© Коллектив авторов, 2014

Г.А. Лыскина, О.Г. Ширинская, К.А. Нескородова, А.А. Леонтьева, О.И. Виноградова

ИММУННЫЙ ГЛОБУЛИН ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ 190 БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ КАВАСАКИ

ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Университетская детская клиническая больница, Москва, РФ

Lyskina G.A., Shirinskaya O.G., Neskorodova K.A., Leontyeva A.A., Vinogradova O.I.

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN: THE ANALYSIS OF TREATMENT OF 190 PATIENTS WITH KAWASAKI SYNDROME

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, MSMU Children Clinical Hospital, Moscow, Russia

Цель исследования: оценка результатов лечения синдрома Кавасаки (СК) внутривенным иммунным глобулином (ИГВВ) в зависимости от сроков введения и дозы, выявление частоты резистентности к первичному введению ИГВВ. Проведен анализ результатов лечения детей с СК: 1) в зависимости от сроков введения ИГВВ (n=90); 2) в зависимости от дозы (n=71), критерий включения: начало терапии ИГВВ в течение первых 10 дней заболевания; 3) изучение резистентности к ИГВВ (n=73), критерий включения: стартовая терапия ИГВВ в дозе 2 г/кг. Доля больных с аневризмами коронарных артерий (АКА) достоверно больше в группе пациентов, получивших ИГВВ после 10-го дня болезни, по сравнению с получившими ИГВВ в первые 10 дней: 53,3 и 20% соответственно. Гигантские АКА обнаружены только у пациентов, получивших ИГВВ после 10-го дня болезни. Доля больных с АКА выше в группе пациентов, получивших ИГВВ в дозе менее 2 г/кг по сравнению с получившими в дозе 2 г/кг и более. АКА среднего диаметра обнаружены только в 1-й группе. Резистентность к первому введению ИГВВ отмечалась у 13,7% больных. Таким образом, ИГВВ необходимо вводить в течение первых 10 дней заболевания в дозе 2 г/кг, так как от срока введения и дозы препарата зависят частота и тяжесть поражения КА.

Ключевые слова: *синдром Кавасаки, коронарные артерии, коронарные аневризмы, иммунный глобулин, васкулит, резистентность, дети.*

Objective: treatment evaluation of the Kawasaki syndrome (KS) by means of gamma globulin therapy (IVIG) depending on terms of injection and doses, identification of the nonresponse rates for primary IVIG injection. The results of KS treatment in children were analyzed as follows: 1) depending on terms of injection (n=90); 2) depending on doses (n=71), the inclusion criteria: the initiation of IVIG during the first 10 days of the disease; 3) studying IVIG resistance (n=73), the inclusion criteria: initial IVIG dosesof 2 g/kg. The prevalence of patients with coronary artery aneurysm (CAA) was significantly higher in the group of patients with delayed primary IVIG injection (after 10 days of the disease) comparing to the group of patients with early primary IVIG injection (first 10 days of the disease): 53,3% and 20% respectively. Giant CAAs were diagnosed in the group of patients with delayed primary IVIG injection only. The rate of CAA turned out to be higher in patients, who have had less than 2 g/kg IVIG, comparing to those, who have received higher doses. Medium-diameter CAAs were revealed in the first group only. The IVIG primary injection resistance was established in 13,7% of patients. Therefore, it is essential to perform pri-

Контактная информация:
Лыскина Галина Афанасьевна – д.м.н., проф. каф. детских болезней ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ
Адрес: Россия, 119435 г. Москва, ул. Большая Пироговская, 19
Тел.: (985) 175-37-43, **E-mail:** liskin@mail.ru
Статья поступила 8.12.14,
принята к печати 21.01.15.

Contact information:
Lyskina Galina Afanasyevna – Ph.D., Prof. of Department of Children Deseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia 119435 Moscow, Bolshaya Pirogovskaya street, 19
Tel.: (499) 246-73-57, **E-mail:** glyskina@mail.ru
Received on Dec. 8, 2014;
submitted for publication on Jan. 21, 2015.

