

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

ХВОРОБА КАВАСАКІ

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:	4
Список скорочень	6
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ.....	8
ANA SCIENTIFIC STATEMENT	10
Update on Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association 2024	10
Вступ	10
Хвороба Кавасакі (ХК)	10
Діагностика	11
ВІЗУАЛІЗАЦІЯ СЕРЦЯ В ГОСТРІЙ ФАЗІ ХК.....	13
Ехокардіографія (Ехо КГ)	13
ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ КАВАСАКІ	19
Початкова терапія при гострій ХК.....	19
Лікування резистентності до ВВЛПГ	23
Глюкокортикостероїди.....	24
Інфліксимаб та етанерцепт	24
Анакінра	25
Циклоспорин.....	25
Інтенсифікація початкової терапії у пацієнтів високого ризику	30
Кортикостероїди та інфліксимаб	31
Анакінра	33
Шок при хворобі Кавасакі	33
ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ ПРИ АКА	34
Циклофосфамід	34
Статини	34
Антикоагулянтна терапія при аневризмах коронарних артерій	35
ТАКТИКА ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА.....	37
ДОВГОСТРОКОВЕ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХК	38
Візуалізаційний моніторинг	39
Коронарна КТ-ангіографія	39
Кардіо-МРТ	40
Інвазивна візуалізація КА.....	42
Оцінка індукованої ішемії міокарда	43
Стрес-ехокардіографія.....	43
Перехід пацієнтів з ХК до надання медичної допомоги дорослим	43

ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМИ	45
Використана література	47

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови:

Степановський Юрій Степанович	доцент кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Міжнародного Європейського Університету, заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою);
Бондаренко Анастасія Валеріївна	завідувачка кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Міжнародного Європейського Університету (за згодою);
Гільфанова Анна Михайлівна	доцент кафедри педіатрії, імунології, інфекційних та рідкісних захворювань Міжнародного Європейського Університету (за згодою);
Марушко Тетяна Вікторівна	завідувачка кафедри педіатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Муквіч Олена Миколаївна	головний науковий співробітник відділення імунозалежних станів у дітей державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України»;
Авраменко Ірина Юріївна	доцент кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»;
Палатна Людмила Олександрівна	доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Руденко Надія Миколаївна	заступниця генерального директора державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України», завідувач кафедри дитячої кардіології та кардіохірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Климишин Юлія Ігорівна	лікар дитячий кардіолог державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України»;
Лебідь Ігор Григорович	головний науковий співробітник державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України»;

Таммо Раад	лікар-рентгенолог державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України»;
Мальська Андріана Андріївна	доцент кафедри пропедевтики педіатрії та медичної генетики державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	заступник директора департаменту - начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
-------------------------	---

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

**Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)**



Рецензенти:

Боярчук Оксана Романівна	завідувач кафедри дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, д.мед.н., професор;
Бойко Ярина Євгенівна	керівник клініки дитячої імунології та ревматології Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру, професор кафедри клінічної імунології та алергології державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», д.мед.н.;
Куркевич Андрій Казимирович	заступник генерального директора державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України», лікар кардіолог дитячий, лікар з ультразвукової діагностики, доцент, к. мед. н.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2031 рік

Список скорочень

АКА	аневризма коронарних артерій
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АСК	ацетилсаліцилова кислота
в/в	внутрішньовенний
ВВЛІГ	внутрішньовенний імуноглобулін
ГГТ	гамма-глутамілтрансфераза
ГКС	глюкокортикостероїди
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ЕКГ	електрокардіограма
Ехо КГ	ехокардіографія
ЗАК	загальний аналіз крові
ІМ	інфаркт міокарда
КА	коронарні артерії
КТ	комп'ютерна томографія
КТА	комп'ютерна томографічна ангіографія
ЛШ	лівий шлуночок
МРТ	магнітно-резонансна томографія
НМГ	низькомолекулярний гепарин
НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби
ОКТ	оптична когерентна томографія
ПКА/СА	права коронарна артерія
ПОАК (DOAC)	прямі оральні антикоагулянти
ПІТ (BSA)	площа поверхні тіла
п/ш	підшкірно
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
СРБ	С-реактивний білок
ФНП- α	фактор некрозу пухлини альфа
ФРК	фракційний резерв кровотоку
ХК	хвороба Кавасакі
ЧКВ	черезшкірне коронарне втручання
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
АНА	American Heart Association - Американська кардіологічна асоціація
АoV	аортальний клапан
AV	атріовентрикулярний
BNP	натрійуретичний пептид типу В
CAVG	аорто-коронарне шунтування
CD25	розчинний рецептор α до інтерлейкіну-2

DOAC	прямі оральні антикоагулянти
IVUS	внутрішньосудинне ультразвукове дослідження
LAD	передня низхідна гілка лівої коронарної артерії
LMCA	ліва головна коронарна артерія
LV	лівий шлуночок
MIS-C	мультисистемний запальний синдром у дітей
NSTE-ACS	гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST
NFAT	ядерний фактор активованих Т-клітин
PLAX	парастернальна довга вісь
PSAX	парастернальна коротка вісь
PV	легеневий клапан
RAISE	РКД ефективності імуноглобуліну з ГКС при ХК
RV	правий шлуночок
RVOT	вихідний тракт правого шлуночка
TNF	фактор некрозу пухлини
SAX	коротка вісь
STEMI	гострий коронарний синдром з підйомом сегмента ST
WBC	лейкоцити

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ.

*Дана клінічна настанова (далі - КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної та реабілітаційної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі **Update on Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, 2024** <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001295>, що була обрана робочою групою, як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з хворобою Кавасакі (далі – ХК), і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.*

Документ для створенні даної КН був обраний на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості.

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної Настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я України, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Необхідно зазначити, що застосування деяких лікарських засобів (далі – ЛЗ), що продемонстрували достатню ефективність у міжнародних клінічних дослідженнях та застосовуються для лікування дітей з ХК, в Україні може мати обмеження через відсутність показань для лікування ХК або наявності обмежень щодо їх застосування у дітей у інструкціях для їх медичного застосування, затверджених Міністерством охорони здоров'я (далі – МОЗ).

Відповідно до статті 441 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», незареєстровані лікарські засоби або зареєстровані лікарські засоби за показаннями, не зазначеними в інструкції для медичного застосування чи короткій характеристиці лікарського засобу, можуть використовуватися в інтересах вилікування особи лише за умови отримання письмової згоди пацієнта або його законного представника та інформування пацієнта або його законного представника щодо цілей, методів, побічних ефектів, можливого ризику та очікуваних результатів щодо лікування.

Запропонована КН не повинна розцінюватись, як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати, як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей проведення заходів діагностики та лікування у закладі охорони здоров'я. Лікар також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Основною метою КН «Хвороба Кавасакі» є допомога лікарю та пацієнту у прийнятті раціонального рішення у різних клінічних ситуаціях, а також є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних підходів, лікарських засобів та організаційних ресурсів медичної допомоги.

АНА SCIENTIFIC STATEMENT

Update on Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association 2024

Вступ

Хвороба Кавасакі (ХК) — це гостре гарячкове захворювання, що уражає переважно дітей віком до 5 років і є основною причиною набутієї серцевої патології у дітей в розвинених країнах. Без лікування у близько 25% пацієнтів розвивається дилатація коронарних артерій (КА) або аневризми коронарних артерій (АКА) [1].

Захворюваність на ХК у США становить від 18 до 25 випадків на 100 000 дітей віком до 5 років; у країнах Північно-Східної Азії, включаючи Японію, Південну Корею, Китай і Тайвань, цей показник у 10–30 разів вищий [1,2]. Патогенез ХК залишається невідомим, а діагноз встановлюється на підставі усталених клінічних критеріїв [1].

У цьому оновленні висвітлено ключові аспекти, пов'язані з хворобою ХК, та підсумовано актуальні клінічні дані, опубліковані після наукового документа Американської кардіологічної асоціації (АНА) 2017 року, які стосуються діагностики, візуалізації серця при гострій ХК та довгострокового ведення [1]. Хоча діагностичні критерії з часу публікації попереднього документа не змінювалися, рання діагностика ХК залишається критично важливою для зниження ризику формування АКА. Було опубліковано критерії, що дозволяють визначити пацієнтів з високим ризиком розвитку АКА у Північній Америці, які можуть отримати користь від більш інтенсивного лікування на початку захворювання [3]. Досягнення в галузі серцево-судинної візуалізації підвищили здатність виявляти стенози КА у пацієнтів із ХК, однак досі існують прогалини у знаннях щодо оптимальної частоти серійного моніторингу та вибору найкращої методики для виявлення ризику індукованої ішемії міокарда [4–7].

Нові дані поглибили розуміння безпеки та дозування низки протизапальних лікарських засобів, що застосовуються при ХК. Результати окремих досліджень свідчать, що посилення початкової протизапальної терапії у пацієнтів із високим ризиком може покращити результати лікування ураження коронарних артерій [8–10].

Великі когортні дослідження та міжнародні реєстри надали нові відомості про клінічні наслідки та чинники ризику серцево-судинних ускладнень, зокрема було виявлено, що діти з транзиторною дилатацією КА або малими АКА (Z-оцінка КА <5) мають мінімальний ризик несприятливих серцево-судинних подій, і у більшості з них відбувається ремоделювання до нормального внутрішнього просвіту [11–14].

Однак, залишається суттєва прогалина у переході пацієнтів із ХК до дорослої ланки медичної допомоги, а також у веденні жінок із ХК та гігантськими аневризмами, які отримують довготривалу антикоагулянтну терапію та планують

вагітність. У документі також обговорюються перспективні напрями досліджень у сфері діагностики та лікування пацієнтів із ХК.

Діагностика

ХК залишається клінічним діагнозом, що характеризується гарячкою, односторонньою лімфаденопатією, висипкою, двосторонньою неексудативною ін'єкцією кон'юнктив, набряком та еритемою кистей і стоп, а також змінами зі сторони ротоглотки, зокрема «полуничним» язиком і почервонінням (еритемою) губ [1]. Алгоритм діагностики повної або неповної ХК із врахуванням підтверджуючих лабораторних ознак представлено на Рисунку 1.

За наявності ≥ 4 основних клінічних ознак діагноз ХК може бути встановлений уже на четвертий день гарячки [1]. Досвідчені клініцисти можуть встановити діагноз на третій день гарячки [1,15]. Під час обстеження немовлят і дітей з підозрою на ХК слід враховувати й інші гарячкові захворювання дитячого віку, які мають схожі клінічні прояви. Водночас деякі симптоми, зокрема виразки в ротовій порожнині, ексудативний фарингіт, ексудативний або однобічний кон'юнктивіт і везикулярний висип, не є характерними для ХК.

***Коментар робочої групи:** робоча група вважає за доцільне надати інформацію щодо диференційної діагностики хвороби Кавасакі з іншими гарячковими захворюваннями у дітей та мультисистемним запальним синдромом у дітей (MIS-C) при COVID-19 у додатку до Клінічної настанови.*

Синдром шоку при ХК (shock syndrome of KD) є рідкісною, але тяжкою формою захворювання, при якій у пацієнтів спостерігається вазодилататорний шок, гіпотензія та порушення перфузії, з дисфункцією міокарда або без неї [16]. Через відсутність патогномічного тесту для ХК, саму ХК і пов'язаний з нею синдром шоку буває складно клінічно відрізнити від інших гіперзапальних станів.

Наприклад, у 2020 році, з появою SARS-CoV-2 та подальшим визнанням мультисистемного запального синдрому у дітей (MIS-C), цей новий стан став частиною диференційної діагностики ХК [17–19]. Хоча MIS-C і ХК мають клінічні подібності, впродовж пандемії COVID-19 стало все більш очевидним, що це два окремі захворювання. Деякі клінічні ознаки (зокрема виражені гастроінтестинальні симптоми — біль у животі, блювання, діарея, головний біль), лабораторні показники (наприклад, тромбоцитопенія, лімфопенія, підвищення рівнів тропоніну або BNP — натрійуретичного пептиду типу В), а також кардіальні показники (зниження систолічної функції лівого шлуночка, перикардіальний випіт) є більш типовими для MIS-C [17–22].

Натомість висип, ін'єкція кон'юнктив, зміни слизової оболонки рота та ураження КА частіше зустрічаються у пацієнтів з ХК. З 2022 року захворюваність на MIS-C суттєво знизилася, ймовірно внаслідок широкого формування імунітету

до SARS-CoV-2 або зменшення здатності новіших варіантів вірусу спричиняти MIS-C [23]. Для покращення диференціації між ХК і MIS-C розроблено алгоритми машинного навчання, які можуть допомогти клініцистам розрізнити ці захворювання [24].

Вкрай важливо встановити діагноз ХК протягом 10 днів від початку гарячки — бажано на 4–5-й день хвороби у пацієнтів із повною формою ХК та якомога раніше (але також не пізніше 10 днів) у разі підозри на неповну ХК. Лікування, розпочате впродовж 10 днів від початку гарячки, чітко асоціюється зі зниженням ризику дилатації або АКА. Ідентифікація пацієнтів із високим ризиком розвитку АКА уже на момент встановлення діагнозу дає змогу посилити початкову протизапальну терапію, що може покращити результати лікування. Хоча виявлення усіх дітей із ХК, які мають ризик розвитку АКА в мультиетнічній популяції, залишається складним завданням, для Північної Америки вже опубліковано певні критерії. До них відносяться — вік <6 місяців та Z -score КА $\geq 2,5$ на первинній ехокардіографії [25, 26]. Діти віком до 1 року мають вищий ризик розвитку АКА порівняно зі старшими дітьми. Це підтверджується поширеністю АКА серед пацієнтів віком 6–12 місяців (40%) і <6 місяців (68%) [27]. Дослідження показали, що немовлята віком <6 місяців мають особливо високий ризик розвитку АКА, і майже у 50% з них на момент первинної ехокардіографії Z -score КА становить $\geq 2,5$ [25, 26]. У дослідженні Son та співавт. [3] були встановлені критерії оцінки ризику для північноамериканської популяції, яка включає: вік <6 місяців, азійське походження, Z -score КА >2 при первинній ехокардіографії та С-реактивний білок >13 мг/дл. (кожен параметр оцінюється в 1 бал, окрім КА, для якого передбачено 2 бали). Сума балів ≥ 3 достовірно прогнозує розвиток АКА протягом 8 тижнів після гострої фази захворювання. Хоча ця шкала підкреслює підвищений ризик у дітей віком <6 місяців, у Японії критерієм високого ризику вважають вік <12 місяців.

Визначення пацієнтів із високим ризиком розвитку АКА є важливим, оскільки нещодавні дані свідчать, що такі пацієнти можуть отримати користь від інтенсифікації початкової протизапальної терапії, як докладніше викладено в розділі про лікування ХК.

Ключові положення:

1. Діагноз ХК залишається клінічним діагнозом, для якого не існує патогномонічного діагностичного тесту.
2. За наявності ≥ 4 основних клінічних ознак діагноз повної форми ХК може бути встановлений на 4-й день гарячки.
3. Діагностичні критерії неповної форми ХК залишаються незмінними, однак клініцистам рекомендується встановлювати діагноз якомога раніше для запобігання дилатації КА та розвитку аневризм.
4. MIS-C слід включати до диференційної діагностики ХК, хоча з 2022 року захворюваність на цей синдром суттєво знизилася.

5. Незважаючи на те, що ідентифікувати усіх дітей із ХК, які мають ризик розвитку АКА в мультиетнічних популяціях, залишається складним завданням, значний обсяг даних вказує на те, що Z-score правої КА або передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії $\geq 2,5$ на момент встановлення діагнозу та вік < 6 місяців є маркерами високого ризику в різних расових та етнічних групах; таким пацієнтам слід розглядати посилену початкову терапію.

ВІЗУАЛІЗАЦІЯ СЕРЦЯ В ГОСТРІЙ ФАЗІ ХК

Ехокардіографія (Ехо КГ)

Ехо КГ є основним методом візуалізації при ХК. Вона є неінвазивною, має високу просторову та часову роздільну здатність, що забезпечує швидку візуалізацію аномалій проксимальних сегментів КА. Стандарти візуалізації для Ехо КГ під час підготовки пацієнта, технічні стандарти до оцінки КА та кількісна оцінка ехокардіографічних знахідок наведені у Таблиці 1. Найчастішими локалізаціями АКА є проксимальний відділ передньої низхідної гілки лівої КА та проксимальний сегмент правої КА; найрідше уражається задня низхідна гілка [1, 28]. Ліва головна КА рідко має АКА за відсутності аневризм у передній низхідній або огинаючій артеріях. Розміри просвіту КА нормалізуються до площі поверхні тіла з використанням Z-scores. У настанові АНА 2017 року було запроваджено класифікацію АКА на основі Z-scores [1]. У Настановах Японського товариства кардіологів 2020 року також було прийнято класифікацію АКА за Z-scores [29, 30]. Рутинне застосування Z-scores КА забезпечило певний рівень стандартизації кількісної оцінки розмірів КА, однак труднощі все ще залишаються. Навіть незначна похибка у вимірюванні діаметра КА може перетворитися на значну різницю в Z-score, що може змінити класифікацію КА, особливо у маленьких дітей. Точні антропометричні вимірювання (маса тіла та зріст) є необхідними для правильного розрахунку площі поверхні тіла та уникнення похибок у визначенні Z-scores, які можуть призвести до пере- або недооцінки розміру артерій.

На сьогодні опубліковано кілька систем обчислення Z-scores для КА [30–34], однак єдиної стандартної системи Z-scores для КА не було встановлено, що зумовлює варіативність їх застосування у різних дослідженнях. Дослідження показали, що при порівнянні різних систем Z-scores класифікація рівня ризику ураження СА може змінюватися. [35–37] Таким чином, для надійного моніторингу стану пацієнтів із ХК важливо, щоб медичний заклад використовував одну й ту саму формулу Z-scores для послідовних оцінок у динаміці.

Коментар робочої групи: визначення категорії ризику щодо пошкодження КА та формувань АКА на основі розрахунку Z-scores в Україні проводиться за допомогою калькулятора Dallaire & Dahdah, який можна знайти за посиланням: (<http://www.parameterz.com/refs/dallaire-jase-2011>). Точні вимірювання маси тіла та зросту дитини є критичними для уникнення пере- або недооцінки Z-score КА.

Стратифікація ризику ураження КА прийнята в настанові АНА 2017 року [1] та в оновленій настанові АНА 2024 року базувалися на формулах, запропонованих у дослідженнях Національної мережі дитячої кардіології Інституту серця, легенів та крові США (NHLBI Pediatric Heart Network) [32].

