

## Поражение сердца и коронарных артерий при синдроме Kawasaki

А.А. Леонтьева, О.Г. Ширинская, Г.А. Лыскина, Н.С. Подчерняева

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

### Heart and coronary artery damage related to Kawasaki syndrome

A.A. Leontyeva, O.G. Shirinskaya, G.A. Lyskina, N.S. Podchernyaeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Синдром Kawasaki — острый системный васкулит неизвестной этиологии, которым болеют преимущественно дети первых 5 лет жизни. В настоящее время синдром Kawasaki признан ведущей причиной приобретенных органических заболеваний сердца у детей, которые могут приводить к ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда и внезапной смерти у детей и лиц молодого возраста. Большинство осложнений связаны с сердечно-сосудистой системой, особенно с изменениями коронарных артерий. Основным методом исследования при синдроме Kawasaki является трансторакальная эхокардиография, которая, помимо оценки коронарных артерий, позволяет оценить систолическую и диастолическую функции правого и левого желудочков, изучить состояние клапанов сердца, динамику перикардального выпота. В статье изложены современные данные об эпидемиологии, этиологии, патогенетических механизмах и патоморфологии синдрома Kawasaki. Рассмотрены возможные коронарные и некоронарные изменения, исходы и клинические проявления.

*Ключевые слова:* синдром Kawasaki, коронарные артерии, аневризмы, стеноз коронарных артерий.

Kawasaki syndrome is an acute systemic vasculitis of unknown etiology, which mainly affects children within the first 5 years of life. At the present time, Kawasaki syndrome is recognized to be a leading cause of acquired organic heart diseases in children, which may result in coronary heart disease, myocardial infarction, and sudden death in children and young people. Most complications are associated with the cardiovascular system, with coronary artery changes in particular. Transthoracic echocardiography, which, besides coronary artery assessment, makes it possible to evaluate right and left ventricular systolic and diastolic functions and to study the cardiac valves and changes in pericardial effusion, is a major technique in Kawasaki syndrome. The paper outlines an update on the epidemiology, etiology, pathogenetic mechanisms, and pathomorphology of Kawasaki syndrome and considers possible coronary and noncoronary changes, outcomes, and clinical manifestations.

*Key words:* Kawasaki syndrome, coronary arteries, aneurysms, coronary artery stenosis.

Синдром Kawasaki — острый системный васкулит неизвестной этиологии, который встречается преимущественно у детей раннего возраста. Впервые описан в Японии в 1967 г. Tomisaku Kawasaki. В настоящее время более чем в 60 странах мира у детей диагностируются случаи данного заболевания [1]. В США и Японии синдром Kawasaki считается ведущей причиной приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний сердца у детей.

**Эпидемиология, этиология, патогенез.** В Японии синдром Kawasaki встречается чаще, чем в других странах, около 1% детей до 5-летнего возраста болеют этой болезнью. По данным Национальных эпи-

демиологических исследований, которые проводятся в Японии каждые два года, заболеваемость возрастает: если в 1995 г. в Японии на 100000 детей в возрасте до 5 лет приходилось 102,6 случая, то к 2010 г. заболеваемость достигла 239,6:100000 [2, 3]. Исследования в США показали зависимость заболеваемости синдромом Kawasaki от расовой принадлежности. Наивысшая заболеваемость была среди азиатов, жителей островов Тихого океана и постепенно снижалась у афроамериканцев, белых, американских индейцев и уроженцев Аляски. На Гавайях, территории США с большим количеством людей азиатского происхождения, регистрируется более высокая заболеваемость по сравнению с другими штатами. Среди детей моложе 5 лет, живущих на Гавайях, заболеваемость за 1996—2006 гг. у детей японского происхождения была наибольшей и составила 210,5 на 100000 детей. Заболеваемость среди детей местных жителей была 86,9 на 100000, среди детей китайского и вьетнамского происхождения — 83,2—84,9 на 100 000. Эти факты указывают на то, что генетические факторы, а не факторы окружающей среды, играют главную роль в развитии синдрома Kawasaki.

