

УДК 616.13/.14-002.4-06:616.132.2-007.64]-053.2-07-08

А.А. Мальська¹, О.Б. Куриляк², Ю.І. Климишин³, Н.М. Руденко³

Сучасні підходи до діагностики та лікування Хвороби Кавасакі (огляд літератури)

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна²КНП ЛОР Львівська обласна дитяча клінічна лікарня «ОХМАТДИТ», Україна³ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 2(138): 115-124. doi: 10.15574/SP.2024.138.115

For citation: Malska AA, Kurilyak OB, Klymyshyn YI, Rudenko NM. (2024). Modern approaches to the diagnosis and treatment of Kawasaki disease (a literature review). Modern Pediatrics. Ukraine. 2(138): 115-124. doi: 10.15574/SP.2024.138.115.

Хвороба Кавасакі (ХК) — це васкуліт невідомого походження, що супроводжується лихоманкою та слизово-шкірним синдромом і переважно зустрічається в немовлят. ХК є найпоширенішою причиною набутих вад серця в дітей у розвинених країнах, що ускладнюється виникненням аневризми коронарних артерій у 25% нелікованих пацієнтів внаслідок васкуліту коронарних артерій.

Мета — проаналізувати рекомендації Американської асоціації серця, Єдиного центру та доступу до педіатричної ревматології в Європі (SHARE), а також інструкції японських спеціалістів щодо сучасних підходів до діагностики та лікування хвороби Кавасакі.

Клінічні дослідження демонструють, що цей показник знижується до ~4% під час лікування внутрішньовенним імуноглобуліном. Хоча деякі нові дослідження свідчать про гірші результати, навіть попри лікування імуноглобуліном (особливо в немовлят у віці до 12 місяців). Складність і гетерогенність перебігу ХК, широка диференціальна діагностика та відсутність специфічного діагностичного дослідження нерідко є серйозними перешкодами на шляху до встановлення діагнозу.

З урахуванням деяких розбіжностей американських, європейських та японських інструкцій у лікуванні ХК вважаємо за доцільне дотримуватися європейських рекомендацій, які найбільш схожі до американських та найкраще підходять для європейців.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: хвороба Кавасакі, повна форма Кавасакі, неповна форма Кавасакі, тривала лихоманка, висип, аневризми коронарних артерій, імуноглобулін, варфарин, діти.

Modern approach to the diagnosis and treatment of Kawasaki disease (a literature review)

A.A. Malska¹, O.B. Kurilyak², Y.I. Klymyshyn³, N.M. Rudenko³

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine²Lviv Regional Children's Clinical Hospital «OKHMATDYT», Ukraine³SI «Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv

Kawasaki disease (KD) is a vasculitis of unknown origin, accompanied by fever and mucocutaneous syndrome, predominantly found in infants. KD is the most common cause of acquired heart disease in children in developed countries, which is complicated by the occurrence of coronary artery aneurysms in 25% of untreated patients due to coronary artery vasculitis.

The **aim** is to analyze the guidelines of the American Heart Association, the Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe (SHARE), as well as Japanese instructions on modern approaches to the diagnosis and treatment of Kawasaki disease.

Clinical studies show that this rate decreases to ~4% during treatment with intravenous immunoglobulin. Although some new studies show worse outcomes despite immunoglobulin treatment, especially in infants under 12 months of age. The complexity and heterogeneity of the course of KD, a wide differential diagnosis and the lack of a specific diagnostic tests are often serious obstacles on the way to diagnosis.

Taking into account some differences in American, European, and Japanese guidelines for the treatment of KD, we consider it appropriate to follow European guidelines, which are most similar to American ones and are best suited for Europeans.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Kawasaki disease, complete Kawasaki disease, incomplete Kawasaki disease, prolonged fever, rash, coronary artery aneurysms, immunoglobulin, warfarin, children.

Вступ

Хвороба Кавасакі (ХК) названа на честь японського педіатра Томісаку Кавасакі, який у 1967 році описав 50 випадків захворювання в дітей раннього віку, що супроводжувались симптомами, які сьогодні є «критеріями ХК». Діагностика ХК значно ускладнена, оскільки захворювання не має специфічних діагностичних маркерів, а клінічно хвороба подібна до багатьох інших захворювань.

Етіологія ХК невідома. Науковці вважають, що це аномальна запальна відповідь імунної си-

стеми на інфекційний агент у генетично схильних до захворювання осіб.

ХК класифікується як васкуліт середнього ступеня [16]. Запальний процес також розвивається в аорті та дрібних артеріях, але вражає переважно коронарні судини. Згідно з даними гістопатологічного дослідження коронарного артерііту, на 6–8 день хвороби медія артерії розширюється через набряк, а імунні клітини — моноцити/макрофаги, концентруються на внутрішній та зовнішній оболонках судини. На 8–10 день хвороби імунні клітини проникають у медію з інтими та адвентиції, спричиняючи панартеріїт, що охоплює всю

Таблиця

Клінічні прояви при ХК з боку інших органів та систем [26]

Системи	Симптоми
Серцево-судинна	Міокардит, перикардит, недостатність клапанів, шок Аномалії коронарних артерій Аневризми коронарних артерій Розширення кореня аорти
Дихальна	Перибронхіальні та інтерстиціальні інфільтрати на рентгенографії Легеневі вузлики
Скелетно-м'язева	Артрит, артралгії, (плеоцитоз синовіальної рідини)
Шлунково-кишковий тракт	Діарея, блювання, біль у животі Гепатит Жовтяниця Панкреатит Гідроз жовчного міхура
Нервова	Гіперзбудливість, дратівливість Асептичний менінгіт (плеоцитоз спинномозкової рідини) Параліч лицевого нерва Сенсоневральна приглухуватість
Сечостатева	Уретрит, меатит, гідроцеле Дескваматозний висип у паху
Зорова	Передній увеїт

стінку артерії. Цитокіни, протеолітичні ферменти та активні форми кисню, які продукуються запальними клітинами, стають причиною розриву внутрішніх еластичних пластинок і пошкоджують гладкі м'язи, що призводить до вразливості кровоносних судин. На 10–12 день хвороби підвищується тиск на вразливі судини, внаслідок чого вони відцентрово розширюються, формуючи аневризми коронарних артерій (АКА) у вигляді повітряних кульок, що надуваються [37].

