

**Утверждены**

* **Союзом педиатров России**

**Согласованы**
Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации
\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_201\_ г.

Клинические рекомендации

**Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром [кавасаки] (синдром/болезнь кавасаки) у детей**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| МКБ 10: **М30.3** |

 Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3года)**  |
|  |
|  |

**\_/ \_\_/ \_\_**
Год утверждения (частота пересмотра): **\_\_\_\_ (пересмотр каждые \_ года)**

ID:
URL:

Профессиональные ассоциации:

* **Союз педиатров России**

Оглавление

[Ключевые слова 4](#_Toc467765913)

[Список сокращений 5](#_Toc467765914)

[Термины и определения 6](#_Toc467765915)

[1. Краткая информация 7](#_Toc467765916)

[1.1 Определение 7](#_Toc467765917)

[1.2 Этиология и патогенез 7](#_Toc467765918)

[1.3 Эпидемиология 7](#_Toc467765919)

[1.4 Кодирование по МКБ-10 8](#_Toc467765920)

[1.5 Примеры диагнозов 8](#_Toc467765921)

[1.5 Классификация 8](#_Toc467765922)

[1.6 Клиническая картина 10](#_Toc467765923)

[2. Диагностика 13](#_Toc467765924)

[2.1 Жалобы и анамнез 14](#_Toc467765925)

[2.2 Физикальное обследование 15](#_Toc467765926)

[2.3 Лабораторная диагностика 15](#_Toc467765927)

[2.4 Инструментальная диагностика 16](#_Toc467765928)

[2.5 Дифференциальная диагностика 17](#_Toc467765929)

[3. Лечение 18](#_Toc467765930)

[3.1 Консервативное лечение 18](#_Toc467765931)

[3.2 Хирургическое лечение 22](#_Toc467765932)

[4. Реабилитация 23](#_Toc467765933)

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение 23](#_Toc467765934)

[5.1 Профилактика 23](#_Toc467765935)

[5.2 Ведение детей 24](#_Toc467765936)

[5.3 Особенности вакцинации 24](#_Toc467765937)

[5.4 Мониторинг пациентов с СК 24](#_Toc467765938)

[6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома 25](#_Toc467765939)

[6.1 Осложнения 25](#_Toc467765940)

[6.2 Исходы и прогноз 25](#_Toc467765941)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 26](#_Toc467765942)

[Список литературы 26](#_Toc467765943)

[Приложение А1. Состав рабочей группы 29](#_Toc467765944)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 30](#_Toc467765945)

[Приложение А3. Связанные документы 34](#_Toc467765946)

[Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента 35](#_Toc467765947)

[Приложение В. Информация для пациентов 36](#_Toc467765948)

[Приложение Г1. Оценка рисков и рекомендации по длительному ведению детей с СК 38](#_Toc467765949)

[Приложение Г2. Расшифровка примечаний. 41](#_Toc467765950)

Ключевые слова

* Аневризмы сосудов
* Артериит
* Болезнь Кавасаки
* Васкулит
* Внутривенный иммуноглобулин
* Дети
* Инфаркт миокарда
* Коронариит
* Коронарные артерии
* Лимфонодулярный синдром
* Синдром Кавасаки
* Системное заболевание
* Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром
* Стенозы сосудов

Список сокращений

АКШ - аорто-коронарное шунтирование

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АЧТВ - Активированное частичное тромбопластиновое время

БГСА - β- гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*)

ВВИГ - внутривенный иммуноглобулин человека

ГКС - глюкокортикостероиды

ИМП - инфекции мочевых путей

КТ - компьютерная томография

МНО - международное нормализованное отношение

МРТ - магнитно-резонансная томография

ПКТ - прокальцитонин

СК - Синдром Кавасаки

СОЭ - Скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

ФК - функциональный класс

ФНО-альфа - Фактор некроза опухоли-альфа

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиографическое исследование

AHA - American Heart Association (Американская Ассоциация Кардиологов)

AAP - American Academy of Pediatrics (Американская Академия Педиатрии)

EULAR - European League against Rheumatism (Европейская лига по проблемам ревматизма)

PReS - Paediatric Rheumatology European Society (Европейское общество детских ревматологов)

Термины и определения

Новые и узконаправленные термины в данных клинических рекомендациях не используются.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (синдром/болезнь Кавасаки) представляет собой остро протекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериит), развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Иногда в процесс могут вовлекаться аорта и другие крупные артерии. Наиболее часто синдром Кавасаки встречается у детей грудного и раннего возраста.

Синдром Кавасаки (СК) - один из диагнозов, который должен обязательно рассматриваться в качестве причины фебрильной лихорадки у детей. СК у детей, являясь относительно редкой патологией, может вызывать развитие аневризм и стенозов коронарных артерий, особенно при поздней диагностике и несвоевременном и/или неадекватном лечении. Таким образом, СК - одна из причин приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний.

Изменения коронарных артерий, являющиеся фактором риска летального исхода и инфаркта миокарда в молодом возрасте, у подавляющего большинства больных можно предупредить при условии своевременного (до 10 дня заболевания) лечения большими дозами внутривенного иммуноглобулина человека (ВВИГ) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

1.2 Этиология и патогенез

Этиология синдрома Кавасаки до настоящего времени окончательно не установлена. Большинство из многочисленных эпидемиологических и иммунологических исследований склоняются к тому, что наиболее вероятным причинным фактором может служить инфекционный агент (предположительно вирус) [1]. Кроме того, немаловажными факторами в развитии синдрома Кавасаки могут быть аутоиммунные механизмы и генетическая предрасположенность [2,3,4]. На сегодняшний момент имеются данные о 6 генетических локусах, которые связаны с этим заболеванием [5].

1.3 Эпидемиология

СК описан впервые Т.Kawasaki в 1967 г. в Японии; там, как и в странах Азии, данная патология встречается наиболее часто, что указывает на наличие генетической предрасположенности. В Японии заболеваемость составляет 137,7 на 100 тыс. детского населения по данным на 2002 г. и 218,6 на 100 тыс. детского население в 2008г [6] , в США – 9 – 19 на 100 тыс. детского населения [7], на Тайване 69 на 100 тыс. [8] и 8 на 100 тыс. в Великобритании [9].

Примерно 90-95% заболевших – дети в возрасте до 10 лет, 85-90% случаев отмечаются у пациентов младше 5 лет. Наиболее часто болеют младенцы 9-11 мес.

Пик заболеваемости приходится на зимне-весенний период [10].

В России СК диагностируется все чаще, однако нередко в поздние сроки, вследствие чего лечение назначается несвоевременно и не всегда адекватно [10,11]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Иркутской области с 2005 по 2009гг средний уровень заболеваемости составил 2,7 на 100 тыс. детей от 0–17 лет и 6,6 на 100 тыс. детей младше5 лет, при этом авторы признают, что эти цифры могут быть заниженными [12].

1.4 Кодирование по МКБ-10

М30.3 – Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром [Кавасаки]

1.5 Примеры диагнозов

* *Синдром Кавасаки, полная форма.*
* *Болезнь Кавасаки, полная форма от 11.2014 года. Синдром дилатационной кардиомиопатии. Аневризмы левой и правой коронарной артерий. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIа, функциональный класс (ФК) II по Ross.*
* *Болезнь Кавасаки, неполная форма от 05.2013 года. Окклюзия правой коронарной артерии. ХСН I, ФК I по NYHA.*

1.5 Классификация

Европейским обществом детских ревматологов (Paediatric Rheumatology European Society - PReS) и Европейской лигой по проблемам ревматизма (European League against Rheumatism - EULAR) в 2006 г. принята следующая классификация васкулитов у детей: [13].

