



*Всероссийская общественная организация
Ассоциация детских кардиологов России*

Клинические рекомендации
Клиника, диагностика и
лечение синдрома
Кавасаки

Российские рекомендации

*Разработаны Комитетом экспертов
Всероссийской общественной организации
Ассоциации детских кардиологов России,
Департамента здравоохранения Москвы,
Первого МГМУ им. И.М.Сеченова,
Иркутской ГМАПО
при участии экспертов
Центра по изучению болезни Кавасаки США*

МОСКВА 2011

Авторский коллектив

**Кафедра детских болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова,
Университетская детская клиническая больница Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.**

Зав. кафедрой и директор больницы профессор Геппе Н.А.

Лыскина Галина Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Первого московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Виноградова Ольга Игоревна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета Первого московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Ширинская Ольга Григорьевна, врач кабинета ультразвуковой диагностики Университетской детской клинической больницы Первого московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова.

**Кафедра педиатрии ГОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия
последипломного образования Минздравсоцразвития РФ**

Брегель Людмила Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии ГОУ ДПО Иркутского государственного института усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Субботин Владимир Михайлович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ГОУ ДПО Иркутского государственного института усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Центр по изучению болезни Кавасаки, отдел аллергологии, иммунологии и ревматологии; кафедра педиатрии Медицинской школы Университета штата Калифорния, США.

Бернс Джейн, профессор, руководитель отдела аллергии, иммунологии и ревматологии, Директор центра по изучению болезни Кавасаки, профессор кафедры педиатрии Медицинской школы Университета штата Калифорния (США).

Рецензенты

Школьникова Мария Александровна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Детского научно-практического центра нарушений сердечного ритма на базе ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России», президент Всероссийской общественной организации «Ассоциации детских кардиологов России», главный детский кардиолог Департамента здравоохранения Москвы

Котлукова Наталья Павловна - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии ГОУ ВПО «Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова»

Басаргина Елена Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением кардиологии НИИ педиатрии научного центра здоровья детей РАМН; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета Первого московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова, Вице-президент Всероссийской общественной организации «Ассоциации детских кардиологов России»

Леонтьева Ирина Викторовна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела патологии сердечно-сосудистой системы у детей на базе ФГУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России», Вице-президент Всероссийской общественной организации «Ассоциации детских кардиологов России»

Дегтярева Елена Александровна - доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, главный врач детской инфекционной клинической больницы №6, профессор кафедры детских болезней РУДН, профессор кафедры госпитальной педиатрии факультета педиатрии РГМУ, руководитель детской секции Всероссийского научного общества кардиосоматической реабилитации и профилактики, Вице-президент Всероссийской общественной организации «Ассоциации детских кардиологов России»

Список сокращений:

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГВВ – иммуноглобулин для внутривенного введения

КА – коронарные артерии

КАГ – коронарная ангиография

ЛКА – левая коронарная артерия

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ПКА – правая коронарная артерия

СК – синдром Кавасаки

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО- α – фактор некроза опухолей α

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

Оглавление

Введение.....	6
История.....	7
Эпидемиология.....	8
Этиология. Патогенез.....	9
Патоморфология.....	10
Клинические проявления.....	11
Лабораторные изменения.....	18
Диагноз. Дифференциальный диагноз.....	19
Методы лечения синдрома Кавасаки.....	25
Динамическое наблюдение реконвалесцентов синдрома Кавасаки.....	27
Инструментальные исследования сердца и коронарных артерий при динамическом наблюдении пациентов.....	36
Исходы.....	39
Заключение.....	39
Приложение: «Особенности методики трансторакальной эхокардиографии у пациентов с синдромом Кавасаки».....	40
Список литературы.....	54

Введение

Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (синдром/болезнь Кавасаки) – остро протекающее системное заболевание, характеризующееся морфологически преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, а клинически - лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий. Шифр по МКБ X - M30.3 (табл. 1). В литературе и в практической медицине заболевание называют по имени автора, впервые его описавшего в 1967 г., «синдром Кавасаки» или «болезнь Кавасаки».

Несмотря на то, что клиническая картина и течение болезни напоминает инфекционный процесс, ее относят к системным васкулитам на основании морфологических изменений.

Таблица 1. Классификация системных васкулитов ВОЗ X пересмотра (Женева, 1995)

Системные поражения соединительной ткани (M 30-M 36)
M30 Узелковый полиартериит и родственные состояния
M30.0 Узелковый полиартериит
M30.1 Полиартериит с поражением легких (Чарга-Стросса), аллергический и гранулематозный ангиит
M30.2 Ювенильный полиартериит
M30.3 Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (Кавасаки)
M30.8 Другие состояния, связанные с узелковым полиартериитом, полиангиит, перекрестный синдром

Синдром Кавасаки (СК) встречается чаще у детей до 5-летнего возраста и признан ведущей причиной приобретенных заболеваний сердца у детей – прежде всего патологии коронарных артерий, которая в ряде случаев может сохраняться у пациента всю жизнь, приводя к ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда в детском и молодом возрасте [1]. В настоящее время возрастает число взрослых с поражением коронарных артерий в результате СК, перенесенного в детском возрасте, которые госпитализируются по поводу острого инфаркта миокарда для аортокоронарного шунтирования или интервенционных процедур.

Расширение (эктазия) или аневризмы коронарных артерий развиваются у 25% детей, не получавших адекватной терапии. Лечение, начатое в первые 10 дней заболевания с использованием иммуноглобулина для внутривенного введения, снижает этот риск до 3 - 5% [1]. В связи с этим важны две проблемы СК:

1. Необходимость установления диагноза и назначения лечения не позже 10-го дня болезни для снижения риска поражения коронарных артерий;
2. Необходимость многолетнего наблюдения и лечения детей с аневризмами коронарных артерий для снижения риска коронарного тромбоза, своевременного выявления стеноза коронарных артерий, профилактики и лечения ишемических поражений сердца.

В России до сих пор заболевание недостаточно известно широкому кругу врачей и нередко проходит под «маской» других более распространенных заболеваний. Судя по нашим наблюдениям, заболеваемость СК гораздо выше, чем частота реально диагностируемых случаев – в Москве диагноз ставится практически только у детей раннего возраста, при «полном» СК и основой для диагностики болезни часто является факт поражения сердца [2]. В Иркутске, где исследования болезни Kawasaki начались в середине 1990-х годов [8, 9], диагноз до настоящего времени ставится только после исключения ряда известных заболеваний, и потому запаздывает на 3-4 недели и более. Лечение иммуноглобулином для внутривенного введения в большинстве случаев начинают позже 10-го дня болезни и используют дозы ниже рекомендуемых. Отсутствуют отечественные рекомендации по диагностике, лечению СК и наблюдению реконвалесцентов.

В связи с этим мы публикуем настоящие методические рекомендации и надеемся, что они будут полезны педиатрам, инфекционистам, ревматологам, кардиологам, кардиохирургам, специалистам ультразвуковой диагностики.

История

Заболевание впервые описано в Японии педиатром Т. Kawasaki в 1967 г. в качестве новой детской болезни – слизисто-кожный лимфо-нодулярный синдром [3]. Автор в январе 1961 г. наблюдал 4-летнего мальчика с длительной лихорадкой неизвестной этиологии. У пациента были увеличены шейные лимфатические узлы, имелись трещины губ с небольшой кровоточивостью, инъекция конъюнктив, экзантема, гиперемия и отек ладоней и подошв с последующим шелушением кожи конечностей. При лечении использованы пенициллин и глюкокортикоиды. Температура тела снизилась через 2 нед, затем постепенно исчезли остальные симптомы. В целом до 1967 г. Т. Kawasaki наблюдал 50 случаев этого необычного заболевания, назвав его «фебрильным окуло-оро-кутанео-акродесквамативным синдромом с негнойным шейным лимфаденитом или без него» [3, 4]. Вначале болезнь считали легкой и спонтанно излечивающейся, но спустя несколько лет после появления первой статьи о ней в Японии появились клинические и патоморфологические доказательства серьезного поражения сердца у части пациентов, включая внезапную смерть от тромбоза коронарных

аневризм. В 1974г. статья Т.Kawasaki была впервые опубликована на английском языке [5]. В том же году появилась статья «Слизисто-кожный лимфо-нодулярный синдром в США» М.Мелиш и Р.Хикса, которые независимо от японских исследователей наблюдали это заболевание на Гавайях. В последующем появились сообщения о заболевании в разных странах, чаще под названием «болезнь или синдром Кавасаки».

Первые описания клинических наблюдений СК в России появились с 1982 г. (Дорофеева Г.Д., Зернов Н.Г., Брегель Л.В. и соавт.) [6, 7, 8, 9]. Первые детальные обзоры литературы, посвященные СК, в России принадлежат Лыскиной Г.А., 1984 г. и Белозерову Ю.М., 1995 [10, 11]. До настоящего времени публикации, посвященные этому заболеванию в нашей стране, немногочисленны.

Эпидемиология

Синдром Кавасаки (СК) встречается преимущественно у детей в возрасте от нескольких недель до 5 лет (76%); соотношение мальчиков и девочек - 1,3-1,7:1 [1, 12]. Чаще СК встречается в Японии и Корее, причем среди всех народов Азии заболевание более распространено по сравнению с другими расами и народностями. По данным национальных эпидемиологических исследований, первичная заболеваемость СК возрастает: если в 1995г. в Японии на 100000 детей до 5 лет приходилось 102,6 случаев СК, то в 1999-2002 гг. заболеваемость возросла до 137,7:100000 детей до 5 лет [12]; а в 2008 году достигла 218,6 на 100000 детей 0-4 лет [13]. В США ежегодно регистрируется 10-22 новых случаев СК на 100000 детей до 5 лет. В странах Европы заболевание встречается (или регистрируется) реже - от 3,9 до 14,7:100000 детей до 5 лет.

В России официальных данных о заболеваемости СК нет. Проведенные в Иркутской области исследования за период 1995-2009 гг. показали, что средний уровень заболеваемости СК составил 2,7 на 100 000 детей в возрасте до 17 лет и 6,6 на 100 000 детей до 5 лет. Однако следует отметить, что действительный уровень заболеваемости СК вероятно выше, т.к. регистрация случаев болезни проводилась по обращаемости, причем обычно уже по факту состоявшихся кардиальных осложнений. Тем не менее, прослежены определенные закономерности динамики заболеваемости. Наибольший уровень заболеваемости СК в Иркутской области отмечался в 1997-1998 гг.: он составил 6,5-7,2 на 100 000 детского населения до 17 лет и 15,7-18,4 на 100 000 детей до 5 лет. Интересно, что подобные эпидемические вспышки СК в эти же годы были зарегистрированы в таких городах Юго-

Восточной Азии, географически приближенных к Иркутской области, как Шанхай, Гонконг и Тайвань[14] .

По данным исследований в Москве, в последние годы заболевание диагностируется все чаще. Однако складывается впечатление, что заболеваемость СК гораздо выше, чем частота реально диагностируемых случаев, нередко основой для диагностики болезни является только факт поражения сердечно-сосудистой системы.

Прослеживается сезонность заболеваемости СК с некоторым различием по странам. Так в Японии пик заболеваемости происходит в январе и небольшой пик летом, в США - зимой и ранней весной. По нашим данным в Москве и Московской области случаи заболевания регистрируются на протяжении всего года, нарастая по мере похолодания и затем – в весенние месяцы. Складывается впечатление, что заболеваемость, возможно, зависит от погодных условий, так как пиковая частота различается в различные годы. Но в целом по данным семилетнего наблюдения можно отметить 3 сезонных повышения: декабрь – январь (20,5%), март-апрель (21,6%) и октябрь (11,4%) и 3 месяца наименьшей частоты: август, сентябрь и ноябрь.

В Иркутске СК регистрируется круглогодично, но чаще весной – у 30,2% заболевших и зимой - у 28%, немного реже осенью – 22,8 %; наименьшее число случаев СК возникало летом (19%).

Этиология. Патогенез

До настоящего времени причина болезни не установлена, но предполагается, что существует неидентифицированный инфекционный возбудитель, действующий как триггер и провоцирующий развитие иммунного васкулита с особой тропностью к коронарным артериям. Наличие сезонности, цикличности течения, эпидемических вспышек, а также характер клинических симптомов позволяют предположить инфекционную природу заболевания, но до настоящего времени подтвердить данное предположение не удалось. В качестве возможных причинных агентов рассматривались многие организмы и токсины: вирусы (Эпштейна-Барра, ретро-вирус, парвовирус В19), стрептококк, стафилококк, кандиды, рикетсия, спирохеты, бактериальные токсины (стрептококка, стафилококка), но в тканях сердца и коронарных артерий у погибших пациентов эти агенты определить не удалось [15, 16, 17, 18, 19].. Есть отечественные наблюдения, в которых у 17,5% детей с ЭБВ-инфекционным мононуклеозом был документирован СК, и в половине этих случаев наблюдались его кардиальные осложнения (коронарная дилатация, инфаркт миокарда,

вторичная дилатационная кардиомиопатия) [20]. Существует гипотеза о возможной связи СК с воздействием суперантигена токсин-продуцирующих стрептококков и стафилококков. Значительное присутствие Ig A-секретирующих плазматических клеток в респираторном тракте, напоминающее таковое при вирусных респираторных инфекциях, позволяет предположить, что дыхательные пути являются входными воротами для этиологического агента или агентов. Предполагают, что обнаруженные у больных с СК включения в апикальной части клеток цилиндрического эпителия, выстилающего верхние дыхательные пути, являются РНК-содержащими вирусами [21]. Не исключено, что СК вызывается одним или несколькими повсеместно распространенными инфекционными агентами, которые приводят к клиническим проявлениям заболевания только у лиц, имеющих генетическую предрасположенность, в частности, у лиц азиатского происхождения.

Обнаружены генетических маркеры предрасположенности к заболеванию и к поражению КА и у лиц азиатского происхождения, и у европейцев [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28]. Есть данные, что генетическая цепочка, вовлеченная в формирование предрасположенности к болезни Kawasaki и образованию коронарных аневризм, включает кальцинейрин/NFAT и TGF β . Недавно проведенные генетические исследования семей, в которых несколько человек перенесли болезнь Kawasaki, выявили полиморфизм в генах транспортера простагландина, AVCC4 [29].

Хотя этиологический фактор еще предстоит выявить, признано, что в патогенезе большую роль может играть иммунная активация, что подтверждают, в частности, выявлением отложений иммунных комплексов в пораженных тканях, повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов и активацией Т-клеток [30, 31].

Патоморфология

В начале 70-х годов было распространено мнение, что патоморфология СК и узелкового полиартериита (УП) идентична, даже высказывалось предположение, что СК – это наиболее легкая форма УП. В настоящее время показано, что, хотя СК и УП относятся к одной группе некротизирующих васкулитов, морфологические изменения при СК имеют некоторые отличительные признаки:

- преимущественное поражение коронарных артерий
- меньшая выраженность или отсутствие фибриноидного некроза
- выраженное утолщение интимы

- характер клеточной инфильтрации сосудистой стенки: преобладание CD8-позитивных Т-лимфоцитов, макрофагов и небольшое количество полиморфноядерных клеток.

В первые дни болезни отмечается картина острого коронарита, реже наблюдают также перикардит, миокардит и вальвулит. Первоначально признаки воспаления (отечность и клеточную инфильтрацию) обнаруживают в интимае и адвентиции КА, позднее – в меди. На 7–9-й день болезни при воздействии матриксной металлопротеиназы и эластазы нейтрофилов разрушается внутренняя эластическая мембрана, после чего наблюдают образование коронарных аневризм. Со 2-ой недели болезни выявляют панваскулит коронарных артерий с аневризмами, тромбозом, возможным разрывом аневризм. В некоторых случаях в меди обнаруживают очаги фибриноидного некроза. В последующем наблюдают утолщение интимы, особенно выраженное на входе и выходе аневризм, истончение и фиброз меди, тромбы в коронарных артериях с возможной реканализацией и обызвествлением, в некоторых случаях выявляют фиброз миокарда. Утолщение интимы происходит за счет гиперпродукции экстрацеллюлярного матрикса; пролиферации гладкомышечных клеток, мигрировавших из меди через разрушенную внутреннюю эластическую мембрану; неоангиогенеза в интимае. В процессе ремоделирования коронарных артерий активную роль играют факторы роста, экспрессируемые в результате агрегации тромбоцитов в аневризмах и высокого напряжения сдвига, воздействующего на эндотелий.

Клинические проявления

Клиническая картина отличается циклическим течением с чередованием трех стадий (табл. 2):

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

Дебют и острая лихорадочная стадия характеризуется выраженностью лихорадки, на фоне которой развиваются симптомы поражения слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов и, возможно, внутренних органов.

Заболевание **начинается остро с повышения температуры тела до высоких цифр (38-40°C)**. Характерна возбудимость больного, выраженная в большей степени, чем при других лихорадочных состояниях у детей. Больные страдают от высокой температуры, нередко им причиняет мучение боль в мелких суставах, животе. В отсутствие лечения лихорадка продолжается 7 – 14 (иногда до 36) дней.