С момента первого описания предполагали су-

© Коллектив авторов, 2014

*Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:25–31*

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Анна Александровна — врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова  
Ширинская Ольга Григорьевна — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики того же отделения

Лыскина Галина Афанасьевна — д.м.н., проф. каф. детских болезней той же больницы

Подчерняева Надежда Степановна — д.м.н., проф. той же каф.  
119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

ществование многих причин этой болезни. Предлагалась теория токсина в окружающей среде, теория аутоиммунного патогенеза, инфекционные причины, теория суперантигена/бактериального токсина [4]. Наиболее приоритетной в настоящее время считается теория инфекционного агента, и модель патогенеза представляют так: агент, вызывающий синдром Кавасаки, внедряется в респираторный тракт и инфицирует реснитчатый бронхиальный эпителий, формируя интраплазматические включения, которые могут персистировать в организме. Если у ребенка нет индивидуальной генетической предрасположенности, то возникают умеренные проявления инфицирования или клинические симптомы полностью отсутствуют. При наличии генетической предрасположенности агент проникает в макрофаги и вместе с током крови поражает коронарные артерии [4].

**Диагноз** синдрома Кавасаки устанавливают в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями, рекомендованными Американской ассоциацией сердца [5, 6]. К основным диагностическим критериям относят: 1) лихорадку не менее 4–5 дней, которая является обязательным симптомом; 2) изменения слизистых оболочек ротовой полости (гиперемия глотки, «малиновый» язык; эритема, сухость и трещины губ); 3) инъекцию сосудов конъюнктивы; 4) полиморфную сыпь; 5) эритему и/или отек кистей и стоп с возможным последующим шелушением кожи; 6) негнойный шейный лимфаденит.

**Поражение сердечно-сосудистой системы.** Наиболее важным и прогностически значимым проявлением синдрома Кавасаки считается возможное поражение сердечно-сосудистой системы, которое определяет тяжесть течения заболевания в острой стадии и является ведущей причиной отсроченной заболеваемости и смертности. Поскольку определить, вовлечены ли в патологический процесс сердце и коронарные артерии, только по клиническим симптомам трудно или невозможно, основным методом диагностики некоронарных и коронарных изменений является эхокардиография (ЭхоКГ) с исследованием коронарных артерий, рекомендуемая в мире как обязательное инструментальное исследование у ребенка первых месяцев и лет жизни с лихорадкой неясного генеза в течение 7 дней и более. ЭКГ также является обязательным диагностическим методом, применяемым при синдроме Кавасаки.

**Некоронарные изменения.** К некоронарным изменениям сердца относят: выпот в полости перикарда, патологическую регургитацию на клапанах, поражение миокарда и проводящей системы сердца. По данным J. Lega и соавт., митральная регургитация была обнаружена у 9,8% пациентов, перикардит — у 14,9, изменения левого желудочка — у 10%.

Эхографически поражение миокарда проявляется в виде увеличения полостей желудочков сердца,

нарушения систолической и диастолической функций. В ранней стадии эти изменения могут быть обусловлены миокардитом, в более поздние сроки — ишемией миокарда вследствие поражения коронарных артерий. Миокардит представляет собой частое проявление синдрома Кавасаки в остром периоде [6]. По некоторым данным, выраженность патологических изменений в миокарде не совпадает со степенью поражения коронарных артерий [6]. Другие авторы нашли положительную корреляцию между этими показателями [7]. После применения внутривенного иммуноглобулина клинические и инструментальные признаки поражения миокарда обычно быстро исчезают одновременно с улучшением клинического состояния больного. Однако гистологическими исследованиями показано, что изменения миокарда могут сохраняться спустя многие годы после перенесенного заболевания [6]. В исследованиях S. Yonesaka и соавт. при биопсии миокарда, проведенной через 3 года после синдрома Кавасаки, в 38 случаях были обнаружены гипертрофия, дегенерация миоцитов и фиброз [8]. С. Yutani и соавт. нашли изменения миокарда, включая лимфоцитарную и плазмоклеточную инфильтрацию, фиброз миокарда и дезорганизацию миокардиальных фибрилл, при каждой биопсии у 201 пациента с синдромом Кавасаки [9]. J. Orenstein и соавт. при аутопсии обнаружили «эозинофильный тип» миокардита с наличием множества зрелых эозинофилов, межклеточного и периваскулярного отека, небольшого количества лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и единичных нейтрофилов [2].

В качестве причин дисфункции левого желудочка и вентрикулярных аритмий, возникающих в отдаленном периоде, рассматривают диффузный фиброз, как следствие ишемического повреждения от микроинфарктов и/или воспалительное повреждение кардиомиоцитов [10].

Патологическая клапанная регургитация в острую фазу болезни может быть обусловлена несколькими причинами: преходящей ишемической дисфункцией папиллярных мышц, вальвулитом, дилатацией полости левого желудочка при миокардите или инфаркте миокарда. Чаше регургитация выражена умеренно и быстро исчезает, редко (по данным литературы, в 1–2% случаев) формируются клапанные пороки. Поражаются преимущественно митральный, реже — аортальные клапаны [6]. Т. Акаги и соавт. отмечают, что поражение клапанов сердца чаще возникало в группе пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания, большей продолжительностью лихорадки, более частым поражением коронарных артерий [11].