**I. Васкулиты преимущественно крупных сосудов**

* Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит)

**II. Васкулиты преимущественно средних сосудов**

* Узелковый полиартериит у детей
* Кожный полиартериит
* ***Болезнь Кавасаки***

**III. Васкулиты преимущественно мелких сосудов**

*Гранулематозные:*

* Гранулематоз Вегенера
* Синдром Чарджа–Стросса

*Негранулематозные:*

* Микроскопический полиангиит
* Пурпура Шенлейна–Геноха
* Гипокомплементемический уртикарный васкулит

**IV. Другие васкулиты**

* Болезнь Бехчета
* Вторичные васкулиты при инфекциях (в том числе узелковый полиартериит, ассоциированный с гепатитом В), опухолях и лекарственные, включая васкулит гиперчувствительности
* Васкулиты, ассоциированные с болезнями соединительной ткани
* Изолированные васкулиты центральной нервной системы
* Синдром Когана
* Неклассифицируемые васкулиты

**Сердечно-сосудистые нарушения, возникающие вследствие СК, классифицируют в соответствии с размерами аневризм и тяжестью** [14]

*А. Классификация размеров аневризм коронарных артерий в острой фазе*

* *небольшие аневризмы или дилатации* (внутренний диаметр сосуда ≤4мм);

У детей ≥5 лет: внутренний диаметр измеряемого сегмента отличается от внутреннего диаметра примыкающего сегмента менее, чем в 1,5 раза.

* *аневризмы среднего размера*: аневризмы с внутренним диаметром от >4 мм до <8 мм;

У детей ≥5 лет: внутренний диаметр измеряемого сегмента отличается от внутреннего диаметра примыкающего сегмента в 1,5-4 раза

* *гигантские аневризмы*: аневризмы с внутренним диаметром ≥8 мм

У детей ≥5 лет: внутренний диаметр измеряемого сегмента отличается от внутреннего диаметра примыкающего сегмента более, чем в 4 раза

*B.* *В соответствии со степенью тяжести проявлений* *сердечно-сосудистых нарушений при СК выделяют группы от I до V.*

Определение группы тяжести - на основании данных электрокардиографии (Эхо-КГ) и селективной ангиографии или других методов:

I. Нет дилатаций коронарных артерий: пациенты без дилатаций коронарных артерий, в том числе, в острую фазу болезни;

II. Транзиторная дилатация коронарных артерий в острую фазу болезни: пациенты со слабовыраженными и транзиторными дилатациями, исчезающими, как правило, в течение 30 дней от их появления;

III. Регрессия: пациенты, у которых еще определяются аневризмы коронарных артерий, соответствующие критериям для дилатации или более выраженные изменения на 30 день после их появления, несмотря на полное исчезновение изменений в билатеральных системах коронарных артерий в течение первого года после их появления, а также пациенты, у которых изменения коронарных артерий не удовлетворяют критериям для включения в группу V;

IV. Сохраняющиеся аневризмы коронарных артерий: пациенты у которых определяются одно-или двусторонние аневризмы коронарных артерий по данным коронарной ангиографии на втором году после острой фазы СК или позже и пациенты, у которых изменения коронарных артерий не удовлетворяют критериям для включения в группу V;

V. Стеноз коронарных артерий: пациенты со стенозом коронарных артерий, подтвержденными коронарной ангиографией:

(a) Пациенты без признаков/симптомов ишемии, подтвержденной лабораторными тестами или другими методами;

(b) Пациенты с признаками/симптомами ишемии, подтвержденными лабораторными тестами или другими методами;

*Другие клинические симптомы или признаки:*

* если у пациентов имеются среднетяжелые или тяжелые поражения клапанов сердца, сердечная недостаточность, тяжелая аритмия или другие сердечно-сосудистые заболевания, эти состояния должны быть учтены при оценке тяжести СК.

1.6 Клиническая картина

Клинические проявления заболевания характеризуются тремя последовательными стадиями:

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

Наиболее характерные проявления синдрома Кавасаки представлены в табл. 1.

Таблица 1 - Стадии синдрома Кавасаки [15]

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

Классические клинические проявления СК позволяют поставить диагноз в типичных случаях уже на 3-8-й день болезни. Поздняя диагностика у части детей связана с тем, что лихорадка и симптомы СК сочетаются с другими проявлениями. Так, в серии из 198 наблюдений СК рвота была отмечена у 44% больных, диарея у 26%, боли в животе у 18%, кашель у 28%, ринит у 19%, артралгии у 15% пациентов. Один или более желудочно-кишечный симптом зарегистрирован у 61% больных, а респираторные симптомы у 35% [16]. Описано начало СК с холестаза с желтухой, у 5% болезнь манифестировала симптомами острого живота [17,18]. У 0,16% - тяжелый миокардит, у 0,09% - тахиаритмия [14]. У ряда детей наблюдаются признаки асептического менингита, при котором в спинномозговой жидкости (СМЖ) выявляют лимфоцитарный плеоцитоз 25-100 в 1 мкл, нормальные уровни глюкозы и белка, реже могут развиваться инсульты. К редким проявлениям СК также можно отнести отек яичек, гемофагоцитарный синдром, плевральный выпот.

Нередко в дебюте СК выявляется тонзиллит, симптомы пневмонии или инфекции мочевыводящих путей (ИМП). В таких случаях, особенно при неполной картине СК, лихорадку принимают за симптом бактериальной инфекции. Но сохранение температуры после назначения антибиотика ребенку с признаками ИМП или пневмонии позволяет усомниться в диагнозе. Таким образом, стартовая эмпирическая антибактериальная терапия задерживает диагностику СК не более, чем на 2-3 дня.

Изменения артерий – не обязательно только коронарных - в остром периоде имеют характер периваскулита или васкулита капилляров, артериол и венул, а также воспаление интимы средних и крупных артерий. Но именно поражение коронарных артерий является наиболее характерным и важным диагностическим признаком СК. Обнаружение аневризм, особенно при неполной форме СК, позволяет с высокой долей вероятности установить диагноз СК, однако в этом случае приходится констатировать факт несвоевременной диагностики. В связи с этим необходимо стремиться к максимально раннему установлению диагноза с целью своевременного назначения специфической терапии для предотвращения развития аневризм, формирование которых происходит в сроки от первой до шестой недели с начала заболевания.

При условии ранней (в пределах первых 10 дней болезни) терапии ВВИГ риск развития повреждений коронарных артерий падает более, чем в 5 раз [15].

В острый период проявлениями СК со стороны сердечно-сосудистой системы могут быть: миокардит, перикардит, эндокардит, поражение клапанного аппарата и коронарных артерий (повышение эхогенности и утолщение стенок артерий, неровность внутреннего контура).

**В подостром периоде** уже можно наблюдать расширение артерий – аневризмы, тромбозы, стеноз артерий среднего размера, панваскулит и отек сосудистой стенки; миокардит менее очевиден.

В дальнейшем воспалительные явления в сосудах уменьшаются, небольшие расширения подвергаются обратному развитию, но часть аневризм остается, угрожая тромбозом и инфарктом миокарда.

У 2,2% пациентов с СК с помощью ангиографии обнаруживаются аневризмы не только в коронарных артериях, но и, например, в подключичной, подмышечных, внутренней грудной артерии, почечной артерии, верхней брыжеечной артерии, общей подвздошной артерии, внутренней подвздошной артерии, бедренной артерии. Причем у этих пациентов аневризмы имели гигантские размеры и множественный характер [19]. Аневризматическое расширение периферических сосудов иногда удается пальпировать.

Одна из проблем диагностики заключается в том, что проявления СК возникают последовательно, вследствие чего, ранние проявления, например, сыпь, может быть не зафиксирована врачом. А наиболее часто обнаруживаемый признак - шелушение кожи на ладонях и стопах, выявляется в более поздней, подострой стадии, когда уже могут иметь место осложнения со стороны сердца.

