест неравновесной передачи аллелей	Японцы Тайванцы Корейцы Китайцы Евроамериканцы	Отрицательная регуляция сигнального пути кальциневрина-НФАТ; аллели риска повышают сигнализацию
CD40	20q12-13.2	Исследования ассоциации генома	Японцы Тайванцы Корейцы	Аллели риска ассоциированы с повышением трансляции

Примечания: FCGR2A – Fcγ-рецептор, CASP3 – каспаза-3, B-cell lymphoid kinase – В-клеточная лимфоидная киназа, ИТРКС – инозитол 1,4,5-трифосфат киназа-С.

Клиническая картина БК характеризуется циклическим течением и имеет три стадии:

1. Острая фебрильная стадия длится 1–2 недели (иногда месяц), характеризуется лихорадкой и симптомами острого воспаления (инъецированность конъюнктив, эритема слизистой оболочки полости рта, эритема и отеки кистей и стоп, сыпь, шейная лимфаденопатия), миокардитом, выпотом в полость перикарда.
2. Подострая стадия – 3–5 недель. Для нее характерно разрешение лихорадки, персистенция инъецированности конъюнктивы, шелушение пальцев рук и ног, тромбоцитоз, артериит коронарных артерий, повышение риска внезапной смерти.
3. Стадия выздоровления – через 6–10 недель с момента начала болезни, когда все клинические симптомы заболевания разрешаются, длится до нормализации СОЭ [1].

В настоящее время отсутствуют специфические методы диагностики БК. Диагноз ставится на основании классических признаков болезни:

- сыпь, которая появляется в первые несколько дней болезни и угасает через 1 неделю; сыпь чаще диффузная, полиморфная – макулопапулезная, уртикарная, скарлатино- или даже кореподобная без везикул или корочек;

- изменение слизистых оболочек, особенно ротовой полости и дыхательных путей; сухие в трещинах губы; «клубничный» язык, гиперемия губ и ротоглотки;
- изменение кожи кистей, стоп (в т. ч. плотный отек, покраснение ладоней и подошв, часто – яркая эритема над мелкими суставами кистей и стоп) в ранней фазе, а также генерализованное или локализованное шелушение в паховых областях и на подушечках пальцев рук и ног на 14–21-й день от начала заболевания;
- изменение со стороны глаз – двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, без слезотечения и изъязвления роговицы; при осмотре в проходящем свете может быть выявлен передний увеит;
- увеличение размеров лимфоузлов, особенно шейных, чаще возникает одиночный болезненный узел диаметром более 1,5 см.

Основными клиническими критериями постановки диагноза БК является лихорадка длительностью минимум 5 дней и наличие хотя бы четырех из приведенных выше пяти признаков [2, 31, 32]. Если в ходе инструментального исследования у пациента выявлено поражение коронарных артерий, для постановки диагноза БК достаточно трех клинических признаков [6].

Кроме вышеуказанных симптомов могут встречаться другие признаки болезни со стороны следующих органов и систем [1, 2, 6, 31, 32]:

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

Помимо классического течения болезни может диагностироваться «неполная форма» БК, которая проявляется лихорадкой, не отвечающей на лечение антибиотиками, сыпью, анемией, нейтрофильным

лейкоцитозом, стерильной лейкоцитурией, поражением сердца, редко – отеком и гиперемией кистей и стоп, конъюнктивитом, поражением слизистой и лимфоузлов [20, 33].

Описаны случаи неполной формы БК, при которой выявлялись изменения стенок и диаметра коронарных артерий на ЭхоКГ, что делало весьма вероятным диагноз БК. Эти изменения и развивающиеся позже аневризмы коронарных артерий – почти патогномичный признак БК, поскольку аневризмы артерий, не связанные с БК, встречаются у детей не часто (в аорте – при ее коарктации, во внутричерепных сосудах – при синдроме Марфана, а также при бактериальных эмболах артерий, узелковом полиартериите или аортоартериите, имеющих иную клиническую картину) [2, 34].