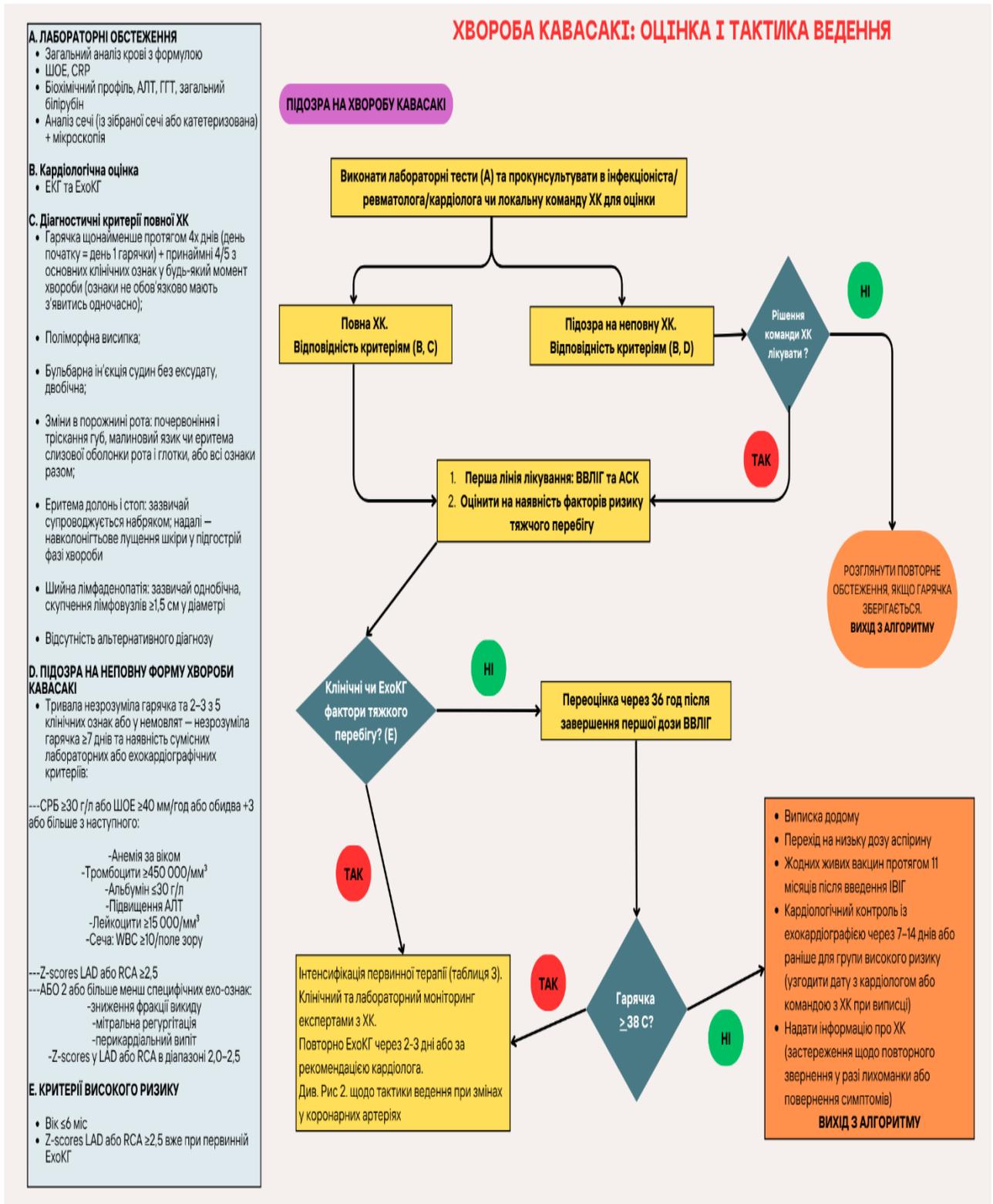
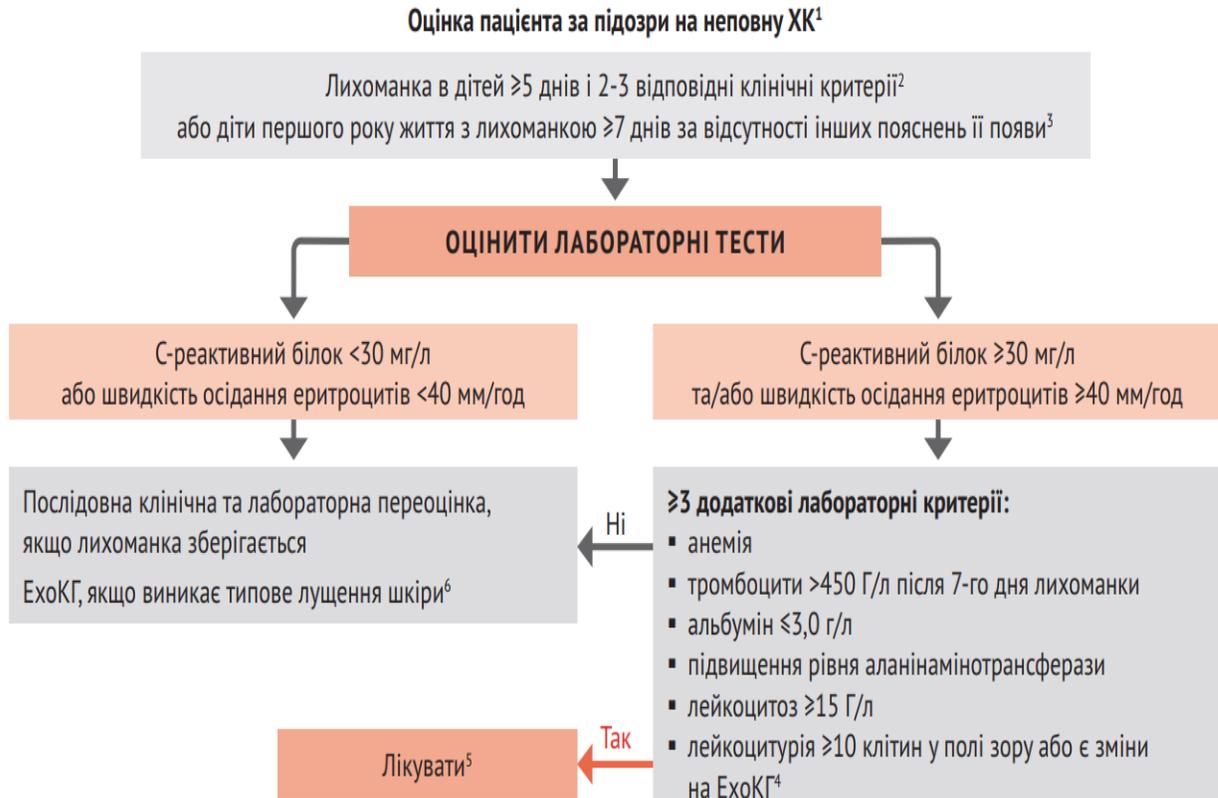


Рисунок 1. Діагностичний алгоритм для встановлення діагнозу та ведення хвороби Кавасаки

Коментар робочої групи: робоча група вважає за доцільне надати інформацію щодо алгоритму дій у випадку підозри на неповну ХК.

Алгоритм дій при неповній хворобі Кавасаки



¹ За потреби слід завжди залучати експерта з ХК для консультації.

² Клінічні характеристики ХК перелічено в таблиці

³ Клінічними симптомами, що не характерні для ХК, є ексудативний кон'юнктивіт, ексудативний фарингіт, виразки на слизовій оболонці рота, бульозна чи везикулярна висипка, генералізована лімфаденопатія чи спленомегалія. За наявності цих симптомів слід розглядати альтернативні діагнози. ³ Діти молодше 6 місяців можуть мати тривалу лихоманку без інших критеріїв ХК. Ці діти мають особливо високий ризик розвитку аномалій коронарних судин.

⁴ Результати ЕхоКГ розглядають як позитивні, якщо відзначається одна з 3 таких умов: Z-бали (стандартизована оцінка) становлять $> 2,5$ для лівої передньої низхідної артерії чи правої КА; спостерігаються аневризми КА; або відзначаються > 3 таких ознак: знижена функція лівого шлуночка, мітральна регургітація, перикардіальний випіт або Z-бали правої чи лівої передньої низхідної КА чи правої КА становлять 2-2,5.

⁵ Якщо результати ЕхоКГ «позитивні», треба проводити лікування до 10-го дня з моменту початку лихоманки або після 10 днів, якщо утримуються лихоманка й ознаки системного запалення (С-реактивний білок, швидкість осідання еритроцитів).

⁶ Типовим є лущення, що починається нижче нігтьового ложа пальців кистей і стоп.

Виконання ЕхоКГ не повинно затримувати початок терапії, а результати ЕхоКГ в нормі не виключають діагноз ХК [1, 38]. У разі наявності патологічних змін, ЕхоКГ є корисним допоміжним інструментом для підтвердження діагнозу. Результати ЕхоКГ в нормі на початку першого тижня захворювання не виключають можливості подальшого розвитку АКА. Повторну ЕхоКГ слід проводити під час госпіталізації та перед випискою у пацієнтів із клінічними ознаками високого ризику або резистентністю до внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВЛІГ), (визначається, як персистуюча або рецидивна гарячка ≥ 36 годин після завершення первинної інфузії ВВЛІГ). Під час госпіталізації слід ретельно моніторувати температуру тіла, клінічний стан та лабораторні показники. У разі повторного підйому температури протягом тижня після виписки

Таблиця 1. Стандарти ЕхоКГ візуалізації для пацієнтів з ХК

Підготовка пацієнта	Технічні аспекти оцінки коронарних артерій	Якісна оцінка	Кількісна оцінка
<p>Обладнання</p> <p>1. Використання датчика з максимальною частотою</p> <p>2. Запис динамічного відео або цифрового кіноряду (digital cine)</p>	<p>Ліва головна коронарна артерія (LMCA): методи візуалізації</p> <p>1. Коротка вісь на рівні аортального клапана (PSAX — <i>parasternal short axis</i> на рівні AoV)</p> <p>2. Парастернальний довгий зріз лівого шлуночка з верхнім тангенціальним нахилом (PLAX — <i>parasternal long axis of the left ventricle</i>)</p> <p>3. Субкостальний довгий осьовий зріз шлуночків (<i>subcostal ventricular long axis</i>)</p>	<p>Наявність аневризм або тромбозу КА</p>	<p>Ураження КА за Z-scores (нормалізовано до площі поверхні тіла – ППТ (BSA))</p> <p>1. Відсутність ураження: Z-score < 2 в усіх сегментах</p> <p>2. Лише дилатація: Z-score від 2 до $< 2,5$</p> <p>3. Мала аневризма: Z-score $\geq 2,5$ до < 5</p> <p>4. Середня аневризма: Z-score ≥ 5 до < 10 та абсолютний розмір < 8 мм</p> <p>5. Велика або гігантська аневризма: Z-score ≥ 10 або абсолютний розмір ≥ 8 мм</p> <p>Доцільно частіше повторювати Ехо КГ у гострій фазі у пацієнтів з ураженням КА до моменту стабілізації їх розмірів або перед випискою — особливо у пацієнтів із факторами високого ризику (вік < 6 місяців або базовий Z-score $\geq 2,5$).</p>
<p>Седацію слід розглядати у таких випадках:</p> <p>1. Діти віком < 3 років</p> <p>2. Неконтактні або збуджені діти, які не співпрацюють під час обстеження</p>	<p>Передня низхідна гілка лівої коронарної артерії (LAD):</p> <p>1. Коротка вісь на рівні аортального клапана (AoV) і лівого шлуночка (ЛШ); дистальна частина LAD</p>	<p>Порушення регіонально і скоротливо сті міокарда</p>	<p>Функція шлуночків</p> <p>1. Фракція викиду ЛШ або вимірювання в M-режимі (зниження систолічної функції ЛШ виявляється приблизно у 20% пацієнтів на момент звернення та</p>

	<p>проходить попереду клапана легеневої артерії (PV)</p> <p>2. Парастернальний довгий зріз лівого шлуночка з верхнім тангенціальним нахилом (PLAX)</p>		<p>асоціюється з ураженням КА [33].</p> <p>2. Кінцево-діастолічний об'єм або розміри ЛШ</p> <p>3. Кінцево-систолічний об'єм або розміри ЛШ</p> <p>4. Діастолічна функція ЛШ/ПШ</p> <p>5. Деформація ЛШ</p>
	<p>Огинаюча гілка лівої КА:</p> <p>1. Коротка вісь на рівні аортального клапана (PSAX)</p> <p>2. Верхівковий чотирикамерний зріз (апикальний 4-камерний) — нижній ракурс у лівій атріовентрикулярній борозні</p>		<p>Наявність або ступінь атріовентрикулярної регургітації</p>
	<p>Права коронарна артерія (ПКА), проксимальний сегмент:</p> <p>1. Коротка вісь на рівні аортального клапана (PSAX)</p> <p>2. Парастернальний довгий зріз лівого шлуночка з нижнім тангенціальним нахилом (PLAX)</p> <p>3. Субкостальний корональний зріз в ділянці вихідного тракту правого шлуночка (RVOT)</p> <p>4. Субкостальний короткоосьовий зріз на рівні атріовентрикулярної борозни (SAX)</p>		<p>Наявність і розміри перикардіального випоту</p>
	<p>ПКА, середній сегмент:</p> <p>1. Парастернальний довгий зріз лівого шлуночка з нижнім тангенціальним нахилом (PLAX)</p> <p>2. Верхівковий чотирикамерний зріз (апикальний 4-камерний)</p> <p>3. Субкостальний довгий осьовий зріз лівого шлуночка</p> <p>4. Субкостальний короткоосьовий зріз на рівні атріовентрикулярної борозни (SAX)</p>		<p>Розміри аортального кореня (у понад 10% пацієнтів із хворобою Кавасаки спостерігається Z-score аортального кореня >2)</p>
	<p>ПКА, дистальний сегмент:</p> <p>1. Верхівковий чотирикамерний зріз (апикальний 4-камерний), нижній ракурс</p> <p>2. Субкостальний довгий осьовий зріз передсердь, нижній ракурс</p>		
	<p>Задня низхідна гілка коронарної артерії (posterior descending artery):</p> <p>1. Верхівковий чотирикамерний зріз (апикальний 4-камерний), нижній ракурс</p> <p>2. Субкостальний довгий осьовий зріз передсердь, нижній ракурс</p> <p>3. Парастернальний довгий зріз із нижнім тангенціальним нахилом (PLAX)</p> <p>4. Зріз у площині задньої міжшлуночкової борозни</p>		

необхідно терміново провести ЕхоКГ, якщо немає чіткого альтернативного діагнозу.

У пацієнтів без ураження КА під час госпіталізації ЕхоКГ слід повторити протягом 1–2 тижнів після виписки, оскільки у невеликої частини пацієнтів може виникнути дилатація КА у цей період, і раннє виявлення дає змогу своєчасно розпочати додаткову протизапальну терапію. У пацієнтів, які відповіли на протизапальне лікування і мали нормальні результати ЕхоКГ при встановленні діагнозу та через 1–2 тижні після виписки, ймовірність розвитку змін з боку КА є надзвичайно низькою.

Нещодавнє дослідження показало, що в цій категорії пацієнтів 98,6% мають нормальні результати ЕхоКГ на 4–6-му тижні захворювання, що свідчить про можливість припинення подальшого кардіологічного нагляду, якщо не виникають нові клінічні показання [39]. Поодинокі пацієнти (1,4%), у яких були ознаки нових змін КА протягом 4–6 тижнів спостереження після початково нормальних результатів ЕхоКГ усі мали Z-score КА <5, а зміни КА були транзиторними та нормалізувались упродовж першого року спостереження. У пацієнтів з рівнем ризику 2 (Z-score КА від 2 до 2,5) рекомендовано контроль через 1–2 тижні після виписки та повторний візит через 4–6 тижнів, якщо результати ЕхоКГ, клінічний стан або лабораторні показники залишаються відмінними від норми через 1–2 тижні (Таблиця 2). Водночас пацієнтам, у яких КА не було адекватно візуалізовано або у яких не відбулося регресу запальних змін, необхідне повторне обстеження раніше, ніж через 4–6 тижнів. У пацієнтів із Z-score КА $\geq 2,5$ доцільно повторювати ЕхоКГ щонайменше двічі на тиждень під час госпіталізації доки не зникне дилатації або відбудеться припинення прогресування аневризми (Рисунок 2).

Максимальне значення Z-score КА, досягнуте під час перебігу захворювання, є найнадійнішим прогностичним показником і визначає стратифікацію ризику за шкалою АНА, а також подальше ведення пацієнта (Таблиця 2). Пацієнтам із Z-score КА $\geq 2,5$ також доцільно проводити ЕхоКГ перед випискою та контрольне обстеження з ЕхоКГ протягом тижня після виписки. Наявність дилатації КА не підтверджує і не виключає структурне ураження артеріальної стінки, тоді як задокументована анатомічна аневризма вказує на морфологічне ураження [40]. Лише шкала Z-score сама по собі не визначає характер ушкодження коронарних артерій.

Інші кардіологічні обстеження за допомогою ЕхоКГ наведені у Таблиці 1. Міокардіальна дисфункція зі зниженою фракцією вкорочення спостерігається приблизно у 20% пацієнтів на момент встановлення діагнозу та асоціюється з дилатацією КА або АКА [41]. Методи деформаційної візуалізації, включаючи аналіз деформації як шлуночків, так і передсердь, дедалі частіше застосовуються при ХК; однак клінічна доцільність та вплив цих параметрів на прогноз наразі ще остаточно не визначені [42].

Ключові положення:

1. ЕхоКГ залишається основним неінвазивним методом візуалізації для оцінки КА, а точність вимірювання їхніх розмірів має вирішальне значення для пацієнтів з ХК.
2. Медичні заклади повинні використовувати одну й ту саму формулу для обчислення Z-scores у динаміці в одного пацієнта; використання різних формул може змінити класифікацію ризику ураження КА.
3. Точні вимірювання маси тіла та зросту пацієнта є критичними для уникнення пере- або недооцінки Z-score КА.
4. Класифікація АКА, визначена в настанові АНА 2017 року, є корисною з епідеміологічної точки зору. Однак Z-score сам по собі не дозволяє оцінити характер ушкодження стінки КА.

ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ КАВАСАКІ

Лікування ХК починається з розпізнавання пацієнтів зі стандартним і високим рівнем ризику вже на етапі встановлення діагнозу. Пацієнти зі стандартним ризиком можуть отримувати терапію внутрішньовенним імуноглобуліном (ВВЛІГ) та аспірином. Пацієнти з високим ризиком можуть отримати користь від інтенсифікації лікування за допомогою ВВЛІГ та додаткової протизапальної терапії для зниження ризику розвитку АКА. У цьому розділі розглядаються: початкова терапія гострої фази ХК, лікування у випадку резистентності до ВВЛІГ, інтенсифікація початкової терапії у пацієнтів із високим ризиком, додаткові підходи до лікування пацієнтів з рефрактерною ХК.

***Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва лікарського засобу аспірин – ацетилсаліцилова кислота (АСК).*

Відповідно до інструкції для медичного застосування, лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою ацетилсаліцилова кислота призначається пацієнтам старше 18 років. Застосування ацетилсаліцилової кислоти дітям віком до 16 років може спричинити тяжкі побічні реакції (у тому числі синдром Рея).

