

На правах рукописи



Курбанова Седа Хасановна

**Характеристика, факторы риска
поражений сердечно-сосудистой системы
и предикторы неблагоприятных исходов у детей с болезнью Kawasaki**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Овсянников Дмитрий Юрьевич

Официальные оппоненты:

Балыкова Лариса Александровна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, кафедра педиатрии, заведующая кафедрой; директор Медицинского института

Лыскина Галина Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, кафедра детских болезней, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» мая 2023 г. В 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, 37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Болезнь Kawasaki (БК, синоним: синдром Kawasaki) – это остропротекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением артерий малого и среднего калибра с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, поражением коронарных артерий (КА) и других висцеральных артерий, проявляющееся лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов [Ширинская О. Г., 2013].

БК встречается преимущественно у детей первых 5 лет жизни [McCrinkle V.W., 2017]. БК распространена повсеместно, случаи зарегистрированы более чем в 90 странах, по-прежнему наиболее высокая заболеваемость наблюдается в странах Восточной Азии (Япония, Китай, Корея) [Nakamura Y., 2018; Yeom J. S., 2013; Cai K., 2018]. В РФ эпидемиологические исследования БК остаются единичными [Брегель Л.В., 2002].

Общепринятой является мультифакториальная гипотеза развития БК под действием внешних и внутренних факторов. К внешним факторам относится воздействие окружающей среды и инфекционного суперантигена – неизвестного до настоящего времени патогена, либо взаимодействие нескольких инфекционных агентов. Внутренние факторы включают возраст пациентов (преимущественно до 5 лет) и генетическую предрасположенность [Agarwal S., 2017; Elakabawi K., 2020]. В качестве генетических факторов развития БК рассматриваются полиморфизмы различных генов-кандидатов, включающих гены цитокинов и их рецепторов, гены, связанные с ремоделированием сосудов, гены металлопротеиназ и их ингибиторов, гены антиоксидантов, гены факторов врожденного и приобретенного иммунитета и другие. Подавляющее большинство исследований генов восприимчивости к БК и развития аневризм коронарных артерий (АКА) проводилось среди населения Азии. При этом полученные данные достаточно противоречивы и не позволяют с полной уверенностью ни подтвердить, ни опровергнуть связь изучаемых генов-кандидатов с возникновением БК и развитием АКА. Большой интерес к генетическим аспектам БК подтверждается публикациями, количество которых к 2019 г. составило более полутора тысяч [Xie X., 2018; Onouchi Y., 2018]. В РФ исследования генетических аспектов БК не проводилось.

Особенностью данного системного васкулита является развитие в остром периоде коронарита с возможным формированием АКА. В динамике прогностически неблагоприятными являются тромбоз, разрыв и стеноз КА. Частота формирования неблагоприятных исходов с поражением КА составляет от 3,5% до 31,5% [Okubo Y., 2017; Zhang D., 2020]. В острый период заболевания поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) представлены также некоронарными изменениями в виде поражения оболочек сердца (миокардит, перикардит),

поражения клапанов, данные о частоте, структуре и прогностической значимости которых неоднозначны по результатам исследований в различных регионах [Ajami G., 2010; de La Harpe M., 2019]. В настоящее время БК признана ведущей причиной приобретенных органических заболеваний сердца у детей в развитых странах, которые могут приводить к ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда и внезапной смерти у детей и лиц молодого возраста [Burns J. C., 2000].

Степень разработанности темы исследования

Вопросам изучения эпидемиологии, диагностики, поражения ССС при БК посвящены работы отечественных и зарубежных исследователей. В последние годы изучается генетическая предрасположенность к развитию БК и формированию АКА [Marchesi A., 2018; Xie X., 2018; Opouchi Y., 2018]. В этой связи исследованы различные гены-кандидаты. Первые публикации, посвященные БК в нашей стране связаны с именами Л.В. Брегель (2002), Г.А. Лыскиной, О.Г. Ширинской (2013) и др. В этих работах особое внимание уделено проблеме своевременной диагностики БК, клиническому полиморфизму, поражению КА и катамнезу пациентов АКА. Также в них представлены эпидемиологические особенности данного заболевания. В целях снижения риска формирования приобретенных заболеваний сердца активно обсуждается вопрос о поиске новых маркеров БК, факторов поражения ССС, прежде всего формирования АКА, предикторов иммунорезистентности к ИГВВ [Глазырина А.А., 2020].

Цель исследования:

Установить варианты поражений сердечно-сосудистой системы у детей в различные периоды болезни Kawasaki и их прогноз на основании комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования, определения предикторов неблагоприятных исходов и полиморфизмов генов, ассоциированных с развитием заболевания и формированием аневризм коронарных артерий.

Задачи исследования:

1. Представить сравнительную демографическую и эпидемиологическую характеристику болезни Kawasaki и острой ревматической лихорадки, частоту исходов и последствий данных заболеваний.
2. Описать клиническую и лабораторно-инструментальную характеристику пациентов в острый период болезни Kawasaki.
3. Определить частоту и особенности неполной формы болезни Kawasaki.

4. Определить частоту и особенности резистентной формы заболевания в зависимости от клинической манифестации болезни Kawasaki.

5. Провести клинико-фармакоэкономическое обоснование терапии болезни Kawasaki.

Научная новизна

1. В работе впервые установлена частота и структура поражения ССС у пациентов с БК, включая коронарные и некоронарные, в современных условиях.

2. Проведены клинико-морфологические сопоставления при БК на основании данных аутопсии.

3. Выявлены клинико-анамнестические и лабораторно-инструментальные факторы риска и маркеры поражения ССС в остром периоде БК и факторы риска поражения КА.

4. Установлены предикторы развития неблагоприятных исходов заболевания, включая отдаленные АКА и летальные исходы.

5. Установлены уровни натрийуретических пептидов (proANP, NT-proBNP), ассоциированные с риском развития неблагоприятных исходов БК.

6. Определены особенности полиморфизма генов-кандидатов развития БК и АКА в популяции детей Москвы и Московской области.

Теоретическая и практическая значимость

1. Выделены факторы риска поражения КА в острый период БК: мужской пол; развитие болезни Kawasaki в сентябре; введение ИГВВ после 7 дня от дебюта БК; значительное повышение натрийуретических пептидов (proANP и NT-proBNP) в сыворотке крови.

2. Установлено, что неблагоприятные исходы БК в острый/подострый периоды обусловлены развитием кардита, острого некротизирующего васкулита с АКА и окклюзионным тромбозом.

3. Установлены, что предикторами неблагоприятного исхода БК, включая формирование отдаленных АКА и летального исхода, являются дебют БК в сентябре и в октябре; наличие коронарных и некоронарных изменений в острый период БК; высокие уровни натрийуретических пептидов (proANP, NT-proBNP).