Таблица 2. Стадии синдрома Kawasaki

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

Болезнь называется слизисто-кожный лимфонулярный синдром по основным клиническим проявлениям острой и подострой стадий болезни:

- **Поражение слизистых оболочек.** На фоне высокой лихорадки в течение нескольких дней появляется гиперемия конъюнктив без экссудативных проявлений и изъязвления радужки (рис. 1). Возможно сочетание с передним увеитом. Обычно инъекция конъюнктив не сопровождается болевыми ощущениями, сохраняется в течение 1-2 нед и исчезает. С первых дней болезни наблюдаются покраснение, сухость, трещины губ, гиперемия слизистой оболочки ротовой полости и глотки, отек сосочков языка, который на второй неделе становится “малиновым” (как при скарлатине) рис. 1, 2.
- **Поражение кожи.** Вскоре после дебюта или с началом лихорадки на туловище, конечностях и паховых областях возникает полиморфная сыпь (рис. 3). Чаще встречаются распространенные пятнисто-папулезные высыпания. Могут быть и уртикарные высыпания, и скарлатиноподобная сыпь, и эритема, и сыпь по типу мультиформной эритемы, редко встречаются микропустулезные высыпания.



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



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

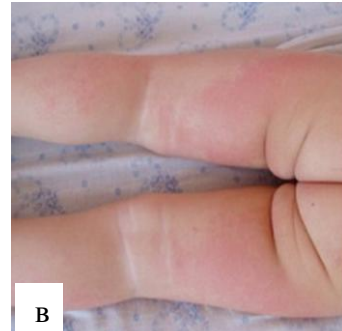


Рис. 3 а, б, в. Поражение кожи (различные варианты сыпи) в острой стадии СК. б - фотография Рахалиной А.А. (ИКБ №1).

Через несколько дней от начала болезни появляется эритема и/или уплотнение кожи ладоней и подошв, сопровождающиеся болезненностью и ограничением подвижности пальцев кистей и стоп (рис 4). На второй неделе сыпь угасает. Спустя 1-3 нед может появиться пластинчатое шелушение, которое начинается с околоногтевых зон и распространяется на пальцы, а иногда - на всю кисть или стопу (рис. 5).



Рис. 4. Характерные изменения дистальных отделов конечностей при синдроме Kawasaki. а - интенсивная эритема ладони (фотография из архива проф. Ф. Фальчини), б - эритема подошвы и отек стопы.

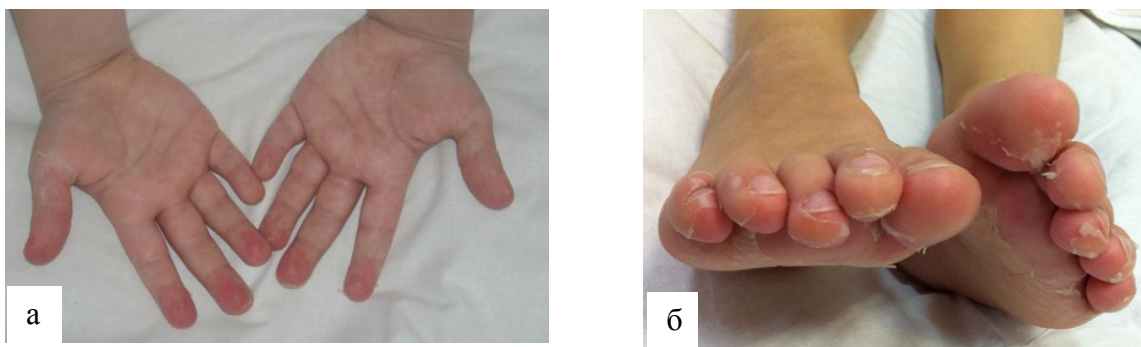


Рис. 5 а, б. Шелушение пальцев.

- **Поражение лимфатических узлов.** Встречается реже выше обозначенных симптомов. Характерно значительное увеличение лимфоузла (не менее 1,5 см в диаметре), обычно одностороннее, чаще в переднем шейном треугольнике (рис.6).



Рис. 6. Увеличение шейного лимфатического узла. Фотография из архива J. Kanegaye.

Другие проявления. Помимо симптомов, которые относятся к основным диагностическим критериям, могут встречаться и другие симптомы, которые не противоречат диагнозу СК. К ним относятся боль в суставах (по данным разных авторов у 15 – 50% больных), гастро-интестинальные симптомы в 40-60% случаев, симптомы острого респираторного заболевания (ринит, кашель) у 35%, раздражительность у 50% пациентов, нередко встречаются признаки поражения печени, моче-выделительной системы, реже развиваются признаки поражения ЦНС [2, 32, 33]. Считают, что эти неспецифические симптомы могут быть как проявлением системного васкулита, так и следствием действия инфекционного триггера СК [32]. Наличие вышеперечисленных симптомов не должно уводить диагностический поиск в сторону от СК и быть причиной позднего диагноза.

Артралгии или полиартрит мелких суставов кистей и стоп, с последующим поражением коленных и голеностопных суставов появляются на первой неделе болезни.

Артриты и артралгии, возникающие после 10 дня заболевания, поражают преимущественно крупные суставы, чаще коленные и локтевые.

При *поражении ЖКТ* появляются диарея, рвота, боли в животе, однако почти никогда не развивается эксикоз.

Может наблюдаться *увеличение печени*. Гепатомегалия может сочетаться с желтухой (у 10%). Возможно острое акалькулезное увеличение желчного пузыря в течение первых 2 нед. заболевания, которое может обнаруживаться при ультразвуковом исследовании.

Поражение мочевыделительной системы встречается у трети пациентов и проявляется кратковременной стерильной лейкоцитурией. В отличие от бактериальных инфекций, при СК в мочевом осадке определяются моноциты, а не нейтрофилы [34]. Есть данные о возможном развитии интратубулярного нефрита [35].

Могут наблюдаться воспалительные изменения в области вакцинации БЦЖ [36, 37].

Поражение ЦНС проявляется асептическим менингитом, иногда встречаются мозговые инфаркты обычно бессимптомные.

Редкие проявления – *отек яичек, легочные инфильтраты, плевральный выпот, гемофагоцитарный синдром.*

Все перечисленные выше проявления СК обычно проходят бесследно через 2-3 нед.

Поражение сердечно-сосудистой системы. Патологические изменения сердечно-сосудистой системы встречаются почти у половины больных. В острой стадии в патологический процесс могут быть вовлечены миокард, эндокард, клапанный аппарат, перикард и коронарные артерии. Клинически это проявляется тахикардией, аритмией, ритмом галопа, появлением сердечных шумов обусловленных митральной, трикуспидальной или аортальной регургитацией. При миокардите или ишемическом поражении может развиваться сердечная недостаточность, вплоть до синдрома низкого сердечного выброса или кардиогенного шока на фоне значительного снижения сократимости миокарда.

Патологические изменения в миокарде (миокардит) в остром периоде встречаются часто, причем их выраженность не всегда совпадает со степенью поражения коронарных артерий [1]. При эхокардиографии в острой стадии у ряда больных выявляется снижение сократимости миокарда, после применения иммуноглобулинов для внутривенного введения сократительная функция быстро возрастает одновременно с улучшением клинического состояния больного. Гистологические же изменения миокарда сохраняются спустя многие годы после перенесенного заболевания [38]. Нарушение диастолической функции левого и правого желудочков может быть обусловлено отеком и повышением жесткости миокарда с нарушенным диастолическим расслаблением [39].

Вовлечение в патологический процесс *проводящей системы сердца* может сопровождаться нарушениями ритма и проводимости вплоть до развития угрожающих жизни аритмий и летального исхода.

Поражение клапанного аппарата (вальвулит, дисфункция подклапанного аппарата) также встречается в острой стадии синдрома Кавасаки. Поражаются преимущественно митральный, реже – аортальный клапаны [1]. Патологическая митральная регургитация в острую фазу болезни чаще обусловлена преходящей ишемической дисфункцией папиллярных мышц или дилатацией полости левого желудочка при миокардите, реже – инфарктом миокарда или вальвулитом. Чаще регургитация выражена умеренно и быстро исчезает, крайне редко формируются клапанные пороки. Необходимо отличать патологическую регургитацию на клапанах от физиологической [40].

В острой стадии СК также встречается **перикардит**, который проявляется наличием небольшого количества выпота в полости перикарда.

Изменения оболочек сердца сопровождают острую фазу болезни и обычно имеют положительную динамику по мере улучшения состояния больного и выздоровления

Поражение коронарных артерий (КА) – наиболее характерное проявление СК, являющееся важным диагностическим признаком болезни. Нередко, особенно при неполном синдроме, именно обнаружение аневризм КА позволяет распознать эту болезнь, однако, в этом случае приходится говорить о несвоевременной диагностике. Следует стремиться к установлению диагноза и назначению лечения до 7 – 10 дня болезни, чтобы предотвратить образование аневризм, которые могут появиться в период от 7 - 10-го дня до 4-й – 6-й недели после дебюта болезни. Аневризмы КА возникают у 25% детей, не получивших адекватной терапии; своевременное (до 10-го дня болезни) лечение высокими дозами ИГВВ снижает этот риск до 3 – 9 % [1, 2, 41].

Сроки образования аневризм интересно сопоставить с патоморфологическими данными: в первые дни заболевания обнаруживают отечность и клеточную инфильтрацию интимы, адвентиции, затем меди КА при сохранной целостности внутренней эластической мембраны, которая может разрушаться на 7–9-й день болезни под воздействием матриксной металлопротеиназы и эластазы нейтрофилов [1, 41, 42]. Считают, что начало образования аневризм КА в большинстве случаев приходится именно на эти сроки и обусловлено разрушением эластического каркаса артерии. Эхографически в первые дни заболевания (в среднем начиная с 5,4 дня болезни [36]) можно выявить такие признаки *коронарита*, как повышение эхогенности и утолщение стенок артерий, периваскулярное повышение эхогенности, расширение, неравномерный просвет, неровность внутреннего контура,

извитость КА [1, 36, 43, 44]. В дальнейшем возможно постепенное исчезновение описанных изменений КА или появление аневризм КА.

Встречаются два варианта дилатационных изменений КА: аневризмы (локальное расширение сосуда) и расширение КА на большом протяжении без образования аневризм (эктазия). Локальное расширение сосуда принято считать аневризмой, если его диаметр в 1,5 раза и более превышает нормальный диаметр этого сегмента артерии или соседнего с расширенным неизмененного участка [1]. По форме различают мешотчатые (сферические) аневризмы КА, у которых осевой и латеральный диаметры приблизительно равны, и веретенообразные, если наблюдается симметричное расширение с постепенным проксимальным и дистальным сужением просвета сосуда.

В соответствии с действующими методическими рекомендациями Американской Ассоциации Сердца от 2004 года аневризмы КА классифицируют как мелкие (внутренний диаметр менее 5 мм), средние (внутренний диаметр 5–8 мм), гигантские (внутренний диаметр более 8 мм) [1]. Недавно предложена новая классификация аневризм по размеру, основанная на вычислении Z-баллов [45]. Z баллы вычисляют путем деления разности между истинным диаметром КА и нормальным значением диаметра данного сегмента КА (определенным по площади поверхности тела пациента, рис. 7) на стандартное отклонение. В соответствии с предложенной классификацией мелкими считают аневризмы диаметром от $\geq 2,5$ до 5 Z-баллов, средними – от ≥ 5 до 10, гигантскими – ≥ 10 Z-баллов. Эта классификация учитывает антропометрические данные пациента и, по-видимому, лучше отражает степень нарушения гемодинамики у конкретного больного, так как очевидно, что гемодинамические последствия наличия аневризмы диаметром, например, 6 мм для ребенка первых месяцев жизни и для подростка различны.

С течением времени аневризмы коронарных артерий могут сохраняться, уменьшаться и исчезать, возможно развитие стеноза и тромбоза коронарных артерий, которые являются основной причиной ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Описаны единичные случаи увеличения коронарных аневризм и появления новых аневризм. Разрыв аневризм КА может произойти в течение острой или подострой стадии болезни, но это случается крайне редко. Наиболее прогностически неблагоприятно поражение левой или обеих коронарных артерий. [44].

Поражение некоронарных артерий. Помимо КА, могут быть поражены *другие сосуды*, включая брюшную аорту, верхнюю брыжеечную, подмышечные, подключичные, плечевые, подвздошные и почечные артерии.

Н. Kato и соавт. в результате обследования и многолетнего наблюдения 594 пациентов с СК у 13 (2,2%) обнаружили при ангиографии множественные аневризмы в некоронарных артериях: подмышечных, общей подвздошной артерии, внутренней подвздошной артерии, почечной артерии, подключичной артерии, верхней брыжеечной артерии, внутренней грудной артерии, бедренной артерии. У каждого из этих пациентов имелись множественные гигантские аневризмы КА [46].

Лабораторные изменения

Приблизительно у 50% пациентов в острой стадии заболевания отмечается нейтрофильный лейкоцитоз $>15\ 000$. Может наблюдаться нормохромная нормоцитарная анемия. Показатели острой фазы воспаления, такие как увеличение СОЭ и СРБ почти универсальны для СК и обычно возвращаются к норме к 4 – 8 неделе от начала заболевания. Характерной чертой болезни является увеличение числа тромбоцитов до $500\ 000 - 1\ 000\ 000$. Тромбоцитоз может появиться на 1-ой неделе заболевания, значительно нарастает на 2-ой неделе, достигает пика на 3-ей неделе, постепенно в неосложненных случаях возвращается к норме на 6 – 10 неделе заболевания. Помимо тромбоцитоза, наблюдаются изменения показателей системы гемостаза, свидетельствующих о течении тромбоваскулита. Так, в исследованиях Никитиной Е.А. показано, что во всех стадиях болезни Kawasaki встречаются выраженные в разной степени тромбоцитоз, гиперагрегация тромбоцитов, истощение фибринолитической системы и физиологических антикоагулянтов, увеличение показателей паракоагуляционных тестов, причем они усиливаются при нарастании тяжести признаков коронарной недостаточности и наиболее выражены при инфаркте миокарда [47].

Кратковременное повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови выявляется примерно у 40% больных, повышение уровня билирубина - у 10%. Прокальцитонинный тест часто бывает положительным. При наиболее манифестной мультиорганной симптоматике у части больных встречается гипопротеинемия и отчетливое повышение уровня фибриногена.

Изменение анализов мочи регистрируются у трети больных в виде небольшой протеинурии, стерильной лейкоцитурии. В ликворе – возможны признаки асептического менингита с преобладанием в жидкости мононуклеаров, нормальным уровнем белка и глюкозы. В ранней фазе заболевания встречается повышение в сыворотке крови сердечного тропонина.

Диагноз. Дифференциальный диагноз

Диагностика СК сложна, многие симптомы схожи с часто встречающимися у детей заболеваниями. *Важно помнить, что у детей первых лет жизни с длительной лихорадкой в дифференциально-диагностический ряд всегда нужно включать СК.* Поскольку основные клинические признаки СК неспецифичны, отсутствуют патогномоничные симптомы и лабораторные маркеры, нередко возникает необходимость проведения *дифференциального диагноза* с рядом инфекционных и соматических заболеваний:

1. вирусными инфекциями (корь, краснуха, Эпштейна-Барра вирусная инфекция, грипп А и В, аденовирусная, энтеровирусная инфекции, другие).
2. стрептококковой инфекцией (включая скарлатину), стафилококковой инфекцией, псевдотуберкулезом, бактериальным шейным лимфаденитом, пиелонефритом.
3. мультиморфной эритемой, лекарственной болезнью, дебютом ЮРА, аллергосептическим синдромом, другими заболеваниями.

Одна из проблем *ранней диагностики* заключается в том, что проявления синдрома Кавасаки могут возникать последовательно. Наиболее часто обнаруживаемый признак - шелушение кожи, выявляется в поздней стадии, когда уже могут иметь место осложнения со стороны сердца.

Многие болезни из списка дифференциальной диагностики могут быть исключены клинически, так как далеко не все имеют лихорадку продолжительностью более 5 дней и крупнопластинчатое шелушение кожи на второй неделе болезни. Значительное увеличение СОЭ, СРБ и нарастающий тромбоцитоз чрезвычайно характерны для всех пациентов с СК и не характерны для больных вирусными инфекциями. Увеличение СОЭ, сохраняющееся после купирования лихорадки, типично для СК в отличие от других инфекционных заболеваний. При проведении дифференциального диагноза следует учитывать, что для СК не характерны: корочки, петехии, пурпура, деструктивный полиартрит, гнойный фарингит, гнойный конъюнктивит, спленомегалия. Наличие перечисленных симптомов заставляет подозревать другое заболевание. Если после 7 дня заболевания нормализовался уровень СРБ, СОЭ и тромбоцитов, СК маловероятен.

Ошибки, встречающиеся при диагностике СК

- У детей с лихорадкой и увеличением шейных лимфатических узлов сыпь, которая появляется позднее, может ошибочно расцениваться как реакция на антибиотики.
- Детям раннего возраста с лихорадкой, сыпью и плеоцитозом в ликворе может

быть поставлен диагноз «вирусный менингит».

