

Факторы риска поражения коронарных артерий при синдроме Kawasaki

А.В. Торбьяк, О.Г. Ширинская, Г.А. Лыскина, А.А. Леонтьева, Е.В. Пруцкова, Е.Б. Мелкумян

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва; Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва; Православный Свято-Тихоновский гуманитарный университет

Kawasaki syndrome: Risk factors for coronary artery aneurysms

A.V. Torbyak, O.G. Shirinskaya, G.A. Lyskina, A.A. Leontyeva, E.V. Prutskova, E.B. Melkumyan

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; Higher School of Economics, National Research University; Saint Tikhon's Orthodox University of Humanities, Moscow

Синдром Kawasaki – системный васкулит детского возраста, при котором могут поражаться коронарные артерии, что в дальнейшем может привести к ишемии миокарда, инфаркту миокарда. Настоящее исследование представляет первый в нашей стране опыт применения регрессионного анализа для поиска факторов риска поражения коронарных артерий при синдроме Kawasaki. Ретроспективно проанализированы данные амбулаторных карт и выписок из историй болезни 168 пациентов с синдромом Kawasaki, возраст больных от 1 мес 13 дней до 13 лет 6 мес. Выделены факторы риска поражения коронарных артерий: продолжительная лихорадка, длительная лихорадка до введения иммунного глобулина, низкий гемоглобин в острую фазу, лейкоцитоз в острую фазу больше $17 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз более $790 \cdot 10^9/\text{л}$ и выраженное увеличение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка более 5 норм, введение иммунного глобулина после 10-го дня, отсутствие терапии иммунным глобулином. Доза иммунного глобулина 2 г/кг снижает риск образования аневризм коронарных артерий, но ее эффект зависит от дня введения. Шейная лимфаденопатия и резистентность к иммунному глобулину могут быть факторами риска формирования аневризм коронарных артерий, но для решения этого вопроса нужны дальнейшие исследования.

Ключевые слова: дети, синдром Kawasaki, поражение коронарных артерий, аневризмы коронарных артерий, факторы риска.

Kawasaki syndrome is a childhood systemic vasculitis that may affect coronary arteries, further leading to myocardial ischemia or myocardial infarction. This investigation is our country's first experience with regression analysis to find risk factors for coronary artery involvement in Kawasaki syndrome. The outpatient and inpatient medical records of 168 KD patients aged 1 month 13 days to 13 years 6 months were retrospectively analyzed. Results. The investigators revealed risk factors for coronary artery involvement: persistent fever; prolonged fever prior to immunoglobulin infusion; low hemoglobin in acute phase; leukocytosis more than $17 \cdot 10^9/\text{l}$ in acute phase; thrombocytosis more than $790 \cdot 10^9/\text{l}$ and obviously increased erythrocyte sedimentation rate; a more than 5-fold rise in normal C-reactive protein; immunoglobulin administration after day 10; and no immunoglobulin therapy. The dose of immunoglobulin of 2 g/kg reduces the risk of coronary artery aneurysms, but its effect depends on the day of administration. Cervical lymphadenopathy and immunoglobulin resistance may be risk factors for coronary artery aneurysms, but further investigations are needed to solve this problem.

Key words: children, Kawasaki syndrome, coronary artery involvement, coronary artery aneurysms, risk factors.

Синдром Kawasaki – системный васкулит детского возраста, проявляющийся лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов и рядом других симптомов. При синдроме Kawasaki могут поражаться коронарные артерии, что приводит к ишемии миокарда, инфаркту миокарда или внезапной смерти [1, 2]. В связи с этим заболевание было признано основной причиной приобретенной патологии сердечно-сосудистой системы в Азии [3], Европе и США [4, 5]. Поэтому одной из самых серьезных проблем остается поражение сердечно-сосудистой системы при этом заболевании, в том чис-

ле формирование аневризм коронарных артерий [6]. По данным 21-го общенационального обзора в Японии за период 2009–2010 гг., доля больных с аневризмами коронарных артерий снизилась по сравнению с исследованиями предыдущих лет. Однако доля больных, имеющих гигантские аневризмы коронарных артерий, существенно не уменьшилась (0,40% в 16-м обзоре по сравнению с 0,22% в текущем). Таким образом, снижение риска поражения коронарных артерий остается основной целью терапии синдрома Kawasaki [6]. Ранее сообщались различные факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы: мужской