Помимо классической формы, СК может протекать как «неполная форма», чаще у детей первых месяцев жизни [20]. По наблюдениям Научного Центра здоровья детей атипичный СК отмечается у 20% больных [10]. Обычно имеют место, кроме лихорадки, не 4 признака, а всего 2-3, например, склерит и гиперемия кожи с припухлостью над межфаланговыми суставами кистей. Диагноз СК в этих случаях представляет трудности, иногда он становится очевидным при появлении дополнительных симптомов, в других постановке диагноза помогает исключение других причин стойкой лихорадки. В отдельных случаях при неполной клинической картине СК при ЭхоКГ выявлялись изменения стенок и диаметра коронарных артерий, что делало диагноз СК весьма вероятным [21]. Эти изменения и позже развивающиеся аневризмы коронарных артерий (АКА) - почти патогномоничный признак СК, поскольку аневризмы артерий, не связанные с СК, встречаются у детей нечасто (в аорте при ее коарктации, внутричерепных сосудах при синдроме Марфана, а также при бактериальных эмболах артерий, узелковом полиартериите или аортоартериите, имеющих иную клиническую картину).

Необычно начало СК с картины заглоточного абсцесса (лихорадка, болезненность при поворотах головы, тризм) с гипоэхогенным (20-30 ед Н) линзообразным, не накапливающим контраст скоплением в заглоточной области на КТ; отсутствие гноя при вскрытии припухлости на задней стенке глотки и сохранение температуры несмотря на антибактериальную терапию, легкий склерит и эффект от введения 2 г/кг ВВИГ а также шелушение кожи ладонной поверхности пальцев позволяет подтвердить диагноз СК [22].

2. Диагностика

***Критерии постановки диагноза синдрома Кавасаки [13,23]:***

1. *Лихорадка, часто до 40 С˚ и выше, длительностью минимум 5 дней и наличие хотя бы четырех из приведенных ниже пяти признаков:*
2. *Изменения слизистых, особенно ротовой полости и дыхательных путей, сухие, в трещинах губы; «земляничный» /малиновый язык, гиперемия губ и ротоглотки.*
3. *Изменения кожи кистей, стоп, (в том числе плотный отек, покраснение ладоней и подошв, часто – яркая эритема над мелкими суставами кистей и стоп) в ранней фазе, а также генерализованное или локализованное шелушение в паховых областях и на подушечках пальцев рук и ног на 14-21-й день от начала заболевания.*
4. *Изменение со стороны глаз, прежде всего двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, без слезотечения и изъязвления роговицы; при осмотре в проходящем свете может быть выявлен передний увеит.*
5. *Увеличение размеров лимфоузлов (в 50% случаев), особенно шейных, чаще возникает одиночный болезненный узел диаметром более 1,5 см.*
6. *Сыпь, которая**появляется в первые несколько дней болезни и угасает через неделю; сыпь чаще диффузная, полиморфная - макулопапулезная, уртикарная, скарлатиноподобная или даже кореподобная без везикул или корочек.*
* *Синдром Кавасаки встречается значительно чаще, чем распознается*
* *При лихорадке более 5 дней следует подумать об этом диагнозе*

*Кроме вышеуказанных симптомов, рекомендуется также при наличии следующих симптомов и признаков рассмотреть вероятность синдрома Кавасаки у ребенка [24]:*

*1. Сердечно-сосудистая система: аускультация (сердечный шум, ритм галопа,), изменения на ЭКГ (удлинение интервалов PR/QT аномальная Q волна, низкий вольтаж комплекса QRS, изменения сегмента ST и T-зубца, аритмии), кардиомегалия по данным обзорной рентгенограммы органов грудной клетки, ЭхоКГ (жидкость в полости перикарда, аневризмы коронарных сосудов), аневризмы периферических артерий (например, аксиллярной), загрудинные боли (стенокардия) или инфаркт миокарда*

*2. Желудочно-кишечный тракт: диарея, рвота, боль в животе, водянка желчного пузыря, паралитический илеус, легкая желтушность кожи, небольшое кратковременное повышение сывороточных трансаминаз.*

*3. Кровь: лейкоцитоз со сдвигом влево, тромбоцитоз (до 1-1,2 млн), ускорение СОЭ, повышение СРБ, гипоальбуминемия, повышение уровня α2-глобулина, небольшое повышение количества эритроцитов и уровня гемоглобина*

*4. Моча: протеинурия, стерильная лейкоцитурия*

*5. Кожа: гиперемия и появление корки на месте введения БЦЖ вакцины мелкие пустулы, поперечные борозды на ногтях пальцев рук.*

*6. Органы дыхания: кашель, ринорея, затемнения легочных полей на обзорной ренгенограмме органов грудной клетки*

*7. Суставы: боль, отек*

*8. Неврологические: плеоцитоз в цереброспинальной жидкости (с преобладанием мононуклеаров с нормальным уровнем белка и углеводов), судороги, потеря сознания, паралич лицевого нерва, паралич конечностей*

*Следует подчеркнуть важность выявления склерита для предположения о СК при скудности или необычности другой симптоматики. Обнаружение на УЗИ расширения или, хотя бы, изменений стенок коронарных артерий, позволяет подтвердить диагноз СК при наличии лишь 2 признаков из 6.*

2.1 Жалобы и анамнез

*Самый существенный признак СК – стойкая лихорадка, которая начинается, как правило, внезапно, достигая 40˚С и выше, резистентная к жаропонижающим препаратам. Ее «диагностический минимум» - 5 дней, но обычно она держится намного дольше, иногда на протяжении месяца. На фоне лихорадки в течение первых 10 дней обычно появляются симптомы, относящиеся к основным критериям диагностики заболевания (типичные признаки СК): сыпь, сухие в трещинах гиперемированные губы, гиперемия и инъецированность склер, плотный отек и покраснение ладоней и подошв.*

*Характерный клинический признак для детей раннего возраста - покраснение и уплотнение места инъекции БЦЖ (этот признак не был внесен в список обязательных, т.к. в США нет массовой вакцинации БЦЖ).*

*В подострой стадии – шелушение кожи на кончиках пальцев рук и ног.*

*Следует тщательно провести расспрос родителей (законных представителей) с целью выявления анамнестических данных о типичных и/или вероятных проявлениях СК.*

2.2 Физикальное обследование

*Необходимо проведение стандартного осмотра ребенка. Обязательно обратить внимание на типичные признаки СК.*

*Клинически может выявляться тахикардия, аритмия (вследствие вовлечения в процесс проводящей системы сердца, вплоть до развития угрожающих жизни аритмий), выслушиваться шумы в сердце вследствие поражения клапанного аппарата (митральная, аортальная, трикуспидальная недостаточность, как правило, обратимые без формирования клапанных пороков), возможно развитие сердечной недостаточности.*

*Одна из проблем диагностики заключается в том, что проявления СК возникают последовательно, вследствие чего, ранние проявления, например, сыпь, может быть не зафиксирована врачом. А наиболее часто обнаруживаемый признак - шелушение кожи на ладонях и стопах, выявляется в более поздней, подострой стадии, когда уже могут иметь место осложнения со стороны сердца.*

2.3 Лабораторная диагностика

* Рекомендовано проведение следующих лабораторных тестов (Американская Ассоциация Кардиологов (American Heart Association - AHA) и Американская Академия Педиатрии (American Academy of Pediatrics - AAP)), особенно у пациентов с вероятным неполным синдромом Кавасаки [23,25]:
* С-реактивный белок
* Общий анализ крови с оценкой СОЭ и лейкоцитарной формулой
* Общий анализ мочи (средняя порция)
* Уровень сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ>50 ЕД/л)
* Уровень сывороточного альбумина

**(Сила рекомендации 1; уровень доказательств С)**

**Комментарий:** *Лабораторные признаки, свидетельствующие в пользу СК:*

* *Повышение СРБ ≥3 мг/дл или СОЭ ≥40 мм/ч)*
* *Лейкоцитоз ≥15,000/мкл*
* *Нормохромная нормоцитарная анемия*
* *Уровень тромбоцитов в общем анализе крови ≥450,000/мкл после 7 дня заболевания*
* *Стерильная лейкоцитурия (≥10 лейкоцитов в поле зрения)*
* *Уровень сывороточного альбумина ≤3 г/дл*

*Для СК типичен лейкоцитоз (более 15-20х109/л) с нейтрофилезом. На 2-й неделе может быть выявлена гипохромная анемия и нарастающий тромбоцитоз (более 1000х109/л), СОЭ обычно повышена. Тромбоцитоз сопровождается гиперкоагуляцией, угрожающей тромбозом.*