Отдельного внимания заслуживают нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые являются наиболее важными и прогностически значимыми проявлениями БК, а также влияют на длительность и исход болезни.

Поражение сердца отмечается на второй неделе заболевания и проявляется симптомами миокардита, перикардита. Характерны следующие изменения на электрокардиографии (ЭКГ): снижение вольтажа зубца R, депрессия интервала S-T и зубца T, удлинение интервала Q-T или P-Q. На ЭхоКГ – перикардальный выпот, изменения в миокарде. У части пациентов со второй по восьмую неделю болезни могут возникнуть коронариты и аневризмы коронарных артерий, выявляемые на доплерокардиографии и контрастной ангиографии [10, 35, 36].

Дифференциальный диагноз БК следует проводить со следующими заболеваниями – вирусная инфекция (чаще ВЭБ, аденовирус, энтеровирус, корь), стафилококковые и стрептококковые токсин-опосредованные заболевания (скарлатина, синдром токсического шока), псевдотуберкулез, мультиформная эритема, сепсис, пиелонефрит, дебют ЮРА, аллергосептический синдром, узелковый полиартериит, риккетсиозы, лептоспироз [1, 32].

Основным методом лечения является внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ) в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Лечение, начатое в первые 10 дней заболевания, снижает риск развития аневризм коронарных артерий до 5%, тогда как без лечения аневризмы развиваются у 15–25% пациентов [2, 20, 21].

При установленном диагнозе ВВИГ-терапию проводят в дозе 1–2 г/кг массы тела в виде однократной длительной внутривенной инфузии. Ацетилсалициловую кислоту назначают в суточной дозе от 30–50 мг/кг до 80–120 мг/кг/массы до снижения температуры тела и в дозе 3–5 мг/кг/сутки на протяжении от 6 недель до 12 месяцев.

При рефрактерности проводимой терапии можно использовать пульс-терапию глюкокортикостероидами (ГКС). Применение ГКС в виде монотерапии не эффективно. Глюкокортикоиды показаны пациентам, не отвечающим на повторное (2-кратное) введение иммуноглобулина (с персистирующей или рецидивирующей лихорадкой, признаками острого воспаления). Наиболее часто используемый режим терапии стероидами включает в себя внутривенное введение метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг массы тела в течение 2–3 часов 1 раз в день в

течение 2–3 сут. [37]. S. Ogata и соавт. в своей публикации отметили, что пульс-терапия ГКС может быть более эффективна для уменьшения продолжительности лихорадки у пациентов с БК, резистентных к терапии иммуноглобулином, чем повторные введения иммуноглобулина. Пульс-терапия глюкокортикоидами может быть столь же эффективной, как и повторные инфузии иммуноглобулина для предотвращения развития аномалий коронарных артерий [38].

В настоящее время изучается эффективность использования инфликсимаба (ингибитор фактора некроза опухоли- α), циклофосфамида, циклоспорина, метотрексата, метилпреднизолона [39–41].

Несмотря на существующие клинические рекомендации, изучение отечественных и зарубежных литературных источников показало отсутствие единого протокола антикоагулянтной терапии при осложненных формах болезни Kawasaki и рекомендаций о последовательности применения антикоагулянтных препаратов в случае их неэффективности.

Исходы заболевания БК [1, 2, 21, 32, 37]:

1. Большинство пациентов выздоравливают через 6–10 недель.
2. Летальность составляет 0,1–0,5%. Смерть наступает на 3–6-й неделе болезни из-за сердечной аритмии, разрыва коронарной аневризмы, острой сердечной недостаточности или инфаркта миокарда (ИМ). Внезапная смерть от ИМ может наступать даже много лет спустя не только у детей, но и у взрослых и связана с аневризмами и стенозами коронарных артерий. Многие случаи фатального и нефатального ИМ у молодых лиц связывают с «пропущенной» в детстве БК. Так, по данным аортокоронарной ангиографии, 5% взрослых моложе 40 лет с ишемией миокарда в Сан-Диего (Калифорния) имели коронарную патологию, связанную с поздними осложнениями БК.
3. Рецидив (2,5–3%) – развивается в течение 12 месяцев, чаще у детей до 3 лет и у тех, кто имел коронарные изменения.