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:79–84

Адрес для корреспонденции: Торбьяк Алена Владимировна – асп. каф. детских болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; врач-кардиолог окружного консультативно-диагностического центра

Лыскина Галина Афанасьевна – д.м.н., проф. каф. детских болезней лечебного факультета того же учреждения

Леонтьева Анна Александровна – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Университетской детской клинической больницы того же учреждения

Ширинская Ольга Григорьевна – к.м.н., врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Университетской детской клинической больницы, ст.н.с. НИО Проблем педиатрии НИЦ того же учреждения 119981 Москва, ул. Большая Пироговская, д.19, стр. 1

Пруцкова Елена Викторовна – н.с. научной лаборатории «Социология религии», преподаватель кафедры философии религии и религиозных аспектов культуры, Православного Свято-Тихоновского гуманитарного университета; ассоциированный сотрудник ЛССИ, Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики»

Мелкумян Елена Багратовна – н.с. той же лаборатории 115184 Москва, ул. Новокузнецкая, д. 23Б

пол [7], возраст до 1 года (до 6 мес) [8–10], старший детский возраст [10, 11], рецидив синдрома Kawasaki [12], позднее введение иммунного глобулина [13], резистентность к иммунному глобулину [9, 12, 14–16]. Настоящее исследование представляет первый в нашей стране опыт применения регрессионного анализа для поиска факторов риска поражения коронарных артерий при синдроме Kawasaki.

Характеристика детей и методы исследования

Ретроспективно проанализированы данные амбулаторных карт и выписок из историй болезни 168 пациентов с синдромом Kawasaki в возрасте от 1 мес 13 дней до 13 лет 6 мес, обращавшихся в университетскую детскую клиническую больницу Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова с 2003 по 2014 г. Диагноз трактовали как полный синдром Kawasaki – у 146 (86,9%) детей при наличии лихорадки в течение не менее 3 дней [17], которую нельзя было объяснить другими причинами, и 4 из 5 основных клинических критериев синдрома Kawasaki (или 3 критериев при наличии поражения коронарных артерий) [18]: двусторонняя инъекция сосудов конъюнктивы, изменения ротовой полости, изменения периферических отделов конечностей, сыпь, шейная лимфаденопатия. Диагноз неполного синдрома Kawasaki ставился при наличии лихорадки и меньшего числа основных клинических критериев: менее 4 симптомов в отсутствие дилатационных изменений коронарных артерий и менее 3 симптомов при наличии таковых – у 22 (13,1%) детей [19].

Для оценки факторов риска поражения коронарных артерий выделены две группы пациентов: с поражением коронарных артерий спустя 8 нед от начала болезни и без поражения коронарных артерий. Под поражением коронарных артерий понимали образование аневризмы или эктазии коронарных артерий. Локальное расширение сосуда считали аневризмой, если его диаметр $\geq 2,5$ Z-баллов (т.е. не менее чем на 2,5 стандартных отклонения превышал нормальный размер коронарных артерий для площади поверхности тела пациента) или в $\geq 1,5$ раза превышал диаметр соседнего неизмененного участка коронарных артерий. Если диаметр коронарной артерии был больше нормы на большом протяжении без сегментарной аневризмы, сосуд считали расширенным (эктазия).

Иммунный глобулин вводился 139 пациентам, в том числе 35 (25,2%) детям до 8-го дня, 37 (26,6%) – с 8-го по 10-й день, 67 (48,2%) – после 10 дня. Данные о режиме дозирования были доступны для 134 пациентов: 28 (20,9%) детям иммунный глобулин вводился в дозе <1 г/кг, 42 (31,3%) – в дозе $1-2$ г/кг, 64 (47,8%) – в дозе ≥ 2 г/кг. Эхокардиографию с исследованием коронарных артерий проводили на приборах Vivid 5 и Vivid 9 (GE, Германия) с применением мультисекторных датчиков с частотой от 5 до 8 МГц всем больным с подозрением на синдром Kawasaki

при поступлении или при первом обращении в университетскую детскую клиническую больницу. Затем через 2–4–8 нед после начала болезни и потом каждые 3–6 мес на протяжении первого года, затем 1 раз в 12 мес при отсутствии аневризм коронарных артерий, 1 раз в 6 мес – при наличии мелких и средних аневризм, 1 раз в 3 мес – при наличии гигантских аневризм коронарных артерий.