Наличие избыточного количества жидкости в полости перикарда у больных синдромом Кавасаки обычно обусловлено перикардитом, при этом выявляется и небольшое или умеренное ее количество. В редких случаях разрыв аневризм коронарных ар-

терий может привести к возникновению гемоперикарда.

По данным литературы, частота некоронарных изменений сердца в раннем периоде синдрома Kawasaki выше в группе пациентов с аневризмами коронарных артерий, что, по-видимому, отражает более тяжелое течение заболевания и большую выраженность воспалительного процесса у этих больных. Учитывая, что некоронарные изменения появляются раньше, чем коронарные, некоторые авторы предлагают рассматривать их как предикторы поражения коронарных артерий [12].

Поражение проводящей системы сердца может проявляться нарушениями ритма и проводимости. Патоморфологически при этом выявляются признаки острого воспаления в синусовом узле и атриоventрикулярной проводящей системе, в тяжелых случаях отмечено сдавление клеток проводящей системы вследствие выраженного периваскулярного отека и клеточной инфильтрации [13].

В редких случаях некоронарные изменения сердца при синдроме Kawasaki могут служить причиной формирования приобретенных пороков сердца и сердечной недостаточности.

**Патологические изменения коронарных артерий** являются наиболее характерными для синдрома Kawasaki и определяющими прогноз здоровья и жизни пациента. К патологическим изменениям коронарных артерий относят коронарит без дилатации, расширение (эктазию) и аневризмы.

К косвенным эхографическим признакам **коронарита** относят: 1) повышение эхогенности стенок коронарных артерий и периваскулярных пространств; 2) неравномерность просвета; 3) извитость; 4) отсутствие постепенного конусообразного сужения диаметра коронарных артерий от проксимальных отделов к дистальным. Повышение эхогенности стенок коронарных артерий, по данным японских авторов, появляется в среднем через 5—7 дней от начала лихорадки и встречается у 100% больных [14]. Нормальный диаметр коронарных артерий не означает отсутствия их повреждения. Это подтверждают данные иммуногистохимического исследования эхографически нормальных коронарных артерий у детей, умерших через 13 мес после острой фазы болезни: интима была утолщена, внутренняя эластическая мембрана разрушена, а в интимае были обнаружены гладкомышечные клетки [10, 15].

**Расширение коронарных артерий на протяжении без образования аневризм** бывает транзиторное и стойкое. Транзиторная эктазия исчезает к 30-му дню [14]. Транзиторная эктазия встречается у 30% больных, своевременно получивших внутривенный иммуноглобулин [6, 14].

**Аневризмы коронарных артерий**, считающиеся «визитной карточкой» синдрома Kawasaki, обнаружи-

вают в среднем у 15—25% больных, не получивших лечения [6]. При назначении не позднее 7—10-го дня от начала лихорадки терапии, включающей иммуноглобулин для внутривенного введения 2 г/кг в одной инфузии в сочетании с аспирином, риск образования аневризм снижается до 3—9% [5, 6]. Согласно действующим рекомендациям Американской ассоциации сердца 2004 г. к мелким относят аневризмы с внутренним диаметром <5 мм, к средним — 5—8 мм и к гигантским — >8 мм. Эта классификация не учитывает размеры тела пациента. Поэтому канадскими учеными была предложена новая система оценки размеров аневризм коронарных артерий, основанная на вычислении Z-баллов. Z-баллы вычисляются путем деления разности между истинным (наблюдаемым) диаметром коронарных артерий и нормальным (ожидаемым) значением диаметра данного сегмента коронарных артерий (определенным по площади поверхности тела пациента) на стандартное отклонение [16]. По этой классификации мелкими называются аневризмы, если их диаметр находится в интервале 2,5—5,0 Z-баллов; средними — от 5,0 до 10,0 Z-баллов; гигантскими — 10,0 и более Z-баллов [17]. Эта классификация учитывает антропометрические данные пациента и более объективно отражает степень имеющихся у него нарушений гемодинамики.