Початкова терапія при гострій ХК

Внутрішньовенний людський імуноглобулін (ВВЛІГ) у дозі 2 г/кг маси тіла, введений протягом 8–12 годин, залишається стандартом лікування пацієнтів із гострою фазою ХК для зменшення запалення. Тривалість інфузії може варіювати залежно від торгової марки ВВЛІГ, що застосовується в конкретному закладі охорони здоров'я. Пацієнтів із персистою або рецидивною гарячкою, що триває ≥ 36 годин після завершення первинної інфузії ВВЛІГ, визначають як резистентних до ВВЛІГ. ВВЛІГ загалом добре переноситься. Гемолітична анемія є дозозалежним ускладненням введення ВВЛІГ і частіше виникає в пацієнтів із групами крові А, В або АВ [43, 44]. Згідно з останніми даними, у пацієнтів із

ожирінням доцільно розраховувати дозу ВВЛІГ за масою тіла без жирової тканини для зменшення ризику гемолітичної анемії [44]. Ще одним потенційним ускладненням є асептичний менінгіт, який, зазвичай, має транзиторний перебіг і не супроводжується наслідками. Усі живі вакцини — зокрема проти кору, паротиту, краснухи та вітряної віспи — слід відтермінувати на 11 місяців після введення ВВЛІГ, оскільки пасивно введені антитіла можуть знижувати ефективність цих живих вакцинації. Слід брати до уваги, що після інфузії ВВЛІГ збільшується швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), тому цей показник не є надійним маркером активного запалення після інфузії.

У гострому періоді хвороби Кавасакі призначають АСК, однак її антитромбоцитарна дія може бути пригнічена при одночасному застосуванні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). АСК традиційно застосовують у помірних (30–50 мг/кг/добу) або високих (80–100 мг/кг/добу) дозах, як протизапальну і жарознижувальну терапію до нормалізації температури тіла протягом 48–72 годин. Після цього переходять на низькі дози АСК (3–5 мг/кг/добу один раз на добу) для забезпечення антиагрегантного ефекту після зниження температури та продовжують приймати до 6–8 тижнів від початку захворювання [1].

Однак, дедалі більше доказів вказує на те, що застосування середніх або високих доз АСК у гострій фазі хвороби не асоціюється з покращенням результатів лікування КА. Декілька ретроспективних когортних дослідження не виявили відмінностей у частоті формування АКА між пацієнтами, які отримували помірні або високі дози АСК [45, 46]. Два ретроспективні нерандомізовані когортні дослідження також не виявили різниці у частоті АКА між пацієнтами, які отримували високі або низькі дози АСК у гострій період [47, 48]. Більше того, одне ретроспективне дослідження у Японії продемонструвало, що лікування без застосування АСК у гострій фазі ХК призводило до подібних показників частоти АКА та резистентності до ВВЛІГ у порівнянні з терапією середніми дозами [49]. Два метааналізи підтвердили відсутність статистично значущих відмінностей у частоті АКА, резистентності до ВВЛІГ або тривалості госпіталізації у випадку застосування різних доз АСК [50, 51]. Наразі триває багатоцентрове проспективне відкрите РКД, метою якого є порівняння ефективності помірної та низької дози АСК у поєднанні з ВВЛІГ у гострій фазі ХК [52].

У разі алергії або резистентності до АСК можуть бути використані клопідогрель або дипіридамо́л, як альтернативна терапія [1, 53]. Подвійна антиагрегантна терапія (наприклад, АСК у поєднанні з клопідогрелем) може бути розглянута у пацієнтів з індексом КА $Z \geq 5$, проте це застосування переважно екстрапольоване з практики дорослих пацієнтів з атеросклерозом після стентування КА у контексті інфаркту міокарда [54]. У майбутньому додаткові дані мають прояснити оптимальне дозування АСК у гострій фазі ХК, а також

необхідність рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) подвійної антиагрегантної терапії у пацієнтів з індексом КА $Z \geq 5$.

Коментар робочої групи: відповідно до інструкції для медичного застосування, лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою клопідогрель призначається пацієнтам старше 18 років, лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою дипіридамол - не рекомендується дітям до 12 років.

Таблиця 2. Довгострокове лікування, тромбопрофілактика та медикаментозна терапія хвороби Кавасакі

Класифікація рівня ризику	Опис коронарних артерій	Частота спостережень після стабілізації КА у пацієнта або нормалізація розмірів при виписці: анамнез; фізикальне обстеження; ЕКГ; ЕхоКГ	Діагностика індукованої міокардіальної ішемії* (стресові тести)	Розширена коронарна візуалізація	Антитромбоцитарна терапія	Антикоагулянтна терапія	Консультації з питань фізичної активності
1 (Z-оцінка <2)	Відсутність ураження КА у будь-який момент	1–2 тижні (розгляньте можливість спостереження через 4–6 тижнів, якщо візуалізація КА неоптимальна або лабораторні маркери запалення є аномальними через 1–2 тижні); можливе припинення спостереження між 4 тижнями та 1 роком	Не показана	Не показана	Низька доза АСК протягом 6 тижнів, потім припинити	Не показано	Консультації під час кожного візиту
2 (Z-оцінка 2–2,5)	Якщо спостерігається лише розширення – воно зникає протягом 6 тижнів - 1 року	1–2 тижні (розгляньте візит через 6 тижнів, якщо аномальні результати зберігаються через 1-2 тижні); 1 рік; можливе припинення спостереження через 1 рік, якщо симптоми зникають; проводьте огляди кожні 2–5 років, якщо захворювання зберігається	Не показана	Не показана	Низька доза АСК протягом 6 тижнів; якщо КА нормальні через 6 тижнів, то припинити	Не показано	Консультації під час кожного візиту

3 (Z-оцінка 2,5—<5)	3.1 Мала аневризма, поточна або персистуюча	Якщо протягом 1 тижня спостерігається прогресуюче розширення, тоді рекомендується ретельне спостереження 1 раз на тиждень до стабілізації КА; 6 тижнів; 6 міс.; 12 міс.; щорічно	Обстеження кожні 3–5 років	Розгляньте коронарну КТА через 1 рік як базову; можна розглядати кожні 3–5 років	Низька доза АСК	Не опказано	Консультації під час кожного візиту
	3.2 Мала аневризма, регресувала до лише розширення або до норми	Впродовж 1 тижня; 6 тижнів; 1 року; 5 років, можлива припинення спостереження за умови, що стрес-тест та коронарна КТА в нормі	Обстеження кожні 5 років	Розгляньте коронарну КТА через 1 рік як базовий показник; можна розглядати, якщо є індукована ішемія	Прийом низької дози АСК Продовжують до нормальних розмірів	Не показано	Консультації під час кожного візиту
4† (Z-оцінка 5—<10 та абсолютний розмір <8 мм)	4.1: Середня аневризма, поточна або перистуюча	Впродовж 1 тижня (якщо прогресуюче розширення, тоді рекомендується ретельне спостереження 1 раз на тиждень до стабілізації КА); 6 тижнів; 3 міс.; 6 міс.; 12 міс.; щорічно	Обстеження кожні 2–5 років	Розгляньте коронарну КТА через 1 рік як базовий рівень; можна розглядати кожні 2–5 років	Низька доза АСК плюс клопідогрель	Не показано	Консультації під час кожного; розглянути обмеження активності; самобмеження
	4.2: Середня аневризма, регресувала до малої аневризми	Впродовж 1 тижня; 6 тижнів; 6 міс.; 12 міс.; щорічно	Обстеження кожні 3–5 років	Розгляньте коронарну КТА через 1 рік як базовий рівень; можна розглянути кожні 3–5 років	Низька доза АСК	Не показано	Консультації під час кожного візиту
	4.3: Середня аневризма, регресувала до норми або лише розширення	Впродовж 1 тижня; 6 тижнів; 6 місяців; 12 місяців; кожні 2 роки	Обстеження кожні 4–5 років	Коронарну КТА через 1 рік можна розглядати як вихідний показник, за наявності індукованої ішемії	Низька доза АСК	Не показано	Консультації під час кожного візиту
5† (Z-оцінка ≥10 або	5.1: Велика або гігантська аневризма, поточна або	Впродовж 1 тижня (якщо розширення прогресує, рекомендується ретельне спостереження 1 раз	Обстеження кожні 6–12 міс.	Розглянути можливість проведення початкової коронарної КТА	Низька доза АСК; подвійна антиромботична терапія 3	Варфарин, НМГ або НОАК	Консультації під час кожного візиту; обмеження

абсолютний розмір >8 мм)	персистуюча	на тиждень до стабілізації КА); 6 тижнів; 3 міс.; 6 міс.; 9 міс.; 12 міс., потім кожні 6–12 міс.		протягом 2–6 міс.; можна розглянути кожні 1–5 років, або проведення інвазивної коронарної ангіографії	клопідогрелем може бути розглянута		активності; самобмеження
	5.2: Велика або гігантська аневризма, регресувала до середньої аневризми	Впродовж 1 тижня (якщо розширення прогресує, то рекомендується ретельне спостереження 1 раз на тиждень до стабілізації КА); 6 тижнів; 3 міс.; 6 міс.; 9 міс.; 12 міс., потім кожні 6–12 міс.	Обстеження кожні 2–5 років	Розгляньте коронарну КТА через 1 рік як базову та повторювати кожні 2–5 років	Низька доза АСК; подвійна антитромбоцитарна терапія з клопідогрелем може бути розглянута	Можна розглянути варіант застосування варфарину, НМГ або DOAC†	Консультації під час кожного візиту; обмеження активності; самобмеження
	5.3: Велика або гігантська аневризма, регресувала до малої аневризми	Впродовж 1 тижня (якщо розширення, прогресує то рекомендується ретельне спостереження 1 раз на тиждень до стабілізації КА); 6 тижнів; 3 міс.; 6 місяців; 9 міс.; 12 міс., потім щорічно	Обстеження кожні 3–5 років	Розгляньте коронарну КТА через 1 рік як базову та повторювати кожні 3–5 років	Низька доза АСК; подвійна антитромбоцитарна терапія з клопідогрелем може бути розглянута	Не показано	Консультації під час кожного візиту; обмеження активності; самобмеження
	5.4: Велика або гігантська аневризма, регресувала до норми або лише дилатації	Впродовж 1 тижня (якщо дилатація, прогресує тоді рекомендується ретельне спостереження 1 раз на тиждень до стабілізації КА); 6 тижнів; 3 міс.; 6 міс.; 9 міс.; 12 міс., потім кожні 1–2 роки	Обстеження кожні 3–5 років	Розгляньте коронарну КТА через 1 рік як базовий показник, та повторювати кожні 3–5 років	Низька доза АСК	Не показано	Консультації під час кожного візиту; обмеження активності; самобмеження

КТА - КТ-ангіографія; DOAC – прямий пероральний антикоагулянт; та НМГ – низькомолекулярний гепарин.

*Якщо наявні симптоми, то стрес-тест можна провести раніше.

†Можна розглянути β-блокатори та статини.

‡Антикоагулянтну терапію можна розглянути пацієнтам з ризиком тромбозу (рівень ризику 5,2). Зменшення розміру просвіту може бути пов'язане з тромбозом, і в цьому випадку потрібна антикоагулянтна терапія. Коли компроміси між ризиками тромбозу та кровотечі важко збалансувати, консультація з фахівцем з хвороби серця може бути корисною для розробки режиму тромбoproфілактики.

Адаптовано з McCrindle et al.1 Copyright © 2017 American Heart Association, Inc.

Лікування резистентності до ВВЛГ

Резистентність до ВВЛГ визначається, як персистуюча або рецидивуюча гарячка, що триває ≥ 36 годин після завершення першої інфузії ВВЛГ [1]. Такі

пацієнти мають підвищений ризик розвитку АКА порівняно з тими, хто відповів на лікування ВВЛІГ.

Для лікування резистентності до ВВЛІГ вивчались різні протизапальні стратегії з різним ступенем доказовості, зокрема глюкокортикостероїди (ГКС), інгібітори фактора некрозу пухлини альфа (інфліксимаб та етанерцепт), інгібітори інтерлейкіну-1 (анакінра) та циклоспорин (див. Таблицю 3).

***Коментар робочої групи:** лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами інфліксимаб, етанерцепт, циклоспорин та анакінра у інструкціях для їх медичного застосування не мають показань для лікування ХК.*

Глюкокортикостероїди

У Японії було розроблено шкали оцінки ризику резистентності пацієнтів до ВВЛІГ [55], однак у північноамериканських когорт ці шкали не продемонстрували належної прогностичної ефективності [56]. У японських пацієнтів із використанням шкали ризику Кобаяші, РКД RAISE (Randomized Controlled Trial to Assess Immunoglobulin Plus Steroid Efficacy for Kawasaki Disease; <https://www.umin.ac.jp/ctr>; ідентифікатор: UMIN000000940) показало, що комбінація ВВЛІГ із преднізолоном у дозі 2 мг/кг на добу протягом 5 днів із подальшим поступовим зниженням дози перорально призводила до значно меншої частоти ураження КА, ніж монотерапія ВВЛІГ (4 пацієнти [3%] проти 28 пацієнтів [23%]; різниця ризику 0,20; 95% ДІ: 0,12–0,28; $P < 0,0001$) [57]. Подальше дослідження після RAISE, що охопило 724 пацієнти з ХК, які мали високий ризик резистентності до ВВЛІГ за шкалою Кобаяші, також продемонструвало, що терапія ВВЛІГ у комбінації з преднізолоном знижувала частоту резистентності до ВВЛІГ та зменшувала частоту уражень КА — до 5,9% за критеріями Американської кардіологічної асоціації (АНА) та до 3,8% за японськими критеріями [58]. Хоча результати дослідження RAISE є переконливими, вони наразі не були підтвержені на неяпонських популяціях.

Інфліксимаб та етанерцепт

У дослідженні KIDCARE (Kawasaki Disease Comparative Effectiveness; <https://www.clinicaltrials.gov>; ідентифікатор: NCT03065244) було порівняно ефективність інфліксимабу (10 мг/кг внутрішньовенно), моноклонального антитіла до фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α) із повторною інфузією ВВЛІГ у пацієнтів із резистентністю до первинного введення ВВЛІГ. Результати цього дослідження показали, що інфліксимаб сприяв швидшому припиненню гарячки, зменшенню потреби в додатковій терапії, меншій вираженості анемії та скороченню тривалості госпіталізації порівняно з повторним ВВЛІГ [59]. Оскільки до дослідження не включали пацієнтів, яким проводилася первинна інтенсивна

терапія з приводу АКА, статистична потужність для виявлення відмінностей у клінічних наслідках з боку КА була обмеженою.

Етанерцепт — розчинний рецептор ФНП- α вивчався, як додаткова терапія до ВВЛІГ у багатоцентровому, подвійно сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні, метою якого було оцінити ефективність препарату в зниженні частоти резистентності до ВВЛІГ [60]. Хоча в основному аналізі не було виявлено значущої різниці в резистентності до ВВЛІГ між групами етанерцепту та плацебо, у вторинному аналізі виявлено нижчий рівень резистентності до ВВЛІГ у групі етанерцепту серед дітей віком понад 1 рік. Крім того, серед пацієнтів із вихідним розширенням КА спостерігалось менше прогресування цього ураження.

Анакінра

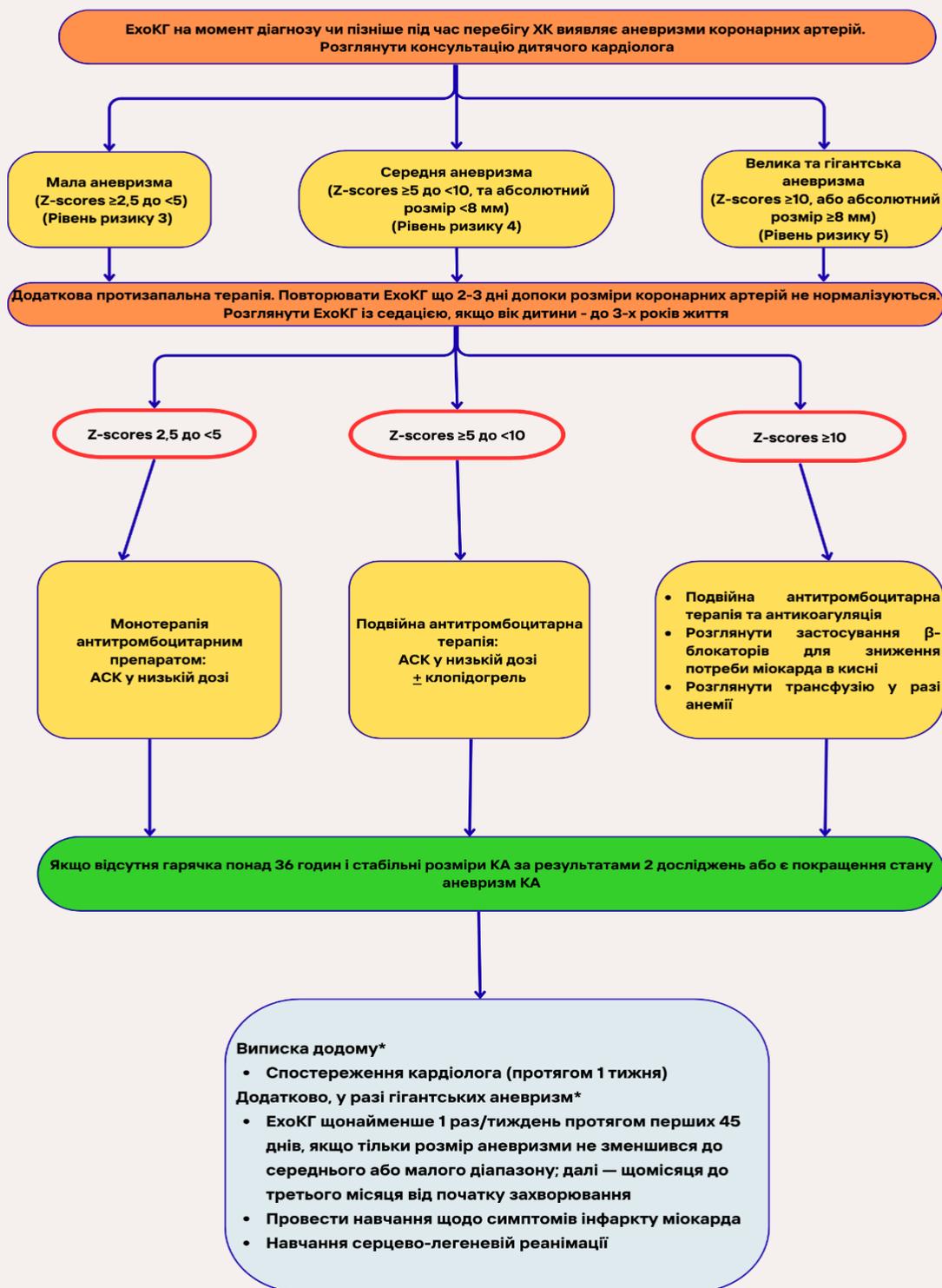
Гени, що залучені до сигнального шляху інтерлейкіну-1, демонструють виражену активацію у пацієнтів з ХК в гострій фазі захворювання, тому блокатори інтерлейкіну-1 розглядаються, як потенційна терапія при цій патології [61]. У відкритому дослідженні II фази за участю 16 пацієнтів з резистентністю до ВВЛІГ було продемонстровано, що анакінра — рекомбінантний антагоніст рецептора інтерлейкіну-1 β , у дозах від 2 до 6 мг/кг на добу підшкірно — добре переносився та асоціювався з припиненням гарячки [62].