Достоверность различий оценивалась по критерию Манна–Уитни, Фишера, χ^2 , *t*-критерию Стьюдента. Отношение шансов рассчитывалось методом бинарной логистической регрессии. Значимыми считались различия при $p < 0,05$. Все данные обработаны статистически с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v22 и компьютерной программы Microsoft Excel 2010.

Результаты

Дилатационное поражение коронарных артерий встречалось в 58 (34,52%) из 168 случаев. В качестве возможных предикторов формирования аневризм коронарных артерий рассматривались: возрастная группа и возраст в месяцах; количество основных симптомов и количество основных симптомов до 10-го дня болезни; срок постановки диагноза; длительность лихорадки; длительность лихорадки до введения иммунного глобулина; день введения иммунного глобулина; суммарная доза иммунного глобулина за первый курс; режим введения иммунного глобулина; резистентность к иммунному глобулину; лабораторные показатели (минимальный гемоглобин в острую фазу; максимальный лейкоцитоз; максимальный тромбоцитоз; максимальная СОЭ; общий белок; минимальный альбумин; билирубин общий; максимальный уровень трансаминаз аспартат- и аланинаминотрансферазы; холестерин общий; кратность увеличения уровня С-реактивного белка (СРБ) – количество норм, так как в разных лабораториях используют разные единицы измерения).

Во всех случаях тестировались все указанные факторы и применялись статистические методы (корреляционный анализ, Т-тест, дисперсионный анализ). Затем для выявления показателей, влияющих на образование аневризм коронарных артерий, был построен ряд регрессий. На первом этапе в качестве независимых переменных участвовали лабораторные показатели, общая длительность лихорадки и длительность лихорадки до введения иммунного глобулина, срок постановки диагноза, день введения иммунного глобулина, доза иммунного глобулина, резистентность к иммунному глобулину, возраст в месяцах, возрастная группа, натуральный логарифм возраста, а в качестве зависимой переменной – поражение коронарных артерий (дамми-переменная – 1/0). Значимыми оказались факторы, представленные в табл. 1. Отметим, что незначимым оказалось количество симптомов. Это может свидетельствовать о том, что, по нашим данным,

неполный синдром сам по себе (в отрыве от поздней диагностики) не является фактором риска поражения коронарных артерий.

Из табл. 1 следует, что шанс образования аневризм коронарных артерий возрастает:

- при увеличении продолжительности лихорадки (один день лихорадки увеличивает шансы образования аневризм коронарных артерий в 1,125 раза);
- при снижении показателя гемоглобина, увеличении лейкоцитоза более $17 \cdot 10^9/\text{л}$ (в 2,19 раза);
- при увеличении уровня СРБ в 5 раз и более (в 9 раз);
- при наличии тромбоцитоза $790 \cdot 10^9/\text{л}$ и более (в 1,9 раза);
- при позднем установлении диагноза и назначении иммунного глобулина (один лишний день до назначения иммунного глобулина увеличивает шанс осложнения в 1,206 раза).

При введении иммунного глобулина до 10-го дня включительно шанс образования аневризм коронарных артерий уменьшается, а при введении иммунного глобулина после 10-го дня резко увеличивается — в 5,8 раза (по сравнению со всеми более ранними сроками введения).

При увеличении возрастной группы отношение шансов иметь аневризмы коронарных артерий к их отсутствию уменьшается, а вероятность образования аневризм снижается, однако одним фактом принадлежности к возрастной группе объясняется только 3–4% дисперсии.