- Боли в животе могут быть расценены как хирургическая патология, диарея – как проявление кишечной инфекции.

- У детей раннего возраста с лихорадкой, интоксикацией, увеличенной СОЭ лейкоцитурия может трактоваться как проявление мочевого инфекции.

От своевременности установления диагноза в определенной степени зависит прогноз. Поздняя диагностика может привести к развитию тяжелых осложнений, а в редких случаях - к смерти.

Тем не менее, в первые 7 дней заболевания правильный диагноз по данным литературы устанавливаются только в половине случаев, а по нашим данным в Москве – только у трети больных диагноз устанавливается в первые 10 дней.

Что позволяет предположить синдром Кавасаки?

- ✓ Высокая лихорадка, не отвечающая на антибиотики. Слизисто-кожный синдром
- ✓ Сочетание таких признаков как лихорадка, сыпь, сухие потрескавшиеся губы и красные глаза должно навести на мысль о СК
- ✓ Инъекция конъюнктив **никогда** не встречается при скарлатине, а малиновый язык никогда не встречается при аденовирусной инфекции
- ✓ Малиновый язык, шелушение пальцев, >СОЭ и гипертромбоцитоз на 2-3 неделе болезни (но это слишком поздно для первичной диагностики СК!)
- ✓ Возможные симптомы поражения сердечно-сосудистой системы. - *высокая лихорадка неясного генеза у ребенка первых месяцев и лет жизни в течение 7 дн и более - показание к ЭхоКГ.*

Рекомендуемое обследование при подозрении на СК

- Развернутый анализ крови с формулой и обязательным подсчетом числа тромбоцитов.
- Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, билирубин, трансаминазы, гамма-глутамилтрансфераза).
- СРБ (повышение характерно для СК), антистрептолизин О, антистрептогиалуронидаза (повышение нехарактерно для СК).
- Коагулограмма.
- Исследование мочи: микроскопия осадка, белок
- Бактериологическое исследование крови. Прокальцитониновый тест.
- По показаниям – УЗИ печени и желчевыводящих путей.

- По показаниям спинномозговая пункция
- Офтальмологическое исследование с помощью щелевой лампы
- Инструментальная диагностика поражения сердца: электрокардиография (ЭКГ)

и эхокардиография (ЭхоКГ).

ЭКГ является обязательным диагностическим методом, применяемым при первом подозрении на наличие СК и неоднократно повторяемым при динамическом наблюдении пациентов. Изменения, выявляемые при электрокардиографии, могут быть обусловлены поражением КА (коронарит, тромбозы и стенозы КА), поражением проводящей системы сердца, миокардитом, перикардальным выпотом. В острой и подострой стадии синдрома Кавасаки нередко встречаются неспецифические изменения $ST-T$ – смещение сегмента ST выше или ниже изолинии, уплощение или инверсия зубца T [1, 44]. Показана корреляция изменений интервала QT , удлинения интервала PR и нарушения атриовентрикулярной проводимости (от 1 степени до полной атриовентрикулярной блокады) с панкардитом. Кроме того, у больных с панкардитом могут встречаться предсердные экстрасистолы и предсердная эктопическая тахикардия. Желудочковая тахикардия крайне редко бывает у пациентов без инфаркта миокарда. Низкий вольтаж комплекса QRS в острой фазе СК может наблюдаться при наличии выпота в полости перикарда. По данным исследований Мутиной А.Н., ведущие электрокардиографические критерии коронарита – это депрессия либо элевация сегмента ST , заостренный отрицательный зубец T , деформация зубца T (высокий остроконечный или двугорбый). Стойкая элевация ST -сегмента более 2 мм без гиперферментемии и острого инфаркта миокарда сохраняется после ранней стадии СК у 11,5 % больных с коронаритом. При коронарите с повреждением левой коронарной артерии либо обеих главных коронарных артерий патологические сдвиги ЭКГ выражены наиболее резко и включают инверсию зубца T , смещение ST -сегмента относительно изолинии (чаще ST -депрессию), появление патологического зубца Q , вторичное удлинение интервала QT [48].

При ЭКГ с физической нагрузкой нарушения $ST-T$ усиливаются, в отличие от таковых при нейровегетативных расстройствах функциональной природы [44]. Помимо стандартной электрокардиографии, желательное проведение суточного мониторирования ЭКГ, которое позволяет обнаружить нарушения $ST-T$, не выявлявшиеся на обычной ЭКГ покоя, а также дает возможность уточнить суточный ритм ранее обнаруженных нарушений, их продолжительность и реакцию на обычные нагрузки [44].

Рекомендуется выполнять ежедневный мониторинг ЭКГ в случае выявления любых отклонений при первичной ЭКГ, а также при обострении СК, до и после любых вмешательств

на коронарных артериях для оценки состояния миокарда, сердечного ритма и атриовентрикулярной проводимости.

ЭхоКГ является идеальным неинвазивным методом, позволяющим оценить состояние миокарда, перикарда, клапанного аппарата и коронарных артерий. Измерения должны включать оценку систолической и диастолической функции, измерение диаметра корня аорты, измерение внутреннего диаметра левой и правой коронарных артерий, передней нисходящей и огибающей артерий. *В неосложненных случаях ЭхоКГ должна быть проведена сразу при подозрении на болезнь Кавасаки, через 2 нед и 6–8 нед от начала заболевания. Пациентам с персистирующей лихорадкой, признаками поражения сердца и КА необходимы более частые эхокардиографические исследования.* Следует обратить особое внимание на необходимость частых и тщательных эхокардиографических исследований у больных с гигантскими аневризмами, так как эти больные относятся к группе высокого риска развития коронарного тромбоза и стеноза.

В дальнейшем интервалы между повторными исследованиями зависят от тяжести поражения КА: пациентов с мелкими аневризмами КА осматривают через 6 мес и далее с интервалом 6 мес до исчезновения аневризм (при исчезновении аневризм прекращают применение антиагрегантных препаратов), после этого – 1 раз в год; при наличии аневризм КА среднего размера проводят ЭхоКГ через 3 месяца, 6 месяцев и далее с интервалом 6 месяцев; пациентов с гигантскими аневризмами КА обследуют не реже 1 раза в 3 месяца. При обнаружении интракоронарных тромбов назначают повторные ЭКГ и ЭхоКГ. Интервалы времени между исследованиями определяют индивидуально в зависимости от размеров, формы и локализации тромбов с учетом возможности быстрого увеличения размеров интракоронарных тромбов и развития окклюзии КА. Обследование желательно проводить в специализированных центрах, имеющих опыт исследования КА у детей [1]. Плохая визуализация КА при ЭхоКГ является показанием для назначения других методов исследования. При наличии клинических или инструментальных признаков ишемии миокарда показаны рентгеноконтрастные исследования коронарных артерий для выбора метода лечения. При обследовании детей в возрасте до 3-х лет возможно применение седации. Особенности эхокардиографии у детей с СК и методика ультразвукового исследования коронарных артерий изложены в **Приложении**.

Учитывая отсутствие специфических диагностических тестов или патогномоничных для СК клинических симптомов, разработаны клинические критерии, которые могут помочь врачу в постановке этого диагноза. Для установления диагноза требуется выявить ряд

основных (классических) клинических симптомов:

Лихорадка длительностью минимум 4 дня и наличие четырех из приведенных ниже пяти признаков:

1. Двусторонняя инъекция сосудов конъюнктивы 88 %* - 94 %**

Изъязвления роговицы отсутствуют, но при осмотре с помощью щелевой лампы может быть выявлен сопутствующий передний увеит

2. Изменения губ и ротовой полости 88 %* (хотя бы один из нижеперечисленных симптомов):

а) сухость, эритема, трещины губ 70 %**

б) малиновый/клубничный язык с выраженными сосочками 71 %**

в) диффузная эритема слизистой полости рта или глотки 70 %*

3. Изменения периферических отделов конечностей 91 %* (хотя бы один из нижеперечисленных симптомов):

а) эритема ладоней и подошв 80 %**

б) плотный отек тыльной поверхности кистей и стоп 67 %**

в) шелушение пальцев, начинающееся с околоногтевой области с возможным распространением на всю ладонь или стопу – на 2 – 3 нед. заболевания 29 %**

4. Сыпь 86,5 %* - 92 %** - появляется в первые несколько дней болезни; часто диффузная и полиморфная и угасает через неделю. Пузырьки наблюдаются редко, сыпь может выглядеть как макулярная, макулопапулезная, уртикарная, скарлатиноподобная или кореподобная.

5. Шейная лимфаденопатия 41,8 %* - 42 %** – увеличение лимфатического узла до более 1.5 см без нагноения, чаще всего обнаруживается одиночный, болезненный лимфоузел.

*- процент встречаемости симптома в Москве [48]

** - процент встречаемости симптома в США [49]

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

Существует 2 варианта диагноза – полный и неполный синдром Кавасаки.

Диагноз «**полный синдром Кавасаки**» устанавливают при наличии у ребенка лихорадки не менее 4 дней и не менее 4 из 5 основных клинических симптомов. Если при ЭХОКГ выявлено поражение коронарных артерий, то для постановки диагноза будет достаточно трех признаков.

При меньшем количестве критериев при наличии признаков поражения сердца, состояние классифицируют как «**неполный синдром Кавасаки**». При *неполном СК* обычно

наблюдаются лихорадка, не отвечающая на лечение антибиотиками, сыпь, анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз, часто встречаются признаки поражения сердца и стерильная лейкоцитурия. Чаще по сравнению с полным СК формируются коронарные аневризмы. Неполный СК наиболее часто встречается у детей младше 1 года.

В связи с трудностью диагностики СК при неполном наборе клинических признаков и важностью своевременного начала лечения для снижения риска тяжелого поражения коронарных артерий в 2004 г. был предложен алгоритм диагностики СК при неполном наборе клинических признаков [1, 49]. *Диагноз СК можно поставить при наличии лихорадки $>38,3^{\circ}$ (при ректальном или оральном измерении) в течение не менее 3 дней, которую нельзя объяснить другими причинами, и 4 из 5 основных клинических критериев СК или лихорадки в течение не менее 5 дней в сочетании с 2 или 3 критериями при наличии соответствующих изменений лабораторных показателей или признаков поражения коронарных артерий, обнаруженных при ЭхоГК (см алгоритм).* В отсутствие «золотого стандарта» диагностики, этот алгоритм не может быть доказательно обоснованным, но представляет информированное мнение экспертного комитета. При ретроспективном исследовании, проведенном в США, показано, что использование этого алгоритма позволило правильно диагностировать неполный СК у 98% пациентов, у которых в последующем были обнаружены патологические изменения КА [50]

Диагностический алгоритм при неполном СК [1].

1. Если у детей с лихорадкой не менее 5 дней и наличием не менее 2 основных клинических критериев СК другие клинические симптомы не противоречат СК, проводят лабораторные исследования (включая определение СОЭ, СРБ).

2. Если характерные лабораторные изменения не найдены, ребенку проводят повторные исследования, только если лихорадка продолжается.

3. Клинические симптомы, которые противоречат СК: экссудативный конъюнктивит или фарингит, буллезная и везикулярная сыпь, генерализованная лимфаденопатия. При наличии этих симптомов необходимо подумать об альтернативном диагнозе.

4. Если клинические проявления не противоречат СК и повышен уровень СРБ ≥ 3 мг/дл, увеличена СОЭ ≥ 40 мм/ч, анализируют другие лабораторные данные: уровень сывороточного альбумина, трансаминаз, развернутый клинический анализ крови, анализ мочи. Дополнительные лабораторные критерии: альбумин < 3 г/дл, анемия, повышение уровня аланиновой аминотрансферазы, тромбоцитоз после 7 дня $> 450 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитоз $> 15 \cdot 10^9$ /л, в моче лейкоцитов > 10 в поле зрения. Если обнаружены характерные для СК лабораторные изменения, назначают ЭхоКГ и начинают лечение до получения результатов ЭхоКГ.

6. Если указанные лабораторные показатели не изменены, лечение назначают только при обнаружении характерных изменений при ЭхоКГ. ЭхоКГ признаки учитывают как положительные, если присутствует хотя бы 1 из 3 перечисленных ниже вариантов: а) диаметр ЛКА или ПКА $\geq 2,5$ стандартных отклонений, б) выявляются аневризмы коронарных артерий, в) присутствуют ≥ 3 вероятных признаков, включая периваскулярное повышение эхогенности, неравномерный просвет коронарных артерий, снижение функции левого желудочка, патологическую митральную регургитацию, перикардальный выпот или диаметр ЛКА или ПКА = 2 – 2,5 стандартным отклонениям.

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

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

Методы лечения синдрома Кавасаки

Лечение острой стадии СК. Лечение антибиотиками, стероидными гормонами не эффективно. Так как этиология неизвестна, терапия направлена на модуляцию иммунного ответа, ингибирование активации тромбоцитов, предотвращение образования коронарных аневризм. *Основным методом лечения является сочетание иммуноглобулина для внутривенного введения (ИГВВ) и ацетилсалициловой кислоты.*

ИГВВ регулируют иммунный и воспалительный ответ, блокируют или связывают IgG Fc – рецепторы, нейтрализуют микробные антигены или суперантигены, добавляют антитела пациентам со сниженной способностью их синтеза, индуцируют выведение иммунных комплексов, негативно влияют на секрецию В-лимфоцитами иммуноглобулинов, предотвращают адгезию тромбоцитов на эндотелии.

Для лечения СК используют стандартные или обогащенные IgM ИГВВ. Высокие дозировки чужеродного белка содержащегося в ИГВВ необходимы для достижения нужного эффекта и в силу этого целесообразно применять безопасные, высокоочищенные препараты с целью исключения нежелательных реакций и побочных эффектов.

Использование ИГВВ в лечении больного с СК, приводит к быстрому (через 1-2 суток после введения) снижению высокой температуры, улучшению самочувствия и сокращению периода нормализации лабораторных показателей воспалительной активности, достоверно уменьшает риск формирования аневризм коронарных артерий. Применение ИГВВ в первые 10 дней болезни снижает риск повреждения коронарных артерий в 5 и более раз, а летальных исходов – более чем в 4 раза. Однако необходимо подчеркнуть, что даже при лечении высокими дозами ИГВВ в первые 10 дней болезни у 25% больных развивается кратковременная дилатация коронарных артерий, у 3 - 9 % детей образуются коронарные аневризмы, у 1% - гигантские аневризмы.

ИГВВ назначают *в высокой курсовой дозе* (2 г на кг массы тела ребенка) *в одной инфузии* желательно в первые 7 - 10 дней болезни пока не начали формироваться аневризмы коронарных артерий. Доказано, что введение ИГВВ в дозе 2 г/кг однократно более эффективно предупреждает формирование коронарных аневризм, чем ежедневное использование иммуноглобулина по 0,4 г/кг в течение 5 дней. Доказано также преимущество дозы ИГВВ 2 г/кг по сравнению с 1 г/кг [51]. ИГВВ назначают и после 10 дня болезни детям, у которых ранее диагноз не был поставлен, если у них продолжается немотивированная лихорадка или обнаружены коронарные аневризмы и сохраняются показатели системного воспаления – увеличение СОЭ или СРБ [1].

Побочные эффекты ИГВВ: аллергические реакции, редко – понижение АД, в единичных случаях может развиваться анафилактическая реакция. Основная ошибка при инфузии ИГВВ - нарушение техники введения: использование холодного раствора (ниже температуры тела) или пренебрежение рекомендацией необходимости медленного введения препарата, что может привести к возникновению озноба и гипертермии. Возможная в таких случаях анафилактическая реакция может стать причиной прерывания необходимого для больного лечения.

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее и антиагрегантное действие. При назначении пациенту с СК аспирин снижает высокую температуру, облегчает конъюнктивит, положительно воздействует на суставной синдром, общее самочувствие, предупреждает тромбообразование в условиях васкулита и гипертромбоцитоза.

В острой стадии болезни аспирин назначают 4 раза в день в суточной дозе 30-100 мг/кг. В США более приняты высокие начальные дозы аспирина (80 – 100 мг/кг/день), в Японии используют средние дозы (30 – 50 мг/кг/день), опасаясь гепатотоксического эффекта.

В то же время проведено исследование показавшее, что поражение коронарных артерий зависит от дозы ИГВВ и не зависит от величины упомянутых выше доз ацетилсалициловой кислоты [52].

Дозу аспирина снижают после того, как ребенок не лихорадит 48-72ч. В дальнейшем высокие дозы аспирина заменяют на низкие (3-5 мг/кг/сут) и продолжают лечение в случае отсутствия коронарных изменений в течение 6-8 недель после дебюта болезни, а у детей с коронарными аневризмами – длительно, до их исчезновения.