Орієнтовна частота ХК у Північній Америці становить ~25 випадків щороку на 100 000 дітей віком до 5 років. Найвищий відносний ризик можливості захворювання спостерігається в дітей азійського походження. Співвідношення хлопчиків та дівчаток становить ~1,5:1. ХК переважно вражає дітей раннього віку, але не виключно. Захворювання найчастіше фіксується взимку та ранньою весною. В Японії частота рецидивів захворювання становить ~3%, а відносний ризик виникнення у братів і сестер у 10 разів вищий. Рівень смертності в Японії становить <0,1%. АКА, спричинені ХК, становлять 5% від усіх гострих коронарних синдромів (ГКС) у дорослих віком до 40 років [22].

Мета — проаналізувати рекомендації Американської асоціації серця (ААС), Єдиного центру та доступу до педіатричної ревматології в Європі (SHARE), а також інструкції японських спеціалістів щодо сучасних підходів до діагностики та лікування хвороби Кавасаки.

Класичну ХК діагностують за наявності лихоманки протягом щонайменше 5 днів (першим

днем лихоманки вважається день її початку), а також щонайменше 4 з 5 наведених нижче основних клінічних ознак:

1. Яскрава гіперемія ротоглотки, потріскані яскраво-червоні губи, «малиновий язик».

2. Двостороння ін'єкція судин склер негнійного характеру.

3. Висип: макулопапульозний, дифузний еритродермія або мультiformна еритема (за винятком везикул, кірок та булл).

4. набряк кистей і стоп у гострій фазі та/або широкопластинчасте лущення на пальцях.

5. Шийна лімфаденопатія (діаметром $\geq 1,5$ см), зазвичай одностороння [26].

За наявності ≥ 4 основних клінічних ознак (особливо якщо присутнє почервоніння та набряк кистей і стоп) діагноз ХК можна встановити і на 4-ту добу лихоманки. Хоча досвідчені лікарі, які лікували багатьох пацієнтів із ХК, у рідкісних випадках здатні встановити діагноз і на 3-тю добу лихоманки.

Відповідно до наукових даних, було встановлено, що під час детального збору анамнезу, більше ніж 1 основна клінічна ознака була присутня під час хвороби, але зникла на момент звернення пацієнта. Саме тому ретельне опитування батьків щодо наявності цих симптомів захворювання відіграє ключову роль для правильного встановлення діагнозу [26].

При ХК також можуть визначатися і нехарактерні клінічні прояви (таблиця), оскільки під час гострої фази ХК виникає запалення в багатьох інших органах та тканинах, що

часто зумовлює інші клінічні симптоми та значно ускладнює діагностичний пошук.

Виражені запальні зміни характерні також для мультисистемного запального синдрому, що був широко розповсюджений у період пандемії Sars-CoV-2 та має характерні схожі клінічні прояви як при ХК. Наявність імуноглобуліну (Ig) G до Sars-CoV-2 та виражені запальні зміни в організмі не повинні виключати діагноз ХК і потребують проведення диференціальної діагностики цих станів для призначення коректної терапії та ведення пацієнта [19].

Серцево-судинні прояви можуть виникати під час гострого епізоду ХК і є основною причиною тривалої захворюваності та смертності. Запальний процес здатен уражати перикард, міокард, ендокард, включно з клапанами та коронарними артеріями. До клінічних проявів під час гострого періоду захворювання належать посилений верхівковий поштовх і тахікардія. Під час аускультативної можуть посилюватись функціональні шуми та вислуховуватись ритм галопу, що свідчить про діастолічну дисфункцію шлуночків, яка є наслідком запалення та набряку міокарда. Наявність тертя перикарду або його клінічних ознак тампонади зустрічається дуже рідко, на відміну від ехокардіографічних знахідок незначного перикардального випоту, який є поширеним явищем.

Дисфункція стулок клапанів трапляється у ~25% пацієнтів незалежно від ураження коронарних артерій і найчастіше стосується мітрального клапана [30].

L.D. Dengler та ін. у своєму дослідженні описують, що серед поширених неврологічних симптомів виокремлюють надмірну дратівливість чи гіперзбудливість, яка є більш вираженою порівняно з іншими дітьми, що гарячкують. Також визначають асептичний менінгіт у дітей, яким проводять люмбальну пункцію [11]. У поодиноких статтях описані випадки транзиторного одностороннього, рідше двостороннього периферичного паралічу лицевого нерва при ХК [31]. Глибока нейросенсорна приглухуватість є рідкісним, проте серйозним ускладненням ХК [1].

До поширених симптомів із боку шлунково-кишкового тракту належать: гепатит, діарея, блювота, болі в животі, водянка жовчного міхура, значно рідше трапляються — панкреатит і жовтяниця.

A.L. Baker та співавт. у своїй статті описують, що з боку сечостатевої системи в дітей із ХК най-

частіше зустрічається уретрит, рідше — гідроцеле та фімоз. Із боку опорно-рухового апарату — артралгія та артрит із залученням множинних дрібних міжфалангових і великих суглобів, що несуть навантаження протягом першого тижня хвороби та переважно великих суглобів, особливо колінних і гомілковостопних, що отримують навантаження протягом другого-третього тижня хвороби [2].

З боку органів дихання виокремлюють перибронхіальні та інтерстиціальні інфільтрати на рентгенограмі грудної клітки; вузликові інфільтрати трапляються рідко.

Еритема та ущільнення в місці попередньої вакцинації БЦЖ (*Bacillus Calmette – Guérin*) є розповсюдженим явищем у дітей із ХК, народжених у країнах, де вона проводиться [39].

Згідно з рекомендаціями ААС, до клінічних характеристик, що не свідчать про ХК і за яких потрібно продовжувати діагностичний пошук належать: ексудативний кон'юнктивіт та фарингіт, виразки на слизовій оболонці рота, бульозна чи везикулярна висипка, генералізована лімфаденопатія чи спленомегалія [26].

