

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ

Е.В. Арсеньев¹, С.В. Тополянская²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»;
Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

Контакты: Евгений Владимирович Арсеньев evgeniyarsenjev@yandex.ru

На сегодняшний день не вызывает сомнений наличие взаимосвязи между иммунным воспалением и развитием тромбозов в силу схожести множества патогенетических механизмов, лежащих в основе обоих патологических процессов. Системные васкулиты, наряду с другими иммуновоспалительными заболеваниями, представляют собой один из ярких примеров подобной взаимосвязи. Тромботические осложнения остаются одними из самых серьезных и жизнеугрожающих состояний, возникающих у больных с системными васкулитами. Это служит мощным стимулом для изучения проблемы гиперкоагуляции, которая нередко сопровождает течение системных васкулитов. Интерес представляют собой тромбозы, возникающие как при поражении крупных сосудов, так и при вовлечении в патологический процесс сосудов среднего и малого калибра. По данным литературы, тромботические и тромبوэмболические осложнения наиболее часто встречаются при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), и болезни Бехчета.

В обзоре обсуждаются современные исследования, касающиеся особенностей клинической картины и механизмов развития тромбозов при системных васкулитах. Благодаря этим работам стало понятно, что для некоторых форм васкулитов характерна высокая частота как артериальных, так и венозных тромбозов; в то же время другие васкулиты сопровождаются высоким риском лишь венозных тромбозов. Наконец, для некоторых васкулитов тромбозы и тромبوэмболии являются достаточно редкими осложнениями. Среди представленных механизмов развития тромбозов широко рассматриваются нарушения работы гемостаза. Так, например, в статье представлены результаты исследований, в которых активно обсуждается роль внеклеточных нейтрофильных ловушек и антиэндоцелиальных антител в развитии тромботических осложнений. Особое внимание уделяется возможной роли некоторых нарушений гемостаза, таких как полиморфизм V фактора коагуляции G1691FA и протромбина G20210A. Для поиска источников литературы были использованы следующие поисковые запросы: «васкулиты», «тромбозы», «нейтрофильные внеклеточные ловушки», «АНЦА-ассоциированные васкулиты», «венозные тромбозы», «артериальные тромбозы», «болезнь Бехчета», «артериит Такаясу», «гранулематоз с полиангиитом», «эозинофильный гранулематоз с полиангиитом», «микроскопический полиангиит», «пурпура Шенлейна–Геноха», «болезнь Кавасаки», «узелковый периартериит», «гигантоклеточный артериит», «болезнь Бюргера». Кроме того, использовались аналогичные запросы на английском языке. Процедура поиска осуществлялась в базах PubMed.

Ключевые слова: васкулиты, тромбоз, внеклеточные нейтрофильные ловушки, АНЦА-ассоциированные васкулиты, венозные тромбозы, артериальные тромбозы, болезнь Бехчета, артериит Такаясу, гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, пурпура Шенлейна–Геноха, болезнь Кавасаки, узелковый периартериит, гигантоклеточный артериит, болезнь Бюргера

DOI: 10.17650/1818-8338-2017-11-2-24-32

THROMBOTIC AND THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN SYSTEMIC VASCULITIS

E. V. Arseniev¹, S. V. Topolyanskaya²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Nowadays, there is no doubt about the relationship between immune inflammation and the development of thrombosis due to the similarity of many pathogenetic mechanisms underlying both pathological processes. Systemic vasculitis, along with other immunomediated inflammatory diseases, represent one of the most clear examples of such interaction. Thrombotic complications remain one of the most serious and life-threatening conditions that occur in patients with autoimmune diseases, in particular systemic vasculitis. This serves as a powerful stimulus for studying the problem of hypercoagulation, which often accompanies the course of systemic vasculitis. Of interest are thrombosis that occur both in the injury of large vessel and in the involvement of medium and small vessels in the pathological process. According to the literature, thrombotic and thromboembolic complications are most common in ANCA-associated vasculitis and Behçet's disease. This review discusses current studies regarding features of clinical picture and mechanisms of thrombosis development in systemic vasculitis. Because of these studies it became clear that for some vasculitis a high frequency of both arterial and venous thrombosis is characteristic. At the same time, other vasculitis are accompanied by high risk of only venous thrombosis. Finally, thrombosis and thromboembolism are quite rare complications for some vasculitis. Among the presented mechanisms of thrombosis involvement, disruptions of the hemostasis are wide-

ly considered. For examples, the presents the results of researches, which is actively discussed the role of neutrophil extracellular traps and antiendothelial cell antibodies in the development on thrombotic complications. Special attention is paid to the possible role of some disorders of hemostasis, such as polymorphism V coagulation factor G1691FA and prothrombin G20210A. To search for literature sources, the following queries were used: "vasculitis", "thrombosis", "neutrophil extracellular traps", "ANCA-associated vasculitis", "venous thrombosis", "arterial thrombosis", "Behçet's disease", "Takayasu arteritis", "granulomatosis with polyangiitis", "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis", "Microscopic polyangiitis", "Henoch–Schönlein purpura", "Kawasaki disease", "polyarteritis nodosa", "giant cell arteritis", "Buerger's disease". In addition, use similar requests in English. The search was carried out in PubMed.