Лечение больных, не отвечающих на начальную терапию. Примерно 10 – 20% больных, несмотря на лечение ИГВВ, имеют резистентную или повторную лихорадку. В этом случае может помочь повторная инфузия ИГВВ 2 г/кг. Изучается эффективность использования инфликсимаба (ингибитор ФНО- α) для лечения больных с рефрактерным СК [53, 54, 55]. Есть сообщения о том, что у некоторых больных, резистентных к ИГВВ возможно использование пульс-терапии глюкокортикоидами [55]. Имеются исследования, свидетельствующие об отрицательном влиянии глюкокортикоидов на состояние коронарных артерий при СК [56, 57]. До получения результатов многоцентровых контролируемых испытаний рекомендуют ограниченно применять глюкокортикоиды только у детей, у которых 2 и более инфузии ИГВВ и инфузия инфликсимаба были неэффективны [1]. Детей, не отреагировавших на ИГВВ, до назначения метилпреднизолона следует проконсультировать со специалистами. Есть сообщения о применении циклоспорина и использовании плазмафереза для лечения ИГВВ-резистентных пациентов [58].

Динамическое наблюдение реконвалесцентов синдрома Кавасаки

Тактика врача при динамическом наблюдении пациентов, перенесших СК должна основываться на степени поражения коронарных артерий и риске развития ишемии миокарда.

У пациентов с коронарными аневризмами с течением времени состояние коронарных артерий может изменяться (рис 7).

Исчезновение аневризм через 1 – 2 года от начала заболевания, по данным коронарографии, наблюдается приблизительно в 50–60% пораженных сегментов сосудов [1, 46]. Однако в «восстановившихся» артериях сохраняются гистологические и функциональные изменения [1, 59]. Уменьшение диаметра просвета сосуда обычно является результатом утолщения интимы, реже уменьшение и «исчезновение» аневризм происходит за счет организации и реканализации тромбов (рис. 7 а). Аневризмы диаметром менее 4 мм исчезают

без утолщения стенки коронарной артерии. [59] (рис. 7 б). Вероятность исчезновения аневризм выше при их маленьком диаметре, веретенообразной форме, локализации в дистальных сегментах КА и у пациентов младше 1 года. Гигантские аневризмы чаще всего сохраняются [1].

Причиной развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда у детей и взрослых, перенесших синдром Кавасаки, является формирование стеноза КА или образование интракоронарных тромбов. Высокий риск образования тромбов в КА у больных с СК обусловлен снижением антитромботических свойств эндотелия вследствие текущего или перенесенного коронарита, гипертромбоцитозом, снижением скорости и турбулентным характером кровотока в аневризмах. По данным, полученным при интракоронарном ультразвуковом исследовании с доплерометрией, скорость кровотока в мелких аневризмах не меняется, в средних снижается в 1,5 раза, в гигантских снижается в 2 – 2,5 раза [60]. Клинические последствия образования интракоронарных тромбов зависят от размеров тромботических масс и их расположения в коронарной артерии (рис. 7 в, г)

Серьезная проблема, встречающаяся при катамнестическом наблюдении больных, перенесших СК – это *прогрессирование локального стеноза коронарных артерий*. Несмотря на наличие тяжелого стеноза, пациенты редко имеют симптомы ишемии, некоторые из них умирают внезапно [61]. Стеноз коронарных артерий чаще возникает на «входе» и «выходе» аневризм, где создаются наиболее неблагоприятные гемодинамические условия (рис. 7 д). Вероятность возникновения коронарного стеноза зависит от размеров аневризм и возрастает по мере увеличения времени, прошедшего от начала заболевания. По данным Е. Tsuda и соавт., у пациентов с гигантскими аневризмами стеноз коронарных артерий через 5, 10 и 15 лет после перенесенного синдрома Кавасаки выявлен соответственно в 44, 62 и 74% случаев, у пациентов с аневризмами диаметром от 6 до 8 мм – соответственно в 6, 20 и 58% случаев; ни у одного из пациентов с аневризмами менее 6 мм стеноз коронарных артерий не обнаружен [62].

Окклюзия (полная обструкция просвета коронарных артерий) может наблюдаться как в раннем, так и в отдаленном периоде синдрома Кавасаки. Окклюзионные поражения чаще (78% всех окклюзий) возникают в первые 2 года после острой фазы и обусловлены коронарным тромбозом, в единичных случаях описана окклюзия коронарных артерий желеобразным экстрацеллюлярным матриксом. Остальные 22% окклюзионных поражений, развивающихся через несколько лет после синдрома Кавасаки, обусловлены преимущественно прогрессирующим стенозом коронарных артерий [61].

Описаны единичные случаи увеличения коронарных аневризм и появления новых аневризм [63, 64] (рис. 7 е). Разрыв аневризм КА может произойти в течение острой или подострой стадии болезни, но это случается крайне редко [65, 66] (рис. 7 ж).

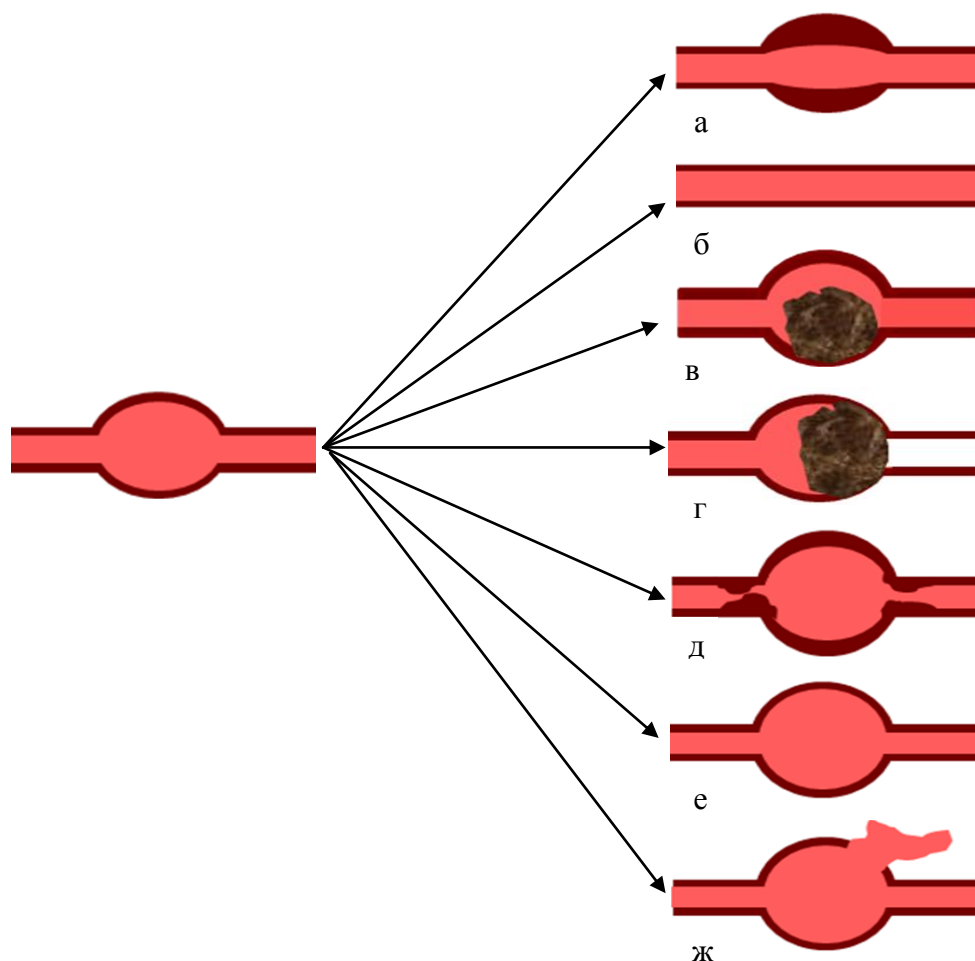


Рис. 7. Варианты динамики аневризм коронарных артерий: а - «исчезновение» аневризм диаметром более 4 мм за счет значительного утолщения интимы или организации пристеночных тромбов, б - исчезновение аневризм диаметром ≤ 4 мм, в – пристеночное расположение интракоронарного тромба, не сопровождающееся нарушением коронарного кровотока, г – окклюзия коронарной артерии тромбом, д – стеноз коронарной артерии на «входе» в аневризму и «выходе» из аневризмы, е – увеличение коронарной аневризмы, ж - разрыв коронарной аневризмы.

Имеются данные о большей вероятности атеросклеротического поражения коронарных сосудов у лиц, перенесших СК.

Известно, что у пациентов, перенесших СК, спустя годы после разрешения болезни существуют нарушения функции эндотелия, даже если у них никогда не обнаруживались коронарные аневризмы, поэтому необходим контроль за этими больными, так как долговременный риск развития кардиальных нарушений неизвестен.

Длительное ведение перенесших СК пациентов с аневризмами должно быть направлено на профилактику тромбоза КА, своевременное выявление и определение значимости стеноза КА, при необходимости решение вопроса о показаниях, сроках и методе хирургического лечения; выявление и лечение сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма. Методы профилактики стеноза КА в настоящее время не разработаны.

Профилактика тромбоза (табл. 3):

- Пациенты с мелкими и средними аневризмами – аспирин длительно, до исчезновения аневризм
- Пациенты с гигантскими аневризмами – аспирин + варфарин

Некоторые специалисты предпочитают вместо варфарина применять низкомолекулярный гепарин или плавикс.

Таблица 3. Лекарственные препараты, используемые для профилактики тромбоза

Аспирин	В острой стадии 30 – 100 мг/кг в 4 приема; через 48 – 72 ч. после прекращения лихорадки 3 – 5 мг/кг/сут
Варфарин	0,05 – 0,12 мг/кг (в США – 0,05 – 0,35 мг/кг) под контролем МНО 1,6 – 2,5
Нефракционированный гепарин в/в	Доза насыщения – 50 ед/кг Поддерживающая доза – 20 ед/кг /час (под контролем АЧТВ 60 – 85 сек – в 1,5 – 2 раза выше первоначального уровня)
Низкомолекулярный гепарин п/к	<u>Дети до 1 года:</u> Лечение - 3 мг/кг/день, в 2 приема с интервалом 12 часов Профилактика – 1,5 мг/кг/день <u>Дети старше 1 года и подростки:</u> Лечение - 2 мг/кг/день, в 2 приема с интервалом 12 часов Профилактика – 1 мг/кг/день
Плавикс	1 мг/кг /день в один прием

Лечение тромбоза:

Аспирин + гепарин

В острой стадии тромбоза – рассматривается вопрос о тромболитической терапии.

Рекомендуют начать тромболитическую терапию не позднее 12 часов от начала инфаркта миокарда [1]. При в/в тромболитической терапии реканализация достигается в 70 - 80% случаев. Осложнения – кровотечения, в том числе, внутримозговые кровоизлияния,

реперфузионный синдром. Поскольку про-урокиназа и тканевой активатор плазминогена являются белками, они могут вызвать анафилактический шок.

Внутривенный тромболитизис [37]: урокиназа, тканевой активатор плазминогена (алтеплаза, монтеплаза, памитеплаза); *интракоронарный тромболитизис*.

При развитии гемодинамически значимого стеноза КА применяют **хирургические методы лечения**, к которым относятся коронарное шунтирование и эндоваскулярные интервенционные методы лечения, включающие транскатанную коронарную баллонную ангиопластику, имплантацию стента, ротационную абляцию и транслуминальную (эндоваскулярную) реваскуляризацию (внутрикоронарную тромболитическую терапию). Помимо коронарной патологии поводом для оперативного лечения больных с СК в редких случаях могут стать приобретенные клапанные пороки сердца и поражение проводящей системы сердца.

Коронарное шунтирование - основной радикальный метод хирургического лечения при ишемическом поражении сердца после перенесенного СК. В 1975 году в Японии было произведено первое аортокоронарное шунтирование ребенку 4-х лет, перенесшему СК [67]. Согласно данным разных исследователей, эффективность этого вмешательства и его отдаленные результаты в значительной степени зависят от возраста пациента на момент хирургического лечения и от используемого в качестве шунта сосуда. Наилучшие отдаленные результаты получены при использовании внутренней грудной артерии и у пациентов старше 12 лет. При применении венозных шунтов или выполнении операции у пациентов младше 8–12 лет данные длительного катамнестического наблюдения хуже [68, 69]. По данным Kitamura и соавт., длительность функционирования шунтов из внутренней грудной артерии, в отличие от венозных шунтов, не зависела от возраста на момент операции [67].

Показания к хирургическому лечению [1, 37]:

- Выраженный стеноз ствола левой коронарной артерии
- Выраженный стеноз более одной из основных коронарных артерий
- Выраженный стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии
- Риск окклюзии коллатералей
- Все выше перечисленное

В течение последних 10 лет возрастает клинический опыт применения эндоваскулярных *интервенционных методов лечения* при СК. Показания к эндоваскулярному лечению [1, 37]:

- Наличие клинических симптомов ишемии миокарда

- Наличие признаков ишемии миокарда при стресс-тестах
- Стеноз передней нисходящей артерии более 75% даже при отсутствии клинических и инструментальных признаков ишемии.

В России опыт оперативного лечения детей, перенесших СК до настоящего времени ограничивается единичными случаями, приводим некоторые примеры. Стентирование коронарных артерий выполнялось в 2008 году ребенку 3 лет 11 месяцев в ГУ РНЦХ им. Б.В. Петровского РАМН и в 2010 году ребенку 4-х лет в НЦССХ им. Н.А. Бакулева. В 2010 году в Кардиохирургическом центре ОКБ г. Иркутска выполнено маммаро-коронарное шунтирование без искусственного кровообращения ребенку в возрасте 4,5 месяцев по поводу тромбоза гигантских аневризм левой коронарной артерии. Опыт лечения больных с патологией коронарных артерий вследствие перенесенного СК есть также в Институте патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина г. Новосибирска.

В отечественной практике отсутствуют обобщающие исследования по методике наблюдения за детьми перенесшими СК. С целью оказания помощи педиатрам и кардиологам в выборе обоснованного ведения этих детей, предлагаем методические рекомендации для врачей, основанные на рекомендациях Американской Ассоциации Сердца [1], Японской Ассоциации Кровообращения (Japanese Circulation Society) [37] и собственном опыте [2, 44, 70, 71, 72, 73, 74, 75]. Пациенты разделены на 5 групп по уровню риска коронарных осложнений в зависимости от степени поражения коронарных артерий (табл. 4) [1].

Уровень риска I. Пациенты, у которых при ЭхоКГ никогда не выявлялось изменений КА.

- Антиагрегантная терапия (аспирин 3 – 5 мг/кг) 8 недель от начала заболевания. После 8 недель от начала заболевания – никаких ограничений физической активности.
- Поскольку риск развития ИБС в последующем у этой группы пациентов не изучен, рекомендуется каждые 5 лет проводить обследование с определением степени риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.
- Коронарная ангиография (КАГ) не рекомендуется.

Уровень риска II. Пациенты с транзиторным расширением КА, исчезающим в течение 6–8 недель от начала заболевания.

- Антиагрегантная терапия (аспирин 3 – 5 мг/кг) 8 недель от начала заболевания
- После 8 недель от начала заболевания – никаких ограничений физической активности.
- Поскольку риск развития ИБС в последующем у этой группы пациентов не

изучен, рекомендуется каждые 3–5 лет проводить обследование с определением степени риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

- КАГ не рекомендуется.

Уровень риска III. Пациенты с маленькой или средней (от 3 до 6 мм) аневризмой в одной или более КА по данным ЭхоКГ или КАГ.

- Длительная антиагрегантная терапия аспирином (3 – 5 мг/кг), по меньшей мере, до исчезновения аневризм.
- Через 8 нед от начала заболевания разрешается физическая активность без ограничений детям до 5-летнего возраста. Детям старше 5 лет для выработки адекватной тактики желательно проведение стресс-тестов (см. раздел «Инструментальные исследования сердца и коронарных артерий при динамическом наблюдении пациентов»).
- Участие в соревнованиях и занятия высокотравматичными видами спорта не рекомендуются детям, получающим антиагрегантную терапию.
- Рекомендуется ежегодное обследование у детского кардиолога с назначением ЭКГ, ЭхоКГ. Проведение стресс-тестов рекомендуется каждые 2 года пациентам старше 5 лет. МСКТ или МРТ коронарных артерий.
- Если при стресс-тестах выявляется ишемия миокарда, показана КАГ.

Уровень риска IV. Пациенты с 1 или несколькими аневризмами КА диаметром 6 мм и более и пациенты, у которых имеются множественные аневризмы КА без обструкции.

