

Особенности и последствия поражения коронарных артерий при болезни Kawasaki

А. В. Клеменов¹, А.А. Востокова²

¹Городская клиническая больница № 30, Нижний Новгород

²Городская клиническая больница № 5, Нижний Новгород

Абстракт

Болезнь Kawasaki (БК) – острый системный васкулит с частым вовлечением коронарных артерий, возникающий почти исключительно у детей. Дети, переболевшие этой патологией, в настоящее время уже вступили во взрослую жизнь, и кардиологи все чаще сталкиваются с взрослыми пациентами, имеющими отдаленные последствия перенесенной когда-то БК. Наиболее серьезным проявлением БК является поражение коронарных артерий с формированием как органических (аневризмы), так и функциональных (эндотелиальная дисфункция) нарушений, что предрасполагает в дальнейшем к высокой вероятности стенозирования и тромбоза артерий. В обзоре представлены сведения о характере поражения коронарных артерий при БК и возможных отдаленных последствиях этого поражения у взрослых пациентов.

Ключевые слова: болезнь Kawasaki, аневризмы коронарных артерий, эндотелиальная дисфункция.

Features and consequences of coronary artery lesions in Kawasaki disease

A. V. Klemenov¹, A. A. Vostokova²

¹City Clinical Hospital № 30, Nizhny Novgorod, Russia

²City Clinical Hospital № 5, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Kawasaki disease (KD) is an acute systemic vasculitis with frequent involvement of the coronary arteries, affecting children almost exclusively. Recovered children have already entered adulthood. Cardiologists often face adult patients with distant consequences of KD. The most serious manifestation of KD is the defeat of coronary arteries with the formation of both organic (aneurysms) and functional (endothelial dysfunction) disorders that predispose high likelihood of their stenosis and thrombosis. The review presents information about the nature of coronary arteries lesions in KD and possible remote consequences of this defeat for adult patients

Keywords: Kawasaki disease, coronary artery aneurysms, endothelial dysfunction

Хотя ведущая роль атеросклероза в генезе нарушений коронарного кровообращения не вызывает сомнений, происхождение коронарной патологии у лиц молодого возраста представляется не столь однозначным. В клинической практике возможно развитие острого коронарного синдрома, стенокардии, опасных нарушений сердечного ритма и внезапной смерти у лиц без существенных факторов риска атеросклероза; причиной подобных состояний может явиться воспалительное поражение коронарных артерий как отражение системного васкулита.

Системные васкулиты – группа острых или хронических заболеваний с широким спектром клинических проявлений, важнейшим патоморфологическим признаком которых является

воспаление сосудистой стенки. Клиническое и морфологическое многообразие системных васкулитов было систематизировано в 1992 г. на международной конференции в Чепел-Хилле (США) и уточнено там же в 2012 г. [1]. В качестве основных классификационных критериев были выбраны калибр пораженных сосудов, наличие гранулематозного воспаления и антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА). В соответствии с современной номенклатурой выделяют:

- васкулиты крупных сосудов (артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит);
- васкулиты сосудов среднего калибра (узелковый полиартериит, болезнь Kawasaki);
- васкулиты мелких сосудов: АНЦА-ассоциированные (микроскопический полиангиит, гангулематоз

- Вегенера, болезнь Чарга-Стросса) и иммунокомплексные (включая пурпuru Шенлейн-Геноха);
- васкулиты сосудов различного калибра (болезнь Бехчета, синдром Когана);
- васкулиты с поражением единственного органа (кожный артериит, первичный васкулит центральной нервной системы, изолированный аортит и др.).

Отдельную группу составляют вторичные васкулиты – связанные с системными заболеваниями соединительной ткани, гепатитами В и С, злокачественными новообразованиями, лекарственно-индуцированные.

Системность поражения – ключ к диагнозу васкулита, и его наиболее типичными проявлениями по праву считаются изменения кожи и артралгии, поражения почек и легких, неврологические нарушения. Поражение миокарда не относится к числу патогномоничных для большинства системных васкулитов, однако некоторые из них с большей или меньшей закономерностью сопровождаются вовлечением в воспалительный процесс коронарных артерий (коронаритом) и возникновением соответствующей симптоматики.