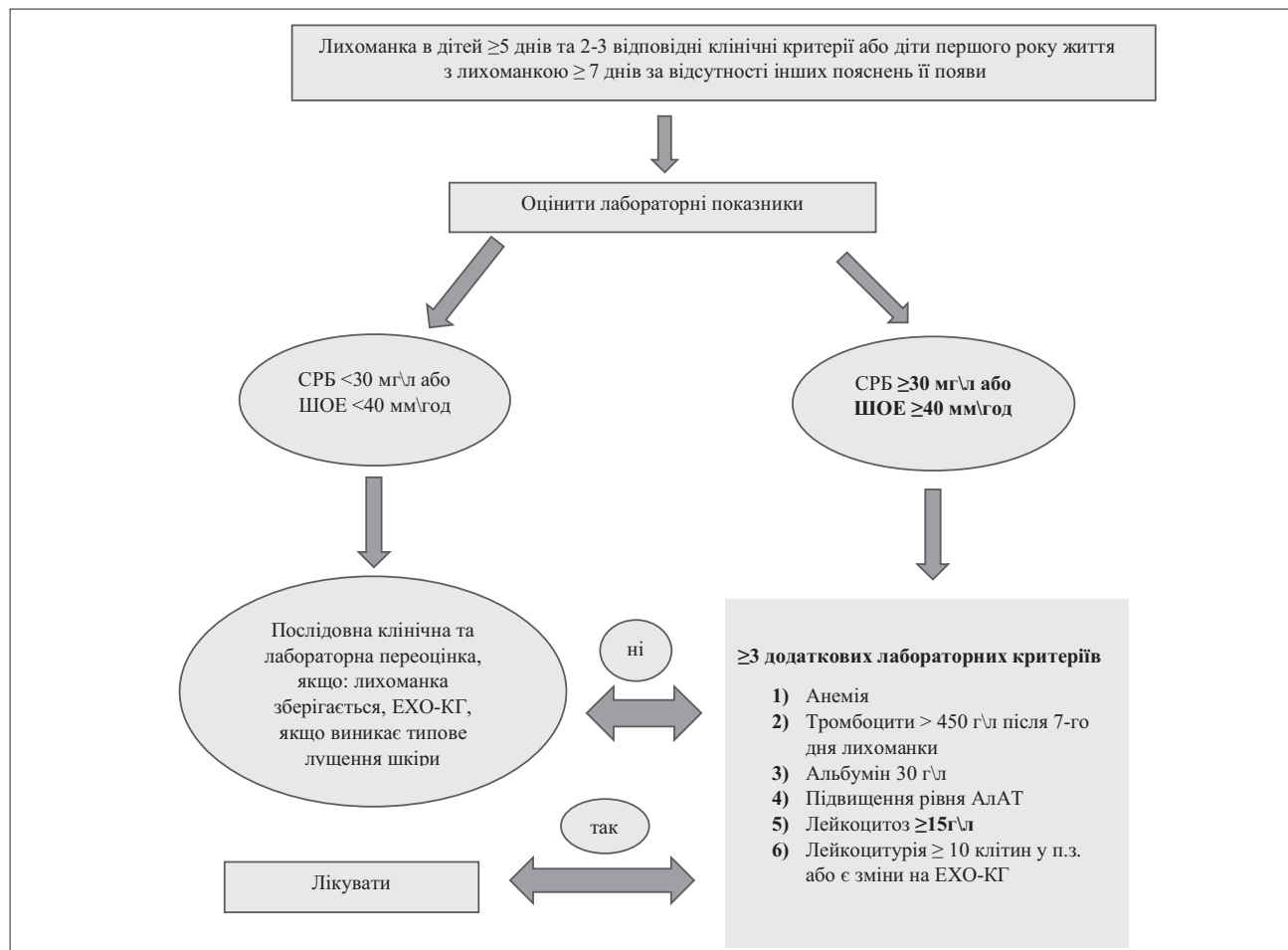
Наявність АКА вважається специфічним критерієм, що підтверджує діагноз ХК, особливо в тих пацієнтів, які не відповідають клінічним критеріям для встановлення діагнозу повної ХК.

Діагноз неповної ХК (іноді її називають атиповою) слід розглядати в будь-якого немовляти або дитини з тривалою незрозумілою лихоманкою, менш ніж із 4 основними клінічними ознаками та сумісними лабораторними даними або результатами ехокардіографії (ЕХО-КГ) [23,26].

Згідно з останніми рекомендаціями ААС, алгоритм оцінки пацієнта при підозрі на неповну ХК, який відображає думки експертів щодо ХК, представлено на рисунку.

Дані ЕХО-КГ розглядаються як позитивні, якщо є одна із 3-х наступних умов: Z-scores становлять >2,5 для лівої передньої низхідної чи правої коронарної артерії; спостерігаються аневризми коронарних артерій або визначаються >3 наступних ознак: знижена функція лівого шлуночка, мітральна регургітація, перикардальний випіт або Z-scores правої чи лівої передньої низхідної коронарної або правої коронарної артерій становлять 2–2,5 [26].

Пацієнти з тяжким ураженням коронарних артерій (обширні або великі/гігантські аневризми) переважно протягом тривалого часу



Примітки: СРБ — С-реактивний білок; ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів; АлАТ — аланінамінотрансфераза.

Рис. Алгоритм дій при підозрі на неповну форму ХК [26].

не мають симптомів ураження серцево-судинної системи, якщо не розвивається ішемія міокарда внаслідок тяжких порушень коронарного кровообігу або тромбозів. Симптоми та ознаки ішемії/інфаркту міокарда переважно атипові та неспецифічні, особливо в немовлят.

Градація Z-score ураження коронарних артерій полягає в таких показниках:

1. Відсутнє ураження коронарних артерій: Z-score <2.
2. Дилатація коронарних артерій: Z-score 2 до <2,5; якщо на початку захворювання <2 або зменшення Z-scores на ≥1.
3. Дрібні аневризми: Z-score ≥2,5 до <5.
4. Аневризми середнього розміру: Z-score ≥5 (абс. розмір по 8 мм).
5. Гігантські аневризми: Z-score ≥10 (абс. розмір ≥8 мм).

