

Г.А. Лыскина¹, О.Г. Ширинская², О.Л. Бокерия¹, Ю.О. Костина¹,
О.В. Шпитонкова¹, Н.В. Гагарина¹, А.С. Сатюкова², Л.В. Трифонова¹

РИСК ФОРМИРОВАНИЯ И ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ГИГАНТСКИХ КОРОНАРНЫХ АНЕВРИЗМ ПРИ СИНДРОМЕ КАВАСАКИ, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
²Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, РФ



Цель исследования: определение особенностей течения синдрома Кавасаки (СК) у больных с гигантскими аневризмами коронарных артерий (ГАКА) для оценки факторов риска осложненного течения, частоты, сроков развития, динамики коронарного тромбоза и стеноза, обоснования методики обследования и лечения реконвалесцентов. **Материалы и методы исследования:** в 2003–2017 гг. обследовали 342 ребенка с СК, ГАКА обнаружили у 17. **Результаты:** у всех пациентов с ГАКА лечение СК начато несвоевременно (на 12–60-й день СК). Тромбы в ГАКА обнаружены у 14, стеноз коронарных артерий (КА) – у 6 больных. Тромбы регрессировали у 7, уменьшились – у 2, окклюзия правой КА – у 2. Инфаркт миокарда был у одного больного. Хирургическое лечение проведено 5 больным: 3 – маммарокоронарное шунтирование (МКШ), 2 – стентирование КА, у одного из них через 10 месяцев – окклюзия стента, МКШ. **Заключение:** для снижения риска угрожающих жизни осложнений необходимы своевременное лечение СК, оценка характера поражения КА для проведения адекватной профилактики тромбоза, выявления значимого стеноза КА, своевременного направления больного к кардиохирургу.

Ключевые слова: аневризмы коронарных артерий, коронарный стеноз, коронарный тромбоз, окклюзия коронарных артерий, синдром Кавасаки.

Цит.: Г.А. Лыскина, О.Г. Ширинская, О.Л. Бокерия, Ю.О. Костина, О.В. Шпитонкова, Н.В. Гагарина, А.С. Сатюкова, Л.В. Трифонова. Риск формирования и осложненного течения гигантских коронарных аневризм при синдроме Кавасаки, тактика ведения реконвалесцентов. *Педиатрия*. 2018; 97 (3): 29–34.

G.A. Lyskina¹, O.G. Shirinskaya², O.L. Bokeria¹, Y.O. Kostina¹, O.V. Shpitionkova¹,
N.V. Gagarina¹, A.S. Satyukova², L.V. Trifonova¹

THE RISK OF FORMATION AND COMPLICATED COURSE OF GIANT CORONARY ANEURYSMS IN KAWASAKI SYNDROME, THE TACTICS OF CONVALESCENT MANAGEMENT

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;
²Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Objective of the research: to define peculiarities of Kawasaki syndrome (KS) course in patients with giant coronary artery aneurysms (GCAA) to assess risk factors for complicated course, frequency, development time, the dynamics of coronary thrombosis and stenosis, and to rationale for the examination and treatment of convalescents. **Materials and methods:** in 2003–2017 342 children with KS were examined, GCAA was found in 17. **Results:** in all patients with GCAA KS treatment was started untimely (on the 12th–60th day of the KS). Thrombi in GCAA were found in 14, coronary arteries stenosis (CA) – in 6 patients. Thrombi regressed in 7, decreased – in 2, occlusion of right CA – in 2. Myocardial infarction was in one patient. Surgical treatment was

Контактная информация:

Лыскина Галина Афанасьевна – д.м.н., проф. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ
Адрес: Россия, 119881, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 19
Тел.: (985) 175-37-43, E-mail: glyskina@mail.ru
Статья поступила 19.03.18, принята к печати 20.05.18.

Contact Information:

Lyskina Galina Afanasevna – MD., prof. of Pediatric Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119881, Moscow, B. Pirogovskaya str., 19
Tel.: (985) 175-37-43, E-mail: glyskina@mail.ru
Received on Mar. 19, 2018, submitted for publication on May 20, 2018.

performed in 5 patients: 3 – mammaroconary shunting (MSC), 2 – CA stenting, in one of them after 10 months – stent occlusion, MCS. Conclusion: to reduce the risk of life-threatening complications, timely treatment of KS, assessment of CA lesions nature for adequate thrombosis prophylaxis, detection of significant CA stenosis, timely consultation with cardiac surgeon are necessary.