Циклоспорин

Циклоспорин — селективний інгібітор Т-клітин, який блокує кальцій-залежний сигнальний шлях кальциневрин–NFAT (*nuclear factor of activated T cells. ядерний фактор активованих Т-клітин*), також вивчається як варіант терапії при ХК. Поліморфізми в генах, пов'язаних із кальцієвими шляхами та кальцієвими каналами, є факторами ризику сприйнятливості до ХК, що підкреслює значущість шляху кальциневрин–NFAT [63]. У плацебо-контрольованому РКД дослідженні КАІСА (*Kawasaki Disease Study to Assess the Efficacy of Immunoglobulin Plus Cyclosporine A*; ідентифікатор: JMA-ILA00174) японські пацієнти з високим ризиком резистентності до ВВЛІГ за шкалою Кобаяші були випадковим чином рандомізовані для отримання або ВВЛІГ у комбінації з циклоспорином (5 мг/кг на добу протягом 5 днів), або лише ВВЛІГ [64]. Хоча в групі циклоспорину відзначалась більша частота резистентності до лікування, частота ураження КА на другому тижні була нижчою у групі ВВЛІГ + циклоспорин порівняно з групою лише ВВЛІГ. Водночас, на першому та четвертому тижні ця відмінність не зберігалася. Частота побічних ефектів не відрізнялася між групами. Однак, у групі циклоспорину спостерігалася вища частота рецидивів, що потребувало додаткової терапії. У Північній Америці зазвичай застосовують триваліший курс циклоспорину (Таблиця 3). Під час лікування циклоспорином важливим є пероральне введення магнію (наприклад, у формі білкового комплексу магнію) для запобігання гіпомагніємії. Також необхідно враховувати торгову марку

циклоспорину, оскільки абсорбція може суттєво відрізнятись між генеричними формами засобу.

Рисунок 2. Ведення прогресуючих аневризм коронарних артерій при ХК в гостру фазу (Додаток до пунктів, зазначених в оранжевому блоці на Рисунку 1).



Таблиця 3. Початкова терапія, інтенсифікація лікування у пацієнтів із резистентністю до ВВЛПГ або високим ризиком при ХК, а також додаткові варіанти терапії для рефрактерного перебігу захворювання

Лікарський засіб	Опис	Доза	Додаткові медичні застереження
Початкове лікування			
ВВЛПГ	Суміш поліклональних імуноглобулінів	В/в, 2 г/кг протягом 8–12 годин; розглянути повільніше введення при шоку при ХК або міокардіальній дисфункції; у пацієнтів із ожирінням розглянути дозування з урахуванням нежирової маси тіла	Ризик розвитку гемолітичної анемії у пацієнтів з ожирінням, якщо не використовується ідеальна нежирова маса тіла
АСК	Ацетилсаліцилова кислота	Перорально, 30–50 мг/кг на добу*, кожні 6 год; перорально 3–5 мг/кг на добу після зниження температури протягом 48–72 год; * (застосовується у багатьох центрах, хоча наразі триває проспективне дослідження для визначення оптимального дозування)	Не слід призначати разом із НПЗЗ, оскільки ефективність знижується; для пацієнтів, яким не можна застосовувати аспірин, наприклад, при дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази або гострому грипоподібному захворюванні, можна використовувати альтернативний клас антитромбоцитарних препаратів.
Інтенсифікація лікування у пацієнтів з резистентністю до ВВЛПГ або високого ризику щодо ХК			
Преднізолон	Кортикостероїди відповідно до протоколу RAISE	В/в, 2 мг/кг на добу, розділено на кожні 8 год протягом 5 діб (максимум 60 мг/добу) під час госпіталізації; потім перорально преднізолон 2 мг/кг на добу, розділено на кожні 8 год; повільне зниження дози протягом 15 днів (максимум 30 мг/добу) після нормалізації рівня СРБ	Фамотидин застосовується для профілактики шлункових виразок
Метилпреднізолон	Кортикостероїди згідно з північноамериканськими	В/в, 2 мг/кг на добу, розділено кожні 12 год протягом 5 діб (максимум 60 мг/добу) під час госпіталізації; потім перорально преднізон 2 мг/кг на добу, розділено кожні 12 год; після досягнення рівня СРБ <1 г/л ГКС	Фамотидин застосовується для профілактики шлункових виразок

	дослідженнями	<p>поступово зменшують протягом 2–4 тижнів, зменшуючи дозу наполовину кожні 5 днів</p> <p><i>Коментар робочої групи: на момент розробки даної КН лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою преднізон у лікарській формі для перорального застосування в Україні не зареєстрований</i></p>	
Інфліксимаб	Моноклональне антитіло проти TNF α	В/в, 10 мг/кг, введення протягом 2 год	
Етанерцепт	Розчинний рецептор, що зв'язується з TNF α та TNF β	П/ш, 0,8 мг/кг один раз на тиждень \times 3 дози	
Додаткове лікування рефрактерної хвороби			
Циклоспорин	Інгібітор кальциневрину-NFAT шляху	Перорально, 5 мг/кг на добу, розділено кожні 12 год; контроль рівня в сироватці через 2 год після третьої дози (цільовий рівень 300–600 нг/мл); починати поступове зменшення дози (на 10% кожні 3 дні), після нормалізації температури тіла, клінічного покращення та зниження рівня СРБ $\leq 1,0$ г/л або після 10 днів терапії — залежно від того, що настає пізніше	Слід використовувати Neoral (а не генеричний циклоспорин) через варіабельність абсорбції; додатковий прийом магній-протеїнового комплексу (133 мг) слід приймати один раз на день під час прийому циклоспорину для профілактики гіпомагніємії; не слід поєднувати із статинами, оскільки обидва препарати метаболізуються ферментною системою цитохрому Р450, що може підвищити ризик побічних ефектів
Анакінра	Рекомбінантний антагоніст рецептора інтерлейкіну-1 β	В/в або п/ш, 10 мг/кг на добу (перевага надається в/в введенню, розділеному кожні 12 год, порівняно з п/ш) під час госпіталізації; поступове зменшення дози при підготовці до виписки (5 мг/кг на добу	

		протягом 1 доби, потім відміна засобу)	
Друга доза ВВЛПГ		В/в, 2 г/кг, вводиться протягом 8–12 год	Підвищений ризик гемолітичної анемії у пацієнтів із групами крові А, В та АВ
Циклофосфамід	Алкілюючі агенти блокують реплікацію ДНК	В/в, 10 мг/кг на добу в 1 або 2 введення	Потрібна достатня гідратація; рекомендована консультація ревматолога

**Застосовується в багатьох центрах, хоча наразі триває проспективне дослідження для визначення оптимального дозування.*

Коментар робочої групи: у Таблиці 3 застосовано торгову назву лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою циклоспорин - *Neoral*, відповідно до тексту прототипу. Лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою циклофосфамід відповідно до інструкції для його медичного застосування не має показань для лікування ХК. Магній цитрат -протеїновий комплекс, що містить 133 мг магнію в Україні не зареєстрований, як лікарський засіб.

Інтенсифікація початкової терапії у пацієнтів високого ризику

Інтенсифікація початкової терапії (подвійна терапія) може бути корисною для пацієнтів із хворобою ХК високого ризику (**базовий Z-score АКА $\geq 2,5$** , немовлята **віком < 6 місяців**, або належать до категорії високого ризику згідно зі шкалою Son). У 18% немовлят віком < 6 місяців із нормальними показниками ЕхоКГ на момент встановлення діагнозу, протягом 8 тижнів після встановлення діагнозу Z-score збільшився до $\geq 2,5$, незважаючи на своєчасне лікування ВВЛПГ [25]. Ці дані були підтверджені у великій когорті пацієнтів у Латинській Америці: у якій немовлята віком < 6 місяців, які отримали ВВЛПГ протягом перших 10 днів хвороби, мали вірогідність розвитку Z-score $\geq 2,5$ у 5 разів вищою, ніж у дітей віком > 6 місяців [26]. Стратегії лікування дітей з розвитком АКА в гостру фазу захворювання наведено на Рис. 3. Ці методи лікування включають: ГКС, інгібітори фактора некрозу пухлини альфа (наприклад, інфліксимаб та етанерцепт), інгібітори інтерлейкіну-1 (наприклад, анакінра), циклоспорин (Таблиця 3) [60, 64–67]. Попри наявність короткострокових даних щодо безпеки та фармакокінетики цих препаратів у пацієнтів із ХК, що дозволяє розробляти більш точні режими дозування, ефективність таких підходів ще не підтверджена результатами РКД.

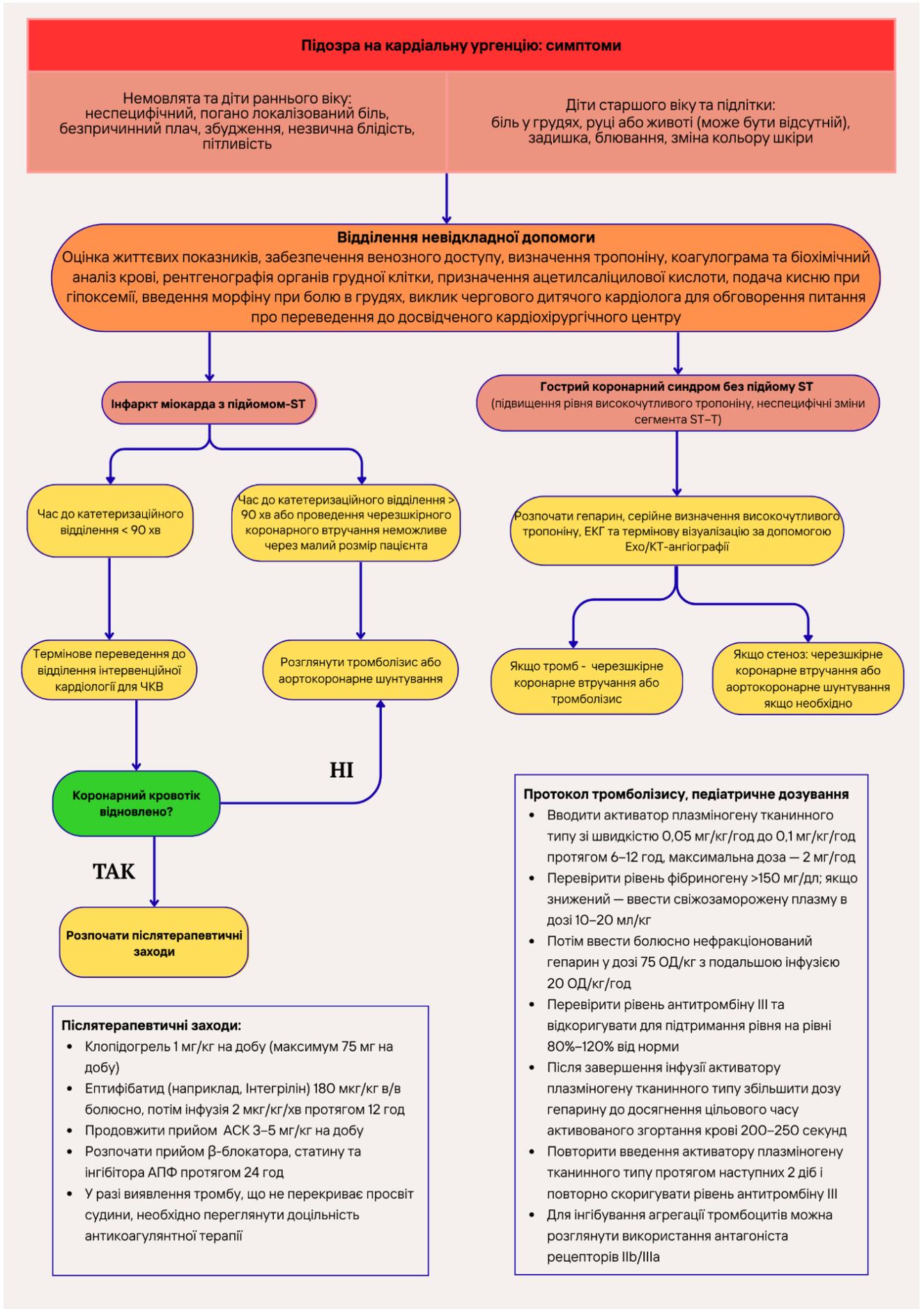
Коментар робочої групи: у 2021 році були опубліковані результати дослідження японських авторів, які оцінювали моделі ризику ХК для прогнозування АКА у японській популяції. Шкала Son мала недостатню чутливість та добру специфічність у японській когорті пацієнтів з ХК (Koichi Miyata, Masaru Miura,

Tetsuji Kaneko et al. Evaluation of a Kawasaki Disease Risk Model for Predicting Coronary Artery Aneurysms in a Japanese Population: An Analysis of Post RAIS. J Pediatr. 2021 Oct;237:96-101.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.022. Epub 2021 Jun 18. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.06.022. У 2024 р опубліковано результати італійських дослідників (моноцентрове дослідження). Шкала Son показала зв'язок з АКА при одно- та двомісячному спостереженні, але не при шестимісячному спостереженні. Автори дійшли до висновку, що у Європейській популяції шкалу Son слід перевірити на більших європейських вибірках і збільшити час спостереження до 8 тижнів (Adriano La Vecchia, Rita Stracquadaino, Lucia Mauri. Risk factors and scores for prediction of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: a European monocentric study. BMC Pediatr. 2024 Feb 23;24:139. doi: 10.1186/s12887-024-04623-3

Кортикостероїди та інфліксимаб

У кількох ретроспективних дослідженнях порівнювали прогресування АКА у пацієнтів, які отримували лише ВВЛІГ, із тими, хто отримував подвійну терапію (ВВЛІГ у поєднанні з ГКС або інфліксимабом). Серед групи пацієнтів із ХК та Z-score $\geq 2,5$ на початковій ЕхоКГ, які лікувалися у трьох різних центрах із відмінними підходами до терапії АКА, ті, хто отримував інфліксимаб або кортикостероїди додатково до ВВЛІГ, мали менше прогресування розміру АКА (збільшення Z-score >1 одиниці стандартного відхилення) порівняно з тими, хто отримував лише ВВЛІГ [10]. Крім того, два інші ретроспективні дослідження інфліксимабу (10 мг/кг) або метилпреднізолону з подальшим призначенням перорального преднізолону в комбінації з ВВЛІГ продемонстрували, що інтенсифікація первинної терапії асоціюється з вищою ймовірністю регресії АКА у пацієнтів з АКА, у яких на момент встановлення діагнозу був Z-score $\geq 2,5$ [68,69]. З огляду на ретроспективний характер досліджень та невелику кількість пацієнтів, ці результати слід інтерпретувати з обережністю; необхідні масштабніші проспективні рандомізовані дослідження

Рисунок 3. Схема ведення пацієнтів з хворобою Кавасакі та гострим інфарктом міокарда Адаптовано за Brogan та співавт. [83]. © 2020 The Authors. Опубліковано від імені BMJ Group. Це стаття з відкритим доступом, поширюється на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial, яка дозволяє використання, поширення та відтворення в будь-якому форматі за умови належного цитування оригінального джерела та некомерційного використання. **Скорочення:** КТ – комп'ютерна томографія, АСК – ацетилсаліцилова кислота, АПФ – ангіотензин перетворюючий фермент АКШ – аорто-коронарне шунтування; IV - внутрішньовенно; NSTEMI-ACS - гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST; ЧКВ черезцикільне коронарне втручання; tPA - тканинний активатор плазміногену.



Коментар робочої групи: відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою ептифібатид – безпека та ефективність його призначення дітям не вивчалася.

На Рисунку 3 зазначено торгову назву лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою ептифібатид - Інтегрілін, відповідно до інформації, що наведена у прототипі.

Анакінра

Дослідженні I/II фази з поетапним підвищенням дози анакінри (2–11 мг/кг на добу) за участю 22 пацієнтів із гострою фазою ХК та АКА продемонструвало, що як внутрішньовенне, так і підшкірне введення анакінри є безпечними для немовлят та дітей [66]. Внутрішньовенне введення кожні 8–12 годин під час госпіталізації у гострій фазі ХК може забезпечити стійку концентрацію препарату в крові та дозволяє уникнути частих підшкірних ін'єкцій. Хоча анакінра добре переноситься і розглядається, як потенційна опція лікування пацієнтів з АКА, однак наразі відсутні дані щодо її ефективності у пацієнтів з коронарними порушеннями.

Циклоспорин

Циклоспорин застосовувався у пацієнтів з АКА, що є доцільним, оскільки дослідження експресії генів у тканинах КА після аутопсії пацієнтів з ХК виявили підвищену транскрипцію, пов'язану з цитотоксичними Т-клітинами, активність яких може пригнічуватись циклоспорином [70].

Шок при хворобі Кавасакі

ХК, що супроводжується зниженим артеріальним тиском, недостатньою перфузією або дисфункцією міокарда, описується, як синдром шоку при ХК. Для цієї форми характерна вища частота виявлення підвищеного рівня СРБ, гіпоальбумінемії та тромбоцитопенії порівняно з ХК без шоку [16,71,72].

Гемодинамічна нестабільність, зазвичай, швидко покращується після введення ВВЛГ. З огляду на підвищений ризик резистентності до ВВЛГ та ураження КА, доцільно розглядати інтенсифікацію початкової терапії ВВЛГ шляхом додавання другого протизапального засобу.

Коментар робочої групи: члени робочої групи вважають за доцільне надати до КН інформацію щодо симптомів та лабораторних ознак ще одного важкого рідкісного ускладнення ХК - гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (одного з різновидів синдрому активації макрофагів).

