

Клинические рекомендации

Слизисто-кожный лимфонулярный синдром [Кавасаки] (синдром/болезнь Кавасаки) у детей

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **M30.3**

Возрастная группа: дети

Год утверждения (частота пересмотра): **20_ (пересмотр каждые 3года)**

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Оглавление

Ключевые слова	4
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	13
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	15
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	15
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	22
2.1 Жалобы и анамнез	25
2.2 Физикальное обследование	25
2.3 Лабораторные диагностические исследования	25
2.4 Инструментальные диагностические исследования	35
2.5 Иные диагностические исследования.....	39
2.5.1. Дифференциальная диагностика.....	39
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	40
3.1 Консервативное лечение.....	40
3.2 Хирургическое лечение	52
4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации.....	56
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	56
5.1 Профилактика	56
5.2 Ведение пациентов	56
5.4 Мониторинг пациентов с СК.....	58
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	59
7.1 Осложнения.....	59
7.2 Исходы и прогноз	60
Критерии оценки качества медицинской помощи	61
Список литературы.....	62
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	67
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	68
Приложение А3.Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	71
Примеры диагнозов.....	71
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	72
Приложение Б1. Алгоритмы поиска неполного СК [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young;	

Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999].....	73
Приложение В. Информация для пациентов	74
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	76
Приложение Г1. Оценка рисков и рекомендации по длительному ведению детей с СК.....	76

Ключевые слова

- Аневризмы сосудов
- Артериит
- Болезнь Кавасаки
- Васкулит
- Внутривенный иммуноглобулин
- Дети
- Инфаркт миокарда
- Коронариит
- Коронарные артерии
- Лимфодулярный синдром
- Синдром Кавасаки
- Системное заболевание
- Слизисто-кожный лимфодулярный синдром
- Стенозы сосудов

Список сокращений

- АКШ - аорто-коронарное шунтирование
- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- АЧТВ - Активированное частичное тромбопластиновое время
- БГСА - β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*)
- ВВИГ - внутривенный иммуноглобулин человека
- ГКС - глюкокортикостероиды
- ИМП - инфекции мочевых путей
- КТ - компьютерная томография
- МНО - международное нормализованное отношение
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- ПКТ - прокальцитонин
- СК - Синдром Кавасаки
- СОЭ - Скорость оседания эритроцитов
- СРБ - С-реактивный белок
- ФК - функциональный класс
- ФНО-альфа - Фактор некроза опухоли-альфа
- ХСН - хроническая сердечная недостаточность
- ЭКГ - электрокардиография
- ЭхоКГ - эхокардиографическое исследование
- АНА - American Heart Association (Американская Ассоциация Кардиологов)
- ААР - American Academy of Pediatrics (Американская Академия Педиатрии)
- EULAR - European League against Rheumatism (Европейская лига по проблемам ревматизма)
- PReS - Paediatric Rheumatology European Society (Европейское общество детских ревматологов)
- American College of Rheumatology (ACR) – Американская коллегия ревматологов

Термины и определения

Новые и узконаправленные термины в данных клинических рекомендациях не используются.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группе заболеваний или состояний)

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

Синдром Кавасаки (СК), являясь распространенным первичным синдромом васкулита, поражающим детей (наряду с IgA – ассоциированным васкулитом – синдромом Шенлейна -Геноха), должен обязательно рассматриваться в качестве причины фебрильной лихорадки у ребенка. При несвоевременной диагностике и/или несвоевременном, неадекватном лечении синдрома Кавасаки возможно развитие аневризм и стенозов коронарных артерий. В отчете Американской кардиологической ассоциации (АНА, 2017 г) отмечено, что пропущенный или не диагностированный своевременно СК мог являться причиной инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома у взрослых лиц молодого возраста (до 40 лет). Так, при ангиографических исследованиях, проведенных с целью уточнения причины возможной ишемии миокарда, 6,7% пациентов моложе 40 лет были выявлены изменения, соответствующие предшествующему СК [McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999].

Таким образом, на сегодняшний день СК является основной причиной всех приобретенных заболеваний сердца у детей в развитых странах [McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999, Rizk

SR, El Said G, Daniels LB, Burns JC, El Said H, Sorour KA, Gharib S, Gordon JB. Acute myocardial ischemia in adults secondary to missed Kawasaki disease in childhood. *Am J Cardiol.* 2015;115(4):423–427].

Установлена сильная связь между развитием коронарных аневризм и младшим возрастом пациентов – от 19% пациентов в возрасте до 6 мес до 73% среди младенцев в возрасте до 1 года имеют коронарную дилатацию [Grasa CD, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Carazo-Gallego B, Aracil-Santos J, Anton J, Lirola MJ, Mercader B, Villalobos E, Bustillo M, Giralt G, Rocandio B, Escribano LM, Domínguez-Rodríguez S, Calvo C. Kawasaki disease in children younger than 6 months of age: characteristics of a Spanish cohort. *Eur J Pediatr.* 2022 Feb;181(2):589-598. doi: 10.1007; Mossberg M, Mohammad AJ, Kahn F, Segelmark M, Kahn R. High risk of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Apr 6;60(4):1910-1914. doi: 10.1093/rheumatology/keaa512. PMID: 33150451; PMCID: PMC802399; Fabi M, Andreozzi L, Frabboni I, Dormi A, Corinaldesi E, Lami F, Cicero C, Tchana B, Francavilla R, Sprocati M, Bigucci B, Balsamo C, Valin PS, Di Fazzio G, Iughetti L, Valletta E, Marchetti F, Donti A, Lanari M. Non-coronary cardiac events, younger age, and IVIG unresponsiveness increase the risk for coronary aneurysms in Italian children with Kawasaki disease. *Clin Rheumatol.* 2021 Apr;40(4):1507-1514. doi: 10.1007/s10067-020-05331-w. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32936425]

Изменения коронарных артерий, представляющие собой фактор риска летального исхода и инфаркта миокарда в молодом возрасте, у подавляющего большинства пациентов можно предупредить при условии своевременного начатого (до 10 дня заболевания) лечения большими дозами ВВИГ в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология СК окончательно не установлена. Предполагается многофакторный процесс, включающий воздействие ряда инфекционных агентов, у генетически восприимчивого организма. На предрасположенность к СК и на исходы заболевания, включая восприимчивость к терапии ВВИГ, влияют генетические вариации, задействованные в иммунологическом процессе. При исследовании семейных взаимосвязей и геномных ассоциаций были выявлены однонуклеотидные полиморфизмы в генах или участках генов. Имеются данные о 6 генетических локусах, связанных с этим заболеванием. Например, ген *ITPKC* расположенный на хромосоме 19q13.2, действует как негативный регулятор активации Т-клеток через сигнальный

путь, опосредованный Ca^{2+} /ядерный фактор активированных Т-клеток (NFAT). Полагают, что при возникновении патологических нуклеотидных последовательностей в данном гене нарушается негативная регуляция пролиферации Т-клеток. Также выявлено, что аллель С может способствовать иммунной гиперреактивности при СК. Полиморфизм ИТРКС может приводить к повышенной активации Т-клеток путем повышения экспрессии интерлейкина 2. Это, в свою очередь, может привести также более продолжительной экспансии провоспалительных Т-клеток во время острой фазы, что может является фактором, предрасполагающим к развитию СК и усиливающим тяжесть заболевания. В этом же исследовании аллель *itpks_3* С был сверхэкспрессирован у японцев с положительным семейным анамнезом болезни СК [Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ИТРКС functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet.* 2008 Jan;40(1):35-42; Kuo HC, Yang KD, Juo SH, et al. ИТРКС single nucleotide polymorphism associated with the Kawasaki disease in a Taiwanese population. *PLoS One.* 2011 Apr 14;6(4):e17370]. Помимо того, что *ИТРКС* является предполагаемым фактором развития СК, он связан с повышенным риском аневризм коронарных артерий. Полногеномные исследования ассоциаций выявили другие локусы потенциальной восприимчивости к СК, включая функциональный полиморфизм в гене рецептора IgG (*FCGR2A*) [Tsai FJ, Lee YC, Chang JS, et al. Identification of novel susceptibility Loci for kawasaki disease in a Han chinese population by a genome-wide association study. *PLoS One.* 2011 Feb 4;6(2):e16853; Kim JJ, Hong YM, Sohn S, et al; Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium. A genome-wide association analysis reveals 1p31 and 2p13.3 as susceptibility loci for Kawasaki disease. *Hum Genet.* 2011 May;129(5):487-95; Lee YC, Kuo HC, Chang JS, et al; Taiwan Pediatric ID Alliance, Chen YT, Tsai FJ, Wu JY. Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis. *Nat Genet.* 2012 Mar 25;44(5):522-5], в гене каспазы 3 (*CASP3*), которая задействована в пути активации индуцированной гибели клетки (Activation Induced Cell Death (AICD)), клеточного апоптоза [Onouchi, Y, Ozaki, K, Burns, JC, et al. Common variants in *CASP3* confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet.* 2010;19:2898–2906].

Однонуклеотидный полиморфизм В-лимфоцитарной киназы (*BLK*) также был выделен в патогенезе СК по данным исследований в японской, тайваньской, корейской и азиатской популяции [Onouchi, Y, Ozaki, K, Burns, JC, et al; Japan Kawasaki Disease Genome Consortium; US Kawasaki Disease Genetics Consortium. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet.* 2012;44:517–521; Lin KH, Chang SS, Yu CW, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the

diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015; 5(4):e006703]. *BLK* - это тирозинкиназа, преимущественно экспрессируемая на В-клетках и участвующая в передаче сигнала, пролиферации и дифференциации В-клеток [Salgado AP, Ashouri N, Berry EK, Sun X, Jain S, Burns JC, et al. High risk of coronary artery aneurysms in infants younger than 6 months of age with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2017;185:112–6] Кроме того, данный белок участвует в механизме обеспечения иммунной толерантности В-лимфоцитов, Поэтому нарушение данной функции может привести к аутореактивному ответу организма, увеличивая риск аутоиммунных заболеваний [Tretter T, Ross AE, Dordai DI, Desiderio S. Mimicry of pre-B cell receptor signaling by activation of the tyrosine kinase Blk. *J Exp Med*. 2003;198(12):1863-1873 Di D, Ye Q, Wu X, et al. Polymorphisms of BLK are associated with renal disorder in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of human genetics*. 2020;65(8):675-681].

Проведенное корейским генетическим консорциумом по СК исследование, выявило отсутствие ассоциации полиморфизма в генах, кодирующих BLK и FCGR2A у пациентов с СК старше 5 лет. В то время как полиморфизм в гене, кодирующий BLK (rs6993775), связан с СК во всех подгруппах заболевания, полиморфизм гена FCGR2A (rs1801274) связан с СК в основном у мальчиков в возрасте до 1 года [Di D, Ye Q, Wu X, et al. Polymorphisms of BLK are associated with renal disorder in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of human genetics*. 2020;65(8):675-681]

Кроме того, обсуждаются другие генетические факторы, связанные с развитием коронарных поражений при СК (Таблица 1) [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Onouchi, Y, Ozaki, K, Burns, JC, et al. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet*. 2010;19:2898–2906; Onouchi, Y, Ozaki, K, Burns, JC, et al; Japan Kawasaki Disease Genome Consortium; US Kawasaki Disease Genetics Consortium. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet*. 2012;44:517–521]. Генетическая предрасположенность может варьировать между этническими популяциями, что объясняет высокую заболеваемость СК среди азиатского населения.

Таблица 1 Гены, влияющие на предрасположенность к СК [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999]

Ген	Локация в хромосоме	Валидированные популяции	Потенциальное значение
<i>FCGR2A</i>	1q23	Европа, Тайвань, Корея, Китай	Низкое сродство рецептора Fc IgG; аллель риска имеет более низкую аффинность связывания
<i>CASP3</i>	4q34-35	Япония, Китай, Тайвань, Корея, Европа, Америка	Опосредует апоптоз иммунных клеток и кардиомиоцитов; аллель риска снижает транскрипцию гена
<i>HLA class II</i>	6p21.3	Япония, Тайвань, Корея	Маркер активации иммунных клеток; презентации антигена
<i>BLK</i>	8p23-22	Япония, Тайвань, Корея	Передача сигнала рецептора В-клеток
<i>IPTKC</i>	19q13.2	Япония, Китай, Тайвань, Корея, Европа, Америка	Негативный регулятор сигнального пути кальциневрин- NFAT; аллель риска увеличивает сигнал
<i>CD40</i>	20q12-13.2	Япония, Тайвань, Корея	Аллель иска связана с повышенной трансляцией

Доминирующая в настоящее время теория патофизиологии СК заключается в производстве аутоантител во время острого иммунного ответа на ранее перенесенные респираторные инфекции, такие как аденовирус, риновирус, парвовирус В19, бокавирус и другие вирусы, а также на бактериальные инфекции [Nigro G, Zerbini M, Krzysztofiak A, et al. Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease. Lancet. 1994 May 21;343(8908):1260-1; Catalano-Pons C, Giraud C, Rozenberg F, et al. Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease. Clin Microbiol Infect. 2007 Dec;13(12):1220-2; Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a "new" virus associated with Kawasaki disease. J Infect Dis. 2011 Apr 1;203(7):1021-30; Tang Y, Yan W, Sun L, et

al. Kawasaki disease associated with *Mycoplasma pneumoniae*. Ital J Pediatr. 2016 Sep 8;42(1):83]. Проникая в эпителий верхних дыхательных путей, инфекционный агент играет роль триггера СК. Цитоплазматические тельца-включения в мерцательном эпителии дыхательных путей у пациентов с СК содержат РНК, что может активировать врожденный и адаптивный иммунитет хозяина и запускать иммуноопосредованный процесс, ведущий к поражению коронарных артерий и, реже, других сосудов. Плазматические клетки, продуцирующие олигоклональные антитела IgA, обнаруживаются в артериях и дыхательных путях детей с СК. Активируется врожденный иммунитет, в результате чего повышается циркуляция нейтрофилов, усиливается экспрессия и высвобождение провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-6, TNF- α , происходит активация эндотелиальных клеток. Провоспалительный цитокин IL-17, продуцируемый Th17 значительно повышается при СК, стимулирует моноциты и фибробласты к выработке провоспалительных цитокинов и усиливает процесс воспаления [Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. Nat Rev Rheumatol. 2021 Oct 29;1–18; Sim BK, Park H, Kim JJ, Yun SW, Yu JJ, Yoon KL, Lee KY, Kil HR, Kim GB, Han MK, Song MS, Lee HD, Ha KS, Sohn S, Hong YM, Jang GY, Lee JK. Assessment of the Clinical Heterogeneity of Kawasaki Disease Using Genetic Variants of BLK and FCGR2A. Korean Circ J. 2019 Jan;49(1):99-108]. При этом пропорции Т-регуляторных клеток нарушаются. Дисбаланс этих двух систем приводит к нарушению регуляции иммунитета. Увеличение регуляторных Т-клеток после введения ВВИГ связано с хорошим клиническим ответом на терапию и купированием лихорадки.

Несмотря на то, что повреждение коронарных артерий приводит к наиболее характерным клиническим исходам для СК, системное воспаление в период острой фазы процесса происходит в артериях среднего калибра других органов и тканей, в том числе печени, легких, желудочно-кишечного тракта, мозговых оболочек, сердца, мочевыводящих путей, поджелудочной железы и лимфатических узлов.

Модель поражения артерий при СК включает три патологических процесса:

1) *некротизирующий артериит*, развивающийся в результате активации нейтрофилов в острую фазу болезни. Активированные нейтрофилы при СК высвобождают активные формы кислорода, что приводит к эндотелиальному клеточному повреждению. Нейтрофильные внеклеточные ловушки вовлечены в процесс патогенеза СК и повышают риск развития тромбозов. Некротизирующий артериит, начинаясь от эндотелия коронарных артерий и других артерий среднего калибра, распространяется

кнаружи (к адвентиции), в тяжелых случаях приводит к деструкции всех слоев стенки, образованию аневризм и может приводить к разрыву аневризм.

2) *подострый/хронический васкулит*, характеризующийся инфильтрацией стенки сосудов лимфоцитами, плазматическими клетками (особенно продуцирующими IgA), эозинофилами и макрофагами. Данный процесс начинается в острую фазу болезни, у ряда пациентов продолжается в последующие несколько месяцев и лет.