- Рекомендуется длительная антиагрегантная терапия. Пациентам с гигантскими аневризмами рекомендуется дополнительно терапия варфарином. Детям раннего возраста, у которых определение МНО затруднительно, в качестве альтернативы варфарину рекомендуется назначение ежедневных подкожных инъекций низкомолекулярного гепарина. Низкомолекулярный гепарин может также использоваться в начальной стадии перед терапией варфарином.
- Рекомендации относительно физической активности должны основываться на результатах ежегодных стресс-тестов. Высокотравматичные виды спорта должны быть исключены из-за опасности кровотечения. Участие в некоторых неконтактных подвижных или игровых видах спорта может быть разрешено, если нет признаков ишемии миокарда.
- Кардиологическое обследование, включая ЭхоКГ, ЭКГ – каждые 6 мес. Стресс-тесты – ежегодно.
- КАГ, МСКТ или МРТ (см. раздел «инструментальные исследования сердца и

коронарных артерий при динамическом наблюдении пациентов») – через 6–12 мес после окончания острого периода болезни, а при наличии клинических показаний – раньше с целью выявления обструктивных поражений КА. Выбор метода визуализации осуществляют с учетом возможности учреждения (наличие и качество аппаратуры) и преимуществ и ограничений каждого метода исследования. Рентгеновская коронарная ангиография (КАГ) остается «золотым стандартом» для определения степени стеноза КА, однако применение этого метода ограничено в связи с инвазивностью и высокой лучевой нагрузкой. КАГ показана при подозрении на наличие гемодинамически значимого стеноза КА для решения вопроса о показаниях к оперативному лечению. МСКТ КА позволяет визуализировать не только просвет КА, но и интракоронарные тромбы, и стенки КА, однако чувствительность выявления стеноза меньше, чем при КАГ. Чувствительность МСКТ выше при использовании аппаратуры высокого класса (320-спирального томографа), при низкой ЧСС (возможно использование β -блокаторов), задержке дыхания, отсутствии аритмии. При выборе метода и сроков исследования учитывают, что риск тромбоза КА максимален в подострой стадии СК и остается высоким в течение первого года, однако вероятность тромбоза сохраняется и в отдаленном периоде; риск стеноза КА возрастает с течением времени, но в редких случаях возможно развитие стеноза КА в первые месяцы после острой фазы СК.

В последующем повторно КАГ назначают, если результаты неинвазивных тестов свидетельствуют о появлении или нарастании проявлений ишемии миокарда. В отсутствие признаков ишемии миокарда при неинвазивных тестах повторная КАГ показана в некоторых случаях, например, при нетипичных болях в грудной клетке, при неотчетливой визуализации аневризм другими методами и др.

<p><i>Уровень риска V. Пациенты с обструкцией КА, подтвержденной при инструментальных исследованиях.</i></p>

- Длительная антиагрегантная терапия с дополнительной антикоагулянтной терапией варфарином или без нее.
- β -Адреноблокаторы.
- Рекомендации относительно физической нагрузки основываются на результатах стресс-тестов. Пациенты должны избегать сидячего образа жизни.
- Кардиологическое обследование, включая ЭхоКГ, ЭКГ – каждые 6 мес. Стресс-тесты – ежегодно.
- КАГ для выбора терапевтической или хирургической тактики лечения. Повторная КАГ может быть показана, если по клиническим данным или результатам

неинвазивных тестов предполагается нарастание ишемии миокарда.

Таблица 4. Рекомендации по длительному наблюдению реконвалесцентов СК

Уровень риска	Медикаментозное лечение	Неинвазивные исследования	Инвазивные исследования
I. Нет изменений КА	Никакого после 8 недель	Кардиологическое обследование каждые 5 лет	Не рекомендуются
II. Транзиторное расширение КА, исчезнувшее через 6 – 8 нед	Никакого после 8 недель	Кардиологическое обследование каждые 3 - 5 лет	Не рекомендуются
III. Одиночная мелкая или средняя аневризма КА	Аспирин 3 – 5 мг/кг до исчезновения аневризмы	Ежегодно ЭКГ, ЭхоКГ. 1 раз в 2 года стресс-тест / МСКТ/ МРТ/	Коронарография, если по неинвазивным исследованиям есть признаки ишемии
IV. Одна гигантская аневризма или множественные аневризмы любого размера без обструкции	Длительно аспирин; при гигантских аневризмах – в сочетании с варфарином (МНО 2,0 – 2,5) или низкомолекулярным гепарином	2 раза в год ЭКГ, ЭхоКГ; 1 раз в год стресс-тест / МСКТ/ МРТ/	Первая коронарография (или МСКТ, МРТ) через 6 -12 мес или раньше по клинич. показаниям. Повторная - если по неинвазивным исследованиям есть признаки ишемии
V. Обструкция КА	Длительно аспирин; при гигантских – в сочетании с варфарином (МНО 2,0 – 2,5) или низкомолекулярным гепарином	2 раза в год ЭКГ, ЭхоКГ; 1 раз в год стресс-тест / МСКТ/ МРТ/	Коронарография для определения тактики лечения

Инструментальные исследования сердца и коронарных артерий при динамическом наблюдении пациентов

- ЭхоКГ (см. раздел диагностика, см. приложение «Особенности методики трансторакальной эхокардиографии у пациентов с синдромом Кавасаки»);
- ЭКГ, холтеровское мониторирование (см раздел диагностика), стресс-тесты.
- По показаниям коронарная ангиография (КАГ), интракоронарное УЗИ.

- По показаниям мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ).
- По показаниям сцинтиграфия миокарда

Стресс-тесты применяют при катамнестическом наблюдении пациентов, перенесших СК, для выявления скрытой ишемии миокарда; они позволяют косвенно судить о степени стеноза КА. Стресс-тесты представляют собой различные методы распознавания ишемии миокарда в сочетании с применением физической или фармакологической нагрузки. В качестве методов оценки реакции миокарда на нагрузку применяются электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ и сцинтиграфия миокарда. Наиболее доступным методом является стресс-ЭКГ с физической нагрузкой, однако, есть данные, что выявляемость ишемии миокарда при стресс-ЭКГ составляет только 46%. Значительно более информативным методом является сцинтиграфия миокарда (выявляемость ишемии миокарда более 80%), однако применение этого метода ограничено из-за высокой лучевой нагрузки. В настоящее время в США рекомендуют использовать стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом; исследование должны выполнять специалисты, имеющие большой опыт проведения стресс-ЭхоКГ, обычно это специалисты, работающие со взрослыми пациентами с ИБС. Проведение стресс-тестов у детей затруднено вследствие исходно высокой частоты сердечных сокращений. Кроме того, дети не всегда выполняют необходимую физическую нагрузку. В США проведение стресс-тестов с физической нагрузкой рекомендуют больным после 10 – 12 лет; по нашему опыту, пациенты старше 5 лет удовлетворительно выполняют физическую нагрузку на беговой дорожке.

Коронарная ангиография – это инвазивная процедура, которая в настоящее время имеет преимущество перед всеми неинвазивными методиками, так как позволяет получить изображение всего коронарного дерева, включая коллатеральное русло, и обладает 100% чувствительностью и специфичностью выявления стенозов коронарных артерий. К ограничениям этого метода относятся инвазивность, большая лучевая нагрузка, необходимость применения контрастных веществ и высокая стоимость. *Прежде чем рекомендовать пациенту проведение инвазивной КАГ, врач должен сопоставить ожидаемую пользу от полученных результатов, степень риска, связанного с проведением процедуры, и ее стоимость* [1].

У пациентов с умеренным расширением КА или мелкими веретенообразными аневризмами, выявленными при ЭхоКГ, коронарография вряд ли может предоставить дополнительную полезную информацию, следовательно, в этих случаях ее проведение не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда при стресс-тестах выявляются признаки ишемии миокарда. У пациентов с более значительным повреждением КА (аневризмы 6 мм и

более) возрастает риск стенозирования КА. Некоторые специалисты рекомендуют проведение коронарографии через 6–12 мес от начала заболевания или раньше при наличии клинических показаний. Решение о назначении повторной КАГ принимается в зависимости от результатов ЭхоКГ, результатов стресс-тестов и клинических признаков ишемии миокарда. В последние годы в связи со значительным возрастанием диагностических возможностей неинвазивных методов визуализации коронарных артерий (ЭхоКГ, МСКТ, МРТ) реже возникает необходимость прибегать к инвазивному исследованию. При наличии возможности проведения МСКТ или МРТ *высокого качества* КАГ может назначаться только при решении вопроса об оперативном вмешательстве.

КАГ позволяет достоверно оценить просвет коронарного русла, однако для изучения состояния сосудистой стенки и обнаружения плоских пристеночных тромбов нужно использовать другие методы.

Интракоронарное УЗИ выполняют одновременно с КАГ. Помимо морфологии сосудистой стенки, при этом исследуют и функциональное состояние сосудов путем количественной оценки реакции различных сегментов артерий на введение вазодилататоров.

Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий – неинвазивный метод, позволяющий с высокой точностью оценить состояние коронарного русла. Главными преимуществами в сравнении с коронароангиографией являются неинвазивность и возможность оценки не только интралюминального просвета, но и состояния сосудистой стенки, что важно при оценке аневризматических поражений. В последние годы за счет улучшения пространственного и временного разрешения томографов, создания 320-срезового томографа с широким детектором значительно улучшилось качество диагностики заболеваний коронарных артерий. В настоящее время возможно исследовать просвет коронарного русла до ветвей 3 порядка (в субмиллиметровом диапазоне), визуализировать внутрисосветные и пристеночные тромбы, оценивать толщину стенки коронарных артерий, наличие кальцинатов. Ограничениями данного метода являются лучевая нагрузка и необходимость применения контрастных препаратов. Однако лучевая нагрузка при МСКТ на современных аппаратах гораздо ниже, чем при проведении инвазивной коронарографии. Как правило, исследование проводится без премедикации и наркоза; у беспокойных детей и детей раннего возраста требуется применение минимальной седации. Кроме того, для качественного изображения коронарных артерий желательно наличие

синусового ритма с частотой не более 90 уд/мин, высокая ЧСС затрудняет получение изображений оптимального качества (возможно применение β -блокаторов).

Магнитно-резонансная томография коронарных артерий – неинвазивный метод, позволяющий исследовать коронарные артерии, не сопряженный с лучевой нагрузкой. Высокое временное разрешение, возможность проведения исследования без задержки дыхания позволяет использовать этот метод для обследования пациентов младшей возрастной группы, включая детей первого года жизни [76].

Сцинтиграфия миокарда - метод радионуклидной диагностики, позволяющий визуально и полуколичественно оценить перфузию различных отделов миокарда. Сцинтиграфия дает возможность выявить как ранние признаки ишемии, так и тяжелые рубцовые поражения (результаты инфарктов миокарда). Введенный внутривенно радиоизотопный препарат внедряется в кардиомиоциты пропорционально кровотоку области и пропорционально сохраненной функциональной активности миокарда на клеточном уровне. Чувствительность метода возрастает при применении физической или фармакологической нагрузки. Применение этого метода должно быть ограничено из-за высокой лучевой нагрузки, достигающей 8 – 20 мЗв.

Исходы

К 6-10 неделе все клинические и лабораторные симптомы проходят, наступает клиническое *выздоровление*. 1-2 месяца спустя могут появиться глубокие поперечные бороздки на ногтях (рис. 8).



Рис. 8. Глубокие поперечные бороздки на ногтях.

Летальность при СК составляет 0,1 - 0,5% (до применения ИГВВ 1 – 2%) [5]. Пик летальных исходов приходится на период от 15 до 45 дней от начала заболевания. В это время развитие коронарного васкулита совпадает со значительным повышением уровня тромбоцитов и гиперкоагуляцией. Непосредственной причиной смерти в остром периоде болезни является миокардит или аритмия, в подостром - разрыв коронарной аневризмы, инфаркт, сердечно-сосудистая недостаточность, в периоде реконвалесценции – инфаркт миокарда.

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

К поздним клиническим осложнениям синдрома Кавасаки относят ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, аритмии, сердечную недостаточность, внезапную смерть.

Имеются данные о большей вероятности атеросклеротического поражения коронарных сосудов у лиц, перенесших СК.

Заключение

В России диагноз синдрома Кавасаки до настоящего времени представляется сложным. В дебюте заболевший ребенок поступает на лечение в инфекционный стационар, где и устанавливают диагноз длительного лихорадочного состояния путем дифференциально-диагностического поиска различных причин (прежде всего – инфекционных). Собственные наблюдения свидетельствуют о том, что даже при полном СК правильный диагноз ставился несвоевременно, больные не только поздно получали необходимый ИГВВ, но и необоснованно лечились неэффективными при данном заболевании антибиотиками.

На сегодняшний день синдром Кавасаки является междисциплинарной проблемой:

1. Необходима настороженность педиатра и инфекциониста в отношении возможности синдрома Кавасаки у больного, лихорадящего более 5 дней.
2. Лихорадка неясного генеза, продолжающаяся 7 и более дней у ребенка раннего возраста – абсолютное показание для проведения ЭхоКГ с исследованием коронарных артерий.
3. Ребенка с предположением о синдроме Кавасаки предпочтительно госпитализировать для лечения в ревматологический стационар.
4. Реконвалесцента синдрома Кавасаки с поражением коронарных артерий необходимо длительно наблюдать у ревматолога, кардиолога и консультировать с кардиохирургом

с целью разработки программы лечения для профилактики рецидива и инфаркта, своевременного определения показаний к хирургическому лечению.

Приложение: «Особенности методики трансторакальной эхокардиографии у пациентов с синдромом Кавасаки»

При подозрении на СК проводят стандартное эхокардиографическое исследование из парастернального, апикального, субкостального и супрастернального доступов. При этом в протоколе обязательно фиксируют размеры полостей сердца, показатели систолической функции ЛЖ, наличие и степень регургитации на клапанах, наличие перикардального выпота; при повторных исследованиях оценивают динамику этих показателей.

Особое внимание уделяют исследованию КА, так как выявление их поражения и оценка динамики обнаруженных изменений имеет большое диагностическое, прогностическое значение и влияет на выбор тактики лечения. При динамическом эхокардиографическом контроле состояния коронарных сосудов число случаев внезапной остановки сердца снижается в 3,8 раз, а смерти больных – в 7,5 раз [44].

Трансторакальное ультразвуковое исследование позволяет визуализировать аневризмы коронарных артерий, интракоронарные тромбы в крупных аневризмах и оценивать их дальнейшее развитие. Для выявления тромбоза коронарных артерий небольшого диаметра и стеноза коронарных артерий необходимо использовать другие методы визуализации (коронарную ангиографию, мультиспиральную компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию коронарных артерий).

Для визуализации КА используют датчики высокой частоты (5–8 МГц и более в зависимости от антропометрических данных пациента и удаленности исследуемого сегмента сосуда от датчика).

Исследование коронарных артерий должно включать количественную оценку (измерение внутреннего диаметра) коронарных артерий. Кроме того, оценивают равномерность просвета коронарных артерий, толщину и эхогенность сосудистой стенки, эхогенность периваскулярного пространства с целью выявления признаков коронарита, наличия и выраженности кальцификации стенки.

Наиболее удобным и надежным способом определения нормального диаметра коронарных артерий у детей является номограмма в соответствии с площадью поверхности тела, рекомендованная Американской Ассоциацией Сердца (рис. 9) [1].

При обследовании пациентов с СК недостаточно исследовать только устья и проксимальные отрезки коронарных артерий. Необходимо использовать дополнительные позиции для оптимальной визуализации левой коронарной артерии (ЛКА), передней нисходящей и огибающей артерий, проксимального, среднего и дистального сегментов правой коронарной артерии (ПКА), задней нисходящей артерии в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца [1] и методическими приемами, описанными в зарубежных и отечественных публикациях [2, 77, 78, 79].

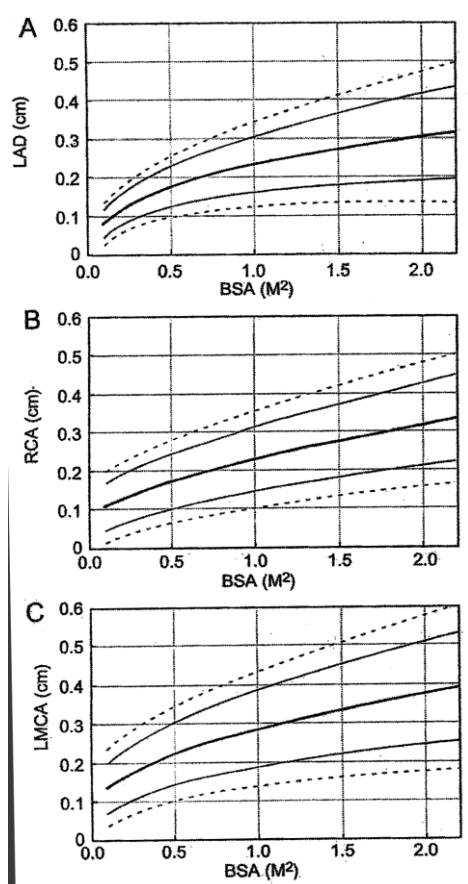


Рис. 9. Распределение диаметров (средние значения и разброс в пределах 2 и 3 стандартных отклонений) передней нисходящей артерии (а), проксимального сегмента ПКА (б) и ЛКА (в) у здоровых детей до 18 лет [1]. BSA – площадь поверхности тела, LAD – передняя нисходящая артерия, RCA – правая коронарная артерия, LMCA – левая коронарная артерия.

Для успешной визуализации коронарных артерий необходимо знать их анатомическое расположение (рис. 10) [80].