4. Маркеры миокардиального повреждения (натрийуретические пептиды) и их уровни можно использовать в качестве параметра оценки риска поражения коронарных артерий при БК.

5. Установлены особенности полиморфизмов генов *CRP 3872 C>T*, *CD14 - 159 C>T*, *FGB -455 G>A*, из которых:

- гомозиготный генотип СС по полиморфизму -159 С>Т гена *CD14* может рассматриваться в качестве генетического маркера развития БК и фактора риска развития АКА;

- гомозиготный генотип ТТ по полиморфизму *CRP* 3872 С>Т, гетерозиготный генотип СТ по полиморфизму -159 С>Т *CD14* и гетерозиготный генотип GA по полиморфизму гена *FGB* могут рассматриваться как факторы, снижающие риск развития БК.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы спланирована согласно цели исследования и включает последовательное применение методов научного познания с целью решения поставленных задач. В работе были использованы клинические, инструментальные, лабораторные, аналитические и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Кавасаки подразделяются в зависимости от локализации (коронарные – коронарит, эктазии и аневризмы коронарных артерий; некоронарные – миокардит, перикардит, недостаточность митрального клапана; аневризмы системных артерий; тромбозы), сроков возникновения и обратимости (ранние транзиторные, отдаленные неоратимые).

2. Болезнь Кавасаки на основании клинико-anamнестических и лабораторно-инструментальных данных является гетерогенным заболеванием в зависимости от наличия/отсутствия поражения сердечно-сосудистой системы, коронарных артерий, исходов.

Степень достоверности и апробация результатов

Определяется представительностью и ревалентностью данных, корректностью сбора информации и ее статистического анализа, точности полученных результатов. Материалы диссертационной работы были доложены на следующих научно-образовательных мероприятиях: тематическое секционное заседание XXXX Юбилейной Итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ им.А.И. Евдокимова (Москва, 2018 г.); IV Московский городской съезд педиатров «Трудный диагноз в педиатрии. Мультидисциплинарный подход. Знать и не бояться» (Москва, 2018 г.); III Всероссийская научная конференция с международным участием «Клинические и теоретические аспекты современной медицины-2018» (Москва, 2018 г.); XVII Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2018 г.); Заседание кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей на базе ПГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, 2019

г.); V Московский съезд педиатров (Москва, 2019 г.); Конгресс PRES/EULAR (Мадрид, Испания, 2019 г.); Первый всероссийский конгресс детских ревматологов с международным участием. (Москва, 2019 г.); XIX Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2020 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместном методическом совещании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и кафедры педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» 29 июня 2022 г.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в повседневной клинической практике ревматологического отделения Морозовской детской городской клинической больницы, на базе которого выполнена работа.

Материалы диссертации используются в лекциях и практических занятиях со студентами, ординаторами и слушателями непрерывного медицинского образования, проводимых на кафедре педиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовала в выборе направления исследования, осуществляла лечение пациентов. Автором проведен анализ историй болезней пациентов, включенных в данное исследование, интерпретация лабораторно- инструментальных данных. Автор непосредственно принимал участие в проведении статистической и аналитической обработки полученных данных, в обсуждении и обобщении полученных результатов с последующим внедрением их практику.

Публикации

По теме диссертационной работы автором опубликовано 12 работ, из них научных статей в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 2; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 3; иные публикации по результатам исследования – 1; учебной пособие – 1; материалы международных конференций – 5(из них 1 - в Scopus).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней. Работа соответствует области исследования пунктам 1 и 6.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 198 источников, из них 15 отечественных и 183 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 12 рисунками и 104 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты и методы исследования

Материалы диссертационного исследования получены в ходе клинических наблюдений и обследования пациентов в период с января 2017 г. по декабрь 2019 г. на кафедре педиатрии РУДН Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» на базе отделения кардиоревматологии и пульмонологии (с января 2014 г. по декабрь 2017 г.), ревматологического отделения (с января 2018 г. по декабрь 2019 г.) ГБУЗ «МДГКБ» Департамента здравоохранения города Москвы.

В исследование были включены 188 пациентов, из них 174 (111 мальчиков, 63 девочек) с БК в остром периоде заболевания (медиана возраста 19 мес, [ИКР 26 мес]), и 24 (14 мальчиков, 10 девочек) с ОРЛ в возрасте от 2 месяцев до 17 лет (медиана возраста 10 лет [ИКР 7 лет]), госпитализированных в ГБУЗ «МДГКБ» Департамента здравоохранения города Москвы с января 2014 г. по декабрь 2019 г.

Критерии включения: диагноз БК (как полная, так и неполная форма), установленный на основании диагностических критериев АНА 2017 г., в том числе на основании анализа выписок из медицинских учреждений, в которые пациент госпитализировался ранее по поводу БК; катамнестическое наблюдение в МДГКБ в течение минимум 2 месяцев.

Критерии исключения: неподтвержденный диагноз БК.

Критерии диагноза БК. По количеству имеющихся у данного пациента клинических признаков выделяют полную и неполную форму БК. При полной форме БК имеется лихорадка не менее 5 дней, которую нельзя объяснить другими причинами. Эту форму болезни диагностируют при наличии 4 из 5 основных клинических критериев в соответствии с

рекомендациями АНА (2017 г.).

Дизайн исследования - открытое неконтролируемое нерандомизированное когортное проспективное одноцентровое сравнительное исследование. Работа проводилась в 5 этапов (Таблица 1). В Таблице 1 представлен дизайн проведенного нами исследования: отражены этапы исследования, их характеристики, группы/подгруппы пациентов.

Таблица 1 – Дизайн исследования

Этап исследования	Характеристика	Группы/подгруппы (число детей)
1	Представить клиническую и лабораторную характеристику острого периода болезни Kawasaki в современных условиях, включая структуру сердечно-сосудистых проявлений и клинико-морфологические сопоставления при летальных исходах.	1 (188)
2	Определить факторы риска и маркеры поражения ССС в остром периоде БК, включая поражения КА	2А (92), 2В (96) 3А (61), 3В (127)
3	Определить предикторы развития неблагоприятных исходов у пациентов с БК – формирования отдаленных АКА и летальных исходов	4А (171), 4В (12), 4С (5)
4	Оценить влияние ответа на терапию (чувствительность или резистентность к ИГВВ) на частоту и структуру поражения сердечно-сосудистой системы детей с БК	5R (30), 5S (158)
5	Определить генетические предикторы развития БК и АКА на основании анализа полиморфизмов генов <i>CRP</i> , <i>CD14</i> , <i>FGB</i> , <i>VGEF</i> , <i>IL-6</i>	6А (31), 6В (30) 6Р (10), 6N (21)

Всем пациентам с БК при госпитализации проводились общий клинический анализ крови с определением уровня лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, уровня тромбоцитов, СОЭ (по Вестергрону), общий анализ мочи с определением уровня лейкоцитов, эритроцитов и белка, биохимический анализ крови с определением уровня СРБ; у 25 больных определялся уровень прокальцитонина; у 30 пациентов определяли уровень proANP и NT-proBNP, ферритина и D-димера. Всем пациентам при госпитализации проводилась ЭКГ и ЭхоКГ, по показаниям проводилось УЗИ органов брюшной полости и суставов, а также КТ с внутривенным контрастированием (проводилась для диагностики аневризм периферических артерий).