В частности, воспаление коронарных артерий бывает при гигантоклеточном артериите и нередко сочетается с коронарным атеросклерозом, что затрудняет установление истинной причины коронарных нарушений. При артериите Такаясу (неспецифическом аортоартериите) наряду с поражением аорты и ее крупных ветвей воспалительный процесс может захватывать устья и проксимальные сегменты коронарных артерий [2]. Поскольку артериит Такаясу чаще встречается у молодых женщин без предшествующего атеросклеротического поражения сосудов, трактовка развивающихся изменений здесь более определена. Частота поражения коронарных артерий при узелковом периартериите может достигать 50 % [3]; считается, что подобные изменения чаще, чем при других васкулитах, осложняются развитием инфаркта миокарда, в том числе безболевого. Неблагоприятные коронарные исходы описаны и при васкулитах с поражением мелких сосудов – синдроме Чарга-Стросса и гранулематозе Вегенера [4]. Вовлечение коронарных артерий мелкого калибра и микроциркуляторного русла отличается клиническим своеобразием и чаще завершается не инфарктом миокарда, а формированием диффузного кардиосклероза с симптоматикой сердечной недостаточности.

При всех указанных патологических состояниях поражение коронарных артерий и их последствия все же не являются основной проблемой пациентов, и только при болезни Кавасаки коронарит носит фактически облигатный характер и выступает главным фактором, определяющим прогноз.

Болезнь/синдром Кавасаки (БК), или кожно-слизисто-железистый синдром, – острый системный васкулит артерий среднего калибра, протекающий с частым вовлечением коронарных

артерий и поражающий почти исключительно детей в возрасте от 6 месяцев до 4–5 лет. Возникновение этой патологии у взрослых относится к разряду медицинской казуистики, тем не менее нам довелось наблюдать случай БК, осложненной развитием инфаркта миокарда, у 29-летнего пациента [5].

Свое название БК получила в честь японского педиатра Т. Kawasaki, обобщившего в 1967 г. серию наблюдений за детьми с высокой лихорадкой, сыпью, конъюнктивитом, покраснением глотки, припухлостью кистей и стоп, увеличением шейных лимфатических узлов. Позднее было сообщено и о вовлечении в патологический процесс сердца, в частности коронарных артерий. Васкулит коронарных артерий с формированием аневризм является характерным и наиболее серьезным проявлением БК, способным отразиться на здоровье и судьбе пациентов в их дальнейшей жизни.

Поражение коронарных артерий при БК начинается уже в острую стадию заболевания и первоначально проявляется отеком эндотелия и мононуклеарной инфильтрацией интимы и адвентиции, позднее – меди [6]. С 5-го дня болезни отмечаются уплотнение и утолщение стенок коронарных артерий, расширение и неравномерность их просвета, неровность внутреннего контура [7–9]. В последующем, на 7–9-й день заболевания, наблюдаются пролиферация интимы, некроз гладкомышечных клеток и их замещение соединительной тканью; на заключительном этапе в процесс вовлекается внутренняя эластическая мембрана, подвергающаяся разрушению под действием высвободившихся матриксных металлопротеиназ и эластазы нейтрофилов [6, 10–12]. Разрушение эластического каркаса артерий и выступает морфологической основой образования аневризм.

При отсутствии адекватной терапии коронарные аневризмы развиваются у каждого четвертого больного [10, 13, 14], но легкая диффузная, обычно преходящая эктазия коронарных артерий отмечается чаще – в 30–50 % случаев [15]. Внутривенное введение иммуноглобулина, предпринятое в течение первых десяти дней заболевания, позволило снизить риск возникновения аневризм до 3,8–10 % [16, 17] и значительно улучшить прогноз. Важно подчеркнуть, что отсутствие лечения иммуноглобулином или несвоевременное его начало считается фактически единственным фактором риска возникновения аневризм коронарных артерий [18, 19].

Дальнейшая динамика сформировавшихся коронарных аневризм может быть различной; во многом она определяется их величиной. Малые аневризмы (внутренний диаметр менее 4 мм), как правило, претерпевают обратное развитие и редко осложняются стенозированием или тромбозом [11]. Такому исходу подвергаются 50–67 % аневризм, особенно если они имеют веретенообразную форму и дистальную локализацию [7]. В большинстве случаев обратное развитие коронарных

аневризм происходит в течение 6–8 недель от начала заболевания [20], но может наблюдаться и в последующем. Кроме истинного устранения аневризматического выпячивания возможна и его ложная регрессия, происходящая в результате пристеночного тромбоза, заполнения полости аневризмы усиленно пролиферирующей интимой или атеросклеротических изменений артерии [21].