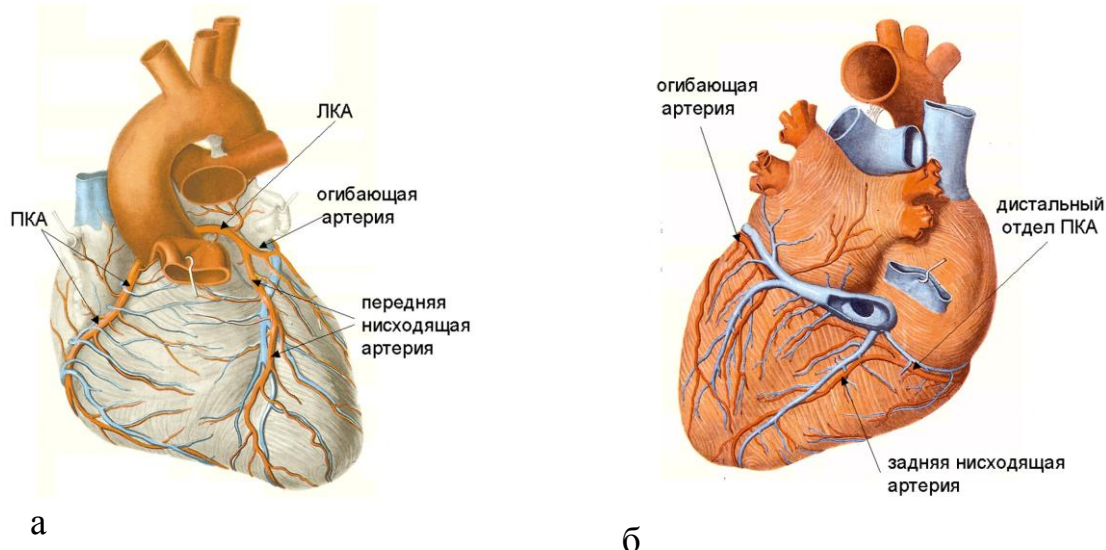


Рис. 10. Артерии и вены сердца, а - вид спереди, б - вид сзади [80].

ПКА начинается от правого коронарного синуса, направляется на переднюю поверхность сердца между ушком правого предсердия и выносящим отделом правого желудочка, далее – к правому краю сердца и, поворачивая кзади, переходит на диафрагмальную поверхность. На всем этом отрезке она лежит глубоко в атриовентрикулярной борозде и окружает кольцо трикуспидального клапана. На диафрагмальной поверхности ПКА доходит до задней межжелудочковой борозды и при правом типе кровоснабжения сердца направляется к верхушке в виде задней нисходящей артерии (другое название – задняя межжелудочковая артерия). При левом типе кровоснабжения задняя нисходящая артерия может быть сформирована огибающей артерией.

ЛКА начинается от левого коронарного синуса, позади легочного ствола делится на две ветви – переднюю нисходящую артерию и огибающую артерию. Передняя нисходящая артерия (другие названия: передняя нисходящая ветвь, передняя межжелудочковая артерия, левая нисходящая артерия) спускается по передней межжелудочковой борозде к верхушке сердца. Огибающая артерия, располагаясь в левой атриовентрикулярной борозде, окружает кольцо митрального клапана. Не дойдя до задней межжелудочковой борозды, она спускается по диафрагмальной поверхности левого желудочка.

Таким образом, при ультразвуковом исследовании коронарных артерий зона поиска располагается в проекции правой и левой атриовентрикулярной борозды и передней и задней межжелудочковой борозды.

Следует отметить, что нормальная анатомия коронарных артерий переменчива. Количество и топика ветвей второго порядка, отходящих от основных коронарных артерий,

могут быть различными. Ствол ЛКА может иметь различную длину (от нескольких миллиметров до 25 мм) и чаще всего заканчивается бифуркацией, как это описано выше, однако иногда (по некоторым данным в 37% случаев) имеет место трифуркация. При этом между передней нисходящей и огибающей артериями визуализируется дополнительный артериальный сосуд – срединная ветвь (дополнительная диагональная ветвь, *a. intermediate*). От передней нисходящей артерии отходят септальные ветви, глубоко проникающие в межжелудочковую перегородку, и диагональные ветви, располагающиеся под эпикардом и направляющиеся к тупому краю сердца. От огибающей артерии отходят передние и задние левожелудочковые ветви, ветвь тупого края, ветвь синусового узла. Проксимальной ветвью ПКА является конусная ветвь (может отходить от аорты и самостоятельно), которая иногда видна при трансторакальной ЭхоКГ.

При трансторакальной ЭхоКГ проксимальные сегменты ЛКА и ПКА исследуют в стандартной парастеральной позиции «короткая ось аорты» на уровне синусов Вальсальвы по общепринятой методике (рис. 11).

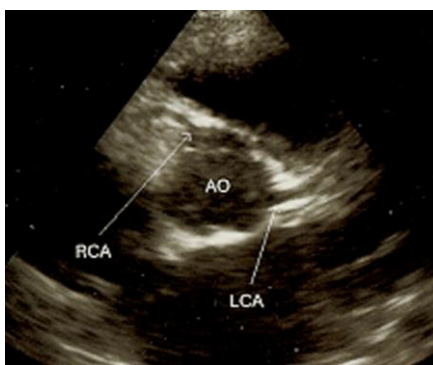
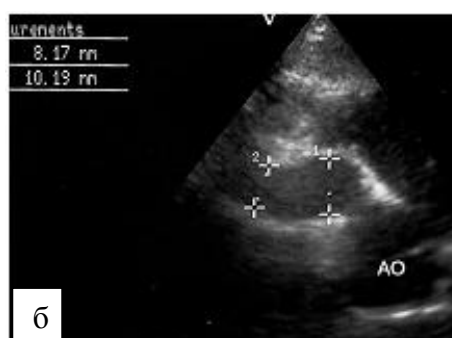
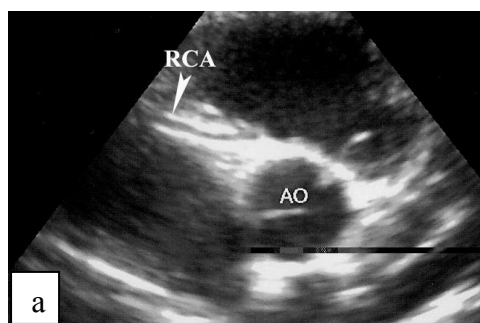


Рис. 11. Проксимальные отделы коронарных артерий. Короткая ось аорты. Парастеральный доступ. Ао – аорта, RCA – ПКА, LCA – ЛКА.

Проксимальный сегмент ПКА на большем протяжении в данной позиции можно визуализировать, смещая датчик слегка вправо и вверх (рис. 12).



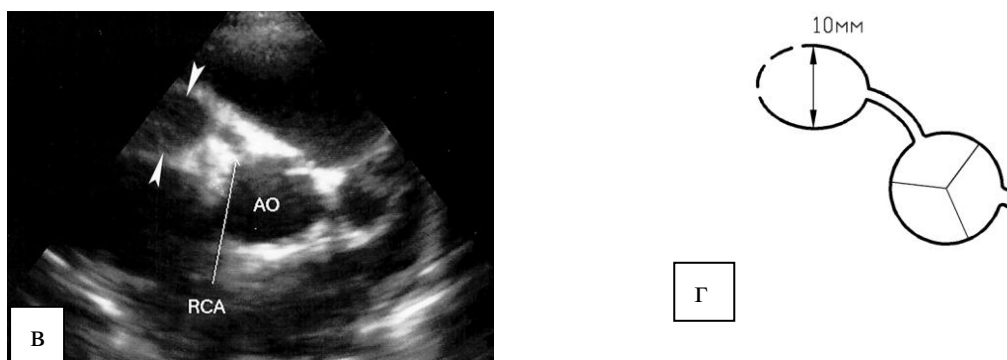


Рис. 12. Проксимальный сегмент ПКА на протяжении. Короткая ось аорты. Парастернальный доступ. а – проксимальный сегмент ПКА (стрелка) нормального диаметра, б – значительно расширенный проксимальный сегмент ПКА у ребенка 6 лет с СК; в, г – гигантская аневризма проксимального сегмента ПКА диаметром 10 мм (стрелки), расположенная на расстоянии 10 мм от устья у ребенка 3 лет с СК. Обозначения как на рис. 11.

Переднюю нисходящую артерию изучают в нескольких позициях:

а) в позиции, получаемой из стандартной парастеральной позиции «короткая ось аорты» путем небольшой ротации датчика и постепенного смещения его немного вниз с отклонением плоскости сканирования немного влево. При этом обычно удается визуализировать проксимальный, иногда средний сегменты передней нисходящей артерии (рис. 13);

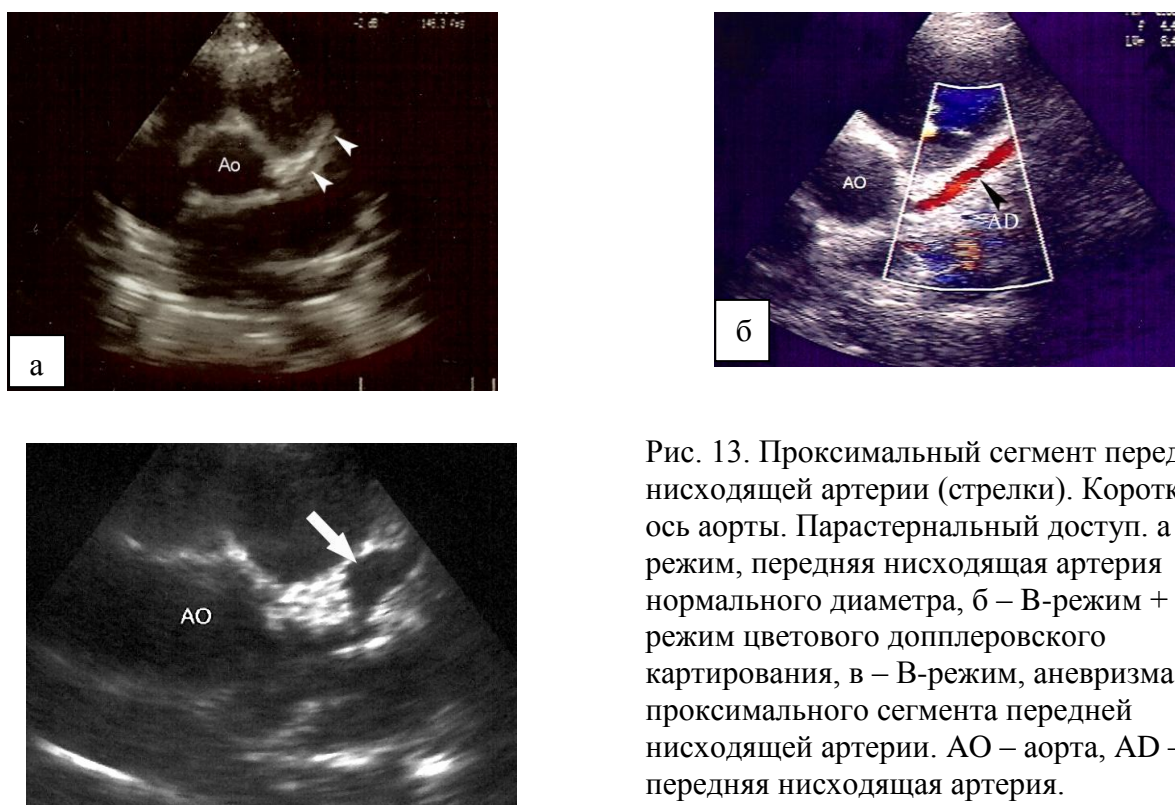


Рис. 13. Проксимальный сегмент передней нисходящей артерии (стрелки). Короткая ось аорты. Парастернальный доступ. а – В-режим, передняя нисходящая артерия нормального диаметра, б – В-режим + режим цветового доплеровского картирования, в – В-режим, аневризма проксимального сегмента передней нисходящей артерии. АО – аорта, АД – передняя нисходящая артерия.

б) в парастеральной позиции по короткой оси левого желудочка от основания до верхушки (в области передней межжелудочковой борозды). При этом неизменная артерия обычно не видна, а при наличии аневризм хорошо видно их поперечное сечение (рис. 14);



Рис. 14. Аневризма передней нисходящей артерии диаметром 5,8 мм (стрелка). Короткая ось левого желудочка на уровне створок митрального клапана. Парастернальный доступ.

в) в модифицированной позиции, которую получают из парастеральной позиции «длинная ось левого желудочка» путем отклонения плоскости сканирования вверх до исчезновения изображения синусов Вальсальвы аорты и получения изображения ствола ЛКА и проксимального сегмента передней нисходящей артерии. Для визуализации среднего и дистального сегментов плоскость сканирования из данной позиции отклоняется еще немного вверх и влево с небольшой ротацией датчика по часовой стрелке до исчезновения изображения межжелудочковой перегородки и визуализации передней межжелудочковой борозды, в которой видна передняя нисходящая артерия в виде тонкой тубулярной структуры. При этом для осмотра артерии от проксимальных до более дистальных отделов датчик постепенно смещают вниз по направлению к верхушке сердца (рис. 15);

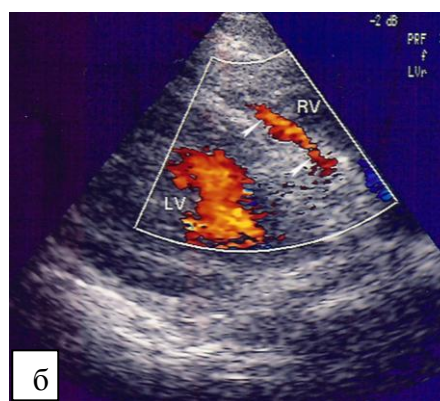
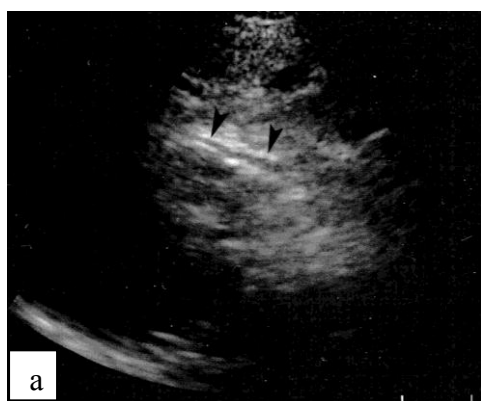


Рис. 15. Передняя нисходящая артерия (стрелки). Модифицированная позиция. Парастернальный доступ. а – В-режим. б – В-режим + режим цветового доплеровского картирования. LV – левый желудочек, RV – выходной отдел правого желудочка.

г) в модифицированной верхушечной пятикамерной позиции при отклонении плоскости сканирования кпереди, что позволяет визуализировать ЛКА и отходящую от нее переднюю нисходящую артерию (рис. 16).

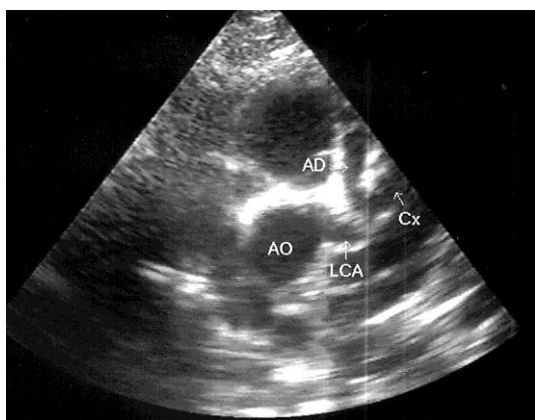


Рис. 16. Расширенный ствол ЛКА, передняя нисходящая артерия и проксимальный отдел огибающей артерии. Модифицированная пятикамерная позиция. Верхушечный доступ. АО – аорта, AD – передняя нисходящая артерия, Сх – огибающая артерия, LCA – ствол левой коронарной артерии.

Для визуализации огибающей артерии используют следующие позиции:

а) парастермальную позицию «короткая ось аорты», где виден обычно небольшой отрезок проксимального сегмента огибающей артерии (рис. 17);

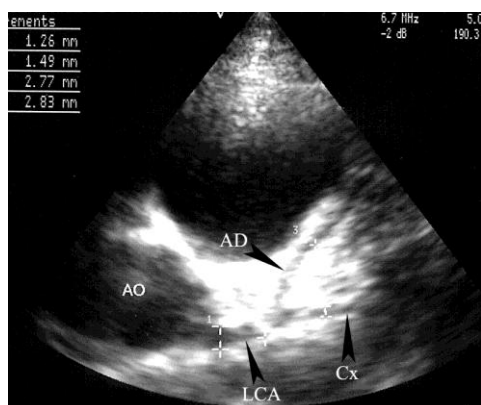


Рис. 17. Ствол ЛКА, передняя нисходящая артерия и проксимальный отдел огибающей артерии. Короткая ось аорты. Парастеральный доступ. Обозначения как на рис. 16.

