

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Овсянников Дмитрий Юрьевич

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. История и эпидемиология	13
1.2. Генетические аспекты	16
1.3. Клиническая картина и диагностика	21
1.4. Поражения сердечно-сосудистой системы	24
1.5. Клинико-диагностическое значение натрийуретических пептидов	28
1.6. Терапия	34
1.7. Прогноз	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Пациенты, дизайн исследования, верификация диагноза и поражения сердечно-сосудистой системы	37
2.1.1. Общая характеристика пациентов и проводимой терапии	37
2.1.2. Дизайн исследования	43
2.1.3. Диагностические критерии коронарных поражений сердца	46
2.1.4. Диагностические критерии некоронарных поражений сердца	46
2.2. Методы обследования	48
2.2.1. Клинико-anamнестический метод	48
2.2.2. Лабораторные методы	48
2.2.3. Инструментальные методы обследования	49
2.2.4. Патологоанатомический метод	52
2.2.5. Генетическое обследование	52
2.3. Статистический анализ	53
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ, ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ, СТРУКТУРА ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ	56

3.1. Клиническая характеристика пациентов в остром периоде болезни Кавасаки	56
3.2. Лабораторно-инструментальная характеристика острого периода болезни Кавасаки	57
3.3. Структура поражений сердечно-сосудистой системы	62
3.4. Исходы заболевания	66
3.5. Клинико-морфологические сопоставления при летальных исходах	68
ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА, МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ	81
4.1. Сравнительная характеристика пациентов с поражением и без поражения сердечно-сосудистой системы в остром периоде болезни Кавасаки	81
4.2. Сравнительная характеристика пациентов с поражением и без поражения коронарных артерий в остром периоде болезни Кавасаки	91
4.3. Сравнительная характеристика пациентов с благоприятным и неблагоприятными исходами при болезни Кавасаки, предикторы формирования отдаленных аневризм коронарных артерий и летальных исходов	102
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ (ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ИЛИ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИММУНОГЛОБУЛИНУ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ) НА ЧАСТОТУ И СТРУКТУРУ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ	125
ГЛАВА 6. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ И АНЕВРИЗМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ДАННОМ ЗАБОЛЕВАНИИ	133
6.1. Ассоциация полиморфизмов генов интерлейкина-6, сосудистого эндотелиального фактора роста А, CD14, С-реактивного белка, β -полипептидной цепи фибриногена с развитием болезни Кавасаки	133

6.2. Ассоциация полиморфизмов генов интерлейкина-6, сосудистого эндотелиального фактора роста А, CD14, С-реактивного белка, β -полипептидной цепи фибриногена с развитием аневризм коронарных артерий при болезни Кавасаки	136
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	142
ВЫВОДЫ	166
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	169
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	170
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	171
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	175

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Болезнь Kawasaki (БК, синонимы: синдром Kawasaki, системный васкулит Kawasaki, слизисто-кожный лимфонулярный синдром; код по МКБ-10: М30.3) – 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 [1].

БК встречается преимущественно у детей первых 5 лет жизни [2]. БК распространена повсеместно, случаи зарегистрированы более чем в 90 странах, по-прежнему наиболее высокая заболеваемость наблюдается в странах Восточной Азии (Япония, Китай, Корея) [3, 4, 5]. В РФ эпидемиологические исследования БК остаются единичными [2, 6].

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 [7-10]. 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 [11-14]. 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 [11, 12,13,14]. 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% [15,16,17,18,19,20]. 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 [21, 22, 23, 24, 25]. 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 [26].

Постановка диагноза БК по-прежнему основывается на критериальной и клинической оценке. Прогноз БК определяется своевременной диагностикой и началом патогенетической терапии, прежде всего, в виде применения иммуноглобулина для внутривенного введения (ИГВВ). В настоящее время отмечается рост иммунорезистентности к ИГВВ, что требует коррекции терапевтической тактики [1]. В связи с этим дальнейший поиск маркеров развития БК и поражения ССС, факторов неблагоприятного исходов, предикторов формирования иммунорезистентности является весьма актуальным.

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 [10,11,14]. В этой связи исследованы различные кандидаты [11,14].

Первые публикации, посвященные БК в нашей стране связаны с именами Л.В. Брегель [6], Г.А. Лыскиной [2], О.Г. Ширинской [2] 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 [27].

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 клиническую и лабораторно-инструментальную характеристику острого периода болезни Kawasaki в современных условиях, структуру сердечно-сосудистых поражений и исходов, провести клинко-морфологические сопоставления у пациентов с летальными исходами на основании результатов аутопсии.

2. Установить факторы риска и маркеры поражения сердечно-сосудистой системы, включая поражения коронарных артерий, в остром периоде болезни Kawasaki.

3. Определить предикторы риска развития неблагоприятных исходов (формирование отдаленных аневризм и развитие летальных исходов) у пациентов с болезнью Kawasaki.

4. Оценить влияние ответа на терапию (чувствительность или резистентность к иммуноглобулину для внутривенного введения) на частоту и структуру поражений сердечно-сосудистой системы у детей с болезнью Кавасаки.

5. Определить генетические предикторы развития болезни Кавасаки и аневризм коронарных артерий на основании анализа полиморфизмов генов интерлейкина-6, сосудистого эндотелиального фактора роста А, CD14, С-реактивного белка, β -полипептидной цепи фибриногена.

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-anamнестические 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 Кавасаки 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 CC по полиморфизму -159 C>T гена *CD14* может рассматриваться в качестве генетического маркера развития БК и фактора риска развития АКА;

- 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 БК.

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.

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-anamnestических 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:

1. Тематическое секционное заседание XXXX Юбилейной Итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ им.А.И. Евдокимова (Москва, 2018 г.);

2. IV Московский городской съезд педиатров «Трудный диагноз в педиатрии. Мультидисциплинарный подход. Знать и не бояться» (Москва, 2018 г.);

3. III Всероссийская научная конференция с международным участием «Клинические и теоретические аспекты современной медицины-2018» (Москва, 2018 г.);
4. XVII Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2018 г.);
5. Заседание кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей на базе ПГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, 2019 г.);
6. V Московский съезд педиатров (Москва, 2019 г.);
7. Конгресс PRES/EULAR (Мадрид, Испания, 2019 г.);
8. Первый всероссийский конгресс детских ревматологов с международным участием. (Москва, 2019 г.);
9. 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.

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.

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, 1 – учебной пособие; 5 – материалы международных конференций (из них 1 - в Scopus).

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. История и эпидемиология

Болезнь Kawasaki была впервые описана японским педиатром Томисаку Кавасаки в 1967 г. [28]. В 1960-х гг. в Японии среди специалистов велись споры о том, связан ли симптомокомплекс, описанный Т. Кавасаки, с последующими сердечными осложнениями. Патологанаом Нобору Танака и педиатр Такаджиро Ямамото оспаривали утверждение Т. Кавасаки о том, что БК была самоограничивающимся заболеванием без каких-либо осложнений. Этот спор был разрешен в 1970 г., когда впервые было зарегистрировано 10 случаев внезапной сердечной смерти детей с прижизненно установленным диагнозом БК.[28]

Вскоре после описания БК в Японии данное заболевание стали регистрировать почти одновременно независимо друг от друга клиницисты и патологоанатомы на Гавайях, в США, Китае и странах Европы. На сегодняшний день БК считается основной причиной приобретенных заболеваний сердца у детей в развитых странах [26, 29].

В настоящее время БК диагностируется в 90 странах мира. Наибольший уровень заболеваемости наблюдается в Японии. По данным общенациональных исследований, которые с 1970 г. проводятся в этой стране каждые два года, первичная заболеваемость БК увеличивается [29 30, 31]. Если в 1995 г. в Японии на 100 000 детей до 5 лет приходилось 102,6 случая заболевания, то к 2012 г. – 264,8 на 100 000 детей до 4 лет (по результатам 22 общенациональных исследований) [11]. В 2014 г. Первичная заболеваемость составляла 308,0 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет. В Японии у одного из 65 детей развивается БК в возрасте 5 лет [32,33].

Корея является второй страной в мире по уровню заболеваемости БК. В течение 2006-2008 гг. среднегодовая заболеваемость БК составляла 113,1 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет, и, по статистическим данным, уровень

заболеваемости БК также увеличивается с 2000 года [34]. Высокая заболеваемость отмечается на Тайване: 66 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет [35].

В США, по данным за 2009 г., уровень заболеваемости БК был 19 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет. По данным более ранних исследований на 100 000 детей в возрасте до 5 лет частота БК составляла 20,8 – в 2006 г., 19,6 – в 2003 г., 17,1 – в 2000 г. и 17,5 – в 1997 г. Анализ этих данных не выявил увеличения заболеваемости БК в США в течение более двух десятилетий [36]. На Гавайях с их сложным многорасовым и многоэтническим населением общая годовая заболеваемость БК составляет около 50,4 на 100 000 детей в возрасте младше 5 лет; для японских детей на Гавайях этот показатель составляет около 210,5 на 100 000, а для детей европеоидной расы - около 13,7 на 100 000 [37].

В Англии при анализе данных о госпитализированных пациентах было зарегистрировано увеличение в 2 раза заболеваемости БК с 4,0 на 100 000 в 1991-1992 гг. до 8,1 на 100 000 в 1999–2000 гг [38]. Анализ данных о госпитализациях за 2009 г. в Англии показал, что заболеваемость БК, возможно, достигла около 8,4 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет [39]. Как и следовало ожидать, в районах с высокой долей китайских жителей отмечается наиболее высокий уровень заболеваемости БК. Исследования, проведенные в скандинавских странах, выявили следующий уровень заболеваемости БК в возрасте до 5 лет: 4,9 на 100 000 детей в Дании (1999-2004 гг.), 6,2 на 100 000 детей в Швеции (1990-1992 гг.), до 7,2 на 100 000 детей в Финляндии (1982-1992 гг.) [40-42]. Никаких существенных изменений в показателях заболеваемости в трех странах Северной Европы не наблюдалось в исследованиях с 1999 по 2009 гг. [40-42]

В России официальных данных о заболеваемости БК нет. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Иркутской области с 2005 по 2009 г., средний уровень заболеваемости в разные годы варьировал от 0,2 до 7,2 на 100 000 детского населения (от 0 до 17 лет) и от 0,5 до 18,4 на 100 000 детей младше 5 лет. Средний показатель был равен 2,7 на 100 000 детей от 0–17 лет и 6,6 на 100 000 детей младше 5 лет. В 1997-1998 гг. была зарегистрирована наибольшая заболеваемость БК: 7,2 и 6,5 на 100 000 детского населения до 17 лет

соответственно и 15,7 и 18,4 на 100 000 детей до 5 лет. Такие же эпидемические подъемы заболеваемости БК регистрировались в эти же годы в городах Юго-Восточной Азии: в Шанхае, Гонконге, Тайване [43].

В Японии зарегистрировано два сезонных пика заболеваемости БК – в январе и июле; наименьшее количество пациентов с БК поступает в стационары в октябре. В Корее сезонный пик заболеваемости БК наблюдался в июне-июле и декабре-январе [44]. Пиковые месяцы заболеваемости БК в Тайване были зарегистрированы с мая по июнь, тогда как наименьший уровень заболеваемости наблюдался с ноября по январь [45]. В Китае отмечены 2 пика заболеваемости БК с мая по август в Шанхае, тогда как самая низкая заболеваемость была в декабре и январе [46]. Пик возникновения БК был отмечен в конце весны и летом в Гонконге [47]. Анализ данных о госпитализации пациентов с БК в Англии, Дании и Ирландии указывает на пик заболеваемости БК в зимние месяцы [48,49]. Пик заболеваемости в Финляндии отмечается в осенние и зимние месяцы [50]. В США наибольший уровень заболеваемости БК наблюдается зимой и весной. Такая сезонность более заметна на Северо-востоке и Юге регионы страны [49, 50]. В то же время на Гавайях не отмечено связи заболеваемости БК с сезоном года, вероятно, из-за тропического климата [51]. Заболеваемость БК преимущественно в зимний период в Японии и преобладание зимне-весенней заболеваемости в США и во многих других районах с умеренным климатом, наводит на мысль об инфекционной (возможно, респираторно-вирусной) этиологии заболевания.

Соотношение пациентов мужского и женского пола, страдающих БК, равно приблизительно 1,5:1 практически во всех странах, а тяжелые сердечные осложнения БК чаще развиваются у лиц мужского пола [31, 51].

Болезнь Кавасаки имеет поразительное возрастное распределение: почти 100% случаев заболевания встречается у детей, причем 80% у детей в возрасте младше 5 лет и 50% у детей младше 2 лет [31]. По данным недавно проведенного в Японии исследования только 0,7% случаев БК были выявлены у детей в возрасте старше 10 лет [31].

Пациенты мужского пола составили 68,8%, 61,2% и 62,8% от общей популяции заболевших БК в Финляндии, Норвегии и Швеции соответственно. Процент пациентов младше 5 лет был следующим: Финляндия - 69,2%, Швеция - 67,1% и Норвегия – 66,8%, при этом общий процент для трех стран составил 67,8% [40,41].

1.2. Генетические аспекты

Получено немало данных, свидетельствующих о генетической предрасположенности к БК. К их числу можно отнести распространенность данного заболевания среди азиатских детей (заболеваемость БК в Японии в 10-20 раз выше, чем в западных странах); сохранение риска развития БК среди этих детей, несмотря на смену образа и места жизни (например, переезд в США); высокая конкордантность у близнецов; увеличение риска развития заболевания у ребенка с отягощенным по БК семейным анамнезом. Так, заболеваемость у детей, родители которых перенесли данную болезнь, в два раза выше соответствующего популяционного показателя [8, 11-14]. Первоначально исследования генетической основы БК были сфокусированы на антигенах системы гистосовместимости (HLA), в результате были выявлены значимые различия в распределении аллелей HLA среди представителей разных рас или различных этнической групп. Вариант HLA-Bw22 был преобладающим у японских пациентов с БК; в то время как в исследованиях, проведенных в Израиле и в Европе была обнаружена связь между HLA-Bw51 и БК, однако ни одна из ассоциаций генов не была воспроизведена среди китайского и корейского населения [14,52-54]. Также изучалась взаимосвязь между БК и антигенами HLA II класса, но значимых результатов выявлено не было [55].

В основе большинства современных генетических исследований лежит анализ ассоциации детектируемого ДНК-сайта с рассматриваемым фенотипом, непосредственно с заболеванием, синдромом или патогенетически значимым признаком [56]. БК в этом отношении не является исключением. В исследованиях

по генетике БК, опубликованных между 1997 и 2018 гг., были проанализированы 164 генетические ассоциации. Из изученных на предмет ассоциации с развитием БК 101 гена положительные результаты были получены по 62 генам; из 79 генов, проанализированных на предмет их потенциальной корреляции с частотой развития аневризм коронарных артерий (АКА) у детей с БК, значимые ассоциации были обнаружены по 47 генам [11, 14, 53, 54]. Различные полиморфизмы одних и тех же генов с разной частотой коррелировали как с восприимчивостью к БК, так и с риском развития АКА. Так, в работе Х. Хие с соавт. (2018) количественный анализ 53 полиморфизмов в 34 генах показал, что 23 полиморфизма статистически значимо коррелировали с восприимчивостью к БК, 10 генетических полиморфизмов были связаны с риском развития АКА [11].

С функциональной и патогенетической точки зрения все гены-кандидаты БК можно разделить на следующие группы: гены цитокинов и их рецепторов, гены, связанные с ремоделированием сосудов, гены металлопротеиназ и их ингибиторов, гены антиоксидантов, гены факторов врожденного иммунитета, гены факторов приобретенного иммунитета и другие гены [57].

Одной из биологических характеристик БК является повышение выработки цитокинов и молекул клеточной адгезии. В связи с этим различные полиморфизмы генов интерлейкинов (ИЛ), интерлейкиновых рецепторов и их антагонистов, фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерферона- γ (ИФН- γ), хемокиновых рецепторов, хемокиновых лигандов и E-селектина, влияющих на нормальное функционирование соответствующих цитокинов, хемокинов и молекул клеточной адгезии, могут быть вовлечены в патогенез БК [58-59]. Например, полиморфизмы генов ИЛ-6 и ФНО α в значительной степени связаны с развитием БК [11, 60]. Серия исследований 2007-2012 гг. показала, что генотип ТТ ИЛ-1А rs1800587 (-889 C>T), генотип GG ИЛ-6 rs1800795 (-174G>C), генотип CC ИЛ-10 rs1800872 (-592 C>A) и генотип AA ФНО α rs361525 (-238 G>A) связаны с повышенным уровнем экспрессии соответствующих цитокинов и повышенной восприимчивостью к БК, что подтверждает гипотезу о значении этих цитокинов в патогенезе БК [61, 62].

Следует отметить, что одни и те же генетические полиморфизмы в различных

популяциях могут демонстрировать положительную, отрицательную или нулевую ассоциацию с БК и АКА. Так, в исследованиях корейских авторов была обнаружена положительная связь генотипа *GG ИЛ-6* в положении -174 с развитием БК, в то время как подобные исследования в Иране никакой связи между генотипами по данному локусу и БК не обнаружили [63]. Ген ИЛ-6 рассматривается в качестве одного из генов-кандидатов предрасположенности к развитию не только БК, но и других системных васкулитов. В 2019 г. был проведен метаанализ ассоциации полиморфизмов гена *ИЛ-6* с развитием таких заболеваний как болезнь Бехчета, артериит Такаясу, микрополиангиит, IgA-васкулит и БК, продемонстрировавший достоверную ассоциацию гена ИЛ-6 с развитием БК в Иране и болезни Бехчета в Иране и Корее [64].

Мембранный рецептор CD14 относится к регуляторным молекулам и вносит значительный вклад в регуляцию иммунитета и патогенез многофакторных заболеваний. Количество растворимых рецепторов CD14 (sCD14), CD14⁺ моноцитов/макрофагов и CD14⁺ нейтрофилов увеличивается при БК, что может являться важным фактором патогенеза данного васкулита [63-68]. Рецептор sCD14 является высоко аффинным локусом для липополисахарида (ЛПС) и других компонентов бактериальной стенки, которые могут являться супераантигенами и вносит большой вклад в патогенез БК [69]. Пациенты с гомозиготным генотипом *TT* по полиморфизму *-159C>T* (rs2569190) гена *CD14* имеют более высокие сывороточные уровни *sCD14*, чем гомозиготы *CC*. Генотип *TT* ассоциирован с развитием коронарных повреждений, ишемической болезнью сердца у взрослых с невысоким индексом атерогенности [70]. В 2003 г. было опубликовано исследование японских авторов, которое продемонстрировало, что данный полиморфизм связан с развитием АКА при БК: значительно чаще поражение КА у детей с БК развивалось при гомозиготном генотипе *TT*; частоты генотипа *TT* и аллеля *T* были также значительно выше у пациентов с отдаленными АКА (через 1 год). Таким образом, в японской популяции гомозиготный генотип *TT* можно расценивать как фактор риска развития АКА у пациентов с БК как в острый, так и в отдаленный период [71]. Влияние данного генотипа на развитие АКА при БК

может объясняться более высоким содержанием в сыворотке крови у детей с этим генотипом таких прогностически неблагоприятных факторов повреждения КА, как С-реактивный белок (СРБ), sCD14, ФНО α , сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF, в настоящее время называется VEGF-A) по сравнению с гомозиготами *CC* [71-73].

К провоспалительным генам относится также ген, кодирующий СРБ. Известно, что СРБ является одним из маркеров воспаления, активирует провоспалительные изменения и сосудистое повреждение путем стимуляции высвобождения моноцитами провоспалительных цитокинов и активации комплемента [74, 75]. У пациентов с БК тяжесть течения заболевания, выраженность поражения коронарных и других артерий, частота образования АКА связаны со степенью повышения СРБ. Повышение его в 10 раз является фактором риска коронарных поражений, высокий уровень СРБ является одним из предикторов иммунорезистентности при БК [76-78]. Полиморфизмы гена СРБ способны модулировать уровень этого воспалительного маркера, а также влияют на спектр его изоформ [79, 80]. Наиболее изученным в этом отношении является полиморфизм *СРБ 1444 C>T (rs1130864)*. Было показано, что у пациентов с генотипом *CT* и особенно *TT* чаще выявляется уменьшение эластичности стенки сонной артерии, что расценивается в качестве фактора риска развития кардиоваскулярной патологии в молодом возрасте [81]. Этот же генотип увеличивает риск развития БК, не влияя на частоту возникновения АКА в остром периоде, но оказывает модифицирующий эффект на исход поражения сосудистой стенки, повышая ригидность и толщину стенки сонной артерии у пациентов, перенесших БК в отдаленном периоде [82].