У популяції Z-score коронарних артерій >2,5 зустрічаються у ~0,6% дітей; ≥3,0 — у ~0,1% [26].

Якщо ЕХО-КГ «позитивна», вкрай важливо провести лікування до 10 дня з моменту початку лихоманки або після 10 днів, якщо зберіга-

ються лихоманка та ознаки системного запалення (підвищені С-реактивний білок (СРБ) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ)).

Автори рекомендацій наголошують, що в дітей віком до 6 місяців може бути тривала лихоманка без інших критеріїв ХК і вони мають особливо високий ризик ураження коронарних артерій. А недоступність чи неможливість проведення ЕХО-КГ не повинна відтермінувати початок лікування [26].

Прогностично, великі або гігантські аневризми коронарних артерій ≥8 мм діаметром або з показником Z-scores ≥10 не «розсмоктуються», не «регресують» і не «ремоделюються». Вони рідко розриваються і практично завжди містять тромби (найстаріші з них можуть кальцифікуватися), які можуть стати оклюзійними.

Аневризми з помітно пошкодженою, але частково збереженою стінкою можуть згодом зменшуватись у діаметрі і поступово стенозуватися.

Японські науковці К. Takahashi та ін. у своїй роботі дійшли висновку, що перикардит і міо-

кардит розвиваються внаслідок підгострого/хронічного запалення, яке зазвичай концентрується навколо коронарних артерій [36].

У рекомендаціях ААС описано поширені помилки в діагностиці ХК [26].

Науковці наголошують, що високий індекс підозри для встановлення діагнозу ХК особливо важливий у певних клінічних ситуаціях:

- У немовлят віком до 6 місяців тривала лихоманка і дратівливість можуть бути єдиними клінічними проявами ХК, і ці діти мають високий ризик розвитку аномалій коронарних артерій [36].

- Запізніле встановлення діагнозу є поширеним явищем у дітей старшого віку та підлітків із ХК. У них спостерігається високий ризик ураження коронарних артерій [5].

- Наявність лихоманки та піурії в немовляти або дитини раннього віку можна помилково віднести до інфекції сечовивідних шляхів, а подальший розвиток висипу, почервоніння очей та губ — до реакції на антибіотикотерапію.

- Дратівливість і негативний плеоцитоз спинномозкової рідини в немовляти з тривалою лихоманкою (свідчить про асептичний менінгіт) і може призвести до того, що діагноз ХК не буде встановленим.

- Пацієнтам із шийним лімфаденітом (первинним клінічним проявом) може бути поставлений помилковий діагноз бактеріального лімфаденіту, і в більшості таких пацієнтів виявлятимуть супутню ретрофарингеальну флегмону, яку пов'язують із бактеріальною інфекцією [18].

- Пацієнтів із вираженими шлунково-кишковими симптомами іноді госпіталізують у хірургічне відділення, а інші фізикальні ознаки ХК можуть бути проігноровані.

- Пацієнтам, які надходять із ознаками шоку, може бути поставлений помилковий діагноз бактеріального сепсису або синдрому стафілококового чи стрептококового токсичного шоку.

Диференційна діагностика ХК повинна проводитись із такими захворюваннями, як [26]:

1. Кір.
2. Інші вірусні інфекції (аденовірус, ентеровірус).

3. Стафілококовими та стрептококовими токсикоінфекціями (скарлатина та синдром токсичного шоку).

4. Реакції гіперчутливості до лікарських засобів, включаючи синдром Стівенса–Джонсона.

5. Системний ювенільний ідіопатичний артрит із системним початком.

6. Рикетсійні інфекції.

7. Лептоспіроз.

До **лабораторних показників** при ХК зазвичай належать нормальна або підвищена кількість лейкоцитів із переважанням нейтрофілів та підвищені гострофазові показники, такі як СРБ та ШОЕ під час гострої фази, але не є патогномонічними ознаками ХК. Додатково можуть спостерігатися низький рівень натрію та альбуміну в сироватці крові, підвищений рівень печінкових ферментів у сироватці крові та стерильна піурія. На другому тижні після початку лихоманки часто спостерігається виражений тромбоцитоз [26].

Лейкоцитоз характерний для гострої стадії захворювання, з переважанням незрілих та зрілих гранулоцитів. Лейкопенія та переважання лімфоцитів не є характерними для ХК.

Анемія зустрічається часто, є нормохромною та нормоцитарною і проходить разом із запаленням.

Підвищення гострофазових показників, таких як ШОЕ та СРБ, є майже універсальним; ступінь підвищення ШОЕ та СРБ може бути різним. СРБ нормалізується швидше, ніж ШОЕ, під час зменшення запалення. Крім того, ШОЕ підвищується на фоні терапії імуноглобуліном, відтак зниження ШОЕ під час спостереження не повинно використовуватися для оцінки відповіді на лікування імуноглобулінами [26].

С-реактивний білок більш показовий, як маркер запалення після лікування гострого захворювання. Виявлення мінімально підвищеної ШОЕ на тлі тяжкого перебігу захворювання повинно спонукати до обстеження на наявність синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Тромбоцитоз є характерною ознакою ХК, але, як правило, не з'являється до другого тижня захворювання, досягаючи піку на третьому тижні, і в більшості випадків нормалізується через 4–6 тижнів після початку захворювання.

Тромбоцитопенія зустрічається рідко, але зазвичай виникає протягом 1–2 тижня хвороби. Вона може бути ознакою дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові і є фактором ризику розвитку патології коронарних артерій.

На сьогодні немає специфічного діагностичного тесту для визначення ХК, відтак підвищені рівні СРБ або ШОЕ слугують важливими діагностичними маркерами. У деяких пацієнтів із ХК може бути підвищений рівень N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону

(NT-pro BNP), який вказує на ураження міокарда, але може не мати достатнього значення для диференційної діагностики ХК [21].