Совместные модели. На следующем этапе были составлены самые разные совместные модели из указанных значимых факторов. В модели 1 (табл. 2) все включенные переменные оказались значимы. Из этой модели следует, что только фактом принад-

Таблица 1. Факторы, ассоциированные с образованием аневризм коронарных артерий (по результатам регрессионного анализа)

№	Переменная	B	Sig	Exp(B)	R ² Кокса и Снелла	R ² Нэйджелкерка
1	Возрастная группа	-0,422	0,027	0,655	0,029	0,040
2	Натуральный логарифм возраста	-0,356	0,027	0,7	0,03	0,041
3	Общая длительность лихорадки	0,118	0,000	1,125	0,135	0,185
4	Пре-ИГВВ лихорадка	0,187	0,000	1,206	0,178	0,250
5	Минимальный гемоглобин в острую фазу	-0,042	0,008	0,959	0,055	0,077
6	Максимальный лейкоцитоз в острую фазу больше $17 \cdot 10^9/\text{л}^*$	0,784	0,039	2,19	0,027	0,037
7	Максимальный тромбоцитоз	0,002	0,015	1,002	0,045	0,063
8	Максимальная СОЭ	0,018	0,038	1,018	0,034	0,048
9	Тромбоцитоз $790 \cdot 10^9/\text{л}$ и более	0,651	0,047	1,918	0,023	0,032
10	День введения иммунного глобулина — до 8-го дня	-1,135	0,020	0,321	0,040	0,055
11	День введения иммунного глобулина — 8–10-й день	-1,529	0,003	0,217	0,07	0,096
12	День введения иммунного глобулина — после 10-го дня	1,76	0,00	5,815	0,149	0,205
13	Срок постановки диагноза — до 8-го дня	-1,522	0,003	0,218	0,068	0,093
14	Срок постановки диагноза — 8–10-й день	-1,101	0,016	0,333	0,041	0,056
15	Срок постановки диагноза — после 10-го дня	1,762	0,00	5,823	0,141	0,195
16	Первый день введения иммунного глобулина	0,155	0,002	1,168	0,075	0,104
17	СРБ от 5 норм**	2,197	0,036	9,00	0,046	0,064

Примечание. Пре-ИГВВ — до введения иммунного глобулина. Здесь и в табл. 2–4: * B — коэффициент; Sig — статистическая значимость; Exp(B) — экспонента от B (т.е. «e в степени B», где e — основание натурального логарифма $\sim 2,718$) показывает, во сколько раз при увеличении фактора на 1 изменится соотношение шансов иметь осложнение к шансам не иметь его; R² (R-квадрат) Кокса и Снелла и R² Нэйджелкерка показывают процент объясненной дисперсии, т.е. процент больных в нашем массиве данных, у которых формирование аневризм можно объяснить представленной моделью. ** Эта цифра была найдена путем построения ряда регрессионных моделей с последовательным увеличением показателя.

лежности к возрастной группе, длительностью лихорадки и введением иммунного глобулина после 10-го дня можно объяснить 22–30% всех случаев образования аневризм коронарных артерий. Причем из этих трех факторов больше всего оказывает влияние позднее введение иммунного глобулина.

В модели 2 (табл. 3) за константу программа принимает введение иммунного глобулина после 10-го дня и отсутствие введения и сравнивает указанные переменные (введение препарата до 8-го дня и на 8–10-й день) с ними. По сравнению с детьми, которым вводили иммунный глобулин до 8-го дня и на 8–10-й день, у тех, кому иммунный глобулин вводили после 10-го дня или не вводили, шансы иметь аневризмы коронарных артерий больше в $1,075/0,192=5,6$

раза и в $1,075/0,145=7,4$ раза соответственно — обе временные статистически высокозначимы.

В итоговой совместной модели (табл. 4) показано, что доза иммунного глобулина 2 г/кг снижает риск образования аневризм коронарных артерий, и ее эффект зависит от дня введения. Дозы иммунного глобулина меньше 2 г/кг оказались незначимы для снижения риска формирования аневризм коронарных артерий. Эта итоговая модель описывает 37–50% всех случаев образования аневризм коронарных артерий.