Key words: vasculitis, thrombosis, neutrophil extracellular traps, ANCA-associated vasculitis, venous thrombosis, arterial thrombosis, Behçet's disease, Takayasu arteritis, granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, Henoch–Schönlein purpura, Kawasaki disease, polyarteritis nodosa, giant cell arteritis, Buerger's disease

Введение

Тромботические и тромбоэмболические состояния представляют собой одну из самых актуальных проблем современной медицины, являясь одними из самых частых и прогностически неблагоприятных осложнений большого числа разнообразных заболеваний — от онкологических до иммуновоспалительных. Так, на сегодняшний день не вызывает сомнений взаимосвязь между иммунным воспалением и развитием тромбозов в силу общности множества патогенетических механизмов, лежащих в основе обоих патологических процессов. В группе иммуновоспалительных заболеваний, нередко сопровождающихся развитием тромбозов, системные васкулиты занимают одно из лидирующих положений. По данным литературы, тромботические и тромбоэмболические осложнения наиболее часто встречаются при васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), и болезни Бехчета, но могут сопровождать течение и других васкулитов, например гигантоклеточного артериита и болезни Такаясу [1–3].

Несмотря на очевидную актуальность проблемы тромботических и тромбоэмболических осложнений у больных системными васкулитами, данный вопрос недостаточно хорошо изучен; отсутствуют четкие рекомендации по диагностике и тактике ведения подобных пациентов; нет алгоритмов, позволяющих более четко определить риск развития тромботических осложнений в данной популяции больных.

Материалы и методы

Для поиска источников литературы были использованы следующие поисковые запросы: «васкулиты», «тромбозы», «нейтрофильные внеклеточные ловушки», «АНЦА-ассоциированные васкулиты», «венозные тромбозы», «артериальные тромбозы», «болезнь Бехчета», «артериит Такаясу», «гранулематоз с полиангиитом», «эозинофильный гранулематоз с полиангиитом», «микроскопический полиангиит», «пурпура Шенлейн–Геноха», «болезнь Кавасаки», «узелковый периартериит», «гигантоклеточный артериит», «болезнь Бюргера». Кроме того, использовались аналогичные

запросы на английском языке. Процедура поиска осуществлялась в базах PubMed.

Результаты

АНЦА-ассоциированные васкулиты. АНЦА-ассоциированные системные васкулиты — это группа некротизирующих васкулитов с преимущественным поражением мелких сосудов, ведущую роль в патогенезе которых играют АНЦА, направленные, прежде всего, к миелопероксидазе и протеиназе-3 [4]. Эта группа васкулитов включает в себя гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.

Венозные тромбозы при АНЦА-васкулитах. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об увеличении риска развития венозных тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. На сегодняшний день проведены несколько крупных исследований, результаты которых указывают на то, что распространенность венозных тромбозов при АНЦА-васкулитах колеблется между 5,8 и 30,0 % [5].

В 2006 г. были опубликованы данные достаточно крупного ретроспективного исследования, в которое были включены 105 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. В этом исследовании было зарегистрировано 13 случаев развития венозных тромбоэмболий во время активной фазы васкулита: 7 — у пациентов, страдающих гранулематозом с полиангиитом, 3 — при микроскопическом полиангиите и 3 случая — у пациентов с изолированным почечным васкулитом (renal-limited vasculitis). У 76 % этих пациентов определялись АНЦА к протеиназе-3, а у 24 % — АНЦА к миелопероксидазе [6].

С другой стороны, эксперты Французской группы по изучению васкулитов (FVCG) не отметили существенной разницы в частоте развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ) между пациентами, имеющими АНЦА, и не имеющими этих антител. Целью проведенного ими исследования было определение частоты и рисков развития ВТЭ у 1130 пациентов с разными формами некротизирующих васкулитов. За время наблюдения (в среднем 58,4 мес) были отмечены

83 случая развития венозных тромбозов у 74 (6,5 %) пациентов: 30 случаев – при гранулематозе с полиангиитом (8,0 %), 18 – при микроскопическом полиангиите (7,6 %), 19 – при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (8,2 %) [7]. P.M. Stassen и соавт. сообщают о 25 эпизодах развития венозных тромбоэмболий у 23 пациентов с АНЦА-васкулитами; наиболее часто при этом регистрировались тромбозы глубоких вен голени (в 68 % случаев), реже – тромбоэмболия легочной артерии (12 %). Кроме этого, авторы отметили, что во время активной фазы васкулита распространенность ВТЭ составила 6,7 на 100 пациенто-лет, в то время как в фазу ремиссии этот показатель снизился до 1,8 на 100 пациенто-лет [8]. Исследователи из Австралии описали несколько случаев ВТЭ (включая тромбоэмболию легочной артерии) у пациентов, страдающих эозинофильным гранулематозом с полиангиитом [9].

Недавно проведенное в Дании исследование подтверждает, что больные, страдающие гранулематозом с полиангиитом, имеют повышенный риск развития венозных тромбозов и тромбоэмболий разной локализации, особенно в первые 2 года после постановки диагноза [10].

Артериальные тромбозы и АНЦА-ассоциированные васкулиты. Данные мировой литературы указывают на увеличение частоты артериальных тромбозов при АНЦА-васкулитах. По данным некоторых авторов, распространенность артериальных тромбозов у данной группы пациентов варьирует от 3,1 до 18,7 % [11, 12]. В ходе одного из ретроспективных исследований у больных с АНЦА-васкулитами было продемонстрировано значительное увеличение риска развития таких сердечно-сосудистых осложнений, как острый коронарный синдром, стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей. В данном исследовании сравнивали группу пациентов с АНЦА-васкулитами с контрольной группой больных, страдающих хроническими невоспалительными заболеваниями почек. Необходимо отметить, что в этой работе преобладали пациенты с диагнозами «гранулематоз с полиангиитом» и «микроскопический полиангиит», тогда как пациентов с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом было только 2 [12].