Keywords: coronary artery aneurysm, coronary stenosis, coronary thrombosis, coronary artery occlusion, Kawasaki syndrome.

Quote: G.A. Lyskina, O.G. Shirinskaya, O.L. Bokeria, Y.O. Kostina, O.V. Shpitionkova, N.V. Gagarina, A.S. Satyukova, L.V. Trifonova. The risk of formation and complicated course of giant coronary aneurysms in Kawasaki syndrome, the tactics of convalescent management. *Pediatrics*. 2018; 97 (3): 29–34.

Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром или синдром Кавасаки (СК) – острый системный васкулит неизвестной этиологии, встречающийся преимущественно у детей в возрасте от нескольких месяцев до 5 лет и поражающий артерии среднего калибра, с особой тропностью к коронарным артериям (КА). Клиническая картина и течение болезни напоминает инфекционный процесс с выздоровлением спустя 6–8 нед от первых признаков болезни. Однако у 25% нелеченых больных васкулит может приводить к тяжелым структурным изменениям сосудистой стенки, что приводит к формированию аневризм КА (АКА). Только введение высокодозного иммуноглобулина для внутривенного введения (ИГВВ) до 7–10-го дня болезни приводит к значительному снижению частоты поражения КА (в 5 и более раз) [1]. И это принципиально важно, так как в случае поражения КА эта «детская» болезнь может представлять серьезную угрозу для здоровья и жизни пациентов как в дебюте, так и спустя многие годы после клинического выздоровления. Сохраняющиеся АКА у реконвалесцентов СК – основа формирования ишемической болезни сердца (ИБС) и главная причина инфаркта миокарда в детском и молодом возрасте. Но даже при своевременном лечении ИГВВ у 13–40% больных выявляется транзиторная эктазия КА, у 4–8% образуются АКА, в т.ч. у 1% гигантские аневризмы [2]. Исходы поражения КА при СК во многом зависят от осведомленности курирующих врачей и тактики динамического наблюдения пациентов [3]. К группе максимального риска развития угрожающих жизни кардиальных осложнений относятся пациенты с гигантскими АКА (ГАКА) диаметром 8 мм и более. Собственный опыт многолетнего наблюдения группы пациентов с ГАКА при СК легли в основу настоящей публикации. Цель исследования: определение клинических особенностей острого периода и последующего течения СК у больных с ГАКА для оценки факторов риска осложненного течения, частоты, сроков развития, динамики коронарного тромбоза и стеноза, обоснования методики обследования и лечения реконвалесцентов.

Материалы и методы исследования

В период 2003–2017 гг. в Университетской детской клинической больнице (УДКБ) Сеченовского университета обследовали 342 ребенка с СК, заболевших в возрасте от 1 месяца до 12 лет 8 мес, после выздоровления реконвалесцентов наблюдали в динамике амбулаторно.

Распределение пациентов по полу и возрасту не отличалось от данных литературы и отражало характерные особенности СК: соотношение мальчиков и девочек составило 1,7:1; дети, заболевшие в возрасте от 0 до 2 лет, составили 67%, от 0 до 5 лет – 88%, старше 5 лет – 12%. При ЭХОКГ аневризмы КА выявлены у 101 пациента (29,3%). ГАКА встречались в 17 случаях (4,9% из общей группы пациентов). Длительность наблюдения пациентов составляла от 10 мес до 14 лет (медиана 6,33 года).

Клинический анализ включал изучение амбулаторных карт пациентов, историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении в УДКБ, а также выписных эпикризов из соматических и инфекционных стационаров, в которые первоначально были госпитализированы больные.