Вероятность самопроизвольного исчезновения средних (диаметром 4–8 мм) и тем более гигантских (более 8 мм) аневризм более призрачна, а спектр возможных неблагоприятных последствий обширен и в числе прочих состояний включает стенозирование и тромботическую окклюзию в месте аневризматического расширения [8, 22, 23]. Стенозирование развивается приблизительно в 10 % случаев острой стадии БК [22]. Большая часть локальных стенозов формируется на входе или на выходе из аневризмы – участках, испытывающих наибольшую гемодинамическую нагрузку, вызывающую повреждение эндотелия и последующее утолщение интимы и мышечную пролиферацию [24]. Окклюзия коронарной артерии в раннем периоде БК развивается довольно редко – менее чем в 1 % случаев и в основном в гигантских аневризмах [22, 25], но вызванный ею инфаркт миокарда считается основной причиной смерти от БК у детей [26]. Предрасполагающим фактором окклюзии выступает нарушение линейного кровотока в аневризме [24], а морфологической основой – образование желеобразного сгустка из элементов внеклеточного матрикса и усиленная пролиферация фибробластов интимы как следствие коронарита [27]. К счастью, большинство коронарных окклюзий в начальном периоде БК все же завершается реканализацией.

Наиболее актуальны стенозирование и тромботическая окклюзия коронарных артерий у взрослых пациентов, когда-то перенесших БК; эти осложнения предполагают высокий риск возникновения острого коронарного синдрома.

Инфаркт миокарда у лиц с БК в анамнезе происходит в более молодом возрасте, чем в общей популяции, а распространенность традиционных факторов сердечно-сосудистого риска среди них ниже, чем среди больных с обычным атеросклеротическим поражением [7, 10, 28, 29]. При этом специфический для васкулита характер поражения коронарных артерий более значим, нежели известные патогенетические факторы атеросклероза [29]. В то же время и атеросклеротический процесс, развивающийся у пациентов, перенесших БК, имеет существенные морфологические отличия [8, 10]. Результаты аутопсии продемонстрировали распространенность кальциноза аневризм, пролиферативных процессов в интимае, реканализированных тромбов, тогда как классические маркеры атеросклероза – перегруженные липидами макрофаги, депозиты холестерина – встречались реже [6, 30]. Кальциноз артериальной стенки, часто выявляемый в месте аневризмы или на месте

бывший аневризмы, отражает активность острого васкулита и последующей пролиферации интимы [31] и рассматривается в качестве визитной карточки перенесенной БК [10]. Именно кальцинированные аневризмы в проксимальной части основных ветвей коронарных артерий являлись наиболее характерной морфологической основой, а образование тромбов внутри аневризмы – причиной коронарных катастроф у лиц с БК в анамнезе [29, 32–34]. Прогностически неблагоприятными факторами развития острого коронарного синдрома у таких больных выступают диаметр аневризмы и количество пораженных коронарных артерий [32, 35].

Примечательно, что повышенный риск развития острого коронарного синдрома угрожает даже тем пациентам, чьи коронарные аневризмы подвергались обратному развитию [29, 36]. Данное обстоятельство объясняется персистирующей эндотелиальной дисфункцией, признаки которой отмечаются у пациентов с анамнезом БК даже при ангиографически неизмененных коронарных артериях [8, 10, 37, 38]. Замечено, что вероятность возникновения индуцированной воспалением эндотелиальной дисфункции тем выше, чем продолжительнее лихорадочный период в острой стадии заболевания [39]. Эндотелиальная дисфункция может способствовать ускоренному развитию атеросклеротического процесса и раннему дебюту ишемической болезни сердца [7, 8, 10, 40]. Справедливости ради необходимо отметить, что ряд исследователей все же не подтверждают факт нарушения функции эндотелия у больных с нормальным диаметром коронарных артерий [41–43].