На высокую вероятность развития острого инфаркта миокарда у пациентов, страдающих гранулематозом с полиангиитом, также указывают результаты ретроспективного исследования, опубликованного M. Faurschoo и соавт. В частности, они сообщают о повышенном риске развития инфаркта миокарда у больных старше 50 лет на момент постановки диагноза васкулита, а также у пациентов, получивших кумулятивную дозу циклофосфамида свыше 36 г. Кроме того, авторы приходят к выводу о том, что риск инфаркта миокарда у данной группы больных высок

как в раннем (в течение 5 лет после постановки диагноза), так и в позднем (10 лет после постановки диагноза) периоде течения васкулита; они предполагают, что не только острое, но и хроническое воспаление может служить основой для развития артериальных тромбозов [12]. В 2011 г. была создана программа по изучению 5-летнего риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АНЦА-васкулитами (гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит) на основе базы данных исследований Европейского общества по изучению васкулитов (EUVAS). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у 11,7 % больных гранулематозом с полиангиитом и у 16,1 % больных микроскопическим полиангиитом был выявлен как минимум 1 случай развития сердечно-сосудистых осложнений [13]. Интересно отметить, что в отличие от пациентов с венозными тромбозами [6], выявление в сыворотке крови больных АНЦА к протеиназе-3 было связано с меньшим риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Патогенез тромбозов при АНЦА-васкулитах. Патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования прокоагулянтного состояния и увеличения риска тромбозов у больных АНЦА-васкулитами до конца не ясны. Рядом исследователей показано, что именно дисфункция эндотелиальных клеток лежит в основе тромботических осложнений. Патология эндотелия является характерной особенностью АНЦА-васкулитов и, вероятно, вызвана взаимодействием активированных АНЦА-нейтрофилов и эндотелиальных клеток с последующим развитием гиперкоагуляции и тромботических осложнений [14]. Недавно был описан дополнительный механизм активации нейтрофилов, в основе которого лежит действие нейтрофильных внеклеточных ловушек; нейтрофилы способны выделять свободные нуклеиновые кислоты, связанные с гистонами, которые могут улавливать бактериальные агенты. Кроме того, эти нейтрофильные ловушки участвуют в развитии тромбоза и могут выступать в качестве посредника между процессами тромбообразования и аутоиммунитета [15].

Возможную роль в развитии тромботических осложнений при АНЦА-васкулитах также могут играть антиэндотелиальные антитела, способные вызывать гибель эндотелиальных клеток посредством антителозависимой цитотоксичности [16]. При эозинофильном гранулематозе с полиангиитом помимо изменений, характерных для всех АНЦА-васкулитов, существенное значение имеют свойства эозинофилов. В частности, эозинофильный катионный протеин и главный белок эозинофилов могут ингибировать активацию антикоагулянтного протеина С и в то же время увеличивать продукцию тромбоцитарного фактора 4, обладающего антигепариновой активностью. Кроме того, увеличение высвобождения тканевого фактора

у больных эозинофильным гранулематозом с полиангиитом также способствует гиперкоагуляции [17].

Еще одной причиной повышенного риска тромботических осложнений у пациентов с АНЦА-васкулитами могут быть нарушения со стороны плазменного звена коагуляции. Так, например, в ряде работ сообщается, что у пациентов с наличием АНЦА к протеиназе-3 плазминоген может выступать в качестве дополнительного аутоантигена. Антиплазминогеновые антитела способны предотвращать превращение плазминогена в плазмин, тем самым вызывая патологию системы фибринолиза [18]. Описано, кроме того, что прокоагулянтное состояние характерно и для больных АНЦА-васкулитами в состоянии ремиссии, что может быть обусловлено более высоким эндогенным потенциалом тромбина и активностью VIII фактора свертывания крови по сравнению с контрольной группой [19].

Болезнь Бехчета

Болезнь Бехчета представляет собой системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивирующим эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки ротовой полости и половых органов, а также частым вовлечением глаз и других органов, в частности суставов, желудочно-кишечного тракта и нервной системы. Тромбозы выступают в качестве одной из наиболее часто встречающихся форм сосудистой патологии при болезни Бехчета. Уникальной особенностью этого васкулита является то, что при данном заболевании в патологический процесс могут вовлекаться сосуды как артериального, так и венозного русла. Сосудистые осложнения могут встречаться у 25–50 % пациентов с болезнью Бехчета [20]. Предполагается, что сам по себе васкулит является одной из основных причин развития сердечно-сосудистых осложнений при болезни Бехчета, поскольку инфильтрация сосуда полинуклеарными клетками приводит к ослаблению эластичности стенки сосуда и аневризматическому его расширению.

Венозные тромбозы при болезни Бехчета. Венозные тромбозы при болезни Бехчета встречаются значительно чаще, чем артериальные, и составляют в целом до 75 % случаев от общего числа сосудистых осложнений. В патологический процесс могут вовлекаться различные участки венозного сосудистого русла, включая периферические вены, легочные артерии, а также верхнюю и нижнюю полые вены [21]. Наиболее часто тромбы локализуются в глубоких венах нижних конечностей. Поражаются чаще всего вены бедра (бедренная, глубокая вена бедра, общая бедренная), за ними следуют подколенные вены, подкожные вены бедра (большая, малая) и вены голени [22]. Среди всех симптомов, характерных для венозных тромбозов нижних конечностей, при болезни Бехчета особого внимания заслуживает перемежающаяся хромота, поскольку в преобладающем большинстве иных случаев

этот симптом является следствием периферической артериальной недостаточности, вызванной атеросклерозом [22]. Венозные тромбозы при болезни Бехчета имеют ряд особенностей, в частности, большее число пораженных вен и более значительную степень выраженности тромботических осложнений. Кроме того, у этой категории больных выше вероятность развития билатерального поражения вен. Типично также асимптомное и медленное развитие венозных тромбозов и тромбофлебитов [22].