Зміни на електрокардіограмі (ЕКГ). Під час гострого періоду захворювання на ЕКГ може визначитися аритмія, включно з функціональними порушеннями синусового та атріовентрикулярного вузла, з подовженим інтервалом PR та неспецифічними змінами зубців ST і T або низьким вольтажем, якщо є ураження міокарда або перикарда. Зрідка діагностуються небезпечні шлуночкові аритмії на фоні міокардиту або ішемії міокарда [35].

Лікування. Схеми лікування все ще суттєво відрізняються в різних центрах та на міжнародному рівні. Відтак європейська асоціація SHARE у 2018 році опублікувала нові рекомендації щодо ХК, які спрямовані на те, щоб об'єднати світові практики та забезпечити оптимальне лікування дітей, хворих на ХК [10].

Європейські та американські рекомендації дійшли висновку, що лікування внутрішньовенним імуноглобуліном (ВВІГ) слід розпочинати якомога раніше протягом перших 10 днів хвороби, коли з'являється лихоманка (тобто одразу після встановлення діагнозу). Але його також слід призначати дітям, які звернулися після десятого дня хвороби (тобто, у яких діагноз був пропущений раніше), якщо у них є системне запалення, що проявляється підвищенням ШОЕ або СРБ у поєднанні з персистою лихоманкою без інших пояснень або аневризмою коронарних артерій ($Z\text{-score} > 2,5$).

Тоді як в оновлених японських рекомендаціях 2020 року йдеться про те, що оскільки метою лікування гострої форми ХК є припинення запалення та зменшення ризику розвитку аневризми коронарних артерій, рекомендовано вводити імуноглобулін не пізніше 7-го дня хвороби — до початку розвитку панартеріїту. Навіть якщо пацієнти не реагують на ВВІГ і мають персистою або рецидивуючу лихоманку, лікування необхідно розпочати до 9-го дня хвороби, до того, коли, зазвичай, розпочнеться дилатація коронарних артерій [27].

Пацієнтам, у яких лихоманка минула, лабораторні показники нормалізувалися, а ЕХО-КГ в нормі, лікування імуноглобуліном не призначають.

Механізм ВВІГ у лікуванні ХК невідомий. Імовірно, що препарат має генералізований протизапальний ефект. Пацієнтам слід його призначати в дозі 2 г/кг у вигляді одноразової

інфузії, зазвичай протягом 10–12 годин, разом із ацетилсаліциловою кислотою (АСК) [20].

Рандомізовані контрольовані дослідження та мета-аналізи однозначно продемонстрували, що рання діагностика та лікування ХК за допомогою ВВІГ та АСК знижує частоту виникнення АКА [4].

Згідно з даними систематичного огляду та Кохрейнівського мета-аналізу, ВВІГ суттєво знижує частоту виникнення аневризми коронарних артерій на 30 день хвороби порівняно з плацебо. Крім того, разова доза 2 г/кг знижувала частоту виникнення АКА порівняно з розділеними дозами 400 мг/кг/добу протягом 5 днів [29].

Слід звернути увагу, що відповідно до критеріїв Міністерства охорони здоров'я Японії, навіть під час лікування високими дозами ВВІГ протягом перших 10 днів хвороби у 20% дітей розвивається транзиторне розширення коронарних артерій у проксимальному відділі правої та лівої коронарних артерій, у 5% — аневризми коронарних артерій ($Z\text{-score} > 2,5$), а у 1% дітей — гігантські аневризми. Ще більше пацієнтів (30%) будуть класифіковані як такі, що мають розширення коронарних артерій, за критеріями розширення коронарних артерій $Z\text{-score} 2,0$ [25].

Ацетилсаліцилова кислота використовується для лікування ХК, проте незважаючи на її протизапальну (у високих дозах) та антиагрегатну активність (у низьких дозах), немає доказів того, що вона знижує частоту розвитку коронарних порушень [12]. Під час гострої фази захворювання АСК призначають що 6 годин, із загальною добовою дозою 80–100 мг/кг/добу згідно з американськими та 30–50 мг/кг/добу — європейськими та японськими рекомендаціями 2020 року. Однак, немає наукових даних, які б свідчили про перевагу однієї практики над іншою [26].

Тривалість застосування високих доз АСК різняться в різних установах: багато центрів зменшують дозу АСК після завершення лихоманки ще протягом 48–72 годин. Інші клініцисти продовжують призначення високих доз АСК до 14-го дня хвороби і щонайменше через 48–72 години після припинення лихоманки. Після відміни високих доз АСК розпочинають прийом низьких доз АСК (3–5 мг/кг/добу) і продовжують до 6–8 тижнів, якщо у пацієнта не виникло змін у коронарних артеріях протягом цього періоду [26].

Згідно з європейськими рекомендаціями, АСК можна відмінити, якщо ЕХО-КГ через 6–8 тижнів після початку захворювання залишається нормальною. Якщо аневризми коронарних артерій зберігаються у фазі реконвалесценції, рекомендується продовження прийому низьких доз АСК (3–5 мг/кг/добу) протягом тривалого часу, принаймні до повного розсмоктування аневризми [3].

У пацієнтів, у яких спостерігається регрес АКА слід розглянути можливість тривалого прийому АСК (3–5 мг/кг/добу), зважаючи на співвідношення ризик/користь для кожного окремого пацієнта.

Дітям, у яких уражаються коронарні артерії з розвитком аневризми, АСК потрібно приймати протягом всього життя. Відповідно до досліджень, низькі дози АСК не були пов'язані із розвитком синдрому Рея, тому його можна продовжувати приймати у разі інтеркурентної інфекції [26].

Слід враховувати, що застосування ібупрофену разом із АСК антагонізує незворотне пригнічення тромбоцитів, індуковане АСК; таким чином, дітям із аневризмами коронарних артерій, які приймають АСК через її антитромбоцитарну дію, слід уникати застосування ібупрофену [6].

Відповідно до японських настанов 2020 року, лікування ХК розподілили на три категорії: стандартне лікування, рекомендоване лікування та лікування, яке слід розглядати на кожній стадії захворювання. Як і в європейських рекомендаціях, якщо присутня лихоманка, стандартне лікування полягає у довенній інфузії імуноглобуліну 2 г/кг та середній дозі АСК (30–50 мг/кг/добу). Якщо лихоманка відсутня, АСК у дозі 5 мг/кг/добу може призначатися перорально, але при цьому необхідне ретельне спостереження [37].