**Механизм формирования аневризм.** Аневризмы коронарных артерий редко формируются до 7—10-го дня болезни. В первые дни болезни происходит набухание эндотелиальных клеток и субэндотелиальный отек. Основными воспалительными клетками являются нейтрофилы, затем макрофаги и лимфоциты [18, 19]. Предполагаемый механизм формирования аневризм по А. Suzuki и соавт. воспаление коронарных артерий начинается с набухания эндотелиальных клеток и субэндотелиального отека. Затем все слои инфильтрируются большими мононуклеарными клетками, сопровождаемыми лимфоцитами и плазматическими клетками [15]. Далее начинается деструкция внутренней эластической мембраны (в среднем к 7—10-му дню болезни). Эластический каркас разрушается и происходит формирование аневризмы [20].

В 2012 г. авторами из США и Канады были представлены результаты световой и электронной микроскопии образцов 32 аутопсий, 8 сердечных трансплантатов и одной иссеченной аневризмы больных с синдромом Kawasaki. Полученные данные позволили по-новому трактовать патологические процессы в коронарных артериях. Авторы показали, что в повреждении стенки коронарных артерий участвуют три процесса: 1) острый некротизирующий артериит; 2) подострый/хронический васкулит и 3) люминальная миофибробластная пролиферация. Некротизирующий артериит начинается в эндотелии и прогрессирует по направлению к адвентиции, разрушая

все слои, только адвентиция остается интактной. Основными воспалительными клетками являются нейтрофилы. Некротизирующий артериит завершается в первые 2 нед от начала лихорадки. Следствием этого патологического процесса может быть образование сферических аневризм, разрыв и тромбоз коронарных артерий в течение первого месяца болезни. Подострый/хронический васкулит начинается в первые 2 нед от начала заболевания, но может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. Этот процесс тесно связан с люминальной миофибробластной пролиферацией. Воспаление начинается в периваскулярных/адвентициальных *vasa vasorum* и прогрессивно распространяется в сторону просвета коронарной артерии (в противоположную сторону для некротизирующего артериита). Воспалительные клетки, преобладающие при этом процессе, — лимфоциты, сопровождаемые различным количеством эозинофилов и плазматических клеток; макрофаги, тучные клетки и нейтрофилы встречаются в небольшом количестве. Люминальная миофибробластная пролиферация — активный пролиферативный стенозирующий процесс с участием миофибробластов, происходящих из гладкомышечных клеток, с последующей продукцией матрикса. Гладкомышечные клетки, стимулированные подострым/хроническим воспалением, увеличиваются, становятся плеоморфными, мигрируют из меди и интимы через разрушенную внутреннюю эластическую мембрану и продуцируют больше коллагеновых и эластиновых волокон, чем обычно, что приводит к утолщению интимы [2].

А. Suzuki и соавт. при иммуногистохимических исследованиях, выполненных на образцах 14 больных, умерших в промежутке от 15 дней до 19 лет после дебюта, были исследованы 4 фактора роста: трансформирующий фактор роста- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), тромбоцитарный фактор роста-A (PDGF-A), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), которые участвуют в воспалении и пролиферации интимы. Трансформирующий фактор роста TGF- $\beta_1$  влияет на рост клетки и синтез экстрацеллюлярного матрикса и играет центральную роль в сосудистом восстановлении. Тромбоцитарный фактор роста PDGF-A стимулирует пролиферацию и миграцию сосудистых гладкомышечных клеток. Основным фактором роста фибробластов bFGF является мощным гладкомышечным митогеном и также стимулирует рост эндотелиальных клеток и ангиогенез. Васкулоэндотелиальный VEGF является другим важным фактором ангиогенеза. Эти ангиогенные факторы играют важную роль в утолщении интимы [15].

В течение первого года после болезни в участках аневризм, богатых гладкомышечными клетками, обнаруживалась активная экспрессия сосудистых факторов роста, которые стимулировали процесс проли-

ферации интимы, результатом чего было уменьшение размера аневризм. Через год стенки аневризм имели изменения в виде фиброзных рубцов или кальцификации, и в этот период уже наблюдалась незначительная экспрессия факторов роста. При тромботической окклюзии курс ремоделирования коронарных артерий менялся от интимальной пролиферации на ангиогенез для реканализации. Таким образом, интима и медиа окклюзированных аневризм не утолщались, а оставались тонкими, а некоторые участки адвентиции были утолщены из-за обилия *vasa vasorum*. В организовавшихся тромбах не было экспрессии каких-либо факторов роста, но в реканализованных сосудах обнаружили сильную экспрессию факторов роста TGF- $\beta_1$ , PDGF-A, bFGF и VEGF.

Таким образом, спустя месяцы или годы после острой стадии аневризм могут регрессировать, сохранять стабильные размеры, прогрессировать до обструкции, окклюзии и стеноза с последующим возможным развитием реканализации и коллатеральных артерий, возможен разрыв имеющихся аневризм, а также появление новых аневризм.