*У части детей повышается уровень С-реактивного белка (СРБ), выявляется стерильная лейкоцитурия и протеинурия, но ни один из этих тестов не патогномоничен. Лабораторные параметры возвращаются к норме через 6-8 недель. Несколько отличаются данные о прокальцитонине (ПКТ): его уровень в первые дни болезни высокий (3 и более нг/мл), но быстро, уже ко 2-й недели болезни нормализуется.*

* Рекомендуется также исследование *коагулограммы* [10, 23, 25].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств С)

* При неясности диагноза рекомендовано провести:
* посевы крови,
* мочи,
* мазки из зева (и/или экспресс-тест) на β- гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*),
* определить антистрептолизин О (АСЛО),
* ПКТ,
* аутоантитела к нейтрофилам [6].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств С)

2.4 Инструментальная диагностика

* Пациентам с неясной фебрильной лихорадкой ≥ 5 дней рекомендовано провести Эхо-КГ с оценкой состояния коронарных сосудов [10,25].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств С)

**Комментарий:** *при СК обычно визуализируются: жидкость в полости перикарда, аневризмы и дилатация коронарных сосудов, утолщение стенок коронарных артерий, неровные контуры, тромбоз коронарных артерий с развитием в последующем инфаркта миокарда. При тромбозе коронарных артерий отмечаются: нарушение глобальной и локальной систолической функции желудочков сердца вследствие ишемии миокарда, снижение насосной функции сердца и других параметров гемодинамики, приводящих к развитию недостаточности кровообращения.*

* Пациентам с подозрением на СК рекомендовано проведение электрокардиограммы (ЭКГ) [23,25,10].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств С)

**Комментарий:** *изменения на ЭКГ: в острой фазе сводятся к увеличению интервала PR, снижению вольтажа комплекса QRS, уплощению зубца T, изменениям сегмента ST. Ишемические изменения возникают позже, в подострой фазе, в результате тромбоза аневризм коронарных артерий.*

* По показаниям (подозрение на инфаркт миокарда или ишемию миокарда) рекомендовано проводить исследования уровней:
* Креатинкиназы;
* Миокардиальной фракции креатинкиназы;
* Миокардиального тропонина T и I [15,14].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств В)

2.5 Дифференциальная диагностика

*Проявления, сходные с СК, имеет ряд заболеваний, сопровождающихся экзантемой и изменениями суставов. Это синдромы токсического шока и «ошпаренной кожи», ювенильный ревматоидный артрит, синдром Стивенса-Джонсона, а также ряд экзантемных инфекций.*

* *Шелушение кожи при кори на кистях и на стопах не наблюдается.*
* *Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр в 10-15% случаев сопровождается макуло-папулезной сыпью, но лихорадка при нем держится обычно менее недели, да и лабораторные данные помогают отличить это состояние от СК.*
* *Аденовирусная инфекция отличается выраженными проявлениями назофарингита, лихорадкой длительностью около 5 дней, при этом, такой симптом как «малиновый язык» не характерен.*
* *При скарлатине не встречается инъекция конъюнктив.*
* *Синдром Стивенса-Джонсона (возможный возбудитель - Mycoplasma pneumoniae) отличается от СК наличием последовательно трансформирующихся высыпаний: макулы – папулы – везикулы и буллы, уртикарные элементы или сливная эритема с изъязвлениями и некрозом.*
* *Системный ювенильный идиопатический артрит может дебютировать длительной (2 недели и более) гектической лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией и пятнистой розовой летучей сыпью в отсутствие артрита. О нем, как и об узелковом полиартериите, следует думать у больных с подозрением на СК, которым проведено лечение адекватной дозой ВВИГ без эффекта.*

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

* Рекомендовано применение инфузии внутривенного иммуноглобулина человека нормальногож,вк на фоне антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотойж,вк как основного метода лечения СК. Лечению подлежат как манифестные, так и «неполные» случаи, поскольку последние, по ряду наблюдений, чаще приводят к изменениям коронарных артерий [25].

 (Сила рекомендации [1; уровень доказательств A](http://www.uptodate.com/contents/grade/1?title=Grade%201A&topicKey=ALLRG/6423))

**Комментарий:** *Эффект ВВИГ проявляется в снижении температуры в течение 48-72 ч и профилактике развития аномалий коронарных артерий. Если лихорадка купирована, больному оставляют поддерживающую дозу ацетилсалициловой кислоты и повторяют Эхо-КГ на 2-й и на 6-й неделе болезни.*

*проведенные исследования свидетельствуют о том, что поражение коронарных артерий зависит от дозы ВВИГ и не зависит от дозы ацетилсалициловой кислоты [15].*

*Ряд пациентов могут быть резистентны к терапии ВВИГ, что обусловлено, как правило, их генетическими особенностями [28].*

*Вероятность резистентности к ВВИГ (16,6% пациентов) [14] возможна у детей при наличии следующих факторов:*

* *Возраст младше 1 года;*
* *Ранняя диагностика с началом терапии с 4 дня болезни или ранее;*
* *Значительное повышение СРБ (≥8-10 мг/дл);*
* *Повышенный уровень АЛТ и АСТ;*
* *Уровень тромбоцитов в общем анализе крови ≤300 000/мм3;*
* *Палочкоядерный сдвиг;*
* *Снижение уровня натрия в сыворотке крови ≤133 ммоль/л и низкий уровень сывороточного альбумина.*
* Внутривенный иммуноглобулин рекомендовано вводить путем длительной (8-24 ч) инфузии в дозе 2 г/кг массы тела сразу после установления диагноза, желательно в течение первых 7-10 дней заболевания (наиболее оптимальный период для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений) [10,15,14,22,25,26,27].

(Сила рекомендации [1; уровень доказательств A](http://www.uptodate.com/contents/grade/1?title=Grade%201A&topicKey=ALLRG/6423))

* Если пациент с СК в силу каких-либо причин не получил терапию ВВИГ в первые дни болезни, рекомендовано незамедлительно провести инфузию внутривенного иммуноглобулина в дозе 2 г/кг массы тела сразу после подтверждения диагноза[10,15,14,22,26,27].

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств B)

* В случае, если пациент не отвечает на стартовую терапию ВВИГ падением температуры в течение 48 часов или произошло обострение в течение 2 недель - введение ВВИГ рекомендуется повторить в той же дозе [26].

(Сила рекомендации [2; уровень доказательств B](http://www.uptodate.com/contents/grade/1?title=Grade%201A&topicKey=ALLRG/6423))

* Не рекомендовано проводить терапию антибактериальными препаратами, так как она не эффективна при лечении синдрома Кавасаки.

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств B)

* Ацетилсалициловую кислоту (*код АТХ:* *B01AC06)* рекомендованоиспользовать при СК как противовоспалительное (в больших дозах), так и антиагрегантное (в малых дозах) средство [10,15,14,22,25,26,27].

(Сила рекомендации [2; уровень доказательств](http://www.uptodate.com/contents/grade/1?title=Grade%201A&topicKey=ALLRG/6423) C).

**Комментарий:** *в острой стадии заболевания назначается в дозировке 30-100 мг/кг/сут в 4 приема (в разных странах приняты разные дозировки: в Японии 30-50мг/кг/сут, в США – более высокие дозы: 80-100 мг/кг/сут). После прекращения лихорадки (в большинстве случаев после введения ВВИГ) через 48-72 ч дозу снижают до 3-5 мг/кг/сут в один прием и продолжают до нормализации уровня маркеров острого воспаления и числа тромбоцитов, если в течение 6-8 недель от начала заболевания при ЭхоКГ не было выявлено аневризм коронарных артерий. При выявлении аневризм <8 мм**без тромбоза продолжают прием пока изменения не купируются при повторных Эхо-КГ и ЭКГ (контроль каждые 6 месяцев). При аневризмах коронарных артерий ≥ 8мм и/или наличии тромбоза прием препарата в дозе 2-5 мг/кг в день (в комбинации с варфарином, код АТХ B01AA03, под контролем международного нормализованного отношения - МНО) продолжают пожизненно* [14,15].

* Блокаторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа). Поскольку во время острой стадии СК происходит активация Т-клеток с продукцией ФНО-альфа, ответственной за появление классических симптомов системной воспалительной реакции, в стартовой терапии может быть рекомендовано рассмотреть назначение блокаторов ФНО-альфа, которые назначаются вместе или даже вместо ВВИГ как препараты первой линии [29,30].

(Сила рекомендации [2; уровень доказательств](http://www.uptodate.com/contents/grade/1?title=Grade%201A&topicKey=ALLRG/6423) C).

**Комментарий:** *Имеются публикации нескольких случаев эффективного применения инфликсимаба*ж,вк *(Применение препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законного представителя и ребенка в возрасте старше 14 лет) при резистентности к традиционной терапии ВВИГ [29,30].*

 *При рефрактерности к ВВИГ описан эффект циклоспорина (Применение препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законного представителя и ребенка в возрасте старше 14 лет), метотрексата, циклофосфамида, плазмафереза [31,32,27,33].*

* Не рекомендовано широкое применение глюкокортикостероидов (ГКС)в дополнение к ВВИГ хотя в отдельных работах указывается на некоторое снижение частоты развития аневризм при комбинированной терапии [10,27,33].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств B).

* Рекомендовано рассмотреть вопрос о возможном назначении ГКС у пациентов, не отвечающих на повторное введение ВВИГ [10,27,33].

 (Сила рекомендации 2; уровень доказательств С).

**Комментарий:** *наиболее часто вводят внутривенно метилпреднизолон*ж,вк *в дозе 30 мг/кг в течение 40 мин 1 раз в день в течение 2-3 сут. Есть схема пульс-терапии метилпреднизолоном (код АТХ H02AB04) по 600 мг/м2 два раза в день в течение 3 дней или прием преднизолона*ж,вк *(код АТХ H02AB06) в течение 6 недель в дозе 2 мг/кг/сут [10,27,33].*

* Для профилактики тромбозов по показаниям рекомендовано применение следующих препаратов (табл.2) [адаптировано из 15].

**Таблица 2** - Препараты для профилактики тромбоза.

|  |  |
| --- | --- |
| Ацетилсалициловая кислотаж,вк | В острой стадии 30-100 мг/кг в 4 приема; через 48-72 ч. После прекращения лихорадки 3-5 мг/кг/сут. |
| Варфаринж,вк | 0,05-0,12 мг/кг (в США – 0,05-0,035 мг/кг) под контролем МНО (1,6-2,5) |
| Нефракционированный гепарин (гепарин натрияж,вк) в/в | Доза насыщения 50 ед/кг. Поддерживающая доза – 20 ед/кг (под контролем АЧТВ: 60-85 сек. – в 1,5-2 раза выше первоначального уровня) |
| Низкомолекулярный гепарин п/к(в острой ситуации с клиникой ишемии миокарда- возможно в/в введение) | Например, эноксапаринж,вкДети <1 года:Лечение – 3 мг/кг/сут., в 2 приема с интервалом 12 часовПрофилактика – 1,5 мг/кг/сут.Дети >1 года и подростки:Лечение – 2 мг/кг/сут. В 2 приема с интервалом 12 часовПрофилактическая доза – 1 мг/кг/сут. |
| Клопидогрелж,вк | 1. мг/кг/сут в один прием
 |

* Рекомендовано проведение тромболитической терапии при окклюзии аневризм коронарных артерий при СК для:
* Лизиса тромбов в коронарных артериях у пациентов с инфарктом миокарда (в течение первых 12 часов);
* Лизиса тромбов коронарных артерий, возникших вследствие СК.

 (Сила рекомендации 1; уровень доказательств В)

* Рекомендовано использование препаратов: урокиназа (Применение препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законного представителя и ребенка в возрасте старше 14 лет), алтеплазаж,вк в/в [14,15]:

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств С)

3.2 Хирургическое лечение

* Рекомендовано рассмотреть возможность проведенияАорто-коронарного шунтирования (АКШ) у пациентов с тяжелой окклюзией основных ветвей коронарных артерий, особенно в центральной части, или при постепенно прогрессирующих нарушениях с доказанной ишемией миокарда и снижении жизнеспособности миокарда в пораженной области [14].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств С).

**Комментарий:** *жизнеспособность миокарда следует оценить комплексно с учетом наличия/отсутствия симптомов стенокардии, данных ЭКГ с физической нагрузкой, сцинтиграфии миокарда с таллием, двухмерной Эхо-КГ, вентрикулографии левого желудочка (локальная подвижность стенки миокарда) и др.*

* Рекоменовано проведение консультации кардиохирурга (на основании изменений, выявленных при коронарной ангиографии) при:
* тяжелых окклюзиях в левой главной коронарной артерии;
* тяжелых окклюзиях в нескольких сосудах (2 или 3 сосуда);
* тяжелых окклюзиях в проксимальной части передней нисходящей ветви передней венечной артерии;
* утрате коллатералей [14].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств С).

**Комментарий***: При выборе стратегии терапии следует также учесть следующие состояния:*

* *если у пациента второй или третий инфаркт миокарда вследствие наличия хронически существующих инфарктных очагов: в такой ситуации хирургическое вмешательство может быть показано, например, для лечения поражений, ограниченных правой коронарной артерией.*
* *поражения, ассоциированные с реканализацией окклюзированной коронарной артерии или формированием коллатеральных сосудов. В этой ситуации подход к хирургическому вмешательству должен быть крайне осторожным. Хирургическое вмешательство проводится только пациентам с тяжелой ишемией миокарда.*
* *необходимость АКШ должна быть особенно тщательно взвешена у маленьких детей, в связи с долгосрочностью функционирования шунта. Маленьких детей, состояние которых удается контролировать с помощью медикаментозной терапии, следует вести консервативно. При этом необходимо обеспечить им адекватное наблюдение с периодическим проведением коронароангиографии. Такая тактика предпринимается с целью максимально отложить проведение АКШ для того, чтобы ребенок мог подрасти. Тем не менее, пациентам с тяжелыми изменениями проводится хирургическое вмешательство даже в возрасте 1-2 лет.*
* *результаты тестирования функции левого желудочка. Желательно, чтобы пациенты с сохранной функцией левого желудочка лечились хирургическим способом, хотя пациенты с локальной гипокинезией миокарда также могут подвергаться хирургическому лечению. У пациентов с выраженной диффузной гипокинезией обязательно определяется состояние коронарных артерий. В редких случаях может быть показана трансплантация сердца.*
* Пациентам с тяжелой митральной недостаточностью, резистентной к медикаментозной терапии, рекомендованы вальвулопластика и замена клапанов[14].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств С).

* В редких случаях СК может осложняться тампонадой сердца, аневризмой левого желудочка или окклюзионными нарушениями. В таких ситуациях рекомендовано применение соответствующих типов хирургических вмешательств[14].

(Сила рекомендации 1; уровень доказательств С).

4. Реабилитация

Должна быть направлена на поддержание сердечной функции и улучшение качества жизни пациентов.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

*Специфической профилактики не существует.*

*Профилактикой сердечно-сосудистых нарушений у большинства пациентов является раннее установление диагноза и своевременное проведение терапии ВВИГ.*

5.2 Ведение детей

*Ребенок после перенесенного СК должен наблюдаться детским кардиологом. В настоящее время нет четкого консенсуса о длительности диспансерного наблюдения, Однако, большинство специалистов признают, что перенесшие СК, имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе, формирование стенозов и их прогрессирования в течение жизни.*

*Эхо-КГ должна проводиться регулярно, каждые 6 мес, до стойкого исчезновения коронарных аневризм. Детям со сформированными стойкими аневризмами пожизненно каждые 6 мес проводят Эхо-КГ и ЭКГ. По показаниям проводят коронарографию и тест с физической нагрузкой.*

*В связи с тем, что СК может быть одним из факторов риска развития атеросклероза, пациентам следует разъяснить необходимость ведения соответствующего образа жизни (диета с ограничением тугоплавких жиров и «быстрых» углеводов, контроль массы тела, отказ от курения и т.д.) [14].*

5.3 Особенности вакцинации

* Вакцинация убитыми вакцинами рекомендовано проводить всем пациентам только после купирования острых проявлений СК; живые вирусные вакцины (против кори, эпидемического паротита, краснухи, полиомиелита и ветряной оспы) можно вводить не ранее, чем через 3-6 мес после введения иммуноглобулина [27,33].