3) *миофибробластная пролиферация (luminal myofibroblastic proliferation)* характеризующаяся трансформацией гладкомышечных клеток меди в миофибробласты, которые постепенно мигрируют в интиму, активно пролиферируют и продуцируют экстрацеллюлярный матрикс. Этот процесс может приводить к значительному утолщению интимы и быть причиной прогрессирующего артериального стеноза и ишемического поражения сердца. [Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One* 2012;7:e38998].

Незначительно поврежденные, расширенные артерии могут вернуться в нормальное состояние, но крупные аневризмы коронарных артерий ≥ 8 мм в диаметре или z-score ≥ 10 не разрешаются со временем. Разрыв таких аневризм случается редко, однако высок риск формирования тромбов, их кальцификации и ишемического поражения сердечной мышцы [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Zhang Liwen, Huang Zhiying, Xue Mei et al. Increased Numbers of Circulating Th22 and Th17 Cells in Patients with Kawasaki Disease, 29 September 2021].

.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

СК описан впервые Т.Кawasaki в 1967 г. в Японии. Там, как и в странах Азии, данная патология встречается наиболее часто, что подтверждает генетическую предрасположенность. В Японии заболеваемость среди детей младше 5 лет составляет 215 на 100 тыс. детского населения в год по данным на 2007 и 2008 год [Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of

the 2007-2008 nationwide survey. *J Epidemiol.* 2010;20(4):302-7]. В последнее время в Японии отмечен рост заболеваемости СК до 243,1 и 330,2 в 2011 и 2015 годах соответственно [Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol.* 2015;25(3):239-45]. Что примечательно, в европейских странах показатели заболеваемости значительно ниже: в Италии – 17,6 (2013 год), Испании – 8 (2014 год), Германии – 7,2 (2012 год), Нидерландах– 5,8 (2012 год) случаев на 100 000 детей младше 5 лет в год [J.M. Orenstein, S.T. Shulman, L.M. Fox, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study *PLoS One*, 7 (2012), p. e38998; Cimaz R, Fanti E, Mauro A, Voller F, Rusconi F. Epidemiology of Kawasaki disease in Italy: surveillance from national hospitalization records. *Eur J Pediatr.* 2017;176:1061-5; Sánchez-Manubens J, Antón J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernandez J, Kawasaki Disease in Catalonia Working Group Incidence, epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Catalonia, Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(3 Suppl 97):S139-44; Jakob A, Whelan J, Kordecki M, Berner R, Stiller B, Arnold R, et al. Kawasaki disease in Germany: a prospective, population-based study adjusted for underreporting. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:129-34; Tacke CE, Breunis WB, Pereira RR, Breur JM, Kuipers IM, Kuijpers TW. Five years of Kawasaki disease in the Netherlands: a national surveillance study. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:793-7] В США по данным CDC общая ежегодная заболеваемость СК оценивается в 20 на 100 000 детского населения в год [Holman RC, Belay ED, Christensen KY, et al. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jun;29(6):483-8].

В России СК диагностируется все чаще, однако нередко в поздние сроки, вследствие чего лечение назначается несвоевременно и не всегда адекватно [Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. рекомендации по диагностике и лечению. М. Союз педиатров России;2011: 208с; Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. ВИДАР, М. 2008. 140 с]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Иркутской области с 2005 по 2009 г, средний уровень заболеваемости составил 2,7 на 100 тыс. детей от 0–17 лет и 6,6 среди детей младше 5 лет, при этом авторы признают, что эти цифры могут быть заниженными [Брегель ЛВ, Субботин ВМ, Солдатова ТА, и др. Эпидемиологические особенности болезни Кавасаки в Иркутской области. Результаты многолетних наблюдений. *Педиатрия* 2011; т.90;№5:49-53].

Мальчики болеют чаще девочек [Huang WC, Huang LM, Chang IS, et al; Kawasaki Disease Research Group. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. Pediatrics. 2009 Mar;123(3):e401-5; Son MB, Gauvreau K, Ma L, et al. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. Pediatrics. 2009 Jul;124(1):1-8; Du ZD, Zhao D, Du J, et al; Beijing Kawasaki Research Group. Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004. Pediatr Infect Dis J. 2007 May;26(5):449-51]. 80-90% случаев СК приходится на возраст младше 5 лет [Huang WC, Huang LM, Chang IS, et al; Kawasaki Disease Research Group. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. Pediatrics. 2009 Mar;123(3):e401-5; Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: from the nationwide incidence survey in 1991 and 1992. Pediatrics. 1995 Apr;95(4):475-9. PMID: 7700743], однако относительно редко встречается у детей младше 6 месяцев (примерно 10% от госпитализаций с СК в США) [Holman RC, Belay ED, Christensen KY, et al. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. Pediatr Infect Dis J. 2010 Jun;29(6):483-8]. В Японии сообщается о 10-кратном повышении риска СК при наличии диагноза у сиблингов, и вдвое повышенном риске при наличии СК у родителей в анамнезе [Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. Acta Paediatr. 2001 Jan;90(1):40-4; Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. Acta Paediatr. 2003 Jun;92(6):694-7].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

M30.3 – Слизисто-кожный лимфодулярный синдром [Кавасаки]

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Европейским обществом детских ревматологов (Paediatric Rheumatology European Society - PReS) и Европейской лигой по проблемам ревматизма (European League against Rheumatism - EULAR) в 2006 г. принята следующая классификация васкулитов у детей: [Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, Kawasaki T, Lindsley C, Petty RE, Prieur AM, Ravelli A, Woo P. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis. 2006 Jul;65(7):936-941].

I. Васкулиты преимущественно крупных сосудов

- Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит)

II. Васкулиты преимущественно средних сосудов

- Узелковый полиартериит у детей
- Кожный полиартериит
- *Болезнь Kawasaki*

III. Васкулиты преимущественно мелких сосудов

Гранулематозные:

- Гранулематоз Вегенера
- Синдром Чарджа–Стросса

Негранулематозные:

- Микроскопический полиангиит
- Пурпура Шенлейна–Геноха
- Гипокомплементемический уртикарный васкулит

IV. Другие васкулиты

- Болезнь Бехчета
- Вторичные васкулиты при инфекциях (в том числе узелковый полиартериит, ассоциированный с гепатитом В), опухолях и лекарственных, включая васкулит гиперчувствительности
- Васкулиты, ассоциированные с болезнями соединительной ткани
- Изолированные васкулиты центральной нервной системы
- Синдром Когана
- Неклассифицируемые васкулиты

Сердечно-сосудистые нарушения, возникающие вследствие СК, классифицируют в соответствии с размерами аневризм и тяжестью проявлений сердечно-сосудистых нарушений [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean J Pediatr*. 2019 Aug;62(8):292-296; de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1998; 133:254–258.; JCS Joint Working Group.

Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008): digest version. Circ J. 2010; 74:1989–2020]

А. Классификация размеров аневризм коронарных артерий в острой фазе (<30 дней от начала болезни) (внутренний диаметр коронарной артерии следует оценивать с помощью Z-score, измеренного с помощью эхокардиографии):

мелкие аневризмы или дилатация (sAN) $+2.5 \leq Z\text{-score} < +5$;

- *аневризмы среднего размера (mAN) $+5.0 \leq Z\text{-score} < +10.0$ (аневризмы с внутренним диаметром от >4 мм до <8 мм);*

÷

- *гигантские аневризмы (gAN) $+10.0 \leq Z\text{-score}$ (аневризмы с внутренним диаметром ≥ 8 мм)*

В. В соответствии со степенью тяжести проявлений сердечно-сосудистых нарушений при СК выделяют группы от I до V.

Определение группы тяжести через 1 месяц от начала болезни - на основании данных электрокардиографии (Эхо-КГ) и селективной ангиографии или других методов:

I. Нет дилатаций коронарных артерий: пациенты без дилатаций коронарных артерий, в том числе, в острую фазу болезни;

II. Транзиторная дилатация коронарных артерий в острую фазу болезни: пациенты со слабовыраженными и транзиторными дилатациями, исчезающими, как правило, в течение 30 дней от их появления;

III. Регресс аневризм: пациенты, у которых аневризмы или дилатация коронарных артерий сохраняются на 30 день после их появления, но полностью исчезают в течение первого года, причем изменения коронарных артерий не удовлетворяют критериям для включения в группу А;

IV. Сохраняющиеся аневризмы коронарных артерий: пациенты у которых определяются одно-или двусторонние аневризмы коронарных артерий по данным коронарной ангиографии на втором году после острой фазы СК или позже и пациенты, у которых изменения коронарных артерий не удовлетворяют критериям для включения в группу V;

V. Стеноз коронарных артерий: пациенты со стенозом коронарных артерий, подтвержденными коронарной ангиографией:

(а) Пациенты без признаков/симптомов ишемии, подтвержденной лабораторными тестами или другими методами;

(b) Пациенты с признаками/симптомами ишемии, подтвержденными лабораторными тестами или другими методами;

Другие клинические симптомы или признаки:

- если у пациентов имеются среднетяжелые или тяжелые поражения клапанов сердца, сердечная недостаточность, тяжелая аритмия или другие сердечно-сосудистые заболевания, эти состояния должны быть учтены при оценке тяжести СК.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) [Surjit SINGH, Ankur Kumar JINDAL and Rakesh Kumar PILANIA Diagnosis of Kawasaki disease International Journal of Rheumatic Diseases 2018; 21: 36–44; Leung DY, Schlievert PM, Meissner HC. The immunopathogenesis and management of Kawasaki Syndrome. Arthritis Rheum. 1998;41:1538–47]

Клинические проявления заболевания характеризуются тремя последовательными стадиями:

Клинические проявления заболевания характеризуются тремя последовательными стадиями:

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

Наиболее характерные проявления синдрома Кавасаки представлены в табл. 2.

Таблица 2 - Стадии синдрома Кавасаки [Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г., Брегель Л.В., Субботин В.М., Бернс Д. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки. Клинические рекомендации. Всероссийская общественная организация Ассоциация детских кардиологов России. М. 2011:57с. (доступно по ссылке: <http://www.cardio-rus.ru/doc/kawasaki.pdf>)]

Стадия	Характеристика	Продолжительность
Острая фебрильная	Лихорадка и симптомы острого воспаления (инъецированность конъюнктив, эритема слизистой оболочки полости рта, эритема и отеки кистей и стоп, сыпь, шейная лимфаденопатия), миокардит, выпот в полость перикарда	1–2 нед или более до исчезновения лихорадки
Подострая	Разрешение лихорадки, возможно персистирование инъецированности конъюнктивы, шелушение пальцев рук и ног, тромбоцитоз, артериит коронарных артерий, повышение риска внезапной смерти	Со 2-3-й недели
Выздоровление	Все клинические симптомы заболевания разрешаются, стадия длится до нормализации СОЭ Глубокие поперечные борозды на ногтях (линии Бо) могут проявляться через 1-2 месяца после начала лихорадки. В период выздоровления сердечные аномалии все еще могут проследиваться	6–8 нед после начала заболевания

Классические клинические проявления СК позволяют поставить диагноз в типичных случаях уже на 3-8-й день болезни. Поздняя диагностика у отдельных детей связана с тем, что лихорадка и симптомы СК сочетаются с другими проявлениями. Так, в серии из 198 наблюдений рвота была отмечена у 44% пациентов, диарея у 26%, боли в животе у 18%, кашель у 28%, ринит у 19%, артралгии у 15% пациентов с СК. Один или более желудочно-кишечный симптом зарегистрирован у 61% пациентов, а респираторные симптомы - у 35% [Baker A.L.; Lu M.; Minich L .L. et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2009; 154(4):592-595]. В другой публикации от 2018 г при анализе 48 случаев СК были получены сопоставимые данные [Sève P, Stankovic K, Smail A, Durand DV, Marchand G, Broussolle C. Adult Kawasaki Disease: report of two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34:785–92] Описан дебют СК с холестаза с желтухой, у 5% пациентов болезнь манифестировала симптомами острого живота [Valentini P; Ausili E; Schiavino A et al. Acute cholestasis: atypical onset of Kawasaki disease. *Dig Liver Dis.* 2008; 40(7):582-4]. У 0,16% отмечался тяжелый миокардит, у 0,09% - тахикардия [Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version. JCS Joint Working Group *Circ J.* 2014;78(10):2521-62]. У некоторых детей наблюдаются признаки асептического менингита (как проявление синдрома повышенной проницаемости капилляров), при котором в спинномозговой жидкости (СМЖ) выявляют лимфоцитарный плеоцитоз 25-100 в 1 мкл, нормальные уровни глюкозы и белка, реже могут развиваться инсульты [Colomba C, La Placa S, Saporito L, et al. Intestinal Involvement in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2018; 202:186; Capillary leak syndrome and aseptic meningitis in a patient with Kawasaki disease: A case report. Zhang Y, Wan H, Du M, Deng H, Fu J, Zhang Y, Wang X, Liu R. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jun;97(23):e10716] К редким проявлениям СК также можно отнести отек яичек, гемофагоцитарный синдром, плевральный выпот [Rife, E., Gedalia, A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep* 22, 75 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00941-4>]

Нередко в дебюте СК выявляется тонзиллит, симптомы пневмонии или инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Тонзиллит или признаки острого заболевания дыхательных путей (кашель, ринит) в этих случаях вызваны интеркуррентной респираторной инфекцией, которая становится триггером СК, и поэтому симптомы острых респираторных заболеваний нередко встречаются в дебюте СК у детей [Curtis N. Kawasaki disease. *BMJ.* 1997 Aug 9;315(7104):322-3. doi: 10.1136/bmj.315.7104.322. PMID: 9270443; PMCID: PMC2127231], а стерильная

лейкоцитурия возникает при СК вследствие поражения мочевой системы в виде асептического уретрита либо буллезного цистита [McC Crindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W., Burns J.C., Bolger A.F., Gewitz M., Baker A.L., Jackson M.A., Takahashi M., Shah P.B., et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e927–e999. doi: 10.1161; Watanabe T. Pyuria in patients with Kawasaki disease. *World J. Clin. Pediatr.* 2015;4:25–29. doi: 10.5409/wjcr.v4.i2.25]. В таких случаях, особенно при неполной картине СК, лихорадку принимают за симптом бактериальной инфекции. Но сохранение температуры после назначения антибиотика ребенку с признаками ИМП или пневмонии позволяет усомниться в диагнозе. Таким образом, стартовая эмпирическая антибактериальная терапия задерживает диагностику СК не более, чем на 2-3 дня.

Изменения артерий (не только коронарных) в остром периоде имеют характер периваскулита или васкулита капилляров, артериол и венул, а также воспаления интимы артерий. преимущественно среднего калибра, реже - крупных. Однако поражение именно коронарных артерий является наиболее характерным и важным диагностическим признаком СК. Обнаружение аневризм, особенно при неполной форме СК, позволяет с высокой долей вероятности установить диагноз, однако в этом случае приходится констатировать факт несвоевременной диагностики. Поэтому необходимо стремиться к максимально ранней постановке диагноза для назначения специфической терапии с целью предотвращения развития аневризм, формирование которых происходит в сроки от первой до шестой недели от начала заболевания.

При условии ранней (в пределах первых 10 дней болезни) терапии ВВИГ риск развития повреждений коронарных артерий падает более, чем в 4-5 раз [McC Crindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г., Брегель Л.В., Субботин В.М., Бернс Д. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки. Клинические рекомендации. Всероссийская

общественная организация Ассоциация детских кардиологов России. М. 2011:57с. (доступно по ссылке: <http://www.cardio-rus.ru/doc/kawasaki.pdf>).

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

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

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

У 2,2% пациентов с СК обнаруженные с помощью ангиографии аневризмы в коронарных артериях, в подключичных, подмышечных, внутренней грудной артерии, почечной артерии, верхней брыжеечной артерии, общей подвздошной артерии, внутренней подвздошной артерии, бедренных артериях, имели гигантские размеры и множественный характер [Singh S, Gupta A, Jindal AK, Gupta A, Suri D, Rawat A, Vaidya PC, Singh M. Pulmonary presentation of Kawasaki disease-A diagnostic challenge. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Jan;53(1):103-107; K. Takahashi, T. Oharaseki, Y. Yokouchi, N. Hiruta, S. Naoe, Kawasaki disease as a systemic vasculitis in childhood. *Ann. Vasc. Dis.*3, 173–181 (2010); Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version. *JCS Joint Working Group Circ J.* 2014;78(10):2521-62]. Аневризматическое расширение периферических сосудов иногда удается пальпировать.