**Исходы аневризм коронарных артерий при динамическом наблюдении.** По данным литературы, аневризм коронарных артерий исчезают через 1—2 года от начала заболевания приблизительно в 50—60% случаев [19, 21, 22]. Но в «восстановившихся» артериях гистологические изменения сохраняются [19, 23]. Уменьшение диаметра просвета сосуда обычно является результатом люминальной миофибробластной пролиферации, в более редких случаях уменьшение и исчезновение аневризм происходит за счет организации и реканализации тромбов [20, 24]. Вероятность исчезновения аневризм выше при их маленьком диаметре, веретенообразной форме, при локализации в дистальных отделах коронарных артерий и у пациентов в возрасте до 1 года [6]. Гигантские аневризмы, как правило, сохраняются.

Стенотические изменения возникают приблизительно в 4—20% случаев [20, 21, 25—27]. Турбулентный поток, скопление тромбоцитов, увеличение напряжения сдвига и изменение pH стимулируют эндотелиальные клетки, происходит экспрессия тканевого активатора пламиногена, который активирует фактор роста TGF- $\beta_1$ . Активация указанного фактора вызывает трансформацию миофибробластов из эндотелиальных клеток (эндотелиально-мезенхимальная трансформация), из фибробластов адвентиции, из гладкомышечных клеток меди и фиброцитов периферической крови. Вновь образованные миофибробласты вызывают секрецию ИЛ-17, ИЛ-6, хемокинов, а также активных факторов роста bFGF и PDGF-A. Интерлейкины привлекают воспалительные клетки (нейтрофилы), а факторы роста bFGF и PDGF-A стимулируют синтез, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток в интиме,

которые, в свою очередь, вызывают синтез экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к утолщению интимы. Увеличивающиеся слои толстой интимы (процесс миофибробластной пролиферации) постепенно уплотняются, и часть из них замещается на фиброзные слои. Так как на «входе» и «выходе» из аневризмы условия наименее благоприятные, то стеноз коронарных артерий чаще возникает именно здесь [15, 28]. Гемодинамически значимый стеноз может развиваться как через несколько месяцев, так и через несколько лет после перенесенного синдрома Kawasaki. Вероятность возникновения стеноза зависит от размера аневризм и возрастает по мере увеличения периода, прошедшего от начала заболевания. Высокая вероятность развития коронарных стенозов существует при наличии аневризм 6 мм и более. Наиболее неблагоприятный прогноз имеют дети с гигантскими аневризмами [29]. По данным Е. Tsuda и соавт., у пациентов с гигантскими аневризмами стеноз коронарных артерий через 5, 10 и 15 лет после перенесенного синдрома Kawasaki был установлен соответственно в 44, 62 и 74% случаев; у пациентов с аневризмами диаметром от 6 до 8 мм — в 65,20 и 58% случаев соответственно; ни у одного из пациентов с аневризмами менее 6 мм стеноз коронарных артерий не был обнаружен [30–32]. По данным F. Mueller и соавт., 4 из 15 пациентов с аневризмами более 5 мм, перенесших синдром Kawasaki, развили тяжелый стеноз коронарных артерий и нуждались в хирургическом лечении в среднем через 9,8 года (1 год—15,6 года) после начала болезни [33]. Стенотические изменения наряду с коронарным тромбозом являются частой причиной инфаркта миокарда и внезапной смерти у пациентов.

Развитие тромбоза коронарных артерий возможно в разные сроки от начала заболевания. Наиболее высокий риск тромбоза приходится на период до 60-го дня от начала болезни (максимальная частота — в интервале 15–45 дней) [21]. Причинами тромбоза считают: 1) снижение скорости кровотока в аневризмах (если на уровне мелких аневризм скорость достоверно не снижается, то в средних аневризмах она снижается в 1,5 раза, а в гигантских — в 2–2,5 раза) [34]; 2) турбулентность кровотока в аневризмах; 3) нарушение функционального состояния эндотелия как следствие коронарита (снижение антитромботических свойств); 4) тромбоцитоз [35].

Очень редко возможно появление новых и увеличение размеров уже имеющихся аневризм. Образование новых аневризм, по данным литературы, зафиксировано проксимальнее и дистальнее локального стеноза и расценивается как результат местных гемодинамических нарушений (пре- и постстенотическая дилатация) [32, 36]. Иногда аневризмы могут возникать вновь в тех сегментах сосудов, где они были в остром периоде, а затем исчезли. Е. Tsuda и соавт.