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств C)

* Пациентов, длительно получающих ацетилсалициловую кислоту в возрасте старше 6 мес рекомендовано прививать только инактивированной вакциной против гриппа в связи с опасностью развития синдрома Рея на фоне заболевания гриппом, кроме того, рекомендована вакцинация против ветряной оспы в связи с тем, что «дикие» типы *Varicella zoster* также чаще могут служить причиной развития синдрома Рея у этих пациентов. Вакцинацию против гриппа и ветряной оспы следует проводить спустя 3-6 мес после завершения курса ВВИГ [14,34,35].

(Сила рекомендации 2; уровень доказательств C)

5.4 Мониторинг пациентов с СК

* Рекомендовано придерживаться общих принципов наблюдения пациентов с СК [10,15,14,25,27]:
* Всем пациентам с СК рекомендуется проводить Эхо-КГ при диагностике и спустя 6-8 недель после первых проявлений заболевания;
* При отсутствии изменений при диагностическом (первичном) Эхо-КГ рекомендовано дополнительное повторное исследование на 10-14 день;
* У пациентов с выявленными на Эхо-КГ аневризмами и у детей с сохраняющимися лабораторными признаками активности заболевания рекомендуется проводить контрольные исследования Эхо-КГ еженедельно;
* Пациентам с сохраняющимися аневризмами по данным Эхо-КГ рекомендуется длительный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 3-5 мг/кг/сут. Ацетилсалициловая кислота может быть отменена при исчезновении аневризмы;
* Пациентам с жалобами на боль или дискомфорт в загрудинной области и/или сердцебиения, а также всем пациентам со стенозами и гигантскими аневризмами артерий рекомендуется проводить суточное (Холтеровское) мониторирование ЭКГ для исключения аритмий и ишемических нарушений.
* В зависимости от размера аневризмы по данным Эхо-КГ, в дальнейшем контрольные исследования сердца и коронарных сосудов рекомендуется проводить каждые 6-12 мес.
* Принципы ведения пациентов с СК в зависимости от фазы и тяжести заболевания представлены в Приложении Г1.

(Сила рекомендаций 1; уровень доказательств C)

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

6.1 Осложнения

Помимо поражений коронарных артерий и их тромбоза с инфарктом миокарда и нарушений ритма сердца, при СК наблюдаются с разной частотой водянка желчного пузыря, гепатит, панкреатит, миозит, перикардит и миокардит, нейросенсорная глухота. Образование аневризм может вести к периферической гангрене.

6.2 Исходы и прогноз

Прогностически неблагоприятным является сохранение лихорадки более 16 суток, рецидив после 2 суток нормальной температуры, кардиомегалия, нарушения сердечного ритма (кроме атриовентрикулярной блокады 1-й степени). Хуже прогноз у мальчиков и детей обоих полов в возрасте младше 1 года. Тромбоцитопения, низкие гематокрит и уровень альбумина в дебюте заболевания – так же неблагоприятные признаки [10].

Прогноз СК при лечении благоприятный, летальность – менее 1%, рецидивы наблюдаются редко (1-3%), чаще в течение года после первого эпизода и у детей с сердечной патологией. Основная опасность связана с коронарными аневризмами – тромбоз аневризм, особенно гигантских, чреват инфарктом миокарда, также инфаркт может развиться вследствие прогрессирования стеноза коронарных артерий.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

|  |  |
| --- | --- |
| **Вид медицинской помощи** | специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь |
| **Возрастная группа** | дети |
| **Условия оказания медицинской помощи** | стационарно, в дневном стационаре |
| **Форма оказания медицинской помощи** | неотложная, плановая |

Таблица 2 - Критерии качества оценки медицинской помощи

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Критерии качества** | **Сила рекомендаций** | **Уровень убедительности рекомендаций** |
| 1 | Проведена терапия внутривенным иммуноглобулином человека нормальным  | 1 | A |
| 2 | Выполнена эхокардиография  | 1 | C |
| 3 | Выполнена электрокардиография  | 1 | C |

Список литературы

1. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a "new" virus associated with Kawasaki disease. J Infect Dis 2011;203:1021-30.
2. Burgner D, Davila S, Breunis WB, et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease. PLoS Genet 2009;5(1):e1000319.
3. Khor CC, Davila S, Shimizu C, et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. J Med Genet 2011;48(7):467-472.
4. Mamtani M, Matsubara T, Shimizu C, et al. Association of CCR2-CCR5 haplotypes and CCL3L1 copy number with Kawasaki Disease, coronary artery lesions, and IVIG responses in Japanese children. PLoS ONE 2010;7;5(7):e11458.
5. Onouchi Y. Susceptibility genes for Kawasaki disease. Nihon Rinsho. Sep 2014;72(9):1554-1560.
6. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2007-2008 nationwide survey. J Epidemiol 2010;20:302-307
7. <http://www.cdc.gov/kawasaki/>
8. Huang WC, Huang LM, Chang IS, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. Pediatrics 2009; 123(3):e401-405
9. Harnden A, Mayon-White R, Perera R, et al. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. Pediatr Infect Dis J 2009; 28(1):21-24.
10. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Лихорадочные синдромы у детей. рекомендации по диагностике и лечению. М. Союз педиатров России;2011: 208с.
11. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (синдром Кавасаки). Диагностика и лечение. ВИДАР, М. 2008. 140 с.
12. Брегель ЛВ, Субботин ВМ, Солдатова ТА, Л.В., Белозеров Ю.М., Бойко Т.В., Голенецкая Е.С. Эпидемиологические особенности болезни Кавасаки в Иркутской области. Результаты многолетних наблюдений. Педиатрия 2011; т.90;№5:49-53
13. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, Kawasaki T, Lindsley C, Petty RE, Prieur AM, Ravelli A, Woo P. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis. 2006 Jul;65(7):936-941
14. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013) Digest version. JCS Joint Working Group Circ J. 2014;78(10):2521-62
15. Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г., Брегель Л.В., Субботин В.М., Бернс Д. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки. Клинические рекомендации. Всероссийская общественная организация Ассоциация детских кардиологов России. М. 2011:57с. (доступно по ссылке: <http://www.cardio-rus.ru/doc/kawasaki.pdf>)
16. Baker A.L.; Lu M.; Minich L .L. et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. J Pediatr. 2009; 154(4):592-595
17. Valentini P; Ausili E; Schiavino A et al. Acute cholestasis: atypical onset of Kawasaki disease.Dig Liver Dis. 2008; 40(7):582-4
18. Zulian F; Falcini F; Zancan L. et al. Acute surgical abdomen as presenting manifestation of Kawasaki disease. J Pediatr. 2003; 142(6):731-5
19. Kato H1, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, Kazue T, Eto G, Yamakawa R. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. Circulation. 1996;15;94(6):1379-1385.
20. Rowley AH, Gonzalez CF, Giding SS,et al. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement. J Pediatr 1987;110 :409-13
21. Papadodima SA; Sakelliadis EI; Goutas ND; et al. Atypical kawasaki disease presenting with symptoms from the genitourinary system: an autopsy report. J. Trop Pediatr. 2009; 55(1):55-7
22. Sasaki T(1), Miyata R, Hatai Y. et al. Hounsfield unit values of retropharyngeal abscess-like lesions seen in Kawasaki disease. Acta Otolaryngol. 2014;134(4):437-40.
23. American Heart Association, Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. Am J Dis Child 1990; 144:1218-9
24. Ritei Uehara, Yosikazu Nakamura, Hirochi Yanagawa Epidemiology of Kawasaki disease in Japan JMAJ 2005 48(4):183-193
25. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Pediatrics 2004;114: 1708-1733.
26. Ogata S.. BandoY., Kimura S. et al. The strategy of additional immune globulin and steroid pulse therapy. J. Cardiol. 2009; 53: 15-19.
27. <http://www.uptodate.com>
28. Taniuchi S, Masuda M, Teraguchi M, Ikemoto Y, Komiyama Y, Takahashi H, et al. Polymorphism of Fc gamma RIIa may affect the efficacy of gamma-globulin therapy in Kawasaki disease. J Clin Immunol. Jul 2005;25(4):309-13
29. Burns JC, Best BM, Mejias A, et al. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. J Pediatr. 2008;153(6):833-8.
30. Accomando S, Liotta A, Maggio MC et al. Infliximab administration effective in the treatment of refractory Kawasaki disease. Pediatr Allergy Immunol. 2010; 21(7):1091
31. Suzuki H, Terai M, Hamada H, et al. Cyclosporin A treatment for kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. Pediatr Infect Dis J 2011; 30(10):871-6.
32. Tremoulet AH, Pancoast P, Franco A, et al. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. J Pediatr. 2012 Sep;161(3):506-512
33. D Eleftheriou, M Levin, D Shingadia, R Tulloh, NJ Klein, PA Brogan Management of Kawasaki disease. Arch Dis Child. 2014 Jan; 99(1): 74–83.
34. Kawasaki syndrome. In: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed, Pickering LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2009. p.413
35. Linnemann CC Jr, Shea L, Partin JC, et al. Reye's syndrome: epidemiologic and viral studies, 1963-1974. Am J Epidemiol 1975; 101:517.