Клінічні та лабораторні ознаки гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (HLH)

(Таблиця адаптована з Henter JL. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med.* 2025 Feb 6;392(6):584-598. doi: 10.1056/NEJMra2314005. PMID: 39908433)

	Ознака	Порогове значення
1.	Гарячка	$\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
2.	Спленомегалія	≥ 2 см нижче реберного краю
3.	Цитопенія	≥ 2 з перелічених нижче ліній клітин
	Гемоглобін	< 90 г/л (у новонароджених < 100 г/л)
	Тромбоцити	$< 100 \times 10^9/\text{л}$
	Нейтрофіли	$< 10^9/\text{л}$
4.	Гіпофібриногенемія або гіпертригліцеридемія	Фібриноген $\leq 1,5$ г/л або тригліцериди $\geq 3,0$ ммоль/л
5.	Гіперферитинемія	≥ 500 мкг/л
6.	Гемофагоцитоз	Кістковий мозок, інші тканини
7.	Підвищений рівень розчинного CD25 [‡]	≥ 2400 ОД/мл

Діагностичні критерії HLH-2004 були переглянуті у 2024 році Товариством гістіоцитозу. Згідно з критеріями HLH-2004, для встановлення діагнозу має бути виконано щонайменше п'ять з восьми критеріїв. У переглянутих критеріях активність природних кілерів (НК-клітин) вилучена, і для встановлення діагнозу необхідно виконати п'ять із семи залишених критеріїв

HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis

‡ Розчинний CD25 також відомий як розчинний рецептор α до інтерлейкіну-2

ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ ПРИ АКА

Циклофосфамід

У пацієнтів із гігантськими аневризмами, що продовжують прогресувати незважаючи на лікування ВВЛІГ та застосування інших додаткових НПЗЗ, може бути застосований циклофосфамід — алкілюючий агент, який блокує реплікацію ДНК, використовується у пацієнтів з ХК, які є резистентними до кількох попередніх схем лікування. [73] Зазвичай його застосування відбувається у співпраці з дитячими ревматологами. Під час лікування циклофосфамідом пацієнтам необхідно збільшити об'єм гідратації.

Статини

Статини мають плейотропні, антиоксидантні та протизапальні властивості, які сприяють підтриманню гомеостазу ендотеліальних клітин та блокують трансформацію ендотелію в мезенхімальні клітини — процес, який може відігравати роль у патогенезі гострої фази ХК. У дослідженні I/IIa застосування аторвастатину у дітей віком від 2 років з гострою формою ХК та Z-оцінкою $\geq 2,5$, 34 пацієнти отримували лікування до 6 тижнів у дослідженні з ескалацією дози аторвастатину від 0,125 до 0,75 мг/кг на день [74]. Аторвастатин добре переносився

всіма пацієнтами, і 18 з них отримували лікування у найвищій дозі без будь-яких побічних ефектів. Профілювання експресії генів показало, що культуральні ендотеліальні клітини, інкубовані з сироватки пацієнтів з ХК, які отримували ВВЛІГ, інфліксимаб та аторвастатин, демонстрували покращення функціонального стану ендотелію та зниження маркерів запалення порівняно з контрольною групою, яка отримувала (ВВЛІГ + інфліксимаб без статинів) [75]. Однак, станом на сьогодні жодне РКД не перевіряло, чи застосування статинів у гостру фазу ХК покращує клінічні результати, тому це залишається перспективним напрямом для подальших досліджень.

Коментар робочої групи: лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою аторвастатин відповідно до інструкції для його медичного застосування не призначається дітям до 10 років.

Антикоагулянтна терапія при аневризмах коронарних артерій

У пацієнтів із великими АКА існує ризик тромбозу просвіту КА як у гостру, так і в хронічну фазу захворювання. Таким пацієнтам традиційно призначають антитромбоцитарну терапію (зазвичай АСК в дозі 81 мг щодня або подвійна антиагрегантна терапія — АСК + клопідогрель) так і антикоагулянтна терапія — варфарином або низькомолекулярним гепарином (НМГ).

Коментар робочої групи: відповідно до інструкції для медичного застосування, безпека та ефективність застосування лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою еноксапарин (низькомолекулярний гепарин) у дітей не встановлена.

У цьому оновленні, порівняно з Настановою АНА 2017 року, антикоагулянтна терапія може розглядатися у пацієнтів з великими або гігантськими аневризмами, які регресували до середніх аневризм і можуть мати ризик тромбозу (рівень ризику 5,2). Зменшення розміру просвіту може бути пов'язане з тромбозом, і в цьому випадку показана антикоагулянтна терапія. Підвищений ризик кровотечі при антикоагулянтній терапії, особливо при застосуванні потрійної терапії, повинен бути зважений клінічно, а консультація з фахівцем, який займається лікуванням ХК може бути корисною при розробці режиму тромбопрофілактики.

У проспективному реєстровому дослідженні було показано, що варфарин і НМГ мають еквівалентну ефективність у профілактиці тромбозу при великих АКА після ХК [76]. Попри достатню клінічну ефективність, для обох підходів існують проблеми з переносимістю — зокрема, ускладнення у вигляді кровотеч та легкість введення викликають занепокоєння. Варфарином важко лікувати багатьох дітей, причому міжнародні нормалізовані співвідношення знаходяться в цільовому

діапазоні лише у двох третинах випадків, а ін'єкції НМГ двічі на день можуть бути складними [77]. Прямі оральні антикоагулянти (DOAC) є потенційною альтернативою для тромбопрофілактики. Вони характеризуються низькими показниками клінічно значущих кровотеч і тромбозів, мають зручне дозування (один або два рази на добу перорально залежно від маси тіла) та потребують мінімального лабораторного моніторингу.[78,79] Крім того, вони мають мало лікарських і харчових взаємодій, що робить їх привабливими для застосування у педіатрії. У міжнародному 3-місячному РКД ENNOBLE-ATE (Edoxaban for Prevention of Blood Vessels Being Blocked by Clots in Children at Risk Because of Cardiac Disease; NCT03395639) було виявлено що едоксабан викликає побічні ефекти, що виникають під час лікування у 46,8% пацієнтів (51 з 109), порівняно з 41,4% (24 із 58) у групі стандартного лікування антикоагулянтами [78]. У річному дослідженні апіксабану SAXOPHONE (*Safety of Apixaban on Pediatric Heart Disease on the Prevention of Embolism*; NCT02981472) у дітей із серцевою патологією, було показано, що апіксабан є безпечним і добре переноситься, при цьому у жодного з пацієнтів із ХК не було тромбоемболічних ускладнень (ХК становила 14% серед 192 учасників дослідження) [80]. Для випадків тяжких кровотеч у пацієнтів, які отримують DOAC, доступні засоби для зворотної дії — концентрати протромбіну та антидот андексанет альфа [81]. Подальші дані щодо безпеки й ефективності DOAC у пацієнтів із ХК можуть бути отримані з післяреєстраційного нагляду та потребують додаткових досліджень.

Коментар робочої групи: відповідно до інструкцій для медичного застосування лікарських засобів з міжнародними непатентованими назвами едоксабан, апіксабан (прямі оральні антикоагулянти) — ефективність та безпека застосування їх дітям (віком до 18 років) не встановлені.

На момент розробки даної Клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою андексанет альфа не зареєстрований в Україні.

Ключові положення:

1. Інтенсифікація первинної терапії шляхом додавання протизапальної терапії (подвійна терапія) може бути корисною для пацієнтів із ХК, які належать до групи високого ризику.
2. Пацієнти з великими АКА потребують поєднання антиагрегантної та антикоагулянтної терапії.
3. Нові ПОАК не так залежать від впливу вітаміну К, як варфарин, і не потребують регулярного терапевтичного моніторингу, характерного для варфарину або НМГ.
4. Нові ПОАК можуть бути зручнішою та безпечнішою альтернативою порівняно з варфарином або НМГ.

5. Для підтвердження безпечності та ефективності DOAC у пацієнтів із ХК необхідні подальші дослідження.

ТАКТИКА ПРИ ІНФАРКТІ МІОКАРДА

Ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) у пацієнтів із ХК та наявністю АКА є найвищим протягом перших 2–3 місяців після початку захворювання [82]. Хоча після двох років від початку хвороби ризик ІМ знижується, у пацієнтів із великими або гігантськими АКА зберігається постійний ризик ішемії протягом усього життя [1, 82–85]. Гострий ІМ — це невідкладний медичний стан [11, 82, 86, 87]. Його ведення поділяється залежно від наявності елевації сегмента ST: ІМ з підйомом сегмента ST (STEMI): виникає внаслідок раптової повної оклюзії сегмента КА, що призводить до трансмуральної ішемії з ушкодженням або некрозом міокарда [54]. Гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST (NSTEMI-ACS): включає біль у грудях, підвищення рівня тропоніну та неспецифічні зміни сегмента ST і зубця T на ЕКГ. Такий стан свідчить про невідповідність між потребою міокарда в кисні та кровотоком, що зумовлює ушкодження серцевого м'яза, але без широкого некрозу, характерного для STEMI [54].

***Коментар робочої групи:** лікування гострого коронарного синдрому в Україні проводиться відповідно до галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.*

Для лікування дітей із ХК, у яких спостерігається вперше виникла ішемія, необхідна термінова та скоординована реакція мультидисциплінарної кардіологічної команди, що включає: інтервенційних кардіологів (дитячих і дорослих), кардіологів, кардіохірургів — як дитячих, так і дорослих [29, 54, 82, 83].

Симптоми гострого коронарного синдрому у пацієнтів з ХК можуть відрізнятися від класичних проявів ІМ у дорослих з атеросклерозом [82, 83]. У немовлят та дітей раннього віку симптоматика часто неспецифічна: погано локалізований біль, незрозумілий плач, занепокоєння, незвична блідість, пітливість [82, 83]. У старших дітей можуть спостерігатися: біль у грудях, руці або животі, задишка, блювання, зміна забарвлення шкіри [82, 83]. Стратегії лікування, представлені на **Рис. 3**, екстрапольовані з настанов для дорослих щодо коронарної реваскуляризації та експертного консенсусу [54, 82, 83].

У разі, якщо пацієнт із STEMI доставлений до лабораторії катетеризації серця протягом 90 хвилин до досвідченого інтервенційного кардіолога, може бути виконано черезшкірне коронарне втручання (далі ЧКВ). Якщо втручання неможливе, рекомендована медикаментозна тромболітична терапія. Це особливо актуально для дуже маленьких дітей, оскільки для немовлят не існує відповідного розміру катетерів для проведення ЧКВ у разі гострого ІМ [29]. NSTEMI-ACS (ІМ без підйому сегмента ST) може прогресувати до STEMI, особливо в перші місяці після початку ХК. Після гострого ІМ призначають антитромбоцитарну та

антикоагулянтну терапію. Також можуть бути розглянуті: β -блокатори, статини, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) [29, 54].

Ключові положення:

1. Ризик ІМ у пацієнтів з ХК та АКА є найвищим протягом перших 2–3 місяців після початку захворювання.
2. Гострий коронарний синдром у пацієнтів з ХК може проявлятися інакше, ніж класичні симптоми ІМ у дорослих з атеросклерозом.
3. Медичні заклади, які спостерігають за пацієнтами із ХК та гігантськими АКА, повинні мати мультидисциплінарну кардіологічну команду та затверджений протокол для реагування на серйозні серцево-судинні ускладнення.

ДОВГОСТРОКОВЕ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХК

Довготривале ведення пацієнтів із ХК залежить від ступеня ураження КА, з урахуванням максимального Z-score, досягнутого в гостру фазу захворювання. Пацієнтів стратифікують за ризиком на основі максимального розміру КА та пов'язаної з ним Z-оцінки. Основними цілями довготривалого спостереження є профілактика тромбозів та ІМ, а також надання консультацій щодо оптимального здоров'я серцево-судинної системи. Дилатація КА, зазвичай, виникає на ранніх етапах гострої фази ХК, з досягненням максимальних розмірів КА на другому або третьому тижні після хвороби. У деяких пацієнтів збільшення діаметру КА може тривати до 6 тижнів після захворювання, а в особливо тяжких випадках (рідко)— навіть понад 2 місяці.

Пацієнти зі стійкою АКА, що визначається, як Z-оцінка $\geq 2,5$ після 6 тижнів, вважаються такими, що мають довгострокове ураження артерій [1, 29]. Водночас рівень ризику несприятливих серцевих подій та потреба у подальшому спостереженні є змінними і мають визначатися з урахуванням сучасних наукових даних. З моменту публікації Настанови АНА 2017 року було проведено низку досліджень, що оцінювали ризик несприятливих серцевих подій та регресію АКА.

Кілька сучасних досліджень показали, що у пацієнтів із малими АКА внутрішній просвіт КА, зазвичай, нормалізується з часом, а ризик несприятливих серцевих подій є майже нульовим. У великому реєстровому дослідженні 1651 пацієнта нормалізація діаметру КА була зафіксована у $99 \pm 4\%$ пацієнтів із малими АКА та у $92 \pm 1\%$ пацієнтів із середніми АКА протягом 10 років спостереження. Крім того жодних несприятливих серцевих подій не виникло у пацієнтів із максимальним Z-score КА < 10 [14]. У японському багатоцентровому ретроспективному когортному дослідженні 2018 року за участю 1006 пацієнтів десятирічна виживаність без коронарних подій становила: для пацієнтів з малими АКА — 100% у хлопців та дівчат, для середніх АКА — 94% у хлопців та 100% у дівчат [12]. Велика кількість інших менших досліджень у різних популяціях продемонстрували подібні результати, включно з регресією малих і середніх АКА

у більшості пацієнтів та вкрай рідкісними серцевими ускладненнями [11]. Ці дані свідчать, що у пацієнтів із малими АКА можна обґрунтовано зменшити частоту візитів і обстежень (Таблиця 2) [14].

Візуалізаційний моніторинг

Моніторинг за допомогою методів візуалізації при ХК має бути індивідуалізованим з урахуванням: наявності та ступеня ураження КА, від максимального та до поточного ураження КА, а також швидкості зміни розмірів КА та функції шлуночків. Трансторакальна ЕхоКГ залишається основним методом візуалізації для спостереження при ХК, особливо в дитячому віці. Проте, вона менш надійна у дітей старшого віку через погану якість акустичних вікон. Її чутливість до виявлення дистальних відділів АКА є нижчою порівняно з комп'ютерною томографічною ангіографією (КТА) [88]. Черезстравохідна ЕхоКГ може застосовуватись у підлітків і дорослих пацієнтів з ХК у разі поганої візуалізації через трансторакальні акустичні вікна (наприклад, при ожирінні або легеневих артефактах).

Розширена візуалізація КА за допомогою коронарної КТА, магнітно-резонансної томографії серця (МРТ) або інвазивної коронарної ангіографії є важливими інструментами для спостереження при ХК.

Коронарна КТ-ангіографія

Коронарна КТА дозволяє візуалізувати усі сегменти коронарного дерева, достовірно оцінювати АКА, тромбози, а також виявляти стенози КА ($\geq 50\%$) у пацієнтів з ХК [89, 90]. КТА має вищу просторову роздільну здатність порівняно з кардіо-МРТ для виявлення дистальних уражень КА та тромбів, хоча пов'язана з променевим навантаженням. Сучасні технології зниження дози та двопробеневі (dual-source) КТ-сканери дозволили зменшити рівень опромінення в деяких дослідженнях до < 1 мЗв [89]. Для зниження частоти серцевих скорочень перед виконанням гейтованої КТА може знадобитися застосування β -блокаторів. Трансторакальна ЕхоКГ та КТА показують високий рівень відповідності результатів при оцінці проксимальних сегментів КА, зокрема у вимірюванні аневризм [91].

Розмірів КА за КТА у дітей в межах норми наразі немає, тому в клінічній практиці часто застосовують Z-scores, розраховані за ЕхоКГ, до результатів КТА у проксимальних сегментах. Хоча цей підхід не є ідеальним, дослідження показують відмінну узгодженість вимірювань проксимальних КА навіть у невеликих когортних дослідженнях, а також високу надійність результатів КТА коронарних аневризм, як між різними дослідженнями, так і в межах одного дослідження при ХК. [91].

Коронарна КТА в дистальних відділах коронарних судин, показує, як правило, менші розміри ніж трансторакальна ЕхоКГ, але коронарна КТА краще виявляє дистальні відділи коронарної артерії, ніж трансторакальна ЕхоКГ [91,92].

Коронарна КТА також застосовується у пацієнтів із симптомами гострого ІМ. Метод фракційного резерву кровотоку (ФРК), обчислений за даними КТА, є методом фізіологічного моделювання, який моделює коронарний кровотік, ориманий за допомогою КТА коронарних артерій та використовується у дорослих з ішемічною хворобою серця для оцінки стенозів [93]. Це активний напрям досліджень, і майбутні роботи щодо ФРК за даними КТ у пацієнтів з ХК можуть допомогти виявляти стенози, які потребують втручання. Для пацієнтів з АКА довготривалий моніторинг із застосуванням коронарної КТА є доцільним і інформативним.

Кальцифікація при АКА виникає на пізніх етапах перебігу ХК, і при значній кальцифікації може бути ускладнене вимірювання КА за даними КТА коронарних артерій. У дослідженні Tsuji та співавт. [94] було показано, що частота кальцифікації аневризм становила: 10% — через 10 років, 38% — через 20 років, 72% — через 30 років після первинного епізоду ХК у пацієнтів із персистуючими аневризмами. У дослідженні Kahn та співавт. [95] пацієнтів з ХК обстежували за допомогою КТ для визначення кальцієвого індексу та продемонстрували, що лише пацієнти зі стійкими коронарними ураженнями мали кальцифіковані сегменти.

Оцінка кальцієвого індексу коронарних артерій є корисною у дорослих пацієнтів із невідомим станом КА після перенесеної ХК у дитинстві, як скринінг на наявність кальцифікації, як маркера АКА.

У цих пацієнтів для подальшої оцінки АКА необхідне подальше дообстеження за допомогою коронарної КТА. З огляду на сучасні технології у зниженні дози опромінення та часу виконання КТА, цей метод може бути використаний у пацієнтів з прогресуючими гігантськими АКА ще під час госпіталізації а також безпосередньо перед випискою, для короткострокової оцінки протяжності аневризми. Коронарна КТА також може бути корисною через 1 рік після встановлення діагнозу як базове дослідження для подальшого динамічного спостереження пацієнтів із АКА, особливо у випадках: великих або гігантських аневризм, наявності дистальних АКА, обмеженої візуалізації при ЕхоКГ через субоптимальні ехокардіографічні вікна) (Таблиця 2). Крім того, КТА може застосовуватись при довготривалому спостереженні: у випадку підозри на прогресуючий стеноз, для підтвердження тромбоутворення, виявленого при ЕхоКГ, у випадку підозри на гострий коронарний синдром під час клінічного нагляду, відповідно до Таблиці 2.

Кардіо-МРТ

МРТ серця дозволяє візуалізувати КА, оцінити функцію шлуночків і стан міокарда без застосування іонізуючого випромінювання. Обмеження та

особливості у дітей: візуалізація КА у дітей може бути складною через високу частоту серцевих скорочень та малий діаметр судин. МРТ-візуалізація вимагає седації у дітей віком до 8 років.