Тактика динамического наблюдения пациентов, перенесших БК, определяется степенью поражения коронарных артерий и риском развития ишемии миокарда. Предложены методические рекомендации, основанные на выводах Американской ассоциации кардиологов, Японской ассоциации кровообращения и Ассоциации детских кардиологов России, согласно которым выделяют пять групп по уровню риска коронарных осложнений – в зависимости от выраженности поражения коронарных артерий [1, 3, 14].

Принципы ведения пациентов с аномалиями коронарных артерий при болезни Kawasaki различаются в зависимости от степени тяжести патологии. Согласно классификации Американской ассоциации сердца, такие пациенты делятся на 5 групп в зависимости от Z-оценки (Z-score) и морфологии поражения коронарной артерии (табл. 2) [31].

В Республике Беларусь официальной статистики заболеваемости нет, хотя за последнее десятилетие зарегистрировано более 70 случаев БК у детей. Авторами, занимающимися данной проблемой, предложены схемы лечения и диспансерного наблюдения за пациентами с этой патологией [42, 43].

Таблица 2

Стратификация риска при БК (по данным Американской ассоциации сердца)

Table 2
Risk stratification in KD (according to the American Heart Association)

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

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БК является относительно редкой патологией. Проблема диагностики заболевания у детей является актуальной как в Республике Беларусь, так и в ряде развитых стран. На сегодняшний день отсутствуют достоверные данные об этиологии, специфические методы диагностики заболевания, а также не выработаны единые принципы терапии и диспансерного наблюдения за пациентами с данной нозологией.

Считается, что причиной развития БК выступают инфекционные агенты, которые запускают патологический процесс у лиц с генетической предрасположенностью. В результате развивается деструктивно-пролиферативный васкулит, который чаще поражает детей младшего возраста. Клиническая картина БК схожа с рядом инфекционных и соматических заболеваний, что объясняет сложности ее своевременной диагностики.

Для понимания механизмов развития синдрома Кавасаки наряду с общеклиническими и иммунологическими исследованиями предлагается проведение генетического обследования пациентов с БК с целью выявления генетических маркеров заболевания. Определение генетически обусловленных факторов риска может быть полезным при идентификации пациентов, угрожаемых по развитию патологии коронарных артерий.

Основой терапии пациентов с БК является внутривенное введение иммуноглобулина в сочетании с ацетилсалициловой кислотой. Своевременно начатое лечение влияет на исход болезни и частоту возникновения осложнений в виде аневризм и тромбозов коронарных сосудов.