По данным литературы, самой часто встречающейся формой венозных тромбозов является тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей. Так, в одном из крупных исследований с участием 2319 пациентов с болезнью Бехчета развитие тромбофлебита поверхностных вен было отмечено в 53,3 % случаев, в то время как тромбоз глубоких вен зарегистрирован у 29,8 % пациентов [23]. Подобные тромбофлебиты часто рецидивируют; в случае отсутствия иных факторов для их возникновения следует исключать в том числе и болезнь Бехчета как одну из возможных причин данной патологии [21]. Тромбоз глубоких вен при болезни Бехчета может быть локализован в разных местах, но особенно часто он встречается в области крупных сосудов (подвздошные вены, бедренные вены, верхняя и нижняя полые вены). Менее типичными локализациями считают венозные синусы головного мозга и печеночные вены (синдром Бадда–Киари) [24]. Синдром Бадда–Киари – достаточно редкое осложнение болезни Бехчета, но считается одной из основных причин летальных исходов при этом заболевании. Клинически тромбоз печеночных вен проявляется болью в животе, гепатоспленомегалией, асцитом, отеком мошонки и нижних конечностей; в некоторых случаях возможно развитие печеночной недостаточности. Отличительной чертой синдрома Бадда–Киари при болезни Бехчета является присоединение тромбозов иных локализаций [24].

Поражение нижней полой вены при болезни Бехчета с развитием хронической ее обструкции проявляется «венозной хромотой», язвами голени, варикозным расширением вен пищевода, гиперпигментацией на коже нижних конечностей, а также появлением выраженных коллатералей на грудной и брюшной стенках [23].

Тромбоз венозных сосудов головного мозга при болезни Бехчета всегда является тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением, приводящим к повышению внутричерепного давления и иным патологическим проявлениям [25]. По данным D. Saadoun и соавт., тромбоз вен головного мозга наиболее часто локализуется в переднем сагиттальном синусе (64,1 %), левом и правом латеральных синусах (40,6 %), в бассейне большой мозговой вены (6,3 %) и кавернозного синуса (4,7 %) [26].

Артериальные тромбозы при болезни Бехчета. Частота артериальных осложнений у пациентов с болезнью

Бехчета варьирует от 1 до 7 % [24]. Несмотря на то что поражение артерий возникает значительно реже, чем вен, прогноз для пациента в данном случае хуже. Так, окклюзия крупных артерий и возникновение аневризм могут привести к кровотечению, инфаркту того или иного органа и развитию органной недостаточности, способствуя увеличению риска летального исхода [27].

При этом для болезни Бехчета типична ассоциация артериальных тромбозов с аневризмами артерий. Следует отметить, что аневризмы нередко протекают бессимптомно; первой их манифестацией зачастую становятся инфаркты различных органов (инфаркт миокарда, инсульт, инфаркт кишечника или гангрена нижних конечностей) [28]. Следует отметить, что ишемическую болезнь сердца достаточно редко диагностируют у пациентов с болезнью Бехчета; при этом аневризмы коронарных артерий встречаются существенно чаще, чем их стеноз.

Одной из особенностей болезни Бехчета является наличие у ряда больных как артериальных, так и венозных тромбозов. N. Düzgün и соавт. сообщают, что среди пациентов с так называемым васкуло-Бехчетом (71 человек) у 11 (7,81 %) отмечено одновременное развитие артериальных и венозных тромбозов, в то время как изолированные артериальные тромбозы обнаружены лишь у 3 больных [29]. Кроме того, редким, но чрезвычайно опасным осложнением болезни Бехчета могут быть внутрисердечные тромбы. В мировой литературе описано всего несколько случаев возникновения внутрисердечных тромбов у пациентов с болезнью Бехчета; преобладающее большинство этих тромбов были зарегистрированы у мужчин и локализовались в правой половине сердца, особенно в правом желудочке [30]. Описано, что эти тромбы были жестко прикреплены к эндокарду или эндомиокарду и гистологически представляли собой организующиеся тромбы, содержащие воспалительные клетки, связанные или не связанные с сердечной тканью.

Патогенез тромбозов при болезни Бехчета

Патогенез тромбозов при болезни Бехчета понятен не до конца, однако хорошо известно, что именно системное воспаление играет ключевую роль в патогенезе тромботических осложнений, в то время как другие тромбофилические факторы имеют меньшую значимость [31]. Не вызывает сомнения тот факт, что воспаление и гемостаз тесно связаны, а иммунная система играет важную роль в процессе тромбообразования [32]. Поэтому болезнь Бехчета может рассматриваться в качестве модели, демонстрирующей взаимосвязь между воспалением и тромбозом [32]. При болезни Бехчета наблюдается прежде всего патология Т-клеточного звена иммунитета и связанная с этим гиперпродукция ряда провоспалительных цитокинов (гамма-интерферона, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6, 8 и 12 и др.) [33]. Вышеуказан-

ные патологические изменения способны провоцировать развитие протромботического состояния. При болезни Бехчета различные провоспалительные механизмы могут вызывать повреждение эндотелиальных клеток. Так, при данной патологии описано появление антиэндотелиальных антител, выступающих в качестве своеобразного «моста» между иммунным ответом и эндотелиальной дисфункцией [34]. Последняя, являясь результатом иммуновоспалительных изменений в стенке сосудов, по-видимому, играет ключевую роль в патогенезе тромботических осложнений при болезни Бехчета. На повреждение эндотелиальных клеток указывает уменьшение концентрации оксида азота, повышение активности циркулирующего фактора фон Виллебранда и тромбомодулина, что особенно заметно в активную стадию болезни [35]. У пациентов с болезнью Бехчета также повышена концентрация сосудистого эндотелиального фактора роста (маркера ангиогенеза) и молекул адгезии. В некоторых исследованиях сообщается о повышенной активности тромбоцитов, включая высокую концентрацию тромбоцитарных микрочастиц, у пациентов с болезнью Бехчета по сравнению со здоровыми лицами [36]. Кроме того, ряд авторов обнаружили гипергомоцистеинемию во время активной стадии течения болезни Бехчета, в первую очередь у пациентов, имеющих в анамнезе тромбозы [37].