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

Помимо классической формы, СК может протекать как «неполная форма», чаще у детей первых месяцев жизни [Rowley AH, Gonzalez CF, Giding SS, et al. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. *J Pediatr* 1987;110 :409-13]. По наблюдениям Национального научного-практического центра здоровья детей, атипичный СК отмечается у 20% больных [Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадце М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. рекомендации по диагностике и лечению. М. Союз педиатров России;2011: 208с]. Обычно кроме лихорадки имеют место не 4, а

всего 2-3 признака: например, склерит и гиперемия кожи с припухлостью над межфаланговыми суставами кистей. Диагноз СК в этих случаях представляет трудности, иногда он становится очевидным при появлении дополнительных симптомов. Зачастую постановке диагноза помогает исключение других причин стойкой лихорадки. В отдельных случаях при неполной клинической картине СК при ЭхоКГ выявлялись изменения стенок и диаметра коронарных артерий, что делало диагноз СК весьма вероятным [Papadodima SA; Sakelliadis EI; Goutas ND; et al. Atypical kawasaki disease presenting with symptoms from the genitourinary system: an autopsy report. J. Trop Pediatr. 2009; 55(1):55-7]. Эти изменения и позже развивающиеся аневризмы коронарных артерий (АКА) - почти патогномичный признак СК, поскольку аневризмы артерий, не связанные с СК, встречаются у детей нечасто (в аорте при ее коарктации, внутричерепных сосудах при синдроме Марфана, а также при бактериальных эмболах артерий, узелковом полиартериите или аортоартериите, имеющих иную клиническую картину).

Необычно начало СК с картины заглочного абсцесса (лихорадка, болезненность при поворотах головы, тризм) с гипоэхогенным (нативная КТ плотность 20-30 ед) линзообразным, не накапливающим контраст скоплением в заглочной области на КТ. Отсутствие гноя при вскрытии припухлости на задней стенке глотки и сохранение температуры несмотря на антибактериальную терапию, легкий склерит, эффект от введения ВВИГ в дозе 2 г/кг, а также шелушение кожи ладонной поверхности пальцев позволяют подтвердить диагноз СК [Sasaki T(1), Miyata R, Hatai Y. et al. Hounsfield unit values of retropharyngeal abscess-like lesions seen in Kawasaki disease. Acta Otolaryngol. 2014;134(4):437-40].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии постановки диагноза синдрома Кавасаки [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Eid, M., Badr, A., Hamza, H., Sedky, Y. (2021). Unusual Presentation of Atypical Kawasaki Disease in a Child with Thrombocytopenia and

Spontaneous Femoral Artery Leak: A Case Report', *Pediatric Sciences Journal*, 1(2), pp. 107-110. doi: 10.21608/cupsj.2021.61910.101]:

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

1. *Изменения слизистых оболочек, особенно ротовой полости, глотки и дыхательных путей, сухие, в трещинах губы; «земляничный» /малиновый язык, гиперемия губ и ротоглотки.*

2. *Изменения кожи кистей, стоп, (в том числе 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.*

3. *Изменение со стороны глаз, прежде всего двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, без экссудата и изъязвления роговицы; при осмотре в проходящем свете может быть выявлен передний увеит.*

4. *Увеличение размеров лимфоузлов (в 50% случаев), особенно шейных, чаще одностороннее поражение, как минимум один узел диаметром более 1,5 см.*

5. *Сыпь, которая появляется в первые несколько дней болезни и угасает через неделю; сыпь чаще диффузная, полиморфная - макулопапулезная, уртикарная, подобная многоформной эритеме, скарлатиноподобная или даже кореподобная без везикул или корочек.*

*Диагноз неполного СК (атипичного СК) следует предположить в первую очередь у младенцев и детей с длительной необъяснимой лихорадкой при наличии 2-3 (менее 4-х) из перечисленных клинических признаков и соответствующих лабораторных изменений (повышенный уровень СОЭ/СРБ, повышенный уровень трансаминаз, анализ мочи с лейкоцитами с отрицательной лейкоцитарной эстеразой), а также изменениях в коронарных артериях по данным ЭхоКГ (Приложение Б Алгоритм 1 [McCrinkle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999]).*

- Синдром Кавасаки встречается значительно чаще, чем распознается
- При лихорадке 5 дней и более следует подумать об этом диагнозе

Кроме вышеуказанных, рекомендуется также при наличии следующих симптомов и признаков рассмотреть вероятность синдрома Кавасаки у ребенка [Sasaki T(1), Miyata R, Hatai Y. et al. Hounsfield unit values of retropharyngeal abscess-like lesions seen in Kawasaki disease. Acta Otolaryngol. 2014;134(4):437-40; Mark Gorelik,1 Sharon A. Chung,2 Kaveh Ardalan et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Kawasaki Disease. Arthritis & Rheumatology Vol. 74, No. 4, April 2022, pp 586–596]:

1. Сердечно-сосудистая система: аускультация (сердечный шум, ритм галопа.), изменения на ЭКГ (удлинение интервалов PR/QT аномальная Q волна, низкий вольтаж комплекса QRS, изменения сегмента ST и T-зубца, аритмии), кардиомегалия по данным обзорной рентгенограммы органов грудной клетки, ЭхоКГ (жидкость в полости перикарда, аневризмы коронарных сосудов), аневризмы периферических артерий (например, аксиллярной), загрудинные боли (стенокардия) или инфаркт миокарда

2. Желудочно-кишечный тракт: диарея, рвота, боль в животе, водянка желчного пузыря, паралитический илеус, легкая желтушность кожи, небольшое кратковременное повышение сывороточных трансаминаз.

3. Кровь: лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз (до 1-1,2 млн), ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ, гипоальбуминемия, умеренное повышение уровня АСТ, АЛТ, α 2-глобулина, небольшое снижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина, повышение

4. Моча: протеинурия, стерильная лейкоцитурия

5. Кожа: гиперемия и появление корки на месте введения БЦЖ вакцины мелкие пустулы, поперечные борозды на ногтях пальцев рук.

6. Органы дыхания: кашель, ринорея, затемнения легочных полей на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки

7. Суставы: боль, отек

8. Неврологические: плеоцитоз в цереброспинальной жидкости (с преобладанием мононуклеаров с нормальным уровнем белка и углеводов), судороги, потеря сознания, паралич лицевого нерва, паралич конечностей

Следует подчеркнуть важность выявления склерита для предположения о СК при скудности или необычности другой симптоматики. Обнаружение при

ультразвуковом исследовании расширения или, хотя бы, изменений стенок коронарных артерий, позволяет подтвердить диагноз СК при наличии лишь 2 признаков из 6.

2.1 Жалобы и анамнез

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

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

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

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

2.2 Физикальное обследование

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

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендовано детям с подозрением на СК с диагностической целью проведение Общего (клинического) анализа крови развернутого для выявления характерных лабораторных признаков, таких как лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия, повышение СОЭ [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular

Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Dec;30(12):1022-6; Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int* 2005; 47:232; Ling, X.B.; Lau, K.; Kanegaye, J.T.; Pan, Z.; Peng, S.; Ji, J.; Liu, G.; Sato, Y.; Yu, T.T.; Whitin, J.C.; et al. A diagnostic algorithm combining clinical and molecular data distinguishes Kawasaki disease from other febrile illnesses. *BMC Med*. 2011, 9, 130; Son, N.H.; Hao, T.K.; Anh, N.T.H. A Retrospective Cohort Study of Kawasaki Disease in Hue Central Hospital for 10 Years (2010–2019). *Open Access Maced. J. Med. Sci*. 2020, 8, 99–103; Satou, G.M.; Giamelli, J.; Gewitz, M.H. Kawasaki Disease. *Cardiol. Rev*. 2007, 15, 163–169; Bah, M.N.M.; Alias, E.Y.; Razak, H.; Sopian, M.H.; Foo, F.H.; Abdullah, N. Epidemiology, clinical characteristics, and immediate outcome of Kawasaki disease: A population-based study from a tropical country. *Eur. J. Pediatr*. 2021, 180, 2599–2606; Park, J.H.; Choi, H.J. Clinical implications of thrombocytosis in acute phase Kawasaki disease. *Eur. J. Pediatr*. 2021, 180, 1841–1846].

(УУР - С; УДД – 2)

Комментарий: Для СК типичен лейкоцитоз (более $15-20 \times 10^9/\text{л}$) с нейтрофилезом. На 2-й неделе может быть выявлена нормохромная нормоцитарная анемия и нарастающий тромбоцитоз (более $700 \times 10^9/\text{л}$) [Xiu-Yu S, Jia-Yu H, Qiang H, Shu-Hui D. Platelet count and erythrocyte sedimentation rate are good predictors of Kawasaki disease: ROC analysis. *J Clin Lab Anal*. (2010) 24:385–8]

Уровень тромбоцитов в среднем нормализуется к 4-6 неделе, но может задерживаться до 2-3 мес. без каких-либо клинических симптомов. Тромбоцитопения не характерна, однако в редких случаях она встречается в первые 1-2 недели болезни, и может явиться признаком ДВС-синдрома и фактором риска развития аномалий коронарных артерий. СОЭ обычно повышена и служит маркером воспалительного процесса. Однако следует помнить, что СОЭ повышается при терапии ВВИГ (иммуноглобулин человека нормальный**), и поэтому снижение СОЭ при последующем наблюдении не следует использовать для оценки ответа на терапию. Обнаружение минимального повышения СОЭ на фоне тяжелого клинического заболевания должно

стать поводом для обследования на синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [Huang, Y.-H.; Kuo, H.-C. Anemia in Kawasaki Disease: Hepsidin as a Potential Biomarker. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 820]

- Рекомендовано всем детям с подозрением на СК исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови для оценки активности воспалительного процесса [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J. 2011 Dec;30(12):1022-6; Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Pediatrics 2004;114:1708-1733].

(УУР - С; УДД - 3)

Комментарий: Для СК характерно повышение СРБ ≥ 30 мг/л. Оценку уровня СРБ следует повторять 2-3 раза в неделю до тех пор, пока показатель не ≤ 5 мг/л [Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J. 2011 Dec;30(12):1022-6;

UPTODATE Kawasaki disease: Initial treatment and prognosis
https://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-initial-treatment-and-prognosis?search=kawasaki%20disease%20in%20pediatrics&topicRef=5772&source=see_link#H9 (обзор от 09.11.2021;

Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J, Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. J Pediatr. 1984; 105:206–211,]

- Рекомендовано всем детям с подозрением на СК провести исследование уровня печеночных ферментов (Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови), Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови (ГГТ), Исследование уровня альбумина в крови, Исследование уровня общего билирубина в крови для выявления характерных для СК

лабораторных признаков и определения фазы течения заболевания [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J. 2011 Dec;30(12):1022-6; Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal liver panel in acute kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J. 2011 Feb;30(2):141-4; Rahbari-Manesh AA, Salamati P, Ghaforian S, Zekavat M. Relationship between ESR, CRP, platelet count and coronary artery disease in Kawasaki disease. Iran J Pediatr. (2005) 15:139–44; Tremoulet, A., Dutkowski, J., Sato, Y. et al. Novel data-mining approach identifies biomarkers for diagnosis of Kawasaki disease. Pediatr Res 78, 547–553 (2015)].

(УУР - С; УДЦ - 3)

Комментарий: Для СК характерно легкое или умеренное повышение сывороточных трансаминаз или ГГТ, которое наблюдается у 40-60% пациентов. Легкая гипербилирубинемия встречается у 10% [Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J. 2011 Dec;30(12):1022-6; Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal liver panel in acute kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J. 2011 Feb;30(2):141-4; Huang Z, Tan XH, Wang H, Pan B, Lv TW, Tian J. A New Diagnostic Model to Distinguish Kawasaki Disease From Other Febrile Illnesses in Chongqing: A Retrospective Study on 10,367 Patients. Front Pediatr. 2020 Nov 12;8:533759]

Гипоальбуминемия ≤ 3 г/дл также характерна для СК и связана с более тяжелым и длительным его течением [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Soleimani, G.; Bojd, S.S.; Tajik, M.; Shahri, E.S.; Rashidi, S. Paraclinical Evolutions Regarding Liver and Renal Abnormalities of Kawasaki Disease in the Southeast of Iran. J. Compr. Pediatr. 2014, 5 ; Bah, M.N.M.; Alias,

E.Y.; Razak, H.; Sopian, M.H.; Foo, F.H.; Abdullah, N. Epidemiology, clinical characteristics, and immediate outcome of Kawasaki disease: A population-based study from a tropical country. Eur. J. Pediatr. 2021, 180, 2599–2606.]

- Рекомендовано всем пациентам с длительной лихорадкой и подозрением на СК проведение Общего (клинического) анализа мочи для проведения дифференциальной диагностики и исключения бактериального воспаления мочевыводящих путей [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Shike H, Kanegaye JT, Best BM, et al. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. Pediatr Infect Dis J. 2009 May;28(5):440-3; Mammadov, G.; Liu, H.H.; Chen, W.X.; Fan, G.Z.; Li, R.X.; Liu, F.F.; Samadli, S.; Wang, J.J.; Wu, Y.F.; Luo, H.H.; et al. Hepatic dysfunction secondary to Kawasaki disease: Characteristics, etiology and predictive role in coronary artery abnormalities. Clin. Exp. Med. 2020, 20, 21–30].

(УУР - С; УДД - 5)

Комментарий: В 80% случаев у пациентов с СК обнаруживается стерильная лейкоцитурия до 10 лейкоцитов в п/з [Shike H, Kanegaye JT, Best BM, et al. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. Pediatr Infect Dis J. 2009 May;28(5):440-3]. Однако у данного исследования низкая специфичность.

- Рекомендовано пациентам с СК и подозрением на инфаркт миокарда или ишемию миокарда проводить исследования на маркеры сердечного поражения: Исследование уровня тропонинов I, T в крови и Исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови, Исследование уровня/активности изоферментов креатинкиназы в крови (Миокардиальной фракции креатинкиназы) для своевременного назначения терапии [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific

Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г., Брегель Л.В., Субботин В.М., Бернс Д. Клиника, диагностика и лечение синдрома Kawasaki. Клинические рекомендации. Всероссийская общественная организация Ассоциация детских кардиологов России. М. 2011:57с. (доступно по ссылке: <http://www.cardio-rus.ru/doc/kawasaki.pdf>; Zulian F; Falcini F; Zancan L. et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2003; 142(6):731-5; Lin KH, Chang SS, Yu CW, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015; 5(4):e006703; Lee SH, Song ES, Yoon S, Hong S, Cho HJ, Yang EM, Eom GH, Kang G, Cho YK. Usefulness of Age-Stratified N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide for Diagnosing Kawasaki Disease. *Dis Markers*. 2017;2017:6263121; Dionne A, Meloche-Dumas L, Desjardins L, Turgeon J, Saint-Cyr C, Autmizguine J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide diagnostic algorithm versus American Heart Association algorithm for Kawasaki disease. *Pediatr Int*. (2017) 59:265–70; Sato YZ, Molkara DP, Daniels LB, Tremoulet AH, Shimizu C, Kanegaye JT, et al. Cardiovascular biomarkers in acute Kawasaki disease. *Int J Cardiol*. (2013) 164:58–63]

(УУР - С; УДЦ - 5)

- Рекомендовано пациентам с тяжелым течением СК, для прогнозирования ответа на терапию ВВИГ, а также при подозрении на такие осложнения, как синдром активации макрофагов и ДВС синдром, проведение расширенного исследования коагулограммы (Исследование коагуляционного гемостаза, Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение Активированного частичного тромбопластинового времени, Исследование уровня фибриногена в крови, Определение концентрации Д-димера в крови, Определение международного нормализованного отношения (МНО), Определение активности антитромбина III в крови) с целью оценки и своевременной коррекции гемостаза [Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. рекомендации по диагностике и лечению. М. Союз педиатров России;2011: 208с ; Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114: 1708-1733; Shao S, Yang L, Liu X, et al. Predictive value of coagulation profiles for both initial and repeated immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: A prospective cohort study. *Pediatr Allergy*

Immunol. 2021 Aug;32(6):1349-1359; Sato YZ, Molkara DP, Daniels LB, Tremoulet AH, Shimizu C, Kanegaye JT, et al. Cardiovascular biomarkers in acute Kawasaki disease. Int J Cardiol. (2013) 164:58–63; Reddy M, Singh S, Rawat A, Sharma A, Suri D, Rohit MK (2016) Pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) levels in North Indian children with Kawasaki disease. Rheumatol Int 36, 551–9; Shuran Shao, Lixia Yang, Xiaoliang Liu, et al. Predictive value of coagulation profiles for both initial and repeated immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a prospective cohort study. Authorea. October 22, 2020].