Приложение А1. Состав рабочей группы

**Баранов А.А.** акад. РАН, д.м.н., профессор, Председатель Исполкома Союза педиатров России.

**Намазова-Баранова Л.С.,** акад. РАН, д.м.н., профессор, заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.

**Таточенко В.К.,** профессор., д.м.н., член Союза педиатров России

**Басаргина Е.Н.,** профессор., д.м.н.,член Союза педиатров России

**Бакрадзе М.Д.,** д.м.н., член Союза педиатров России

**Полякова А.С.,** к.м.н., член Союза педиатров России

**Федорова Н.В.,** к.м.н., член Союза педиатров России

**Вишнёва Е.А.,** к.м.н., член Союза педиатров России

**Селимзянова Л.Р.,** к.м.н., член Союза педиатров России

**Вашакмадзе Н.Д.,** к.м.н., член Союза педиатров России

**Ревуненков Г.В.,** к.м.н., член Союза педиатров России

**Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.**

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи педиатры
2. Врачи общей семейной практики (семейная медицина)
3. Детские кардиологи
4. Кардиохирурги
5. Ревматологи
6. Студенты медицинских ВУЗов, интерны, ординаторы;

При разработке клинические рекомендации соблюдались принципы, являющиеся залогом высококачественных и надежных клинических рекомендаций.

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств**

Поиск в электронных базах данных.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств**

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств**

Консенсус экспертов.

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица П1 - Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Степень достоверности рекомендаций** | Соотношение риска и преимуществ | Методологическое качество имеющихся доказательств | Пояснения по применению рекомендаций |
| **1А****Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества**  | Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот | Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска. | Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений |
| **1В****Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества** | Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот | Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее. | Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев  |
| **1С****Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества** | Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот | Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная. | Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества |
| **2А****Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества** | Польза сопоставима с возможными рисками и затратами | Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска. | Слабая рекомендация.Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений. |
| **2В****Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества** | Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность. | Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее. | Слабая рекомендация.Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором. |
| **2С****Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества** | Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями. | Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная. | Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени. |

**Методы, использованные для анализа доказательств**:

* Обзоры опубликованных мета-анализов;
* Систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Описание методов, использованных для анализа доказательств**

С целью исключения влияния субъективного фактора и минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций**

Консенсус экспертов.

**Метод валидации рекомендаций**

- Внешняя экспертная оценка

- Внутренняя экспертная оценка

**Описание метода валидации рекомендаций**

Представленные рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, установившими, что доказательства, лежащие в основе настоящих рекомендаций, доступны для понимания.

С настоящими рекомендациями ознакомлены педиатры, которые указали на доходчивость изложения и их важность, как рабочего инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы и, в случае необходимости, вносились поправки в клинические рекомендации.

**Экономический анализ**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Консультация и экспертная оценка**

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для обсуждения в предварительной версии на совещании рабочей группы, Исполкома СПР и членов профильной комиссии в феврале 2015 года.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Рабочая группа**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

**Приложение А3. Связанные документы**

**Порядки оказания медицинской помощи:** Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"

**Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**

Пациент с симптомами болезни (синдрома) Кавасаки

Диагностика

Диагноз подтвержден?

Консультация специалиста

 **НЕТ**

 **ДА**

Лечение в стационаре

Терапия эффективна?

Коррекция терапии

 **НЕТ**

 **ДА**

Динамическое наблюдение и лечение

Имеются показания к госпитализации?

 **ДА** **НЕТ**

Приложение В. Информация для пациентов

**Болезнь (синдром Кавасаки)** остро протекающее заболевание, при котором поражаются средние и мелкие артерии (артериит), развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Иногда в процесс могут вовлекаться аорта и другие крупные артерии. Наиболее часто синдром Кавасаки встречается у детей грудного и раннего возраста.

Яркими проявлениями болезни являются стойкое повышение температуры тела до высоких значений (вплоть до 40°), как правило, не менее 5 дней (возможно до 1 месяца). На фоне лихорадки в течение первых 10 дней обычно появляются следующие признаки: сыпь, сухие в трещинах ярко-красные губы, яркий «малиновый» язык, покраснение склер глаз с ярко выраженной сосудистой сетью, плотный отек и покраснение ладоней и подошв стоп, сменяющиеся впоследствии шелушением кожи.

У детей раннего возраста (до 3 лет) можно заметить **покраснение и уплотнение места инъекции БЦЖ.**

**Основной опасностью болезни Кавасаки являются осложнения: формирование необратимых изменений в сосудах: расширение (аневризмы) или сужение (стенозы), особенно** коронарных артерий, что может приводить к сердечно-сосудистым осложнениям, вплоть до инфаркта миокарда в детском возрасте. Таким образом, болезнь Кавасаки - одна из причин приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний.

Факторы, вызывающие болезнь Кавасаки до настоящего времени точно не установлены, предполагается возможное сочетание генетической предрасположенности и воздействия некоторых вирусов. При этом заразиться болезнью Кавасаки от другого человека считается невозможным.

Как диагностируется болезнь Кавасаки? Предположить это заболевание в типичных случаях несложно при наличии характерных проявлений. В связи с тем, что проявления болезни протекают последовательно, и на момент осмотра врачом некоторые признаки уже могут исчезнуть, всегда обращайте внимание на вышеперечисленные изменения кожи и слизистых оболочек, запомните их и обязательно сообщите о них педиатру.

Доктор может назначить общий анализ крови, общий анализ мочи и ультразвуковое исследование сердца.

Лечение: как правило, дети с болезнью Кавасаки в острой и/или подострой стадии нуждаются в госпитализации. Большинству пациентов с болезнью Кавасаки назначается внутривенный иммуноглобулин и ацетилсалициловая кислота, в индивидуально подобранных дозах. Данные препараты могут предотвратить у многих детей осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. При их неэффективности врач рассмотрит возможность назначения других групп лекарственных средств.

Перенесенная болезнь Кавасаки не является противопоказанием для проведения вакцинации. Особенно актуальными прививками для детей, принимающих ацетилсалициловую кислоту, являются вакцины от гриппа и ветряной оспы. Решение о том, когда целесообразно прививать ребенка принимает врач.

После перенесенной болезни Кавасаки пациент должен наблюдаться у детского кардиолога, очень важно соблюдать назначенные доктором режим, диету, лечение, а также диагностические процедуры.