Известно, что воспаление сосудов ассоциировано с нарушением коагуляции и чрезмерным производством активных форм кислорода. Фибриноген, также известный как фактор I свертывания крови, является одним из основных компонентов коагуляционной системы. Повышение его концентрации может быть независимым фактором повреждения сосудистой стенки. В крупном популяционном исследовании, включавшем более 9000 пациентов, была отмечена

взаимосвязь между аллелем *-455A* (rs1800790) гена *FGB*, кодирующего β -полипептидную цепь фибриногена, и повышением концентрации фибриногена в плазме крови [83-86]. В исследовании Е.А. Макарова (2017) было установлено, что данный полиморфизм ассоциирован с умеренным повышением уровня фибриногена и увеличивает риск развития тромбозов у пациентов с ANCA-ассоциированными васкулитами [87]. Полиморфизмы генов молекул, вовлеченных в образование тромба, могут быть связаны и с развитием БК. Генетические варианты *FGB* были исследованы у пациентов с БК. Установлено, что полиморфизм *-148 C>T* гена *FGB* (rs1800787) ассоциирован с восприимчивостью к БК, а также с поражением КА среди азиатского населения [86].

Воспаление сосудов при БК обычно сопровождается разрушением коллагеновых и эластиновых волокон, потерей структурной целостности и образованием тромба в пораженных сосудах. Эти изменения впоследствии приводят к активному сосудистому ремоделированию, которое характеризуется пролиферацией гладкомышечных клеток и накоплением внеклеточного матрикса [86]. Несмотря на то, что воспалительный процесс может разрешиться быстро, процесс ремоделирования сосудов пролонгирован. Генетические полиморфизмы таких регуляторов ремоделирования сосудов, как ангиотензин-превращающий фермент, эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), VEGF, трансформирующий фактор роста β , и его рецептор, белок SMAD3, фактор роста фибробластов и матричные металлопротеиназы, способны модифицировать развитие васкулопатии при БК, и таким образом влиять на патогенез заболевания и отдаленные исходы [88-92]. В 2008 г. в Тайване было проведено исследование ассоциации полиморфизма в гене *VEGF -634 C>G* (rs2010963) с развитием БК и поражением КА. Число лиц с генотипом GG было статистически значимо выше среди пациентов с БК, чем в группе контроля ($p=0,011$) [93]. Функциональная роль данного полиморфизма ранее была описана С.Ж. Watson с соавт. (2000), установившими, что стимулированная ЛПС продукция VEGF мононуклеарными клетками периферической крови варьировала в зависимости от генотипа, причем самая высокая продукция наблюдалась у гомозигот GG и самая низкая у гомозигот CC

[94]. В исследовании *in vitro* гаплотипы, которые содержали аллель G, были связаны с повышенной базальной и стимулированной активностью промотора VEGF [95]. Однако Т. Awata с соавт. (2002) не наблюдали этой ассоциации, хотя обнаружили, что уровни VEGF в сыворотке были значительно выше у здоровых людей с генотипом CC, чем у людей с другими генотипами [96]. Другое исследование, проведенное у японских детей Н. Kariyazono с соавт. (2004), показало значительно более высокую частоту аллеля G и генотипа GG у пациентов с БК с АКА [97]. Вместе с тем, в голландской популяции W.V. Breunis с колл. (2006) не выявили значимых различий между пациентами с БК и здоровой контрольной группой, также, как и значимой связи указанного полиморфизма с возникновением АКА у пациентов с БК [98].

Таким образом, результаты генетических исследований, направленных на выявление маркеров восприимчивости к БК и риска развития АКА, весьма неоднозначны. Кроме того, подавляющее большинство данных исследований проводилось в странах Юго-Восточной Азии (Япония, Тайвань, Китай, Корея), реже в США и Канаде среди как азиатского, так и европеоидного населения. Отдельные исследования выполнялись в странах Европы. В России работы по генетике БК до настоящего времени не проводились.

1.3. Клиническая картина и диагностика

Признаки и симптомы, необходимые для диагностики БК, определяются как диагностические клинические критерии и включают наличие лихорадки продолжительностью ≥ 5 дней, двусторонний неэкссудативный конъюнктивит, эритему губ и слизистой оболочки полости рта, изменения конечностей, полиморфную сыпь, шейную лимфаденопатию [1, 2].

Лихорадка, как правило, выраженная, ремиттирующая. При отсутствии соответствующей терапии лихорадка может сохраняться в среднем в течение 11 дней, но может продолжаться и в течение 3-4 недель.

Двусторонняя инъекция склер обычно включает бульбарную конъюнктиву (кроме лимба), бессосудистую зону вокруг радужной оболочки; появляется сразу после начала лихорадки. Легкий острый иридоциклит или передний увеит может быть отмечен при исследовании с помощью щелевой лампы; он, как правило, выражен незначительно, быстро разрешается (в течение 2-8 недель) и редко сопровождается светобоязнью или болью в глазах.

Изменения губ и слизистой оболочки полости рта включают эритему, сухость, трещины, шелушение, растрескивание, кровотечение губ, «малиновый язык» с диффузной эритемой слизистой оболочки ротоглотки.

Сыпь полиморфна и неспецифична. Наиболее часто (более чем 90% случаев) при БК встречается диффузная макулопапулезная сыпь, появляющаяся, как правило, в течение 3-5 дней после начала лихорадки. Буллы или пузырьки не характерны. Изредка наблюдаются крапивница, скарлатиноподобная сыпь, эритродермия, эритема, многоформная сыпь, микропустулярные и пустулезные высыпания [1,2].

Эритема ладоней и подошв иногда может сопровождаться болезненным уплотнением. Десквамация кожи пальцев рук и ног обычно начинается в периунгуальной области в течение 2-3 недель после начала лихорадки и может распространяться на ладони и подошвы. Десквамация, обычно с рисунком «пальца перчатки», не является специфической для БК, потому что она может появляться при некоторых инфекционных заболеваниях (скарлатина, иерсиниоз, псевдотуберкулез, COVID-19) [99]. Глубокие поперечные бороздки на ногтях (линии Бо) могут появиться примерно через 1-2 месяца после начала заболевания. Иногда развивается эритема промежностной области, где может произойти ранняя десквамация: это типичный признак БК, недавно предложенный в качестве клинического критерия [1, 2].

Шейная лимфаденопатия также является одним из клинических признаков БК. Обычно она локализуется в переднем шейном треугольнике, носит односторонний характер и включает вовлечение ≥ 1 лимфатического узла

диаметром $> 1,5$ см, плотной консистенции, без признаков флюктуации и эритемы кожи над узлом; эффект от проводимой антибиотикотерапии отсутствует [1,2].

Помимо симптомов, которые относятся к основным диагностическим критериям, при БК могут встречаться и другие симптомы, со стороны разных органов и систем:

- сердце - коронарит, перикардит, миокардит, эндокардит, аритмия, митральная, аортальная, трикуспидальная регургитация (в острой фазе), расширение аорты (в более поздней фазе), сердечная недостаточность, шок;

- сосуды - феномен Рейно, периферическая гангрена;

- суставы - артрит или артралгия;

- нервная система - раздражительность, асептический менингит, энцефалопатия, судороги, атаксия, нейросенсорная тугоухость, преходящий односторонний периферический паралич лицевого нерва;

- желудочно-кишечный тракт - диарея, рвота, боль в животе, острый живот, увеличение печени и желтуха, острое акалькулярное расширение желчного пузыря (водянка), острый панкреатит, холестатическая желтуха;

- мочевыделительная система - асептическая пиурия, протеинурия, уретрит, отек яичек;

- кожа - эритема и уплотнение в месте введения вакцины БЦЖ;

- дыхательная система - кашель, ринорея, пневмония с медленным разрешением, легочные узелки и легочные инфильтраты [1, 2, 27,100]

Приблизительно у 50% пациентов в острой стадии заболевания отмечается нейтрофильный лейкоцитоз >15000 клеток/мкл. Может наблюдаться нормохромная нормоцитарная анемия. Показатели острой фазы воспаления, такие как увеличение СОЭ и СРБ, универсальны для БК; обычно их значения возвращаются к норме к 4 – 8 неделе от начала заболевания. Характерной чертой болезни является увеличение числа тромбоцитов до 500 000-1 000 000 клеток/мкл. Тромбоцитоз может появиться на 1-й неделе заболевания, значительно нарастает на 2-й неделе, достигает пика на 3-й неделе, постепенно в неосложненных случаях число тромбоцитов возвращается к норме на 6-10 неделе заболевания. Помимо

тромбоцитоза наблюдаются изменения показателей системы гемостаза, свидетельствующие о течении тромбоваскулита. Кратковременное повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови выявляется примерно у 40% больных, повышение уровня билирубина - у 10%. Прокальцитонинный тест (ПКТ) часто бывает положительным. При наиболее манифестной мультиорганной симптоматике у части больных встречается гипопроteinемия и отчетливое повышение уровня фибриногена

Изменения анализов мочи регистрируются у трети больных в виде незначительной протеинурии, стерильной лейкоцитурии [101].

1.4. Поражения сердечно-сосудистой системы

Основным осложнением БК является поражение КА, наиболее часто в виде развития АКА. БК является основной причиной приобретенных заболеваний сердца у детей в развитых странах мира [26].

По данным исследований, проводимых в разных странах, у детей с БК отмечается значительное колебание в частоте вариантов поражения КА (дилатации или аневризмы): в США 4% аневризм и 8,54% дилатаций; в Японии 1,46% аневризм и 16,5% дилатаций; в Корее 2,1% аневризм; в Китае от 20,6% до 63,2% дилатаций [15,16,17,18,19,20,102,103].

Первоначальные критерии АКА при БК были предложены Министерством здравоохранения Японии; классификация была позже изменена (в 2008 г.) (таблица 1.1) [1]. Классификация Американской ассоциации сердца (АНА) 2004 г. стала серьезным шагом вперед, поскольку в ней предлагалось использовать Z-оценки для определения диаметра АКА [1]. Наиболее широко принятая схема классификации АКА – это схема, предложенная Manlhiot С. и колл. (на основе Z-баллов, скорректированных по площади поверхности тела) (таблица 1.1)[104].

Таблица 1.1 - Критерии Министерства здравоохранения Японии и Американской ассоциации сердца (АНА) 2004 г. и 2017 г. (Manlhiot и колл.) для диагностики АКА по данным эхокардиографии у больных с болезнью Кавасаки

Критерии	Описание
Критерии Министерства здравоохранения Японии (1984 г.)	Аневризма определяется как внутренний диаметр артерии > 3 мм у детей < 5 лет и > 4 мм у детей ≥ 5 лет
Модифицированные критерии Министерства здравоохранения Японии (2008)	Небольшая аневризма (расширение с внутренним диаметром артерии < 4 мм, или, если ребенок ≥ 5 лет, внутренний диаметр в 1,5 раза больше, чем у соседнего сегмента) Средняя аневризма (расширение с внутренним диаметром > 4 мм, но ≤ 8 мм или, если ребенок ≥ 5 лет, внутренний диаметр в 1,5–4 раза больше диаметра смежного сегмента) Большая аневризма (расширение с внутренним диаметром > 8 мм или если ребенок ≥ 5 лет, внутренний диаметр в 4 раза больше, чем у соседнего сегмента)
Критерии Американской ассоциации сердца (АНА) (2004)	Z-показатель показатель внутреннего диаметра $> 2,5$ (в соответствии с Z-баллами, скорректированными по площади поверхности тела) Малая, средняя и гигантская аневризма определяется на основе абсолютного диаметра, то есть < 5 мм, 5–8 мм и > 8 мм соответственно.
Критерии Американской ассоциации сердца (АНА) (2017)	Нет поражения АКА (Z-оценка всегда < 2). Только дилатация (Z-оценка от 2 до $< 2,5$; или, если изначально < 2 , уменьшение Z-оценки во время наблюдения ≥ 1 , что свидетельствует о расширении коронарной артерии во время острой стадии, хотя диаметр был в пределах нормальных стандартов, и диаметр уменьшился в последующем) Малая аневризма (Z-показатель $\geq 2,5$ до < 5). Средняя аневризма (Z-показатель ≥ 5 до < 10 и абсолютный размер < 8 мм) Большая или гигантская аневризма (Z-показатель ≥ 10 или абсолютный размер ≥ 8 мм)

При БК в рамках поражения сердечно-сосудистой системы помимо эктазий, дилатаций и аневризм КА могут наблюдаться стенозы коронарных артерий, а также некоронарные изменения – дисфункция миокарда, выпот в перикарде, дилатация корня аорты и регургитация на клапанах [1]. Поражение миокарда с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) может наблюдаться у 20% пациентов. Рекомендации АНА

2017 г. выдвинули на первый план некоторые важные моменты, связанные с эхокардиографией при БК. [105]

Приблизительно в 10 раз реже по сравнению с АКА развиваются аневризмы некоронарных (системных) артерий [106-108]. Данные аневризмы в динамике также могут подвергаться регрессии, дилатации, тромбозу, стенозу. Аневризмы системных артерий включают аневризмы периферических артерий, а также аорты и ее ветвей [106, 107]. По данным литературного обзора Li-Cheng Jiang (2017), проанализировавшего 61 литературный источник, БК является ведущей причиной АКА с аневризмами другой локализации, что выявляется у 43,3% пациентов [109]. Подавляющее большинство этих больных – дети и подростки. Системные аневризмы возникают у пациентов с выраженными изменениями КА, характеризующимися двусторонним поражением, формированием гигантских (95%) и множественных (80%) аневризм [110].

Системные аневризмы, как правило, длительно остаются бессимптомными, но могут манифестировать тяжелыми осложнениями – от артериальной гипертензии до развития периферической гангрены [2, 111, 112]. Так как системные аневризмы в высоком проценте случаев сочетаются с гигантскими АКА, частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (острого инфаркта миокарда, кардиогенного шока, внезапной сердечной смерти) среди этих пациентов наиболее высокая [110, 112].

Следует отметить, что васкулит периферических сосудов развивается гораздо чаще, чем формируются аневризмы. Доказательством такого системного характера БК служит увеличение толщины интимы сонных артерий в острый период заболевания, более выраженное утолщение интимы при коронарите и продолжающееся утолщение стенки сонной артерии при формировании аневризм коронарных артерий среднего и гигантского размера [113]. Наиболее часто при БК выявляются поражения следующих периферических артерий: плечевых (28%), общей и внутренней подвздошных (18-20%), внутренних сонных и подключичных (10-11%). Реже аневризмы локализуются в подмышечных (6%), латеральных грудных (6%), бедренных (4%), почечных артериях (2%) [110-112].

Риск развития гигантских АКА возрастает у детей с неполной формой БК и резистентностью к терапии ИГВВ, которая, по данным литературы, достигает в настоящее время 10-38% [2, 114 - 117].

К некоронарным изменениям сердца при БК относят выпот в полости перикарда, патологическую регургитацию на клапанах, поражение миокарда и проводящей системы сердца. По данным J. Lega и соавт., митральная регургитация была обнаружена у 9,8% пациентов, перикардит — у 14,9%, изменения ЛЖ — у 10% [1, 2,21,23, 118].

Миокардиты, выявляемые при аутопсии или биопсии миокарда, являются частым признаком БК. Степень тяжести развившегося миокардита не коррелирует с наличием и отсутствием риска развития АКА [2,119,120]. Эхографически поражение миокарда проявляется в виде увеличения полостей желудочков сердца, нарушения систолической и диастолической функций [120].

Сократительная активность миокарда быстро восстанавливается после терапии ИГВВ, что позволяет предположить наличие действия на миокард циркулирующих токсинов или цитокинов [119, 120].

Патологическая клапанная регургитация в острую фазу болезни может быть обусловлена несколькими причинами: преходящей ишемической дисфункцией папиллярных мышц, вальвулитом, дилатацией полости ЛЖ при миокардите или инфаркте миокарда. Чаше регургитация выражена умеренно и быстро исчезает, редко (в 1-2% случаев) формируются клапанные пороки. Поражаются преимущественно митральный клапан (МК), реже — аортальный клапан (АК) [2,24].

Возникновение пролапса МК после завершения острой стадии заболевания является следствием ишемии миокарда. Тем не менее, описаны случаи позднего возникновения вальвулитов, не связанных с ишемией. Аортальная регургитация, обнаруженная с помощью ЭхоКГ, выявляется у 4% больных [2,34]. Дисфункция клапанов происходит примерно у 25% пациентов независимо от поражения КА и чаще всего затрагивает МК [2,24].

Наличие жидкости в полости перикарда у больных БК обычно обусловлено перикардитом, при этом выявляется разное ее количество. В редких случаях разрыв АКА может привести к возникновению гемоперикарда [2,23].

1.5. Клинико-диагностическое значение натрийуретических пептидов

Специального диагностического лабораторного теста для постановки диагноза БК не существует, хотя был изучен ряд возможных диагностических лабораторных маркеров. В процессе поиска новых диагностических инструментов были изучены и стали важными для идентификации заболевания предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его N-терминальный фрагмент (NT-проBNP).

Натрийуретические пептиды (NUP) – это семейство структурно и функционально родственных соединений, которые секретируются кардиомиоцитами и играют важную роль в регулировании внутрисосудистого объема крови и сосудистого тонуса [121]. Впервые мнение об эндокринной функции сердца было высказано в середине прошлого столетия, когда выявили, что введение экстракта миоцитов предсердий крысам приводит к натрийурезу и диурезу. Данное активное вещество было выделено в чистом виде и названо предсердным натрийуретическим пептидом (ANP, Atrial Natriuretic Peptide) [122]. Позднее были идентифицированы и другие гормоны этой группы: натрийуретический пептид типа В (BNP, Brain Natriuretic Peptide) и типа С (CNP, натрийуретический пептид С-типа) [123]. Мозговой натрийуретический пептид (BNP), несмотря на то что синтезируется клетками миокарда, сохраняет свое историческое наименование, т.к. впервые был выделен из мозга свиньи.

ANP — гормон белковой природы, синтезируемый миоцитами предсердий как прогормон и накапливающийся в секреторных гранулах в виде белковой цепочки длиной в 126 аминокислотных остатков. Также в небольших количествах ANP синтезируется в клетках желудочков сердца, легких, нейронах центральной и периферической нервной систем [122].

Зрелая форма BNP секретируется преимущественно в желудочках сердца. Исходно BNP синтезируется как прогормон (proBNP, состоящий из 108 аминокислот), который в последующем расщепляется на биологически активный C-терминальный фрагмент, собственно BNP (BNP, состоящий из 32 аминокислот) и N-терминальный неактивный фрагмент (NT-proBNP, состоящий из 76 аминокислот), которые накапливаются в специфических гранулах кардиомиоцитов. Регуляция BNP, по-видимому, происходит на уровне экспрессии гена. В норме BNP и NT-proBNP присутствуют в плазме в равных пиколярных концентрациях. При развитии дисфункции ЛЖ NT-proBNP начинает превышать уровень BNP в 2–10 раз. Период полувыведения BNP составляет 22 мин, что в 7 раз больше, чем период полувыведения ANP [123,124]. Биологически активный BNP, интактный NT-proBNP и оставшаяся часть прогормона циркулируют в плазме крови и могут быть определены методом иммунного анализа. Для оценки семейства NUP предпочтительным (перед BNP) является определение NT-proBNP [125,126]. Это обусловлено его высокими концентрациями в крови (в связи с большим молекулярным весом) уже на ранних стадиях нарушения функции миокарда, включая диастолическую дисфункцию. Кроме того, NT-proBNP более стабилен и имеет в 6 раз больший период полураспада, чем BNP (120 минут для NT-proBNP, 22 минут для BNP) [125, 126]. BNP больше подвержен циркадным ритмам, также его концентрация быстро меняется в зависимости от состояния и функции ЛЖ. Кумулятивный уровень NT-proBNP отражает функцию миокарда в целом, его концентрация в крови коррелирует со степенью нарушения сердечной функции, что позволяет объективно оценить стадию заболевания и прогноз, а также может помочь проводить длительный мониторинг заболевания [127, 128].