(УУР - С; УДД - 5)

- Всем пациентам с подозрением на СК с дифференциально диагностической целью рекомендовано проведение тестирования на SARS-CoV-2 (Определение РНК коронавируса ТОРС (SARS-cov) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР, Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к SARS-cov для исключения возможности наличия мультисистемного воспалительного синдрома [Sharma С, Ganigara M, Galeotti C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. Nat Rev Rheumatol. 2021 Oct 29:1–18].

(УУР - С; УДД - 5)

Комментарий. *Впервые о мультисистемном воспалительном синдроме (МВС) было упомянуто в 2020 году в Великобритании. Несмотря на то, что COVID-19 у детей в целом протекает легко, впервые были описаны случаи заболевания, клинически сходные по фенотипу с СК или с синдромом токсического шока, имеющие тяжелое течение. Вскоре после этого стали появляться сообщения о тяжелом течении новой коронавирусной инфекции у детей и в других странах. Это состояние получило название мультисистемного воспалительного синдрома у детей.*

В дальнейшем было высказано предположение, что синдром является результатом аномального иммунного ответа на вирус, что имеет некоторое клиническое сходство с СК и другими подобными синдромами (например, синдромом активации макрофагов) Однако, судя по имеющимся исследованиям, МВС имеет иммунофенотип, отличный от СК [Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2020; 26:1701; Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. J Clin Invest 2020; 130:5942].

Точные механизмы, с помощью которых SARS-CoV-2 вызывает аномальный иммунный ответ, неизвестны. Считается, что патологический процесс запускается после острой фазы инфекции. Предварительные исследования показывают, что пациенты с

тяжелой формой МВС продуцируют антитела - иммуноглобулины G (IgG) с повышенной способностью активировать моноциты, имеют стойкую цитопению (в первую очередь Т-клеточную лимфопению) и усиленную активацию CD8+ Т-клеток [Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. *Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. Nat Med* 2020; 26:1701; Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. *Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. J Clin Invest* 2020; 130:5942]. Bartsch YC, Wang C, Zohar T, et al. *Humoral signatures of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children. Nat Med* 2021; 27:454.

Vella LA, Giles JR, Baxter AE, et al. *Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. Sci Immunol* 2021; 6.]

Как уже говорилось, дифференцировать МВС и СК достаточно сложно. Согласно накопленным за период эпидемии COVID-19 данным, 40-50% пациентов с МВС имели симптомы как полного так и не полного СК. Однако, между этими состояниями существуют и ключевые различия, позволяющие заподозрить МВС.

Ключевые различия между МВС и СК:

- Развитие МВС чаще всего характерно для детей старшего возраста и подростков, в то время как классический СК обычно встречается у младенцев и детей младшего возраста.
- Желудочно-кишечные симптомы (особенно боли в животе) очень распространены при МВС, в то время как при классическом СК эти симптомы менее выражены.
- Дисфункция миокарда и шок чаще встречаются при МВС по сравнению с классическим СК [Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. *Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med* 2020; 383:334]. Хотя эти симптомокомплексы могут служить признаками синдрома шока при СК.
- Воспалительные маркеры (особенно СРБ, ферритин и D-димер) чаще повышены при МВС, чем при СК, в том числе, сопровождающемся шоком [Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. *Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. JAMA* 2020; 324:259.]. Кроме того, абсолютное количество лимфоцитов и тромбоцитов, как правило, ниже при МВС по сравнению с СК [Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. *American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. Arthritis Rheumatol* 2020; 72:1791].

На сегодняшний день не совсем понятно, вовлекаются ли коронарные артерии в патологический процесс при МВС так же часто, как и при СК, хотя сообщений о возникновении коронарных аневризм/инфарктов миокарда при МВС в литературе почти нет.

Приведенные выше характеристики могут помочь врачу отличить МВС с симптомокомплексом СК от самого СК, не связанного с SARS-CoV-2, но в конечном итоге, определяющим фактором в диагностике МВС является результат тестирования на SARS-CoV-2 и эпидемиологический и инфекционный анамнез. Пациенты с положительным тестом на SARS-CoV-2 (или с контактом с человеком, зараженным COVID-19), которые также соответствуют критериям полного или неполного СК, считаются больными МВС и получают стандартное лечение СК.

Однако, по мере распространения COVID-19, отличить пациентов с МВС и симптомами СК от пациентов с истинным СК будет сложно. Количественные титры антител могут помочь провести дифференциальную диагностику [Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics* 2020; 146]. В конечном итоге, возможно, более точная характеристика различных иммунофенотипов этих синдромов может помочь клиницистам отличить один от другого [Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2020; 26:1701; Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020; 130:5942]

- Пациентам с подозрением на СК, сопровождающегося стойкой лихорадкой рекомендовано проведение Микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность для исключения бактериального сепсиса [McCrinkle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; UPTODATE Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis Author:Robert Sundel <https://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-clinical-features-and->

https://doi.org/10.1161/circ.131.suppl_2.94 Originally published June 29, 2015, Zachary Barbara, Savannah P. Ellenwood, Emily D. Loe, Joon Choi, Kathleen Ryan, Nancy Joseph, "Kawasaki Disease Complicated by Salmonella oranienburg Coinfection", Case Reports in Pediatrics, vol. 2021, Article ID 5584514, 4 pages, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5584514>].

(УУР - С; УДД - 5)

- Рекомендовано пациентам с подозрением на СК, сопровождающегося стойкой лихорадкой Исследование уровня прокальцитонина в крови для исключения тяжелой бактериальной инфекции [Liu XP, Huang YS, Kuo HC, et al. A novel nomogram model for differentiating Kawasaki disease from sepsis. Sci Rep. 2020 Aug 13;10(1):13745; UPTODATE Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis Author:Robert Sundel https://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-clinical-features-and-diagnosis?search=kawasaki%20disease%20in%20pediatrics&topicRef=6416&source=see_link#H26263419; Xu Yun-ming, Chu Yan-qiu, Wang Hong Correlation Analysis of Anti-Cardiolipin Antibody/D Dimer/C-Reactive Protein and Coronary Artery Lesions/Multiple-Organ Damage in Children With Kawasaki Disease Frontiers in Pediatrics VOLUME=9, 2021; Zachary Barbara, Savannah P. Ellenwood, Emily D. Loe, Joon Choi, Kathleen Ryan, Nancy Joseph, "Kawasaki Disease Complicated by Salmonella oranienburg Coinfection", Case Reports in Pediatrics, vol. 2021, Article ID 5584514, 4 pages, 2021. Lee NH, Choi HJ, Kim YH. Clinical usefulness of serum procalcitonin level in distinguishing between Kawasaki disease and other infections in febrile children. Korean J Pediatr. 2017;60(4):112-117. doi:10.3345/kjp.2017.60.4.112, Niu, M.M., Jiang, Q., Ruan, J.W. et al. Clinical implications of procalcitonin in Kawasaki disease: a useful candidate for differentiating from sepsis and evaluating IVIG responsiveness. Clin Exp Med 21, 633–643 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00709-9>].

(УУР - С; УДД - 5)

Рекомендовано пациентам с подозрением на СК, сопровождающегося стойкой лихорадкой, выраженной лимфаденопатией, сыпью и другими характерными клиническими проявлениями стрептококковой инфекции Бактериологическое исследование отделяемого из зева на стрептококк группы А (Streptococcus gr. А) (мазки из зева (и/или экспресс-тест) на β- гемолитический стрептококк группы А (БГСА, Streptococcus pyogenes)) для уточнения диагноза и исключения стрептококковой

инфекции [McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; UPTODATE Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis Author:Robert Sundel https://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-clinical-features-and-diagnosis?search=kawasaki%20disease%20in%20pediatrics&topicRef=6416&source=see_link#H26263419; Lee NH, Choi HJ, Kim YH. Clinical usefulness of serum procalcitonin level in distinguishing between Kawasaki disease and other infections in febrile children. Korean J Pediatr. 2017;60(4):112-117; Niu, M.M., Jiang, Q., Ruan, J.W. et al. Clinical implications of procalcitonin in Kawasaki disease: a useful candidate for differentiating from sepsis and evaluating IVIG responsiveness. Clin Exp Med 21, 633–643 (2021)], однако на сегодняшний день установлено сосуществование одновременно СК и стрептококковой инфекции у одного и того же пациента [Min DE, Kim DH, Han MY, Cha SH, Yoon KL. High antistreptolysin O titer is associated with coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease. Korean J Pediatr. 2019 Jun;62(6):235-239. doi: 10.3345/kjp.2018.06989. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30404429; PMCID: PMC6584233.].

(УУР - С; УДД - 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на СК рекомендовано проведение Эхокардиографии для оценки состояния коронарных сосудов [McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; UPTODATE Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis Author:Robert Sundel <https://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-clinical-features-and-diagnosis>

[diagnosis?search=kawasaki%20disease%20in%20pediatrics&topicRef=6416&source=see_link#H26263419](#); Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J.* 2020 Jul 22;84(8):1348-1407; de Ferranti SD, Gauvreau K, Friedman KG, Tang A, Baker AL, Fulton DR, Tremoulet AH, Burns JC, Newburger JW. Association of Initially Normal Coronary Arteries With Normal Findings on Follow-up Echocardiography in Patients With Kawasaki Disease. *JAMA Pediatr.* 2018 Dec 1;172(12):e183310 Leahy TR, Cohen E, Allen UD. Incomplete Kawasaki disease associated with complicated *Streptococcus pyogenes* pneumonia: A case report. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2012;23(3):137-139. ; Vijay Linga, Grace N. Kibuule, Montana O'Dell, Raphael Mattamal; Atypical Kawasaki Disease Secondary to *Streptococcal pyogenes*. *Pediatrics* July 2020; 146]

(УРР - С; УДД - 3)

Комментарий: *при проведении эхокардиографии пациентам с СК обычно визуализируются: жидкость в полости перикарда, аневризмы и дилатация коронарных сосудов, утолщение стенок коронарных артерий, неровные контуры.*

В некоторых случаях можно обнаружить тромбоз коронарных артерий с развитием в последующем инфаркта миокарда. При тяжелом тромбозе и окклюзии коронарных артерий могут отмечаться: нарушение глобальной и локальной систолической функции желудочков сердца вследствие ишемии миокарда, снижение насосной функции сердца и других параметров гемодинамики, приводящих к развитию недостаточности кровообращения.

*Следует отметить, что наличие тромбов в коронарных аневризмах далеко не всегда проявляется клинически. Даже крупный тромб, располагаясь пристеночно в просвете аневризмы, может не нарушать коронарный кровоток. Важно выявлять наличие таких тромбов с помощью методов визуализации, чтобы, усилив антитромботическую терапию, предотвратить увеличение размеров тромба и развитие окклюзии коронарных артерий. Окклюзия левой коронарной и передней межжелудочковой артерии почти всегда приводит к инфаркту миокарда. Окклюзия правой коронарной артерии только в 1/3 случаев приводит к инфаркту миокарда, в 2/3 случаев протекает бессимптомно вследствие быстрой реканализации и/или включения коллатерального кровообращения. [Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)--digest version. *Circ J* 2010;74:1989-2020. DOI JST.JSTAGE/circj/CJ-10-74-0903 [pii], Suzuki A., Miyagawa-Tomita S., Nakazawa M., et al. Remodeling of coronary artery lesions due to Kawasaki*

disease: comparison of arteriographic and immunohistochemical findings. Jpn Heart J 2000;41:245-56, Лыскина Г.А., Бокерия О.Л., Ширинская О.Г., Гагарина Н.В., Сатюкова А.С., Торбяк А.В., Костина Ю.О. Гигантские аневризмы коронарных артерий при синдроме Кавасаки "Кардиология", 2017, №5, с. 76-84]

- Пациентам с неосложненным течением СК без дилатаций коронарных артерий рекомендовано повторное проведение Эхокардиографии через 1-2 недели и через 4-6 недель для оценки динамики и исключения повреждений коронарных артерий [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e9991, Sabatino J, Borrelli N, Fraisse A, Herberg J, Karagadova E, Avesani M, Bucciarelli V, Josen M, Paredes J, Piccinelli E, Spada M, Krupickova S, Indolfi C, Di Salvo G. Abnormal myocardial work in children with Kawasaki disease. *Sci Rep*. 2021 Apr 12;11(1):797; An, H.S., Kim, G.B., Song, M.K. et al. The occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease based on C-reactive protein levels: a retrospective cohort study. *Pediatr Rheumatol* 19, 78 (2021); McCordle, B.W. and Cifra, B. (2018), The role of echocardiography in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*, 21: 50-55]

(УУР - С; УДЦ - 5)

- Пациентам с большими развивающимися аневризмами коронарных артерий (z -score $> 2,5$) в острую фазу болезни рекомендовано проведение Эхокардиографии не реже двух раз в неделю до тех пор, пока увеличение просвета сосуда не перестанет прогрессировать, с целью оценки динамики и своевременного выявления тромбозов [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999\$].

(УУР - С; УДЦ - 5)

Комментарий: Для своевременного выявления тромбоза коронарных артерий и коррекции антитромботической терапии пациентам с крупными аневризмами выполняется Эхокардиография дважды в неделю пока размеры продолжают увеличиваться, далее минимум 1 раз в неделю (или чаще по показаниям) в течение 45 дней, далее ежемесячно в течение 3 месяцев от начала болезни.

- Всем пациентам с подозрением на СК рекомендовано проведение электрокардиографии (Регистрация электрокардиограммы и Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных) для оценки сердечной проводимости. [McCrinkle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. Circ J. 2020 Jul 22;84(8):1348-1407; Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, Ichikawa R, Fukuhara J, Abe O, Miyashita M, Kanamaru H, Ayusawa M, Harada K. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. Circ J. 2008; 72:274–280]

(УРР – С; УДЦ - 3)

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

Диагностические возможности оценки функции левого желудочка методом speckle tracking echocardiography (спекл-трекинг эхокардиография) у детей в поздние сроки реконвалесценции СК на данный момент находятся в стадии исследования. Спекл-трекинг эхокардиография рассматривается в качестве метода мониторинга систолической дисфункции левого желудочка в том числе в условиях формирования фиброза в ткани сердца [Adler, A.C. and Kodavatiganti, R. (2016), Kawasaki disease and giant coronary artery aneurysms: the role of echocardiography from diagnosis through follow-up. Echocardiography, 33: 1245– 1250; Wang H, Tong M, Mu J,

Wu T, Ruan L. Assessment of myocardial function by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with Kawasaki disease: a mid-term follow-up study. *Coron Artery Dis.* 2021 Sep 1;32(6):500-508; Lin Z, Zheng J, Chen W, Ding T, Yu W, Xia B. Assessing left ventricular systolic function in children with a history of Kawasaki disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020 Mar 12;20(1):131].

2.5 Иные диагностические исследования

2.5.1. Дифференциальная диагностика

Проявления, сходные с СК, имеет ряд заболеваний, сопровождающихся экзантемой и изменениями суставов. Это синдромы токсического шока и «ошпаренной кожи», ювенильный ревматоидный артрит, синдром Стивенса-Джонсона, а также ряд экзантемных инфекций.