Детям был проведен забор капиллярной крови на фильтровальную бумагу с дальнейшим выделением ДНК методом экстракции фенол-хлороформом и проведением полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени после получения письменного информированного согласия родителей или законных представителей на проведение генетического исследования у их детей. Генотипирование проводилось по полиморфизмам генов *IL-6* -174G>C (rs1800795), *VEGF-A* -634 C>G (rs2010963), *CD14* -159 C>T (rs2569190), *CRP* 3872 C>T (rs1205), *FGB*-455 G>A (rs1800790). Выбор данных полиморфизмов генов определялся вышеприведенными в обзоре литературы результатами зарубежных исследований в отношении БК [60, 61]. Для генотипирования использована геномная ДНК, выделенная из цельной крови набором реагентов «ДНК-Экстран-1» производства ООО «Синтол» (РФ). Полиморфизмы генов *ИЛ-6*, *VEGF-A* и *FGB* определяли методом ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе CFX-96 (BioRad, США) с помощью наборов реагентов ООО «Синтол» (РФ). ПЦР-анализ полиморфизмов генов *CD14* и *CRP* проводили на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», РФ) с использованием реагентов компании «Литех» (РФ) с последующей визуализацией результатов методом электрофореза в 3% агарозном геле.

Статистическую обработку результатов проводили, учитывая распределение признаков (критерий Шапиро-Уилка), отличное от нормального, использовали методы непараметрической статистики. Проводилась проверка нулевой статистической гипотезы о равенствах распределений в группах, а также выявление тех показателей, для которых нулевая гипотеза отвергается в пользу альтернативной с подтверждением наличия статистически значимых различий между группами. Для сравнения 2-х независимых выборок по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, а для сравнения по бинарным и номинальным показателям – критерий Хи-квадрат Пирсона. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной логистической регрессии (МЛР). Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался коэффициент детерминации. Исследование взаимосвязи между бинарными признаками осуществлялось при помощи коэффициента корреляции Мэтьюса с использованием критерия Хи-квадрат. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался

показатель отношения шансов (ОШ), рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Формирование рейтинга влияющих факторов риска на ключевые показатели осуществлялось с помощью ROC-анализа. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

Результаты собственных исследований

Под нашим наблюдением находилось 188 детей. В обследуемой группе подавляющее большинство детей было до 5 лет (87,8%). Почти у половины детей (47,3%) заболевание развивалось в первые 2 года жизни. Количество детей грудного возраста составило 48 (25,2 %), из них 19 (10,1%) детей были в возрасте первых 6 месяцев жизни. Доля мальчиков (М) среди заболевших БК во всех возрастных группах была больше, чем девочек (Д) - 67%; соотношение М:Д составило 2:1. Более выражен гендерный дисморфизм был у детей первого полугодия жизни: среди них доля мальчиков составила 73,7%; соотношение М:Д – 2,8:1.

В соответствии с поставленными задачами *на первом этапе исследования* была проведена клиническая и лабораторная характеристика острого периода БК в современных условиях, включая структуру сердечно-сосудистых проявлений и клинико-морфологические сопоставления при летальных исходах.

Наблюдаемые нами пациенты поступали в стационар на 1-20 день от начала заболевания, в среднем на 5 день заболевания. Сроки установления диагноза составляли от 4 до 42 дней (Ме – 8 день [6,0 – 10,0]) от начала заболевания. Своевременная диагностика БК, за которую мы принимали установление диагноза ≤ 7 суток от начала заболевания, отмечалась менее, чем в половине случаев. Диагноз БК был установлен до 7 дня у 72 (46,1%) пациентов, от 7 до 10 дня – у 44 (28,2 %), позже с 11 до 15 дня – у 20 (12,8%), позже 15 дня – у 20 (12,8%). Таким образом, у 74,3% детей диагноз БК был установлен в оптимальный для предотвращения поражения КА срок, согласно имеющимся рекомендациям АНА (2017).

Обязательным признаком у всех наблюдаемых детей была фебрильная лихорадка. Частота симптомов БК в остром периоде у наблюдавшихся детей представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Структура клинических симптомов острого периода БК, n=188

Симптомы при поступлении	Количество пациентов, абс. (%)
Фебрильная лихорадка	188 (100%)
Экзантема	153 (81,3%)
Поражение глаз (склерит, двусторонний негнойный конъюнктивит)	145 (77,1%)
Поражение слизистой оболочки полости рта (хейлит)	137 (72,9%)
Изменения стоп и кистей (отек)	108 (57,4%)
Шейный лимфаденит	100 (53,2%)
Респираторные симптомы	108 (57,4%)
Мочевой синдром	32 (17,0%)
Артрит, артралгии	29 (15,4%)
Гастроинтестинальные симптомы	20 (10,6%)
Асептический менингит	2 (1,06%)
Всего	188 (100%)

Показатели proANP и NT-proBNP определялись у 41 пациентов с БК. Значение proANP составило Me 0,48 [ИКР 0,15-1,56] нмоль/л, что выше среднего референтного значения. У всех детей отмечалось повышение NT-proBNP: Me 675,0 [ИКР 355,0 – 990,0] пг/мл, что являлось превышением референтных величин не меньше, чем в 3 раза.

Поражение ССС в остром периоде БК было выявлено у 92 (48,9%) из 188 детей и было представлено коронарными (коронарит, эктазии, тромбозы и аневризмы КА различных размеров) и некоронарными изменениями (внекоронарные тромбозы и аневризмы, миокардит, перикардит, поражение клапанного аппарата).