Диагноз «полный синдром Кавасаки» устанавливали при наличии у ребенка лихорадки не менее 4–5 дней (обязательный симптом) и 4 и более основных клинических симптомов [4]:

- 1) инъекция сосудов конъюнктивы;
- 2) изменения слизистых оболочек полости рта (гиперемия глотки, «малиновый» язык, гиперемия, сухость, трещины губ);
- 3) полиморфная сыпь;
- 4) эритема и отек кистей и стоп с возможным последующим шелушением кожи;
- 5) увеличение шейного лимфатического узла до 1,5 см и более.

При наличии эктазии КА или АКА для постановки диагноза достаточно 3 признаков. При меньшем количестве критериев и при наличии признаков поражения сердца состояние классифицировали как «неполный синдром Кавасаки».

В процессе наблюдения за больными с ГАКА, помимо общепринятого клинико-лабораторного и инструментального обследования, определяющими являлись показатели таких инструментальных исследований, как трансторакальная ЭХОКГ с визуализацией КА на приборе Vivid 5 и Vivid 9 (GE, Германия), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) КА на 320-спиральном томографе Toshiba Aquilion ONE, Toshiba, Япония (17 пациентов, 36 исследований), коронарная ангиография (КАГ) в РНЦХ им. Б.В. Петровского и в НИЦСХ им. А.Н. Бакулева (7 пациентов).

Результаты и их обсуждение

В группу наблюдаемых детей с ГАКА вошли 17 пациентов, перенесшие СК в возрасте от 3 мес до 6 лет (11 из 17 до 2 лет), в подавляющем большинстве (14) – мальчики. У всех детей в острой фазе болезни клиническая картина соответство-

**Клинические проявления дебюта СК
у 17 больных с ГАКА**

Лихорадка от 12 до 37 дней	17 (100%)
Конъюнктивит, склерит	17 (100%)
Хейлит и другие изменения слизистой оболочки рта	16 (94%)
Отек кистей/стоп	14 (82%)
Эритема кистей/стоп	12 (70%)
Полиморфная сыпь	17 (100%)
Увеличение шейного лимфатического узла >1,5 см	11 (64%)
Другие симптомы: артралгии, артрит, диарея, увеличение печени, лейкоцитурия, менингеальные симптомы	4 (24%) 2 (12%) 7 (42%) 4 (24%)
Некоронарные изменения (плеврит – 4, перикардит – 5, миокардит – 1)	2 (12%) 6 (35%)
Аневризмы плечевых, подключичных, подвздошных артерий	2 из 7 обследованных

вала полному СК (табл. 1), тем не менее диагноз был установлен только в сроки от 12-го до 60-го дня. Одному ребенку диагноз был установлен ретроспективно через 5 лет после дебюта на основании обнаружения АКА при плановой ЭХОКГ.

Частота встречаемости основных и дополнительных клинических симптомов СК значимо не отличалась от общей группы больных СК, за исключением шейной лимфаденопатии (64% по сравнению с 41% в общей группе). Обращала внимание высокая воспалительная активность по данным лабораторных исследований: значительное повышение СОЭ, лейкоцитоз, высокие значения С-реактивного белка, анемия, тромбоцитоз (со 2–3-й недели), у 7 детей – повышение уровня трансаминаз.

У всех пациентов острая стадия болезни отличалась тяжелым течением, в 8 случаях потребовавшим пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. По данным регрессионного анализа группа больных с ГАКА достоверно отличалась от общей группы больных СК более поздним назначением лечения (ОР 2,6, $p=0,044$), длительностью лихорадки (ОР 2,2, $p=0,001$), более высоким уровнем АЛТ (ОР 1,5, $p=0,026$) и АСТ (ОР 2, $p=0,003$) [5].

Известно, что лечение СК включает введение ИГВВ (2 г/кг) в одной инфузии в течение 10–12 ч в сочетании с аспирином. Проведение лечения в первые 10 дней после начала лихорадки снижает риск образования АКА. В случае запоздалого диагноза (после 10 дней) ИГВВ используют при наличии продолжающегося воспаления или если при ЭХОКГ выявлены расширение КА или АКА [6]. В нашей группе 16 больным (в одном случае ИГВВ не вводили) ИГВВ назначали позже 10-го дня болезни (от 12-го до 60-го дня) в дозе от 1,2 до 2,3 г/кг, 6 пациентам ИГВВ вводили повторно в связи с резистентностью к первому введению, 5 пациентов получали гормональную терапию в виде пульс-терапии из расчета 10 мг/кг для купирования высокой воспалительной актив-

ности. Один ребенок получил лечение ингибиторами ФНО α (этанерцепт) в связи с неэффективностью предшествующей терапии ИГВВ, глюкокортикоидами (парентерально и перорально).