Final_2_15.indd 42 23.03.2015 13:45:52

mary IVIG injections during the first 10 days of the disease in dosage of 2 g/kg, as the terms and doses of injection influence the incidence and the severity of coronary arteries injury.

Key words: *Kawasaki syndrome, coronary arteries, coronary artery aneurysm, immunoglobulin, vasculitis, resistance, children.*

Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром, или синдром Кавасаки (СК) – остро протекающее системное заболевание, встречающееся преимущественно у детей в возрасте до 5 лет. Клиническая картина и течение болезни напоминают инфекционный процесс, однако на основании морфологических изменений ее относят к васкулитам с преимущественным поражением сосудов среднего калибра, прежде всего коронарных артерий (КА). В настоящее время СК признан наиболее частой причиной приобретенных органических заболеваний сердца у детей. Поражение КА вследствие СК – основа формирования ишемической болезни сердца (ИБС) и основная причина инфаркта миокарда в детском и молодом возрасте. По данным зарубежных авторов, без адекватного лечения расширение или аневризмы КА развиваются у 25% переболевших [1]. Только введение иммуноглобулина для внутривенного введения (ИГВВ) в схему терапии СК в 1984 г. дало врачам реальную возможность влиять на исход заболевания и привело к значительному снижению частоты поражения КА (в 5 раз и более) [2, 3]. Однако эффект отмечался только при использовании препарата в ранние сроки заболевания (в течение первых 10 дней), что объясняется характерными патоморфологическими особенностями СК.

В процессе заболевания в сосудах последовательно развиваются три патологических процесса. Первые 2 недели болезни характеризуются развитием острого самоограничивающегося некротизирующего артериита. Основными клетками при этом являются нейтрофильные гранулоциты, вызывающие воспаление и разрушение сосудистой стенки. При этом возникает риск развития мешотчатых аневризм КА и их последующего разрыва или тромбоза. В последующем в сосудах обнаруживаются признаки подострого и хронического васкулита, приводящего к развитию мешотчатых и веретенообразных аневризм КА, а в дальнейшем ведущего к преобразованию гладкомышечных клеток медии и адвентиции в миофибробласты. Вновь образованные миофибробласты мигрируют по направлению к просвету сосуда, активно синтезируя матрикс, что приводит к утолщению сосудистой стенки и угрожает развитием стеноза КА [4].

На основании описанной патоморфологической картины заболевания легко понять, насколько важно проведение адекватной и своевременной терапии заболевания, позволяющей прервать развитие патологического воспалительного процесса и не допустить формирования необратимых повреждений сосудистой стенки, способных сохраняться в течение всей жизни пациента.

Стандартом признана схема применения ИГВВ в дозе 2 г/кг в виде 10–12-часовой инфузии в течение первых 7–10 дней заболевания в сочетании с терапией ацетилсалициловой кислотой [2, 3]. В московском регионе используют различные дозы и схемы введения препарата, лечение нередко назначают позднее принятых в мире сроков, что может влиять на эффективность терапии.

В то же время медицина столкнулась с фактом резистентности к терапии ИГВВ. Распространенность резистентности к ИГВВ при СК составляет около 10–20% [2–11]. При этом частота поражения КА в группе резистентных к ИГВВ больных с СК значительно выше и достигает 30–80% [4–8].

Целью настоящего исследования является оценка результатов лечения дебюта СК с помощью применения ИГВВ (Интратект 5%, Германия), а также выявление частоты резистентности к первичному введению препарата в стандартной дозе среди наблюдавшихся нами 190 больных.

Материалы и методы исследования

В период 2004–2013 гг. в Университетской детской клинической больнице Первого МГМУ им. И.М. Сеченова были обследованы 190 детей с СК, заболевших в возрасте от 1 месяца до 12 лет 8 месяцев (медиана 2 года 5 мес). Мальчиков было 120 (63%), девочек – 70 (37%), соотношение мальчиков и девочек – 1,7:1. Дети, заболевшие в возрасте от 0 до 2 лет, составили 62%, от 0 до 5 лет – 92%. Распределение пациентов по полу и возрасту не отличается от данных литературы и отражает характерные особенности СК.