Несмотря на то, что болезнь Кавасаки известна давно, многие вопросы остаются недостаточно изученными. Это объясняет интерес научного общества к данной проблеме и показывает необходимость проведения дальнейших исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Lyskina G. (2011) Klinika, diagnostika i lechenie sindroma Kawasaki. Klinicheskie rekomendacii [Clinic, diagnosis and treatment of Kawasaki syndrome. Clinical recommendations]. *All-Russian Public Organization Association of Children's Cardiologists of Russia*, pp. 1–57.
2. Baranov A. (2017) Obzor klinicheskikh rekomendacij po bolezni/sindromu Kawasaki [Overview of clinical recommendations of the Kawasaki disease / syndrome]. *Pediatric pharmacology*, vol. 14, no 2, pp. 87–99.
3. McCrindle B.W. (2017) Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation*, vol. 135, no 17, pp. e927–e999.
4. Ozen S. (2006) EULAR/PRReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*, vol. 65, no 7, pp. 936–941.
5. Kawasaki T. (1967) Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Alerugi*, vol. 16, pp. 178–222.
6. Dolbnja S. (2015) Sindrom Kawasaki u detej (obzor literatury i demonstracija klinicheskogo slučaja) [Kawasaki syndrome in children (literature review and clinical case demonstration)]. *Bulletin of a young scientist*, vol. 3, pp. 53–59.
7. Lyskina G. (2002) Sistemnye vaskulity [Systemic vasculitis]. *Detskaja revmatologija: ruk. dlja vrachej* [Children's rheumatology: guide for doctors], Moscow: Medicine, pp. 221–270.
8. Lyskina G. (2008) Slizisto-kozhnyj limfonoduljarnyj sindrom (sindrom Kawasaki). Diagnostika i lechenie [Mucocutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki syndrome). Diagnosis and treatment]. *Jetiologija, patogenez. Klinicheskaja kartina. Porazhenie serdečno-sosudistoj sistemy. Instrumentalnaja diagnostika. Diagnost, differencial'nyj diagnost. Metody lechenija, prognoz. Sobstvennye nabljudenija* [Etiology, pathogenesis. The clinical picture. Failure of the cardiovascular system. Instrumental diagnostics. Diagnosis, differential diagnosis. Methods of treatment, prognosis. Our own observations], Moscow: Vidar-M, pp. 3–56.
9. Uehara R., Belay E.D. (2012) Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe and the United States. *J Epidemiol*, vol. 22, no 2, pp. 79–85.
10. Leontieva A. (2014) Porazhenie serdca i koronarnykh arterij pri sindrome Kawasaki [Damage to the heart and coronary arteries in Kawasaki syndrome]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, vol. 6, pp. 25–31.
11. Lyskina G. (2004) Problemy zabolevanij soedinitel'noj tkani u detej [Problems of connective tissue diseases in children]. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*, vol. 83, no 2, pp. 46–52.
12. Lyskina G., Shirinskaja O. (2013) Klinicheskaja kartina, diagnostika i lechenie sindroma Kawasaki: izvestnye fakty i nereshonnyje problemy [The clinical picture, diagnosis and treatment of Kawasaki syndrome: known facts and unsolved problems]. *Questions of modern pediatrics*, vol. 12, no 1, pp. 63–73.
13. Orenstein J.M. (2013) Three links vasculopathic process Characterize Kawasaki Disease: a light and transmission electron microscopic study. *National Institutes of health*, vol. 7, pp. 1–24.
14. Abstracts of the 10th International Kawasaki Disease Symposium, Kyoto, Japan, February 7–10, 2012 (2012) *Pediatr Int*, vol. 54, suppl. 1, pp. 38–142.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Kawasaki Disease. Available at: <http://www.cdc.gov/kawasaki>.
16. Huang W.C. (2009) Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003–2006. *Pediatrics*, vol. 123, no 3, pp. e401–e405.