ГАКА были обнаружены при ЭХОКГ, в последующем их наличие подтверждено при МСКТ (рис. 1). Максимальный диаметр аневризмы в нашей группе пациентов составил 18 мм. У большинства больных (12 из 17) было более одной гигантской аневризмы, 27 из них локализовались в проксимальных сегментах, 8 – в средних, 3 – в дистальных сегментах КА. У 16 пациентов, помимо гигантских, были еще аневризмы меньшего диаметра в других сегментах КА. У 3 пациентов ГАКА были обнаружены в левой КА (ЛКА) и ее ветвях, у 5 – в правой КА (ПКА), у 9 – и в ЛКА и в ПКА. Согласно результатам длительного (10–30 лет) наблюдения пациентов с ГАКА в Японии, наибольший риск осложненного течения отмечен у больных при двустороннем поражении. Только у 36% из них не проводилось хирургическое лечение, отсутствовали тяжелые осложнения (летальный исход, инфаркт миокарда) [7]. В нашей группе из 5 больных, нуждавшихся в оперативном лечении, у 4 гигантские аневризмы были и в ЛКА и в ПКА, один из них перенес инфаркт миокарда.

Длительная терапия реконвалесцентов СК с АКА направлена на предотвращение ишемии и инфаркта миокарда вследствие тромбоза и стеноза КА. Тромбоз КА, являющийся главной причиной инфаркта миокарда в первые 2 года после СК, обусловлен наличием гипертромбоцитоза, снижением антитромботических свойств эндотелия вследствие текущего коронарита и особенностями гемодинамики в аневризмах (снижение скорости и турбулентность кровотока). У больных с ГАКА отмечается наибольшая выраженность нарушения интракоронарной гемодинамики и воспалительного процесса в КА, что обуславливает высокую частоту образования тромбов [2]. Антитромбоцитарные препараты, используемые для профилактики артериальных тромбозов, недостаточно эффективны при наличии ГАКА, поскольку вследствие стагнации крови в гигантских аневризмах возрастает роль активации плазменных факторов свертыва-

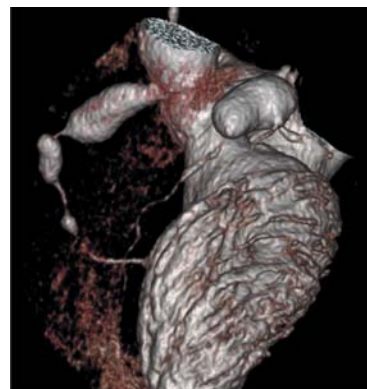


Рис. 1. МСКТ: ГАКА у ребенка, заболевшего СК в возрасте 1 года 3 месяцев.

Максимальный диаметр аневризм ЛКА 12 мм (Z-score 31,6), ПКА – 9 мм (Z-score 19,9).

вания крови [8]. В настоящее время применение системных антикоагулянтов в сочетании с антитромбоцитарной терапией аспирином является общепринятой схемой профилактики тромбоза у пациентов с ГАКА. Пациентам с ГАКА назначают варфарин (при МНО 2–2,5) в сочетании с аспирином [9, 10]. Согласно последним рекомендациям Американской ассоциации сердца (American Heart Association), у больных с очень высоким риском тромбоза КА возможно применение тройной терапии (аспирин+варфарин+плавикс) в ограниченный период времени, при этом необходимо учитывать опасность геморрагических осложнений [2]. Альтернативой варфарину может быть низкомолекулярный гепарин. Риск тромбоза при ГАКА диктует показания к исследованию генетических факторов тромбофилий. Мы определяли полиморфизм генов свертывания крови у 8 из 17 пациентов. У всех детей с дальнейшим формированием тромбоза КА выявлены гомозиготные (в 3 случаях) и гетерозиготные (4 случаях) мутации в гене *PAI-1* (ингибитор активатора плазминогена), у 6 пациентов – в гене метилентетрагидрофолатредуктазы. Эти данные подтверждают отягощающую роль генетической тромбофилии среди других факторов риска тромбоза ГАКА. С учетом выявленных особенностей полиморфизма генов пациентам назначали прием фолиевой кислоты и витаминов группы В.