Коронарные поражения сердца у пациентов с БК были представлены коронаритами, эктазиями КА и АКА. Поражение КА в остром периоде, по данным ЭхоКГ, было выявлено у 61 (32,4%) ребенка, из них: коронариты – у 43 (70,4%), транзиторные эктазии – у 9 (14,7%), аневризмы различных размеров – у 49 (80,3%). Гигантские аневризмы с максимальным размером до 12 мм отмечались у 8 (16,3%) из 49 детей, средние аневризмы – у 13 (26,5%), аневризмы малых размеров – у 28 (57,1%) детей. У 10 (20,4%) пациентов были обнаружены аневризмы разных размеров: у 4 (8,2%) детей – сочетание малых и средних аневризм, у 6 (12,2%) детей сочетание средних и гигантских, у 1 (2,0%) ребенка – сочетание аневризм всех размеров – малых, средних и гигантских. Изолированные малые АКА были верифицированы у 24 (49,0%) детей, изолированные средние АКА – у 4 (8,2%) детей. Гигантские аневризмы не встречались

изолированно ни у одного ребенка и встречались только в сочетании с малыми и /или средними.

Помимо поражения КА, у 2 детей, по данным инструментальных методов обследования (УЗИ сосудов, КАГ), обнаруживались множественные аневризмы в некоронарных артериях: в подмышечных, общей и внутренней подвздошной, почечной, подключичной, подколенной. У каждого из этих пациентов имелись гигантские аневризмы КА, которые, так же, как и обнаруженные аневризмы периферических артерий, сохранялись в течение всего периода динамического наблюдения.

Тромбозы в разные периоды БК были обнаружены у 16 (8,5%) детей от общего количества детей (188) , при этом тромбоз КА отмечался – у 8 (4,2%) детей случаев, из них, по данным ЭхоКГ, коронарные тромбозы были обнаружены только у 3 (1,6%) детей: в области гигантских аневризм ЛКА – у 3 (1,6%) детей, в ПКА – у 1 (0,5%) ребенка. Остальные тромбозы КА были выявлены только на аутопсии. Тромбоз полостей сердца, по данным ЭхоКГ, отмечался у 6 (3,2%) из 188 детей; тромбоз правых отделов сердца – у 4 %, с развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у одного (0,5%) ребенка; левых отделов сердца – у одного (0,5%) ребенка, с развитием тромбоэмболии периферических артерий конечностей (II пальца правой кисти). Тромбоз полостей сердца у 4 (2,1%) детей сочетался с тромбозом КА; изолированный тромбоз полостей сердца отмечался у 2 (1,1%) детей случаев. У 4 (2,1%) детей с БК были зафиксированы изолированные тромбозы периферических артерий. Катетер-ассоциированные тромбозы, возникшие на фоне тромбоза, сопровождались ярко выраженными симптомами (покраснение, боль, припухлость), с локализацией у 3 (1,6%) детей в области кубитальных вен и у одного (0,5%) ребенка – в области яремной вены.

Некоронарные поражения сердца отмечались у 71 (37,8%) пациента и включали миокардит, который подтверждался по данным ЭхоКГ дилатацией ЛЖ, снижением ФВ ЛЖ до 45-55% у 47 (25 %) детей. Транзиторная недостаточность МК была верифицирована у 49 (26,1%) детей, в том числе с изменением створок клапана (вальвулит) у 8 детей (4,3%), реже выявлялся перикадиальный выпот (малый или средний) с сепарацией листков перикарда от 5-8 до 15 мм – у 18 детей (9,6%). Все некоронарные изменения исчезали в течение 8 недель.

У детей с теми или иными поражениями КА (61 (32,4%) ребенка из 188) оценка состояния КА проводилась спустя два месяца после дебюта заболевания. У 48 (78,7%) из 61 пациентов изменения КА регрессировали: малые аневризмы регрессировали в 100% случаев – у всех 28 (100%) детей, у которых они были выявлены в остром периоде БК; средние аневризмы исчезли у 8 (61,5%) из 13 детей. Гигантские аневризмы полностью не исчезали: у 6 (75,0%) детей они сохранялись без изменений; у 2 (25,0%) пациентов – уменьшились до средних размеров. В связи динамикой гигантских и средних аневризм изменилось и количество изолированных аневризм. В периоде реконвалесценции изолированные аневризмы средних размеров отмечались у 2 детей,

а изолированная аневризма гигантских размеров была выявлена лишь у 1 ребенка, в отличие от острого периода БК, когда гигантские аневризмы изолированно не встречались. У большинства пациентов (5 детей) через 2 месяца гигантские аневризмы сочетались со средними аневризмами. Следует отметить, что у 2 детей с отсутствием изменений КА в остром периоде БК отмечалось возникновение малых аневризм через 8 недель после дебюта заболевания. Частота обнаружения АКА через 8 недель после дебюта заболевания представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Частота обнаружения АКА через 8 недель после дебюта заболевания

Отдаленные АКА по размеру	Число пациентов, абс. (%)*	Число пациентов, абс. (%)**
Малые АКА (впервые выявленные)	2 (15,3%)	2 (1,2%)
Средние АКА	7 (53,8%)	7 (3,7%)
Гигантские АКА	6 (46,1%)	6 (3,1%)

*Соотношение аневризм различных размеров в группе детей с отдаленными аневризмами (n=12);

** от общей выборки (n=188)

На втором этапе исследования с целью выявления факторов риска поражения сердечно-сосудистой системы в остром периоде БК все пациенты были разделены на две подгруппы: пациенты с поражением ССС и пациенты без поражения ССС. Обе подгруппы были идентичны при поступлении в стационар по возрасту и гендерному составу.

В распределении клинических симптомов статистически значимой разницы между подгруппами пациентов с поражением ССС и без поражения ССС также выявлено не было, что свидетельствует об отсутствии клинических критериальных маркеров риска поражения ССС. Однако следует отметить, что была выявлена разница в направительных диагнозах пациентов: направительный диагноз «болезнь Kawasaki» чаще встречался в группе пациентов без поражения ССС по сравнению с группой пациентов с поражением ССС (16,7% против 5,8% соответственно, $p=0,0293$); диагноз «инфекция мочевыводящих путей» - в группе пациентов с поражением ССС (9,3 % против 1% соответственно, $p=0,0343$). Можно думать, что направительный диагноз БК обеспечивал своевременность начала терапии ВВИГ, а диагноз инфекции мочевыводящих путей откладывал начало проведения патогенетической терапии, это приводило к повышению риска поражения ССС.

У пациентов с поражением ССС статистически значимо позже по сравнению с пациентами без поражения ССС была диагностирована БК на 9 день [7,0 – 12,0] и 7 день [6,0-10,0] ($p=0,0267$) соответственно, и, следовательно, позже в такие же сроки было начато лечение. Выявление статистически значимой разницы в прогнозе поражения ССС в острый период при введении до 7 дня, включительно, по сравнению с введением до 9 дня, включительно, могут обосновывать необходимость пересмотра сроков оптимального введения ИГВВ (до 7 дня болезни).