б) модифицированную парастермальную позицию «длинная ось левого желудочка», получаемую небольшим отклонением плоскости сканирования вверх и вправо и ротацией датчика против часовой стрелки до исчезновения изображения митрального клапана и появления изображения передней поверхности левой атриовентрикулярной борозды, в которой визуализируется проксимальный сегмент огибающей артерии (рис. 18);

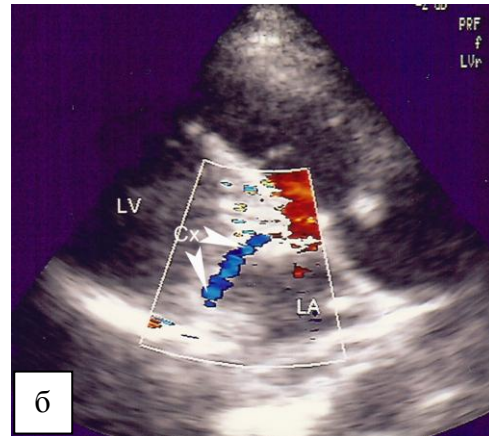
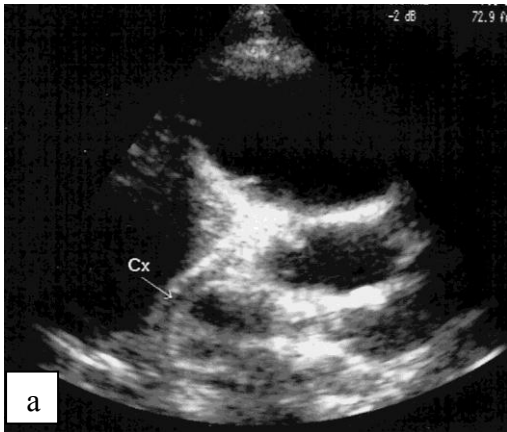


Рис. 18. Проксимальный отдел огибающей артерии (стрелки). Модифицированная позиция «длинная ось левого желудочка». Парастернальный доступ. а – В-режим. б – В-режим + режим цветового доплеровского картирования. LA – левое предсердие. Остальные обозначения как на рис. 16.

в) модифицированную верхушечную пятикамерную позицию (см. рис. 16);

г) парастермальную позицию «короткая ось левого желудочка на уровне створок митрального клапана» (рис. 19).

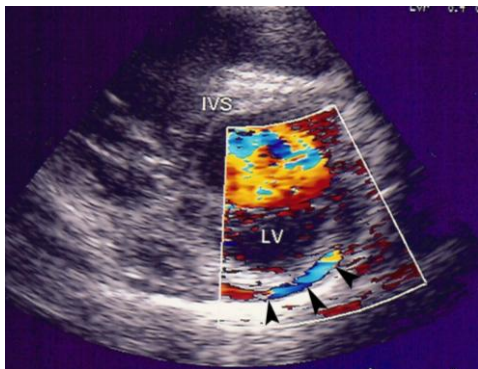


Рис. 19. Огибающая артерия (стрелки). Короткая ось левого желудочка на уровне створок митрального клапана. Парастернальный доступ. LV – левый желудочек, IVS – межжелудочковая перегородка.

Проксимальный сегмент ПКА изучают в следующих позициях:

а) как было представлено выше, в парастеральной позиции «короткая ось аорты» (см. рис. 11, 12);

б) в парастеральной позиции «длинная ось левого желудочка» (рис. 20);

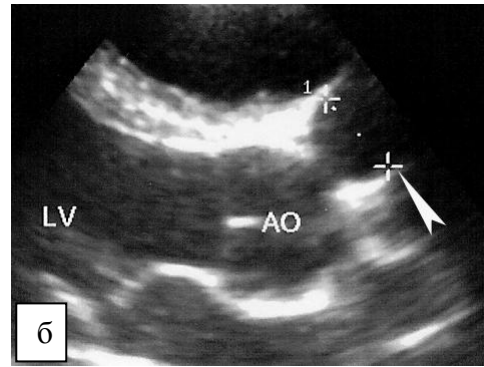
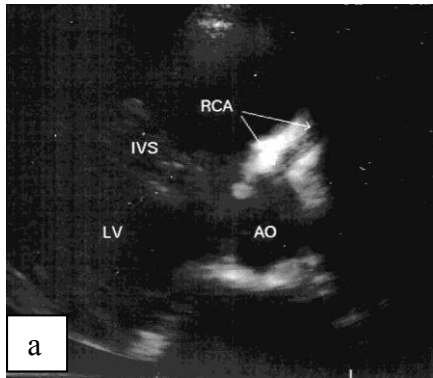


Рис. 20. Проксимальный сегмент ПКА. Длинная ось левого желудочка. Парастернальный доступ. а – проксимальный сегмент ПКА не расширен, значительно повышена эхогенность периваскулярного ложа, б – гигантская аневризма проксимального сегмента ПКА. LV – левый желудочек, IVS – межжелудочковая перегородка, Ao – аорта, RCA – ПКА.

в) в модифицированной верхушечной пятикамерной позиции путем отклонения плоскости сканирования немного кпереди и вправо (рис. 21). Иногда визуализация улучшается при небольшом смещении датчика от верхушки вправо и вверх.

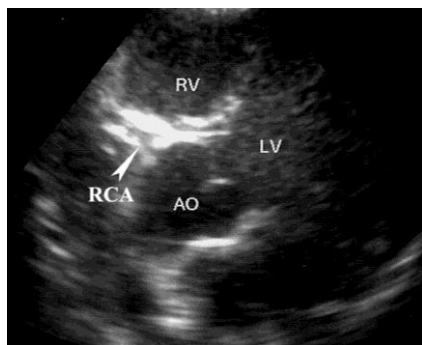


Рис. 21. Проксимальный сегмент ПКА. Модифицированная пятикамерная позиция. Верхушечный доступ. RV – правый желудочек, LV – левый желудочек. Остальные обозначения как на рис. 12.

Для визуализации среднего сегмента ПКА при его расширении используют стандартную верхушечную четырехкамерную позицию, зона интереса – правый край правой атриовентрикулярной борозды (рис. 22).

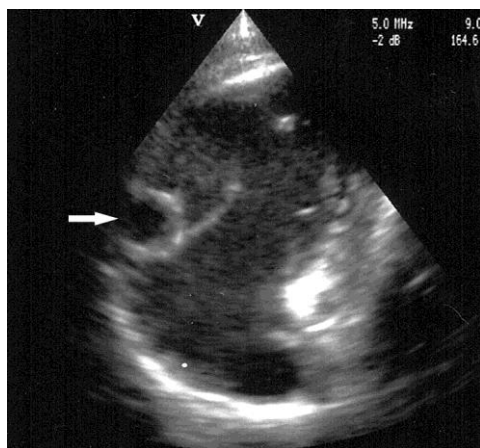


Рис 22. Аневризма среднего сегмента ПКА (стрелка). Модифицированная четырехкамерная позиция. Верхушечный доступ.

Дистальный сегмент ПКА изучают в дополнительной позиции, получаемой из верхушечной четырехкамерной позиции путем отклонения плоскости сканирования кзади, вправо и вниз до исчезновения изображения трикуспидального клапана и появления изображения задней поверхности правой атриовентрикулярной борозды, в которой видна ПКА (рис. 23). При последующем отклонении плоскости сканирования еще немного вниз и небольшой ротации датчика по часовой стрелке возможна визуализация задней нисходящей артерии, которая располагается в задней межжелудочковой борозде (рис. 24).

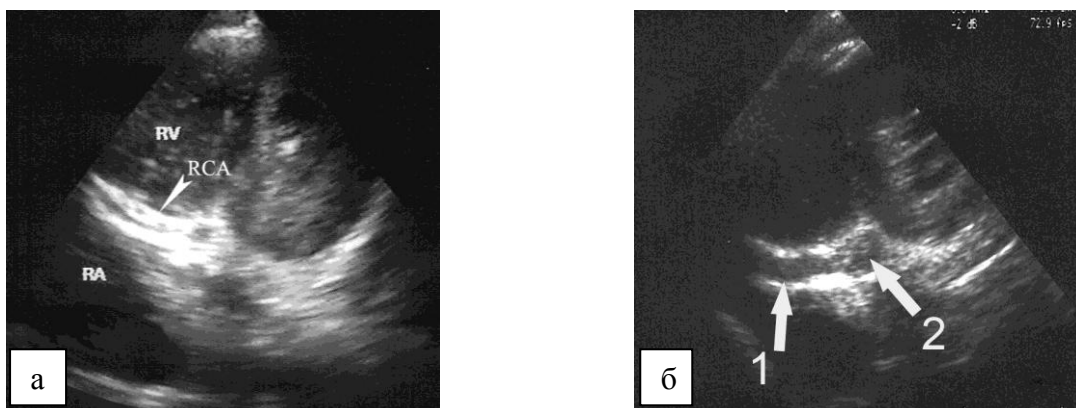


Рис. 23. Дистальный сегмент ПКА, аневризма у начала задней нисходящей артерии. а - дистальный сегмент ПКА незначительно расширен, стенки коронарной артерии утолщены, повышенной эхогенности, аневризма диаметром 4 мм; б - дистальный сегмент ПКА расширен до 5 мм (1), аневризма 9x12 мм, полость ее выполнена тромбом (2). Модифицированная четырехкамерная позиция. Верхушечный доступ. RV – правый желудочек, RA – правое предсердие, RCA – правая коронарная артерия.

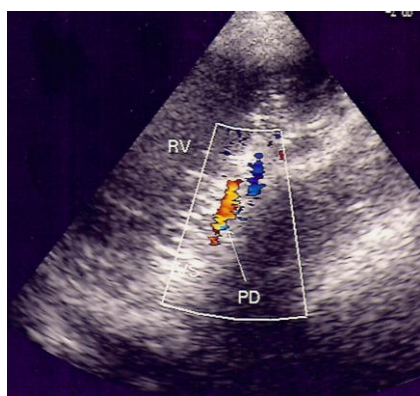


Рис. 24. Задняя нисходящая артерия. Модифицированная четырехкамерная позиция. Верхушечный доступ. PD – задняя нисходящая артерия. RV – правый желудочек.

Для выявления аневризм различных сегментов ПКА и задней нисходящей артерии можно использовать субкостальные фронтальные и сагиттальные позиции, позволяющие визуализировать правую атриовентрикулярную и заднюю межжелудочковую борозды [81]. Аневризмы коронарных артерий визуализируются как округлые или овальные эхонегативные

пространства, расположенные по правому краю правого желудочка или вокруг фиброзного кольца трикуспидального клапана, обычно имеющие четкие контуры.

Для выявления коронарных аневризм проксимального и среднего сегментов ПКА выполняется сканирование в трех последовательных фронтальных позициях (рис. 25, 26).

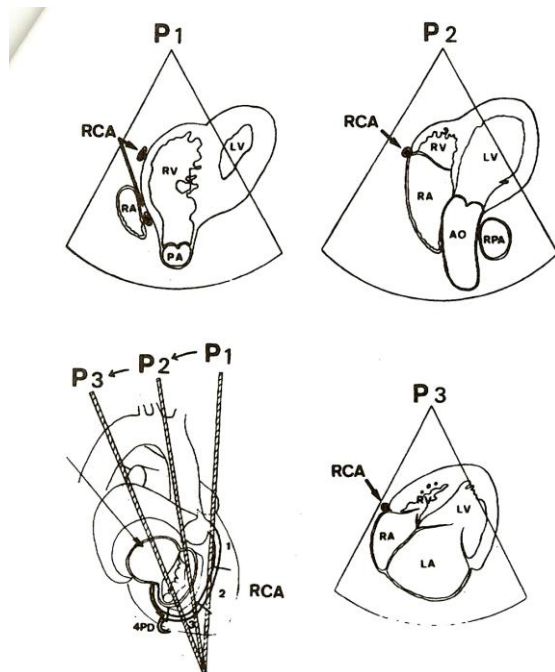


Рис. 25. Схематическое изображение фронтальных субкостальных позиций по Yoshida H, Maeda T, Funabashi T, et al. [81] (пояснение в тексте). РА – легочная артерия, RPA – правая ветвь легочной артерии, остальные обозначения как на рис. 12, 21.

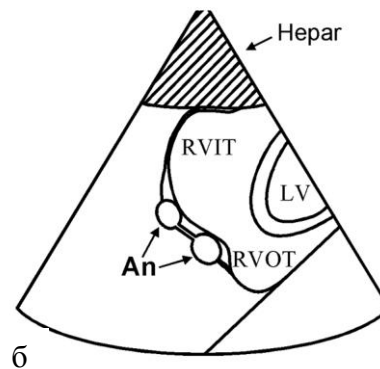
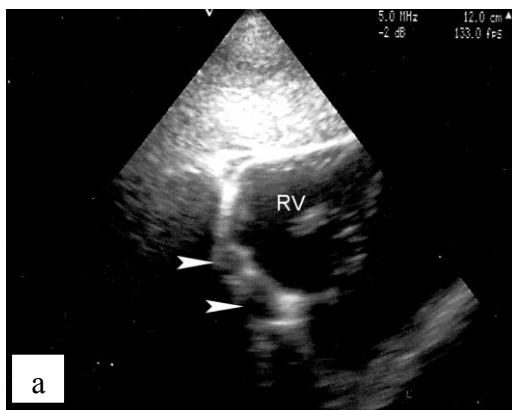


Рис. 26. Две аневризмы проксимального сегмента ПКА. Фронтальная позиция P₁. Субкостальный доступ. а – эхограмма. Стрелками обозначены аневризмы. б – схема. An – аневризмы, RV – правый желудочек, RVIT – приносящий отдел правого желудочка, RVOT – выносящий отдел правого желудочка, Hepar – печень, LV – левый желудочек.

Для поиска аневризм дистального сегмента ПКА и задней нисходящей артерии используют сагиттальные субкостальные позиции (рис. 27): для обнаружения аневризм дистального сегмента ПКА при сканировании от позиции P₄ до позиции P₅ исследуют область, окружающую кольцо трикуспидального клапана (рис. 28); затем исследуют область

расположения задней нисходящей артерии, которая проходит в задней межжелудочковой борозде – позиции P₆ и P₇ (рис. 29).

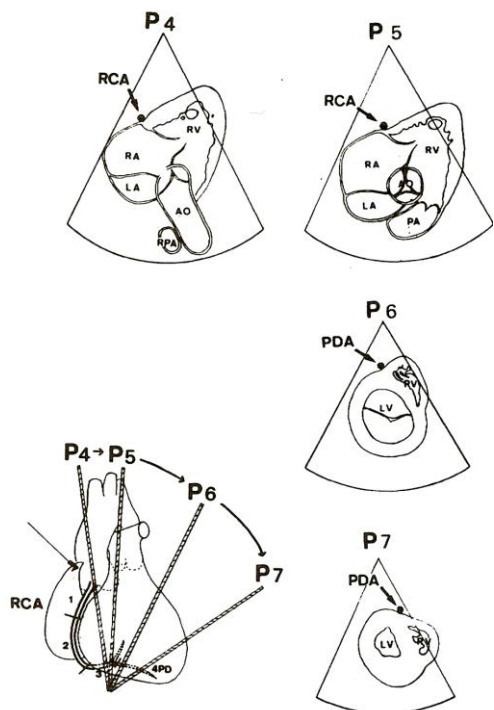


Рис. 27. Схематическое изображение сагиттальных субкостальных позиций по Yoshida H, Maeda T, Funabashi T, et al. [81] (пояснение в тексте). PDA – задняя нисходящая артерия, остальные обозначения как на рис. 12, 21.

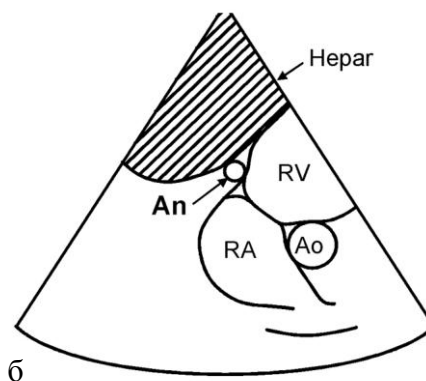
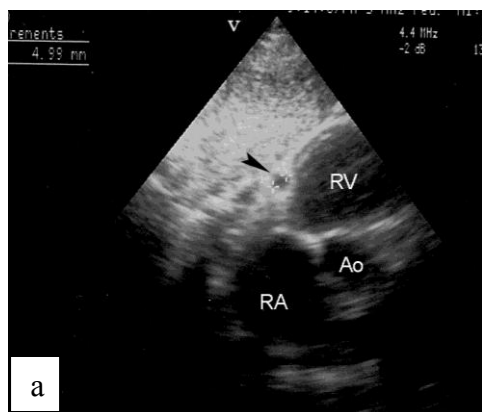


Рис. 28. Аневризма дистального сегмента ПКА (стрелка). Сагиттальная позиция P₅. Субкостальный доступ. а – эхограмма. Стрелкой обозначена аневризма. б – схема. Ao – аорта, An – аневризма, RA – правое предсердие, RV – правый желудочек, Hepar – печень.