Якщо в пацієнта залишається лихоманка після проведення стандартного лікування і не спостерігається повторна лихоманка, дозу АСК зменшують до 3–5 мг/кг/добу. Через 24–36 годин після завершення введення ВВІГ, якщо лихоманка утримується (температура тіла 38,0°C або вище), рекомендовано додаткове лікування другої лінії на основі відсутності відповіді на лікування першої. [27].

Японці розробили різні бали прогнозування відповіді на лікування імуноглобуліном: Шкали Кобаяші, Егамі та Сано, які були протестовані в північноамериканських пацієнтів, продемон-

стрували порівняно високу специфічність для прогнозування відсутності відповіді на ВВІГ, але з відносно низькою чутливістю [32]. Ці дані свідчать про те, що в дітей неапонського походження позитивний результат за шкалою Кобаяші здатен ідентифікувати пацієнта з високим ризиком резистентності до ВВІГ, але негативний результат не може достовірно виключити випадки високого ризику. Тому клініцисти повинні насамперед оцінювати загальну картину тяжкості захворювання на основі клінічних ознак і лабораторних даних. До факторів, що підвищують ризик, належать молодий вік (тобто <12 місяців), низький рівень натрію в сироватці крові, високий рівень аланінамінотрансферази, білірубіну, СРБ; низький рівень альбуміну та тромбоцитів, зниження гемоглобіну, ознаки шоку. Всі ці фактори слід враховувати під час оцінки ризику, а відтак і при виборі методу лікування первинної ХК.

У США використовують прогнозування виникнення аневризми через 6 тижнів після початку захворювання шляхом визначення розширення коронарних артерій (Z-бали – 2 і більше, 2,0–2,5 або більше) та інших факторів до початкового лікування [33].

Повторне введення ВВІГ рекомендується як додаткове лікування другої лінії: преднізолон у комбінації з ВВІГ, пульс-терапія внутрішньовенним метилпреднізолоном у дозі 5 мг/кг.

В європейських рекомендаціях зазначено, що до 20–40% пацієнтів є резистентними до лікування внутрішньовенним ВВІГ, і вони мають підвищений ризик розвитку АКА [7].

До прикладу, у Великій Британії частота АКА залишається високою (19–29%), незважаючи на застосування ВВІГ, що є тривожним показником, який є стабільним протягом 25 років спостереження. Хоча невчасно проведене лікування є основним фактором, що зумовлює такі результати, деякі автори припускають, що відповідь на ВВІГ може відрізнятись в різних популяціях, що підкреслює необхідність додаткового первинного лікування в деяких пацієнтів. Цілком можливо, що вдосконалення ЕХО-КГ діагностики призвело і до кращого виявлення АКА і, як наслідок, і до погіршення коронарних наслідків порівняно з попередніми даними [8]. Невчасна діагностика захворювання є важливим фактором, що впливає на результат лікування [26].

У європейських рекомендаціях йдеться про те, що, попри постійні дискусії щодо визначення

ступеня тяжкості ХК у неяпонських пацієнтів, незрозуміло, чи приносять користь кортикостероїди пацієнтам із менш тяжким перебігом ХК, а оптимальний режим дозування кортикостероїдів залишається невизначеним. Відтак, європейська експертна група рекомендувала призначати додаткову первинну кортикостероїдну терапію пацієнтам, які є резистентними до ВВІГ, з триваючою лихоманкою та/або персистуючим запаленням або клінічними ознаками через ≥ 48 год після отримання одноразової дози ВВІГ, а друга доза ВВІГ разом із кортикостероїдами повинна призначатися на розсуд лікаря [13].

Європейські експерти визначили додаткові «групи високого ризику», які також можуть отримати користь від первинної додаткової терапії кортикостероїдами, а саме: немовлята віком до 1 року та пацієнти з АКА на момент встановлення діагнозу. Оскільки мета-аналіз лікування кортикостероїдами при ХК не дає чітких доказів щодо оптимальних схем лікування, лікарі повинні самі визначати схему кортикостероїдів для кожного окремого пацієнта [35].

Якщо ж лікар визначить, що кортикостероїди показані в конкретному випадку, то існує дві обґрунтовані схеми лікування, виокремлені групою експертів.

Схема 1: метилпреднізолон 0,8 мг/кг маси тіла внутрішньовенно протягом 5–7 днів або до нормалізації СРБ; потім перейти на пероральний преднізон/преднізолон 2 мг/кг/добу і відмінити протягом наступних 2–3 тижнів.

Схема 2: метилпреднізолон 10–30 мг/кг (максимум 1 г/добу) один раз на добу протягом 3 днів, потім пероральний преднізон/преднізолон 2 мг/кг на добу до 7-го дня або до нормалізації СРБ; згодом відміна протягом наступних 2–3 тижнів [13].

Антикоагулянти. При гострій формі ХК спостерігається гіперплазія тромбоцитів та активація фібринолітичної системи згортання крові. Пацієнти без аневризм коронарних артерій не потребують призначення антикоагулянтів. А пацієнтам із гігантськими аневризмами (Z-score > 10 або діаметр аневризми > 8 мм) антикоагулянти слід призначати разом із антитромбоцитарними препаратами [34].

Відомо, що більшість інфарктів виникає протягом 2 років від початку ХК, і лікування антикоагулянтами протягом цього періоду слід проводити з обережністю. Найпоширенішим антикоагулянтом при ХК є варфарин, а гепарин

використовується, коли варфарин недоступний. Варфарин проявляє антикоагулянтну дію шляхом пригнічення синтезу факторів II, VII, IX і X, які є вітамін К-залежними факторами згортання крові.

Показання до призначення варфарину: аневризми коронарних артерій, перенесений інфаркт міокарда та тромби в аневризмі. Доза варфарину дітям віком до 12 місяців становить по 0,16 мг/кг/добу та 0,04 до 0,10 мг/кг/добу для дітей старше 1 року та молодше 15 років, один раз на добу. Ефекти варфарину значно відрізняються в різних людей.