NUP выделяются из кардиомиоцитов в результате повышения растяжимости отдельных участков миокарда, в том числе и из-за увеличения давления в камерах сердца при локальном или тотальном нарушении систолической или диастолической функции ЛЖ. Помимо этого, синтез NUP может усиливаться при ишемии миокарда, тахикардии, под влиянием глюкокортикостероидных и тиреоидных гормонов. Являясь природными

антагонистами ренин-ангиотензиновой, симпатико-адреналовой систем, альдостерона и вазопрессина, NUP способствуют увеличению диуреза, выделению натрия с мочой, снижению артериального давления, повышению проницаемости вен и перемещению жидкой части плазмы во внесосудистое пространство (снижение преднагрузки), уменьшению тонуса симпатической нервной системы (снижение постнагрузки), а также подавляют секрецию ренина и альдостерона, задерживают рост гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов [128].

Болезни ССС намного реже, чем во взрослой популяции, являются причиной заболеваемости и смертности и у детей. На сегодняшний день хорошо изучена возрастная динамика концентрации NUP в плазме крови [129- 131]. В работе Nir A. с соавт. исследовалось содержание NT-proBNP у 690 детей без кардиологической патологии от рождения до 18 лет. Установлено, что наибольший его уровень отмечается сразу после рождения, что отражает физиологический переход от фетального типа кровообращения ко взрослому, что сопровождается увеличением легочного кровотока и повышением периферического сосудистого сопротивления. С 3-4 дня жизни концентрация NT-proBNP начинает быстро уменьшаться, достигая к концу второй недели жизни в среднем 2210 пг/мл.[131]. Затем снижение концентрации NT-proBNP происходит постепенно (таблица 1.2), к подростковому возрасту уровень NT-proBNP устанавливается на том же уровне, что у взрослых [130,131].

Статистически значимое отличие уровня NT-proBNP между мальчиками и девочками наблюдали только в возрастной группе от 10 до 14 лет. Однако верхняя граница нормальных значений для мальчиков и девочек не различалась во всех возрастных группах (таблица 1.2) [132,133]. Значимых различий в уровне BNP в зависимости от пола среди новорожденных, детей грудного, дошкольного и младшего школьного возраста в исследуемых группах не выявили. В противоположность этому среди детей в возрасте старше 10 лет наблюдали достоверное превышение концентраций BNP в группе мальчиков по сравнению с девочками (12,1 и 5,1 пг/мл соответственно). Кроме того, у девочек в пубертатном

возрасте выявили достоверно более высокую плазменную концентрацию BNP, чем у девочек в препубертатном возрасте (14,4 и 7,1 пг/мл соответственно) [132].

Таблица 1.2 - Уровень NT-proBNP у детей без сердечной патологии в возрасте от рождения до 18 лет [132]

Возраст	Количество, n	Медиана, пг/мл	Диапазон, пг/мл	Процентили, пг/мл		
				5%	95%	97,5%
0-2 дня	43	3183	260-13 224	321	11 987	13 222
3-11 дней	84	2210	28-7250	263	5918	6502
1 мес. - год	50	141	5-1121	37	646	1000
1-2 года	38	129	31-675	39	413	675
2-6 лет	81	70	5-391	23	289	327
6-14 лет	278	52	5-391	10	157	242
14-18 лет	116	34	5-363	6	158	207

Аналогичные результаты были получены о возрастной динамике уровня ANP [133]. Например, в работе Yoshibayashi M. (1995) отражена отчетливая динамика падения концентрации ANP по мере увеличения возраста ребенка [132].

Со времени выхода первой публикации об уровне NT-proBNP при БК в 2006 г. во многих исследованиях оценивался этот потенциальный диагностический маркер [133]. Все исследования показали более высокие значения NT-proBNP у пациентов с БК по сравнению с контрольной группой. Метаанализ, проведенный Lin с соавт. (2015) показал, что NT-proBNP имеет высокую диагностическую ценность для выявления БК у пациентов по сравнению с больными с длительной недифференцированной фебрильной лихорадкой [134]. По данным метаанализа, охватывавшего 175 исследований, в которых проводилась оценка NT-proBNP, включавшего 428 пациентов с БК и 709 детей группы контроля, эти результаты подтвердились – с совокупной чувствительностью 89% (95% доверительный интервал (ДИ) [78–95]), с совокупной специфичностью 72% (95% ДИ [58–82]);

коэффициент положительной вероятности составил 3,2 (95% ДИ [2,10–4,80]) [116]. Эти результаты были получены для пациентов с полной и неполной формами БК.

По данным проспективного китайского исследования 2015 г., включавшего 330 пациентов с БК, 330 детей с фебрильной лихорадкой без БК и 330 здоровых детей соответствующего возраста (контрольная группа), было выявлено, что уровни NT-proBNP у пациентов с течением БК, резистентным к применению ИГВВ, были значительно выше, чем у пациентов с БК с хорошим ответом на терапию ИГВВ уже после первого введения [135].

В другом исследовании, также проведенном в Китае, с января 2012 г. по апрель 2014 г., было обследовано 106 пациентов с БК, из них 64 мальчика и 42 девочки, госпитализированных в педиатрическое отделение больницы Тунцзи при Университете науки и техники Хуачжун. Было обнаружено, что NT-proBNP в плазме может быть использован в качестве полезного маркера при ранней диагностике БК. Также NT-proBNP может быть использован для прогнозирования риска поражения коронарных артерий при БК [136].

Канадскими исследователями было выявлено, что NT-proBNP позволяет провести прогностическую оценку тяжести течения БК и возможной устойчивости к ИГВВ, однако связи уровня NT-proBNP с развитием АКА они не установили [137].

По данным Корейского общенационального многоцентрового исследования БК в период с 2012 по 2014 г. в 38 больницах был зарегистрирован 5151 пациент с БК; из них 524 пациента относились к группе больных, резистентных к ИГВВ. Пациенты в данной группе по сравнению с больными, ответившими на первое введение ИГВВ, имели значительно более высокие уровни NT-proBNP в сыворотке крови ($1573,91 \pm 3166,46$ пг/мл против $940,62 \pm 2326,10$ пг/мл; $p < 0,001$) и более высокий процент полиморфноядерных нейтрофилов ($70,89 \pm 15,75\%$ против $62,38 \pm 32,94\%$; $p < 0,001$) в гемограмме. Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил, что значимое увеличение NT-proBNP, СРБ, аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) были предикторами резистентности к ИГВВ (p

<0,05); в то же время уровень NT-proBNP не был связан с риском развития АКА [138].

Согласно американским данным (Нью-Йорк, Калифорния, 2013 г.), уровень плазменного NT-proBNP был значительно повышен у пациентов с острой БК по сравнению с реконвалесцентами БК и контрольной группой ($p < 0,0001$) (таблица 1.3). Концентрации NT-proBNP положительно коррелировали с внутренним диаметром коронарных артерий, уровнями АЛТ и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и отрицательно коррелировали с возрастом пациентов, что согласуется с наблюдениями о более высоком уровне NT-proBNP у младенцев [139].

Таблица 1.3 - Сравнение уровня NT-proBNP (пг/мл) у пациентов в остром периоде болезни Кавасаки, реконвалесцентов, детей из группы с фебрильной лихорадкой и здоровых детей из группы контроля [139]

Биомаркер	Острая БК (n = 55)	Дети с фебрильной лихорадкой - Из группы контроля (n = 54)	Реконвалесценты БК (n = 30)	Здоровые дети из группы контроля (n = 50)
NT-proBNP, пг/мл	319,5 (117,3 – 651,6)	102,0 (46,1 – 197,3)	41,1 (28,7-66,2%)	65,2 (45,0- 112,3)

Целесообразность определения уровня NT-proBNP в качестве маркера при БК основана на факте воспаления миокарда на ранних стадиях заболевания. По данным исследования, проведенного в университете Сан-Диего, пациенты с БК имеют более высокий уровень NT-proBNP на момент постановки диагноза с чувствительностью 89% (95% ДИ [78-95]) и специфичностью 72% (95% ДИ [58-82]). Кроме того, было обнаружено, что у пациентов с резистентностью к ИГВВ и развитием АКА определялись более высокие уровни NT-proBNP, что может указывать на важную роль данного маркера в плане прогноза заболевания. Тем не менее, неспецифичность уровня NT-proBNP для БК ограничивает его использование в качестве единственного теста, то есть его необходимо оценивать совместно с другими факторами устойчивости к ИГВВ и риска развития АКА [140].

В настоящее время диагностика БК на ранних стадиях заболевания остается сложной задачей. Клинические диагностические критерии помогают достоверно исключить БК. Некоторые лабораторные показатели, такие как повышение уровня СРБ, числа лейкоцитов, трансаминаз и билирубина в крови, лейкоцитурия могут быть полезны для диагностики БК [141]. Однако, эти тесты не являются патогномоничными. Для прогнозирования развития АКА у пациентов с БК, Narada с колл., Бейзер с колл. разработали показатели, включающие возраст, пол, количество лейкоцитов, продолжительность лихорадки, уровни гемоглобина (Hb) и уровни СРБ [142].

1.6. Терапия

В настоящее время лечение БК представляет собой высокую дозу ИГВВ 2 г/кг, вводимую в течение 24 ч [1, 2]. Основной целью лечения является профилактика развития АКА. Механизм действия и эффективности ИГВВ включают иммунную модуляцию Т-регуляторных клеток, нейтрализацию этиологического агента и снижение продукции цитокинов [1]. Лечение с помощью ИГВВ значительно снижает частоту АКА [1, 2, 143]. ИГВВ предпочтительно назначать в течение первых 10 дней после начала заболевания [1]. Помимо ИГВВ, АНА рекомендует высокие дозы аспирина, хотя отсутствуют доказательства в отношении дальнейшего снижения риска для АКА [1,2].

Большинство пациентов быстро реагируют на ИГВВ, однако около 10–20% всех пациентов не реагируют на данную терапию и имеют рецидивирующую лихорадку в течение 36–48 ч после лечения ИГВВ. Эти дети имеют более высокий риск развития АКА [1,144]. В Японии были разработаны предикторы для выявления пациентов с более высоким риском резистентности к ИГВВ [143,144]. К сожалению, эти оценки риска не соответствуют должным образом западной, этнически смешанной и китайской популяции [1,143,144].

В исследовании Lin (2015) была предложена система баллов для выявления пациентов с риском резистентности к ИГВВ, как показано в таблице 1.4 [134].

Комбинированная оценка от 0 до 3 предсказывала низкий риск, в то время как оценка более 4 предполагала более высокий риск резистентности к терапии ИГВВ [134].

Таблица 1.4 - Прогнозирование риска резистентности к терапии ИГВВ при болезни Кавасаки [134]

Параметр	Предельное значение	Баллы
Натрий сыворотки	≤ 133 ммоль / л	2
Аспартатаминотрансфераза сыворотки	≥ 100 МЕ / л	2
С-реактивный белок в биохимическом анализе крови	≥ 10 мг / дл	1
Нейтрофилы в гемограмме	$\geq 80\%$	2
Количество тромбоцитов в гемограмме	$\leq 30,0 \times 10^4 / \text{мм}^3$	1
Продолжительность болезни до первоначального лечения	≤ 4 дня	2
Возраст	≤ 12 месяцев	1

По данным исследования, проведенного в Тайланде в период с 2004 по 2014 г., включавшего 217 пациентов с БК, сниженный уровень Нв, повышенный уровень АСТ, повышенное отношение нейтрофилов к лимфоцитам и сниженное количество тромбоцитов должны рассматриваться в качестве предикторов риска развития резистентности к ИГВВ. Длительность лихорадки ≥ 8 дней и количество тромбоцитов $\geq 550 \times 10^9/\text{л}$ оказались предикторами риска развития АКА [145].

При резистентности к первой дозе ИГВВ в качестве вариантов терапии применяют повторное введение ИГВВ (77%), высокие дозы глюкокортикоидов (18%), блокаторы ФНО- α (3%) и ИЛ-1, циклоспорин и другие цитостатические препараты [1].

1.7. Прогноз

Правильный режим введения ИГВВ значительно снижает частоту летальных исходов [1, 2, 144]. Если в 1970-е гг. в Японии летальность при БК составляла 1–2%, то в 1991–1992 г. этот показатель был уже 0,08%, в 2005–2006 гг. – 0,01%, в 2011–2012 г. – 0,015% [145,146]. Также, по данным литературы, показатели летальности при БК у лиц мужского пола в 2 раза выше. Анализ данных в возрастном аспекте показал, что летальный исход у детей с БК чаще наступает в возрасте до года (0,16%), по сравнению с детьми старше года (0,05%) [1, 146].

Большинство летальных исходов при БК развиваются внезапно и являются следствием поражения сердца. Непосредственной причиной смерти в остром периоде болезни является миокардит или аритмия, в подостром – острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОСН) или разрыв АКА, в периоде реконвалесценции – острый инфаркт миокарда (ОИМ) [1, 147, 31, 32, 23]. Пик летальности при БК отмечается на 15–45 дни, или 3-6 недели после начала лихорадки. Именно к этому времени наблюдается высокая активность коронарита, нередко с формированием аневризм АКА, в сочетании с гипертромбоцитозом и гиперкоагуляционным синдромом.

До настоящего времени БК является диагнозом критериально-клинической оценки, поэтому актуальным является поиск различных предикторов развития данного васкулита и его неблагоприятного прогноза. Общепринятой является мультифакториальная гипотеза развития БК [7-10]. Большой интерес к генетическим аспектам БК подтверждается большим числом публикаций. Однако в РФ до настоящего времени генетическое исследование не проводилось. Существующие проблемы определили необходимость выявления предикторов развития данного васкулита и его неблагоприятного течения, а также выявление генетических факторов развития БК и АКА, что послужило основанием для проведения данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Пациенты, дизайн исследования, верификация диагноза и поражения сердечно-сосудистой системы

Работа выполнена в период с 2017 по 2019 г. на кафедре педиатрии (заведующий кафедрой – д.м.н. Д.Ю. Овсянников) Медицинского института (директор – д.м.н., профессор А.Ю. Абрамов) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ (ФГАОУ ВО РУДН) (ректор – д.э.н., д.ю.н., профессор О.А. Ястребов), на базе отделения кардиоревматологии и пульмонологии (с января 2014 г. по декабрь 2017 г.), ревматологического отделения (с января 2018 г по декабрь 2019 г., заведующая отделением – к.м.н. А.А. Глазырина) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница (МДГКБ)» Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – д.м.н., заслуженный врач РФ Е.Е. Петрайкина, с июля 2020 г. к.м.н. В.В. Горев).

2.1.1. Общая характеристика пациентов и проводимой терапии

Из обследованных в динамике за период с 2014 по 2019 г. для выполнения исследования нами было отобрано 188 пациентов (126 мальчиков, 62 девочки) с БК в возрасте от 2 мес до 11 лет (медиана возраста 24 мес, ИКР [11,0-38,0]), госпитализированных в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» 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.):

1. Лихорадка, часто до 40 °С и выше, длительностью минимум 5 дней (эссенциальный критерий).

2. Изменения слизистых оболочек, особенно ротовой полости и дыхательных путей: сухие, потрескавшиеся губы, «земляничный» или «малиновый» язык, гиперемия губ и ротоглотки.

3. Изменения кожи кистей, стоп, в том числе плотный отек, покраснение ладоней и подошв, часто – яркая эритема над мелкими суставами кистей и стоп, в ранней фазе, а также генерализованное или локализованное шелушение в паховых областях и на подушечках пальцев рук и ног на 14–21-й день от начала заболевания.

4. Изменения со стороны глаз, прежде всего, двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, без слезотечения и изъязвления роговицы; при осмотре глаза в проходящем свете может быть выявлен передний увеит.

5. Увеличение размеров лимфоузлов (в 50% случаев), особенно шейных, чаще одиночный шейный болезненный лимфоузел диаметром более 1,5 см.

6. Сыпь, которая появляется в первые несколько дней болезни и угасает через неделю; сыпь чаще диффузная, полиморфная – макулопапулезная, уртикарная, скарлатиноподобная или кореподобная без везикул или корочек.

В соответствии с рекомендациями АНА (2017 г.), диагностические критерии неполной формы болезни Kawasaki включают сочетание лихорадки с ≤ 4 из основных клинических критериев [133].

В течение болезни выделяют острую, подострую фазу и фазу выздоровления. Острая фаза длится от 10 до 14 дней, подострая до 2-3 недель, фаза выздоровления

– до 2 месяцев [134]. В МДГКБ больные с БК госпитализируются как в острую и подострую стадии, так и в период выздоровления, а затем при необходимости повторно.

Ретроспективно были проанализированы данные всех имеющихся выписок детей, переведенных из других стационаров. Анализировали клинические проявления БК, как основные (диагностические критерии), так и дополнительные, данные лабораторных, инструментальных методов обследования, результаты генетических тестов, частоту и форму поражения ССС в острый период; частоту и тяжесть поражения КА в острый и подострый периоды; частоту и структуру исходов БК, в том числе и летальных; структуру чувствительности к ИГВВ в зависимости от характера поражения ССС и связь вышеописанных показателей друг с другом и с вариантами поражения ССС.

Распределение детей БК по возрасту и полу представлено в таблице 2.1. 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 (таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Распределение пациентов по полу и возрасту, число детей, абс. (%)

Возраст	Мальчики	Девочки	Всего
< 6 мес.	14 (73,7%)	5 (26,3%)	19 (10,1%)
6 - < 12 мес.	19 (65,5%)	10 (34,5%)	29 (15,4%)
12 - < 24 мес.	29 (70,7%)	12 (29,3%)	41 (21,8%)
24 - <36 мес	17 (58,6%)	12 (41,3%)	29 (15,4%)

Продолжение таблицы 2.1

36 - < 48 мес	20 (66,6%)	10 (33,4%)	30 (15,9%)
48 - < 5 лет	12 (70,5%)	5 (29,5%)	17 (9%)
≥5 лет	14 (60,9%)	9 (39,1%)	23 (12,2%)
Всего	126 (67,0%)	62 (33,0%)	188 (100%)

Большинство пациентов первично госпитализировались в следующие отделения стационаров, включая МДГКБ: инфекционные, кардиологические, хирургические, реанимации и интенсивной терапии, челюстно-лицевой хирургии. В дебюте болезни чаще всего предполагалась острая инфекционная патология, окончательному диагнозу нередко предшествовало несколько других версий. По результатам проведенного анализа, структуры диагнозов, установленных при поступлении, у пациентов наиболее частым направительным диагнозом являлся «ОРВИ» (таблица 2.2). Количество пациентов с направительным диагнозом «ОРВИ» составило 47,8%. Реже в дебюте заболевания развивался кишечный синдром – у 20 детей (10,6%) и шейный лимфаденит – у 16 (8,5%) детей. Редкой манифестацией были артрит – у 5 (2,6 %), мочевого синдром – у 9 (4,8%) и неврологические проявления – у 2 (1,1%). Направительный диагноз «БК» встречался только у 19 (10,1 %) пациентов.

Дети госпитализировались на 1-20 день от начала заболевания (Ме 5 день; ИКР [4,0 – 7,0]). Сроки постановки диагноза у детей составили от 4 до 42 дней (Ме 8 день; ИКР [6,0 – 10,0]) от начала заболевания. Диагноз БК был установлен до 7 дня у 72 (46,1%) пациентов, от 7 до 10 дня – у 44 (28,2 %), от 11 до 15 дня – у 20 (12,8%) и позже 15 дня – у 20 (12,8%). Таким образом, у 74,3% детей диагноз БК был установлен в оптимальный срок для предотвращения поражения КА.

Таблица 2.2 - Распределение пациентов по направительному диагнозу при госпитализации, число детей, абс. (%), n=188

Направительный диагноз	Абс. (%)
ОРВИ	90 (47,8)
Кишечная инфекция	20 (10,6)
Болезнь Кавасаки	19 (10,1)
Шейный лимфаденит	16 (8,5)
Инфекция мочевыводящих путей	9 (4,8)
Токсико-аллергическая реакция	7 (3,7)
Артрит (реактивный, гнойный)	4 (2,1)
Корь	2 (1,1)
Менингит	2 (1,1)
Юношеский артрит с системным началом	1 (0,5)

Пациенты с БК поступали круглогодично, при этом заболевание чаще регистрировалось весной – у 67 (35,6%) пациентов, реже летом - у 45 (23,9%) и осенью - у 41 (21,8%). Наименьшее количество детей заболело зимой – 35 (18,6%) больных.