С момента первого описания БК минуло без малого полвека. Переболевшие дети уже вступили во взрослую жизнь, и кардиологи все чаще стали встречаться с пациентами, имеющими отдаленные последствия перенесенной когда-то этой патологии. С последствиями БК, как и других системных васкулитов, все чаще сталкиваются и специалисты по лучевой диагностике, играющей ведущую роль в оценке состояния миокарда и коронарного русла. При системных васкулитах крупных и средних сосудов приоритетное значение имеет коронароангиография, дающая возможность уточнить характер поражения коронарных артерий. Распространенность и выраженность коронарного кальциноза позволяет оценить мультиспиральная компьютерная томография. Изменения, характерные для вовлечения в воспалительный процесс мелких коронарных артерий, могут быть дифференцированы в процессе радиоизотопной скинтиграфии миокарда.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о повсеместном увеличении заболеваемости БК [44–46]; логично ожидать, что число взрослых пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями, связанными с БК, будет нарастать. В то же время последствия этой патологии редко распознаются, как из-за отсутствия анамнестических указаний на

перенесенное заболевание, так и вследствие недостаточной информированности врачей о данной патологии. Последнее обстоятельство и послужило побудительным мотивом к написанию настоящего обзора.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

- Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1-11.
- Endo M, Tomizawa Y, Nishida H, et al. Angiographic findings and surgical treatments of coronary artery involvement in Takayasu arteritis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(3):570-7.
- Schrader ML, Hochman JS, Bulkley BH. The heart in polyarteritis nodosa: a clinicopathologic study. *Am Heart J.* 1985;109(6):1353-59.
- Strizhakov LA, Krivosheev OG, Semenkova EN, Kogan EA. Cardiological aspects of systemic vasculitis. *Consilium Medicum.* 2008;10(11):135-42. Russian (Стрижаков ЛА, Кривошеев ОГ, Семенкова ЕН, Коган ЕА. Кардиологические аспекты системных васкулитов. *Consilium Medicum.* 2008;10(11):135-42).
- Vostokova AA, Grunina EA, Klemenov AV. Myocardial Infarction as the Outcome of Kawasaki Disease in Young Patient. *Zemskij vrach.* 2014;3-4:51-4. Russian (Востокова АА, Грунина ЕА, Клеменов АВ. Инфаркт миокарда как исход болезни Кавасаки у молодого пациента. *Земский врач.* 2014;3-4:51-4).
- Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K, et al. Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease: immunohistochemical study. *Circulation.* 2000;101:2935-41.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young. *Circulation.* 2004;110(17):2747-71.
- JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008). *Circ J.* 2010;74:1989-2020.
- Yanagawa H, Nakamura Y, Yasbiro M, et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics.* 2001;107(3):E33.
- Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up myocardial and vascular complications in adulthood. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(21):1911-20.
- Sakata K, Hamaoka K, Ozawa S, et al. Matrix metalloproteinase-9 in vascular lesions and endothelial regulation in Kawasaki disease. *Circ J.* 2010;74(8):1670-5.
- Sbirai N, Yabana T, Ueda M. [Pathology of Kawasaki disease]. *Nippon Rinsho.* 2008;66(2):251-7.
- Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, et al. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2001;184(7):940-3.
- Azmoon S, Atkinson D, Budoff MJ. Refractory progression of coronary aneurysms, a case of delayed onset Kawasaki disease as depicted by cardiac computed tomography angiography. *Congenit Heart Dis.* 2010;5(3):321-6.
- Chang FY, Hwang B, Chen SJ, et al. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(3):241-4.
- Bajolle F, Laux D. [Kawasaki disease: what you need to know]. *Arch Pediatr.* 2012;19(11):1264-8.
- McCrindle BW, Li JS, Minich LL, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation.* 2007;116(2):174-9.
- Berdej-Szczot E, Firek-P dras M, Szydowski L, et al. Analysis of risk factors and prospective evaluation of cardiovascular complications of Kawasaki disease in children: a single centre study. *Kardiol Pol.* 2013;71(12):1279-86.
- Bal AK, Prasad D, Umali Pamintuan MA, et al. Timing of Intravenous Immunoglobulin Treatment and Risk of Coronary Artery Abnormalities in Children with Kawasaki Disease. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(5):387-92.
- Moran AM, Newburger JW, Sanders SP, et al. Abnormal myocardial mechanics in Kawasaki disease: rapid response to gamma-globulin. *Am Heart J.* 2000;139(2Pt1):217-23.
- Rozo JC, Jefferies JL, Eidem BW, Cook PJ. Kawasaki disease in the adult. A case report and review of the literature. *Tex Heart Inst J.* 2004;31(2):160-4.
- Senzaki H. Long-term outcome of Kawasaki disease. *Circulation.* 2008;118(25):2763-72.