описали случай увеличения аневризмы правой коронарной артерии от 4,4 до 19,5 мм за 18 лет наблюдения. Эти же авторы наблюдали увеличение аневризмы передней нисходящей артерии с 10 до 15 мм в течение 1 года. Т. Kobayashi и соавт. также представили наблюдение увеличения аневризмы с 6 до 86 мм. В связи с угрозой разрыва аневризмы была проведена операция аортокоронарного шунтирования с аневризмэктомией. При гистологическом исследовании стенок аневризмы обнаружено значительное утолщение интимы, разрушение внутренней эластической мембраны, утолщение меди [36].

Разрыв аневризмы может произойти в течение острой и подострой стадии болезни. Приблизительно 10% пациентов, которые умерли в острую стадию болезни, имели тампонаду сердца из-за разрыва аневризм коронарных артерий [37]. В представленных в литературе случаях разрыв аневризм происходил в интервале от 13-го до 28-го дня от начала заболевания.

**Клинические проявления.** В острой стадии синдрома Kawasaki клинические проявления патологии сердечно-сосудистой системы могут быть обусловлены миокардитом (сердечная недостаточность вплоть до синдрома низкого сердечного выброса и кардиогенного шока), патологической клапанной регургитацией (сердечные шумы), вовлечением в патологический процесс проводящей системы сердца (аритмии), реже — ишемией миокарда вследствие коронарита или тромбоза аоронарных артерий. Клиническими признаками ишемии могут быть боли за грудиной, иррадиирующие в левую руку, нижнюю челюсть, зубы, плечо, под лопатку и т.д. Может беспокоить также ощущение тяжести, жжения, давления за грудиной, чувство нехватки воздуха, иногда — боль в верхней части живота. Интенсивность боли бывает различной: от труднопереносимой до едва выраженной, сравнимой с ощущением дискомфорта, могут наблюдаться бледность лица, потливость, тахикардия. Дети раннего возраста не могут пожаловаться на боль, тем более описать ее характер. Эквивалентом ишемических болей у детей могут быть внезапный крик, резкая бледность, потливость, абдоминальный синдром [38].

Отсутствие жалоб больного и патологических изменений на ЭКГ при синдроме Kawasaki не свидетельствует об отсутствии патологических изменений сердечно-сосудистой системы. Клинических проявлений поражения сердца и коронарных артерий может не быть даже при наличии тяжелых структурных изменений коронарных артерий. Аневризмы, независимо от их размера, не создают препятствия коронарному кровотоку и обычно не сопровождаются клиническими симптомами до развития гемодинамически значимых обструктивных изменений (тромбоз, стеноз). Интракоронарные тромбы в аневризмах могут

не проявляться клинически в случае их пристеночного расположения и сохранения удовлетворительного коронарного кровотока [39]. Стеноз коронарных артерий также может длительное время протекать бессимптомно, и первой клинической манифестацией может оказаться инфаркт миокарда или внезапная смерть [15].

Наиболее частая локализация инфаркта миокарда — переднеперегородочные и нижние сегменты левого желудочка [40]. Н. Kato и соавт. проанализировали клинические данные 195 пациентов, перенесших инфаркт миокарда после синдрома Kawasaki [41]. В 73% случаев инфаркт произошел в течение первого года после начала заболевания. У 16% выживших после первой атаки произошел повторный инфаркт миокарда. Летальность после первого инфаркта составила 22%, после второго — 66%, после третьего — 87%. У 43% выживших пациентов впоследствии не отмечалось кардиальной дисфункции, у остальных выявляли такие нарушения, как митральная недостаточность, снижение фракции выброса левого желудочка, аневризма левого желудочка. Н. Kato и соавт. также проанализировали 594 случая болезни; по их данным, острый инфаркт миокарда возникает чаще в течение первых 2 лет после перенесенного заболевания и преимущественно связан с образованием свежих тромбов [21].

Е. Tsuda и соавт. наблюдали 60 больных с синдромом Kawasaki, перенесших инфаркт миокарда. [40, 42]. У всех больных в дебюте заболевания

были гигантские аневризмы коронарных артерий. У 30 (1/2) больных из этой группы инфаркт миокарда произошел в первые 6 мес после начала болезни, у 8 (13,3%) — через 6—12 мес, у 8 (13,3%) — на 2-м году, у 7 (11,7%) — через 2—5 лет, у 3 — через 5—10 лет, у 2 — через 10—20 лет, у 2 — через 20—30 лет. У 13 пациентов повторный инфаркт наблюдался через 20 дней — 12,3 года после первого. У 20 (33,3%) пациентов, перенесших инфаркт, через несколько лет развилась желудочковая тахикардия. Летальность после инфаркта миокарда составила 25%: в 3 случаях смерть наступила сразу, в остальных случаях интервал между инфарктом и летальным исходом составил от 2 мес до 26 лет.