Анализ поступления детей по месяцам показал, что пик заболеваемости приходится на два весенних месяца: март – 26 (13,8%) и апрель – 24 (12,8%) пациента, а также на июнь, когда были госпитализированы 24 (12,8%) ребенка (таблица 2.3). Наименьшая частота БК была зафиксирована в сентябре: 7 (3,7%) пациентов, в июле – 8 (4,3%), и в зимние месяцы: в феврале и декабре – 11 (5,9%), в январе – 13 (6,9%).

Таблица 2.3 - Распределение пациентов по месяцу дебюта заболевания, число детей, абс. (%), n=188

Месяц дебюта заболевания	Число, абс.	Доля пациентов, %
Январь	13	6,9
Февраль	11	5,9
Март	26	13,8
Апрель	24	12,8
Май	17	9,0
Июнь	24	12,8

Продолжение таблицы 2.3

Июль	8	4,3
Август	13	6,9
Сентябрь	7	3,7
Октябрь	15	8,0
Ноябрь	19	10,1
Декабрь	11	5,9

Все дети с БК получали терапию ИГВВ: до 10 дня – 142 (75,5%) больных, от 10 по 15 день – 25 (13,4%), после 15 дня – 21 (11,5%). Медиана ведения ИГВВ от начала заболевания составляла 8 суток (ИКР [6,0-10,5]). Максимально позднее введение ИГВВ было проведено на 42 день болезни. Терапия ацетилсалициловой кислотой также проводилась всем пациентам с БК.

Резистентность к ИГВВ была отмечена у 30 (16%) пациентов; эти пациенты получили ИГВВ повторно, а 5 детей (2,7%) получали ингибитор ФНО- α (Этанерцепт).

Профилактика тромбообразования проводилась у всех детей с БК с 2019 г. с учетом накопления опыта ведения пациентов и по мере получения предварительных результатов исследования независимо от поражения КА; частота назначений антикоагулянтной терапии составила 45,1%. Пациенты получали нефракционированный или стандартный гепарин натрия в виде непрерывной инфузии (начальная доза для детей с целью профилактики тромбообразования была 10 Ед/кг/час, а с лечебной целью - 20 Ед/кг/сутки с дальнейшим повышением дозы до достижения уровня антиХа-активности от 0,35 до 0,7 Ед/мл (в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями 2015 г. [148]), низкомолекулярный гепарин - далтепарин натрия (начальная доза 100 Ед/кг/сутки), с последующим переходом на пероральные антикоагулянты у 4 (2,1%) детей (варфарин). Тромболизис препаратом Актелизе проводился у 4 (2,1%) детей в связи с развитием острого коронарного тромбоза.

2.1.2. Дизайн исследования

Дизайн исследования: открытое одноцентровое сравнительное лонгитудинальное нерандомизированное. Исследование состояло из 5 этапов.

На первом этапе исследования нами были проанализированы все 188 пациентов с БК в остром периоде. Проводилась оценка клинических симптомов и частоты их встречаемости, лабораторно-инструментальных данных пациентов с БК в остром периоде заболевания при поступлении в стационар. Помимо клинических данных, анализировались лабораторные данные (результаты клинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови, маркеры повреждения миокарда), а также данные инструментального обследования в остром периоде. По данным ЭхоКГ, определялось наличие изменений со стороны сердца коронарного и некоронарного происхождения. На основании ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, определялось наличие гепатоспленомегалии, свободой жидкости в брюшной полости, мезаденита.

Кроме того, по показаниям применялись высокоразрешающие методы диагностики: компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастным усилением – с целью выявления тромбозов и аневризм периферических артерий, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастным усилением – с целью выявления тромбоза и васкулита сосудов ЦНС, коронароангиография (КАГ) – с целью уточнения характера поражения КА. Проводились клинико-морфологические сопоставления у пациентов с летальным исходом.

На втором этапе задачей было определить факторы риска поражения ССС в остром периоде БК. Все пациенты были подразделены на 4 подгруппы: 2А – пациенты с поражением ССС ($n = 92$), 2В - пациенты без поражения ССС ($n = 96$), 3В – пациенты без поражения КА ($n = 127$) в остром периоде БК и 3А – пациенты с поражением КА ($n = 61$) в остром периоде БК. Пациенты групп 2А и 2В сравнивались по основным характеристикам - по возрасту, полу, сезону и месяцу поступления, дебюту заболевания, форме болезни, клиническим особенностям,

поражению ССС, лабораторным данным, ответу на терапию. У 41 ребенка проводилась оценка уровней NUP (NT-proBNP и proANP) в зависимости от наличия и характера поражения сердца.

На третьем этапе определялись факторы риска неблагоприятных исходов путем выявления статистически значимых различий пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом среди отдельных групп: 4А– выздоровление (n = 171), 4В – отдаленные аневризмы (обнаруживаемые через 2 месяца) (n = 12), 4С– летальные исходы (n = 5). Для определения риска развития отдаленных аневризм и/или летальных исходов данные подгруппы (4А и объединенная подгруппа 4В+4С) также сравнивались по основным характеристикам - по возрасту, полу, месяцу и сезону поступления, дебюту заболевания, форме болезни, клиническим особенностям, поражению ССС, лабораторным данным, ответу на терапию.

На четвертом этапе исследования задачей явилась оценка влияния клинической манифестации заболевания (полная и неполная форма) и ответа на терапию (резистентность к ИГВВ) на частоту и структуру поражения ССС детей с БК. На данном этапе дети с БК в зависимости от формы болезни были подразделены на 2 подгруппы: 5S (n= 158) – дети чувствительные к ИГВВ, 5R (n = 30) – резистентные к первому введению ИГВВ. В дальнейшем проводилась оценка структуры поражения ССС и сравнительная характеристика в подгруппах 5S и 5R.

На пятом этапе проводилось определение генетических предикторов развития БК и АКА на основании анализа полиморфизмов генов *CRP*, *CD14*, *FGB*, *VEGF*, *IL-6*.

Генотипирование проводилось у 61 ребенка: 31 пациент с БК, 30 детей – группа контроля. В группу БК был включен 31 ребенок (мальчиков – 20, девочек – 11), постоянно проживающий в городе Москве и Московской области, из 160 пациентов с БК, госпитализированных в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу Департамента здравоохранения города Москвы с 2014 по 2018 г. Группу контроля составили 30 детей (мальчиков – 20, девочек – 10) в возрасте старше 5 лет (Me= 156 мес. [124; 179,5]), не переносивших БК, постоянно проживающих в городе Москве и Московской области.

Пациенты были разделены на 4 подгруппы: 6А – пациенты с БК, 6В – контрольная группа без БК, 6Р – пациенты с БК с АКА, 6N – пациенты с БК без АКА.

В таблице 2.4 представлен дизайн проведенного нами исследования: отражены этапы исследования и их характеристики.

Таблица 2.4 - 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)

2.1.3. Диагностические критерии коронарных поражений сердца

Под поражением КА подразумевается образование аневризмы или расширения КА. Локальное расширение сосуда является аневризмой, если его диаметр $\geq 2,5$ Z-баллов (т.е. не менее чем на 2,5 стандартных отклонения превышает нормальный размер КА для площади тела пациента) или более, чем в 1,5 раза превышает диаметр соседнего неизмененного участка КА. Если диаметр КА больше нормы на большом протяжении без сегментарной аневризмы, сосуд считали расширенным (эктазия). В соответствии с предложенной классификацией, малыми считают аневризмы диаметром от 2,5 до 5 Z-баллов, средними — от 5 до 10, гигантскими — больше 10 Z-баллов. Эта классификация учитывает антропометрические данные пациента и, по-видимому, лучше отражает степень нарушения гемодинамики у конкретного больного. При обследовании наших пациентов мы использовали классификацию аневризм по размеру, основанная на вычислении Z-баллов [1, 135].

2.1.4. Диагностические критерии некоронарных поражений сердца

К некоронарным поражениям у пациентов с БК относят поражение миокарда, эндокарда, включая клапанный аппарат, перикарда.

Миокардит диагностировали на основании клинических данных (приглушение тонов сердца), данных лабораторных тестов и эхокардиографии. Диагноз устанавливали на основании критериев вероятного миокардита ESC 2013 г.[149]

I. Клинические проявления:

- боли в грудной клетки, в том числе перикардитические, или псевдоишемические;
- вновь появившиеся или нарастающие симптомы (одышка в покое /нагрузке, утомляемость, симптомы СН, сердцебиение, синкопэ/пресинкопэ);
- необъяснимый кардиогенный шок, внезапная сердечная смерть.

II. Диагностические лабораторно-инструментальные критерии:

- ЭКГ/Холтеровское мониторирование – ST-T изменения, аритмии, снижение вольтажа QRS, нарушение внутрижелудочковой проводимости;
- маркеры миоцитолита (Тропонин I, тропонин T);
- структурные и функциональные изменения методами визуализации: ЭхоКГ (увеличение кардиодиастолического размера и индексированного кардиодиастолического объема левого желудочка, снижение фракции выброса ЛЖ < 60%) .

Наличие ≥ 1 клинического симптома + наличие ≥ 1 инструментально-лабораторного критерия – миокардит вероятен. При отсутствии клинических проявлений – наличие ≥ 2 инструментально-лабораторных критериев-миокардит вероятен [149].

Диагноз перикардита устанавливали на основании критериев диагностики острого перикардита, представленных в руководстве ESC 2015 г.[150]

1. Перикардитическая боль в грудной клетке;
2. Перикардальный шум;
3. Распространенный подъем сегмента ST на ЭКГ;
4. Перикардальный выпот
5. Дополнительные критерии:

- повышение маркеров системного воспаления;
- признаки воспаления на основании методов визуализации (КТ, МРТ);

При наличии двух из четырех основных критериев диагностируется острый перикардит [150].

Поражение клапанного аппарата (вальвулит) характеризовалось утолщением створок клапанов с регургитацией различной степени с уменьшающейся или исчезающей в динамике. Регургитацию оценивали в диапазоне от легкой до умеренной степени, она быстро купировалась на фоне проведенного лечения.

2.2. Методы обследования

С целью выявления особенностей анамнеза жизни и заболевания госпитализированных пациентов, особенностей клинического течения БК и характеристики осложнений у пациентов был проведен проспективный и ретроспективный (амбиспективный) анализ историй болезни 188 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ «МДГКБ» ДЗМ с января 2014 г. по декабрь 2019 г.

2.2.1. Клинико-анамнестический метод

Для получения клинико-анамнестических данных проводился расспрос родителей пациентов или их ближайших родственников, проводился анализ медицинской документации пациентов до госпитализации, включая амбулаторные карты, результаты проведенных обследований в условиях других стационаров – на основании предоставленных родителями выписок. Объективное физикальное обследование осуществлялось с применением общепринятых методов осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации.

2.2.2. Лабораторные методы

Пациентам с БК при госпитализации проводились общий клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, уровня тромбоцитов, СОЭ (по Вестергрену); общий анализ мочи с определением уровня лейкоцитов, эритроцитов и белка, коагулограмма с определением D-димера, биохимический анализ крови с определением уровня СРБ, альбумина, ферритина, АЛТ, АСТ, ПКТ.

В биохимический скрининг маркеров повреждения миокарда было включено определение сывороточных уровней креатинфосфокиназы (КФК), КФК-МВ и тропонина I, NT-proBNP, proANP.

Референтные значения КФК = 26–195 Ед/л

Референтные значения КФК-МВ = 7–25 Ед/л

Референтные значения тропонина I = 0,05–30 нг/мл

Концентрация NT-proBNP и proANP в сыворотке исследовались у 41 пациента. Анализ крови на proANP и NT-proBNP проводился иммуноферментным методом с использованием реагентов proANP и NT-proBNP «BIOMEDICA». При оценке NUP в соответствии с имеющимися рекомендациями диапазон референтных значений был принят в пределах для NT-proBNP: мальчики – 62 пг/мл, девочки – 83 пг/мл; для proANP – 20–77 нмоль/л [125-130,151].

В таблице 2.5 представлено количество пациентов, которым проводили различные лабораторные исследования.

Таблица 2.5 - Объем лабораторных исследований, проведенных пациентам

№	Лабораторное исследование	Количество больных
1	Общий анализ крови	188
2	Определение уровня СОЭ	188
3	Определение С-реактивного белка	188
4	Определение уровня NT-proBNP	41
5	Определение уровня proANP	41
6	Определение уровня АЛТ	105
7	Определение уровня АСТ	103
8	Определение уровня ферритина	127
9	Определение уровня альбумина	144
10	Определение уровня КФК-МВ	35
11	Определение уровня тропонина	35
12	Определение уровня ПКТ	34
13	Оценка показателей коагулограммы	101
14	Определение D-димера	65
15	Общий анализ мочи	188

2.2.3. Инструментальные методы обследования

В рамках комплексного обследования применялись следующие методы: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ сосудов, КТ органов грудной клетки

и брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная ангиография (МР-ангиография), КАГ. Диагностика кардиальных изменений основывалась преимущественно на результатах инструментального обследования: ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ.

ЭКГ проводилась 81 ребенку с использованием электрокардиографов SHILLER AT II (Schiller, Switzerland), АЛЬТОН-03С (ООО "Альтомедика", Россия) по общепринятой методике, включающей 12 отведений: 3 стандартных, 3 усиленных отведения от конечностей и 6 однополюсных грудных отведений. Регистрация проводилась лежа в покое при скорости движения ленты 50 мм/с. При анализе ЭКГ определяли водитель ритма, частоту и регулярность ритма сердца, время атриовентрикулярного проведения (интервал PR), положение электрической оси сердца, морфологию и продолжительность зубцов P и QRS.

Холтеровское мониторирование ЭКГ. По показаниям проводилась длительная регистрация ЭКГ по методу Холтера с использованием диагностического комплекса «Союз» МЭКГ-НС-02М и МЭКГ-НС-02С (ООО «ДМС Передовые технологии», РФ). Для мониторирования ЭКГ использовались 3 отведения (M1, M2, M3). Мониторирование ЭКГ проводили в наиболее естественных для пациента условиях, без ограничения физической активности. В процессе исследования обязательным условием было ведение дневника с регистрацией двигательной активности, субъективных ощущений и указанием режима сон/бодрствование. Расшифровка записи осуществлялась автоматически с помощью компьютерного анализа и под визуальным контролем. ХМ-ЭКГ включало оценку минимальных, максимальных и средних значений ЧСС, количество и продолжительность пауз ритма, сопутствующих нарушений ритма и проводимости сердца, циркадный индекс.

ЭхоКГ. Трансторакальное ЭхоКГ проводили при помощи аппарата Philips iU 22 (Philips, Netherland). При выполнении данных исследований использовался режим одномерного и двухмерного изображения в сочетании с доплер-ЭхоКГ.

Для визуализации структур сердца использовали стандартные позиции: парастернальная, апикальная, субкостальная и супрастернальная.

Оценивались параметры морфологического и функционального состояния сердца:

- конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ, мм) – передне-задний размер полости ЛЖ в период диастолы;
- конечно-систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ, мм) – передне-задний размер полости ЛЖ в период систолы;
- передне-задний размер левого предсердия (ПЗР ЛП, мм);
- фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ (%)) – относительный показатель насосной функции сердца;

Нормативная величина ФВ ЛЖ для детей составляет более 60% [149]. Для определения линейного скорости кровотока и выявления регургитантных потоков применяли доплер-ЭхоКГ.

Оценивалась величина перикардального выпота: малым считается выпот при количестве жидкости в полости перикарда менее 10 мм, средним – от 10 до 20 мм, большим – свыше 20 мм. [150].

МРТ головного мозга и МР-ангиография. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастным усилением и МР-ангиография проводились больным с целью выявления тромбоза и васкулита сосудов ЦНС на аппарате в STIR-режиме.

УЗИ органов брюшной полости. Для проведения эхографического исследования органов брюшной полости использовались ультразвуковые сканеры высокого и экспертного классов Philips iE 33, Toshiba 500. Исследование проводилось с использованием датчиков конвексного сканирования частотой от 3 до 6МГц, а также датчиков линейного сканирования частотой от 7 до 12 МГц. Исследование проводилось по общепринятой методике натошак с обязательной биометрией печени (переднезадние размеры правой и левой долей, а также первого сегмента), в случае необходимости (при наличии структурных изменений паренхимы печени) проводилась оценка органного кровотока с оценкой кривых и

линейных скоростей в портальной вене и средней печеночной вене. Оценивались желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, внутрибрюшные группы лимфатических узлов, в том числе брыжеечные. У всех обследованных пациентов визуализировалось и оценивалось с использованием методики по эллипсоиду внутрибрюшной жидкостной компонент. Данное исследование было проведено 93 детям.

2.2.4. Патологоанатомический метод

Аутопсийное исследование включало в себя общее макроскопическое описание и гистологическое исследования, которые были выполнены в патологоанатомическом отделении Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения города Москвы. Для гистологического исследования, при проведении аутопсии, ткань органов бралась в соответствии с «Инструкцией по унификации микроскопических методов исследования секционного и биопсийного материала для патологоанатомов педиатрического профиля» Минздрава СССР от 1980 г. [152]. Для рутинной световой микроскопии использовалось окрашивание парафиновых срезов гематоксилином и эозином по стандартной методике.

2.2.5. Генетическое обследование

Молекулярно-генетическое исследование проведено на базе кафедры биологии и общей генетики (заведующая кафедрой – д.м.н. М.М.Азова) Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.

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.

2.3. Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., США). Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, при статистической обработке данных использовали методы непараметрической статистики, адекватные поставленным задачам. Количественные признаки описывали медианами и квартилями (Me [LQ; UQ]). Качественные признаки описывали абсолютными и относительными частотами их значений. Взаимосвязь между изучаемыми признаками анализировали с использованием таблиц сопряженности (непараметрический критерий χ^2 Пирсона при известном числе степеней свободы). Для определения статистической значимости различий количественных признаков при межгрупповом сравнении применяли методы непараметрической статистики критерий Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Дополнительно, в качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ). С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Множественные межгрупповые сравнения качественных показателей проводились с использованием точного критерия Фишера для множественных сравнений.

Для проведения межгрупповых сравнений количественных показателей применялись непараметрические методы, так как применение параметрических методов было ограничено за счет непараметрического распределения большинства показателей и значительной разницы дисперсий в сравниваемых группах.

Попарные межгрупповые сравнения качественных показателей проводились с применением критерия Хи-квадрат при ожидаемых частотах в таблицах более 10 либо с применением точного критерия Фишера для попарных сравнений при ожидаемых частотах в таблицах менее 10.

Представлены показатели отношения шансов (ОШ) выявления различных признаков (в отдельных строках) в популяции детей с иммунорезистентностью по сравнению с популяцией детей без иммунорезистентности с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ) для ОШ и значениями p для каждой переменной, которая рассматривается в модели как зависимая от показателя резистентности к ИГВВ. ОШ выше 1 свидетельствует о положительной ассоциации предиктора (иммунорезистентности) с зависимой переменной, ОШ менее 1 – об отрицательной ассоциации. В соответствии с рекомендациями по статистическому анализу биомедицинских данных в логистический регрессионный анализ включались переменные, для которых число каждого из двух возможных исходов (признак выявлен/не выявлен) было не менее 10, для обеспечения адекватной достоверности модели.

Таким образом, переменные с небольшим количеством наблюдений (менее 10) не включались в данный анализ. Выявленная ассоциация считалась статистически значимой при значении p менее 0,05 и условии, что 95% ДИ для ОШ не перекрывает 1.

**ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ,
ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ, СТРУКТУРА
ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
И ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**3.1. Клиническая характеристика пациентов в остром периоде болезни
Кавасаки**

Нами было обследовано 188 детей в остром периоде БК. У всех пациентов в дебюте заболевания отмечалась фебрильная лихорадка, продолжительностью более 5 дней. Наряду с фебрильной лихорадкой у заболевших наблюдались как основные критерии, так и дополнительные проявления заболевания.