Васкулиты крупных сосудов

Венозные тромбозы. К васкулитам крупных сосудов традиционно относят гигантоклеточный (височный) артериит и неспецифический аортоартериит (болезнь Такаясу). Несмотря на морфологическую схожесть этих заболеваний, они могут существенно различаться как по клиническим проявлениям, так и по демографическим особенностям. Так, гигантоклеточный артериит поражает прежде всего пожилых пациентов, в то время как болезнь Такаясу характерна для молодых, включая детей и подростков [38]. Проблема венозных тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с гигантоклеточным артериитом и неспецифическим аортоартериитом до настоящего времени мало изучена. Одним из самых крупных стало относительно недавно проведенное популяционное исследование с участием 909 пациентов с гигантоклеточным артериитом [39]. В данном исследовании частота развития тромбоэмболии легочной артерии составила 7,7 случая на 1000 пациенто-лет, а частота тромбозов глубоких вен — 8,5 случая. Авторы отметили также, что риск венозных тромбоэмболий был выше в первый год после установления диагноза васкулита. Аналогичные данные были получены в результате недавно проведенного шведского исследования, целью которого было определение риска тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, включая гигантоклеточный артериит [40].

Результаты предыдущих, сравнительно небольших исследований также подтверждают высокую частоту тромботических осложнений у больных гигантоклеточным артериитом. В ходе этих исследований предпринималась попытка изучения взаимосвязи между сосудистыми катастрофами и антифосфолипидными антителами, нередко выявляемыми у пациентов с височным артериитом; однако роль этих антител в развитии тромботических осложнений при данном заболевании пока так и не подтверждена.

Артериальные тромбозы. В последние несколько лет были получены новые данные об артериальных тромбозах и сердечно-сосудистых катастрофах у пациентов с васкулитами крупных сосудов. Так, в 2014 г. были опубликованы результаты исследования, свидетельствующие об увеличении риска кардиоваскулярных осложнений у больных гигантоклеточным артериитом. В изученной группе больных, включавшей 3408 пациентов, частота возникновения инфаркта миокарда составила 10 случаев на 1000 пациенто-лет), инсульта — 8 случаев, поражения периферических артерий — 4,2 случая. Также было отмечено, что наиболее часто эти осложнения возникают в течение первых месяцев после установления диагноза васкулита [41]. Несмотря на то, что влияние традиционных факторов сердечно-сосудистых осложнений при гигантоклеточном артериите точно не установлено, данные испанского ретроспективного исследования указывают на наличие нескольких факторов риска атеросклероза у пациентов с гигантоклеточным артериитом и, прежде всего, артериальной гипертензии, существование которой увеличивает риск выраженных ишемических нарушений [42]. К одному из самых тяжелых осложнений у пациентов с гигантоклеточным артериитом относят инсульт. В другом испанском исследовании инсульт был отмечен у 8 из 287 пациентов (2,8 % случаев). Стоит отметить, что все пациенты были курящими мужчинами с артериальной гипертензией [43]. Одно из недавних исследований полностью подтверждает эти данные, за исключением более высокой частоты зарегистрированных инсультов (7 %) [44]. Любопытные результаты были получены в недавнем ретроспективном исследовании [45]. Было отмечено, что риск развития острого коронарного синдрома у больных гигантоклеточным артериитом сопоставим с таковым у пациентов, не страдающих данным заболеванием; наряду с этим у больных гигантоклеточным артериитом ряд традиционных факторов риска, таких как сахарный диабет, оказывали протективное действие. Следует отметить, что у больных височным артериитом, осложнившимся развитием острого коронарного синдрома, имеется высокая вероятность возникновения аневризмы аорты [46].

К сожалению, распространенность и особенности развития артериальных тромбозов и тромбоэмболий у больных неспецифическим аortoартери-

итом изучены мало. В корейском ретроспективном исследовании было показано, что инсульт в ходе наблюдения возник у 21 (11 %) из 190 больных аortoартериитом; средний возраст этих пациентов был меньше 40 лет. При проведении магнитно-резонансной ангиографии у 11 из описанных пациентов были обнаружены стенозы интракраниальных артерий [47].

Облитерирующий тромбоангиит (болезнь Бюргера)

Облитерирующий тромбоангиит (болезнь Бюргера) представляет собой хроническое заболевание артерий и вен мелкого и среднего калибра. В клинической картине заболевания доминируют признаки поражения дистальных отделов артерий и вен нижних конечностей, в то время как церебральные и висцеральные сосуды вовлекаются достаточно редко. Венозные и артериальные тромбозы составляют основу клинической картины облитерирующего тромбоангиита [48]. Основой воспалительного процесса в сосудах при тромбоангиите считают нарушение иммунореактивности. Было показано, например, что у пациентов с болезнью Бюргера имеется выраженная реакция клеточного иммунитета на коллаген 1-го и 3-го типов [49]. Кроме того, у этих пациентов был обнаружен повышенный уровень антител к рецепторам, сопряженным с G-белком антител (G-protein-coupled receptors, GPCRs) [50]. Протромботические и гемореологические факторы также могут играть определенную роль в патофизиологии тромботических осложнений при облитерирующем тромбоангиите. Так, в литературе имеются данные о мутации G20210A в гене протромбина [51] наряду с высокой активностью антикардиолипиновых антител всех изотипов. Клиническая картина заболевания нередко представлена перемежающейся хромотой разных уровней. Также могут отмечаться признаки критической ишемии, включающие сильную боль в покое, язвы или гангрены нижних конечностей. Несмотря на то что чаще всего при болезни Бюргера поражаются артерии нижних конечностей, в патологический процесс изредка могут вовлекаться церебральные, коронарные, почечные, мезентериальные и легочные сосуды [48].