Таким образом, синдром Kawasaki, известный в мире как самостоятельное заболевание более 40 лет, привлекает внимание врачей и исследователей разных стран. Этот системный васкулит детского возраста может приводить к опасным для жизни и здоровья последствиям, которые могут проявиться как в раннем детском возрасте, так и спустя несколько лет или десятилетий после перенесенного заболевания. До настоящего времени остается много нерешенных вопросов, касающихся этиологии синдрома Kawasaki, лечения пациентов, резистентных к внутривенному введению иммуноглобулина, тактики длительного наблюдения реконвалесцентов, направленной на предотвращение кардиоваскулярных осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Uehara R., Belay E.D. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe and the United States. *J Epidemiol* 2012; 22: 2: 79—85.
2. Orenstein J.M., Stanford T. Shulman et al. Three links vasculopathic process Characterize Rawasaki Disease: a light and transmission electron microscopic study. *National Institutes of health* 2012; 7: 1—24.
3. Abstracts of the 10th International Kawasaki Disease Symposium. February 7—10, 2012. Kyoto, Japan. *Pediatr Int* 2012; 54: Suppl 1: 38—142.
4. Rowley A.H. Can a systems biology approach unlock the mysteries of Kawasaki disease. *WIREs Syst Biol Med* 2013; 5: 221—229.
5. Лыскина Г.А., Виноградова О.И., Ширинская О.Г. и др. Клиника, диагностика и лечение синдрома Kawasaki. М 2012; 62. (Lyskina G.A. Vinogradova O.I. Shirinskaya O.G. et al. Clinic, diagnostics and treatment of a Kawasaki syndrome. Moscow 2012; 62.)
6. 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: 6: 1708—1733.
7. Printz B.F., Sleeper L.A., Newburger J.W. et al. 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.
8. Yonesaka S., Takahashi T., Matubara T. et al. Histopathological study of Rawasaki disease with special reference to the relation between the myocardial sequelae and regional wall motion abnormalities of the left ventricle. *Jpn Circ J* 1992; 56: 352—358.
9. Yutani C., Go S., Kamiya T. et al. Cardiac biopsy of Kawasaki disease. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 9: 470—473.
10. Gordon J.B., Kahn A.M., Burns J.C. When children with kawasaki disease grow up. Myocardial and vascular complications in adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1911—1920.
11. Akagi T., Kato H., Inoue H.K. et al. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome--incidence and natural history. *Kurume Med J* 1989; 36: 3: 137—149.
12. Lega J.C., Bozio A., Cimaz R. et al. Extracoronary echocardiographic findings as predictors of coronary artery lesions in the initial phase of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2013; 98: 97—102.
13. Fujiwara H., Kawai C., Hamashima Y. Clinicopathologic study of the conduction systems in 10 patients with Kawasaki's disease (mucocutaneous lymph node syndrome. *Am Heart J* 1978; 96: 6: 744—750.
14. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)—digest version. *Circ J* 2010; 74: 1989—2020.