Чаще всего встречались экзантема, поражение глаз, поражение слизистой оболочки рта, сочетающиеся у 108 (57,4%) детей с респираторными симптомами (ринит, кашель, одышка).

В качестве дополнительных проявлений нередко встречались мочевого синдром (стерильная лейкоцитурия, реже эритроцитурия, протеинурия) – у 17% пациентов) и суставной синдром (артралгии, артрит крупных и мелких суставов верхних и/или нижних конечностей) – у 15,4%. Гастроинтестинальные симптомы были представлены болями в животе, диспептическими явлениями - у 20 (10,6%) пациентов. Реже всего встречалась неврологическая симптоматика в виде асептического менингита – у 2 детей с БК (1,06%).

Структура клинических симптомов БК представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Структура клинических симптомов острого периода БК, n=188

Симптомы при поступлении	Количество пациентов, абс. (%)
Фебрильная лихорадка	188 (100%)
Экзантема	153 (81,3%)

Продолжение таблицы 3.1

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%)

3.2. Лабораторно-инструментальная характеристика острого периода болезни Kawasaki

Отклонения гематологических показателей от нормы было выявлено у подавляющего большинства детей (таблицы 3.2–3.6). Анемия выявлялась у 93 ребенка (49,7%); медиана уровня гемоглобина у этих детей составил 97 г/л (ИКР [91,0-104,0]). Нейтрофильный лейкоцитоз различной степени выраженности был выявлен у более, чем половины пациентов – у 106 (56,4%) детей. Количество тромбоцитов на 1 неделе от дебюта лихорадки оставалось нормальным у 106 (56,4%) пациентов. У трети детей отмечался тромбоцитоз, чаще умеренный. Тромбоцитопения была выявлена у 5 пациентов (2,5%) на 1 неделе заболевания. Медиана числа тромбоцитов составила $350 \times 10^9/\text{л}$ (ИКР [288,5-499,5]). Тромбоцитоз в динамике на 2-3 неделе болезни отмечен у 82,2% пациентов с БК и достигал максимально до уровня $1153 \times 10^9/\text{л}$. У 36 (19,2%) детей показатель числа тромбоцитов превышал $800 \times 10^9/\text{л}$. Медиана числа тромбоцитов на 2-3 недели составила $607 \times 10^9/\text{л}$ (ИКР [490,0-739,0]). Повышение СОЭ отмечалось практически у всех больных – у 185 (98,5%), у подавляющего большинства детей – больше 50 мм/ч, максимально до 170 мм/ч (по Вестегрену) (Me 80,0 (ИКР [50,0-110,0] мм/ч)).

Таблица 3.2 - Частота изменений в клиническом анализе крови, n=188

Показатель	Количество пациентов с отклонениями в лабораторных тестах, абс. (%)
Анемия	93 (49,7%)
Лейкоцитоз	106 (56,4%)
Тромбоцитоз на 1 неделе заболевания	65 (34,6%)
Тромбоцитоз на 2-3 неделе заболевания	154 (82,2%)
Тромбоцитопения на 1 неделе заболевания	5 (2,6%)

Таблица 3.3 - Количественные показатели клинического анализа крови, n=188

Показатель	Median [ИКР]	Min	Max
Гемоглобин, г/л	97,0 [91,0-104,0]	67,0	119,0
Число тромбоцитов при поступлении, $10^9/л$	350,0 [288,5-499,5]	101,0	1153,0
Число тромбоцитов в динамике на 2-3 неделе заболевания, $10^9/л$	607,0 [490,0-739,0]	223,0	1292,0
СОЭ, мм/ч (по Вестергрен)	80,0 [50,0-110,0]	16,0	170,0

Таблица 3.4 - Уровень ускорения СОЭ, n=188

Уровень СОЭ (мм/час)	Количество пациентов, абс. (%)
До 50	34 (21%)
До 100	72 (46%)
Больше 100	49 (31%)

Таблица 3.5 - Распределение пациентов по уровню тромбоцитов на 1 неделе, n=188

Уровень тромбоцитов при поступлении	Количество пациентов, абс. (%)
<350, 10 ⁹ /л	118 (62,9 %)
450 - 800, 10 ⁹ /л	55 (29,7 %)
≥800, 10 ⁹ /л	10 (5,3 %)
<150, 10 ⁹ /л	5 (2,6 %)

Таблица 3.6 - Распределение пациентов по уровню тромбоцитов на 2-3 неделе, n=188

Уровень тромбоцитов в динамике	Количество пациентов, абс. (%)
<450, 10 ⁹ /л	38 (20,2 %)
450 - 800, 10 ⁹ /л	114 (60,6 %)
≥800, 10 ⁹ /л	36 (19,2%)

Показатели биохимического анализа крови представлены в таблицах 3.7, 3.8, 3.9.

Повышение уровня сывороточного АЛТ отмечалось у 37 (35,2%) из 105 обследованных детей, АСТ – у 29 (28,2%) (таблица 3.7). Уровень АЛТ у половины пациентов был повышен в 2-3 раза; уровень АСТ - в 2 раза. Повышение уровня трансаминаз отмечалось, как правило, в виде крайне временного эпизода в острую фазу болезни, на фоне терапии показатели печеночных ферментов нормализовались. Повышение уровня ферритина было отмечено более, чем у половины обследованных детей – у 127 (67,8%) пациентов. Гипоальбуминемия наблюдалась в 50 % случаев – у 72 из 144 обследованных детей. Среди всех пациентов с БК у 91,3% встречалось повышение уровня СРБ, при этом у 41,2% – до 10 раз. Выраженная воспалительная активность в виде повышения СРБ более 20 норм отмечалась у 27,2% детей (таблица 3.7). У 7 (20,6%) детей был выявлен уровень ПКТ выше 0,5 нг/мл.

Таблица 3.7 - Частота встречаемости отклонений от референсных значений в биохимическом анализе крови

Показатель	N (абс.)	Количество пациентов, абс (%)
Гипоальбуминемия	144	72 (50%)
Повышение АЛТ	105	37 (35,2%)
Повышение АСТ	103	29 (28,2%)

Таблица 3.8 - Количественная характеристика измененных показателей биохимического анализа крови

Показатель	Медиана [ИКР]	Min	Max
СРБ, г/л	0,061 [0,025-0,098]	0,005	0,356
Альбумин, г/л	29,0 [28,0-30,0]	21,0	33,0
АЛТ, Ед/л	100,0 [77,0-162,0]	49,0	525,0
АСТ, Ед/л	91,5 [68,5-108,5]	58,0	407,0
КФК-МВ, Ед/л	38,0 [27,0-40,0]	27,0	73,0
Ферритин, мкг/л	390,0 [358,5-441,5]	332,0	680,0

Кардиомаркеры (КФК-МВ, тропонин I) определялись у 35 детей, из них у 10 (25,7%) было отмечено повышение уровня КФК-МВ, у 6 (17,1%) – повышение уровня тропонина I.

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.

Таблица 3.9 - Уровень proANP и NT-proBNP у пациентов с БК (n=41)

Показатель,	Median [ИКР]	Min	Max
ProANP	0,48 [0,15-1,56]	0,01	12,20
NT-proBNP	675,0 [355,0-990,0]	250,5	1788,0

Повышение уровня фибриногена было отмечено у 69 (68,3%), D-димера – у 46 (70,8%) из обследованных детей. У 31,1% детей наблюдалось повышение D-димера в 5-10 раз: Me 1150,0 [633,0-2061,0] нг/мл, что выше референсного значения в 5 раз. В таблице 3.10 представлены количественные показатели коагулограммы.

Таблица 3.10 - Количественные показатели коагулограммы

Показатель	Median [ИКР]	Min	Max
Международное нормализованное отношение (МНО),	1,33 [1,22-1,53]	0,95	69,00
Протромбиновое время, с	14,8 [14,1-18,3]	11,2	55,0
Фибриноген, г/л (по Клаусу)	4,90 [4,60-6,16]	2,10	8,44
Тромбиновое время, с	20,1 [18,3-32,1]	15,6	70,0
АЧТВ, с	33,8 [30,8-42,9]	25,3	57,9
D-димер, нг/мл	1150,0 [633,0-2061,0]	130,0	3700,0

Изменения в анализах мочи в виде лейкоцитурии встречались у 30 (32,9%) из 92 обследованных детей, протеинурия – у 19 (21,1%), реже всего выявлялась микрогематурия - у 6 (6,6%) из 92 пациентов (таблица 3.11).

Таблица 3.11 - Показатели анализа мочи у пациентов при поступлении

Показатель	Значение показателя
Уровень лейкоцитов в моче, число клеток в п/зр, Ме [ИКР]	27,5 [20,0-82,0]
Уровень эритроцитов в моче, клеток в п/зр, МЕ [ИКР]	22,5 [7,0-28,0]
Уровень белка в моче , г/л, Ме [ИКР]	0,50 [0,30-1,00]

Признаки поражения органов брюшной полости в остром периоде БК по данным УЗИ, проведенного у 93 пациентов, включали гепатоспленомегалию (88,1%), мезаденит (31,2%), наличие свободной жидкости в брюшной полости (9,6%).

3.3. Структура поражений сердечно-сосудистой системы

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.

По данным ЭхоКГ, в острый период БК у детей с поражением КА почти в половине случаев – у 29 (47,8%) пациентов встречалось поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА). Значительно реже встречалось поражением передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) и огибающей ветви (ОВ) ЛКА – у 2 (3,2%) и 4 (6,7%) пациентов соответственно. Поражение правой коронарной артерии (ПКА) развивалось у 16 (27,8%) детей. Гигантские аневризмы чаще всего локализовались в области ЛКА. Таким образом, коронарит с острым некротизирующим поражением сосудистой стенки в 2 раза чаще возникает в ЛКА.

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. По данным патоморфологического исследования, в большинстве случаев тромбы обнаруживались сразу в нескольких артериях – не менее, чем в двух артериях с аневризмами – у 4 (2,1%) детей. Чаще всего отмечался тромбоз ОВ ЛКА – у 4 (2,1%) детей, реже – ПКА у 3 (1,6%) детей. Следует отметить, что, по данным ЭхоКГ, проведенной менее, чем за сутки до летального исхода, тромбоз КА не был выявлен ни у одного ребенка, что может свидетельствовать об остром характере его развития.

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 тромбофлебита, сопровождалось 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.

Вовлечение в патологический процесс сосудов головного мозга (васкулит левой задней мозговой артерии и ее терминальных ветвей), манифестировавшее в виде острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, было диагностировано у 2 (1,2%) детей, по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением и МР-ангиографии. У данных детей не было выявлено тромбоза полостей сердца и КА, однако у одного (0,5%) из них отмечалось течение миокардита с расширением полостей сердца, развитием недостаточности клапанов и со снижением ФВ ЛЖ до 49%; у второго (0,5%), по данным ЭхоКГ, был выявлен коронарит ЛКА.

Распределение пациентов по частоте тромбоза различной локализации представлено в таблице 3.12.

Таблица 3.12 Распределение пациентов по частоте тромбоза различной локализации, n=188

Наличие и локализация тромбоза	Число пациентов, абс. (%)
Тромбоз любой локализации	16 (8,5%)
Тромбоз коронарных артерий	8 (4,2%)
Тромбоз полостей сердца	6 (3,2%)
Тромбоз периферических вен	4 (2,1%)
Тромбоз мозговых артерий	2 (1,2 %)

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.

Миокардит у большинства детей протекал субклинически, только у 6 (3,2%) пациентов выявлялись тахикардия на фоне приглушенности сердечных тонов, недостаточность кровообращения (НК) 0-1 степени. Перикардит также протекал субклинически – без жалоб на одышку и боли за грудиной, шум трения перикарда выслушивался у одного (0,5%) ребенка.

Структура некоронарных поражений сердца у пациентов с БК по результатам ЭхоКГ представлена в таблице 3.13.

Таблица 3.13 - Структура некоронарных поражений сердца у пациентов с БК по результатам ЭхоКГ, n = 188

Поражение	Число пациентов, абс (%)
Миокардит	47 (25%)
Недостаточность митрального клапана	49 (26,1%)
Перикардиальный выпот/перикардит	18 (9,6 %)
Вальвулит	8 (4,3%)

Большинство выявленных изменений, по данным ЭКГ, были сочетанными. Наиболее часто обнаруживаемыми ЭКГ-изменениями были синусовая тахикардия – у 29 (35,8%) детей и синусовая аритмия у 16 (19,8%) детей. Реже регистрировались неполная блокада правой ножки пучка Гиса – у 11 (13,6%) детей, нарушение процессов реполяризации – у 9 (11,1%) детей, выраженная брадикардия – у 4 (5,0%) детей. У 2 (1,2%) детей были обнаружены изменения сегмента ST-T, расцененные как подозрительные в отношении субэпикардиальной ишемии. Данные дети требовали дополнительного обследования: по данным проведенного ХМ-ЭКГ ишемических изменений зарегистрировано не было. У одного пациента отмечалось течение миокардита со снижением ФВ ЛЖ до 50 %, расширением полости ЛЖ, перикардита с сепарацией листков перикарда до 10-12 мм (средний

объем выпота). У другого пациента обнаруживались средние и гигантские АКА, перикардит с сепарацией листков перикарда до 8 мм (малый выпот). При этом клинически у обоих пациентов отсутствовали признаки НК.

Изменения на ЭКГ, обнаруженные у наших пациентов, представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 - Структура ЭКГ-изменений у пациентов с БК, n=81

Изменения на ЭКГ	Число пациентов, абс. (%)
Синусовая тахикардия	29 (35,8%)
Синусовая аритмия	16 (19,8%)
Брадикардия	4 (5,0%)
Нарушение процесса реполяризации миокарда	9 (11,1%)
Повышение электрической активности миокарда ЛЖ	3 (3,7%)
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	11 (13,6%)
Нарушение внутрижелудочковой проводимости	3 (3,7%)
Признаки перегрузки правых отделов сердца	4 (4,9%)
Признаки перегрузки ЛП	1 (1,2%)
Изменения ST-T, признаки субэпикардальной ишемии	2 (2,5%)

3.4. Исходы заболевания

У детей с теми или иными поражением 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 отличии 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 3.15.

Таблица 3.15 - 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)

Катамнестическое наблюдение детей в течение 1 года показало дальнейшую трансформацию АКА. 4 детям проводилась КАГ. У одного ребенка с аневризмами средних и гигантских размеров, обнаруживаемыми как в острый, так и в отдаленный период (через 8 недель), по данным КАГ, через 1 год аневризматическое расширение отмечалось сразу после устья до деления на ПМЖВ, ОВ и диагональную ветвь (ДВ) с максимальным диаметром ствола ЛКА до 5,24 мм, а также расширение сразу после устья ПКА диаметром 4,58 мм и протяженностью 6,12 мм. Впервые был выявлен стеноз ПМЖВ на 80%. У второго ребенка с аневризмами средних и гигантских размеров отмечалось расширение сразу после устья ЛКА с переходом в ОВ с максимальными размерами ствола ЛКА 6,97 мм, протяженностью 10,17 мм. У третьего ребенка с аневризмами средних и гигантских размеров отмечалась аневризматическое расширение ПМЖВ диаметром 3,47 мм, протяженностью 7,93 мм, ОВ – диаметром 3,61 мм протяженностью 6,85 мм. У четвертого ребенка со средней аневризмой в остром периоде и тромбозом полостей сердца с развитием ТЭЛА, по данным проведенной

через 1 год КАГ, аневризматическое поражение КА выявлено не было. Структура поражения сердца, по данным ЭхоКГ и КАГ отражена в таблице 3.16.

Таблица 3.16 - Структура поражения сердца, по данным ЭхоКГ и КАГ

№ пациента	ЭхоКГ в острый период	КАГ через 1 год
1	Аневризма ЛКА в устье и далее на протяжении 10 мм диаметром до 6 мм	Данных за аневризматическое расширение получено не было
2	Гигантская аневризма ПКА до 12,7 мм, расширение ОВ ЛКА до 6,3, ПМЖВ до 4 мм	ПКА без патологических изменений, ПМЖВ ЛКА расширена до 3,47 мм, ОВ до 3,61 мм, протяженностью до 6,85 мм.
3	ПКА извитая, расширена до 8-9 мм, ЛКА расширена на большом расстоянии до 7 мм, ОВ – 5,0 мм, нисходящая ветвь 5,0 мм.	ЛКА с расширением до 6,97 мм, ПМЖВ расширена. ПКА расширена до 8,61 мм.
4	ПКА на всем протяжении до 6,5 мм, ЛКА до 8 мм, протяженностью до 15 мм. ОА и ЛПН не расширены.	ПКА до 4,58 протяженностью до 6,12 мм. ЛКА, ствол расширен максимально до 5,24 мм, протяженностью до 14,36 мм. ПМЖВ: устьевой стеноз до 80%.

Из 188 детей с БК было 5 (2,7%) летальных исходов. Стойкие АКА через 8 недель от дебюта сформировались 13 (6,9%) детей. Полное выздоровление без поражения КА отмечалось у 171 (90,4%) наблюдаемых пациентов. Неблагоприятные исходы наблюдались у 17 (9,6%) детей.

3.5. Клинико-морфологические сопоставления при летальных исходах

В течение всего периода наблюдения пациентов было зарегистрировано 5 летальных исходов у детей с БК, что составило 2,7 %.

Все погибшие дети были младше 5 лет (Me 11 мес [7; 25]), 4 из 5 пациентов – мальчики, 3 из них – грудного возраста, что соответствует данным о значительном преобладании развития острого коронарного тромбоза при БК среди детей мужского пола, особенно среди пациентов первого года жизни [17,23].

Полная форма БК была диагностирована у 4 детей. Ни у одного погибшего ребенка не была зарегистрирована характерная для БК лимфаденопатия. Из 5 пациентов у 4 диагноз был установлен поздно, после 10 дня. Поздно установленный диагноз определил и позднее начало патогенетической терапии (ИГВВ и АСК) – на 13-27 день болезни, на фоне сохраняющейся субфебрильной или фебрильной лихорадки у 3 детей. Дробное введение ИГВВ имело место у 1 ребенка (таблица 3.17).

Таблица 3.17 - Характеристика пациентов с летальным исходом

Пациент	Пол	Возраст	Форма БК	День установления диагноза	День начала терапии ИГВВ	Летальный исход (день болезни)
К.	Муж	11 мес.	Полная	16	16	17
З.	Жен	2 г. 1 мес	Неполная	27	27	28
Ш.	Муж	4 г. 9 мес.	Полная	8	8-9	10
П.	Муж	2 мес	Неполная	18	18	18
Л.	Муж	7 мес	Полная	12	13	13

Результаты аутопсии показали, что все дети погибли вследствие остро развившегося тромбоза одной или нескольких КА. АКА у 2 пациентов были малыми и средними, гигантские аневризмы были выявлены у 3 детей, причем у 1 из них только на аутопсии. Поражение КА у 4 из 5 пациентов носило сочетанный характер. Чаще всего отмечались аневризма и тромбоз ОВ ЛКА (у 4 детей). Следует отметить, что, по данным ЭхоКГ, проведенной менее, чем за сутки до летального исхода, тромбоз КА не был выявлен ни у одного ребенка, что может говорить об остром внезапном характере его развития.

По данным аутопсии, у всех пациентов отмечались и некоронарные воспалительные изменения в сердце, что весьма характерно для острого периода БК: эпикардит в сочетании с интерстициальным миокардитом (у 4 детей), эндокардит с преимущественным поражением МК (у 5 детей) и эндокарда

подклапанных структур (у 2 детей), панкардит (у 1 ребенка) [23]. По результатам ЭхоКГ, частота выявления воспалительного поражения сердца была ниже: перикардит (у 1 ребенка), миокардит без снижения систолической функции ЛЖ (у 2 детей), недостаточность МК (у 1 ребенка).

Тромбоз у погибших пациентов возникал внезапно на фоне стабильного состояния, с разными размерами аневризм и не зависел от выбранных схем антикоагулянтной терапии и доз препаратов: гепарин в виде внутривенной инфузии 28 Ед/кг/ч (у 2 детей), далтепарин натрия 260 МЕ/кг/сут (у 1 ребенка), без антикоагулянтной терапии (2 детей). У 3 детей отмечалось бессимптомное развитие тромбоза на фоне полного покоя (у 1 - во сне), у 2 других детей резкое ухудшение состояния с развитием клинической смерти произошло на фоне стабильного состояния с коротким периодом выраженного беспокойства, крика, болей в животе. Ниже представлены описанные летальные случаи.