Анализ медицинской документации включал изучение амбулаторных карт всех пациентов, историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении в УДКБ Первого МГМУ, а также выписных эпикризов из соматических и инфекционных стационаров, в которые первоначально были госпитализированы больные.

Диагноз СК устанавливали в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями, рекомендованными Американской ассоциацией сердца. К основным диагностическим критериям СК относят: 1) лихорадку, продолжающуюся не менее 4–5 дней, которая является обязательным симптомом; 2) изменения слизистых оболочек ротовой полости (гиперемия глотки, «малиновый» язык; эритема, сухость и трещины губ); 3) инъекцию сосудов конъюнктивы; 4) полиморфную сыпь; 5) эритему и/или отек кистей и стоп с возможным последующим шелушением кожи; 6) негнойный шейный лимфоаденит. Диагноз «полный СК» устанавливают при наличии у ребенка лихорадки и не менее 4 основных клинических симптомов. Если при ЭХОКГ выявлено поражение КА, то для постановки диагноза будет достаточно 3 признаков. При меньшем количестве критериев, при наличии признаков поражения сердца состояние классифицируют как «неполный СК». Среди наших пациентов у

Final_2_15.indd 43 23.03.2015 13:45:52

86% пациентов был «полный», у 14% – «неполный» СК.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование больных включало клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ. Методы визуализации КА: трансторакальная ЭХОКГ с исследованием КА на приборе Vivid 5 и Vivid 9 (GE, Германия), при наличии показаний – мультиспиральная компьютерная томография КА на 320-спиральном томографе ToshibaAquilion ONE, Toshiba, Япония (14 пациентов); коронарная ангиография в РНЦХ им. Б.В. Петровского и в НЦССХ им. А.Н. Бакулева (9 пациентов).

Лечение СК с использованием ИГВВ (Интратект 5%, Германия) получили 156 человек. Лечение проводилось в сроки, соответствующие установлению диагноза: 80 пациентам в первые 7–10 дней болезни, 76 пациентам – после 10-го дня заболевания. Доза ИГВВ составляла 2 г/кг и более у 73 больных, менее 2 г/кг – у 83. Следует отметить, что ряд пациентов получали суммарную дозу ИГВВ не в виде разовой инфузии, а в течение нескольких дней при проведении анализа эффективности в данном исследовании мы не учитывали схему лечения ИГВВ. Пациенты получали ИГВВ в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (аспирином) в дозе 30–100 мг/кг. При нормализации температуры тела суточную дозу аспирина снижали до 3–5 мг/кг и продолжали лечение до 6 недель у пациентов без поражения КА. При наличии аневризм КА с целью профилактики тромбоза ежедневный прием низких доз аспирина продолжался длительно, с отменой только в случае исчезновения аневризм. Пациенты с гигантскими аневризмами КА получали аспирин в сочетании с варфарином или низкомолекулярным гепарином подкожно.

Основным критерием эффективности лечения ИГВВ является факт формирования аневризм КА, степень увеличения просвета КА и развитие осложненного течения коронарных мальформаций. Последнее характерно, главным образом, для гигантских аневризм. Поэтому в анализе мы оценили зависимость частоты и характера поражения КА от сроков введения и дозы ИГВВ.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программ STATISTICA v.7.0 (StatSoftInc., США) и компьютерной программы «Microsoft Excel 2007». Количественные и порядковые показатели представляли как среднее значение±стандартное отклонение. Качественные показатели представляли в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) от общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе. Достоверность различий сравниваемых количественных величин определяли по критерию Стьюдента, качественных – с помощью метода Хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Анализ зависимости частоты образования аневризм КА от сроков введения ИГВВ был проведен нами в 2011 г. В исследование были включены 90 пациентов с СК, обратившихся в нашу клинику в период с 2004 по 2010 гг. Пациенты были разделены на группы: 1) получившие ИГВВ в первые 7 дней от начала лихорадки, 2) с 8-го по 10-й день, 3) с 11-го дня болезни, 4) не получавшие ИГВВ.