- *Шелушение кожи при кори на кистях и на стопах не наблюдается.*
- *Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр в 10-15% случаев сопровождается макуло-папулезной сыпью, но лихорадка при нем держится обычно менее недели, да и лабораторные данные помогают отличить это состояние от СК.*
- *Аденовирусная инфекция отличается выраженными проявлениями назофарингита, лихорадкой длительностью около 5 дней, при этом, такой симптом как «малиновый язык» не характерен.*
- *При скарлатине не встречается инъекция конъюнктив.*
- *Синдром Стивенса-Джонсона отличается от СК наличием последовательно трансформирующихся высыпаний: макулы – папулы – везикулы и буллы, уртикарные элементы или сливная эритема с изъязвлениями и некрозом.*
- *Системный ювенильный идиопатический артрит может дебютировать длительной (2 недели и более) гектической лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией и пятнистой розовой летучей сыпью в отсутствие артрита. О нем, как и об узелковом полиартериите, следует думать у больных с подозрением на СК, которым проведено лечение адекватной дозой ВВИГ без эффекта.*
- *Следует исключить системную патологию, мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2.*

Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2, является критической формой COVID-19. При данном синдроме развивается вирус-

индуцированный вторичный гемофагоцитарный синдром (цитокиновый шторм), проявляющийся неконтролируемой активацией иммунной системы с высвобождением провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, и маркеров воспаления (СРБ, сывороточный ферритин), что может приводить к развитию полиорганной недостаточности. Мультисистемный воспалительный синдром нередко развивается в поздние сроки болезни COVID-19. Положительный ПЦР на SARS-CoV-2 определяется не у всех пациентов, однако почти у всех можно выявить антитела к возбудителю COVID-19. Основными клиническими проявлениями мультисистемного воспалительного синдрома у детей являются персистирующая лихорадка и системное воспаление с вовлечением в патологический процесс различных органов, в связи с чем клинически сопоставим с СК [Sharma С, Ganigara М, Galeotti С, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. Nat Rev Rheumatol. 2021 Oct 29;1–18; МЗ РФ Методические рекомендации Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей, Версия 2 (03.07.2020; Li, Y., Zheng, Q., Zou, L. et al. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN-γ as biomarkers for early recognition. Pediatr Rheumatol 17, 1 (2019).)]

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

- Рекомендовано пациентам при постановке диагноза СК безотлагательное назначение инфузии иммуноглобулина человека нормального ** в высокой дозе 2 г/кг в/в однократно за 8-12 часов для снижения риска и/или выраженности повреждения коронарных артерий. Лечение подлежат как манифестные, так и «неполные» случаи, поскольку последние, по ряду наблюдений, чаще приводят к изменениям коронарных артерий [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al.

A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. N Engl J Med. 1991 Jun 6;324(23):1633-9.; Mori M, Miyamae T, Imagawa T, et al. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Mod Rheumatol. 2004;14(5):361-6; Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, et al. Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. Pediatr Int. 2007 Aug;49(4):421-6; Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4)].

(УРР – А; УДД – 1

Комментарий: *Эффект иммуноглобулина человека нормального ** проявляется в снижении температуры в течение 24-48 часов от начала введения. Если лихорадка купирована, больному оставляют поддерживающую дозу ацетилсалициловой кислоты** и повторяют эхокардиографию на 2-й и на 6-й неделе болезни.*

*Проведенные исследования свидетельствуют о том, что развитие поражений коронарных артерий зависит от дозы иммуноглобулина человека нормального ** и не зависит от дозы ацетилсалициловой кислоты** [Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г., Брегель Л.В., Субботин В.М., Бернс Д. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки. Клинические рекомендации. Всероссийская общественная организация Ассоциация детских кардиологов России. М. 2011:57с. (доступно по ссылке: <http://www.cardio-rus.ru/doc/kawasaki.pdf>; Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronal artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. J Pediatr. (1997) 131:888–93; Ito Y, Matsui T, Abe K, Honda T, Yasukawa K, Takanashi JI and Hamada H (2020) Aspirin Dose and Treatment Outcomes in Kawasaki Disease: A Historical Control Study in Japan. Front. Pediatr. 8:249].*

*Некоторые пациенты могут быть резистентны к терапии иммуноглобулином человека нормальным**, что обусловлено, как правило, их генетическими особенностями [Ogata S., Bando Y., Kimura S. et al. The strategy of additional immune globulin and steroid pulse therapy. J. Cardiol. 2009; 53: 15-19; Taniuchi S, Masuda M, Teraguchi M, et al. Polymorphism of Fc gamma RIIa may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease. J Clin Immunol. Jul 2005;25(4):309-13]*

*Вероятность резистентности ребенка к иммуноглобулину человека нормальному** (16,6% пациентов) [Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version. JCS Joint Working Group Circ J. 2014;78(10):2521-62; Nandi A, Pal P, Basu S. A comparison of serum IL6 and CRP levels*

with respect to coronary changes and treatment response in Kawasaki disease patients: a prospective study. *Rheumatol Int.* 2019;39(10):1797–801; Iwashima S, Kimura M, Ishikawa T, Ohzeki T. Importance of C-reactive protein level in predicting non-response to additional intravenous immunoglobulin treatment in children with Kawasaki disease: a retrospective study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(3):191–9; Nakagama Y, Inuzuka R, Hayashi T, Shindo T, Hirata Y, Shimizu N, et al. Fever pattern and C-reactive protein predict response to rescue therapy in Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2016;58(3):180–4].

возможна при наличии следующих факторов:

- ✓ *Возраст младше 1 года;*
- ✓ *Мужской пол; [Liu G, Wang S, Du Z. Risk Factors of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Children With Kawasaki Disease: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Front Pediatr.* 2020 Apr 21;8:187. doi: 10.3389/fped.2020.00187. PMID: 32373568; PMID: PMC7186309].*
- ✓ *Повышение СОЭ $\geq 90,5$ мм в час [Faim D, Henriques C, Brett A, Francisco A, Rodrigues F, Pires A. Kawasaki Disease: Predictors of Resistance to Intravenous Immunoglobulin and Cardiac Complications. *Arq Bras Cardiol.* 2021 Mar;116(3):485-491. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20190758. PMID: 33470332; PMID: PMC8159558.]*
- ✓ *Значительное повышение СРБ ($\geq 80-100$ мг/л);*
- ✓ *Повышенный уровень АЛТ и АСТ;*
- ✓ *Уровень тромбоцитов в общем анализе крови $\leq 300\ 000/\text{мм}^3$;*
- ✓ *Лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг;*
- ✓ *Снижение уровня натрия в сыворотке крови ≤ 133 ммоль/л*
- ✓ *Низкий уровень сывороточного альбумина.[Zahari N, Bah MNM, Sulieman MF, Choo HL. Intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease: Risk factors in children in a middle-income country. *Ann Pediatr Cardiol.* 2023 Mar-Apr;16(2):102-108. doi: 10.4103/apc.apc_159_22. Epub 2023 Aug 16. PMID: 37767168; PMID: PMC10522152].*
- ✓ *Артериальная гипертензия в дебюте СК [Hartas GA, Hashmi SS, Pham-Peyton C, Tsounias E, Bricker JT, Gupta-Malhotra M. Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2015 Mar 1;28(1):13-19. doi: 10.1089/ped.2014.0423. PMID: 25852966; PMID: PMC4365508.]*

• Рекомендовано с целью предотвращения сердечно – сосудистых осложнений незамедлительное внутривенное введение иммуноглобулина человека нормального** в дозе 2 г/кг массы тела пациенту с симптомами СК (лихорадка, признаки системного

воспаления, изменения коронарных артерий по данным эхокардиографии), который в первые 7-10 дней болезни не получил терапию ВВИГ [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Pediatrics 2004;114: 1708-1733, Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. J Pediatr. 1997; 131:888–893]

(УРР – В; УДЦ - 3)

Комментарий: *Терапия наиболее эффективна при назначении в первые 7-10 дней заболевания (наиболее оптимальный период для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений), однако после 10 дня болезни при сохранении лихорадки и признаков системного воспаления необходимость в назначении иммуноглобулина человека нормального** сохраняется.*

- Рекомендовано повторить введение иммуноглобулина человека нормального** в той же дозе пациенту с СК, в том случае, если он не отвечает на стартовую терапию ВВИГ падением температуры через 36 часов от ее начала, либо в случае возникновения обострения в течение 2 недель [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Ogata S., Bando Y., Kimura S. et al. The strategy of additional immune globulin and steroid pulse therapy. J. Cardiol. 2009; 53: 15-19; Taniuchi S, Masuda M, Teraguchi M, et al. Polymorphism of Fc gamma RIIa may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease. J Clin Immunol. Jul 2005;25(4):309-1].

(УРР-В; УДД—3)

- Не рекомендовано рутинно проводить терапию антибактериальную терапию пациентам с СК, так как она не эффективна при лечении синдрома Кавасаки [McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999].

(УРР – С; УДД - 5)

Комментарии: *в ряде случаев отсутствие эффекта от проводимой эмпирической противомикробной терапии позволяет предположить диагноз СК, особенно в нетипично протекающих случаях [Liu TN, Kuplicki AC, Ang JY. An Atypical Presentation of Kawasaki Disease and Potential Markers for Diagnosis. *Glob Pediatr Health*. 2023 Jun 15;10:2333794X231180420, McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999]. Противомикробная терапия может быть рассмотрена в случае сочетанной инфекции [Yang Y, Huang J, Yan H, Li X, Liu P, Zhou W, Zhang X, Lu X, Xiao Z. Clinical characteristics and outcomes of children with Kawasaki disease combined with sepsis in the pediatric intensive care unit. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 May 10;13:1101428].*

- Рекомендовано пациентам с установленным диагнозом СК в острой фазе назначение #Ацетилсалициловой кислоты** в дозе 30-100 мг/кг/день (max 4г/день) с противовоспалительной целью (в больших дозах) и в качестве антиагрегантного (в малых дозах) средства при отсутствии противопоказаний [McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-

Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; American Academy of Pediatrics. Kawasaki disease. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018 p.490; Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997 Dec;131(6):888-93; Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4); Zheng X, Yue P, Liu L, et al. Efficacy between low and high dose aspirin for the initial treatment of Kawasaki disease: current evidence based on a meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(5)].

(УРР – В; УДЦ - 3)

Комментарий: *в острой стадии заболевания #Ацетилсалициловая кислота** назначается в дозировке 30-100 мг/кг/сут в 4 приема (в разных странах приняты разные дозировки: в Японии 30-50 мг/кг/сут, в США – более высокие дозы: 80-100 мг/кг/сут). После прекращения лихорадки (в большинстве случаев после введения иммуноглобулина человека нормального**) через 48-72 ч дозу препарата снижают до 3-5 мг/кг/сут в один прием и продолжают до нормализации уровня маркеров острого воспаления и числа тромбоцитов, если в течение 6-8 недель от начала заболевания при эхокардиографии не было выявлено аневризм коронарных артерий. При выявлении аневризм <8 мм без тромбоза пациенты продолжают прием #Ацетилсалициловой кислоты** до тех пор, пока изменения не купируются при повторной эхокардиографии и ЭКГ (Регистрация электрокардиограммы + Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных) (контроль каждые 6 месяцев). При аневризмах коронарных артерий ≥ 8мм и/или наличии тромбоза прием #Ацетилсалициловой кислоты** в дозе 2-5 мг/кг в день (в комбинации с варфарином** под контролем –МНО (Определение международного нормализованного отношения (МНО)) продолжается пожизненно [Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version. JCS Joint Working Group *Circ J*. 2014;78(10):2521-62, Rife, E., Gedalia, A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep* 22, 75 (2020); Rife, E., Gedalia, A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep* 22, 75 (2020)].*

*Синдром Рея который может развиваться у детей, получающих #Ацетилсалициловую кислоту**, на фоне вирусных инфекций, таких как грипп, ветряная оспа, также описан и у детей, длительно получающих высокие дозы #Ацетилсалициловой*

*кислоты** после перенесенного СК [McC Crindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Lee JH, Hung HY, Huang FY. Kawasaki disease with Reye syndrome: report of one case. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi. 1992;33:67–71; Takahashi M, Mason W, Thomas D, Sinatra F. Reye syndrome following Kawasaki syndrome confirmed by liver histopathology. In: Kato H, ed. Kawasaki Disease: Proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium, Fukuoka, Japan, 22–25 May 1995. New York, NY: Elsevier; 1995:436–444.].*

*Взаимосвязи между приемом низких доз #Ацетилсалициловой кислоты** и развитием синдрома Рея не выявлено.*

*Необходимо помнить про отрицательное влияние ибупрофена** на эффекты ацетилсалициловой кислоты**: происходит блокирование ингибирования образования сывороточного тромбосана В(2) и агрегации тромбоцитов. Следует избегать их совместного применения [Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med. 2001; 345:1809–1817].*

- Рекомендовано с целью купирования воспаления рассмотреть вопрос о возможном дополнительном назначении глюкокортикоидов (системного действия) у пациентов с СК, не отвечающих на повторное введение иммуноглобулина человека нормального** [McC Crindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. Expert Rev Clin Immunol. 2017 Mar;13(3):247-258; Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al; Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. Lancet. 2012 Apr

28;379(9826):1613-20; UPTODATE Kawasaki disease: Initial treatment and prognosis https://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-initial-treatment-and-prognosis?search=kawasaki%20disease%20in%20pediatrics&topicRef=5772&source=see_link#H9; Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, Tulloh RM. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1; Green J, Wardle AJ, Tulloh RM. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 27;5(5); Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, Zhou T, Wang Z, Martinek M, Pürerfellner H, Liu S, Krucoff MW. Coronary artery complication in Kawasaki disease and the importance of early intervention: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr. 2016;170:1156–116]

(УПП – В; УДД - 3)

Комментарий: наиболее часто назначают внутривенно метилпреднизолон** в дозе 30 мг/кг в течение 2-3 часов 1 раз в день в течение 2-3 суток. Кроме этого, существуют различные схемы применения глюкокортикоидов, такие, как пульс-терапия метилпреднизолоном** из расчета 600 мг/м² два раза в день в течение 3 дней или прием преднизолона** в дозе 2 мг/кг/сут в течение 5 дней, далее 1 мг/кг/день в течение 5 дней и по 0,5 мг/кг/день в течение 5 дней [Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. Expert Rev Clin Immunol. 2017 Mar;13(3):247-258; UPTODATE Kawasaki disease: Initial treatment and prognosis https://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-initial-treatment-and-prognosis?search=kawasaki%20disease%20in%20pediatrics&topicRef=5772&source=see_link#H9; Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Kobayashi T, Tomomasa T, Takeuchi K, Morikawa A. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. J Pediatr. 2006;149:336–341].

- При резистентности пациентов с СК к терапии первой линии (иммуноглобулином человека нормальным**) рекомендовано рассмотреть назначение ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) #Инфликсимаб**, #Этанерцепт** для уменьшения выраженности системного воспаления [Burns JC, Best BM, Mejias A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. J Pediatr. 2008;153(6):833-8; Accomando S, Liotta A, Maggio MC et al. Infliximab administration effective in the treatment of refractory Kawasaki disease. Pediatr Allergy Immunol. 2010; 21(7):109; Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-

controlled trial. Lancet. 2014 May 17;383(9930):1731-8; Portman MA, Dahdah NS, Slee A, et al. Etanercept with IVIG for acute Kawasaki disease: a randomized controlled trial. Pediatrics. 2019;143(6):e20183675. doi: 10.1542/peds.2018-3675]

(УРР – С; УДД - 5).

Комментарий: *Поскольку во время острой стадии СК происходит активация Т-клеток с продукцией ФНО-альфа, ответственного за появление классических симптомов системной воспалительной реакции, назначение ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) может повлиять на благоприятный исход заболевания. Имеются публикации нескольких случаев эффективного применения #инфликсимаба** в дозе 5 мг/кг/день (Применение препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законного представителя и ребенка в возрасте старше 15 лет) при резистентности к традиционной терапии иммуноглобулином человека нормальным** (ВВИГ) [Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. Lancet. 2019 Mar 16;393(10176):1128-1137; Burns JC, Best BM, Mejias A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. J Pediatr. 2008;153(6):833-8]. Однако, имеются публикации об отсутствии эффективности при снижении рефрактерности к терапии, хотя данные препараты и снижают лихорадку и маркеры воспаления [Accomando S, Liotta A, Maggio MC et al. Infliximab administration effective in the treatment of refractory Kawasaki disease. Pediatr Allergy Immunol. 2010; 21(7):1091 Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014 May 17;383(9930):1731-8].*

*Применение #Этанерцепта** (0,8 мг/кг) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании групп пациентов, рефрактерных к терапии #иммуноглобулином человека нормальным, показало, что препарат возможно способен уменьшать дилатацию коронарных артерий и демонстрировал большую эффективность в группе детей старше 1 года. [Portman MA, Dahdah NS, Slee A, et al. Etanercept with IVIG for acute*

Kawasaki disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2019;143(6):e20183675. doi: 10.1542/peds.2018-3675]

- Пациентам с СК рекомендовано применение следующих препаратов для профилактики тромбозов по показаниям (табл.2) [McCrinkle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J*. 2020 Jul 22;84(8):1348-1407; Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, Feltes TF, Foster E, Hinoki K, Ichord RN, Kreutzer J, McCrinkle BW, Newburger JW, Tabbutt S, Todd JL, Webb CL; on behalf of the American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Stroke Council. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2014;129:e23]. *Circulation*. 2013; 128:2622–2703; Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4); Zheng X, Yue P, Liu L, et al. Efficacy between low and high dose aspirin for the initial treatment of Kawasaki disease: current evidence based on a meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217274].