Клиническое наблюдение №1. Мальчик К., 11 мес, диагноз БК установлен на 16-й день болезни. Заболевания дебютировало с фебрильной лихорадки, сохранявшейся в течение 16 дней, сыпи, склерита, хейлита, отека ладоней и стоп, с шелушением в динамике. По данным лабораторного обследования: в клиническом анализе крови выявлена анемия 1 степени ($Hb = 98$ г/л), нейтрофильный лейкоцитоз до $32,0 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз до 690×10^9 /л, ускорение СОЭ до 132 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня СРБ до 22 норм, двукратное повышение уровня КФК-МВ. NT-proBNP = 1143 пг/мл. По данным ЭКГ, на 16 день болезни: синусовая тахикардия с ЧСС = 162 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца (ЭОС), PQ = 0,12 с, QRS = 0,07 с, QT = 0,25 с. ЭхоКГ впервые была проведена на 16 день болезни: было выявлено увеличение КДР ЛЖ до 30 мм (норма 20-25 мм), индексированный КДО = 68 мл/м² (норма 20-65 мл/м²). Митральная регургитация 2+. ЛКА: диаметр устья = 4,1 мм, расширение на протяжении ствола = 6,5 мм (z-score 11,55), ПМЖВ = 3,0–3,2 мм (z-score 6,22), ОВ = 11–12 мм в среднем сегменте (норма 1,0 – 3,3 мм). ПКА: диаметр устья 4,0 мм, ствола - 4,5 мм (норма 1,5–3,0 мм, z-score 8,91), дистальные сегменты визуализировать не удалось (рисунок 1). На 16 день болезни назначена терапия:

ИГВВ в дозе 2 г/кг, АСК в дозе 70 мг/кг/сут, гепарин в виде непрерывной инфузии – в дозе 28 Ед/кг/ч. На 17 сутки заболевания на фоне стабильного состояния возникло внезапное ухудшение: потеря сознания, отсутствие дыхания, сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия – без эффекта. Смерть пациента констатирована на 17 день болезни, спустя 26 часов от момента поступления в МДГКБ.

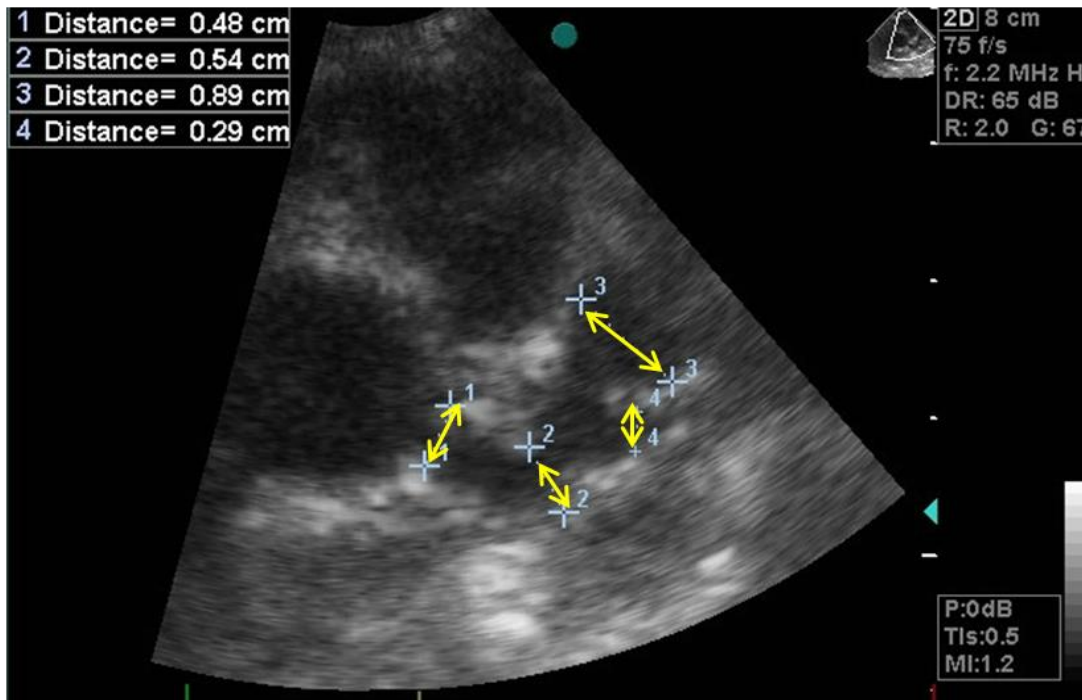


Рисунок 1 - ЭхоКГ мальчика К.: аневризматическое расширение ЛКА (указано стрелками)

Данные патологоанатомического исследования: в полости перикарда определяется светло-желтая жидкость; на разрезе миокард тусклый, определяются аневризмы ПКА (диаметром 8 мм) и ЛКА (ОВ – 11-12 мм, ПМЖВ – 8 мм) с обтурирующими тромбами в просвете. При гистологическом исследовании выявлена отечность и очаговая воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазмощитами и единичными сегментоядерными лейкоцитами эпикарда, миокарда, клапанов сердца и стенок КА; в миокарде – участки свежих некрозов (рисунок 2 - 5).

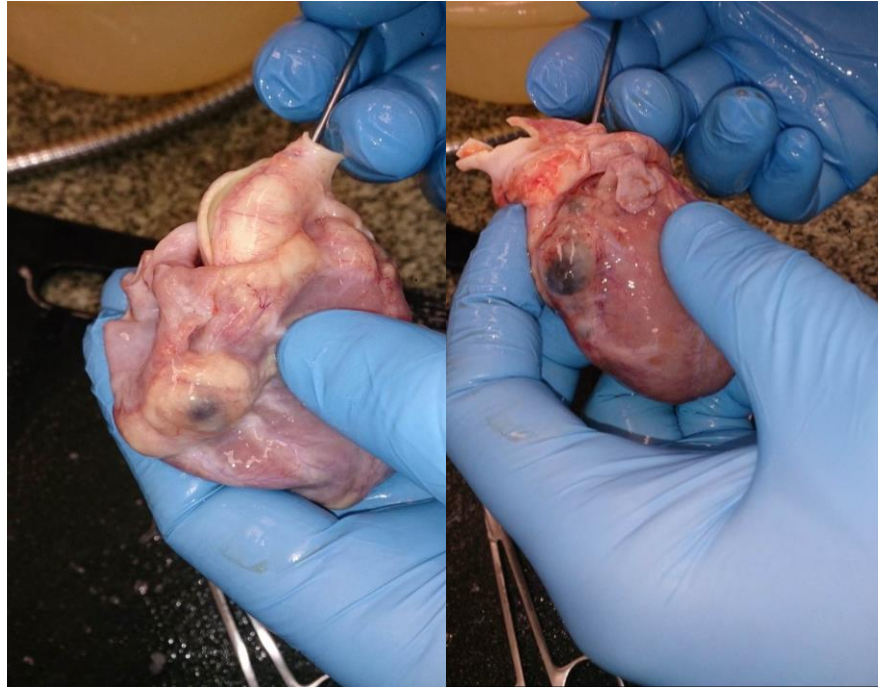


Рисунок 2 - Аневризмы правой коронарной артерии, огибающей и передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии

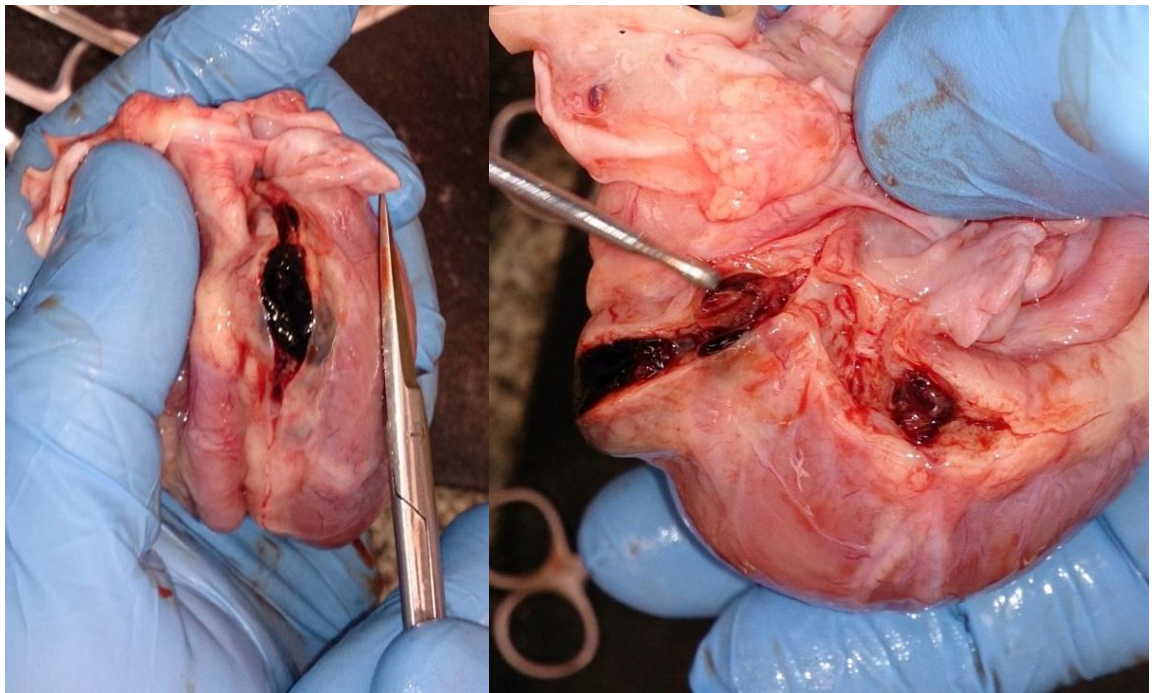


Рисунок 3 - Обтурирующий тромбоз аневризм правой коронарной артерии, огибающей и передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии

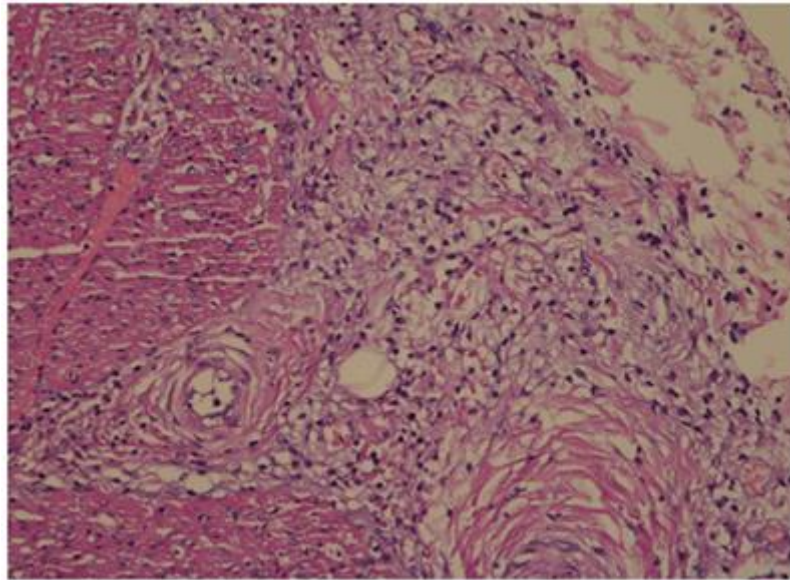


Рисунок 4 - Диффузный эпикардит. Эпикард отечный, густо инфильтрирован полиморфноклеточным инфильтратом, представленным лимфоцитами, плазмócитами и единичными сегментоядерными лейкоцитами. Окраска гематоксилином и эозином (H&E); 20x

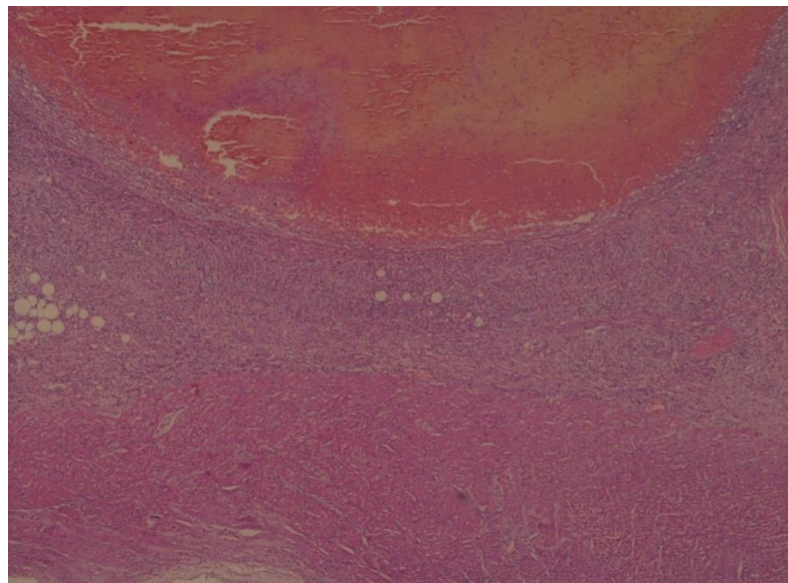


Рисунок 5 - Коронарит. Просвет коронарной артерии расширен; в просвете артерии определяется обтурирующий смешанный тромб; стенка артерии с выраженной воспалительной полиморфноклеточной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином (H&E); 20x

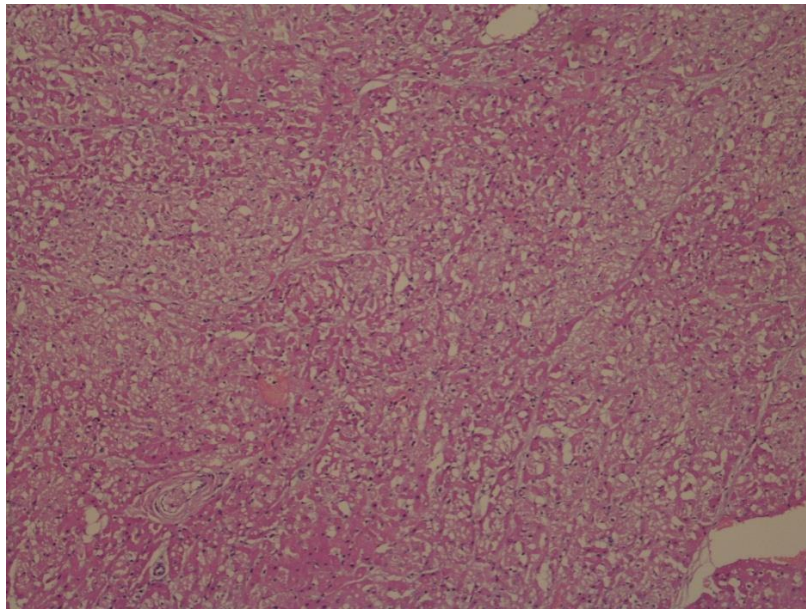


Рисунок 6 - Очаговые некрозы миокарда. Окраска гематоксилином и эозином (H&E); 20x

Таким образом, смерть мальчика К., 11 мес, с полной формой БК, коронаритом, гигантскими аневризмами трех КА, панкардитом, вальвулитом возникла в острый период заболевания вследствие распространенного внутрикоронарного тромбоза с развитием острого коронарного синдрома (ОКС), ОИМ, ОССН. Факторами летального исхода явились поздняя диагностика и начатая лишь на 16 день патогенетическая терапия, выраженная воспалительная реакция по данным лабораторных исследований и патоморфологическим данным (панкардит, коронарит), формирование гигантских аневризм трех КА. Распространенный тромбоз развивался, несмотря на сочетанное применение высоких доз антикоагулянтов (непрерывная инфузия гепарина) и дезагрегантов (АСК).

Клиническое наблюдение №2. Мальчик Л. 7 мес, заболел остро с подъема температуры тела до 39,1 °С, конъюнктивита, склерита, жидкого стула, на следующий день на туловище, шее, в паховых областях появилась пятнисто-папулезная сыпь, местами сливная, пастозность ладоней и стоп. На 3 день был назначен дексаметазон 0,5 мг/кг, с 6 по 8 день – пентаглобин трехкратно в суммарной дозе 1 мг/кг. На 8 сутки появилось субконъюнктивальное кровоизлияние слева, околоногтевое шелушение пальцев кистей. Фебрильная лихорадка сохранялась 11 дней. В течение всего периода течения заболевания ребенок получал комбинированную антибактериальную терапию со сменой

препаратов: цефотаксим + сульбактам, меропенем, ванкомицин. По данным лабораторного обследования, в течение всего времени наблюдения сохранялись анемия I степени тяжести ($Hb = 99-106$ г/л), нейтрофильный лейкоцитоз $17,0 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз до $659-746 \times 10^9$ /л, ускорение СОЭ до 85 мм/ч, повышение уровня СРБ до 7 норм, ферритин = 140 нг/мл (норма 15-120 нг/мл). Прокальцитонинный тест был отрицательный. По данным ЭхоКГ на 6 день болезни патологических изменений не выявлено. На 13 день болезни при проведении ЭхоКГ были выявлены дилатация ЛКА (диаметр ствола ЛКА = 4,2 мм (норма 2,3 – 3,0 мм, z-score 5,8), ПМЖВ = 2,1 мм (норма 1,1 – 2,1 мм, z-score 2,1), огибающая ветвь (ОВ) = 2,5 мм) и умеренная дилатация ПКА (диаметр ПКА = 2,5 мм (норма 1,0 – 2,5 мм, z-score 2,3)). На 13 день болезни установлен диагноз: «БК, полная форма, острый период». Начата терапия ИГВВ в рекомендованной дозе 2 г/кг и АСК в дозе 60 мг/кг/сут. На фоне проводимого лечения состояние стабильное. На 14 день болезни внезапно, без предвестников, во сне наступила остановка дыхания и сердечной деятельности, состояние клинической смерти. Реанимационные мероприятия эффекта не дали.

При патологоанатомическом исследовании выявлены панкардит, отечность и лимфомоноцитарная инфильтрация эпикарда, миокарда, КА, субэндокардиальный некроз миокарда, деструктивно-пролиферативный коронарит с очаговыми некрозами эластической мембраны и воспалительными бляшками, тромбоз устья ЛКА (рисунок 6 - 10).

Таким образом, смерть мальчика Л., 7 мес, с полной формой БК наступила в остром периоде болезни из-за ОССН, развившейся вследствие ОКС, ОИМ, связанного с тромбозом устья ЛКА. Факторами неблагоприятного исхода явились возраст ребенка, позднее начало патогенетической терапии, гипертромбоцитоз. ОИМ развился у ребенка внезапно, бессимптомно, во сне, что, по данным литературы, встречается у 2/3 пациентов с БК [5]. В отсутствие выраженной аневризматической трансформации КА причиной острого окклюзионного тромбоза стал текущий деструктивно-пролиферативный артериит.