Из 90 пациентов, включенных в исследование, только 30 (33,3%) получили лечение ИГВВ в течение первых 10 дней заболевания, из них – 12 на 6–7-й день, 18 – на 8–10-й день. Оставшиеся пациенты либо получали лечение на более позднем сроке заболевания – 45 (50%), либо терапия ИГВВ не проводилась – 15 (16,7%) больных. Аневризмы КА достоверно чаще образовывались в группе пациентов, получивших ИГВВ после 10-го дня болезни, по сравнению с больными, получившими лечение в первые 10 дней – у 24 из 45 (53,3%) и у 6 из 30 (20%) соответственно ($p=0,0039$). От сроков начала лечения зависела не только частота, но и тяжесть поражения КА: у детей, получивших ИГВВ на 6–7-й день от начала заболевания (n=12), образовались только мелкие КА у 2 больных (рис. 1а), у получивших

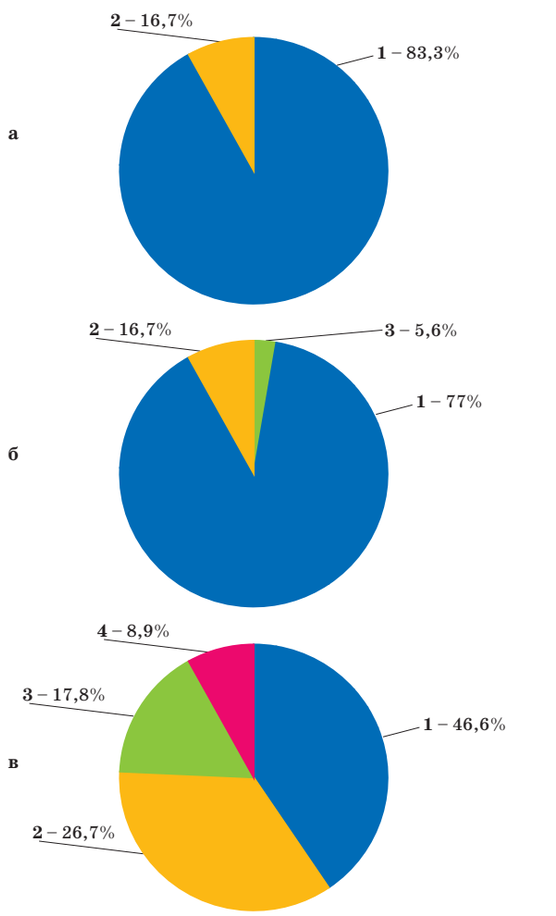

Рис. 1. Доля больных с мелкими, средними и гигантскими аневризмами КА в зависимости от сроков применения ИГВВ.
а – изменения КА у больных, получивших ИГВВ до 7-го дня, б – изменения КА у больных, получивших ИГВВ на 8–10-й день, в – изменения КА у больных, получивших ИГВВ после 10-го дня; здесь и на рис. 2: 1 – нет аневризм КА, 2 – мелкие аневризмы КА, 3 – средние аневризы КА, 4 – гигантские аневризмы КА.

Final_2_15.indd 44 23.03.2015 13:45:52

ПРЕПАРАТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

ФИРМЫ «БИОТЕСТ ФАРМА ГмбХ», Германия

Немецкое качество -
залог гарантированной вирусобезопасности
и высокой эффективности.

ПЕНТАГЛОБИН
Первый и единственный поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека для внутривенного введения, обогащенный IgM
Эффективная терапия тяжелых бактериальных инфекций
Достоверное снижение летальности при сепсисе и септическом шоке

ИНТРАТЕКТ
Стандартный поливалентный IgG-препарат, 5% раствор для внутривенного введения
Изготовлен с использованием инновационной технологии очистки методом катионообменной хроматографии. Хранится при комнатной температуре

НЕОЦИТОТЕКТ / ЦИТОТЕКТ
Иммуноглобулин человека против цитомегаловирусной инфекции для внутривенного введения
Единственная возможность терапии и профилактики цитомегаловирусной инфекции у беременных, новорожденных и детей раннего возраста

НЕОГЕПАТЕКТ
Иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения
Стратегия немедленной защиты от гепатита В

АЛЬБИОМИН 20%
Натуральный коллоид с содержанием альбумина не менее 96%, с уникальными свойствами восстановления ОЦК. Не содержит консервантов и балластных веществ