15. Suzuki A., Miyagawa-Tomita S., Nakazawa M., Yutani C. Remodeling of coronary artery lesions due to Kawasaki disease: comparison of angiographic and immunohistochemical findings. *Jpn Heart J* 2000; 41: 245–256.
16. Chubb H., Simpson J.M. The use of Z-scores in pediatric cardiology. *Pediatr Cardiol* 2012; 5: 2: 179–184.
17. Manhiot C., Millar K., Golding F. et al. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on Coronary Artery Z-scores after Kawasaki Disease. Springer Science+Business Media, LLC 2009; DOI 10.1007/s00246-009-9599-7.
18. Takahashi K., Oharaseki T., Naoe S. et al. Neutrophilic involvement in the damage of coronary arteries in acute stage of Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2005; 47: 305–310.
19. Sugimura T., Kato H., Inoue O. et al. Intravascular ultrasound of coronary arteries in children. Assessment of the wall morphology and the lumen after Kawasaki disease. *Circulation* 1994; 89: 1: 258–265.
20. Tanaka N., Naoe S., Masuda H. et al. Pathological study of sequelae of Kawasaki disease (MCLS). With special reference to the heart and coronary arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 10: 1513–1527.
21. Kato H., Sugimura T., Akagi T. et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94: 6: 1379–1385.
22. Kato H., Ichinose E., Yoshioka F. et al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol* 1982; 49: 7: 1758–1766.
23. Iemura M., Ishii M., Sugimura T. et al. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function. *Heart* 2000; 83: 3: 307–311.
24. Fujiwara H., Fujiwara T., Kao T.C. et al. Pathology of Kawasaki disease in the healed stage. Relationships between typical and atypical cases of Kawasaki disease. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 6: 857–867.
25. Ishii M., Ueno T., Ikeda H. et al. Sequential follow-up results of catheter intervention for coronary artery lesions after Kawasaki disease: quantitative coronary artery angiography and intravascular ultrasound imaging study. *Circulation* 2002; 105: 25: 3004–3010.
26. Su H.M., Voon W.C., Hsieh C.C. et al. Coronary artery aneurysm in a young patient with acute myocardial infarction: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2004; 20: 399–403.
27. Wong D., Harder J., Jadavji T. Kawasaki disease, myocardial infarction and coronary artery revascularization. *Can J Cardiol* 2005; 21: 7: 601–604.
28. Shimizu C., Oharaseki T., Takahashi K. et al. The role of TGF $\beta$  and myofibroblasts in the arteritis of Kawasaki disease. *Human Pathol* 2013; 44: 189–198.
29. Lee M.L., Hsia C.H. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty for Coronary Arterial Stenosis in a 10-Year-Old Boy with Kawasaki Disease and a Brief Review. *Pediatr Cardiol* 2007; 29: 2: 422–426.
30. Imai Y., Sunagawa K., Ayusawa M. et al. A fatal case of ruptured giant coronary artery aneurism. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 130–133.
31. Takahashi K., Oharaseki T., Yokouchi Y. et al. Kawasaki disease: basic and pathological findings. *Clip Exp Nefrol* 2012; DOI 10.1007/s10157-012-0734-z.
32. Tsuda E., Kamiya T., Ono Y. et al. Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease. *Heart* 2005; 91: 2: 177–182.
33. Mueller F., Knirsch W., Harpes P. et al. Long-term follow-up of acute changes in coronary artery diameter caused by Kawasaki disease: risk factors for development of stenotic lesions. *Clin Res Cardiol* 2009; 98: 501–507.
34. Hamaoka K., Onouchi Z. Effects of coronary artery aneurysms on intracoronary flow velocity dynamics in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 10: 873–875.
35. Waki K., Baba K. Transcatheter polytetrafluoroethylene-covered stent implantation in a giant coronary artery aneurysm of a child with Kawasaki disease—a potential novel treatment. *Catheter. Cardiovasc Interv* 2006; 68: 1: 74–77.
36. Kobayashi T., Sone K., Shinohara M. et al. Images in cardiovascular medicine. Giant coronary aneurysm of Kawasaki disease developing during postacute phase. *Circulation* 1998; 98: 1: 92–93.
37. Takahashi K., Oharaseki T., Yokouchi Y. et al. A half-century of autopsy results — incidence of pediatric vasculitis syndromes. Especially Kawasaki disease. *Circ J* 2012; 76: 964–970.
38. Брегель Л.В., Субботин В.М., Белозеров Ю.М. Болезнь Kawasaki — особенности клинических симптомов и коронарных проявлений у детей российской популяции. *Педиатрия* 2009; 3: 277–286. (Bregel L.V., Subbotin V.M., Belozyorov Y.M. Illness of Kawasaki — features of clinical symptoms and the kardialnykh of manifestations at children of the Russian population. *Pediatrics* 2009; 3: 277–286.)
39. Ширинская О.Г., Лыскина Г.А., Бокерия О.Л. и др. Синдром Kawasaki с поражением сердечно-сосудистой системы: отдаленные последствия. *Вопр соврем педиат* 2013; 4: 92–103. (Shirinskaya O.G., Lyskina G.A., Bokeriya O.L. et al. Syndrome of Kawasaki with defeat cardiovascular system: ot dalyonny consequences. *Vopr sovrem pediat* 2013; 4: 92–103.)
40. Tsuda E., Hirata T., Matsuo O. et al. The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2010; 32: 176–182.
41. Kato H., Ichinose E., Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr* 1986; 108: 923–927.
42. Tsuda E., Matsuo M., Naito H. et al. Clinical features in adults with coronary arterial lesions caused by presumed Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2007; 17: 1: 84–89.

Поступила 28.05.14