Выраженный тромбоцитоз на 8-14 день (более или равно $700 \times 10^9/\text{л}$) регистрировался в группе больных с поражением ССС в два раза чаще, чем в группе без поражения ССС, что позволяет сделать вывод о том, что повышение уровня тромбоцитов в динамике на 8-14 день больше 700×10^9 является фактором риска поражения ССС.

В биохимическом анализе крови у пациентов с БК с поражением ССС и без поражения ССС были выявлены статистически значимые различия по уровню ферритина ($p=0,0444$), pro-ANP ($p=0,0433$). Медиана proANP в группе с поражением ССС ($0,91 \text{ нмоль/л}$ [$0,31-2,02$]) была почти в 4 раза выше, чем в группе без поражения ССС ($0,25 \text{ нмоль/л}$ [$0,08-0,71$]). Повышение уровня КФК-МВ и ПКТ выше референтных значений было выявлено только в группе детей с поражением ССС ($p=0,0052$ и $p=0,0378$, соответственно). Показатели NT-proBNP были практически в 2 раза выше в группе с поражением ССС, но разница не достигала статистической значимости ($768,7$ [$342,0-1100,0$] и $416,5$ [$362,1-781,0$] пг/мл, $p=0,1519$).

У пациентов с поражением ССС статистически значимо чаще отмечалась иммунорезистентность к ИГВВ ($p<0,0001$) и чаще проводилась терапия ГИБП по сравнению с пациентами без поражения ССС ($p=0,0265$).

С целью выявления факторов риска поражения КА в остром периоде БК все пациенты были разделены на две подгруппы: с поражением КА и без поражения КА в остром периоде.

Коронарное поражение сердца у наших пациентов с БК были представлены коронаритом, эктазиями и аневризмами, а также тромбозами КА. Поражение КА в остром периоде, по данным ЭхоКГ было выявлено у 61 (32,4%) детей, в т.ч. коронариты – у 43 (70,4%), транзиторные эктазии – у 9 (14,7%). Аневризмы различных размеров были выявлены у 49 (80,3%) детей.

Гендерное распределение статистически значимо различалось в группах с поражением КА и без поражения КА ($p=0,0184$): у мальчиков с БК поражение КА встречалось статистически значимо чаще. Мужской пол оказался фактором риска поражения КА. У пациентов с поражением КА диагноз БК устанавливался статистически значимо позже по сравнению с пациентами без поражения КА (9 день [ИКР $5,0 - 42,0$] и 7 день [ИКР $4,0-26,0$] соответственно $p=0,0209$), в среднем на 2 дня, следовательно, позже начиналась терапия ИГВВ. Таким образом, можно сделать вывод, что введение ИГВВ после 7 дня болезни является фактором риска поражения КА.

В биохимическом анализе крови были выявлены статистически значимые различия по уровню proANP, NT-proBNP у пациентов с поражением КА и без поражения КА ($p=0,0002$ и $p=0,0005$, соответственно). Медиана proANP в группе больных с поражением КА составила $1,89 \text{ нмоль/л}$ [ИКР $0,95-2,57$], что почти в 7 раза выше, чем в группе без поражения КА – $0,27 \text{ нмоль/л}$ [ИКР $0,05-0,62$]. Медиана NT-proBNP в группе с поражением КА составила 984 пг/мл [$0 774,5-1253,0$], что почти в 2 раза выше, чем в группе без поражения КА – 411 пг/мл [$324,0 -675,0$], $p=0,0005$. Это позволяет предположить, что высокие показатели proANP и NT-proBNP могут

расцениваться не только как диагностические маркеры развития БК, но и как маркеры поражения ССС, прежде всего КА, у детей с БК. Выраженное повышение данных маркеров (proANP > 0,95 нмоль/л и NT-proANP > 780 пг/мл) можно рассматривать как факторы риска поражения КА в остром периоде БК.

Некоронарные изменения со стороны сердца статистически значимо чаще сочетались с изменениями КА ($p < 0,0001$). Статистически значимо чаще в группе детей с поражением КА диагностировался миокардит ($p < 0,0001$), вальвулит/недостаточность МК ($p < 0,0001$), перикардит ($p < 0,0001$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов по частоте выявления некоронарных поражений сердца (миокардит, вальвулит МК, перикардит) в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА, число детей, абс. (%)

Некоронарное поражение сердца	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61	Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127	p
Миокардит	30 (49,2%)	17 (13,4%)	<0,0001
Вальвулит МК	33 (54,1%)	16 (12,6%)	<0,0001
Перикардит	16 (26,2%)	2 (1,6%)	<0,0001

В группе детей с поражением КА лечение было начато в среднем на 9 день болезни [ИКР 7,0-12,5], что на 2 дня позже срока введения ИГВВ в группе пациентов без поражения КА. Повторное введение ИГВВ проводилось статистически значимо чаще в группе пациентов с поражением КА ($p < 0,0001$), что свидетельствует о риске резистентности к первой дозе ИГВВ у пациентов с поражением КА. Статистически значимо чаще у пациентов с поражением КА отмечался неблагоприятный исход – отдаленные аневризмы ($p = 0,0023$) и летальный исход ($p = 0,0032$). Следует отметить, что летальный исход имел место только у пациентов с поражением КА.

При анализе данных наших пациентов с поражением КА и без поражения КА в острый период БК, мы определили следующие факторы риска и маркеры повреждения КА, согласующиеся с данными исследований других авторов. Мужской пол, развитие БК в сентябре и статистически значимо меньший риск поражения КА при развитии БК весной; введение ИГВВ после 7 дня от дебюта БК, повышение уровней тропонина I и значительное повышение уровней натрийуретических пептидов (NUP) (proANP > 0,95 и NT-proANP > 780 пг/мл) расцениваются нами как маркеры поражения КА. Это требует пересмотра рекомендаций по срокам оптимального введения ИГВВ.

На третьем этапе исследования с целью выделения факторов риска неблагоприятных исходов БК мы выделили подгруппы пациентов с благоприятным (выздоровление) и

неблагоприятным (формирование отдаленных аневризм, летальные исходы) исходами и провели сравнительный анализ.

Возраст детей с БК, пол, сроки госпитализации и установления диагноза, клинические проявления острого периода, в том числе форма (полная, неполная) не являются, по нашим данным, факторами риска развития неблагоприятного исхода заболевания в обследованной когорте больных.