Представительство **«Биотест Фарма ГмбХ»** в России:

119334, Москва, улица Вавилова,
дом 5, корпус 3, офис 403
Тел./факс (495) 723-72-52

Biotest
From Nature for Life

Final_2_15.indd 45 23.03.2015 13:45:52

ИГВВ на 8–10-й день болезни (n=18) были мелкие аневризмы у 3 и средние у одного больного (рис. 1б), у получивших ИГВВ после 10-го дня болезни (n=45) у 12 аневризмы были мелкими, у 8 – средними, у 4 – гигантскими (рис. 1в).

15 (16,7%) пациентов не получали ИГВВ. В эту группу вошли как больные с наиболее легким течением заболевания и короткой лихорадочной стадией, так и больные с тяжелым вариантом СК, которые не получили ИГВВ вследствие запоздалой диагностики СК. Аневризмы КА образовались у 4 (26,7%) детей: у одного больного – мелкая аневризма, у одного – средняя, у 2 – гигантские аневризмы КА.

Анализ результатов лечения в зависимости от дозы ИГВВ был проведен в 2014 г. в группе пациентов, заболевших СК в период с 2004 по 2013 гг. Критерием включения в исследование было начало терапии ИГВВ в течение первых 10 дней заболевания. Схема введения ИГВВ не учитывалась. В ходе исследования пациенты были разделены на 2 группы: получившие ИГВВ в дозе менее 2 г/кг (1-я группа) и получившие ИГВВ в дозе 2 г/кг и более (2-я группа).

Из 190 больных только 71 пациент соответствовал критериям включения в исследование: в 1-й группе – 34 больных СК, во 2-й группе – 37 больных. Аневризмы КА образовались у 11 пациентов 1-й группы и у 9 – 2-й группы (32,3 и 24,3% соответственно), из-за небольшой численности групп различия статистически недостоверны (p=0,4525) (рис. 2). Однако в 1-й группе поражение КА было более тяжелым: у 4 пациентов 1-й группы были обнаружены аневризмы среднего диаметра, во 2-й группе пациентов были выявлены только аневризмы мелкого диаметра. Гигантских аневризм КА у пациентов обеих групп обнаружено не было.

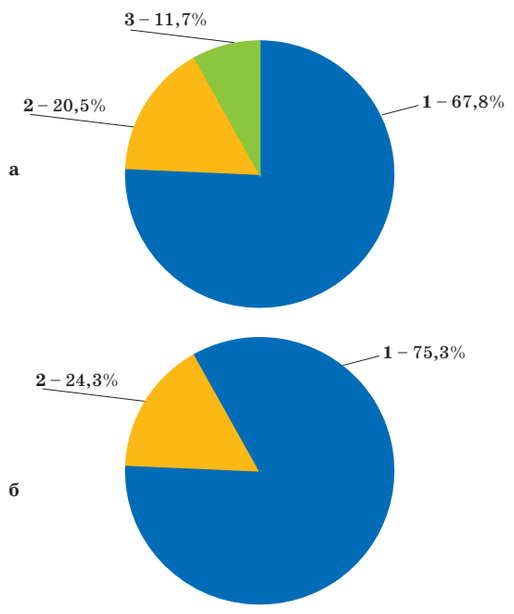

Рис. 2. Доля больных с аневризмами КА в зависимости от дозы ИГВВ.
а – изменения КА у больных, получивших ИГВВ в дозе <2 г/кг; б – изменения КА у больных, получивших ИГВВ в дозе ≥2 г/кг.

Изучение резистентности к ИГВВ также проводилось в группе пациентов, заболевших СК в период с 2004 по 2013 гг. Критерии включения в исследование: стартовая терапия в виде инфузии ИГВВ в дозе 2 г/кг. Критерии резистентности: сохранение лихорадки ≥38 ^{0}C либо развитие лихорадки вновь после афебрильного периода (температура тела <37,5 ^{0}C) через 36 ч, но не более 7 дней после завершения инфузии ИГВВ.