Тромбы в ГАКА были обнаружены у 14 из 17 больных. Согласно литературным данным максимальный риск тромбоза КА приходится на период от 15-го до 60-го дня от начала болезни и остается высоким в первые 2 года [1]. В нашей группе интервал от дебюта СК до выявления тромба составил от 27 дней до 11 лет. У абсолютного большинства пациентов (12 детей) тромбы образовались в течение первых 2 лет, у 7 из них в первые 60 дней. На момент обнаружения интракоронарного тромба только 6 больных получали аспирин в сочетании с варфарином, 9 получали только аспирин, 2 не получали никаких антитромботических препаратов. Неадекватная профилактика тромбоза была обусловлена отсутствием у курирующих врачей информации о наличии гигантских аневризм вследствие несвоевременного или неинформативного исследования КА (при первичном ультразвуковом исследовании КА были обнаружены уже гигантские аневризмы с тромбами) или отказом родителей от назначения варфарина. При выявлении гигантских аневризм наблюдаемые дети получали антиагрегантную терапию аспирином под контролем уровня агрегации тромбоцитов в сочетании с прямым антикоагулянтом гепарином с переходом на низкомолекулярный гепарин (под контролем анти Ха-фактора) и дальнейшим приемом варфарина под контролем МНО.

За время наблюдения тромбы регрессировали у 7 и значительно уменьшились у 2 больных без проведения тромболитика на фоне применения стандартной антитромботической терапии (гепарин, низкомолекулярные гепарины, варфарин, аспирин). В некоторых случаях стандарт-

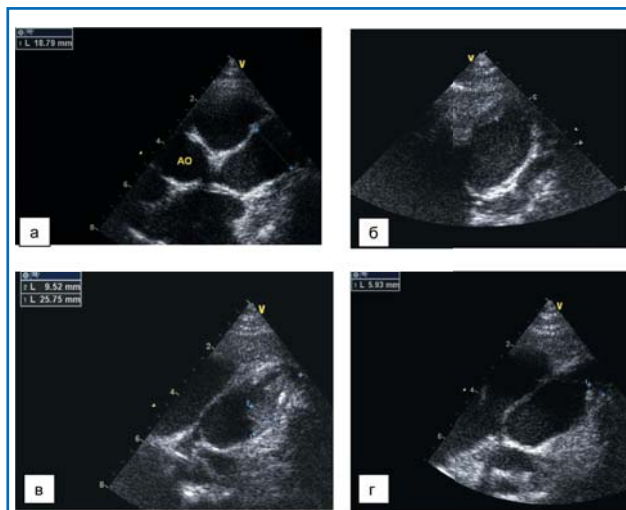


Рис. 2. Эхограммы ребенка, заболевшего СК в возрасте 4 лет, установлен диагноз и проведено лечение ИГВВ на 24-й день болезни: а) гигантская аневризма ЛКА, передней межжелудочковой ветви максимальным диаметром 18 мм (Z-score 42,25); б) несмотря на профилактику тромбоза (аспирин+варфарин, МНО 1,7–2,3), через 1 год 10 мес от начала СК в гигантской аневризме передней нисходящей артерии обнаружен пристеночный тромб, варфарин заменен на фрагмин; в) на фоне применения аспирина+фрагмина тромб значительно увеличился; г) на фоне применения тройной терапии (аспирин+варфарин+плавикс) тромб уменьшился; Ao – аорта.

ная терапия оказывалась неэффективной, применялась «тройная» терапия (рис. 2).