Их всех лабораторных показателей у пациентов с БК с благоприятным и неблагоприятным исходом были выявлены статистически значимые различия в уровнях proANP, NT-proBNP, ПКТ, КФК-МВ, тропонина. Медиана proANP в группе с неблагоприятным исходом была 1,89 нмоль/л, что почти в 7 раза выше, чем в группе с выздоровлением – 0,44 нмоль/л ($p = 0,0063$). Медиана NT-proBNP в группе с неблагоприятным исходом составила 1067 пг/мл, что почти в 2 раза выше, чем в группе с выздоровлением – 522 мг/мл ($p = 0,0088$). Маркерами неблагоприятного исхода БК, по нашим данным, оказались высокие уровни proANP (ОШ – 21,875, 95% ДИ 2,325–205,776, $p < 0,007$) и NT-proBNP (ОШ – 16,800; 95% ДИ 2,610–108,118 $p < 0,003$). Установлены значимые пороговые NUP для определения риска развития неблагоприятных исходов при БК: это повышение NT-proBNP в острый период БК более 984 пг/мл, с чувствительностью 79%, специфичностью 84,8%, общей прогностической ценностью 82,9%; повышение proANP более 1,015 нмоль/л с чувствительностью 87,5%, специфичностью 75,8% и общей прогностической ценностью 78,0%. Таким образом, указанные уровни proANP, NT-proBNP являются достоверными маркерами развития неблагоприятного исхода заболевания.

Уровни ПКТ, КФК-МВ, тропонина были статистически значимо выше в группе детей с неблагоприятным исходом ($p=0,0068$, $p=0,0420$, $p= 0,0161$, соответственно). Таким образом, в качестве факторов неблагоприятного исхода БК могут рассматриваться повышение уровней КФК-МВ (ОШ - 10,500, 95% ДИ - 1,014-108,775, $p=0,049$), в общей прогностической ценностью 84,2 % и специфичностью 92,6%, но с низкой чувствительностью 8,3%.

В остром периоде БК при неблагоприятном исходе отмечались следующие поражения ССС: коронарные (коронарит, АКА средних и гигантских размеров. ($p=0,0001$, $p<0,0001$, $p<0,0001$)); и некоронарные (миокардит, вальвулит, перикардит) ($p = 0,019$, $p=0,0167$, $p < 0,0001$). Наши результаты показывают, что наличие любого поражение КА ($p < 0,001$, ДИ 95% 3-44, чувствительность 82,4%, специфичность 72,5%) в острый период БК следует учитывать для раннего выявления пациентов с высоким риском развития неблагоприятного исхода заболевания. Из некоронарных изменений острого периода БК предикторами неблагоприятного исхода являются миокардит (ОШ - 5,174, 95% ДИ – 1,843-14,524, $p=0,002$) с общей прогностической ценностью 76,6% (чувствительность 58,8%, специфичность 78, 4%), перикардита с сепарацией листков перикарда (ОШ - 20,250, 95% ДИ: 6,316-64,929, $p=<0,001$) с общей прогностической

ценностью 91,0% (чувствительность 52,9%, специфичность 94,7%), вальвулита (ОШ - 3,684, 95% ДИ: 1,334-10,177, $p=0,012$) с общей прогностической ценностью 74,5% (чувствительность 52,9%, специфичность 76,6%) (таблица 17). Следует учитывать, что не у всех детей некоронарные изменения диагностируются клинико-лабораторными и инструментальными методами и могут быть находкой при морфологических исследованиях в случаях летального исхода.

Таким образом, по результатам нашего исследования, формирование как коронарных, так и некоронарных поражений ССС в острый период БК повышает риск развития неблагоприятного исхода (ОШ - 18,633, 95% ДИ - 2,417-143,662, $p=0,005$) с общей прогностической ценностью 57,4% (чувствительность 94,1%, специфичность 53,8%) (таблица 17). Более того, поражение ССС в острый период БК, по всей видимости, имеет решающее значение для прогнозирования неблагоприятного исхода заболевания.

В то же время, анализируя размеры аневризм, мы выявили, что аневризмы малых размеров не являются предиктором неблагоприятного исхода, в то время как АКА средних размеров является фактором риска (ОШ - 134,400. 95% ДИ: 28,625-631,030, $p < 0,001$) с общей прогностической ценностью 95,7% (чувствительность 70,6%, специфичность 98,2%). Гигантские аневризмы встречались только у детей с неблагоприятным исходом. У всех детей с неблагоприятным исходом отмечалось поражение ЛКА, у 67% сочетанное поражение ПКА и ЛКА, что было статистически значимо чаще, чем у детей с благоприятным исходом ($p=0,0001$, $p=0,0007$).

Факторами риска развития неблагоприятного исхода у детей с БК явились повышенные уровни NUP: proANP $>1,12$ пг/мл и NT-proBNP $>887,0$ пг/мл. Кроме этого, у детей с неблагоприятным исходом статистически значимо чаще отмечалось повышение уровня тропонина, КФК-МВ и ПКТ.

На четвертом этапе исследования с целью выявления влияния резистентности к первой дозе ИГВВ на частоту и структуру поражения ССС, а также на исходы заболевания, был проведен сравнительный анализ между подгруппами пациентов, ответивших на введение первой дозы ИГВВ (158 (84,0%) пациентов) и резистентных к первой дозе ИГВВ (30 (16,0%) пациентов), а также регрессионный анализ взаимосвязей между резистентностью к ИГВВ и поражением ССС, который выявил статистически значимые ассоциации между резистентностью к ИГВВ при первом введении и риском развития любых изменений со стороны сердца у пациентов с БК, включая развитие АКА в острый период, отдаленных АКА, некоронарных изменений (миокардит, вальвулит) и тромбозов любой локализации, по данным нашего исследования, у резистентных к ИГВВ детей статистически значимо чаще отмечались как коронарные, так и некоронарные поражения сердца в острый период БК, а также неблагоприятный исход (в 3 раза чаще). Судить о развитии летальных исходов в зависимости от резистентности к первой дозе

ИГВВ не представляется возможным в связи с наступлением летального исхода в период первого введения ИГВВ.

На пятом этапе исследования было проведено изучение распределения аллелей и генотипов отдельных полиморфизмов некоторых генов, кодирующих базальный уровень белков, участвующих в патогенезе развития БК и ее осложнений. Выявлена значительная разница распределения частоты генотипов полиморфизмов гена *CD14 C159T*, *CRP C3872T* и *FGB G455A* у пациентов с БК и детьми группы контроля (Таблица 5). Это позволяет предположить наличие ассоциации данных полиморфизмов с развитием БК. У пациентов в нашем исследовании генетических маркеров развития АКА мы не выявили.