Из 190 детей только 73 получили в качестве стартовой терапии ИГВВ в дозе 2 г/кг, из них 42 ребенка получили лечение до 10-го дня, 31 – после 10-го дня. Достоверного различия частоты резистентности в зависимости от срока введения препарата обнаружено не было: резистентными оказались 14,2% пациентов при введении ИГВВ до 10-го дня и 12,9% при введении ИГВВ после 10-го дня (p=0,8652). У всех резистентных пациентов имелся полный СК. В качестве дополнительной терапии всем пациентам проводилась повторная инфузия ИГВВ в дозе 1–2 г/кг с положительным эффектом. Промежуток между двумя инфузиями составил от 2 до 14 дней, продолжительность лихорадки – от 8 до 37 дней. Ретроспективное использование шкалы T. Kobayashi показало, что из 10 резистентных больных только 4 находились в группе высокого риска резистентности.

Среди наших пациентов мы наблюдали 6 случаев рецидива, что составило 3% от всех случаев. Все дети были младше 2 лет – 4 мальчика и 2 девочки. Все имели в дебюте полный СК, однако диагноз устанавливался поздно и лечение ИГВВ во всех случаях было проведено позже 10-го дня. Промежуток между эпизодами составил от 3 до 12 мес. У 4 человек уже после первого эпизода СК сформировались аневризмы КА (у 2 – мелкие, у одного – средняя, у одного – гигантская), у одного ребенка отмечалось транзиторное расширение КА. Рецидив СК не оказал значимого влияния на состояние КА у этих детей. Среди наших детей инфузия ИГВВ привела к купированию клинических симптомов рецидива во всех случаях.

Обсуждение

Наши данные подтверждают необходимость назначения ИГВВ в дозе 2 г/кг не позднее 10-го дня СК, желательно в первые 7 дней: доля детей с аневризмами КА в группах пациентов, получивших лечение на 6–7-й и на 8–10-й день болезни, была соответственно в 3 и 2,5 раза меньше, чем в группе детей, получивших лечение после 10-го дня. Кроме того, у детей, получивших своевременное лечение, не было обнаружено гигантских аневризм КА.

В группе пациентов, получивших ИГВВ после 10-го дня, доля детей с аневризмами КА была больше, чем при отсутствии лечения. Мы предполагаем, что в эту группу вошли дети с поздно установленным диагнозом и наиболее тяжелым течением заболевания, длительной лихорадкой, которая не купировалась самостоятельно и заставляла врачей продолжать диагностический

Final_2_15.indd 46 23.03.2015 13:45:52

поиск и применять ИГВВ. Средняя продолжительность лихорадки в группе детей, получивших ИГВВ после 10-го дня болезни, была выше по сравнению с группой детей, не получавших ИГВВ (15,8±6 и 11,8±6,1 дней соответственно, p=0,0064).

Аневризмы КА чаще обнаруживались у пациентов, получивших ИГВВ в дозе менее 2 г/кг. В группе пациентов, получивших инфузию ИГВВ в дозе 2 г/кг и более, все аневризмы КА были мелкого диаметра, большинство из них исчезло в течение года. В то же время обращает на себя внимание тот факт, что доля детей с аневризмами КА среди наших пациентов, получавших ИГВВ, была выше, чем по данным литературы. В большинстве зарубежных публикаций сообщается, что аневризмы КА при своевременном применении ИГВВ образуются у 3–9% больных [9]. В нашем наблюдении даже в группе детей, получивших ИГВВ в течение первых 10 дней в дозе 2 г/кг, доля пациентов с аневризмами КА была в 2–3 раза больше, что может быть обусловлено несоблюдением рекомендуемой схемы введения.

Распространенность резистентности к первичному введению ИГВВ в дозе 2 г/кг сопоставима с данными зарубежных исследований. Резистентность к ИГВВ сопровождается повышением риска поражения КА, однако изменения КА в исследуемой группе пациентов носили легкий и транзиторный характер. Возможно, это связано с тем, что в 3 случаях обе инфузии ИГВВ были проведены в течение первых 10 дней заболевания. В качестве дополнительной терапии всем пациентам проводилась повторная инфузия ИГВВ с положительным эффектом. Однако длительно сохраняющаяся лихорадка была причиной проведения дополнительных серьезных процедур: 2 детям выполнена пункция костного мозга, одному – люмбальная пункция, одному – пункция лимфоузлов. Применение шкал предварительной оценки резистентности оказалось неэффективным, как по причине непостоянного определения необходимых биохимических показателей крови, так и в связи с недостаточной чувствительностью шкал.