Узелковый полиартериит

Узелковый полиартериит — это некротизирующий васкулит с поражением средних и мелких артерий, не приводящий к развитию гломерулонефрита и не связанный с АНЦА [40]. На сегодняшний день данные о развитии тромботических осложнений у пациентов с узелковым полиартериитом остаются противоречивыми. Так, по данным Французской группы по изучению васкулитов (FVCG), исследовавшей частоту развития венозных тромбоэмболий у 285 пациентов с узелковым полиартериитом, венозные тромбозы при этом заболевании встречаются значительно реже (2,5 % случаев), чем у больных АНЦА-ассоци-

ированными васкулитами [7]. Напротив, данные недавнего шведского исследования свидетельствуют о повышенном риске тромбозов у больных узелковым полиартериитом [42]. Следует отметить, что в это исследование были включены пациенты, наблюдавшиеся в период с 1964 по 2008 г., поэтому нельзя упускать возможное включение в эту группу и больных с таким АНЦА-ассоциированным васкулитом, как микроскопический полиангиит.

Геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна—Геноха)

Геморрагический васкулит, в отличие от других системных васкулитов, осложняется развитием тромботических осложнений крайне редко, поэтому в мировой литературе периодически появляются лишь отдельные описания клинических случаев. Так, например, L. Li и соавт. сообщают о развитии тромбоза в системе верхней брыжеечной вены у 14-летнего пациента с пурпурой Шенлейна—Геноха [52]. Гиперактивация свертывающей системы является обычным состоянием, характерным для течения геморрагического васкулита, наряду с подавлением фибринолитической активности. Одновременный дисбаланс в этих физиологических системах, обеспечивающих гемостаз, может быть основой для развития тромбоза. Известно, что немаловажное значение в патогенезе геморрагического васкулита имеет эндотелиальная дисфункция [53]. Высокий уровень гомоцистеина и другие патологические изменения, вызванные эндотелиальной дисфункцией, могут, в свою очередь, привести к гиперкоагуляции. В 2005 г. D. Yilmaz и соавт. опубликовали данные исследования, в котором определялись показатели коагуляции у 28 детей с подтвержденной пурпурой Шенлейна—Геноха. Полученные результаты свидетельствуют о том, что уровень фибриногена, D-димера, комплекса тромбин—анти-тромбин III, антигена фактора Виллебранда, а также активность агрегации тромбоцитов с ристоцетином значительно выше у пациентов с геморрагическим васкулитом в острой фазе, чем в состоянии ремиссии. Исследователи также отметили корреляцию между активностью заболевания и состоянием гиперкоагуляции [54].

Болезнь Kawasaki

Болезнь Kawasaki представляет собой артериит с поражением артерий среднего калибра, наиболее часто возникающий в детском возрасте. Особенностью болезни Kawasaki является частое поражение коронарных артерий с развитием коронарита и возможным исходом в инфаркт миокарда [55]. Следует отметить, что тромбоз коронарных артерий при болезни Kawasaki всегда связан со структурным поражением стенок коронарных артерий и нередким развитием аневризм [56]. Принимая во внимание высокий риск развития тромбоза коронарных артерий у пациентов с болезнью Kawasaki, при этом типе васкулита зачастую необходимо проведение адекватной антиагрегантной терапии, несмотря на детский и подростковый возраст больных [57].

Заключение

Наличие тесной взаимосвязи между воспалением и тромбозом в настоящее время не вызывает сомнений. Системные васкулиты, наряду с другими иммуновоспалительными заболеваниями, представляют собой один из ярких примеров подобной взаимосвязи. В последнее время появляется все больше исследований, посвященных тромботическим осложнениям при различных системных васкулитах, несмотря на недостаточную изученность этой проблемы в целом. Благодаря этим работам стало понятно, например, что для некоторых форм васкулитов характерна высокая частота как артериальных, так и венозных тромбозов; в то же время другие васкулиты сопровождаются высоким риском лишь венозных тромбозов. Наконец, в ряде случаев системных васкулитов, несмотря на наличие системного воспаления, тромбозы и тромбоэмболии встречаются казуистически редко. Необходимо проведение дальнейших исследований с участием больших популяций пациентов с различными системными васкулитами, направленных на изучение механизмов, лежащих в основе нарушения системы гемостаза при этой патологии. Результаты данных исследований будут способствовать не только усовершенствованию медикаментозной терапии этой категории больных, но и улучшению ранней диагностики жизнеугрожающих тромботических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Desbois A.C., Wechsler B., Cluzel P. et al. Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Rev Med Interne* 2014;35(2): 103–11. DOI: 10.1016/j.revmed.2013.12.002. PMID: 24434015.
- Ly K.H., Liozon E., Dalmay F. et al. Venous thrombosis in patients with giant cell arteritis: Features and outcomes in a cohort study. *Joint Bone Spine* 2017;84(3):323–6. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.04.011. PMID: 27324606.
- Hwang J., Kim S.J., Bang O.Y. et al. Ischemic stroke in Takayasu's arteritis: lesion patterns and possible mechanisms. *J Clin Neurol* 2012;8(2):109–15. DOI: 10.3988/jcn.2012.8.2.109. PMID: 22787494.
- Jennette J.C. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17(5):603–6. DOI: 10.1007/s10157-013-0869-6. PMID: 24072416.