Таблица 5 – Частоты аллелей и генотипов по полиморфизмам *3872 C>T* гена *CRP*, *-159 C > T* гена *CD14*, *-455 G > A* гена *FGB* в исследованных группах

Полиморфизмы	Частота		P	Относительный риск (RR)	95% ДИ	P-уровень рисков
	Основная группа	Контрольная группа				
<i>CRP 3872 C>T</i>						
C	0,71	0,58	0,1442	1,22	(0,93 - 1,59)	0,1442
T	0,29	0,42		0,70	(0,43 - 1,14)	0,1442
CC	0,49	0,47	0,0332	1,04	(0,61 - 1,76)	0,9030
CT	0,45	0,23		1,94	(0,91 - 4,12)	0,0728
TT	0,06	0,30		0,22	(0,05 - 0,91)	0,0168
<i>CD14 -159 C>T</i>						
C	0,65	0,55	0,3102	1,17	(0,86 - 1,57)	0,3102
T	0,35	0,45		0,79	(0,51 - 1,24)	0,3102
CC	0,39	0,11	0,0059	3,61	(1,14 - 11,49)	0,0057
CT	0,52	0,89		0,58	(0,4 - 0,83)	0,0017
TT	0,09	0,00		> 10	-	0,0911
<i>FGB -455 G>A</i>						
A	0,18	0,30	0,1118	0,59	(0,31 - 1,15)	0,1118
G	0,82	0,70		1,18	(0,96 - 1,44)	0,1118
AA	0,03	0,00	0,0400	> 10	-	0,2820
AG	0,29	0,60		0,48	(0,26 - 0,9)	0,0149
GG	0,68	0,40		1,69	(1,03 - 2,8)	0,0297

ВЫВОДЫ

1. В популяции пациентов г. Москвы, госпитализированных в период с 2014 по 2019 г., клинические симптомы острого периода болезни Kawasaki встречаются со следующей частотой: фебрильная лихорадка (100%), экзантема (81,3%), склерит/двусторонний негнойный конъюнктивит (77,1%), хейлит (72,9%), отек стоп и кистей (57,4%), шейный лимфаденит (53,2%), респираторные симптомы (57,4%), артрит/артралгии (15,4%), гастроинтестинальные симптомы (10,6%), асептический менингит (1,06%). Острый период болезни Kawasaki сопровождается анемией (49,7%), нейтрофильным лейкоцитозом (56,4%), тромбоцитозом на 1-й (34,6%) и 2-3-й (82,2%) неделе заболевания, гипоальбуминемией (50%), повышением уровня АЛТ (35,2%), АСТ (28,2%), С-реактивного белка (91,3%), ферритина (67,8%), фибриногена (68,3%), D-димера (70,8%), прокальцитонина (20,6%).

2. В острый период болезни Kawasaki поражения сердечно-сосудистой системы выявляются у 48,9% детей и включают коронарные (коронарит – у 22,9% пациентов, транзиторные эктазии коронарных артерий – у 4,8%, аневризмы коронарных артерий – у 26%) и некоронарные (миокардит – у 25%, перикардит – у 9,6%, недостаточность митрального клапана – у 26,1%) изменения. В разные периоды болезни Kawasaki и в постмортальном периоде у 8,5% пациентов были выявлены тромбозы различной локализации.

3. У большинства (90,4%) детей с болезнью Kawasaki отмечается благоприятный исход. Неблагоприятные исходы включают летальные в острый/подострый период заболевания (2,7%) вследствие внезапного острого окклюзионного тромбоза коронарных артерий на фоне активного некротизирующего коронарита с формированием аневризм коронарных артерий на фоне кардита, формирование отдаленных аневризм коронарных артерий через 8 недель от дебюта заболевания (6,9%).

4. Факторами риска поражения сердечно-сосудистой системы в остром периоде болезни Kawasaki являются поздняя диагностика и гиподиагностика заболевания на догоспитальном этапе, позднее начало терапии иммуноглобулином для внутривенного введения. Пациенты с болезнью Kawasaki и поражением сердечно-сосудистой системы по сравнению с детьми без поражения сердечно-сосудистой системы чаще имеют тромбоцитоз на 2-3 недели от дебюта заболевания, повышенные уровни ферритина, требуют повторного введения внутривенного иммуноглобулина, назначения этанерцепта, далтепарина.

5. Факторами риска поражения коронарных артерий у детей с болезнью Kawasaki являются мужской пол; развитие заболевания в сентябре; поздняя диагностика заболевания и введение внутривенного иммуноглобулина. Поражение коронарных артерий в остром периоде чаще, по сравнению с больными без их поражения, сопровождается повышением уровня proANP, протромбинового времени, некоронарными поражениями сердца, повторным введением

внутривенного иммуноглобулина, терапией этанерцептом, гепарином, далтепарином, варфарином, алтеплазой.

6. Предикторами неблагоприятных исходов болезни Kawasaki, включающих формирование отдаленных (спустя 8 недель от дебюта заболевания) аневризм и летальный исход, чаще, по сравнению с благоприятным исходом, сопровождающихся тромбозами любой локализации, являются дебют заболевания осенью; отсутствие поражения глаз; наличие коронарных и некоронарных изменений сердечно-сосудистой системы в острый период болезни. Пороговые уровни натрийуретических пептидов в остром периоде болезни Kawasaki, статистически значимые для определения риска развития неблагоприятных исходов, составляют: для NT-proBNP – более 984 пг/мл (с чувствительностью 79%, специфичностью 84,8% и общей прогностической ценностью 82,9%); для proANP – более 1,015 нмоль/л (с чувствительностью 87,5%, специфичностью 75,8% и общей прогностической ценностью 78,0%).

7. Резистентность к первой дозе иммуноглобулина для внутривенного введения у детей с болезнью Kawasaki является фактором риска коронарного и некоронарного поражения сердечно-сосудистой системы в острый период болезни Kawasaki. У детей с резистентностью к первому применению иммуноглобулина для внутривенного введения благоприятный исход развивается в 3 раза реже по сравнению с пациентами, ответившими на данную терапию. У таких пациентов обнаружен риск развития отдаленных стойких аневризм коронарных артерий с чувствительностью 46,2%, специфичностью 87,4% и высокой прогностической ценностью 84,6%).

8. У пациентов с болезнью Kawasaki выявлены особенности по трем генным полиморфизмам: CRP 3872 C>T, CD14 -159 C>T и FGB -455 G>A. Гомозиготный генотип CC по полиморфизму -159 C>T гена CD14 может рассматриваться в качестве генетического маркера развития болезни Kawasaki и фактора риска развития аневризм коронарных артерий. Гомозиготный генотип TT по полиморфизму CRP 3872 C>T, гетерозиготный генотип CT по полиморфизму -159 C>T CD14 и гетерозиготный генотип GA по полиморфизму гена FGB могут рассматриваться как факторы, снижающие риск развития болезни Kawasaki.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностическая программа для верификации поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Kawasaki должна включать проведение ЭхоКГ предпочтительно экспертного класса, определение маркеров микардиального поражения (КФК-МВ, тропонин I, proANP, NT-proBNP)

2. Для предотвращения поражения ССС, включая поражение КА и летальных исходов, важна своевременная диагностика заболевания на догоспитальном этапе и своевременная терапия (до 7 дня).