Помимо резистентности к ИГВВ, особенностью течения СК является возможность рецидива. По данным литературы, наиболее часто рецидивирующее течение СК отмечается в Японии: у 3% детей, перенесших СК, развивается повторный эпизод [12]. Как правило, рецидив СК не развивается раньше 3 месяцев с момента дебюта СК. Повторный эпизод проявляется теми же клиническими симптомами, однако сопровождается более высоким риском поражения КА, часто проявляется неполным набором диагностических критериев, более коротким периодом лихорадки и худшим ответом на ИГВВ [13]. Некоторыми исследователями проводились попытки выявить факторы риска рецидива СК. В частности, к ним были отнесены ранний возраст (1–2 год), мужской пол, развитие поражений КА после первого эпизода [14]. Повторный эпизод заболевания требует той же терапии, что и первый.

Выводы

1. ИГВВ необходимо вводить в течение первых 10, а лучше первых 7 дней заболевания, так как от срока введения препарата зависит наличие и степень расширения КА.

2. ИГВВ необходимо вводить в дозе 2 г/кг в виде одномоментной инфузии, так как введение препарата в меньшей дозе сопряжено с повышением частоты и тяжести поражения КА.

3. Применение имеющихся шкал предварительной оценки эффективности ИГВВ в российской популяции неэффективно.

4. При отсутствии эффекта от первой инфузии ИГВВ и сохранении или возобновлении лихорадки ≥38 ^{0}C в течение 36 ч необходимо повторно ввести ИГВВ в дозе 2 г/кг.

5. У небольшого числа пациентов в течение года после дебюта СК возможен рецидив заболевания, требующий лечения ИГВВ по стандартной схеме.

Литература

1. *Лыскина Г.А., Ширинская О.Г.* Современный взгляд на диагностику и лечение слизисто-кожного лимфонодулярного синдрома (синдрома Кавасаки). Сеченовский вестник. 2014; 15 (1): 84–89.

2. *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: 1708–1733.

3. *Лыскина Г.А., Ширинская О.Г.* Клиническая картина, диагностика и лечение синдрома Кавасаки: известные факты и нерешенные проблемы. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 63–73.

4. *Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, et al.* Three Linked Vasculopathic Processes Characterize Kawasaki Disease: A Light and Transmission Electron Microscopic Study. PLoS One 2012; 7 (6): e38998.

5. *Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al.* Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. Circulation. 2006; 113: 260612.

6. *Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al.* Prediction of nonresponsiveness to standard high dose gammaglobulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. Eur. J. Pediatr. 2007; 166: 1317.

7. *Egami K, Muta H, Ishii M, et al.* Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. J. Pediatr. 2006; 149: 23740.

8. *Tremoulet AH, Best BM, Song S, et al.* Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. J. Pediatr. 2008; 153: 11721.

9. *Eveline Wu, Michael M. Frank.* The Mystery of IVIg. The Rheumatologist, March, 2012.

10. *Лыскина Г. А., Виноградова О. И., Ширинская О. Г. и др.* Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки. Клинические рекомендации. М.: Первый МГМУ, 2012: 62 с.

11. *Бернс Д.* Методы лечения острой стадии болезни Кавасаки. Доктор.Ру. 2013; 9 (87): 2–3.

12. *Nakamura Y, Hirose K, Yanagawa H, et al.* Incidence rate of recurrent Kawasaki disease in Japan. Acta Paediatr. 1994; 83: 1061–1064.

13. *Xinyin AS, Vijay Prakash, Kun Kiaang Henry Tan.* Recurrent Kawasaki disease presenting as acute airway obstruction. Singapore Med. J. 2012; 53 (12): e264–e266.

14. *Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H.* Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. Acta Paediatr. 2001; 90: 40–44.

Final_2_15.indd 47 23.03.2015 13:45:52