Важливо періодично коригувати дозу, використовуючи міжнародне нормалізоване відношення — INR. Згідно з рекомендаціями Японського товариства кардіологів, рекомендований цільовий рівень INR становить 2,0–2,5 [15].

Варфарин важко контролювати під час гострої фази захворювання, оскільки його ефект розвивається і стабілізується через кілька днів. Якщо АКА діагностовано в гострій фазі, то повідомлялося, що безперервне внутрішньовенне введення гепарину з його наступним введенням може бути безпечнішим для пацієнта [24].

На ефект варфарину впливають різні препарати. Посилюють дію: парацетамол, протимікробні (еритроміцин), протигрибкові (флюконазол) препарати, анаболічні стероїди, аміодарон та статини. А послаблюють його дію: фенобарбітал, карбамазепін та рифампіцин. [17].

При гігантських аневризмах комбінація АСК і варфарину була ефективною в запобіганні ускладнень у віддаленій фазі, що описано в ретроспективних дослідженнях [38].

Застосування варфарину при невеликих аневризмах не рекомендоване, а при аневризмах середнього розміру може розглядатися залежно від стану аневризми. Якщо гігантська аневризма регресує до аневризми помірного розміру або менше, слід проаналізувати відміну варфарину у зв'язку з його обмеженими можливостями у профілактиці інфаркту міокарду та ризику виникнення кровотеч і тромбів. Рішення про лікування слід приймати за довгостроковими показами на підставі міркувань співвідношення ризику та користі [28].

Найбільш частим побічним ефектом варфарину є кровотечі. Носові та кровотечі з ясен є достатньо поширеними, у жінок може спостерігатися гіперменорея. Необхідно остерігатися можливих внутрішньочерепних та внутрішньо-

очеревинних крововиливів у дітей (однак, повідомляється, що ризик є низьким при дозах 5 мг або менше на добу) [9].

Вакцинацію дітей після перенесеної ХК усіма живими вакцинами слід відкласти щонайменше на 6 місяців після епізоду ХК, пролікованого ВВІГ, через відсутність ефекту від вакцини після лікування ВВІГ. Після шести місяців усі вакцини слід вводити відповідно до рекомендацій Національних календарів. Оскільки ВВІГ пригнічує імунну відповідь на вакцину проти кору, відповідно до рекомендацій АСС пропонується відкласти введення вакцини проти паротиту, кору та краснухи і вітряної віспи щонайменше на 11 місяців після введення ВВІГ. Однак, діти з високим ризиком зараження кором повинні бути вакциновані раніше, ніж через 11 місяців, із можливістю ревакцинації, якщо серологічна відповідь буде субоптимальною [14].

Висновки

З урахуванням деяких розбіжностей американських, європейських та японських рекомендацій у лікуванні ХК вважаємо за доцільне дотримуватися європейських рекомендацій, які найбільш схожі до американських та найкраще підходять для європейців.

Лікування ХК слід розпочати негайно після встановлення діагнозу, що стосується як повної, так і неповної форми ХК.

Лікування не слід відкладати, якщо відсутня можливість проведення ехокардіографії з метою діагностики аневризми коронарних артерій.

Лікування ХК повинно містити ВВІГ у дозі 2 г/кг у вигляді одноразової інфузії.

4. Усім пацієнтам з діагнозом ХК, які отримують лікування ВВІГ, слід призначати АСК у дозі 30–50 мг/кг/добу, доки лихоманка не спаде протягом 48 годин, клінічні ознаки не покращаться, а рівень СРБ не знизиться.

5. Дозу АСК слід згодом зменшити до антитромбоцитарної дози 3–5 мг/кг один раз на добу, коли зникне лихоманка та зменшиться рівень запалення.

6. Якщо аневризми зберігаються у фазі реконвалесценції ХК, антитромбоцитарну терапію у вигляді низьких доз АСК (3–5 мг/кг) слід продовжувати довгостроково, принаймні до повного розсмоктування аневризми.

7. У пацієнтів із аневризмами коронарних артерій, які розсмоктовуються, слід розглянути можливість тривалого прийому АСК (3–5 мг/кг/добу), зважаючи на співвідношення ризик/користь для кожного окремого пацієнта.

8. У пацієнтів із гігантськими аневризмами коронарних артерій до терапії АСК (у дозі 3–5 мг/кг/добу) необхідно додати варфарин із контролем рівня РТ-INR (рекомендований рівень 2–2,5) для профілактики тромбозу коронарних артерій та розвитку інфаркту міокарда.

9. Імунізацію дітей слід відкласти щонайменше на 6 місяців після епізоду ХК, який лікувався ВВІГ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Alves NR, Magalhães CM, Almeida RdFR, Santos RC, Gandolfi L, Pratesi R. (2011). Prospective study of Kawasaki disease complications: review of 115 cases. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 57: 295–300.
2. Baker AL, Lu M, Minich LL, Atz AM, Klein GL, Korsin R et al. (2009). Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 154: 592–595.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.006.
3. Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. (2006). Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. (4): CD004175.
4. Burns JC, Franco A. (2015). The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 11: 819–825. doi: 10.1586/1744666X.2015.1044980.
5. Cai Z, Zuo R, Liu Y. (2011). Characteristics of Kawasaki disease in older children. *Clin Pediatr (Phila)*. 50: 952–956. doi: 10.1177/0009922811409027.
6. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B et al. (2001). Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 345: 1809–1817. doi: 10.1056/NEJMoa003199.
7. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG et al. (2016). Coronary artery complication in Kawasaki disease and the importance of early intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 170: 1156–1163.
8. Coon ER, Wilkes J, Bratton SL, Srivastava R. (2018, Oct). Paediatric overdiagnosis modelled by coronary abnormality trends in Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 103(10): 937–941. Epub 2018 Feb 22. doi: 10.1136/archdischild-2017-313694. PMID: 29472194.
9. Cotrufo M, de Feo M, de Sanctis L et al. (2002). Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol*. 99: 35–40.
10. De Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B et al. (2019, Apr). European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative. *Rheumatology*. 58; 4: 672–682. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key344>.
11. Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF, Bradley DJ, Glode MP, Santa S et al. (1998). Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 17: 478–481.
12. Durongpisitkul K et al. (1995). The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics*. 96; 6: 1057–1061.
13. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D et al. (2014). Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 99: 74–83.
14. Esposito S, Bianchini S, Dellepiane RM, Principi N. (2016). Vaccines and Kawasaki disease. *Expert Rev Vaccines*. 15: 417–424.