17. Harnden A. (2009) Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J*, vol. 28, iss. 1, pp. 21–24.
18. Newburger J.W. (2004) Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*, vol. 114, pp. 1708–1733.
19. Batjan G., Sukalo A., Hrynchak V. (2019) Bolezn' Kawasaki u detej: vos'miletnij opyt lechenija i dispansernogo nabljudenija [Kawasaki disease in children: eight years of experience in treatment and follow-up]. *Clinical Infectology and Parasitology*, vol. 8, no 4, pp. 614–622.
20. Tamrazova O., Tebenkov A., Tebenkova T. (2013) Bolezn' Kawasaki: sovremennij vzgljad na jetiologiju i patogenezu, klinicheskie nabljudenija, taktika vedenija bol'nyh [Kawasaki disease: a modern view of the etiology and pathogenesis, clinical observations, management tactics]. *Consilium medicum: pediatrics*, vol. 3, pp. 85–89.
21. Lyskina G. (2009) Klinika i diagnostika slizisto-kozhnogo limfonoduljarnogo sindroma (sindroma Kawasaki) [Clinic and diagnosis of mucocutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki syndrome)]. *Doctor.Ru*, vol. 1, no 45, pp. 13–18.
22. Kafetzis D.A. (2001) Lack of association between Kawasaki syndrome and infection with Rickettsia conorii, Rickettsia typhi, Coxiella burnetii or Ehrlichia phagocytophila group. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 20, pp. 703–706.
23. Leung D.Y. (1987) Immunologic abnormalities in Kawasaki syndrome. *Prog Clin Biol Res*, vol. 250, pp. 159–165.
24. Benseler S.M. (2005) Infections and Kawasaki disease: implications for coronary artery outcome. *Pediatrics*, vol. 116, pp. e760–e766.
25. Meissner H.C., Leung D.Y. (2000) Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, vol. 9, pp. 91–94.
26. Kikuta H., Matsumoto S., Osato T. (1991) Kawasaki disease and Epstein-Barr virus. *Acta Paediatr Jpn.*, vol. 33, pp. 765–770.
27. Rowley A.H. (2011) Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a "new" virus associated with Kawasaki disease. *J Infect Dis.*, vol. 203, pp. 1021–1030.
28. Verdoni L. (2020) An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*, vol. 395, iss. 102396, pp. 1771–1778.
29. Alizargar J. (2020) The novel coronavirus (COVID-19) and the risk of Kawasaki disease in children. *J Formos Med Assoc.* doi: 10.1016/j.jfma.2020.05.030
30. Makino N. (2015) Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011–2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*, vol. 25, iss. 3, pp. 239–245.
31. Gedike G., Hotama P.D., Hajnking B. (2010) Bolezn' Kawasaki – novye dannye [Kawasaki disease – new data]. *Questions of modern pediatrics*, vol. 9, no 1, pp. 104–115.
32. Vatutin N., Iofe E. (2019) Bolezn' kawasaki [Kawasaki disease]. *Bulletin of emergency and reconstructive surgery*, vol. 4, no 2, pp. 16–22.
33. Rowley A.H. (1987) Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. *J Pediatr*, vol. 110, iss. 3, pp. 409–413.
34. Papadodima S.A. (2009) Atypical Kawasaki disease presenting with symptoms from the genitourinary system: an autopsy report. *J Trop Pediatr*, vol. 55, iss. 1, pp. 55–57.
35. McCrindle B.W. (2017) Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation*, vol. 135, iss. 17, pp. 927–999.
36. Suda K. (2011) Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms: a single-institution experience. *Circulation*, vol. 123, iss. 17, pp. 1836–1842.
37. Newburger J.W. (2004) Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A Statement for Health Professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*, vol. 114, pp. 1708–1733.
38. Ogata S. (2009) The strategy of immune globulin resistant Kawasaki disease: A comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J. Cardiol*, vol. 53, pp. 15–19.
39. Kanamitsu K. (2016) Verification of risk scores to predict intravenous immunoglobulin resistance in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr. Int*, vol. 58, iss. 2, pp. 146–151.
40. Nakagama Y. (2016) Fever pattern and C-reactive protein predict response to rescue therapy in Kawasaki disease. *Pediatr. Int*, vol. 58, iss. 3, pp. 180–184.
41. Saneeyemehri S., Baker K., So T.Y. (2015) Overview of pharmacological treatment options for pediatric patients with refractory Kawasaki disease. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther*, vol. 3, pp. 163–177.
42. Batjan G.M. (2012) Dispansernyj jetap nabljudenija pacientov s bolezn'ju Kawasaki [Dispensary phase of monitoring patients with Kawasaki disease]. Available at: <https://www.bsmu.by/files/fa50fbb12ec3c2855bd866e2f54a0847/> (accessed June 1, 2020).
43. Batjan G., Buldyk E. (2012) Ispolzovanie vnutrivennyh immunoglobulinov pri bolezn' Kawasaki u detej [The use of intravenous immunoglobulins in Kawasaki disease in children]. Available at: <https://www.bsmu.by/files/c9a663a4d7cbd4ee60f59b4539f92bb4/> (accessed June 1, 2020).

Поступила/Received: 17.12.2020

Контакты/Contacts: velis@tut.by, galina_batsian@rambler.ru