Таблица 2 - Препараты для профилактики тромбоза [McCrinkle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae

in Kawasaki Disease. *Circ J.* 2020 Jul 22;84(8):1348-1407: Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, Feltes TF, Foster E, Hinoki K, Ichord RN, Kreutzer J, McCrindle BW, Newburger JW, Tabbutt S, Todd JL, Webb CL; on behalf of the American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Stroke Council. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association [published correction appears in *Circulation.* 2014;129:e23]. *Circulation.* 2013; 128:2622–2703; Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4); Zheng X, Yue P, Liu L, et al. Efficacy between low and high dose aspirin for the initial treatment of Kawasaki disease: current evidence based on a meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(5):e0217274]

#Ацетилсалициловая кислота**	<i>В острой стадии 30-100 мг/кг в 4 приема; через 48-72 ч. После прекращения лихорадки 3-5 мг/кг/сут.</i>
Варфарин**	<i>0,16 мг/кг/день детям младше 12 месяцев; 0,04-0,10 мг/кг (в США – 0,05-0,035 мг/кг) под контролем МНО (2-3)</i>
Нефракционированный гепарин (гепарин натрия**) в/в	<i>Доза насыщения 50 ед/кг. Поддерживающая доза – 20 ед/кг (под контролем АЧТВ: 60-85 сек. – в 1,5-2 раза выше первоначального уровня)</i>
Гепарины (Низкомолекулярный гепарин п/к) (в острой ситуации с клиникой ишемии миокарда- возможно в/в введение)	<i>Например, эноксапарин натрия** Лечение: Дети <2 месяцев 1,5 мг/кг/доза каждые 12 часов >2 месяцев 1,0 мг/кг/дозу каждые 12 часов Профилактика: Дети < 2 месяцев 0,75 мг/кг/дозу каждые 12 часов >2 месяцев 0,5 мг/кг/дозу каждые 12 часов</i>
#Клопидогрел**	<i>0,2-1 мг/кг/сут</i>

(УРР – С; УДД - 5)

Комментарии:

*Необходимо помнить про отрицательное влияние **ибупрофена**** на эффекты ацетилсалициловой кислоты**: происходит блокирование ингибирования образования сывороточного тромбосана В(2) и агрегации тромбоцитов. Следует избегать их совместного применения [Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ,*

DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med. 2001; 345:1809–1817].

- Рекомендовано пациентам с СК при окклюзии аневризм коронарных артерий проведение тромболитической терапии с целью:

- Лизиса тромбов в коронарных артериях у пациентов с инфарктом миокарда (в течение первых 6 часов);
- Лизиса тромбов коронарных артерий, возникших вследствие СК. [Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [published corrections appear in Chest. 2014;146:1422 and Chest. 2014;146:1694]. Chest. 2012; 141(suppl):e737S–801S]:

(УПП – С; УДД - 5)

- Рекомендовано пациентам с СК, тромбозом аневризм коронарных артерий (в том числе окклюзионном) использование препаратов антикоагулянтов (ферментных препаратов): #урокиназы** (Применение препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законного представителя и ребенка в возрасте старше 15 лет), алтеплазы** в/в с целью проведения тромболизиса [McCrinkle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. Circ J. 2020 Jul 22;84(8):1348-1407; Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г., Брегель Л.В., Субботин В.М., Бернс Д. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки. Клинические рекомендации. Всероссийская общественная организация Ассоциация детских кардиологов России. М. 2011:57с. (доступно по ссылке: <http://www.cardio->

rus.ru/doc/kawasaki.pdf); Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version. JCS Joint Working Group Circ J. 2014;78(10):2521-62 Serizawa H, Lin L, Sato T, Takahashi-Igari M, Kato Y. Low-dose i.v. urokinase for coronary thrombosis in Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2019 Mar;61(3):302-303]

Комментарий: Режим дозирования алтеплазы** 0,1-0,6 (обычно 0,5) мг/кг в час в/в в течение 6 часов [McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2017 Apr 25;135(17):e927-e999 ; **]

Урокиназу** используют в низких дозах из расчета 10000-16000 ЕД/кг в сутки (средняя доза 15 000 Ед /кг в сутки) [Serizawa H, Lin L, Sato T, Takahashi-Igari M, Kato Y. Low-dose i.v. urokinase for coronary thrombosis in Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2019 Mar;61(3):302-303\$ Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J.* 2020 Jul 22;84(8):1348-1407

(УРР – А; УДД - 5)

3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендовано рассмотреть возможность проведения хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с имеющими сердечно-сосудистыми осложнениями СК в виде гемодинамически значимой окклюзии основных ветвей коронарных артерий. [Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version. JCS Joint Working Group Circ J. 2014;78(10):2521-62; Tsuda E, Kitamura S; Cooperative Study Group of Japan. National survey of coronary artery bypass grafting for coronary stenosis caused by Kawasaki disease in Japan. *Circulation.* 2004; 110(suppl 1):II61–II66.]

(УРР – А; УДД - 5).

Комментарий:

Для более точной оценки тяжести поражения коронарных артерий определяют среднюю пиковую скорость кровотока (APV), коронарный резерв (CFR), фракционный резерв миокарда (FFR_{myo}), напряжение сдвига и периферическое сосудистое сопротивление, среди прочих мер, используя проводник, оснащенный ультразвуковым

зондом и высокочувствительным датчиком давления. Функциональные параметра миокарда следует оценивать комплексно с учетом наличия/отсутствия симптомов стенокардии, данных ЭКГ с физической нагрузкой, сцинтиграфии миокарда с таллием, двухмерной Эхо-КГ, венгерулографии левого желудочка (локальная подвижность стенки миокарда) и др. [Magro P, Carvalho N, Anjos R, Neves J. Coronary artery bypass grafting in a child with Kawasaki disease. Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2021 Jul;40(7):519.e1-519.e4. doi: 10.1016/j.repce.2021.07.021. PMID: 34274100.]

• Рекомендовано проведение консультации врача - сердечно – сосудистого хирурга (Прием (осмотр, консультация) врача – сердечно – сосудистого хирурга) для решения вопроса о необходимости проведения реваскуляризации миокарда пациентам с сердечно-сосудистыми осложнениями СК в случае выявления следующих изменений при проведении коронарографии (коронароангиографии):

- Гемодинамически значимое поражение левой коронарной артерии;
- Гемодинамически значимое поражение двух и трехсосудистом поражении со стенозами >50%;
- Гемодинамически значимое поражение передней нисходящей артерии;
- Большая площадь преходящей ишемии миокарда при нагрузочном стресс-тестировании (>10% площади ЛЖ) или значимом ФРК, либо при стенозе > 50% в единственной сохранной коронарной артерии (при наличии задокументированной ишемии миокарда; или ФРК < 0,80, МРК<0,89; или стенозе > 90%) [Arnaz A, Sarioglu T, Yalcinbas Y, Ereğ E, Turkoz R, Oktay A, Saygili A, Altun D, Sarioglu A. Coronary artery bypass grafting in children. J Card Surg. 2018 Jan;33(1):29-34. doi: 10.1111/jocs.13510. Epub 2018 Jan 7. PMID: 29315865.].

(УРР – А; УДЦ - 5).

Комментарий: для выбора наиболее эффективного метода реваскуляризации миокарда с целью минимизации рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых событий рекомендуется учитывать: анатомические особенности поражения коронарных артерий; сопутствующую патологию и вероятные риски вмешательства; согласие законного представителя пациента/пациента на конкретный способ оперативного вмешательства. При множественном гемодинамически значимом поражении коронарных артерий в большинстве случаев рекомендована операция коронарного шунтирования с искусственным кровообращением или без него. Наиболее предпочтительно использовать в качестве шунта внутреннюю грудную (мамарию)

артерию, т.к. доказано, что диаметр и длина таких трансплантатов увеличиваются с ростом детей. Стентирование коронарных артерий проводится при невыраженной кальцификации пораженного участка. [Tsuda E, Kitamura S, Kimura K, Kobayashi J, Miyazaki S, Echigo S, et al. Long-term patency of internal thoracic artery grafts for coronary artery stenosis due to Kawasaki disease: Comparison of early with recent results in small children. *Am Heart J* 2007; 153: 995–1000]. При наличии гигантских аневризм коронарных артерий возможно совмещение КШ с редукцией аневризматического расширения с целью нормализации кровотока и уменьшения риска тромбообразования [Fukazawa R, Ikegam E, Watanabe M, Hajikano M, Kamisago M, Katsube Y, et al. Coronary artery aneurysm induced by Kawasaki disease in children how features typical senescence. *Circ J* 2007; 71: 709–715]

- В случае стабилизации состояния на фоне медикаментозной терапии, рекомендована консервативная тактика лечения с обеспечением регулярного проведения коронарографии (коронароангиографии) с целью динамической оценки тяжести поражения коронарных артерий. Консервативная тактика выбирается с целью максимально возможной отсрочки проведения КШ до достижения ребенком более старшего возраста. Однако, пациентам с выраженными изменениями коронарных артерий или осложненными формами инфаркта миокарда хирургическое лечение показано даже в возрасте 1–2 лет. [Kwak Y, Kwak JG, Cho S, Kim W-H. Long-term clinical outcomes of coronary artery bypass grafting in young children with Kawasaki disease. *Cardiology in the Young*. 2022;32(3):459-464. doi:10.1017/S1047951121002420]
- Пациентам с тяжелой митральной недостаточностью, резистентной к медикаментозной терапии, рекомендовано проведение реконструкции или протезирования митрального клапана с целью нормализации гемодинамики и предотвращения развития легочной гипертензии и других осложнений [Tsuda E, Negishi J, Miike H, Kurosaki K. Ruptured mitral valves chordae tendineae around a convalescent infant with acute Kawasaki disease. *Cardiol Young*. 2019 Jan;29(1):30-35. doi: 10.1017/S1047951118001646. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30360765.].

(УРР – А; УДД - 5).

Комментарий: Показания к операции зависят от тяжести МН, возраста пациента, выраженности симптомов сердечной недостаточности, требующего хирургической коррекции. Протезирование МК у пациентов педиатрической группы связано с ограниченным выбором протезов адекватного размера и возможными техническими трудностями – необходимостью размещения протеза в ряде случаев не в

физиологическом положении, а в супрааннулярной области. В последнее десятилетие сформировалась тенденция к увеличению клапан сохраняющих операций у детей на МК по сравнению с протезированием, и концепция реконструктивной хирургии клапанов вновь стала актуальной. [Baumgartner H, Falk V, Vax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017 Sep 21;38:2739–2786; Nishimura RA, O’Gara PT, Bavaria JE, Brindis RG, Carroll JD, Kavinsky CJ, et al. 2019 AATS/ACC/ASE/SCAI/STS Expert Consensus Systems of Care Document: A Proposal to Optimize Care for Patients With Valvular Heart Disease: A Joint Report of the American Association for Thoracic Surgery, American College of Cardiology, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2019 May 28;73:2609–2635.]

- Пациентам с СК, имеющим в качестве осложнения аневризматическое расширение различных отделов аорты или других периферических артерий рекомендован контроль роста аневризм и проведение соответствующих типов хирургических вмешательств при наличии показаний [Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version. JCS Joint Working Group Circ J. 2014;78(10):2521-62]

(УРР – С; УДД - 4).

***Комментарий:** при течении васкулита, вызванного СК, могут развиваться аневризмы восходящей аорты, нисходящей аорты, брюшной аорты и ее ветвей, а также прочих артерий. Хирургическое лечение аневризм показано только для больших или быстро прогрессирующих поражений.*

- Пациентам с сердечно-сосудистыми осложнениями СК в виде значительной дисфункции левого желудочка вследствие гемодинамически значимых поражений проксимальных отделов коронарного русла, жизнеугрожающей аритмии и других проявлений острой или терминальной хронической недостаточности рекомендовано рассмотреть возможность трансплантации сердца или имплантации устройств механической поддержки кровообращения. [Singh TP, Cherikh WS, Hsich E, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth pediatric heart transplantation report - 2021; focus on recipient characteristics. J Heart Lung Transplant. 2021 Oct. 40 (10):1050-1059.]

(УРР – С; УДД - 4).

Комментарий: Трансплантация сердца показана больным с терминальной (критической) сердечной недостаточностью, сопровождающейся клинически значимыми признаками декомпенсации кровообращения, и неблагоприятным прогнозом жизни, несмотря на назначение максимально переносимой этиотропной медикаментозной терапии и при невозможности выполнения иных органосохраняющих вмешательств и не имеющих противопоказаний.

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

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

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

Специфической профилактики не существует.

*Профилактикой сердечно-сосудистых нарушений у большинства пациентов является раннее установление диагноза и своевременное проведение терапии иммуноглобулином человека нормального **.*

5.2 Ведение пациентов

Ребенок после перенесенного СК должен наблюдаться врачом-детским кардиологом. В настоящее время нет четкого консенсуса о длительности диспансерного наблюдения. Однако, большинство специалистов признают, что перенесшие СК, имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе, формирование коронарных сегментарных и диффузных стенозов и их прогрессирования в течение жизни.

Эхокардиография пациентам с СК должна проводиться регулярно: первые три месяца после болезни ежемесячно, далее каждые 6 мес, до стойкого исчезновения коронарных аневризм. Детям со сформированными стойкими аневризмами пожизненно каждые 6 мес проводят эхокардиографию и электрокардиографию. По показаниям - коронарографию и тест с физической нагрузкой. В связи с тем, что СК может быть одним из факторов риска развития атеросклероза, пациентам следует разъяснить необходимость ведения соответствующего образа жизни (диета с

ограничением тугоплавких жиров и «быстрых» углеводов, контроль массы тела, отказ от курения и т.д.) [McC Crindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. Circ J. 2020 Jul 22;84(8):1348-1407; Zulian F; Falcini F; Zancan L. et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. J Pediatr. 2003; 142(6):731-5; Fukazawa R, Ogawa S. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease: at risk for future atherosclerosis? J Nippon Med Sch. (2009) 76:124–33. doi: 10.1272/jnms.76.124; McC Crindle BW, McIntyre S, Kim C, Lin T, Adeli K. Are patients after Kawasaki disease at increased risk for accelerated atherosclerosis? J Pediatr. (2007) 151:244–8]

5.3 Особенности вакцинации

- С целью профилактики инфекционных заболеваний рекомендовано вакцинацию инактивированными вакцинами проводить всем пациентам после купирования острых проявлений СК; вакцинацию живыми вирусными вакцинами (против кори, эпидемического паротита, краснухи, полиомиелита и ветряной оспы) рекомендовано отложить на 11 месяцев после введения высоких доз иммуноглобулина человека нормального** из-за возможности неадекватного серологического ответа на введенные вакцины [Mori M, Miyamae T, Imagawa T, et al. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Mod Rheumatol. 2004;14(5):361-6.; Kawasaki disease. In: Red Book. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:494–500]

(УРР – С; УДД - 5)

Комментарий: *Дети с высоким риском заражения корью могут пройти вакцинацию раньше, а затем повторно иммунизироваться через 11 месяцев после введения иммуноглобулина нормального человеческого** при несформированном иммунном ответе на вакцины.*

- Пациентов в возрасте старше 6 месяцев, длительно получающих #ацетилсалициловую кислоту** рекомендовано прививать только инактивированной

вакциной против гриппа с целью минимизации рисков развития синдрома Рея на фоне заболевания этой инфекцией [Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version. JCS Joint Working Group Circ J. 2014;78(10):2521-62; American Academy of Pediatrics. Kawasaki disease. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018 p.490].

(УРР – С; УДД - 5)

- Пациентам, получающим #ацетилсалициловую кислоту**, рекомендовано воздержаться от введения живой вакцины против ветряной оспы с целью предупреждения возможноо развития синдрома Рея [Mori M, Miyamae T, Imagawa T, et al. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Mod Rheumatol. 2004;14(5):361-6.].