У дорослих застосовується коронарна МР-ангіографія з підсиленням ферумокситолом, результати якої добре корелюють з даними інвазивної катетерної ангіографії для діагностики стенозу КА [96, 97]. Matsumoto та співавт. [98] продемонстрували, що 3D турбо-сплін візуалізація судинної стінки КА була еквівалентною до стандартної 2D подвійної інверсійно-відновуючої турбо-сплін ЕхоКГ візуалізації у невеликій когорті пацієнтів із ХК.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови лікарський з міжнародною непатентованою назвою ферумокситол в Україні не зареєстрований

Експертна заява Товариства МРТ 2020 року щодо набутих дитячих захворювань серця пропонує комплексний протокол МРТ-візуалізації для пацієнтів з ХК для оцінки стінок та просвіту КА, виявлення запалення міокарда (T2-картування), виявлення фіброзу (T1-картування та пізні посилення парамагнітними контрастними засобами, що містять гадоліній та оцінка у стані спокою та з навантаженням. [5]. У фазі одужання після ХК пацієнти демонструють зниження циркулярної та поздовжньої деформації (strain) за кардіо-МРТ, навіть після нормалізації систолічної функції за даними стандартної візуалізації, незалежно від наявності АКА [99]. Фіброз міокарда – це ішемічне захворювання, що зустрічається у невеликій кількості пацієнтів із тяжкими АКА, і не обов'язково обмежується зонами зі зниженою перфузією [100].

Пацієнти, які перенесли синдром шоку при ХК, особливо з дисфункцією міокарда, можуть мати вищий ризик розвитку фіброзу міокарда в довгостроковій перспективі, тому їм рекомендовано кардіо-МРТ у подальшому житті [101]. Зниження резерву міокардіальної перфузії за даними кардіо-МРТ виявлено у пацієнтів із ХК при персистуючих та навіть регресуючих АКА при подальшому спостереженні [102]. Стрес-тестування за допомогою кардіо-МРТ візуалізації може проводитись з використанням: інотропних агентів (добутамін), коронарних вазодилататорів (аденозин, дипіридамола або регаденозон). Кардіо-МРТ візуалізація з аденозином виявляє індуковані перфузійні дефекти у пацієнтів із ХК які мають АКА [100]. Регаденозон, більш селективний та гемодинамічно безпечний вазодилататор, є перспективним для дітей із ХК та АКА і може допомогти у виявленні пацієнтів, які потребують реваскуляризації [103]. Водночас зв'язок між показниками кардіо-МРТ та клінічними наслідками у пацієнтів з ХК залишається предметом подальших досліджень.

Коментар робочої групи: на момент розробки даної Клінічної настанови лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою регаденозон в Україні не

зарєєстрований. Безпека та ефективнїсть застосування лїкарського засобу з мїжнародною непатентованою назвою добутамїн дїтям не встановлена.

Лїкарський засїб з мїжнародною непатентованою назвою аденозин вїдповїдно до їнструкції для його медичного застосування - не застосовується у дїтей

їнвазивна вїзуалїзація КА

їнвазивна коронарна анїографїя дозволяє детально оцїнити анатомїю коронарного русла, включно зї стенозами, колатералїями, а також анатомїєю периферичних артерїй ї внутрїшньої грудної артерїї. Зазвичай її проводять у пацїєнтїв, яким планується черезшкрїрна коронарна реваскуляризація (наприклад, при гострому їнфаркті мїокарда, стенокардії або позитивному стрес-тестї на їндуковану їшемію), або у випадках, коли неїнвазивнї методи вїзуалїзації (КТ, МРТ) є недостатньо їнформативними для прийняття клїнїчних рїшень.

ФРК - це метод оцїнки рїзниці тиску мїж проксимальним та дистальним вїддїлом стенозованої дїлянки артерїї пїд час їнвазивної коронарографїї. Це широко застосовуваний їнструмент для оцїнки уражень КА та визначення необхідностї чепезшкрїрного коронарного втручання. [54]. Згїдно з Настановами Американської колегїї кардіологїї / АНА / Society for Cardiovascular Angiography & Interventions (2021), черезшкрїрна реваскуляризація не рекомендується, якщо ФРК $>0,8$ при атеросклеротичному захворюваннї, оскїльки це свїдчить про адекватний кровотїк у КА [54]. Застосування ФРК у пацїєнтїв з ХК перебуває на стадїї активного вивчення, ї його клїнїчна роль ще не визначена [104, 105].

Внутрїшньосудинне ультразвукове дослїдження (IVUS) та оптична когерентна томографїя (ОКТ) є важливими додатковими методами до коронарної анїографїї, що забезпечують вищу просторову роздїльну здатнїсть (IVUS: 100–150 мкм, ОКТ: 10 мкм, коронарна анїографїя: 300 мкм) та бїльш детальну оцїнку уражень у порївняннї з анїографїєю окремо. IVUS застосовується протягом останнїх 30 рокїв у пацїєнтїв з ХК для: диференцїації атероми, тромба або пролїферації мїоїнтими та контролю ЧКВ у пацїєнтїв з гострим коронарним синдромом або стабїльною стенокардією [106, 107]. Однак, вплив IVUS на довгостроковї результати у пацїєнтїв їз ХК наразї залишається невивченим. ОКТ застосовується у пацїєнтїв з ХК для вїзуалїзації структурних змїн стїнки КА [56]. Цей метод вимагає виведення кровї з просвїту судини для отримання якїсного зображення, що обмежує його використання. Роль ОКТ у ХК залишається об'єктом активного наукового дослїдження [108]. Обидва методи є їнвазивними та не пїдходять для рутинного спостереження у пацїєнтїв їз ХК, проте можуть бути корисними в окремих клїнїчних ситуацїях.

Оцінка індукованої ішемії міокарда

Пацієнти з АКА мають підвищений ризик стенозу та обструкції КА. Найвищий ризик спостерігається у пацієнтів із АКА та показниками Z-score ≥ 10 , особливо при Z-score ≥ 20 , а також при складній анатомії (наприклад, залучення кількох гілок із множинними аневризмами). У пацієнтів із Z-score ≥ 10 , кумулятивна частота звуження просвіту $>50\%$ становила $20\pm 3\%$, тромбозу КА $-18\pm 2\%$ та серйозних несприятливих серцево-судинних ускладнень - $14\pm 2\%$ протягом 10-річного спостереження [14]. Відповідно, періодичне спостереження на предмет індукованої ішемії міокарда є обов'язковим у пацієнтів з індексом АКА Z ≥ 10 , незалежно від наявності або відсутності потенційних симптомів, що вказують на ішемії, з частотою обстеження, що має узгоджуватись із тяжкістю максимально досягнутого та поточного розміру АКА (Таблиця 2).

Вибір методу візуалізації для оцінки індукованої ішемії міокарду залежить від: віку пацієнта, досвіду центру у виконанні обстеження, необхідності мінімізації кумулятивного опромінення. Також слід враховувати клінічний досвід у проведенні та інтерпретації відповідних методик при виборі методу оцінки індукованої ішемії міокарда. Оскільки стрес-ЕхоКГ з фізичним навантаженням не передбачає опромінення, тому вона рекомендована для рутинного спостереження за індукованою ішемією міокарда у безсимптомних дітей, порівняно з позитронно-емісійною томографією (ПЕТ) або радіонуклідними методами. Застосування кардіо-МРТ зі стрес-навантаженням — корисна альтернатива без опромінення для оцінки ішемії у дітей, які ще занадто малі для фізичного навантаження.

Стрес-ехокардіографія

Тестування стрес-ЕхоКГ із фізичним навантаженням (exercise stress echocardiography) вважається фізіологічнішим методом порівняно з фармакологічним стрес-тестуванням. У дослідженні, проведеному в одному центрі, цей метод було застосовано у 53 пацієнтів із ХК та АКА, і він дозволив: виявити ішемію міокарда у підгрупі пацієнтів високого ризику (4 або 5 рівень ризику за АНА), підтвердити відсутність ішемії у пацієнтів з нижчими рівнями ризику [109]. Фармакологічне стрес-тестування з добутаміном застосовується у дітей з ХК, які не здатні виконувати фізичне навантаження. Виявлений ступінь порушення скоротливості стінок лівого шлуночка при стрес-ЕхоКГ з добутаміном незалежно асоціюється зі зниженим рівнем виживаності без подій протягом 15 років [110]. Стрес-ЕхоКГ із фізичним навантаженням може безпечно застосовуватись у дітей віком понад 7 років, як скринінговий інструмент для оцінки індукованої ішемії міокарда [109].

Перехід пацієнтів з ХК до надання медичної допомоги дорослим

Перехід дітей із ХК до системи охорони здоров'я, що обслуговує дорослих є надзвичайно важливим для надання медичної допомоги для цієї зростаючої

популяції пацієнтів. Ключовим елементом успішного переходу є структуроване втручання, що включає: планування процесу переходу, безпосереднє переведення та інтеграція пацієнта до нової системи медичного нагляду. Рекомендованим підходом є «Six Core Elements» — шість базових компонентів переходу, підтриманих багатьма медичними академіями [111].

Медичні команди, які ведуть пацієнтів з ускладненим перебігом ХК та АКА, повинні створити формальну програму переходу до медичного обслуговування дорослих, щоб забезпечити плавний перехід з безперервним медичним обслуговуванням, коли ці діти стануть дорослими. Лікарі дитячі кардіологи, які спостерігають таких пацієнтів, повинні ідентифікувати лікаря кардіолога для дорослих у своїй спільноті, який має досвід ведення пацієнтів із ХК та готовий продовжити їхнє лікування та спостереження після досягнення повноліття. Довгостроковий прогноз та потенційні втручання у дорослих пацієнтів з АКА які можуть бути пов'язані з гострим коронарним синдромом, серцевою недостатністю або аритмією потребують подальших досліджень [87, 112].

Вагітні жінки з ХК та гігантськими аневризмами, які отримують антикоагулянтну терапію, становлять групу особливо високого ризику і мають перебувати під наглядом акушерів-гінекологів, які спеціалізуються на високому акушерському ризику, у співпраці з кардіологом, обізнаним у ХК. Потрібні подальші дослідження для оптимізації ведення таких пацієнток.

Ключові положення:

1. Довготривале спостереження необхідне для пацієнтів з АКА, особливо у випадках великих або гігантських аневризм через 1 рік після початку ХК. Він може включати КТ-ангіографію з низьким рівнем опромінення, МРТ з ферумокситолом або інвазивну ангіографію залежно від складності ураження, клінічного стану та ресурсів медичного закладу.

2. Сучасна КТ-ангіографія із зниженою дозою опромінення може бути використана, як базовий метод для спостереження пацієнтів з ХК та АКА, а також для виявлення стенозів коронарних артерій.

3. Кардіо-МРТ із покращеною візуалізацією КА дозволяє обстеження пацієнтів з ХК та АКА без опромінення. Водночас кардіо-МРТ краще підходить для оцінки функції міокарда і перфузійних змін під навантаженням для виявлення індукованої ішемії.

4. Стрес-ЕхоКГ може використовуватись для оцінки індукованої ішемії міокарда у пацієнтів із ХК та АКА.

5. Інвазивна коронарна ангіографія забезпечує найдетальніше зображення анатомії коронарних артерій, однак її застосування має ретельно зважуватись з урахуванням ризику інвазивної процедури, клінічного стану пацієнта та ресурсів закладу. Метод показаний пацієнтам із ішемією міокарда та для виконання реваскуляризації.

6. Медичні команди, які ведуть дітей з ХК та АКА, повинні створити структуровану програму переходу їх до дорослої системи охорони здоров'я, забезпечуючи безперервність спостереження, коли діти досягають повноліття.

ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМИ

Протягом останніх 50 років досягнуто значного прогресу в діагностиці, лікуванні та довготривалому веденні дітей з ХК. Це оновлення підсумовує сучасні дані з кількох клінічно важливих аспектів. Незважаючи на численні досягнення, водночас залишаються суттєві прогалини у знаннях, зокрема щодо: патогенезу, діагностичних тестів, невідкладного лікування в гострій фазі та довготривалого спостереження.

Майбутній перегляд діагностичних критеріїв ХК необхідно буде розглянути на ґрунті великої кількості опублікованих та обґрунтованих клінічних даних. Шкали ризику для прогнозування резистентності до ВВЛІГ та розвитку АКА були розроблені на основі даних з різних популяцій та можуть покращити результати дозволяючи проводити цілеспрямовану додаткову терапію у пацієнтів високого ризику. Необхідні ітеративні вдосконалення діагностичного тестування та алгоритмів, включаючи потенційні можливості штучного інтелекту, а також стратифікацію ризику, як розвитку АКА так і несприятливих серцевих подій у пацієнтів з АКА.

Надшвидке УЗД (Ultrafast ultrasound imaging) — нова технологія, здатна фіксувати зображення з частотою кадрів у 100 разів вищою за звичайну ЕхоКГ.

Одним із її нових клінічних застосувань є ультрашвидка доплерівська ангиографія КА, технологія, яка дозволяє проводити анатомічний та гемодинамічний аналіз коронарного кровотоку та видається перспективною для діагностики у пацієнтів з ХК. [113]. Спостереження за допомогою візуалізації та новітні методи для оцінки запалення та характеристик стінки судин (оптична томографія) показали потенціал для покращення розуміння судинної біології та реакції запалення стінки судин на терапію, але потребують подальшого дослідження та валідації.

Необхідні масштабніші дослідження, щоб підтвердити ці висновки та вивчити їх вплив на клінічні результати та довгостроковий прогноз Великі міжнародні дослідження продовжують надавати фундаментальні дані про результати, включаючи переконливі нещодавні дані які підтверджують, що невеликі АКА у переважній більшості випадків регресують і не асоціюються з ризиком пізніх серцевих ускладнень але тягар АКА та пов'язаних з нею довгострокових серцевих наслідків залишається.

РКД, які безпосередньо порівнюють гостру інтенсифікацію терапії з використанням протизапальних засобів у пацієнтів високого ризику, можуть призвести до зменшення частоти АКА та меншому прогресуванню АКА у пацієнтів з АКА на момент встановлення діагнозу. Застосування терапії статинами у гострій

фазі ХК у пацієнтів з гострою АКА показало багатообіцяючі результати, але потребує подальшого вивчення у довгостроковій перспективі у пацієнтів із персистуючими АКА. Нагромаджені додаткові дані, що показують явну перевагу антикоагулянтної терапії у поєднанні з антиагрегантною терапією у пацієнтів з ХК та великими АКА, але оптимальна тромбопрофілактика, включаючи нові пероральні антикоагулянти DOAC та основані на фактичних даних критерії початку антикоагулянтної терапії залишаються недостатніми. Встановлення ефективності простіших у використанні DOAC (у порівнянні з варфарином або НМГ) має потенціал покращити, як серцеві результати, так і спосіб життя у пацієнтів з великою АКА. Докази безпеки та ефективності DOAC при ХК будуть отримані з постмаркетингового спостереження. Вкрай необхідне встановлення подальших доказових критеріїв щодо термінів і типів коронарних втручань у пацієнтів із великими АКА та ішемією.

Необхідне створення офіційних програм переходу до системи охорони здоров'я та бригади для надання допомоги дорослим пацієнтам з ХК та АКА, щоб забезпечити безперервність спостереження та лікування пацієнтів.

Використана література

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, et al; on behalf of the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e927–e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484
2. Maddox RA, Person MK, Kennedy JL, Leung J, Abrams JY, Haberling DL, Schonberger LB, Belay ED. Kawasaki disease and Kawasaki disease shock syndrome hospitalization rates in the United States, 2006-2018. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:284–288. doi: 10.1097/INF.0000000000002982
3. Son MBF, Gauvreau K, Tremoulet AH, Lo M, Baker AL, de Ferranti S, Dedeoglu F, Sundel RP, Friedman KG, Burns JC, et al. Risk model development and validation for prediction of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease in a North American population. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011319. doi: 10.1161/JAHA.118.011319
4. Tsuda E, Tsujii N, Hayama Y. Stenotic lesions and the maximum diameter of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2018;194:165–170.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.09.077
5. Dorfman AL, Geva T, Samyn MM, Greil G, Krishnamurthy R, Messroghli D, Festa P, Secinaro A, Soriano B, Taylor A, et al. SCMR expert consensus statement for cardiovascular magnetic resonance of acquired and nonstructural pediatric heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2022;24:44. doi: 10.1186/s12968-022-00873-1
6. Jone PN, Romanowicz J, Browne L, Malone LJ. Imaging evaluation of Kawasaki disease. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24:1487–1494. doi: 10.1007/s11886-022-01768-4
7. van Stijn D, Planken RN, Groenink M, Streekstra GJ, Kuijpers TW, Kuipers IM. Coronary artery assessment in Kawasaki disease with dual-source CT angiography to uncover vascular pathology. *Eur Radiol*. 2020;30:432–441. doi: 10.1007/s00330-019-06367-6
8. Miyata K, Bainto EV, Sun X, Jain S, Dummer KB, Burns JC, Tremoulet AH. Infliximab for intensification of primary therapy for patients with Kawasaki disease and coronary artery aneurysms at diagnosis. *Arch Dis Child*. 2023;108:833–838. doi: 10.1136/archdischild-2023-325639
9. Ae R, Abrams JY, Maddox RA, Schonberger LB, Nakamura Y, Kuwabara M, Makino N, Matsubara Y, Kosami K, Sasahara T, et al. Corticosteroids added to initial intravenous immunoglobulin treatment for the prevention of coronary artery abnormalities in high-risk patients with Kawasaki disease. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015308. doi: 10.1161/JAHA.119.015308
10. Dionne A, Burns JC, Dahdah N, Tremoulet AH, Gauvreau K, de Ferranti SD, Baker AL, Son MB, Gould P, Fournier A, et al. Treatment intensification in patients with Kawasaki disease and coronary aneurysm at diagnosis. *Pediatrics*. 2019;143:e20183341. doi: 10.1542/peds.2018-3341
11. Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, Tang A, Berry E, Tremoulet AH, Mahavadi VS, Baker A, deFerranti SD, Fulton DR, et al. Coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: risk factors for progressive disease and adverse cardiac events in the US population. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003289. doi: 10.1161/JAHA.116.003289
12. Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Ayusawa M, Fukazawa R, Fukushima N, Fuse S, Hamaoka K, Hirono K, Kato T, et al; The Z-score Project 2nd Stage Study Group. Association of severity of coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease and risk of later coronary events. *JAMA Pediatr*. 2018;172:e180030. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0030
13. Kato T, Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Fukushima N, Suda K, Maeda J, Shimoyama S, Shiono J, Hirono K, et al; The Z-score Project 2nd Stage Study Group. Analysis of coronary arterial

aneurysm regression in patients with Kawasaki disease by aneurysm severity: factors associated with regression. *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e022417. doi: 10.1161/JAHA.121.022417

14. McCrindle BW, Manlhiot C, Newburger JW, Harahsheh AS, Giglia TM, Dallaire F, Friedman K, Low T, Runeckles K, Mathew M, et al; International Kawasaki Disease Registry. Medium-term complications associated with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease: a study from the International Kawasaki Disease Registry. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e016440. doi: 10.1161/JAHA.119.016440

15. Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, Abe J, Ito S, Kato T, Kamada M, Shiono J, Suda K, Tsuchiya K, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition). *Pediatr Int.* 2020;62:1135–1138. doi: 10.1111/ped.14326

16. Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, Varela-Ortiz J, Munoz-Ramirez M, Garrido-Garcia M, Yamazaki-Nakashimada M. Kawasaki disease shock syndrome: unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2018;60:781–790. doi: 10.1111/ped.13614