23. Miyamoto T, Ikeda K, Ishii Y, Kobayashi T. Rupture of a coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a rare case and review of the literature for the past 15 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(6):67-9.
24. Kuramochi Y, Obkubo T, Takechi N, et al. Hemodynamic factors of thrombus formation in coronary aneurysms associated with Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2000;42(5):470-5.
25. Falcini F. Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(1):33-8.
26. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: part II. Complications and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):521-2.
27. Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Nakazawa M, Yutani C. Remodeling of coronary artery lesions due to Kawasaki disease: comparison of arteriographic and immunohistochemical findings. *Jpn Heart J.* 2000;41(3):245-56.
28. Lin J, Jain S, Sun X, et al. Lipoprotein Particle Concentrations in Children and Adults following Kawasaki Disease. *J Pediatr.* 2014; 165(4):727-31.
29. Tsuda E, Abe T, Tamaki W. Acute coronary syndrome in adult patients with coronary artery lesions caused by Kawasaki disease: review of case reports. *Cardiol Young.* 2011;21(1):74-82.
30. Muneuchi J, Joo K, Morihana E, Mizushima A. Detectable silent calcification in a regressed coronary artery aneurysm of a young adult with a history of Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(1):195-7.
31. Tsuda E, Arakaki Y, Shimizu T, et al. Changes in causes of sudden deaths in patients with coronary arterial lesions due to Kawasaki disease. *Cardiol Young.* 2005;15(5):481-8.
32. Samada K, Shiraisi H, Sato A, Momoi MY. Grown-up Kawasaki disease patients who have giant coronary aneurysms. *World J Pediatr.* 2010;6(1):38-42.
33. Gillebert C, Vandeyk K, Troost E, et al. Mid-term outcome of patients with Kawasaki disease, single-centre experience. *Acta Cardiol.* 2010;65(3):291-5.
34. Okura N, Okuda T, Shiotani S, et al. Sudden death as a late sequel of Kawasaki disease: postmortem CT demonstration of coronary artery aneurysm. *Forensic Sci Int.* 2013;225(1-3):85-88.
35. Tsuda E, Hamaoka K, Suzuki H, et al. A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by Kawasaki disease. *Am Heart J.* 2014;167(2):249-58.
36. Kawai H, Takakuwa Y, Naruse H, et al. Two cases with past Kawasaki disease developing acute myocardial infarction in their thirties, despite being regarded as at low risk for coronary events. *Heart Vessels.* 2014 Jul 2; [Epub ahead of print].
37. McCrindle BW. Kawasaki disease: a childhood disease with important consequences into adulthood. *Circulation.* 2009;120(1):6-8.
38. Hauser M, Bengel F, Kuehn A, et al. Myocardial blood flow and coronary flow reserve in children with "normal" epicardial coronary arteries after the onset of Kawasaki disease assessed by positron emission tomography. *Pediatr Cardiol.* 2004;25(2):108-12.
39. Isbikawa T, Iwashima S. Endothelial dysfunction in children within 5 years after onset of Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2013;163(4):1117-21.
40. Negoro N, Nariyama J, Nakagawa A, et al. Successful catheter interventional therapy for acute coronary syndrome secondary to Kawasaki disease in young adults. *Circ J.* 2003;67(4):362-5.
41. Tobayama H, Takahashi K, Fukunaga H, et al. Analysis of arterial function in adults with a history of Kawasaki disease. *J Cardiol.* 2013;61(5):330-5.
42. Manlbiot C, Niedra E, McCrindle BW. Long-term management of Kawasaki disease: implications for the adult patient. *Pediatr Neonatol.* 2013;54(1):12-21.
43. Laurito M, Stazi A, Delogu AB, et al. Endothelial and platelet function in children with previous kawasaki disease. *Angiology.* 2014;65(8):716-22.
44. Huang SK, Lin MT, Chen HC, et al. Epidemiology of Kawasaki disease: prevalence from national database and future trends projection by system dynamics modeling. *J Pediatr.* 2013;163(1):126-31.
45. Hwang B. Epidemiology of Kawasaki disease. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(2):78.
46. Callinan LS, Holman RC, Vugia DJ, et al. Kawasaki disease hospitalization rate among children younger than 5 years in California, 2003-2010. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(7):781-3.