В совместных моделях показана также значимость шейной лимфаденопатии и резистентности к иммунному глобулину, которые по отдельности были незначимы для образования аневризм коронарных артерий. Таким образом, шейная лимфаденопатия

Таблица 2. Совместная модель 1

Переменная	B	Sig	Exp (B)	R ² Кокса и Снелла	R ² Нэйджелкерка
Возрастная группа	–0,452	0,044	0,222	0,222	0,305
Общая длительность лихорадки	0,086	0,003	1,089		
Введение иммунного глобулина после 10-го дня	1,352	0,001	3,866		
Константа	–1,377	0,065	0,252		

Таблица 3. Совместная модель 2

Переменные в уравнении	B	Sig	Exp (B)	R ² Кокса и Снелла	R ² Нэйджелкерка
Введение иммунного глобулина до 8-го дня	–1,648	0,001	0,192	0,144	0,198
Введение иммунного глобулина на 8–10-й день	–1,929	0,000	0,145		
Константа	0,072	0,742	1,075		

Таблица 4. Итоговая совместная модель

Переменные в уравнении	B	Sig	Exp (B)	R ² Кокса и Снелла	R ² Нэйджелкерка
Возрастная группа	–4,090	0,017	0,017	0,372	0,508
Общая длительность лихорадки	0,160	0,001	1,173		
Первый день введения иммунного глобулина	–0,721	0,072	0,486		
Возрастная группа, первый день введения иммунного глобулина	0,320	0,023	1,377		
Шейная лимфаденопатия	1,165	0,066	3,207		
Увеличение СОЭ	0,034	0,017	1,035		
Увеличение уровня СРБ больше 5 норм	2,689	0,056	14,713		
Доза иммунного глобулина 2 г/кг	–5,455	0,055	0,004		
Доза иммунного глобулина 2 г/кг, первый день введения	0,500	0,042	1,649		
Константа	1,847	0,718	6,342		

и резистентность к иммунному глобулину могут быть факторами риска формирования аневризм коронарных артерий, но для решения этого вопроса нужны дальнейшие исследования.

Обсуждение

R. Uehara и соавт., обобщая более ранние исследования, сделала вывод, что риск образования аневризм коронарных артерий был выше у мальчиков, у детей моложе 1 года, у детей старше 5 лет и при наличии резистентности к иммунному глобулину [14–16, 20]. E. Belay и соавт. в качестве группы риска назвали детей до 1 года, больных в возрасте 9–17 лет, мальчиков, лиц азиатского происхождения, выходцев с островов Тихого океана и латиноамериканцев [9]. Y. Nakamura и соавт. сообщили, что поражение сердечно-сосудистой системы (аневризмы и стенозы коронарных артерий, инфаркт миокарда, клапанная патология) было более характерно для мальчиков по сравнению с девочками; а также для детей в возрасте до 1 года и старших детей по сравнению с детьми от 1 года до 4 лет [6]. Множество лабораторных факторов ассоциировано с риском коронарных осложнений при синдроме Kawasaki, но только несколько присутствовали во всех исследованиях; наиболее часто упоминались низкий уровень альбумина и гемоглобина, выраженный тромбоцитоз [21].

Нам удалось выделить следующие факторы риска поражения коронарных артерий: продолжительная лихорадка, длительная лихорадка до введения иммунного глобулина, низкий показатель гемоглобина в острую фазу, лейкоцитоз в острую фазу больше $17 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз более $790 \cdot 10^9/\text{л}$ и выраженное увеличение СОЭ, повышение уровня С-реактивного

белка более 5 норм, введение иммунного глобулина после 10-го дня, отсутствие терапии иммунным глобулином. Высокозначимая связь лабораторных маркеров воспаления и риска образования аневризм коронарных артерий отражает выраженность коронарита, ведущего к нарушению структуры стенки коронарной артерии и, по-видимому, иллюстрирует перспективность интенсивной противовоспалительной терапии.

Ранее неоднократно указывалось, что частота поражения коронарных артерий не одинакова в разном возрасте [22]. Считается, что младенцы моложе 6 мес и подростки подвержены риску поражения коронарных артерий больше других детей [8, 23, 24]. Результаты нашего исследования свидетельствуют в пользу высокого риска образования аневризм коронарных артерий у самых младших детей. Вопросы влияния фактора возраста на исход заболевания мы рассмотрим в дальнейших публикациях.