5. Ames P.R., Margaglione M., Mackie S., Alves J.D. Eosinophilia and thrombophilia in Churg Strauss syndrome: a clinical and pathogenetic overview. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16(6):628–36. DOI: 10.1177/1076029609348647. PMID: 19833618.
6. Weidner S., Hafezi-Rachti S., Rupprecht H.D. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006;55(1):146–9. DOI: 10.1002/art.21704. PMID: 16463427.
7. Allenbach Y., Seror R., Pagnoux C. et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg–Strauss syndrome, Wegener’s granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):564–7. DOI: 10.1136/ard.2008.099051. PMID: 19015208.
8. Stassen P.M., Derks R.P., Kallenberg C.G., Stegeman C.A. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis incidence- and risk factors. *Rheumatology* 2008;47(4):530–4. DOI: 10.1093/rheumatology/ken035. PMID: 18356178.
9. Whyte A.F., Smith W.B., Sinkar S.N. et al. Clinical and laboratory characteristics of 19 patients with Churg–Strauss syndrome from a single South Australian centre. *Intern Med J* 2013;43(7):784–90. DOI: 10.1111/imj.12173. PMID: 23611179.
10. Faurischou M., Obel N., Baslund B. High risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis but not of stroke in granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(12):1910–4. DOI: 10.1002/acr.22423. PMID: 25073637.
11. Morgan M.D., Turnbull J., Selamet U. et al. Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3493–500. DOI: 10.1002/art.24957. PMID: 19877070.
12. Faurischou M., Mellekjær L., Sørensen I.J. et al. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener’s granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2009;60(4):1187–92. DOI: 10.1002/art.24386. PMID: 19333952.
13. Suppiah R., Judge A., Batra R. et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener’s granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(4):588–96. DOI: 10.1002/acr.20433. PMID: 21452269.
14. Wang C., Chang D.Y., Chen M., Zhao M.H. HMGB1 contributes to glomerular endothelial cell injury in ANCA-associated vasculitis through enhancing endothelium-neutrophil interactions. *J Cell Mol Med* 2017;21(7):1351–60. DOI: 10.1111/jcmm.13065. PMID: 28181422.
15. Kambas K., Chrysanthopoulou A., Vassilopoulos D. et al. Tissue factor expression in neutrophil extracellular traps and neutrophil derived microparticles in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis may promote thromboinflammation and the thrombophilic state associated with the disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73(10):1854–63. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203430. PMID: 23873874.
16. Legendre P., Régent A., Thiebault M. et al. Anti-endothelial cell antibodies in vasculitis: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2017;16(2):146–53. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.12.012. PMID: 27989761.
17. Cugno M., Marzano A.V., Lorini M. et al. Enhanced tissue factor expression by blood eosinophils from patients with hyper-eosinophilia: a possible link with thrombosis. *PLoS One* 2014;9(11):e111862. DOI: 10.1371/journal.pone.0111862. PMID: 25375118.
18. Hao J., Wang C., Gou S.J. et al. The association between anti-plasminogen antibodies and disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(2):300–6. DOI: 10.1093/rheumatology/ket345. PMID: 24162033.
19. Hilhorst M., Winckers K., Wilde B. et al. Patients with antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis in remission are hypercoagulable. *J Rheumatol* 2013;40(12):2042–6. DOI: 10.3899/jrheum.130200. PMID: 24128780.
20. Davatchi F., Shahram F., Chams-Davatchi C. et al. Behcet’s disease: from east to west. *Clin Rheumatol* 2010;29(8):823–33. DOI: 10.1007/s10067-010-1430-6. PMID: 20354748.
21. Saadoun D., Wechsler B. Behcet’s disease. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:20. DOI: 10.1186/1750-1172-7-20. PMID: 2249799.
22. Cakmak O.S., Seyahi E., Kantarci F. et al. Venous severity assessment in Behcet’s syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(6):139. PMID: 23009740.
23. Sarica-Kucukoglu R., Akdag-Kose A., Kayabal I.M. et al. Vascular involvement in Behcet’s disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006;45(8):919–21. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2006.02832.x. PMID: 16911374.
24. Calamia K.T., Schirmer M., Melikoglu M. Major vessel involvement in Behcet’s disease: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):24–31. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283410088. PMID: 21124084.
25. Tunc R., Saip S., Siva A., Yazici H. Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in BS’s syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1693–4. DOI: 10.1136/ard.2003.018515. PMID: 15547099.
26. Saadoun D., Wechsler B., Resche-Rigon M. et al. Cerebral venous thrombosis in Behcet’s disease. *Arthritis Rheum* 2009;61(4):518–26. DOI: 10.1002/art.24393. PMID: 19333987.
27. Saadoun D., Wechsler B., Desseaux K. et al. Mortality in Behcet’s disease. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2806–12. DOI: 10.1002/art.27568. PMID: 20496419.
28. Desbois A.C., Wechsler B., Resche-Rigon M. et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behcet’s disease. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2753–60. DOI: 10.1002/art.34450. PMID: 22354392.
29. Düzgün N., Ateş A., Aydıntuğ O.T. et al. Characteristics of vascular involvement in Behcet’s disease. *Scand J Rheumatol* 2006;35(1):65–8. DOI: 10.1080/03009740500255761. PMID: 16467046.
30. Ceyran H., Akcali Y., Kahraman C. Surgical treatment of vasculo-Behcet’s disease. A review of patients with concomitant multiple aneurysms and venous lesions. *Vasa* 2003;32(3):149–53. DOI: 10.1024/0301-1526.32.3.149. PMID: 14524035.
31. Mogulkoc N., Burgess M.I., Bishop P.W. Intracardiac thrombus in Behcet’s disease: a systematic review. *Chest* 2000;118(2):479–87. PMID: 10936144.
32. Silvestri E., Cenci C., Della Bella C. et al. Behcet’s syndrome: from pathogenesis to treatment. Milan: Springer-Verlag, 2014.
33. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13(1):34–45. DOI: 10.1038/nri3345. PMID: 23222502.
34. Butta N.V., Fernández-Bello I., López-Longo F.J. et al. Endothelial dysfunction and altered coagulation as mediators of thromboembolism in Behcet disease. *Semin Thromb Hemost* 2015;41(6):621–8. DOI: 10.1055/s-0035-1556727. PMID: 26276934.
35. Kose O. Development of Immunopathogenesis Strategies to Treat Behcet’s Disease. *Patholog Res Int* 2012;2012:261989. DOI: 10.1155/2012/261989. PMID: 22550612.
36. Neves F.S., Spiller F. Possible mechanisms of neutrophil activation in Behcet’s disease. *Int Immunopharmacol* 2013;17(4):1206–10. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.07.017. PMID: 23973446.
37. La Regina M., Orlandini F., Prisco D., Dentali F. Homocysteine in vascular Behcet disease: a meta-analysis. *Arterioscler*