15. Japanese Circulation Society Joint Working Group: JCS/JSCS (2020). Guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. URL: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/84/8/84_CJ-19-1094/_pdf/-char/en.
16. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. (2013). 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 65: 1–11.
17. Juurlink DN. (2007, Aug 14). Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *CMAJ.* 177(4): 369–371. doi: 10.1503/cmaj.070946. PMID: 17698826; PMCID: PMC1942100.
18. Kanegaye JT, Van Cott E, Tremoulet AH, Salgado A, Shimizu C, Kruk P et al. (2013). Lymph-node-first presentation of Kawasaki disease compared with bacterial cervical adenitis and typical Kawasaki disease. *J Pediatr.* 162: 1259–1263.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.064.
19. Klymyshyn Yu, Datsko O, Stepanovskyy Yu, Nagao Y, Nagayama Y et al. (2023). A Ukrainian infant with giant coronary aneurysms: A case report and literature review. *Clinical Case Reports.* 11; 5.
20. Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, Abe J, Ito S, Kato T et al. (2020, Oct). Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition). *Pediatr Int.* 62(10): 1135–1138. Epub 2020 Oct 1. doi: 10.1111/ped.14326. PMID: 33001522.
21. Lin KH, Chang SS, Yu CW, Lin SC, Liu SC, Chao HY et al. (2015). Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 5: e006703. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006703.
22. Maddox RA, Holman RC, Uehara R, Callinan LS, Guest JL, Schonberger LB et al. (2015). Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int.* 57: 1116–1120. doi: 10.1111/ped.12733.
23. Malska A, Kurilyak O, Nakonechna L, Klymyshyn Y, Stogova O et al. (2024). Features of diagnosis of incomplete Kawasaki disease in young children. A clinical case of Kawasaki disease with the formation of giant coronary artery aneurysms. *Child's health.* 19(2): 99–106. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.2.2024.1682>.
24. Manlhiot C, Brandao LR, Somji Z et al. (2010). Long-term anticoagulation in Kawasaki disease: Initial use of low molecular weight heparin is a viable option for patients 2021 Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery with severe coronary artery abnormalities. *Pediatr Cardiol.* 31: 834–842.
25. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. (2010). Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 31: 242–249. doi: 10.1007/s00246-009-9599-7.
26. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW et al. (2017). Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 135: e927–999. doi 10.1161/CIR.0000000000000484
27. Miura M, Ayusawa M, Fukazawa R et al. (2020). The Guidelines on Acute Stage Kawasaki Disease Treatment. *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery.* 36(S1): S1.1–S1.29. doi: 10.9794/jspccs.36.S1.1
28. Miura M, Kobayashi T, Kaneko T et al. (2018). Association of severity of coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease and risk of later coronary events. *JAMA Pediatr.* 172: e180030. Epub 2018 May 7. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0030. PMID: 29507955; PMCID: PMC5875323.
29. Oates–Whitehead RM, Baumer JH, Haines L et al. (2003). Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 4: CD004000.
30. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS et al. (2011). Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol.* 57: 86–92. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.619.
31. Poon LK, Lun KS, Ng YM. (2000). Facial nerve palsy and Kawasaki disease. *Hong Kong Med J.* 6: 224–226.
32. Sleeper LA et al. (2011). Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *The Journal of pediatrics.* 158; 5: 831–835.e3.
33. Son MBF, Gauvreau K, Tremoulet AH et al. (2019). Risk model development and validation for prediction of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease in a North American population. *J Am Heart Assoc.* 8: e011319.
34. Sugahara Y, Ishii M, Muta H et al. (2008). Warfarin therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 29: 398–401.
35. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, Ichikawa R, Fukuhara J, Abe O et al. (2008). Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circ J.* 72: 274–280.
36. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, Yamada H, Shibuya K, Naoe S. (2012). A half-century of autopsy results—incidence of pediatric vasculitis syndromes, especially Kawasaki disease. *Circ J.* 76: 964–970.
37. Takahashi T, Sakakibara H, Morikawa Y et al. (2015). Development of coronary artery lesions in indolent Kawasaki disease following initial spontaneous defervescence: a retrospective cohort study. *Pediatr Rheumatol.* 13: 44. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0042-8>.
38. Tsuda E, Hamaoka K, Suzuki H et al. (2014). A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by Kawasaki disease. *Am Heart J.* 167: 249–258.
39. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. (2010). Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette–Guérin inoculation site. *Pediatr Infect Dis J.* 29: 430–433. doi: 10.1097/INF.0b013e3181cacede.

Відомості про авторів:

Мальська Андріана Андрівна — к.мед.н., доц. каф. пропедевтики педіатрії та медичної генетики ЛНМУ ім. Д. Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31а. <https://orcid.org/0000-0003-3484-153X>.

Куриляк Ольга Борисівна — к.мед.н., обл. дитячий кардіолог КНП ЛОР ЦДМ "ОХМАТДИТ". Адреса: м. Львів, вул. Лисенка, 31. <https://orcid.org/0000-0002-0441-6236>.

Климишин Юлія Ігорівна — к.мед.н., дитячий кардіолог, лікар ультразвукової діагностики Центру дитячої кардіології та кардіохірургії. Адреса: м. Київ, вул. В. Чорновола, 28/1. <https://orcid.org/0000-0003-2577-1517>.

Руденко Надія Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. каф. дитячої кардіології та кардіохірургії НУОЗ ім. П.Л. Шупика, Засл. діяч науки і техніки України. <https://orcid.org/0000-0000>

Стаття надійшла до редакції 25.12.2023 р., прийнята до друку 12.03.2024 р.