17. Jone PN, John A, Oster ME, Allen K, Tremoulet AH, Saarel EV, Lambert LM, Miyamoto SD, de Ferranti SD; on behalf of the American Heart Association Leadership Committee and Congenital Cardiac Defects Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Hypertension, and Council on Peripheral Vascular Disease. SARS-CoV-2 infection and associated cardiovascular manifestations and complications in children and young adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2022;145:e1037–e1052. doi: 10.1161/CIR.0000000000001064

18. Godfred-Cato S, Abrams JY, Balachandran N, Jaggi P, Jones K, Rostad CA, Lu AT, Fan L, Jabbar A, Anderson EJ, et al. Distinguishing multisystem inflammatory syndrome in children from COVID-19, Kawasaki disease and toxic shock syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41:315–323. doi: 10.1097/inf.0000000000003449

19. Harahsheh AS, Shah S, Dallaire F, Manlhiot C, Khoury M, Lee S, Fabi M, Mauriello D, Tierney ESS, Sabati AA, et al; International Kawasaki Disease Registry. Kawasaki disease in the time of COVID-19 and MIS-C: the International Kawasaki Disease Registry. *Can J Cardiol.* 2023;40:58–72. doi: 10.1016/j.cjca.2023.06.001

20. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, Ramnarayan P, Fraise A, Miller O, Davies P, et al; PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;324:259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369

21. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, Newburger JW, Kleinman LC, Heidemann SM, Martin AA, et al; Overcoming C-I and Team CC-R. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383:334–346. doi: 10.1056/nejmoa2021680

22. Fridman MD, Tsoukas P, Jeewa A, Yeung RSM, Gamulka BD, McCrindle BW. Differentiation of COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome from Kawasaki disease with the use of cardiac biomarkers. *Can J Cardiol.* 2023;39:815–823. doi: 10.1016/j.cjca.2022.11.012

23. McCrindle BW, Harahsheh AS, Handoko R, Raghuveer G, Portman MA, Khoury M, Newburger JW, Lee S, Jain SS, Khare M, et al; International Kawasaki Disease Registry. SARS-CoV-2 variants and multisystem inflammatory syndrome in children. *N Engl J Med.* 2023;388:1624–1626. doi: 10.1056/NEJMc2215074

24. Lam JY, Shimizu C, Tremoulet AH, Bainto E, Roberts SC, Sivilay N, Gardiner MA, Kanegaye JT, Hogan AH, Salazar JC, et al; Pediatric Emergency Medicine Kawasaki Disease Research GROUP; CHARMS Study Group. A machine-learning algorithm for diagnosis of multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease in the USA: a retrospective model

- development and validation study. *Lancet Digit Health*. 2022;4:e717–e726. doi: 10.1016/s2589-7500(22)00149-2
25. Salgado AP, Ashouri N, Berry EK, Sun X, Jain S, Burns JC, Tremoulet AH. High risk of coronary artery aneurysms in infants younger than 6 months of age with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2017;185:112–116.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.025
 26. Moreno E, Garcia SD, Bainto E, Salgado AP, Parish A, Rosellini BD, Ulloa-Gutierrez R, Garrido-Garcia LM, Duenas L, Estripeaut D, et al; The REKAMLATINA-2 Study Group Investigators. Presentation and outcomes of Kawasaki disease in Latin American infants younger than 6 months of age: a multinational multicenter study of the REKAMLATINA network. *Front Pediatr*. 2020;8:384. doi: 10.3389/fped.2020.00384
 27. Cameron SA, Carr M, Pahl E, DeMarais N, Shulman ST, Rowley AH. Coronary artery aneurysms are more severe in infants than in older children with Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2019;104:451–455. doi: 10.1136/archdischild-2018-314967
 28. Tsuda E, Tsujii N, Kimura K, Suzuki A. Distribution of Kawasaki disease coronary artery aneurysms and the relationship to coronary artery diameter. *Pediatr Cardiol*. 2017;38:932–940. doi: 10.1007/s00246-017-1599-4
 29. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, Tsuda E, Nakajima H, Matsuura H, Ikeda K, et al; on behalf of the Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS 2020 guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. *Circ J*. 2020;84:1348–1407. doi: 10.1253/circj.cj-19-1094
 30. Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, Mikami M, Ogawa S, Hamaoka K, Arakaki Y, Nakamura T, Nagasawa H, Kato T, et al; Z Score Project Investigators. A new Z score curve of the coronary arterial internal diameter using the lambda-mu-sigma method in a pediatric population. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29:794–801.e29. doi: 10.1016/j.echo.2016.03.017
 31. Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:60–74. doi: 10.1016/j.echo.2010.10.004
 32. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, Vetter VL, Gersony WM, Mitchell PD, Newburger JW; Pediatric Heart Network Investigators. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation*. 2007;116:174–179. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690875
 33. Lopez L, Colan S, Stylianou M, Granger S, Trachtenberg F, Frommelt P, Pearson G, Camarda J, Cnota J, Cohen M, et al; Pediatric Heart Network Investigators. Relationship of echocardiographic Z scores adjusted for body surface area to age, sex, race, and ethnicity: the Pediatric Heart Network normal echocardiogram database. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e006979. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006979
 34. Olivieri L, Arling B, Friberg M, Sable C. Coronary artery Z score regression equations and calculators derived from a large heterogeneous population of children undergoing echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:159–164. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.003
 35. Lopez L, Frommelt PC, Colan SD, Trachtenberg FL, Gongwer R, Stylianou M, Bhat A, Burns KM, Cohen MS, Dragulescu A, et al; Pediatric Heart Network Investigators. Pediatric heart network echocardiographic Z scores: comparison with other published models. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34:185–192. doi: 10.1016/j.echo.2020.09.019
 36. Lorenzoni RP, Elkins N, Quezada M, Silver EJ, Mahgerefteh J, Hsu DT, Choueiter NF. Impact of Z score system on the management of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Cardiol Young*. 2022;32:952–959. doi: 10.1017/S1047951121003437
 37. Robinson DL, Ware AL, Sauer MC, Williams RV, Ou Z, Presson AP, Tani LY, Minich LL, Truong DT. Implications of changing Z-score models for coronary artery dimensions in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2021;42:432–441. doi: 10.1007/s00246-020-02501-0

38. Gorelik M, Chung SA, Ardalan K, Binstadt BA, Friedman K, Hayward K, Imundo LF, Lapidus SK, Kim S, Son MB, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of Kawasaki disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74:538–548. doi: 10.1002/acr.24838
39. de Ferranti SD, Gauvreau K, Friedman KG, Tang A, Baker AL, Fulton DR, Tremoulet AH, Burns JC, Newburger JW. Association of initially normal coronary arteries with normal findings on follow-up echocardiography in patients with Kawasaki disease. *JAMA Pediatr*. 2018;172:e183310. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.3310
40. Shimizu C, Oharaseki T, Takahashi K, Kottek A, Franco A, Burns JC. The role of TGF-beta and myofibroblasts in the arteritis of Kawasaki disease. *Hum Pathol*. 2013;44:189–198. doi: 10.1016/j.humpath.2012.05.004
41. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, Frank D, Li JS, Margossian R, Shirali G, et al; Pediatric Heart Network Investigators. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:86–92. doi: 10.1016/j.jacc.2010.08.619
42. Sanchez AA, Sexson Tejtel SK, Almeida-Jones ME, Feagin DK Jr, Altman CA, Pignatelli RH. Comprehensive left ventricular myocardial deformation assessment in children with Kawasaki disease. *Congenit Heart Dis*. 2019;14:1024–1031. doi: 10.1111/chd.12787
43. Bruggeman CW, Nagelkerke SQ, Lau W, Manlhiot C, de Haas M, van Bruggen R, McCrindle BW, Yeung RSM, Kuijpers TW. Treatment-associated hemolysis in Kawasaki disease: association with blood-group antibody titers in IVIg products. *Blood Adv*. 2020;4:3416–3426. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002253
44. Van Anh KY, Shah S, Tremoulet AH. Hemolysis from intravenous immunoglobulin in obese patients with Kawasaki disease. *Front Pediatr*. 2020;8:146. doi: 10.3389/fped.2020.00146
45. Suzuki T, Michihata N, Hashimoto Y, Yoshikawa T, Saito K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Association between aspirin dose and outcomes in patients with acute Kawasaki disease: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *Eur J Pediatr*. 2024;183:415–424. doi: 10.1007/s00431-023-05302-8
46. Kim GB, Yu JJ, Yoon KL, Jeong SI, Song YH, Han JW, Hong YM, Joo CU. Medium- or higher-dose acetylsalicylic acid for acute Kawasaki disease and patient outcomes. *J Pediatr*. 2017;184:125–129.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.12.019
47. Dallaire F, Fortier-Morissette Z, Blais S, Dhanrajani A, Basodan D, Renaud C, Mathew M, De Souza AM, Dionne A, Blanchard J, et al. Aspirin dose and prevention of coronary abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2017;139:e20170098. doi: 10.1542/peds.2017-0098
48. Amarilyo G, Koren Y, Brik Simon D, Bar-Meir M, Bahat H, Helou MH, Mendelson A, Hezkelo N, Chodick G, Berkun Y, et al. High-dose aspirin for Kawasaki disease: outdated myth or effective aid? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:209–212.
49. Hayashi K, Miyakoshi C, Hoshino S, Kobayashi N, Nakajima R, Sagawa H, Hayashiya T, Suzuki A, Aota C, Nishijima S, et al. Initial intravenous immunoglobulin therapy without aspirin for acute Kawasaki disease: a retrospective cohort study with a Bayesian inference. *BMJ Paediatr Open*. 2024;8:e002312. doi: 10.1136/bmjpo-2023-002312
50. Huang YH, Hsin YC, Wang LJ, Feng WL, Guo MM, Chang LS, Tu YK, Kuo HC. Treatment of Kawasaki disease: a network meta-analysis of four dosage regimens of aspirin combined with recommended intravenous immunoglobulin. *Front Pharmacol*. 2021;12:725126. doi: 10.3389/fphar.2021.725126
51. Jia X, Du X, Bie S, Li X, Bao Y, Jiang M. What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease? A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:1826–1833. doi: 10.1093/rheumatology/keaa050

52. Wu Y, Hu L, Xie X, Li W, Wang Y, Zhang L, Huang P, Li F, Li J, Xia S, et al. Different dose aspirin plus immunoglobulin (DAPI) for prevention of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: study protocol for a multi-center, prospective, randomized, open-label, blinded end-point, non-inferiority trial. *Am Heart J*. 2024;273:1–9. doi: 10.1016/j.ahj.2024.03.010
53. Mohanty S, Vaidyanathan B. Anti-platelet agents in pediatric cardiac practice. *Ann Pediatr Cardiol*. 2013;6:59–64. doi: 10.4103/0974-2069.107236
54. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e18–e114. doi: 10.1161/CIR.0000000000001039
55. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113:2606–2612. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592865
56. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, Atz AM, Printz BF, Baker A, Vetter VL, et al; Pediatric Heart Network Investigators. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*. 2011;158:831–835.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.10.031
57. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, Hara T, Hamaoka K, Ogawa S, et al; RAISE study group investigators. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012;379:1613–1620. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61930-2
58. Miyata K, Kaneko T, Morikawa Y, Sakakibara H, Matsushima T, Misawa M, Takahashi T, Nakazawa M, Tamame T, Tsuchihashi T, et al; Post RAISE Group. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2:855–862. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30293-1
59. Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH, He F, Printz BF, Ashouri N, Jain SS, Michalik DE, Sharma K, Truong DT, et al; KIDCARE Multicenter Study Group. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5:852–861. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00270-4
60. Kortman MA, Dahdah NS, Slee A, Olson AK, Choueiter NF, Soriano BD, Buddha S, Altman CA; EATAK Investigators. Etanercept with IVIg for acute Kawasaki disease: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2019;143:e20183675. doi: 10.1542/peds.2018-3675
61. Hoang LT, Shimizu C, Ling L, Naim AN, Khor CC, Tremoulet AH, Wright V, Levin M, Hibberd ML, Burns JC. Global gene expression profiling identifies new therapeutic targets in acute Kawasaki disease. *Genome Med*. 2014;6:541. doi: 10.1186/s13073-014-0102-6
62. Kone-Paut I, Tellier S, Belot A, Brochard K, Guitton C, Marie I, Meinzer U, Cherqaoui B, Galeotti C, Boukhedouni N, et al. Phase II open label study of anakinra in intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:151–161. doi: 10.1002/art.41481
63. Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21:26–30. doi: 10.1111/1756-185X.13218
64. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S, Okajima Y, Kurotobi S, Hirai K, Soga T, et al; KAICA Trial Investigators. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease

predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:1128–1137. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32003-8

65. Vande Casteele N, Oyamada J, Shimizu C, Best BM, Capparelli EV, Tremoulet AH, Burns JC. Infliximab pharmacokinetics are influenced by intravenous immunoglobulin administration in patients with Kawasaki disease. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:1593–1601. doi: 10.1007/s40262-018-0653-6

66. Yang J, Jain S, Capparelli EV, Best BM, Son MB, Baker A, Newburger JW, Franco A, Printz BF, He F, et al. Anakinra treatment in patients with acute Kawasaki disease with coronary artery aneurysms: a phase I/IIa trial. *J Pediatr*. 2022;243:173–180.e8. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.12.035

67. Jone PN, Anderson MS, Mulvahill MJ, Heizer H, Glode MP, Dominguez SR. Infliximab plus intravenous immunoglobulin (IVIg) versus IVIg alone as initial therapy in children with Kawasaki disease presenting with coronary artery lesions: is dual therapy more effective? *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:976–980. doi: 10.1097/INF.0000000000001951

68. Miyata K, Bainto EV, Sun X, Jain S, Dummer KB, Burns JC, Tremoulet AH. Infliximab for intensification of primary therapy for patients with Kawasaki disease and coronary artery aneurysms at diagnosis. *Arch Dis Child*. 2023;108:833–838. doi: 10.1136/archdischild-2023-325639

69. Friedman KG, Gauvreau K, Baker A, Son MB, Sundel R, Dionne A, Giorgio T, De Ferranti S, Newburger JW. Primary adjunctive corticosteroid therapy is associated with improved outcomes for patients with Kawasaki disease with coronary artery aneurysms at diagnosis. *Arch Dis Child*. 2021;106:247–252. doi: 10.1136/archdischild-2020-319810

70. Rowley AH, Wylie KM, Kim KY, Pink AJ, Yang A, Reindel R, Baker SC, Shulman ST, Orenstein JM, Lingen MW, et al. The transcriptional profile of coronary arteritis in Kawasaki disease. *BMC Genomics*. 2015;16:1076. doi: 10.1186/s12864-015-2323-5

71. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, Watson VE, Best BM, Burns JC. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009;123:e783–e789. doi: 10.1542/peds.2008-1871

72. Lamrani L, Manlhiot C, Elias MD, Choueiter NF, Dionne A, Harahsheh AS, Portman MA, McCrindle BW, Dahdah N. Kawasaki disease shock syndrome vs classical Kawasaki disease: a meta-analysis and comparison with SARS-CoV-2 multisystem inflammatory syndrome. *Can J Cardiol*. 2021;37:1619–1628. doi: 10.1016/j.cjca.2021.05.014

73. Halyabar O, Friedman KG, Sundel RP, Baker AL, Chang MH, Gould PW, Kawasaki disease with coronary artery aneurysms. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19:31. doi: 10.1186/s12969-021-00526-0

74. Tremoulet AH, Jain S, Jone PN, Best BM, Duxbury EH, Franco A, Printz B, Dominguez SR, Heizer H, Anderson MS, et al. Phase I/IIa trial of atorvastatin in patients with acute Kawasaki disease with coronary artery aneurysm. *J Pediatr*. 2019;215:107–117.e12. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.07.064

75. Shimizu C, Kim J, He M, Tremoulet AH, Hoffman HM, Shyy JY, Burns JC. RNA Sequencing reveals beneficial effects of atorvastatin on endothelial cells in acute Kawasaki disease. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e025408. doi: 10.1161/JAHA.122.025408

76. Manlhiot C, Newburger JW, Low T, Dahdah N, Mackie AS, Raghuvver G, Giglia TM, Dallaire F, Mathew M, Runeckles K, et al; International Kawasaki Disease Registry. Low-molecular-weight heparin vs warfarin for thromboprophylaxis in children with coronary artery aneurysms after Kawasaki disease: a pragmatic registry trial. *Can J Cardiol*. 2020;36:1598–1607. doi: 10.1016/j.cjca.2020.01.016

77. Baker AL, Vanderpluym C, Gauvreau KA, Fulton DR, de Ferranti SD, Friedman KG, Murray JM, Brown LD, Almond CS, Evans-Langhorst M, et al. Safety and efficacy of warfarin therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2017;189:61–65. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.051

78. Portman MA, Jacobs JP, Newburger JW, Berger F, Grosso MA, Duggal A, Tao B, Goldenberg NA; ENNOBLE-ATE Trial Investigators. Edoxaban for thromboembolism prevention in pediatric patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:2301–2310. doi: 10.1016/j.jacc.2022.09.031
79. Dummer KB, Miyata K, Shimizu C, Tremoulet AH, Gleason J, Gordon JB, Burns JC. DOACs in patients with giant coronary artery aneurysms after Kawasaki disease. *JAMA Netw Open.* 2023;6:e2343801. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.43801
80. Payne RM, Burns KM, Glatz AC, Male C, Donti A, Brandao LR, Balling G, VanderPluym CJ, Bu'Lock F, Kochilas LK, et al. Apixaban for prevention of thromboembolism in pediatric heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82:2296–2309. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.010
81. Kustos SA, Fasinu PS. Direct-acting oral anticoagulants and their reversal agents: an update. *Medicines (Basel).* 2019;6:103. doi: 10.3390/medicines6040103
82. Burns JC, El-Said H, Tremoulet AH, Friedman K, Gordon JB, Newburger JW. Management of myocardial infarction in children with giant coronary artery aneurysms after Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2020;221:230–234. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.02.033
83. Brogan P, Burns JC, Cornish J, Diwakar V, Eleftheriou D, Gordon JB, Gray HH, Johnson TW, Levin M, Malik I, et al; Kawasaki Disease Writing Group on behalf of the Royal College of Paediatrics and Child Health and the British Cardiovascular Society. Lifetime cardiovascular management of patients with previous Kawasaki disease. *Heart.* 2020;106:411–420. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315925
84. Tsuda E, Hamaoka K, Suzuki H, Sakazaki H, Murakami Y, Nakagawa M, Takasugi H, Yoshibayashi M. A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by Kawasaki disease. *Am Heart J.* 2014;167:249–258. doi: 10.1016/j.ahj.2013.10.025
85. Jone PN, Tapia D, Davidson J, Fagan TE, Browne L, Ing RJ, Kay J. Successful treatment of myocardial infarction in an infant with Kawasaki disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;19:255–259. doi: 10.1177/1089253215573328
86. Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, Jimenez-Fernandez S, Trofimenko V, Fick DB Jr, Phan HA, Linz PE, Nayak K, Kahn AM, et al. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation.* 2012;125:2447–2453. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082107
87. Gordon JB, Daniels LB, Kahn AM, Jimenez-Fernandez S, Vejar M, Numano F, Burns JC. The spectrum of cardiovascular lesions requiring intervention in adults after Kawasaki disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:687–696. doi: 10.1016/j.jcin.2015.12.011
88. Capannari TE, Daniels SR, Meyer RA, Schwartz DC, Kaplan S. Sensitivity, specificity and predictive value of two-dimensional echocardiography in detecting coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:355–360. doi: 10.1016/s0735-1097(86)80505-8
89. Hill KD, Frush DP, Han BK, Abbott BG, Armstrong AK, DeKemp RA, Glatz AC, Greenberg SB, Herbert AS, Justino H, et al; Image Gently Alliance. Radiation safety in children with congenital and acquired heart disease: a scientific position statement on multimodality dose optimization from the image gently alliance. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:797–818. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.04.003
90. Singhal M, Singh S, Gupta P, Sharma A, Khandelwal N, Burns JC. Computed tomography coronary angiography for evaluation of children with Kawasaki disease. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2018;47:238–244. doi: 10.1067/j.cpradiol.2017.09.013
91. Gellis L, Castellanos DA, Oduor R, Gauvreau K, Dionne A, Newburger J, Friedman KG. Comparison of coronary artery measurements between echocardiograms and cardiac CT in Kawasaki