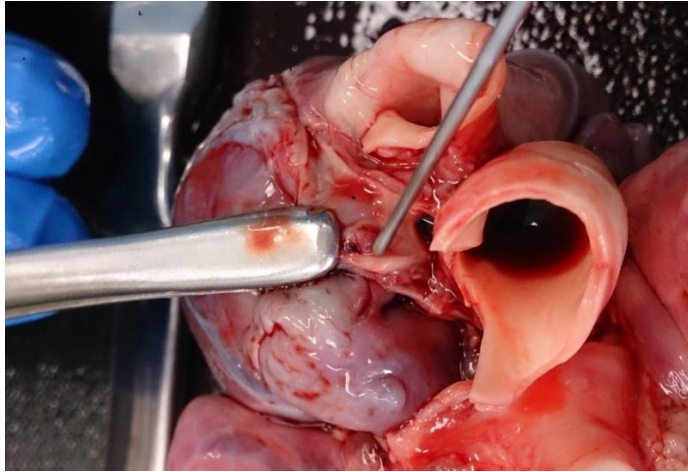


Рисунок 7 - Тромбоз устья левой коронарной артерии

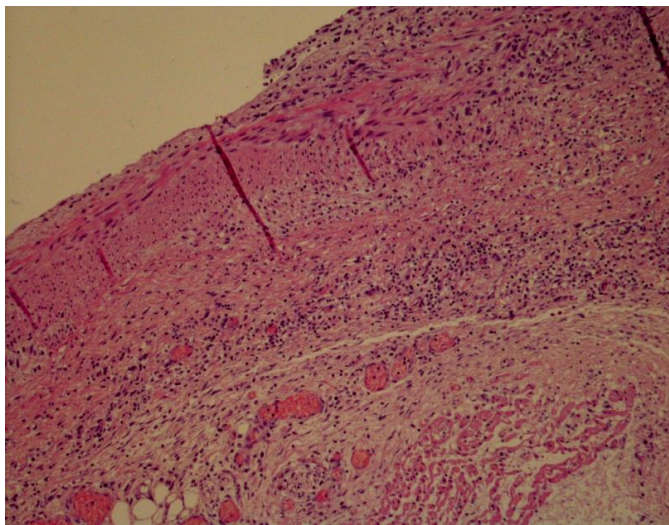


Рисунок 8 - Панкардит

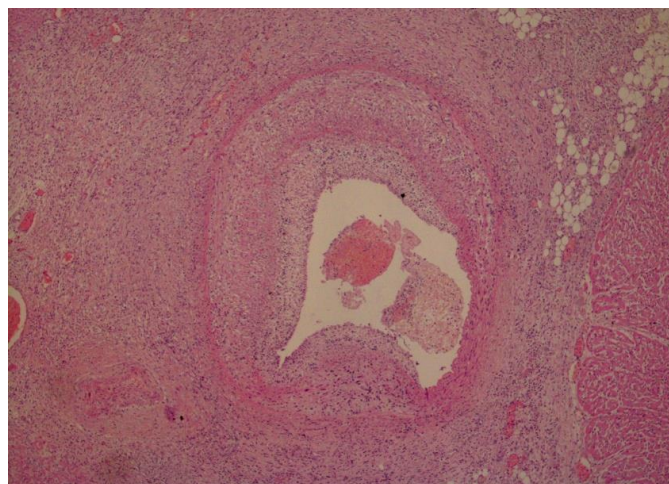


Рисунок 9 - Коронарит. Стенка коронарных сосудов отекая, с распространенной лимфомоноцитарной инфильтрацией, так же в коронарных артериях отмечаются очаговые некрозы эластической мембраны с образованием воспалительных бляшек

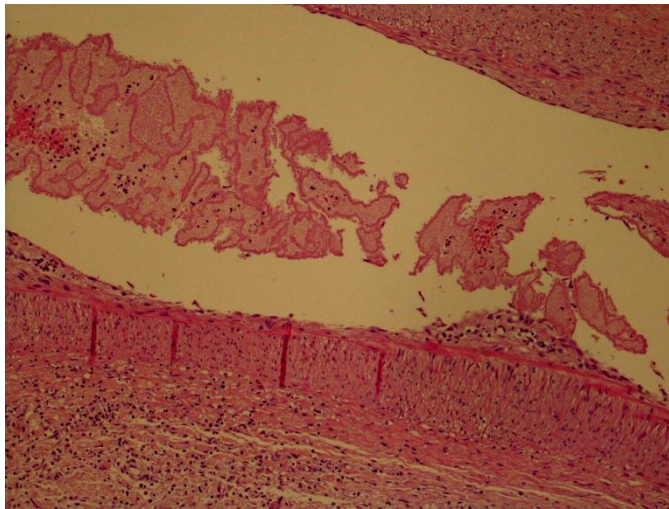


Рисунок 10 - Тромбоз коронарной артерии

Клиническое наблюдение №3. Девочка 3. 2 лет 1 мес в дебюте заболевания отмечалась фебрильная лихорадка в течение 14 дней, сыпь, хейлит, склерит, негнойный конъюнктивит, в динамике – шелушение ладоней и стоп. Диагноз «БК, полная форма» был установлен на 27-й день болезни. Тогда же при лабораторном исследовании были выявлены анемия I степени тяжести ($Hb = 98$ г/л), нейтрофильный лейкоцитоз до 23×10^9 /л, тромбоциты до 337×10^9 /л, ускорение СОЭ до 121 мм/ч, гипоальбуминемия, повышение уровня СРБ до 4 норм. По данным ЭхоКГ основные морфометрические показатели и систолическая функция ЛЖ в пределах нормы. Листки перикарда уплотнены, гиперэхогенны, незначительная сепарация до 3-5 мм. КА отходят от синусов аорты, диаметр просвета в устье 2,8-3 мм, в 3 мм от левого коронарного синуса визуализируется аневризма ЛКА длиной 17 мм, шириной 6,5 мм (z-score 10,95). Несмотря на отсутствие лихорадки, с учетом сохраняющихся признаков системного воспаления, по лабораторным данным, на 27-й день болезни начата терапия ИГВВ в дозе 2 г/кг и АСК 80 мг/кг/сут. Наличие гигантской аневризмы ЛКА явилось основанием для назначения антикоагулянтной терапии (далтепарин натрия 260 МЕ/кг/сут) с целью профилактики внутрикоронарного тромбоза. На 28-й день болезни состояние ребенка резко ухудшилось: сознание нарушено, кожные покровы бледные с акроцианозом, дыхание редкое, поверхностное, брадикардия, остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия – без эффекта.

При патологоанатомическом и гистологическом исследовании определяется отечность и инфильтрация эпикарда, миокарда и клапанов лимфоцитами, плазмócитами и единичными нейтрофилами, в миокарде встречаются участки свежих некрозов. В 3 мм от левого коронарного синуса определяется гигантская аневризма огибающей ветви ЛКА длиной 15 мм, в диаметре 7-8 мм, обтурирующий смешанный тромб в просвете. Таким образом, смерть девочки 2 г 1 мес с полной формой БК, острый/подострый период, панкардитом, вальвулитом, коронаритом наступила вследствие ОССН в результате обтурирующего тромбоза гигантской аневризмы ОВ ЛКА с развитием ОКС, ОИМ. Факторами неблагоприятного исхода явились: поздняя диагностика БК и позднее введение ИГВВ, гигантская аневризма КА, отсутствие тромбоцитоза в конце 4 недели от дебюта заболевания, гипоальбуминемия.

Клиническое наблюдение №4. У мальчика Ш., 4 г 9 мес., БК была диагностирована на 8 день болезни. В дебюте заболевания отмечались следующие симптомы: лихорадка, пятнисто-папулезная сыпь по всему телу, хейлит, склерит, пастозность ладоней и стоп. По данным лабораторного обследования на 8 день были выявлены: лейкоцитоз до $16 \times 10^9/\text{л}$, умеренный тромбоцитоз до $446 \times 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 62 мм/ч, повышение уровня СРБ до 5 норм. По данным ЭКГ на 9 день болезни: ритм предсердный замещающий с ЧСС 81-88/мин; нормальное положение ЭОС. PQ = 0,16 с, QRS = 0,08 с, QT = 0,34 с. По данным ЭхоКГ на 9 день болезни: морфометрические показатели ЛЖ в пределах нормы. ЛКА диаметром 2,8 мм в устье, ПМЖВ = 4,3 мм (z-score 7,43 (норма 1,58 - 2,57)), ОВ = 3,9 мм (норма 1,2 - 3,9 мм). ПКА диаметром в устье 2,7 мм, в проксимальном сегменте 3,7 мм (норма 0,8 — 3,2 мм, z-score 4,48 (норма 1,46 - 2,64)). Терапия начата на 8-й день болезни, однако введение ИГВВ было дробным: на 8 день болезни – 1 г/кг/сут и повторно, после перевода в МДГКБ, на 9 день болезни ИГВВ – 1 г/кг/сут, АСК в дозе 70 мг/кг/сут. Терапию перенес удовлетворительно.

На 10 сутки заболевания в 16:50 дня появились выраженное беспокойство, плач, жалобы на боли в животе. В 17:10 резкое ухудшение состояния: без сознания, кожные покровы бледно-серые, акроцианоз, брадикардия. По данным

ЭКГ: полная атриовентрикулярная блокада, частота сокращения предсердий равнялась 125/мин, желудочков – 41/мин. Отклонение ЭОС вправо. ОИМ перегородки, верхушки, боковой, заднедиафрагмальной стенок ЛЖ. ЭхоКГ: Глобальная сократимость ЛЖ снижена, ФВ = 32-34%, гипокинезия базальных, средних передних, перегородочных, передне-боковых, всех верхушечных сегментов ЛЖ. Расширение правых предсердия и желудочка. Тромб в полости правого желудочка (ПЖ) и нижней полой вене (НПВ). Трикуспидальная регургитация 2+. ПКА расширена до 3,5 мм, ЛКА в устье – 3,0 мм, далее не визуализируется. Учитывая развитие ОКС с подъемом сегмента ST, острый период БК, наличие АКА, отсутствие визуализации ЛКА (наличие тромба в просвете?) был заподозрен острый интракоронарный тромбоз. Экстренно инициирован тромболизис (Алтеплаза 0,1 мг/кг (2 мг) - болюсно внутривенно струйно медленно, затем 0,8 мг/кг (16 мг) за 1 ч внутривенно); гепарин в дозе 10 МЕ/кг/ч непрерывной инфузией. Проводимая терапия и реанимационные мероприятия без эффекта, в 18:40 констатирована смерть.

При патологоанатомическом и гистологическом исследовании выявлены выраженный интерстициальный отек и инфильтрация эпикарда, миокарда, эндокарда, клапанов сердца и стенки КА. В участках миокарда кардиомиоциты с оптически пустыми вакуолями среднего и мелкого размера, в межжелудочковой перегородке - очаг, состоящий из кардиомиоцитов без исчерченности. КА с диффузной гистиоцитарно-лейкоцитарной инфильтрацией интимы, меди, с разрушением наружной эластической мембраны. ПКА расширена до 3,5 мм, огибающая ветвь ЛКА расширена до 4 мм, в просвете обеих артерий смешанные тромбы, плотно обтурирующие артерии. В правом предсердии определяется пристеночный смешанный тромб диаметром 10 мм с организацией и отложениями гематоидина.

Особенностью данного клинического наблюдения явился тяжелый непрогнозируемый исход у ребенка с полной формой БК, коронаритом, аневризмами обеих КА, вальвулитом и своевременно начатой терапией ИГВВ. Смерть наступила в остром периоде болезни в результате обтурирующего тромбоза

КА с развитием ОКС, ОИМ. Предрасполагающим фактором было нарушение режима введения ИГВВ, что также ухудшает прогноз [21].

Клиническое наблюдение №5. Мальчик П. 2 мес. с БК, диагностированной на 18 день заболевания. В дебюте отмечалась фебрильная лихорадка длительностью 2 недели, скарлатиноподобная сыпь. В динамике появилось шелушение кончиков пальцев рук и стоп. По данным лабораторного обследования: анемия (Hb 89 г/л), нейтрофильный лейкоцитоз $18,8 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом, тромбоцитоз $729 \times 10^9/\text{л}$ со второй недели заболевания, ускорение СОЭ 47 мм/ч, повышение уровня СРБ до 7 норм, гипоальбуминемия. По данным ЭхоКГ (18 день болезни): увеличение КДР 37 мм (норма 26-33 мм), умеренное расширение обеих КА: левой до 5 мм (норма 2,5 - 3,5 мм, z-score – 8,64 (норма 1,31 – 2,49)), правой до 4 мм (норма 2 - 3 мм, z-score – 8,54 (норма 0,95 – 1,96)). Патогенетическая терапия начата на 18 день болезни: ИГВВ в дозе 2 г/кг и АСК в дозе 60 мг/кг/сут. Через несколько часов после начала терапии состояние ребенка внезапно без предвестников ухудшилось, мальчик в состоянии клинической смерти доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии, реанимационные мероприятия эффекта не дали.

Патологоанатомическое исследование выявило: панкардит, коронарит, аневризмы и тромбоз обеих КА, трансмуральный ОИМ, артериит легочных и почечных артерий, очаговый интерстициальный нефрит, организованный тромб в ушке правого предсердия. Предрасполагающими факторами неблагоприятного исхода явились возраст мальчика, поздняя диагностика БК и позднее введение ИГВВ, неполная форма БК, гипоальбуминемия, сочетанное поражение КА, легочных и почечных артерий.

ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА, МАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ

4.1. Сравнительная характеристика пациентов с поражением и без поражения сердечно-сосудистой системы в остром периоде болезни Kawasaki

С целью выявления факторов риска поражения сердечно-сосудистой системы в остром периоде БК все пациенты были разделены на две подгруппы: пациенты с поражением ССС – 2А (92 ребенка) и пациенты без поражения ССС – 2В (96 детей). Пациенты с поражением и без поражения ССС встречались приблизительно с одинаковой частотой. Как показано в таблице 4.1, возраст пациентов при госпитализации в группе с поражением ССС и без поражения ССС не различался.

Таблица 4.1 - Возраст на момент госпитализации у пациентов с поражением ССС и без поражения ССС

Показатель	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92			Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
Возраст на момент поступления, месяцы	24,0 [11,5-40,5]	2,0	132,0	24,0 [11,0-37,0]	2,0	132,0	0,7719

Среди пациентов как с поражением, так и без поражения ССС чаще встречались пациенты мужского пола. Статистически значимых различий в распределении по гендерному признаку между подгруппами выявлено не было (таблица 4.2).

Таблица 4.2 - Распределение пациентов с поражением и без поражения ССС по полу, число детей, абс. (%)

Пол	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92	Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96	р
Мальчики	66 (71,7%)	60 (62,5 %)	0,1780
Девочки	26 (28,3 %)	36 (37,5%)	

Частота распределения пациентов по сезонам и месяцам от манифестации заболевания оказалась одинаковой, статистически значимой разницы выявлено не было (таблицы 4.3, 4.4).

Таблица 4.3 - Распределение пациентов с поражением и без поражения ССС по сезону дебюта заболевания, число детей, абс. (%)

Сезон дебюта заболевания	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92	Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96	р
Зима	17 (18,5%)	18 (18,8%)	0,9618
Весна	34 (37,0%)	33 (34,4%)	0,7118
Лето	22 (23,9%)	23 (24,0%)	0,9942
Осень	19 (20,7%)	22 (22,9 %)	0,7070

Таблица 4.4 - Распределение пациентов с поражением ССС и без поражения ССС по месяцу дебюта заболевания, число детей, абс. (%)

Месяц дебюта заболевания	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92	Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96	р
Январь	6 (7%)	7 (7 %)	>0,9999
Февраль	6 (7 %)	5 (5 %)	0,7635
Март	13 (14 %)	13 (14%)	0,9069
Апрель	10 (11%)	14 (15 %)	0,4456
Май	11 (12 %)	6 (6 %)	0,2082
Июнь	11 (12 %)	13 (14%)	0,7447
Июль	5 (5 %)	3 (3 %)	0,4904
Август	6 (7%)	7 (7 %)	>0,9999
Сентябрь	5 (5 %)	2 (2 %)	0,2710
Октябрь	7 (8 %)	8 (8 %)	>0,9999
Ноябрь	7 (8 %)	12 (13%)	0,3357
Декабрь	5 (5%)	6 (6 %)	>0,9999

Был проведен анализ направительных диагнозов у пациентов с БК в зависимости от поражения ССС (таблица 4.5). В подгруппах пациентов отмечалось статистически значимое различие по направительным диагнозам «болезнь Kawasaki» и «инфекция мочевыводящих путей». Направительный диагноз «болезнь Kawasaki» чаще встречался в подгруппе 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 подгруппе пациентов с поражением ССС (9,3 % против 1% соответственно, $p=0,0343$). Статистически значимой разницы между сроками госпитализации с момента дебюта заболевания у пациентов с поражением ССС и без поражения ССС (таблица 4.6) выявлено не было ($p = 0,6227$).

Таблица 4.5 - Распределение пациентов с поражением ССС и без поражения ССС по направительному диагнозу, число детей, абс. (%)

Вариант дебюта	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92	Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96	p
ОРВИ	47 (55%)	43 (51 %)	0,6513
Кишечная инфекция	9 (11%)	11 (13 %)	0,6403
Шейный лимфаденит	12 (14,0%)	4 (5 %)	0,0635
Инфекция мочевыводящих путей	8 (9 %)	1 (1 %)	0,0343
Корь	1 (1 %)	1 (1 %)	>0,9999
Токсико-аллергическая реакция	1 (1 %)	6 (7 %)	0,0624
Артрит (реактивный, гнойный)	1 (1 %)	3 (4 %)	0,3647
Юношеский артрит с системным началом	1 (1 %)	0 (0%)	>0,9999
Болезнь Kawasaki	5 (6 %)	14 (17 %)	0,0293
Менингит	1 (1 %)	1 (1 %)	>0,9999

Таблица 4.6 - Сроки госпитализации пациентов с поражением и без поражения ССС

Показатель	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92			Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
Срок госпитализации от начала болезни, дни	5,0 [4,0-7,0]	1,0	20,0	5,0 [4,0-7,0]	2,0	16,0	0,6227

У пациентов с поражением ССС БК диагностировалась позже и, соответственно, позже начиналось лечение по сравнению с пациентами без поражения ССС (в среднем на 2 дня); эти различия были статистически значимы ($p=0,0267$). Максимально поздний день постановки диагноза БК в группе с поражением ССС был 42-й день, в группе без поражения ССС – 20-й день (таблица 4.7).

Таблица 4.7 - Сроки установления диагноза у пациентов с поражением ССС и без поражения ССС

Показатель	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92			Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
Срок постановки диагноза, дни	9,0 [7,0-12,0]	4,0	42,0	7,0 [6,0-10,0]	4,0	20,0	0,0267

В обеих подгруппах пациентов (с и без поражения ССС) полная форма БК встречалась примерно у 2/3 больных: в подгруппе 2А было 69 (75,0%) пациентов с полной, 23 (25,0%) – с неполной формой БК; в подгруппе 2В был 71 (74%) пациент с полной, 25 (26,0%) – с неполной формой БК; статистически значимой разницы в распределении пациентов не было ($p = 0,8699$).

Также не было выявлено статистически значимой разницы между подгруппами пациентов с поражением ССС и без поражения ССС по частоте возникновения клинических симптомов (фебрильная лихорадка, поражения глаз, поражения слизистой оболочки полости рта, сыпи, лимфаденопатии, отеков и шелушение кистей и стоп, артрит) (таблица 4.8).

Таблица 4.8 - Частота возникновения симптомов заболевания у пациентов с поражением и без поражения ССС, число детей, абс. (%)

Клинический признак	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92	Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96	p
Фебрильная лихорадка	92 (100 %)	96 (100 %)	>0,9999
Поражение глаз	74 (86 %)	71 (91 %)	0,3416
Поражение слизистых оболочек полости рта	69 (78 %)	68 (87 %)	0,1375
Сыпь	81 (93 %)	72 (94 %)	>0,9999
Лимфаденопатия	53 (60 %)	47 (63 %)	0,8195
Отеки стоп и кистей	58 (67 %)	50 (65 %)	0,7354
Шелушение кожи	56 (67%)	40 (57 %)	0,2245
Суставной синдром	16 (28 %)	13 (24 %)	0,6309

В таблице 4.9 представлены результаты статистического анализа сравнения лабораторных показателей пациентов с поражением ССС и без поражения ССС в острый период БК. Статистически значимых различий по частоте встречаемости выявленных изменений между группами не было.

Таблица 4.9 - Частота изменений в клиническом анализе крови у пациентов с поражением и без поражения ССС, число детей, абс. (%)

Изменение в клиническом анализе крови	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92	Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96	p
Лейкоцитоз	52 (57,8%)	45 (54,9%)	0,7017
Тромбоцитоз при поступлении	29 (33,7%)	27 (35,5%)	0,8095
Тромбоцитоз в динамике	74 (86,0%)	65 (78,3%)	0,1884
Анемия	44 (57,1%)	37 (43,0%)	0,0719

Абсолютные значения тромбоцитов в динамике (на 2-3 неделе заболевания) были статистически значимо ($p = 0,0327$) выше в группе детей с поражением ССС, чем в группе без поражения ССС. В то же время медиана уровня тромбоцитов при поступлении в обеих группах была одинакова (таблица 4.10).