Приложение Г1. Оценка рисков и рекомендации по длительному ведению детей с СК

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тяжесть** | **Патофизиология** | **Диагностические мероприятия в зависимости от клинического течения болезни** | **Лечение** | **Физическая активность, образ жизни** |
| I (нет изменений в коронарных артериях на любых этапах болезни) | В настоящее время не доказано, является или нет СК без изменений со стороны коронарных артерий фактором риска развития атеросклероза | Оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, консультация на протяжении 5 лет. Обследование на 30 день, 60 день, на 6-й мес., через 1 год и через 5 лет после появления болезни (ЭКГ, Эхо-КГ, по необходимости – рентгенография органов грудной клетки. Рекомендуется проведение ЭКГ с физической нагрузкой при последнем обследовании) | Не назначается после разрешения острой фазы (через 6-8 недель) | Физическая активность -без ограничений. Возможность занятий в спортивных секциях рассматривается индивидуально.Рекомендации по ведению здорового образа жизни (см. п.5.2) |
| II (транзиторная эктазия коронарных артерий- до 6-8 недели от начала заболевания) | В течение острой фазы развивается гистопатологический васкулит в наружном слое срединной оболочки и распространяется затем на интиму в коронарных артериях. Эхо-КГ выявляет диффузную дилатацию коронарных артерий, но эти изменения исчезают в течение 30 дней после их появления |
| III (Регрессия) | Чаще всего регрессия может наступить в течение 1-2 лет после появления, особенно при наличии аневризм малого и среднего диаметра. В сегментах с регрессией обнаруживаются: снижение коронарной диастолической функции, аномальное функционирование сосудистого эндотелия и значительная гиперплазия интимы. Имеются сообщения о возможности развития острого коронарного синдрома у взрослых с СК в анамнезе с регрессировавшими после острой фазы болезни поражениями артерий.  | Наблюдение и контроль каждые 3 месяца до исчезновения аневризм, далее -ежегодное наблюдение кардиолога с проведением Эхо-КГ и ЭКГ, и, по потребности, рентгенографии органов грудной клетки до 6 лет, далее – те же методы + ЭКГ с физической нагрузкой (как только позволяет возраст ребенка). Пациентам с аневризмами коронарных артерий с большим внутренним диаметром в острой фазе болезни, следует проводить соответствующие визуализационные методы обследования (КТ- или МРТ-ангиография, МРТ-более предпочтительно в связи с отсутствием лучевой нагрузки)\*\*При выявлении ишемии при стресс-тесте – показана коронароангиография | Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (3–5 мг/кг/сут.) по мере необходимости (как минимум до документально подтвержденного исчезновения аневризмы) | Нет ограничений через 8 недель. Не рекомендуется занятия травматичными видами спорта на фоне антиагрегантной терапии. Освобождение от участия в спортивных соревнованиях. Запрещаются занятия в спортивных секциях. Следует проводить ЭКГ с физической нагрузкой как только позволит возраст ребенка (старше 5 лет). |
| Уровень IV (сохраняющиеся аневризмы коронарных артерий) | Аневризмы, сохраняющиеся в периоде реконвалесценции или позднее, рассматриваемые как осложнения СК. Гистопатологически прогрессирование воспаления ведет к повреждению внутренней эластической мембраны, вызывая панангиит. Наружная и внутренняя мембраны фрагментированы и разрушены артериальным давлением с формированием аневризм. Пациент с гигантскими аневризмами должен быть тщательно обследован на предмет ишемии миокарда, так как у таких больных ишемия миокарда может развиваться даже при отсутствии значимых стенотических изменений в артериях. | Осмотр кардиолога 2 раза в год с проведением Эхо-КГ и ЭКГ;Ежегодно - стресс-тест;для визуализации аневризм коронарных артерий – КТ- или МРТ-ангиографияОценка перфузии миокарда.Пациентам, имевшим в острой фазе аневризмы коронарных артерий с большим внутренним диаметром - сцинтиграфия миокарда с нагрузкой каждые 2-5 лет с момента появления ишемии миокарда.Первая ангиография на 6-12 месяце от начала заболевания или позднее по показаниямПовторная ангиография- если неинвазивные тесты, клинические или лабораторные данные предполагают ишемию; дополнительно повторить ангиографию если есть показания  | Длительная терапия ацетилсалициловой кислотой, у пациентов с гигантскими аневризмами или при наличии тромба в коронарной артерии - в комбинации с антикоагулянтами: варфарин (целевое значение МНО 2.0–2.5) или низкомолекулярный гепарин (целевое значение уровня анти-Ха фактора: 0.5–1.0 Ед/мл).Аорто-коронарное шунтирование может быть показано пациентам с гигантскими аневризмами, не сопровождающимися значимыми стенозами при наличии ишемии миокарда. | Исключить контактные и травматичные активные игры. Освобождение от участия в спортивных соревнованиях. Занятия в спортивных секциях запрещены. Пациентам с гигантскими аневризмами повседневная физическая нагрузка должна быть лимитирована.  |
| УровеньVа (стеноз коронарной артерии без признаков ишемии миокарда) | Окклюзия тромбом аневризм коронарных артерий среднего или гигантского размера могут развиваться на относительно ранних стадиях болезни. Может проявиться внезапной смертью пациента, однако у 2/3 пациентов окклюзии асимптоматичны. У пациентов уменьшается ишемия миокарда вследствие реканализации сосуда или коллатерального кровотока после окклюзии. Развитие/прогрессирование регионального стеноза в отдаленном периоде чаще происходит в левой коронарной артерии, чем в правой. Наиболее часто: в проксимальных сегментах в главном стволе левой передней нисходящей артерии. Чем больше аневризма, тем выше риск прогрессирования до стеноза/окклюзии. Стенозы могут развиваться в отдаленном периоде.  | Пожизненное наблюдение кардиолога по индивидуальной схеме (1 раз в 3-6 месяцев). Проводятся: Эхо-КГ и ЭКГ, в том числе, ЭКГ с физической нагрузкой; Соответствующие методы визуализации (Проведение коронароангиографии рекомендуется для выработки тактики терапии; рассмотреть возможность периодической визуализации аневризм коронарных артерий с помощью КТ- или МРТ-ангиографии с целью мониторирования)  | Продолжительная терапия ацетилсалициловой кислотой в низких дозах.Применение нитратов\* для предотвращения приступов ишемии. Лечение сердечной недостаточности: блокаторы кальциевых каналов\*, β-блокаторы\*, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента\*, блокаторы рецептора ангиотензина II\* (см. КР по диагностике и лечению детей с хронической сердечной недостаточностью)  | Исключить контактные и травматичные виды спорта.Освобождение от участия в спортивных соревнованиях. Занятия в спортивных секциях запрещены. Объяснить пациенту важность и необходимость соблюдения режима назначенной терапии, оценить приверженность к лечению, рассказать о симптомах, которые могут у него возникнуть, а также о действиях, которые он должен предпринять в случае развития ишемии.  |
| УровеньV (обструкция коронарной артерии) | См. рекомендации для уровня Vа. Рассмотреть возможность проведения аорто-коронарного шунтирования или баллонной ангиопластики коронарной артерии (перкутанная транслюминальная коронарная ангиопластика (ПТКА)) если по данным ЭКГ с физической нагрузкой или стресс-миокардиосцинтиграфии выявляется ишемия миокарда.  | Повседневная физическая нагрузка должна быть лимитирована. Запрещаются занятия в спортивных секциях. Уровень физической нагрузки выбирается на основании данных тестов с физической нагрузкой и оценки тяжести ишемии миокарда. Разъяснить пациенту важность лекарственной терапии. |

\* Применение препарата у детей off label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации, при наличии подписанного информированного согласия законного представителя и ребенка в возрасте старше 14 лет.

\*\* Эхо-КГ, в том числе, стресс-Эхо-КГ, стресс-миокардиосцинтиграфия, селективная коронароангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, МРТ, МРТ – ангиография, мультиспиральная компьютерная томография.

Приложение Г2. Расшифровка примечаний.

**…ж –** лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

**…вк –** лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)