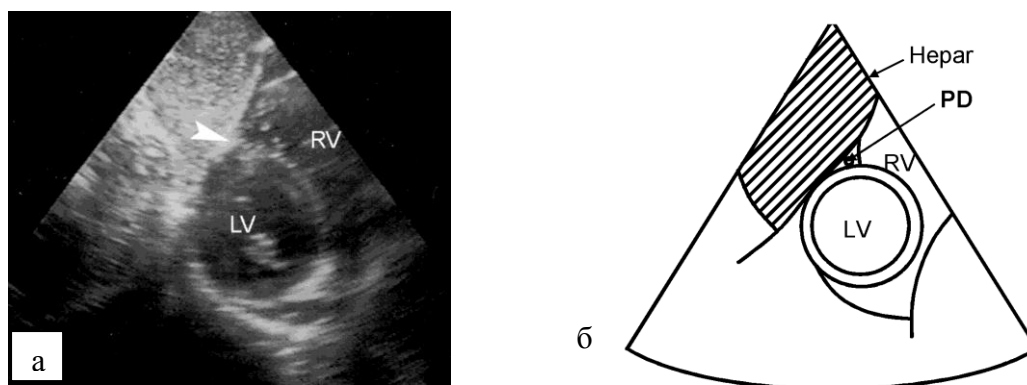


Рис. 29. Изображение задней межжелудочковой борозды. Нерасширенная задняя нисходящая артерия не видна. Сагиттальная позиция от P₆ до P₇. Субкостальный доступ. а – эхограмма. Стрелкой обозначена задняя межжелудочковая борозда. б – схема. PD – область расположения задней нисходящей артерии. Остальные обозначения как на рис. 26, 28.

Возможности трансторакальной эхокардиографии в выявлении стенозов и окклюзий коронарных артерий ограничены [1]. Непосредственная визуализация стенозированного участка возможна крайне редко, выявление стенозов осуществляется с помощью доплеровских методик исследования. Поиск стенозированных участков начинают в режиме цветового доплеровского картирования, ориентируясь на появление феномена «aliasing», отражающего наличие высокоскоростного потока в зоне стеноза. Затем в режиме импульсноволновой доплерографии регистрируют максимальную диастолическую скорость кровотока в исследуемом сегменте.

Признаком гемодинамически значимого стеноза считают увеличение диастолической скорости кровотока в 2 и более раза по сравнению с таковой на ламинарном участке. Если престенотический участок не визуализируется, критерием стенозирования считают абсолютную скорость кровотока в зоне интереса не менее 2 м/с. При расположении стенозированного участка между двумя крупными аневризмами не удастся надежно ориентироваться ни на появление «aliasing»-феномена, ни на увеличение диастолической скорости кровотока по сравнению с таковой на ламинарном участке, так как наличие крупных аневризм проксимальнее и/или дистальнее зоны стеноза приводит к появлению турбулентности и изменению скоростных показателей коронарного кровотока.

Критерием окклюзии коронарной артерии считают обнаружение дистальнее зоны окклюзии ретроградного или антеградного позднедиастолического потока заполнения (за счет коллатерального кровотока) [78]. Прерывание цветового сигнала, по-видимому, нельзя считать достаточно надежным признаком окклюзии, так как оно может быть связано с низкой скоростью потока или особенностями топки исследуемого сегмента (кровоток может не

регистрироваться в участках сосуда, расположенных перпендикулярно ультразвуковому лучу). *При всех достижениях последних лет эхокардиография не является надежным методом выявления стенозов и окклюзий коронарных артерий.*

Тромбы в крупных аневризмах коронарных артерий визуализируются в виде внутрипросветных образований средней эхогенности, различной формы и размеров (рис. 16 б, 30).

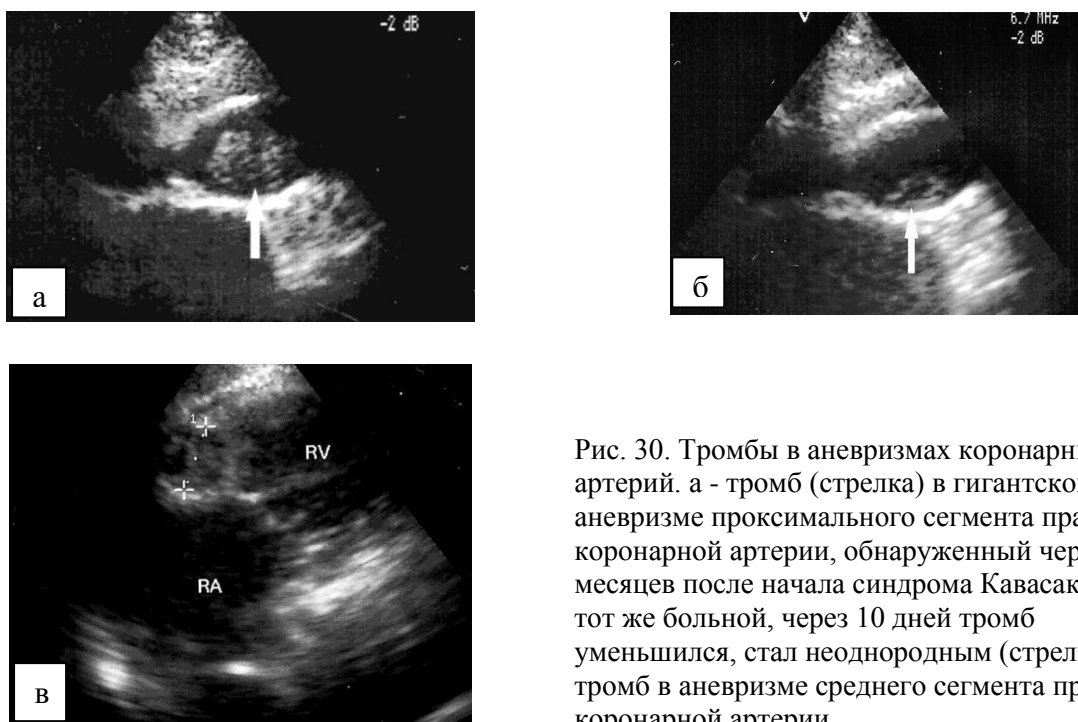


Рис. 30. Тромбы в аневризмах коронарных артерий. а - тромб (стрелка) в гигантской аневризме проксимального сегмента правой коронарной артерии, обнаруженный через 11 месяцев после начала синдрома Кавасаки, б – тот же больной, через 10 дней тромб уменьшился, стал неоднородным (стрелка), в – тромб в аневризме среднего сегмента правой коронарной артерии.

Список литературы

- 1 Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, 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**:1708-33.
- 2 Лыскина ГА, Ширинская ОГ. *Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение*. Москва: Видар-М 2008.
- 3 Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi* 1967;**16**:178-222.
- 4 Burns JC. Commentary: translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *Pediatr Infect Dis J* 2002;**21**:993-5.
- 5 Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, et al. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;**54**:271-6.
- 6 Дорофеева ГД. Болезнь Кавасаки (слизисто-кожно-лимфо-железистый синдром) у 6-летнего мальчика. *Педиатрия* 1982;**4**:65-6.
- 7 Зернов ИГ, Костиков МВ, Федоров АМ. Болезнь Кавасаки (слизисто-кожно-лимфо-железистый синдром) у детей. *Педиатрия* 1983;**4**:71-3.
- 8 Брегель ЛВ, Белозеров ЮМ, Субботин ВМ. Поражение сердца при болезни Кавасаки у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1998;**5**:22-35.
- 9 Брегель ЛВ, Белозеров ЮМ, Субботин ВМ. Болезнь Кавасаки у детей — первые клинические наблюдения в России. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1998;**4**:25-30.
- 10 Исаева ЛА, Лыскина ГА. Болезнь Кавасаки (слизисто-кожный лимфатический синдром). *Узелковый периартериит у детей*. Москва: Медицина 1984:154-8.
- 11 Белозеров ЮМ. Болезнь Кавасаки. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1995;**40**:41-7.
- 12 Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999-2002. *Pediatr Int* 2006;**48**:356-61.
- 13 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**:302-7.
- 14 Брегель ЛВ, Субботин ВМ, Солдатова ТА, et al. Эпидемиологические особенности болезни Кавасаки в Иркутской области. Результаты многолетних наблюдений. *Педиатрия* 2011.
- 15 Kafetzis DA, Maltezou HC, Constantopoulou I, et al. Lack of association between Kawasaki syndrome and infection with Rickettsia conorii, Rickettsia typhi, Coxiella burnetii or Ehrlichia phagocytophila group. *Pediatr Infect Dis J* 2001;**20**:703-6.
- 16 Leung DY. Immunologic abnormalities in Kawasaki syndrome. *Prog Clin Biol Res* 1987;**250**:159-65.
- 17 Benseler SM, McCrindle BW, Silverman ED, et al. Infections and Kawasaki disease: implications for coronary artery outcome. *Pediatrics* 2005;**116**:e760-6.
- 18 Meissner HC, Leung DY. Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;**19**:91-4.
- 19 Kikuta H, Matsumoto S, Osato T. Kawasaki disease and Epstein-Barr virus. *Acta Paediatr Jpn* 1991;**33**:765-70.
- 20 Толстикова ТВ, Брегель ЛВ, Субботин ВМ. Болезнь Кавасаки при Эпштейн-Барр-вирусной инфекции у детей. *Сибирский медицинский журнал* 2009:42-6.

- 21 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;**203**:1021-30.
- 22 Burgner D, Davila S, Breunis WB, et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease. *PLoS Genet* 2009;**5**:e1000319.
- 23 Khor CC, Davila S, Shimizu C, et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. *J Med Genet* 2011.
- 24 Mamtani M, Matsubara T, Shimizu C, et al. Association of CCR2-CCR5 haplotypes and CCL3L1 copy number with Kawasaki Disease, coronary artery lesions, and IVIG responses in Japanese children. *PLoS ONE* 2010;**5**:e11458.
- 25 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;**40**:35-42.
- 26 Onouchi Y, Ozaki K, Buns JC, et al. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet* 2010;**19**:2898-906.
- 27 Onouchi Y, Tamari M, Takahashi A, et al. A genomewide linkage analysis of Kawasaki disease: evidence for linkage to chromosome 12. *J Hum Genet* 2007;**52**:179-90.
- 28 Shimizu C, Jain S, Davila S, et al. Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;**4**:16-25.
- 29 Khor CC, Davila S, Shimizu C, et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. *J Med Genet* 2011;**48**:467-72.
- 30 Franco A, Shimizu C, Tremoulet AH, et al. Memory T-cells and characterization of peripheral T-cell clones in acute Kawasaki disease. *Autoimmunity* 2010;**43**:317-24.
- 31 Korematsu S, Uchiyama S, Miyahara H, et al. The characterization of cerebrospinal fluid and serum cytokines in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:750-3.
- 32 Baker AL, Lu M, Minich LL, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009;**154**:592-5 e2.
- 33 Лыскина ГА, Ширинская ОГ, Есяян ИС. Синдром Кавасаки – проблемы диагностики и лечения по материалам собственных наблюдений. *Всероссийская научно-практическая конференция «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей»*. Москва 2008:42-5.
- 34 Shike H, Kanegaye JT, Best BM, et al. Pyuria Associated With Acute Kawasaki Disease and Fever From Other Causes. *Pediatr Infect Dis J* 2009.
- 35 Кондратьева ТГ. Особенности течения острого интерстициального нефрита при болезни Кавасаки у детей. *Сиб мед журн Иркутск* 2004:42 - 6.
- 36 Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2005;**47**:711-32.
- 37 Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)--digest version. *Circ J* 2010;**74**:1989-2020.
- 38 Yutani C, Go S, Kamiya T, et al. Cardiac biopsy of Kawasaki disease. *Arch Pathol Lab Med* 1981;**105**:470-3.
- 39 Selamet Tierney ES, Newburger JW, Graham D, et al. Diastolic function in children with Kawasaki Disease. *Int J Cardiol* 2009.
- 40 Akagi T, Kato H, Inoue HK, et al. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome--incidence and natural history. *Kurume Med J* 1989;**36**:137-49.
- 41 Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004;**364**:533-44.
- 42 Fujiwara H, Fujiwara T, Kao TC, et al. Pathology of Kawasaki disease in the healed stage. Relationships between typical and atypical cases of Kawasaki disease. *Acta Pathol Jpn* 1986;**36**:857-67.
- 43 Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001;**107**:E33.

- 44 Брегель ЛВ, Субботин ВМ. *Клинические и эхокардиографические проявления коронарита при болезни Кавасаки у детей. Руководство для врачей.* Иркутск: РИО ИГИУВ 2006.
- 45 McCrindle BW, Li JS, Minich LL, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007;**116**:174-9.
- 46 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;**94**:1379-85.
- 47 Брегель ЛВ, Субботин ВМ, Никитина ЕА. Коронарные осложнения и нарушения в системе гемостаза при болезни Кавасаки. *Росс вестник перинатологии и педиатрии* 2004:17 - 9.
- 48 Лыскина ГА, Виноградова ОИ. Наблюдение больных с синдромом Кавасаки в Московском регионе. *Материалы III съезда педиатров Иркутской области.* Иркутск: Журнал "Здоровье детей Сибири" 2010:86-8.
- 49 Burns J. Kawasaki disease outline for health care providers. 2006.
- 50 Yellen ES, Gauvreau K, Takahashi M, et al. Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki disease. *Pediatrics* 2010;**125**:e234-41.
- 51 Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD004000.
- 52 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**:888-93.
- 53 Burns JC, Mason WH, Hauger SB. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005;**146**:662-7.
- 54 Burns JC, Best BM, Mejias A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;**153**:833-8.
- 55 Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, et al. Effects of steroid pulse therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2008;**93**:142-6.
- 56 Maconochie I. Kawasaki disease. *Archives of Disease in Childhood Education and Practice Edition* 2004:ep3.
- 57 Millar K, Manlhiot C, Yeung RS, et al. Corticosteroid administration for patients with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease may be associated with impaired regression. *Int J Cardiol* 2010.
- 58 Suzuki H, Terai M, Hamada H, et al. Cyclosporin A Treatment for Kawasaki Disease Refractory to Initial and Additional Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 2011.
- 59 Iemura M, Ishii M, Sugimura T, et al. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function. *Heart* 2000;**83**:307-11.
- 60 Hamaoka K, Onouchi Z. Effects of coronary artery aneurysms on intracoronary flow velocity dynamics in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1996;**77**:873-5.
- 61 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.
- 62 Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, et al. Incidence of stenotic lesions predicted by acute phase changes in coronary arterial diameter during Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2005;**26**:73-9.
- 63 Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, et al. Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease. *Heart* 2005;**91**:177-82.
- 64 Kobayashi T, Sone K, Shinohara M, et al. Images in cardiovascular medicine. Giant coronary aneurysm of Kawasaki disease developing during postacute phase. *Circulation* 1998;**98**:92-3.
- 65 Imai Y, Sunagawa K, Ayusawa M, et al. A fatal case of ruptured giant coronary artery aneurysm. *Eur J Pediatr* 2006;**165**:130-3.

- 66 Hwong TM, Arifi AA, Wan IY, et al. Rupture of a giant coronary artery aneurysm due to Kawasaki disease. *Ann Thorac Surg* 2004;**78**:693-5.
- 67 Kitamura S, Tsuda E, Kobayashi J, et al. Twenty-five-year outcome of pediatric coronary artery bypass surgery for Kawasaki disease. *Circulation* 2009;**120**:60-8.
- 68 Tsuda E, Kitamura S. National survey of coronary artery bypass grafting for coronary stenosis caused by Kawasaki disease in Japan. *Circulation* 2004;**110**:П61-6.
- 69 Tsuda E, Kitamura S, Kimura K, 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.
- 70 Лыскина ГА, Ширинская ОГ, Балоян Г.М., et al. Успешное оперативное лечение стеноза передней нисходящей коронарной артерии у ребенка 4 лет с синдромом Кавасаки *Педиатрия* 2009;**87**:142 - 5.
- 71 Ширинская ОГ, Тарасова АА, Лыскина ГА, et al. Трансторакальная эхокардиография в диагностике аневризм коронарных артерий у детей с синдромом Кавасаки *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2010:43 – 52.
- 72 Ширинская ОГ, Тарасова АА, Лыскина ГА. Ультразвуковое исследование коронарных артерий у детей *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2008:76 - 88.
- 73 Брегель ЛВ. Клиника и дифференциальный диагноз болезни Кавасаки у детей. *Российский педиатрический журнал* 2000:11-4.
- 74 Лыскина ГА. Системные васкулиты в книге "Детская ревматология". *Руководство для врачей*. Москва: "Медицина" 2002.
- 75 *Руководство по детской ревматологии*. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2011.
- 76 Suzuki A, Takemura A, Inaba R, et al. Magnetic resonance coronary angiography to evaluate coronary arterial lesions in patients with Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2006;**16**:563-71.
- 77 Hiraishi S, Misawa H, Takeda N, et al. Transthoracic ultrasonic visualisation of coronary aneurysm, stenosis, and occlusion in Kawasaki disease. *Heart* 2000;**83**:400-5.
- 78 Врублевский АВ, Бощенко АА, Карпов РС. *Комплексная ультразвуковая оценка атеросклероза грудного отдела аорты и коронарных артерий*. Томск: STT 2007.
- 79 Krzanowski M, Bodzon W, Dimitrow PP. Imaging of all three coronary arteries by transthoracic echocardiography. An illustrated guide. *Cardiovasc Ultrasound* 2003;**1**:16.
- 80 Синельников РД. *Атлас анатомии человека*. Москва: "Медицина" 1979.
- 81 Yoshida H, Maeda T, Funabashi T, et al. Subcostal two-dimensional echocardiographic imaging of peripheral right coronary artery in Kawasaki disease. *Circulation* 1982;**65**:956-61.