У 2 больных наблюдаемой группы произошла окклюзия ПКА. По данным литературы, нередко встречаются пациенты, у которых окклюзия одной или нескольких эпикардальных артерий не сопровождается симптомами ишемии или инфаркта миокарда. Этот сценарий чаще всего проявляется, когда острая фаза СК возникает в очень раннем возрасте, по-видимому, вследствие развития коллатералей или быстрой реканализации тромбов [11]. Согласно многолетним наблюдениям, проведенным в Японии, окклюзия ПКА в $2/3$ случаев протекает бессимптомно, у $1/3$ приводит к инфаркту миокарда [12]. В нашей группе у одного пациента, заболевшего СК в возрасте 6 лет 9 мес, массивные тромбы в гигантской аневризме проксимального и среднего сегментов ПКА и гигантской аневризме передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) выявлялись при первичном обращении больного через 2 месяца после начала СК. В дальнейшем пациент наблюдался нерегулярно, антитромботическая терапия (аспирин+варфарин) проводилась без адекватного контроля МНО, целевые значения МНО не достигались. При плановой МСКТ через 1 год после дебюта СК была обнаружена окклюзия проксимального и среднего сегментов ПКА. При этом пациент не предъявлял никаких жалоб, вел активный образ жизни, посещал школу, отсутствовали изменения на ЭКГ покоя, стресс-ЭКГ и холтеровском мониторинге. Были продолжены консервативное наблюдение и профилактика тромбоза в связи с сохраняющейся гигантской аневризмой ПМЖА.

У другого пациента, перенесшего СК в возрасте 3 лет 10 мес, окклюзия ПКА привела к развитию инфаркта миокарда на 33-й день от

начала СК. Через 3 месяца этот больной перенес повторный инфаркт миокарда вследствие критического стеноза в среднем сегменте ПМЖА.

Стеноз КА более 75% был выявлен у 6 больных через 3 месяца – 5,5 лет (медиана 2,6 лет) после дебюта СК, у 4 из них в ПМЖА, у одного – в ПМЖА и ПКА, у одного – в ПКА. Именно прогрессирующий стеноз КА, обусловленный значительным утолщением стенки сосуда, является главной причиной инфаркта миокарда спустя годы после СК. Утолщение стенки КА возникает вследствие пролиферации миофибробластов и накопления продуцируемого ими матрикса преимущественно на «входе» и «выходе» аневризм, в области наибольшего напряжения сдвига, в ЛКА чаще, чем в ПКА [2, 8, 13]. Частота возникновения коронарного стеноза наиболее высока у больных с ГАКА и возрастает по мере увеличения времени, прошедшего от начала заболевания. По данным Е. Tsuda и соавт., у пациентов с ГАКА стеноз КА через 5, 10 и 15 лет после перенесенного СК выявлен соответственно в 44, 62 и 74% случаев [14]. По данным литературы и нашим наблюдениям, даже при тяжелом стенозе КА могут отсутствовать клинические признаки ишемии миокарда [2]. У 4 из 5 наблюдаемых нами пациентов с тяжелым и субтотальным стенозом ПМЖА не было жалоб и изменений на ЭКГ, только у одного больного был болевой синдром на фоне развития инфаркта миокарда. Очевидно, что выявление гемодинамически значимого стеноза КА и своевременное хирургическое лечение необходимы для предотвращения необратимых изменений миокарда.

Показания к хирургическому лечению:

- окклюзия ствола ЛКА или более одной из основных КА;
- окклюзия или стеноз >75% в проксимальном отделе ПМЖВ;
- клиническая картина ишемического поражения миокарда;
- доказанная ишемия миокарда (по данным ЭКГ, пробы с физической нагрузкой, сцинтиграфии миокарда, стресс-ЭХОКГ, ЭХОКГ с контрастированием, ПЭТ);
- дисфункция левого желудочка.

Хирургическое лечение было проведено 5 больным с наличием гемодинамически значимого стеноза ПМЖА: 3 – маммарокоронарное шунтирование на работающем сердце, 2 – стентирование ПМЖА, у одного из них через 10 месяцев после стентирования в связи с окклюзией стента было проведено маммарокоронарное шунтирование на работающем сердце. Возраст пациентов на момент операции – от 3 до 13,7 лет (медиана 4,6 лет), интервал от начала СК до операции – от 4 мес до 7 лет (медиана 2,8 лет). Один больной до операции перенес повторный инфаркт миокарда.