3. У детей, перенесших болезнь Кавасаки, обязательно должна проводиться диагностика стойких аневризм коронарных и некоронарных артерий с помощью ЭхоКГ в динамике через 8 недель от начала заболевания.

4. Уровень NT-proBNP более 948 пг/мл и уровень proANP более 1,015 нмоль/л можно рассматривать как предикторы неблагоприятного исхода при БК.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клиническое наблюдение девочки с резистентным к терапии иммуноглобулином синдромом Кавасаки, аневризмами коронарных и висцеральных артерий / Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Коровина О.А., Глазырина А.А., **Курбанова С.Х.**, Колтунов И.Е. // Инновационная кардиоангиология 2017, Сборник тезисов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2017. С. 47-48.

2. Иммуноглобулин резистентный синдром Кавасаки: особенности, клинические проявления и трудности терапии (клинические наблюдения) / Глазырина А.А., Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Коровина О.А., **Курбанова С.Х.**, Колтунов И.Е. // Инновационная кардиоангиология 2017 Сборник тезисов II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2017. С. 51-52.

3. Современные клинико-эпидемиологические аспекты болезни кавасаки по данным морозовской детской городской клинической больницы города Москвы / Кантемирова М.Г., Глазырина А.А., **Курбанова С.Х.**, Новикова Ю.Ю., Коровина О.А., Лапшин А.А., Медянцева Д.А., Овсянников Д.Ю., Колтунов И.Е. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** 2018. Т. 97. № 4. С. 192-194.

4. Клинико-морфологические сопоставления при болезни кавасаки / **Курбанова С.Х.**, Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Глазырина А.А., Коровина О.А., Лапшин А.А., Скобеев Д.А., Арчакова Х.М.Б., Талалаев А.Г., Тенькова О.А., Овсянников Д.Ю., Валиева С.И., Петрайкина Е.Е. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** 2019. Т. 99. № 1. С. 93-100.
[Scopus]

5. Неполная форма болезни кавасаки с аневризмами коронарных и периферических артерий и иммуноглобулин-резистентным течением / Новикова Ю.Ю., Кантемирова М.Г., **Курбанова С.Х.**, Глазырина А.А., Коровина О.А., Андреев П.С., Овсянников Д.Ю., Валиева С.И., Петрайкина Е.Е. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** 2019. Т. 98. № 3. С. 284-289.
[Scopus]

6. The treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children / Glazyrina A.A., **Kurbanova S.Kh.**, Kantemirova M.G., Ovsyannikov D.Yu. // SCIENCE4HEALTH 2019.

Клинические и теоретические аспекты современной медицины материалы X Международной научной конференции. Российский университет дружбы народов. 2019. С. 132.

7. Efficacy of etanercept treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy in Russian children / Glazyrina A.A., **Kurbanova S.Kh.**, Kantemirova M.G., Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu., Zholobova E.S., Valieva S.I., Petryaikina E.E. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019. Т. 78. № S2. С. 1956-1957.

8. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19: актуальная информация и клиническое наблюдение. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., **Курбанова С.Х.**, Глазырина А.А., Коровина О.А., Рахалина А.А., Романова Ю.В., Ртищев А.Ю., Харькин А.В., Петрайкина Е.Е. **Педиатрическая фармакология**. 2020. Т. 17. № 3. С. 219-229.

9. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Абрамов Д.С., Глазырина А.А. Н.Н. Зверева, М.Г. Кантемирова, А.Н. Кисляков, А.К. Константинова, О.А. Коровина, С.Х. Курбанова, Е.Е. Петрайкина, А.Ю. Ртищев, Р.Ф. Сайфуллин, А.С. Сологуб, А.В. Харькин, М.П. Шалатонин, И.О. Шедеркина, В.Т. Юсупова. Под редакцией Д.Ю.Овсянникова, Е.Е. Петрайкиной (учебное пособие) // Москва, РУДН, 2020 – 62 с.

10. Полиморфизмы генов интерлейкина-6, сосудистого эндотелиального фактора роста А, CD14, С-реактивного белка, β-полипептидной цепи фибриногена, ассоциированные с развитием болезни кавасаки и аневризм коронарных артерий, у детей города Москвы и Московской области / Кантемирова М.Г., **Курбанова С.Х.**, Новикова Ю.Ю., Азова М.М., Желудова Е.М., Тарасенко Е.В., Овсянников Д.Ю. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. 2021. Т. 100. № 1. С. 205-214. [Scopus]

11. Применение тромболизиса у детей при остром инфаркте миокарда и остром нарушении мозгового кровообращения в остром периоде болезни Кавасаки в условиях детского городского ревматологического центра. Глазырина А.А., Курбанова С.Х., Кантемирова М.Г., Свиринов П.В., Шедеркина И.О., Харькин А.В. В сборнике: Премия города Москвы в области медицины. Сборник тезисов научных работ, представленных на присуждение премии в 2020 году. Москва, 2021. С. 42-43

12. Risk of coronary artery involvement in Kawasaki disease / **Kurbanova S.Kh.**, Kantemirova M.G., Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022. V. 81. S. 1. P. 997. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКА – аневризма коронарных артерий
 АК – аортальный клапан
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСК – ацетилсалициловая кислота
 АСТ – аспаргатаминотрансфераза
 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
 БК – болезнь Кавасаки
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
 ИГВВ – иммуноглобулины для внутривенного введения
 ИКР – интерквартильный размах
 КА – коронарные артерии
 КАГ – коронароангиография
 КТ – компьютерная томография
 КФК – креатинкиназа
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛКА – левая коронарная артерия
 ЛП – левое предсердие
 МДГКБ – Морозовская детская городская клиническая больница
 Ме – медиана
 МК – митральный клапан
 МНО – международное нормализованное отношение
 НПВ – нижняя полая вена
 ОВ – огибающая ветвь
 ОИМ – острый инфаркт миокарда
 ОШ – отношения шансов
 ПКА – правая коронарная артерия
 ПКТ – прокальцитонин
 ПМЖВ – поражение передней межжелудочковой ветви
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 ССС – сердечнососудистая система
 СРБ С-реактивный белок
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФВ – фракция выброса
 ЦНС – центральная нервная система
 ЧСС – число сердечных сокращений
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭОС – элетрическая ось сердца
 ЭхоКГ – эхокардиография
 АНА American Heart Association – Американская кардиологическая ассоциация
 NT-proBNP N-terminal pro-B-type Natriuretic peptid – N- концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида В-типа
 NUP natriuretic peptide – Натрийуретические пептиды
 95% ДИ 95% доверительный интервал