- Thromb Vasc Biol 2010;30(10):2067–74. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.207068. PMID: 20634474.
38. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1–11. DOI: 10.1002/art.37715. PMID: 23045170.
 39. Avina-Zubieta J.A., Bhole V.M., Amiri N. et al. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):148–54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205665. PMID: 25265937.
 40. Zoller B., Li X., Sundquist J. et al. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet* 2012;379(9812):244–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61306-8. PMID: 22119579.
 41. Tomasson G., Peloquin C., Mohammad A. et al. Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;160(2):73–80. DOI: 10.7326/M12-3046. PMID: 24592492.
 42. Gonzalez-Gay M.A., Pineiro A., Gomez-Gigirey A. et al. Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(6):342–7. PMID: 15525846.
 43. Gonzalez-Gay M.A., Vázquez-Rodríguez T.R., Gomez-Acebo I. et al. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)* 2009;88(4):227–35. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181af4518. PMID: 19593228.
 44. Samson M., Jacquin A., Audia S. et al. Stroke associated with giant cell arteritis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(2):216–21. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307614. PMID: 24780954.
 45. Udayakumar P.D., Chandran A.K., Crowson C.S. et al. Cardiovascular risk and acute coronary syndrome in giant cell arteritis: a population based retrospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(3):396–402. DOI: 10.1002/acr.22416. PMID: 25074472.
 46. Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Porrua C., Gonzalez-Juanatey C. et al. Biopsy-proven giant cell arteritis patients with coronary artery disease have increased risk of aortic aneurysmal disease and arterial thrombosis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(1 Suppl 75):S94. PMID: 23463922.
 47. Hwang J., Kim S.J., Bang O.Y. et al. Ischemic stroke in Takayasu's arteritis: lesion patterns and possible mechanisms. *J Clin Neurol* 2012;8(2):109–15. DOI: 10.3988/jcn.2012.8.2.109. PMID: 22787494.
 48. Ohta T., Ishioashi H., Hosaka M., Sugimoto I. Clinical and social consequences of Buerger disease. *J Vasc Surg* 2004;39(1):176–80. DOI: 10.1016/j.jvs.2003.08.006. PMID: 14718836.
 49. Adar R., Papa M.Z., Halpern Z. et al. Cellular sensitivity to collagen in thromboangiitis obliterans. *N Engl J Med* 1983;308(19):1113–6. DOI: 10.1056/NEJM198305123081901. PMID: 6835334.
 50. Klein-Weigel P.F., Bimmler M., Hempel P. et al. G-protein coupled receptor auto-antibodies in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) and their removal by immunoadsorption. *Vasa* 2014;43(5):347–52. DOI: 10.1024/0301-1526/a000372. PMID: 25147011.
 51. Malecki R., Kluz J., Przędziecka-Dołyk J. et al. The Pathogenesis and Diagnosis of Thromboangiitis obliterans: Is It Still a Mystery? *Adv Clin Exp Med* 2015;24(6):1085–97. DOI: 10.17219/acem/33322. PMID: 26771983.
 52. Li L., Zhang J., Zhang Y., Ji H. Thrombosis warning in children suffering from henoch-schonlein purpura. *Indian J Dermatol* 2013;58(5):409. DOI: 10.4103/0019-5154.117349. PMID: 24082216.
 53. Kurotobi S., Kawakami N., Honda A. et al. Impaired vascular endothelium-dependent relaxation in Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2004;19(2):138–43. DOI: 10.1007/s00467-003-1335-6. PMID: 14685839.
 54. Yilmaz D., Kavakli K., Ozkayin N. The elevated markers of hypercoagulability in children with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22(1):41–8. PMID: 15770830.
 55. Sanchez-Manubens J., Bou R., Anton J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun* 2014;48–49:113–7. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.010. PMID: 24485156.
 56. Adler A.C., Kodavatiganti R. Kawasaki disease and giant coronary artery aneurysms: the role of echocardiography on diagnosis through follow-up. *Echocardiography* 2016;33(8):1245–50. DOI: 10.1111/echo.13271. PMID: 27357568.
 57. Bachlava E., Loukopoulou S., Karanasios E. et al. Management of coronary artery aneurysms using abciximab in children with Kawasaki disease. *Int J Cardiol* 2016;220:65–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.062. PMID: 27372045.