- disease patients with aneurysms. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2022;16:43–50. doi: 10.1016/j.jcct.2021.09.002
92. Singhal M, Pilania RK, Jindal AK, Gupta A, Sharma A, Guleria S, Johnson N, Maralakunte M, Vignesh P, Suri D, et al. Distal coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: experience on CT coronary angiography in 176 children. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62:815–823. doi: 10.1093/rheumatology/keac217
93. Rajiah P, Cummings KW, Williamson E, Young PM. CT fractional flow reserve: a practical guide to application, interpretation, and problem solving. *Radiographics.* 2022;42:340–358. doi: 10.1148/rg.210097
94. Tsujii N, Tsuda E, Kanzaki S, Ishizuka J, Nakashima K, Kurosaki K. Late wall thickening and calcification in patients after Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2017;181:167–171.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.026
95. Kahn AM, Budoff MJ, Daniels LB, Oyamada J, Gordon JB, Burns JC. Usefulness of calcium scoring as a screening examination in patients with a history of Kawasaki disease. *Am J Cardiol.* 2017;119:967–971. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.11.055
96. Chin MS, Steigner M, Yin W, Kwong RY, Siedlecki AM. Intraluminal assessment of coronary arteries with ferumoxytol-enhanced magnetic resonance angiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:505–508. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.10.017
97. Dong Z, Si G, Zhu X, Li C, Hua R, Teng J, Zhang W, Xu L, Qian W, Liu B, et al. Diagnostic performance and safety of a novel ferumoxytol-enhanced coronary magnetic resonance angiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2023;16:580–590. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.123.015404
98. Matsumoto K, Yokota H, Yoda T, Ebata R, Mukai H, Masuda Y, Uno T. Reproducibility between three-dimensional turbo spin-echo and twodimensional dual inversion recovery turbo spin-echo for coronary vessel wall imaging in Kawasaki disease. *Sci Rep.* 2022;12:6835. doi: 10.1038/s41598-022-10951-0
99. Bratis K, Hachmann P, Child N, Krasemann T, Hussain T, Mavrogeni S, Botnar R, Razavi R, Greil G. Cardiac magnetic resonance feature tracking in Kawasaki disease convalescence. *Ann Pediatr Cardiol.* 2017;10:18–25. doi: 10.4103/0974-2069.197046
100. Tacke CE, Romeih S, Kuipers IM, Spijkerboer AM, Groenink M, Kuijpers TW. Evaluation of cardiac function by magnetic resonance imaging during the follow-up of patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:67–73. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.976969
101. Hoshino S, Shimizu C, Jain S, He F, Tremoulet AH, Burns JC. Biomarkers of inflammation and fibrosis in Kawasaki disease patients years after initial presentation with low ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014569. doi: 10.1161/JAHA.119.014569
102. Mavrogeni S, Papadopoulos G, Hussain T, Chiribiri A, Botnar R, Greil GF. The emerging role of cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of Kawasaki disease. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29:1787–1798. doi: 10.1007/s10554-013-0276-9
103. Doan TT, Wilkinson JC, Loar RW, Pednekar AS, Masand PM, Noel CV. Regadenoson stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging in children with Kawasaki disease and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2019;124:1125–1132. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.06.033
104. Ogawa S, Ohkubo T, Fukazawa R, Kamisago M, Kuramochi Y, Uchikoba Y, Ikegami E, Watanabe M, Katsube Y. Estimation of myocardial hemodynamics before and after intervention in children with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:653–661. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.032
105. Agrawal H, Qureshi AM. Cardiac catheterization in assessment and treatment of Kawasaki disease in children and adolescents. *Children (Basel).* 2019;6:32. doi: 10.3390/children6020032

106. Sugimura T, Kato H, Inoue O, Fukuda T, Sato N, Ishii M, Takagi J, Akagi T, Maeno Y, Kawano T. Intravascular ultrasound of coronary arteries in children: assessment of the wall morphology and the lumen after Kawasaki disease. *Circulation*. 1994;89:258–265. doi: 10.1161/01.cir.89.1.258
107. Mitani Y, Ohashi H, Sawada H, Ikeyama Y, Hayakawa H, Takabayashi S, Maruyama K, Shimpo H, Komada Y. In vivo plaque composition and morphology in coronary artery lesions in adolescents and young adults long after Kawasaki disease: a virtual histology-intravascular ultrasound study. *Circulation*. 2009;119:2829–2836. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.818609
108. Dionne A, Ibrahim R, Gebhard C, Bakloul M, Selly JB, Leye M, Dery J, Lapierre C, Girard P, Fournier A, et al. Coronary wall structural changes in patients with Kawasaki disease: new insights from optical coherence tomography (OCT). *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001939. doi: 10.1161/JAHA.115.001939
109. Tedla BA, Burns JC, Tremoulet AH, Shimizu C, Gordon JB, El-Said H, Golding F, Davis CK, Dummer KB. Exercise stress echocardiography in Kawasaki disease patients with coronary aneurysms. *Pediatr Cardiol*. 2023;44:381–387. doi: 10.1007/s00246-022-03037-1
110. Noto N, Kamiyama H, Karasawa K, Ayusawa M, Sumitomo N, Okada T, Takahashi S. Long-term prognostic impact of dobutamine stress echocardiography in patients with Kawasaki disease and coronary artery lesions: a 15-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:337–344. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.021
111. Dahdah N, Kung SC, Friedman KG, Marelli A, Gordon JB, Belay ED, Baker AL, Kazi DS, White PH, Tremoulet AH; on behalf of the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, Kawasaki Disease Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young, and the Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Falling through the cracks: the current gap in the health care transition of patients with Kawasaki disease: a scientific statement from the American Heart Association. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e023310. doi: 10.1161/JAHA.121.023310
112. Mitani Y, Tsuda E, Kato H, Higaki T, Fujiwara M, Ogawa S, Satoh F, Nakamura Y, Takahashi K, Ayusawa M, et al. Emergence and characterization of acute coronary syndrome in adults after confirmed or missed history of Kawasaki disease in Japan: a Japanese nationwide survey. *Front Pediatr*. 2019;7:275. doi: 10.3389/fped.2019.00275
113. Maresca D, Correia M, Villemain O, Bize A, Sambin L, Tanter M, Ghaleh B, Pernot M. Noninvasive imaging of the coronary vasculature using ultrafast ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:798–808. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.05.021

Додаток

Диференційна діагностика хвороби Кавасакі з іншими захворюваннями*

	Кір	Парвовірусна інфекція	Скарлатина	Інфекція, викликана <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Ієрсиніози	Інфекція, викликана <i>M. pneumoniae-associated mucositis (MPAM)</i>	Ідіопатичний ювенільний артрит
Типовий вік	Будь-який	7-10 років	> 7 років	10-30 років	Будь-який	Будь-який	< 16 років
Гарячка	Вище 38,3°C без відповіді на антибіотики	Нетривала, зазвичай субфебрильна	Так	Так	Так	Так	Так
Катар верхніх дихальних шляхів	Яскраво виражений, ексудативний	Можливий, слабо виражений	Фарингіт, типова гнійна ангіна	Фарингіт, типова гнійна ангіна	Можливий	Так (100%)	Не характерно
Висипка	Плямисто-папульозна, поява – на 5-й день захворювання, характерна етапність	Генералізована плямиста, з'являється на фоні зникнення гарячки, типово на обличчі. Можливий "синдром рукавичок і носків"	Генералізована на плямиста дрібноточкова, з перших днів гарячки, обов'язково на обличчі	Плямиста, скарлатиноподібна висипка (75%) з перших днів гарячки	Скарлатиноподібна, папульозна, уртикарна, Геморагічна. Типова гіперемія обличчя, шиї, кистей рук і стоп	Мінімальні шкірні прояви (31%)	Можлива, плямисто-папульозна, з будь-якою локалізацією
Зміни слизової ротової порожнини	Плями Копліка	Не типово	Фарингіт, малиновий язик	Фарингіт, малиновий язик	Малиновий язик	Яскрава гіперемія, болючість, потріскані губи, афти і виразки на внутрішній стороні щік, язиці, яснаї	Не характерно

Фарингіт	Не характерний	Не характерний	Характерний , від катаральног о до гнійної ангіни	Катаральний (97-100%), гнійна ангіна (70%)	Характерний	Не характерний	Не характерний
Кон'юнктивіт	Двобічний, ексудативний	Не типово	Не типово	Не типово	Можливий	Типовий (97%)	Не характерний
Шийний лімфаденіт	Не характерний	Не характерний	Двобічний	Двобічний, 41-48%	Можливий, додатково – інші групи	Не характерний	Не характерний
Зміни долоней і стоп	Не типово	Не типово	Лущення на 2-3 тижні	Лущення на 2-3 тижні	Еритема, лущення на 2-3 тижні	Можливі	Не типово
Ураження суглобів	Не типово	Можливі артрити і артропатії після зникнення гарячки	Можливі як пізні ускладнення	Не типово	Можливе у 2-3%	Не типово	Характерно
Діарея	Можлива	Не типово	Не типово	Не типово	Характерна	Не типово	Не типово
Зміни в лабораторних показниках	Типові для вірусної інфекції	Типові для вірусної інфекції, можливі анемія, тромбоцитопенія	Лейкоцитоз із зсувом формули вліво ↑ ШОЕ, ↑ СРБ	Лейкоцитоз із зсувом формули вліво ↑ ШОЕ, ↑ СРБ	Лейкоцитоз із зсувом формули вліво ↑ ШОЕ, ↑ СРБ	Неспецифічні	Лейкоцитоз із зсувом формули вліво ↑ ШОЕ, ↑ СРБ
Можливості лабораторної верифікації	Вірусологічне та ПЛР дослідження в перші 7 днів хвороби, серологічне дослідження з 4 дні від	Вірусологічне, ПЛР, серологічне дослідження для уточнення етіології	Виділення збудника з ротоглотки - S. pyogenes, наростання титру АСЛО	Виділення збудника з ротоглотки	Серологічні дослідження (РА, РНГА, ІФА)	ПЛР та/або IgM до M. pneumoniae	

	появи висипки Уточнення вакцинально го статусу						
--	--	--	--	--	--	--	--

* За наявності критеріїв повної або неповної форми хвороби Кавасакі пріоритет слід надавати початку лікування, а не очікуванню результатів діагностики щодо інших захворювань

Диференційна діагностика MIS-с та ХК (найбільш відмінні ознаки між двома станами)

Критерій чи ознака	Хвороба Кавасаки	MIS-с (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children). Мультисистемний запальний синдром дитячого віку
Етіологія	Точна причина невідома. Ймовірно, імунна відповідь на інфекційний або інший тригер у генетично схильних дітей	Пост-інфекційний гіперзапальний стан, чітко асоційований з перенесеною інфекцією SARS-CoV-2 (розвивається через 2–6 (до 8) тижнів після COVID-19). Обов'язково має бути доведений зв'язок
Вік	Здебільшого діти до 5 р. життя. Середній вік: діти 2-3 роки, дуже рідко у старших 8 років. Найбільша захворюваність у дітей східно-азійського походження	Середній вік 7–9 років. Найбільша захворюваність серед дітей латино- та афроамериканців
Гарячка	≥4-5 днів, зазвичай >38–39°C, резистентна до жарознижувальних	≥38°C ≥24 год. Часто >39°C, нерідко з ознобами
Кон'юнктивіт	Без ексудату, двобічний. Класично спостерігається лімбальна світла зона (відсутність почервоніння навколо райдужки) – до 90% випадків	У близько 40% випадків. Залучаються лімбальні зони
Зміни ротової порожнини	Гіперемія слизової ротоглотки, сухі, червоні та потріскані губи, «полуничний» язик – дуже характерні ознаки	Менш поширені: ураження губ (20–30% випадків), «полуничний» язик – трапляється рідко (до 4–5%)
Зміни на кінцівках	Еритема та набряк долонь і стоп у гострому періоді; болючість кінцівок. В підгострій фазі– пластинчасте лущення шкіри на кінчиках пальців рук і ніг.	Доволі рідкісні: набряк або почервоніння кистей/стоп зустрічається нечасто при MIS-с. Лущення шкіри нехарактерне
Лімфаденопатія	Зазвичай одностороння –розмір л/в ≥1.5 см (спостерігається у близько 25–50% хворих ХК). Інші групи лімфовузлів не збільшені.	Шийна лімфаденопатія трапляється у 4-5% випадків
Гастро-інтестинальні симптоми	У близько 20% випадків (помірні абдомінальні болі, нудота, діарея, інколи зрідка клініка гострого живота)	Дуже часті (50-90% випадків): біль у животі (часто сильний), блювання, діарея

Ураження серця	Артеріальна гіпотензія/шок – дуже рідко ($\approx 2\text{--}3\%$ випадків, синдром коронарного шоку). Серцева недостатність – як правило, ні, хоча мінімальна дисфункція лівого шлуночка можлива. Міокардит можливий, але зазвичай легкий. Тропонін нормальний або трохи підвищений, NT-proBNP часто <1000 пг/мл. Систолічна функція серця, як правило, збережена (ФВ ЛШ нормальна або трохи знижена)	Гіпотензія майже у всіх при тяжкому перебігу. Шоковий стан розвивається часто – у більшості госпіталізованих MIS-C є ознаки перфузійної недостатності (кардіогенного або змішаного генезу). Майже в усіх пацієнтів: відзначається міокардит/дисфункція ЛШ різного ступеня. Часто ФВ ЛШ $<55\%$, можуть бути аритмії (екстрасистолія, блокади). Тропонін підвищений у більшості, NT-proBNP дуже високий (сотні–тисячі пг/мл), що відображає виражене ураження серця
Коронарні артерії	Без лікування близько 20-25% пацієнтів розвивають аневризми (іноді гігантські). Аневризми можуть персистувати, викликати ризик тромбозів, інфарктів міокарда в довгостроковому періоді	Дилатація або невеликі аневризми коронарних артерій (10-15% випадків). Як правило – транзиторні, зникають протягом 1–3 міс. Випадки гігантських аневризми - казуїстичні. Ризик інфаркту міокарда мінімальний
Лабораторні маркери запалення	Підвищені: СРБ зазвичай 30–100 мг/л. Маркети запального процесу виражені, але рідко досягають екстремальних значень	Різко підвищені: СРБ часто $>100\text{--}200$ мг/л. Високі рівні маркерів запалення часто більші, ніж при ХК
Лейкоцити, диференціал	Характерний лейкоцитоз з нейтрофілією. Лімфопенія зазвичай немає	Часто лейкопенія чи нормальні лейкоцити на фоні лімфопенії
Тромбоцити	Тромбоцитоз після 7–10 дня хвороби ($>450 \times 10^9/\text{л}$). У гострий період можуть бути нормальні.	Тромбоцитопенія – поширена. Тромбоцитоз не характерний
Коагулопатія (D-димер)	Зазвичай нормальний або помірно підвищений. Значення D-димеру при ХК рідко перевищують 1000–2000 нг/мл.	Дуже високий D-димер – майже постійна ознака MIS-C (відображає гіперкоагуляцію). Часто >3000 нг/мл, інколи $>5000\text{--}8000$ нг/мл
Феритин	Помірне підвищення: зазвичай $<300\text{--}500$ нг/мл, значення >1000 нг/мл нехарактерні (якщо є – слід підозрювати синдром активації макрофагів)	Значне підвищення: часто 500–1000 і більше нг/мл, нерідко >2000 нг/мл при тяжкому перебігу. Гіперферитинемія відображає масивну активацію імунної системи
Інші запальні медіатори	Клінічно може розвинути неповний MAS (синдром активації макрофагів) у $<2\%$ пацієнтів	Цитокіновий “шторм”. Часто є ознаки MAS-подібного

		гіперзапалення (дуже високі феритин, тригліцериди, цитопенії)
ПЛР/серологія SARS-CoV-2	Негативні результати (немає зв'язку з COVID-19). Наявність коронавірусної інфекції не типова; якщо у дитини з ознаками ХК позитивний тест на COVID-19, потрібно диференціювати з MIS-с	Позитивні в більшості випадків: $\geq 95\%$ пацієнтів мають або позитивний ПЛР, або антиген, або наявні антитіла IgG до нуклеокапсидного (N) білка SARS-CoV-2, або відомий недавній контакт
Лікування (перша лінія)	ВВЛІГ 2 г/кг в/в (+ за наявності факторів ризику інтенсифікація терапії)	ВВЛІГ 2 г/кг + глюкокортикоїди
Лікування (резистентні випадки)	При персистенції гарячки >36 год – повторна доза ВВЛІГ 2 г/кг або пульс-терапія метилпреднізолоном, або інфліксимаб 5 мг/кг в/в (див. алгоритм терапії ХК)	Якщо немає відповіді через 24–36 год: повторне введення ВВЛІГ не рекомендоване. Натомість підвищення дози ГКС або анакінра. Можливі тоцилізумаб чи інфліксимаб
Прогноз, наслідки	За своєчасного лікування – прогноз відмінний. Летальність $<0,1\%$. Гарячка та гострі запальні прояви минають протягом 1–2 днів після ВВЛІГ. АКА формуються у 3–5% (при лікуванні); більшість з них регресують до 1–2 років, але можуть залишатися ураження (особливо гігантські). Потребує спостереження кардіологом (ризик тромбозів, ІХС). Діти без аневризм одужують повністю без довготривалих наслідків	Прогноз загалом сприятливий при належному лікуванні. Летальність $\sim 1\text{--}2\%$ (здебільшого від рефрактерного шоку або поліорганної недостатності). Серцева функція нормалізується у $>80\%$ випадків протягом 1–4 тижнів; в 10–20% можуть залишатися легкі залишкові зміни (помірна дисфункція ЛШ)