Комментарий: *Любая другая живая вакцина должна вводиться согласно утвержденной инструкции с учетом указаний о возможном взаимодействии вакцины с #ацетилсалициловой кислотой***

(УРР – С; УДД – 5)

5.4 Мониторинг пациентов с СК

- Рекомендовано для осуществления контроля состояния и мониторинга развития осложнений заболевания придерживаться общих принципов наблюдения пациентов с СК [18]
 - Всем пациентам с СК рекомендуется проводить эхокардиографию при диагностике и спустя 6-8 недель после первых проявлений заболевания;
 - При отсутствии изменений при первом проведении эхокардиографии рекомендовано дополнительное повторное исследование на 10-14 день;
 - У пациентов с выявленными на эхокардиографии аневризмами и у детей с сохраняющимися лабораторными признаками активности заболевания рекомендуется проводить контрольные исследования эхокардиографии еженедельно;
 - Пациентам с сохраняющимися аневризмами по данным эхокардиографии рекомендуется длительный прием ацетилсалициловой кислоты** в дозе 3-5 мг/кг/сут. #Ацетилсалициловая кислота** может быть отменена при исчезновении аневризмы;

- Пациентам с жалобами на боль или дискомфорт в грудной области и/или сердцебиения, а также всем пациентам со стенозами и гигантскими аневризмами артерий рекомендуется проводить суточное Холтеровское мониторирование сердечного ритма для исключения аритмий и ишемических нарушений.
- В зависимости от размера аневризмы по данным эхокардиографии, в дальнейшем контрольные исследования сердца и коронарных сосудов рекомендуется проводить каждые 6-12 мес.
- Принципы ведения пациентов с СК в зависимости от фазы и тяжести заболевания представлены в Приложении Г1.

(УРР – С; УДД - 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1 Осложнения

Помимо поражения коронарных артерий и их тромбоза с развитием инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, при СК с разной частотой встречаются водянка желчного пузыря, гепатит, панкреатит, миозит, перикардит и миокардит, менигоэнцефалит, нейросенсорная тугоухость. Образование аневризм и тромбозов экстракардиальных артерий может вести к периферической гангрене [McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999; Baker A.L.; Lu M.; Minich L .L. et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2009; 154(4):592-595; UPTODATE Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis Author:Robert Sundel https://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-clinical-features-and-diagnosis?search=kawasaki%20disease%20in%20pediatrics&topicRef=6416&source=see_link

[k#H26263419](#); Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF, Bradley DJ, Glode MP, Santa S, Newburger JW, Baker AL, Matsubara T, Burns JC. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17:478–481; Knott PD, Orloff LA, Harris JP, Novak RE, Burns JC; Kawasaki Disease Multicenter Hearing Loss Study Group. Sensorineural hearing loss and Kawasaki disease: a prospective study. *Am J Otolaryngol.* 2001; 22:343–348].

7.2 Исходы и прогноз

Прогностически неблагоприятным у пациентов с СК является сохранение лихорадки более 16 суток, рецидив после 2 суток нормальной температуры, кардиомегалия, нарушения сердечного ритма (кроме атриовентрикулярной блокады 1-й степени), развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома. Худший прогноз отмечается у мальчиков и детей обоих полов в возрасте младше 1 года. Тромбоцитопения, высокий уровень СРБ и IL-6, низкий гематокрит, низкий показатель СОЭ и низкий уровень альбумина в дебюте заболевания – так же являются неблагоприятными прогностическими признаками [Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. рекомендации по диагностике и лечению. М. Союз педиатров России;2011: 208с; 18, Rahbari-Manesh AA, Salamati P, Ghaforian S, Zekavat M. Relationship between ESR, CRP, platelet count and coronary artery disease in Kawasaki disease. *Iran J Pediatr.* (2005) 15:139–44; Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J, Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. *J Pediatr.* 1984; 105:206–211; Nandi A, Pal P, Basu S. A comparison of serum IL6 and CRP levels with respect to coronary changes and treatment response in Kawasaki disease patients: a prospective study. *Rheumatol Int.* 2019;39(10):1797–801;]

Прогноз СК при своевременном адекватном лечении благоприятный, летальность – менее 1%, рецидивы наблюдаются редко (1-3%), чаще в течение года после дебюта заболевания и. Основная опасность связана с коронарными аневризмами: тромбоз аневризм, особенно гигантских, чреват инфарктом миокарда. Инфаркт может развиваться также и вследствие прогрессирования стеноза коронарных артерий [Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Oki I, Yanagawa H. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: mortality among males with cardiac sequelae is significantly higher than that of the general population. *Circ J.* 2008; 72:134–138; Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Tsuboi S, Kojo T, Aoyama Y, Kotani K, Uehara R, Yanagawa H. Mortality among Japanese with a

history of Kawasaki disease: results at the end of 2009. J Epidemiol. 2013; 23:429–434; Chang RK. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988-1997. Pediatrics. 2002; 109:e87]

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь
Возрастная группа	дети
Условия оказания медицинской помощи	стационарно, в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	неотложная, плановая

Таблица 2 - Критерии качества оценки медицинской помощи

№	Критерии качества	Сила рекомендации	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнен Общий (клинический) анализ крови развернутого	3	C
2	Выполнена оценка уровня С-реактивного белка	3	C
3	Выполнен биохимический анализ крови: Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови (ГГТ), Исследование уровня альбумина в крови, Исследование уровня общего билирубина в крови	3	C
4	Выполнена эхокардиография	3	C
5	Выполнена электрокардиография (Регистрация электрокардиограммы и Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных)	5	C
6	Выполнена терапия внутривенным иммуноглобулином человека нормальным **	1	A
7	Выполнена терапия #Ацетилсалициловой кислотой**	3	B

Список литературы

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999.
2. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet*. 2008 Jan;40(1):35-42.
3. Kuo HC, Yang KD, Juo SH, et al. ITPKC single nucleotide polymorphism associated with the Kawasaki disease in a Taiwanese population. *PLoS One*. 2011 Apr 14;6(4):e17370.
4. Tsai FJ, Lee YC, Chang JS, et al. Identification of novel susceptibility Loci for kawasaki disease in a Han chinese population by a genome-wide association study. *PLoS One*. 2011 Feb 4;6(2):e16853.
5. Kim JJ, Hong YM, Sohn S, et al; Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium. A genome-wide association analysis reveals 1p31 and 2p13.3 as susceptibility loci for Kawasaki disease. *Hum Genet*. 2011 May;129(5):487-95.
6. Lee YC, Kuo HC, Chang JS, et al; Taiwan Pediatric ID Alliance, Chen YT, Tsai FJ, Wu JY. Two new susceptibility loci for Kawasaki disease identified through genome-wide association analysis. *Nat Genet*. 2012 Mar 25;44(5):522-5.
7. Onouchi, Y, Ozaki, K, Buns, JC, et al. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet*. 2010;19:2898–2906.
8. Onouchi, Y, Ozaki, K, Burns, JC, et al; Japan Kawasaki Disease Genome Consortium; US Kawasaki Disease Genetics Consortium. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet*. 2012;44:517–521.
9. Nigro G, Zerbini M, Krzysztofiak A, et al. Active or recent parvovirus B19 infection in children with Kawasaki disease. *Lancet*. 1994 May 21;343(8908):1260-1.
10. Catalano-Pons C, Giraud C, Rozenberg F, et al. Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease. *Clin Microbiol Infect*. 2007 Dec;13(12):1220-2.

11. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a "new" virus associated with Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2011 Apr 1;203(7):1021-30.
12. Tang Y, Yan W, Sun L, et al. Kawasaki disease associated with *Mycoplasma pneumoniae*. *Ital J Pediatr.* 2016 Sep 8;42(1):83.
13. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol.* 2021 Oct 29:1–18.
14. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey. *J Epidemiol.* 2010;20(4):302-7.
15. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol.* 2015;25(3):239–45.
16. Huang WC, Huang LM, Chang IS, et al; Kawasaki Disease Research Group. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics.* 2009 Mar;123(3):e401-5.
17. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, et al. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jun;29(6):483-8.
18. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. рекомендации по диагностике и лечению. М. Союз педиатров России;2011: 208с.
19. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфодулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. ВИДАР, М. 2008. 140 с.
20. Брегель ЛВ, Субботин ВМ, Солдатова ТА, и др. Эпидемиологические особенности болезни Кавасаки в Иркутской области. Результаты многолетних наблюдений. *Педиатрия* 2011; т.90;№5:49-53
21. Son MB, Gauvreau K, Ma L, et al. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics.* 2009 Jul;124(1):1-8.
22. Du ZD, Zhao D, Du J, et al; Beijing Kawasaki Research Group. Epidemiologic study on Kawasaki disease in Beijing from 2000 through 2004. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 May;26(5):449-51.
23. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: from the nationwide incidence survey in 1991 and 1992. *Pediatrics.* 1995 Apr;95(4):475-9. PMID: 7700743.

24. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr.* 2001 Jan;90(1):40-4.
25. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr.* 2003 Jun;92(6):694-7.
26. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, Kawasaki T, Lindsley C, Petty RE, Prieur AM, Ravelli A, Woo P. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul;65(7):936-941
27. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J.* 2020 Jul 22;84(8):1348-1407.
28. Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г., Брегель Л.В., Субботин В.М., Бернс Д. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки. Клинические рекомендации. Всероссийская общественная организация Ассоциация детских кардиологов России. М. 2011:57с. (доступно по ссылке: <http://www.cardio-rus.ru/doc/kawasaki.pdf>)
29. Baker A.L.; Lu M.; Minich L .L. et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2009; 154(4):592-595
30. Valentini P; Ausili E; Schiavino A et al. Acute cholestasis: atypical onset of Kawasaki disease. *Dig Liver Dis.* 2008; 40(7):582-4
31. Zulian F; Falcini F; Zancan L. et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2003; 142(6):731-5
32. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version. JCS Joint Working Group *Circ J.* 2014;78(10):2521-62
33. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation.* 1996;15;94(6):1379-1385.
34. Rowley AH, Gonzalez CF, Giding SS, et al. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. *J Pediatr* 1987;110 :409-13
35. Papadodima SA; Sakelliadis EI; Goutas ND; et al. Atypical kawasaki disease presenting with symptoms from the genitourinary system: an autopsy report. *J. Trop Pediatr.* 2009; 55(1):55-7
36. Sasaki T(1), Miyata R, Hatai Y. et al. Hounsfield unit values of retropharyngeal abscess-like lesions seen in Kawasaki disease. *Acta Otolaryngol.* 2014;134(4):437-40.

37. Ritei Uehara, Yosikazu Nakamura, Hirochi Yanagawa Epidemiology of Kawasaki disease in Japan JMAJ 2005 48(4):183-193
38. Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Dec;30(12):1022-6.
39. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal liver panel in acute kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Feb;30(2):141-4.
40. Shike H, Kanegaye JT, Best BM, et al. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 May;28(5):440-3.
41. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114: 1708-1733.
42. Shao S, Yang L, Liu X, et al. Predictive value of coagulation profiles for both initial and repeated immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: A prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Aug;32(6):1349-1359.
43. Liu XP, Huang YS, Kuo HC, et al. A novel nomogram model for differentiating Kawasaki disease from sepsis. *Sci Rep.* 2020 Aug 13;10(1):13745.
44. UPTODATE Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis Author:Robert Sundel https://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-clinical-features-and-diagnosis?search=kawasaki%20disease%20in%20pediatrics&topicRef=6416&source=see_link#H26263419 (обзор от 08.11.2021)
45. МЗ РФ Методические рекомендации Особенности клинических проявлений и лечения заболеваия, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей, Версия 2 (03.07.2020).
46. Lin KH, Chang SS, Yu CW, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2015; 5(4):e006703
47. Yoon KL. Update of genetic susceptibility in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2015 Mar;58(3):84-8.
48. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Mar;13(3):247-258.

49. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med.* 1991 Jun 6;324(23):1633-9.
50. Mori M, Miyamae T, Imagawa T, et al. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol.* 2004;14(5):361-6.
51. American Academy of Pediatrics. Kawasaki disease. In: *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018 p.490..
52. Ogata S., Bando Y., Kimura S. et al. The strategy of additional immune globulin and steroid pulse therapy. *J. Cardiol.* 2009; 53: 15-19.
53. Taniuchi S, Masuda M, Teraguchi M, et al. Polymorphism of Fc gamma RIIa may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease. *J Clin Immunol.* Jul 2005;25(4):309-13
54. Sonobe T, Kiyosawa N, Tsuchiya K, et al. Prevalence of coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2007 Aug;49(4):421-6.
55. D Eleftheriou, M Levin, D Shingadia, R Tulloh, NJ Klein, PA Brogan Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2014 Jan; 99(1): 74–83.
56. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr.* 1997 Dec;131(6):888-93.
57. Lee JH, Hung HY, Huang FY. Kawasaki disease with Reye syndrome: report of one case. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1992;33:67–71.
58. Takahashi M, Mason W, Thomas D, Sinatra F. Reye syndrome following Kawasaki syndrome confirmed by liver histopathology. In: Kato H, ed. *Kawasaki Disease: Proceedings of the 5th International Kawasaki Disease Symposium*, Fukuoka, Japan, 22–25 May 1995. New York, NY: Elsevier; 1995:436–444.
59. Kobayashi T, Saji T, Otani T, et al; Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet.* 2012 Apr 28;379(9826):1613-20.
60. UPTODATE Kawasaki disease: Initial treatment and prognosis <https://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-initial-treatment-and-prognosis?search=kawasaki%20disease%20in%20pediatrics&topicRef=5772&source=s ee link#H9> (обзор от 09.11.2021)

61. Dominguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glodé MP. Preventing coronary artery abnormalities: a need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Dec;31(12):1217-20.
62. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Mar 16;393(10176):1128-1137.
63. Burns JC, Best BM, Mejias A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008;153(6):833-8.
64. Accomando S, Liotta A, Maggio MC et al. Infliximab administration effective in the treatment of refractory Kawasaki disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21(7):1091
65. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014 May 17;383(9930):1731-8.
66. Portman MA, Dahdah NS, Slee A, et al. Etanercept With IVIg for Acute Kawasaki Disease: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2019 Jun;143(6):e20183675.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

.....

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи педиатры
2. Врачи общей семейной практики (семейная медицина)
3. Врачи - детские кардиологи
4. Врачи – сердечно -сосудистые хирурги
5. Врачи - ревматологи
6. Студенты медицинских ВУЗов, интерны, ординаторы;

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

При разработке клинические рекомендации соблюдались принципы, являющиеся залогом высококачественных и надежных клинических рекомендаций.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

С целью исключения влияния субъективного фактора и минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций

Представленные рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, установившими, что доказательства, лежащие в основе настоящих рекомендаций, доступны для понимания.