Одним из наиболее значимых факторов риска поражения коронарных артерий является несвоевременное (после 10-го дня) начало лечения, причем дозы иммунного глобулина меньше 2 г/кг оказались незначимы для снижения риска формирования аневризм коронарных артерий. Следовательно, очевидный путь снижения риска коронарогенных осложнений при синдроме Kawasaki – совершенствование диагностики этого заболевания и назначение принятой в мире схемы введения иммунного глобулина.

Наша итоговая регрессионная модель описывает 37–50% всех случаев образования аневризм коронарных артерий. Значит, существует ряд факторов риска, которые мы не только не можем контролировать, но которые, возможно, и не предполагаем.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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: 6: 1379–1385.
2. Tsuda E. Long-term management in patients after Kawasaki disease – sudden death, fatal arrhythmia, and myocardial dysfunction. Abstracts of the 10th International Kawasaki Disease Symposium. February 7–10, 2012. Kyoto, Japan. *Pediatrics International* 2012; 54: Suppl 1: 38–142.
3. Cho M.A., Choi Y.J., Jung J.W. Affects of “age at diagnosis” on coronary artery lesions in patients with incomplete Kawasaki disease. *Korean Circ J* 2010; 40: 6: 283–287.
4. Taubert K.A., Rowley A.H., Shulman S.T. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *J Pediatr* 1991; 119: 279–282.
5. Daniels L.B., Tjajadi M.S., Walford H.H. et al. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation* 2012; 125: 2447–2453.
6. Nakamura Y., Yashiro M., Uehara R. et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009–2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012; 22: 216–221.
7. Zhang T., Yanagawa H., Oki I., Nakamura Y. Factors relating to the cardiac sequelae of Kawasaki disease one month after initial onset. *Acta Pediatr* 2002; 91: 517–520.
8. Лыскина Г.А., Торбяк А.В. Клинические особенности синдрома Kawasaki у детей, заболевших в возрасте до 6 мес. *Рос вестн перинатол и педиат* 2014; 59: 6: 32–39 (Lyskina G.A., Torbyak A.V. Clinical features of Kawasaki syndrome in infants younger than six months of age. *Ros vestn perinatol i pediat* 2014; 59: 6: 32–39.)
9. Belay E.D., Maddox R.A., Holman R.C. et al. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994–2003. *Pediat Infect Dis J* 2006; 25: 3: 245–249.
10. Pannaraj P.S., Turner C.L., Bastian J.F., Burns J.C. Failure to diagnose Kawasaki disease at the extremes of the pediatric age range. *Pediat Infect Dis J* 2004; 23: 8: 789–791.
11. Muta H., Ishii M., Sakaue T. et al. Older age is a risk factor for the development of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2004; 114: 3: 751–754.
12. Nakamura Y., Oki I., Tanihara S. et al. Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki Disease: A comparison between the initial episode of the disease and a recurrence in the same patients. *Pediatrics* 1998; 102: e66.
13. Muta H., Ishii M., Yashiro M. et al. Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Pediatrics* 2012; 129: e291–297.

14. Nakamura Y., Yashiro M., Uehara R. et al. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2003; 45: 4: 410–413.
15. Sudo D., Monobe Y., Yashiro M. et al. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: The 19th nationwide survey. *Pediatr Int* 2010; 52: 790–794.
16. Uehara R., Belay E.D., Maddox R.A. et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 155–160.
17. Yellen E.S., Gauvreau K., Takahashi M. et al. Performance of 2004 American Heart Association Recommendations for Treatment of Kawasaki Disease. *Pediatrics* 2010; 125: 2: e234–e241.
18. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on cardiovascular disease in the Young. American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 17: 2747–2771.
19. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. М: Видар-М 2008; 144. (Lyskina G.A., Shirinskaya O.G. Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki syndrome). Diagnostics and therapy. Moscow: Vidar-M 2008; 144.)
20. Uehara R., Belay E.D. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012; 22: 79–85.
21. McCrindle B.W., Li J.S., Minich L.L. et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007; 116: 2: 174–179.
22. Nakamura Y., Yashiro M., Uehara R. et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009–2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012; 22: 3: 216–221.
23. Stockheim J.A., Innocentini N., Shulman S.T. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 2: 250–252.
24. Momenah T., Sanatani S., Potts J. et al. Kawasaki disease in the older child. *Pediatrics* 1998; 102: e7.

Поступила 04.03.15