На основании обобщения международного и собственного опыта мы предлагаем методику длительного динамического наблюдения пациентов с ГАКА. Пациенты должны наблюдаться в течение многих лет с целью профилактики, выявления и лечения тяжелых кардиальных

осложнений. Наблюдение реконвалесцента с ГАКА осуществляет педиатр во взаимодействии с ревматологом, кардиологом. Задачи диспансерного наблюдения:

- наблюдение за развитием и состоянием ребенка, определение разрешенной физической нагрузки;
- контроль профилактики тромбоза КА – эффективности и безопасности антитромботической терапии;
- динамическая оценка состояния сердечно-сосудистой системы (своевременное выявление ишемии миокарда, определение значимости стеноза КА);
- при необходимости – консультация кардиохирурга для решения вопроса о показаниях, сроках и методе хирургического лечения.

Рекомендации относительно физической активности должны основываться на результатах ежегодных стресс-тестов. Высокотравматичные виды спорта должны быть исключены. Участие в некоторых неконтактных подвижных или игровых видах спорта может быть разрешено, если нет признаков ишемии миокарда. Длительная терапия пациентов с ГАКА, направленная на профилактику ишемии и инфаркта миокарда, приведена выше. С целью контроля эффективности и безопасности лечения при назначении дезагрегантов определяют снижение агрегации тромбоцитов с коллагеном (аспирин), снижение агрегации тромбоцитов с АДФ (клопидогрель). При лечении варфарином МНО не должно быть ниже 2–2,5. Эффективная доза гепаринов с низким молекулярным весом – достижение уровня антиХ-а активности 0,6–1. При тромбозе, гигантских аневризмах КА обязательно исследование генетических факторов тромбофилий, оценка показателей системы свертывания крови.

Даже при наличии значительных изменений КА (стеноз, тромбоз, окклюзия) клинические проявления могут длительное время отсутствовать, и первой манифестацией поражения КА может стать инфаркт миокарда или внезапная смерть. Риск ишемии миокарда этих пациентов следует оценивать с помощью повторных инструментальных исследований с целью обеспечить своевременное распознавание нарушений перфузии миокарда [8, 11]. Наиболее чувствительными в настоящее время считают радионуклидные исследования с физической или медикаментозной нагрузкой. В США и Японии рекомендуют широкое применение стресс-ЭХОКГ в связи с отсутствием лучевой нагрузки. Применение стресс-ЭКГ считается недостаточно информативным методом выявления ишемии миокарда [2].

Алгоритм инструментальных исследований пациентов с ГАКА:

- 1) при наличии ГАКА, отсутствии интракоронарных тромбов и клинико-инструментальных признаков ишемии миокарда – повторные ЭХОКГ с интервалом 3 месяца (с учетом высокого риска образования тромбов у пациентов этой группы);

2) при обнаружении интракоронарных тромбов показаны повторные исследования ЭКГ и ЭХОКГ. Интервалы времени между исследованиями определяются индивидуально в зависимости от размеров, формы и локализации тромбов с учетом возможности быстрого увеличения размеров интракоронарных тромбов и развития окклюзии КА;

3) для выявления скрытой ишемии миокарда – стресс-тесты ежегодно;

4) рентгеноконтрастные методы визуализации КА: (КАГ или МСКТ) или МРТ КА через 6–12 месяцев после острой фазы СК с целью выявления возможных обструктивных поражений КА, далее каждые 1–2 года;

5) при наличии клинических и/или инструментальных признаков ишемии миокарда, а также в случае плохой визуализации КА при ультразвуковом исследовании показаны МСКТ или КАГ.