С настоящими рекомендациями ознакомлены педиатры, которые указали на доходчивость изложения и их важность, как рабочего инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы и, в случае необходимости, вносились поправки в клинические рекомендации.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании рабочей группы, Исполкома СПР и членов профильной комиссии в феврале 2015 года.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

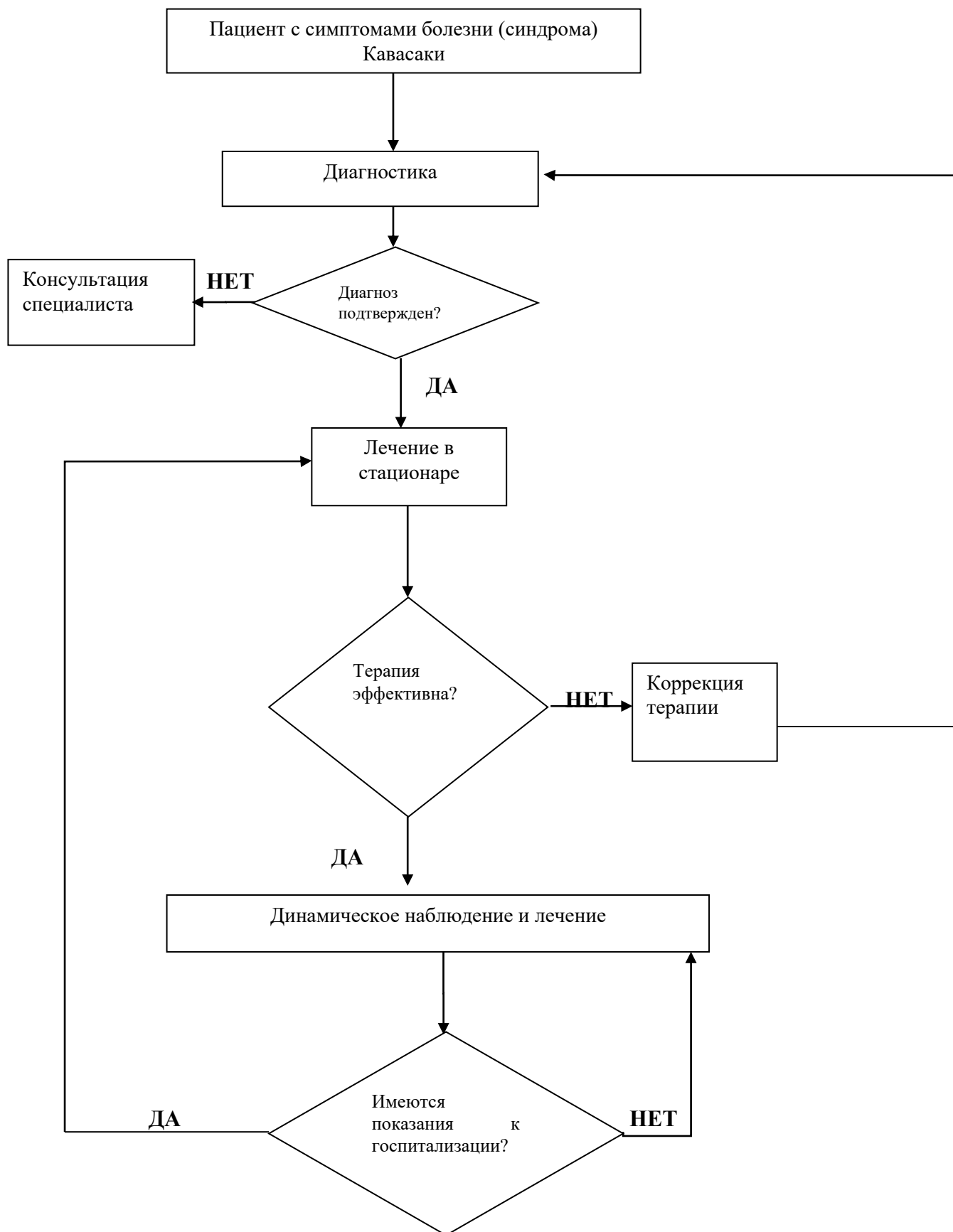
Приложение А3.Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Порядки оказания медицинской помощи: Приказ Минздрава России от 20 февраля 2026 г. № 120н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "педиатрия»

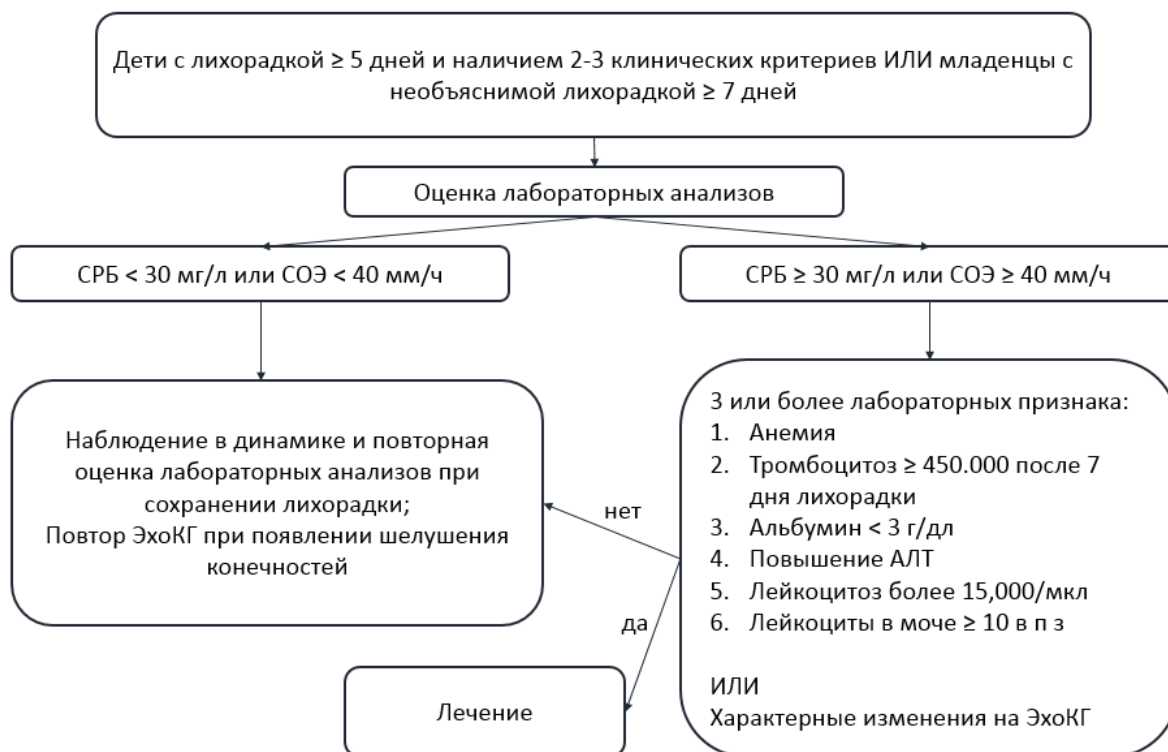
Примеры диагнозов

- *Синдром Кавасаки, полная форма.*
- *Болезнь Кавасаки, полная форма от 11.2014 года. Синдром дилатационной кардиомиопатии. Аневризмы левой и правой коронарной артерий. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIa, функциональный класс (ФК) II по Ross.*
- *Болезнь Кавасаки, неполная форма от 05.2013 года. Окклюзия правой коронарной артерии. ХСН I, ФК I по NYHA.*

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение Б1. Алгоритмы поиска неполного СК [McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999].



Приложение В. Информация для пациентов

Болезнь (синдром Кавасаки) остро протекающее заболевание, при котором поражаются средние и мелкие артерии (артериит), развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Иногда в процесс могут вовлекаться аорта и другие крупные артерии. Наиболее часто синдром Кавасаки встречается у детей грудного и раннего возраста.

Яркими проявлениями болезни являются стойкое повышение температуры тела до высоких значений (вплоть до 40°), как правило, не менее 5 дней (возможно до 1 месяца). На фоне лихорадки в течение первых 10 дней обычно появляются следующие признаки: сыпь, сухие в трещинах ярко-красные губы, яркий «малиновый» язык, покраснение склер глаз с ярко выраженной сосудистой сетью, плотный отек и покраснение ладоней и подошв стоп, сменяющиеся впоследствии шелушением кожи.

У детей раннего возраста (до 3 лет) можно заметить **покраснение и уплотнение места инъекции БЦЖ**.

Основной опасностью болезни Кавасаки являются осложнения: формирование необратимых изменений в сосудах: расширение (аневризмы) или сужение (стенозы), особенно коронарных артерий, что может приводить к сердечно-сосудистым осложнениям, вплоть до инфаркта миокарда в детском возрасте. Таким образом, болезнь Кавасаки - одна из причин приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний.

Факторы, вызывающие болезнь Кавасаки до настоящего времени точно не установлены, предполагается возможное сочетание генетической предрасположенности и воздействия некоторых вирусов. При этом заразиться болезнью Кавасаки от другого человека считается невозможным.

Как диагностируется болезнь Кавасаки? Предположить это заболевание в типичных случаях несложно при наличии характерных проявлений. В связи с тем, что проявления болезни протекают последовательно, и на момент осмотра врачом некоторые признаки уже могут исчезнуть, всегда обращайтесь внимание на вышеперечисленные изменения кожи и слизистых оболочек, запомните их и обязательно сообщите о них педиатру.

Доктор может назначить общий анализ крови, общий анализ мочи и ультразвуковое исследование сердца.

Лечение: как правило, дети с болезнью Кавасаки в острой и/или подострой стадии нуждаются в госпитализации. Большинству пациентов с болезнью Кавасаки назначается внутривенный иммуноглобулин и ацетилсалициловая кислота, в индивидуально подобранных дозах. Данные препараты могут предотвратить у многих детей осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. При их неэффективности врач рассмотрит возможность назначения других групп лекарственных средств.

Перенесенная болезнь Кавасаки не является противопоказанием для проведения вакцинации. Особенно актуальными прививками для детей, принимающих ацетилсалициловую кислоту, являются вакцины от гриппа и ветряной оспы. Решение о том, когда целесообразно прививать ребенка принимает врач.

После перенесенной болезни Кавасаки пациент должен наблюдаться у детского кардиолога, очень важно соблюдать назначенные доктором режим, диету, лечение, а также диагностические процедуры.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Оценка рисков и рекомендации по длительному ведению детей с СК

Тяжесть	Патофизиология	Диагностические мероприятия в зависимости от клинического течения болезни	Лечение	Физическая активность, образ жизни
I (нет изменений в коронарных артериях на любых этапах болезни)	В настоящее время не доказано, является или нет СК без изменений со стороны коронарных артерий фактором риска развития атеросклероза	Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, консультация на протяжении 5 лет. Обследование на 30 день, 60 день, на 6-й мес., через 1 год и через 5 лет после появления болезни	Не назначается после разрешения острой фазы (через 6-8 недель)	Физическая активность -без ограничений. Возможность занятий в спортивных секциях
II (транзиторная эктазия коронарных артерий- до 6-8 недели от начала заболевания)	В течение острой фазы развивается гистопатологический васкулит в наружном слое срединной оболочки и распространяется затем на интиму в коронарных артериях. Эхо-КГ выявляет диффузную дилатацию коронарных артерий, но эти изменения исчезают в течение 30 дней после их появления	Обследование на 30 день, 60 день, на 6-й мес., через 1 год и через 5 лет после появления болезни (ЭКГ, Эхо-КГ, по необходимости – рентгенография органов грудной клетки. Рекомендуется проведение ЭКГ с физической нагрузкой при последнем обследовании)		рассматривается индивидуально. Рекомендации по ведению здорового образа жизни (см. п.5.2)
III (Регрессия)	Чаще всего регрессия может наступить в течение 1-2 лет после появления, особенно при наличии аневризм малого и среднего диаметра. В сегментах с регрессией обнаруживаются: снижение коронарной диастолической функции, аномальное функционирование сосудистого эндотелия и значительная гиперплазия интимы. Имеются сообщения о возможности развития острого коронарного синдрома у взрослых с СК в анамнезе с регрессировавшими после острой фазы болезни поражениями артерий.	Наблюдение и контроль каждые 3 месяца до исчезновения аневризм, далее - ежегодное наблюдение кардиолога с проведением Эхо-КГ и ЭКГ, и, по потребности, рентгенографии органов грудной клетки до 6 лет, далее – те же методы + ЭКГ с физической нагрузкой (как только позволяет возраст ребенка). Пациентам с аневризмами коронарных артерий с большим внутренним диаметром в острой фазе болезни, следует проводить соответствующие визуализационные	Низкие дозы #ацетилсалициловой кислоты** (3–5 мг/кг/сут.) по мере необходимости и (как минимум до документально подтвержденного исчезновения аневризм)	Нет ограничений через 8 недель. Не рекомендуется занятия травматичными видами спорта на фоне антиагрегантной терапии. Освобождение от участия в спортивных соревнованиях. Запрещаются занятия в спортивных секциях. Следует проводить ЭКГ с физической нагрузкой как только позволит возраст ребенка (старше 5 лет).

		методы обследования (КТ- или МРТ-ангиография, МРТ-более предпочтительно в связи с отсутствием лучевой нагрузки) ¹ При выявлении ишемии при стресс-тесте – показана коронароангиография		
Уровень IV (сохраняющиеся аневризмы коронарных артерий)	Аневризмы, сохраняющиеся в периоде реконвалесценции или позднее, рассматриваемые как осложнения СК. Гистопатологически прогрессирование воспаления ведет к повреждению внутренней эластической мембраны, вызывая панангиит. Наружная и внутренняя мембраны фрагментированы и разрушены артериальным давлением с формированием аневризм. Пациент с гигантскими аневризмами должен быть тщательно обследован на предмет ишемии миокарда, так как у таких больных ишемия миокарда может развиваться даже при отсутствии значимых стеногических изменений в артериях.	Осмотр кардиолога 2 раза в год с проведением Эхо-КГ и ЭКГ; Ежегодно - стресс-тест; для визуализации аневризм коронарных артерий – КТ- или МРТ-ангиография Оценка перфузии миокарда. Пациентам, имевшим в острой фазе аневризмы коронарных артерий с большим внутренним диаметром - сцинтиграфия миокарда с нагрузкой каждые 2-5 лет с момента появления ишемии миокарда. Первая ангиография на 6-12 месяце от начала заболевания или позднее по показаниям Повторная ангиография- если неинвазивные тесты, клинические или лабораторные данные предполагают ишемию; дополнительно повторить ангиографию если есть показания	Длительная терапия #ацетилсалициловой кислотой**, у пациентов с гигантскими аневризмами или при наличии тромба в коронарной артерии - в комбинации с антикоагулянтами: варфарин** (целевое значение МНО 2.0–2.5) или низкомолекулярный гепарин** (целевое значение уровня анти-Ха фактора: 0.5–1.0 Ед/мл). Аорто-коронарное шунтирование может быть показано пациентам с гигантскими аневризмами, не сопровождающимися значимыми стенозами при наличии ишемии миокарда.	Исключить контактные и травматичные активные игры. Освобождение от участия в спортивных соревнованиях. Занятия в спортивных секциях запрещены. Пациентам с гигантскими аневризмами повседневная физическая нагрузка должна быть лимитирована.
Уровень Va (стеноз коронарной артерии без признаков ишемии миокарда)	Окклюзия тромбом аневризм коронарных артерий среднего или гигантского размера могут развиваться на относительно ранних стадиях болезни. Может проявиться внезапной	Пожизненное наблюдение кардиолога по индивидуальной схеме (1 раз в 3-6 месяцев). Проводятся: Эхо-КГ и ЭКГ, в том числе, ЭКГ с физической	Продолжительная терапия ацетилсалициловой кислотой в низких дозах. Применение #нитратов для предотвращения	Исключить контактные и травматичные виды спорта. Освобождение от участия в спортивных соревнованиях.

	<p>смертью пациента, однако у 2/3 пациентов окклюзии асимптоматичны. У пациентов уменьшается ишемия миокарда вследствие реканализации сосуда или коллатерального кровотока после окклюзии. Развитие/прогрессирование регионального стеноза в отдаленном периоде чаще происходит в левой коронарной артерии, чем в правой. Наиболее часто: в проксимальных сегментах в главном стволе левой передней нисходящей артерии. Чем больше аневризма, тем выше риск прогрессирования до стеноза/окклюзии. Стенозы могут развиваться в отдаленном периоде.</p>	<p>нагрузкой; Соответствующие методы визуализации (Проведение коронароангиографии рекомендуется для выработки тактики терапии; рассмотреть возможность периодической визуализации аневризм коронарных артерий с помощью КТ- или МРТ-ангиографии с целью мониторингования)</p>	<p>ия приступов ишемии. Лечение сердечной недостаточности: #блокаторы кальциевых каналов, #бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецептора ангиотензина II* (см. КР по диагностике и лечению детей с хронической сердечной недостаточностью)</p>	<p>Занятия в спортивных секциях запрещены. Объяснить пациенту важность и необходимость соблюдения режима значимой терапии, оценить приверженность к лечению, рассказать о симптомах, которые могут у него возникнуть, а также о действиях, которые он должен предпринять в случае развития ишемии.</p>
<p>Уровень V (обструкция коронарной артерии)</p>			<p>См. рекомендации для уровня Va. Рассмотреть возможность проведения аорто-коронарного шунтирования или баллонной ангиопластики коронарной артерии (перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика (ПТКА)) если по данным ЭКГ с физической нагрузкой или стресс-миокардиосцинтиграфии выявляется ишемия миокарда.</p>	<p>Повседневная физическая нагрузка должна быть лимитирована. Запрещаются занятия в спортивных секциях. Уровень физической нагрузки выбирается на основании данных тестов с физической нагрузкой и оценки тяжести ишемии миокарда. Разъяснить пациенту важность лекарственной терапии.</p>

Применение препарата у детей off label – в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии при условии подписанного информированного добровольного согласия (согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями).

¹ Эхо-КГ, в том числе, стресс-Эхо-КГ, стресс-миокардиосцинтиграфия, селективная коронароангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, МРТ, МРТ – ангиография, мультиспиральная компьютерная томография.