Заключение

Таким образом, и в настоящее время чрезвычайно актуальны совершенствование диагностики СК в первые 7–10 дней от начала лихорадки и назначение принятой в мире схемы введения ИГВВ как очевидный путь снижения риска повреждения КА, осложнения которого могут проявиться как сразу, так и через несколько лет или десятилетий. Наш опыт наблюдения группы больных СК с ГАКА демонстрирует, что факторами, ухудшающими прогноз, являются: 1) несвоевременная диагностика и лечение СК; 2) несвоевременное или неинформативное исследование

КА, что приводит к недооценке тяжести поражения КА и неадекватной профилактике тромбоза; 3) наличие генетической тромбофилии; 4) недостаточно эффективное взаимодействие с родителями или проживание больных в отдаленных регионах и как следствие – нерегулярное обследование и недостаточный контроль эффективности и безопасности антитромботической терапии пациентов в катамнезе. Мы солидарны с мнением других авторов о том, что для улучшения прогноза в подобных случаях необходимо сотрудничество педиатров, ревматологов, кардиологов и кардиохирургов, имеющих опыт ведения пациентов с ишемическим поражением сердца и информированных об особенностях коронарных изменений при СК. Задача динамического наблюдения реконвалесцентов с СК – снижение риска развития угрожающих жизни осложнений путем профилактики коронарного тромбоза, своевременного выявления стеноза КА, скрытой ишемии миокарда, выбора сроков и метода хирургического лечения.

Конфликт интересов: авторы статьи подтверждают отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Благодарность: авторы выражают глубокую благодарность коллегам, которые внесли большой вклад в обследование и лечение включенных в исследование пациентов: О.В. Батыревой, А.С. Глазыриной, Н.Ю. Головановой, Е.А. Дегтяревой, А.С. Иванову, А.А. Леонтьевой, Л.Н. Мазанковой, Т.К. Навроцкой, М.С. Петровой, С.Р. Родионовской, А.А. Тарасовой, Т.А. Тебеньковой, А.В. Торбьяк, С.А. Тюлькиной, М.А. Школьниковой.

Литература

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA. 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.
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu M-H, Saji TT, Pahl E. American Heart Association Rheumatic Fever Y. Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the, C. Council on, N. Stroke, S. Council on Cardiovascular, Anesthesia, E. Council on and Prevention. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (17): e927–e999.
3. Gordon JB, Daniels LB, Kahn AM, Jimenez-Fernandez S, Vejar M, Numano F, Burns JC. The Spectrum of Cardiovascular Lesions Requiring Intervention in Adults After Kawasaki Disease. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2016; 9: 687–696. DOI:10.1016/j.jcin.2015.12.011
4. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Клиническая картина, диагностика и лечение синдрома Кавасаки: известные факты и нерешенные проблемы. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 63–73.
5. Лыскина Г.А., Бокерия О.Л., Ширинская О.Г., Гагарина Н.В., Сатюкова А.С., Торбьяк А.В., Костина Ю.О. Гигантские аневризмы коронарных артерий при синдроме Кавасаки. *Кардиология*. 2017; 5: 76–84.
6. Бернс Д. Методы лечения острой стадии болезни Кавасаки. *Доктор Руч. Педиатрия*. 2013; 9 (87): 23–24.
7. Tsuda E, Hamaoka K, Suzuki H, Sakazaki H, Murakami Y, Nakagawa M, Takasugi H, Yoshibayashi MA. A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by Kawasaki disease. *Am. Heart J.* 2014; 167 (2): 249–258.
8. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *JACC*. 2016; 67 (14): 1738–1749.
9. Su D, Wang K, Qin S, Pang Y. Safety and efficacy of warfarin plus aspirin combination therapy for giant coronary artery aneurysm secondary to Kawasaki disease: A meta-analysis. *Cardiology*. 2014; 129 (1): 55–64.
10. Suda K, Kudo Y, Higaki T, Nomura Y, Miura M, Matsumura M, Ayusawa M, Ogawa S, Matsuishi T. Multicenter and retrospective case study of warfarin and aspirin combination therapy in patients with giant coronary aneurysms caused by Kawasaki disease. *Circ. J.* 2009; 73 (7): 1319–1323.
11. Gordon JB, Burns JC. Management of sequelae of Kawasaki disease in adults. *Global Cardiology Science and Practice*. 2017; 31: 1–6.
12. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008) – digest version. *Circ. J.* 2010; 74: 1989–2020.
13. 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: 245–256.
14. Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, Kimura K, Kurosaki K, Echigo S. Incidence of stenotic lesions predicted by acute phase changes in coronary arterial diameter during Kawasaki disease. *Pediatr. Cardiol.* 2005; 26: 73–79.