Частота тромбоцитоза на 2-3 неделе выше $\geq 700 \times 10^9/\text{л}$, по данным

клинического анализа крови, была статистически значимо выше в подгруппе пациентов с поражением ССС. Выраженный тромбоцитоз ($\geq 700 \times 10^9/\text{л}$) встречался в группе с поражением ССС почти в два раза чаще, чем в группе пациентов без поражения ССС. В то же время распределение пациентов по уровню тромбоцитов при поступлении в зависимости от наличия поражения ССС не отличалось (таблица 4.10, 4.11).

Таблица 4.10 - Количественные показатели клинического анализа крови у пациентов с поражением и без поражения ССС

Показатель	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92			Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
СОЭ, мм/ч (по Вестергрону)	80,0 [48,0-117,0]	27,0	170,0	80,0 [50,0-108,0]	16,0	170,0	0,7137
Тромбоциты при поступлении, $10^9/\text{л}$	344,0 [266,0-500,0]	101,0	1153,0	352,0 [297,0-499,0]	108,0	1050,0	0,5259
Тромбоциты на 2-3 неделе, $10^9/\text{л}$	650,0 [515,0-778,0]	301,0	1292,0	575,0 [481,0-670,0]	223,0	1215,0	0,0327
Гемоглобин, г/л	97,0 [90,0-104,0]	67,0	120,0	97,0 [93,0-103,0]	67,0	124,0	0,7838

Таблица 4.11 - Распределение пациентов с поражением и без поражения ССС по уровню тромбоцитов при поступлении, число детей, абс. (%)

Уровень тромбоцитов	При поступлении		p	На 2-3 неделе		p
	С поражением ССС (подгруппа 2А), n=92	Без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96		С поражением ССС (подгруппа 2А), n=92	Без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96	
$< 300 \times 10^9/\text{л}$	44 (59 %)	35 (46,7%)	0,5198	8 (9%)	11 (12,8%)	0,4682
300 - $< 700 \times 10^9/\text{л}$	35 (41%)	34 (45,3%)	0,5962	44 (51,8%)	53 (66,3%)	0,0589
$\geq 700 \times 10^9/\text{л}$	6 (7%)	6 (8%)	$> 0,9999$	33 (38,8%)	16 (20%)	0,0082

Таблица 4.12 - Распределение пациентов с поражением и без поражения ССС по уровню тромбоцитов в динамике, число детей, абс. (%)

Уровень тромбоцитов в динамике	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92	Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96	p
<350, 10 ⁹ /л	8 (9,4%)	11 (13,8%)	0,4672
350 - <700, 10 ⁹ /л	44 (51,8%)	53 (66,3%)	0,0589
≥700, 10 ⁹ /л	33 (38,8%)	16 (20,0%)	0,0082

В биохимическом анализе крови у пациентов с БК с поражением ССС и без поражения ССС были выявлены статистически значимые различия по значениям ферритина, proANP (таблица 4.13).

Таблица 4.13 - Количественные показатели биохимического анализа крови у детей с поражением ССС и без поражения ССС

Показатель	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92			Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
СРБ, г/л	0,065 [0,026-0,112]	0,001	25,200	0,071 [0,025-0,103]	0,001	0,794	0,8438
Альбумин, г/л	29,0 [28,0-31,0]	27,0	43,0	29,0 [29,0-30,0]	21,0	39,0	0,6179
АЛТ, Ед/л	94,0 [78,5-172,5]	49,0	525,0	102,0 [77,0-123,0]	52,0	264,0	0,7756
АСТ, Ед/л	95,0 [70,0-109,0]	60,0	407,0	87,0 [61,0-97,0]	58,0	123,0	0,3404
КФК, Ед/л	58,0 [25,0-180,0]	0	1100,0	74,5 [35,0-130,0]	20,0	558,0	0,4694
Ферритин, мкг/л	230,0 [138,0-320,0]	70,0	550,0	132,0 [94,0-220,0]	48,0	443,0	0,0443
ProANP, пг/мл	0,91 [0,31-2,02]	0,01	12,20	0,25 [0,08-0,71]	0,01	1,56	0,0433

Показатель	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92			Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
NT-proBNP, пг/мл	768,7 [342,0- 1100,0]	250,5	1788,0	416,5 [362,1-781,0]	265,0	1213,8	0,1519

При сравнении абсолютных показателей коагулограммы и общего анализа мочи у пациентов с поражением и без поражения ССС статистически значимой разницы выявлено не было (таблица 4.14, 4.15).

Таблица 4.14 - Количественные показатели коагулограммы у пациентов с поражением и без поражения ССС

Показатель	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92			Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
МНО, б/р	1,33 [1,22- 1,50]	1,14	69,00	1,35 [1,29- 1,60]	0,95	53,00	0,9300
Протромбиновое время, с	14,8 [14,1- 19,0]	13,4	55,0	14,75 [12,80- 16,70]	11,2	18,3	0,6707
Фибриноген, г/л (по Клаусу)	4,89 [4,61- 5,77]	2,10	8,44	4,98 [4,47- 6,16]	3,88	7,89	0,6611
АЧТВ, с	33,8 [30,0- 44,0]	25,3	57,9	31,5	-	-	>0,9999
D-димер, нг/мл	1190,0 [570,0- 2450,0]	130,0	3700,0	1104,0 [700,0- 1870,0]	361,0	3470,0	0,9747

Таблица 4.15 - Количественные показатели клинического анализа мочи у пациентов с поражением и без поражения ССС

Показатель	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92			Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
Лейкоциты в моче, ед. в п/зр	24,5 [16,0-55,5]	6,0	500,0	67,0 [20,0-250,0]	7,0	254,0	0,3291
Эритроциты в моче, ед. в п/зр	3	7	28	20	25	50	0,3827
Белок, г/л	0,70 [0,50-1,03]	0,20	1,14	0,30 [0,25-0,50]	0,20	0,70	0,1526

Между двумя сравниваемыми подгруппами были выявлены статистически значимые различия в отношении сроков введения ИГВВ от начала болезни (p = 0,0267). В подгруппе детей, у которых наблюдалось поражение ССС, лечение было в среднем начато на 2 дня позже, чем в группе пациентов без поражения ССС. Самый поздний срок введения ИГВВ в группе с поражением ССС – 42-й день болезни, в группе без поражения ССС – 20-й день, что совпадало с днем диагностики заболевания (таблица 4.16).

Таблица 4.16 - Сроки введения ИГВВ от начала заболевания в подгруппах с поражением и без поражения ССС

Показатель	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92			Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
Введение ИГВВ, день болезни	9,0 [7,0-12,0]	4,0	42,0	7,0** [6,0-10,0]	4,0	20,0	p = 0,0267

Повторное введение ИГВВ между сравниваемыми группами проводилось статистически значимо чаще в группе с поражением ССС (2А) - 28 (30,4%) пациентам против 2 (2,1%) в группе без поражения ССС (2В) ($p < 0,0001$).

У пациентов с поражением ССС статистически значимо чаще проводилась терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) (использовался препарат Этанерцепт) по сравнению с пациентами без поражения ССС ($p=0,0265$) (таблица 4.17).

Поражение ССС и прежде всего КА является показанием для назначения антикоагулянтной терапии, этим, вероятнее всего, обусловлены статистически значимые различия в частоте назначения низкомолекулярного гепарина (далтепарина натрия) в подгруппах 2А и 2В: в подгруппе детей с поражением ССС антикоагулянтная терапия проводилась статистически значимо чаще ($p=0,0002$). Тромболизис препаратом Алтеплаза проводился только в группе с поражением ССС, но статистически значимой разницы выявлено не было ($p=0,0554$). Оральные антикоагулянты применялись только в группе с поражением ССС, но статистически значимой разницы также выявлено не было ($p=0,0566$) (таблица 4.17).

Таблица 4.17 - Терапия пациентов с БК в зависимости от поражения ССС, число детей, абс. (%)

Препарат	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92	Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96	p
ГИБП (Этанерцепт)	5 (5,4%)	0 (0%)	0,0265
Гепарин	25 (49,0%)	16 (40%)	0,3907
Далтепарин	14 (24,1%)	0	0,0002
Варфарин	4 (4,4%)	0	0,0566
Алтеплаза	4 (4,3%)	0	0,0554

В подгруппе с поражением ССС в острый период заболевания неблагоприятные исходы развивались чаще по сравнению с подгруппой без

поражения ССС. Были выявлены статически значимые различия по всем оцененным исходам (полное выздоровление, отдаленные аневризмы АКА, летальный исход) (таблица 4.18).

Таблица 4.18 - Исходы в подгруппах детей с поражением ССС и без поражения ССС, число детей, абс. (%)

Исход	Дети с поражением ССС (подгруппа 2А), n=92	Дети без поражения ССС (подгруппа 2В), n=96	p
Полное выздоровление	77 (82,6%)	94 (97,9%)	0,0003
Отдаленные аневризмы	10 (12,0%)	2 (2,1%)	0,0089
Летальный исход	5 (5,4%)	0 (0,0%)	0,0265

4.2. Сравнительная характеристика пациентов с поражением и без поражения коронарных артерий в остром периоде болезни Kawasaki

С целью выявления факторов риска поражения КА в остром периоде БК пациенты были разделены на 2 подгруппы: 3А – дети без поражения КА, 3В – дети с поражением КА.

Статистически значимого различия в возрасте пациентов в обеих подгруппах выявлено не было (таблица 4.19).

Таблица 4.19 - Возраст пациентов в подгруппах с поражением КА и без поражения КА

Показатель	Дети с поражением КА, (подгруппа 3А), n=61			Дети без поражения КА, (подгруппа 3В), n=127			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
Возраст на момент поступления, месяцы	23,0 [11,0-36,0]	2,0	132,0	26,0 [12,0-39,0]	2,0	132,0	0,3532

При анализе гендерного распределения в подгруппах, было выявлено, что у мальчиков с БК поражение КА встречалось статистически значимо чаще ($p=0,0184$) (таблица 4.20).

Таблица 4.20 - Распределение пациентов по полу в подгруппах с поражением КА и без поражения КА, число детей, абс. (%)

Пол	Дети с поражением КА, (подгруппа 3А), n=61	Дети без поражения КА, (подгруппа 3В), n=127	p
Мальчики	48 (78,7%)	78 (61,4%)	0,0184
Девочки	13 (21,3%)	49 (38,6%)	

Поражение КА статистически значимо чаще отмечалось у детей с дебютом БК в сентябре ($p = 0,0375$). По остальным месяцам статистической разницы между подгруппами пациентов выявлено не было (таблица 4.21).

Таблица 4.21 - Распределение пациентов по месяцу дебюта заболевания в подгруппах с поражением КА и без поражения КА, число детей, абс. (%)

Месяц дебюта заболевания	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61		Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127		p
Январь	3	4,9	10	7,9	0,5527
Февраль	4	6,6	7	5,5	0,7498
Март	5	8,2	21	16,5	0,1749
Апрель	5	8,2	19	15,0	0,2463
Май	5	8,2	12	9,4	>0,9999
Июнь	9	14,8	15	11,8	0,6420
Июль	5	8,2	3	2,4	0,1150
Август	4	6,6	9	7,1	>0,9999
Сентябрь	5	8,2	2	1,6	0,0375
Октябрь	6	9,8	9	7,1	0,5692
Ноябрь	6	9,8	13	10,2	>0,9999
Декабрь	4	6,6	7	5,5	0,7498

Статистически значимых различий в распределении пациентов по направительному диагнозу между подгруппами с поражением и без поражения КА выявлено не было (таблица 4.22).

Таблица 4.22 - Распределение пациентов по направлению диагноза в подгруппах с поражением КА и без поражения КА, число детей, абс. (%)

Вариант дебюта	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61	Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127	p
ОРВИ	35 (63,6%)	55 (47,8%)	0,0533
Кишечная инфекция	6 (10,9%)	14 (12,2%)	>0,9999
Шейный лимфаденит	4 (7,3%)	12 (10,4%)	0,5870
Инфекция мочевыводящих путей	4 (7,3%)	5 (4,3%)	0,4729
Корь	0 (0%)	2 (1,7%)	>0,9999
Токсико-аллергическая реакция	1 (1,8%)	6 (5,2%)	0,4303
Артрит (реактивный, гнойный)	0 (0%)	4 (3,5%)	0,3058
Юношеский артрит с системным началом	0 (0%)	1 (0,9%)	>0,9999
Болезнь Kawasaki	4 (7,3%)	15 (13,0%)	0,3099
Менингит	1 (1,8%)	1 (0,9%)	0,5437

Статистически значимой разницы между сроками госпитализации с момента дебюта заболевания пациентов с поражением КА и без поражения КА также выявлено не было ($p = 0,5573$, таблица 4.23).

Таблица 4.23 - Сроки госпитализации в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА

Показатель	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61			Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127				p
	Median [ИКР]	Min	Max	N	Median [ИКР]	Min	Max	
Срок госпитализации, день болезни	5,0 [4,0-7,0]	1,0	20,0	105	5,0 [4,0-7,0]	1,0	18,0	0,5573

БК была диагностирована у пациентов с поражением КА статистически значимо позже, чем у пациентов без поражения КА ($p = 0,0209$, таблица 4.24). Данные сроки соответствуют срокам постановки диагноза при сравнении групп с

поражением ССС и без поражения ССС. В группе пациентов с поражения КА диагноз БК устанавливался в среднем на 2 дня позже по сравнению с группой пациентов без поражения КА.

Таблица 4.24 - Сроки установления диагноза в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА

Показатель	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61			Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
Срок постановки диагноза, дни	9,0 [7,0-12,5]	5,0	42,0	7,0 [6,0-10,0]	4,0	26,0	0,0209

В обеих подгруппах пациентов полная форма БК встречалась приблизительно у 2/3 больных, статистически значимой разницы в распределении пациентов не было ($p = 0,6106$, таблица 4.25).

Таблица 4.25 - Распределение пациентов по форме БК (полная и неполная) в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА, число детей, абс. (%)

Форма заболевания	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61	Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127	p
Полная	44 (72,1%)	96 (75,6%)	0,6106
Неполная	17 (27,9%)	31 (24,4%)	

Также не было выявлено статистически значимой разницы между группами пациентов с поражением КА и без поражения КА в распределении клинических симптомов (таблица 4.26), показателей клинического анализа крови (таблица 4.27)

Таблица 4.26 - Частота возникновения симптомов заболевания в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА, число детей, абс. (%)

Клинический признак	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61	Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127	p
Фебрильная лихорадка	61 (100%)	126 (99)	>0,9999
Поражение глаз	48 (87%)	97 (76%)	0,7981
Поражение слизистых оболочек полости рта	43 (75%)	94 (74%)	0,0818
Сыпь	52 (93%)	101 (80%)	>0,9999
Шейный лимфаденит	31 (55%)	69 (54%)	0,2253
Отеки стоп и кистей	34 (61%)	74 (58%)	0,2789
Шелушение кожи кистей и стоп	36 (67%)	60 (47%)	0,4152
Суставной синдром	9 (25%)	20 (15%)	>0,9999

Таблица 4.27 - Количественные показатели клинического анализа крови в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА

Показатель	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61			Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
СОЭ, мм/ч (по Вестергрону)	76,0 [45,0-105,0]	28,0	170,0	85,0 [50,0-110,0]	16,0	170,0	0,5696
Тромбоциты при поступлении, 10 ⁹ /л	342,0 [287,0-500,0]	101,0	1153,0	355,0 [297,0-501,0]	108,0	1050,0	0,5712
Тромбоциты в динамике, 10 ⁹ /л	642,0 [490,0-778,0]	301,0	1292,0	607,0 [520,0-714,0]	260,0	1215,0	0,4362
Гемоглобин, г/л	96,5 [89,0-102,0]	81,0	120,0	97,0 [92,0-104,0]	67,0	124,0	0,7651

Статистически значимого различия в уровне тромбоцитов при поступлении в подгруппах пациентов с поражением и без поражения КА выявлено не было (таблица 4.28).

Таблица 4.28 - Распределение пациентов по уровню тромбоцитов при поступлении в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА, число детей, абс. (%)

Уровень тромбоцитов при поступлении	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61		Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127		p
<450 × 10 ⁹ /л	39	72,2	71	69,6	0,7333
450 – 700 × 10 ⁹ /л	11	20,4	24	23,5	0,6527
>700 × 10 ⁹ /л	4	7,4	7	6,9	>0,9999
<150 × 10 ⁹ /л	1	1,9	3	2,9	>0,9999

Статистически значимого различия в уровне тромбоцитов в динамике (на 2-3 неделе заболевания) в подгруппах пациентов с поражением и без поражения КА выявлено не было (таблица 4.29)

Таблица 4.29 - Распределение пациентов по уровню тромбоцитов в динамике (на 2-3 неделе заболевания) в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА, число детей, абс. (%)

Уровень тромбоцитов в динамике	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61	Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127	p
<450 × 10 ⁹ /л	9 (7,1%)	16 (12,6%)	>0,9999
450 – 700 × 10 ⁹ /л	24 (18,9%)	58 (45,6%)	0,0748
>700 × 10 ⁹ /л	22 (17,3%)	25 (19,7%)	0,0569
<150 × 10 ⁹ /л	0 (0%)	0	-

В биохимическом анализе крови у пациентов с БК с поражением и без поражения КА были выявлены статистически значимые различия по уровню proANP и NT-proBNP. Медиана уровня proANP в группе с поражением КА была почти в 7 раз выше, чем в группе без поражения КА. Медиана уровня NT-proBNP

в группе с поражением КА была почти в 2 раза выше, чем в группе без поражения КА. По остальным показателям статистически значимой разницы выявлено не было (таблица 4.30).

Таблица 4.30 - Количественные показатели биохимического анализа крови в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА

Показатель	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61			Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
СРБ, г/л	0,056 [0,030-0,096]	0,001	0,356	0,070 [0,024-0,101]	0,001	0,312	0,6378
Альбумин, г/л	29,0 [28,0-31,0]	27,0	33,0	29,0 [29,0-30,0]	21,0	33,0	0,5264
АЛТ, Ед/л	84,0 [73,0-163,0]	49,0	233,0	101,0 [80,0-162,0]	52,0	525,0	0,6369
АСТ, Ед/л	101,5 [83,0-113,0]	67,0	130,0	88,5 [61,0-101,0]	58,0	407,0	0,1874
КФК, Ед/л	39,0 [23,0-81,0]	0	417,0	69,5 [34,0-178,0]	20,0	1100,0	0,1066
КФК-МВ, Ед/л	38,0 [33,0-40,0]	27,0	46,0	38,5 [32,5-56,0]	27,0	73,0	0,9017
Ферритин, мкг/л	420,0 [338,0-520,0]	328,0	680,0	387,0 [368,0-405,0]	322,0	544,0	0,4147
ProANP	1,89 [0,95-2,57]	0,12	3,78	0,27 [0,05-0,62]	0,01	12,20	0,0002
NT-proBNP, пг/мл	984,0 [774,5-1253,0]	250,5	1788,0	411,0 [324,0-675,0]	265,0	1232,0	0,0005

Статистически значимых различий по показателям коагулограммы между группами пациентов с поражением и без поражения КА выявлено не было, за исключением показателя протромбинового времени (таблица 4.31). Этот показатель был в пределах нормы в обеих подгруппах, но у детей с поражением КА

он был значимо больше ($p = 0,0311$), что может быть связано с применением в этом подгруппе антикоагулянтной терапии.

Таблица 4.31 - Количественные показатели коагулограммы в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА

Показатель	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61			Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
МНО, б/р	1,42 [1,32-1,53]	1,14	1,70	1,33 [1,22-1,38]	0,95	69,00	0,6928
Фибриноген, г/л (по Клаусу)	4,89 [4,71-5,34]	3,71	8,10	4,97 [4,53-6,49]	2,10	8,44	0,7340
Тромбиновое время, с	30,5 [19,4-33,6]	19,1	43,0	20,0 [16,5-20,4]	15,6	70,0	0,3299
АЧТВ, с	41,8 [32,7-44,0]	27,1	44,5	33,8 [30,0-39,9]	25,3	57,9	0,5152
Д-димер, нг/мл	1080,0 [570,0-2544,0]	142,0	3700,0	1150,0 [700,0-1670,0]	130,0	3470,0	0,9063

По частоте показателей клинического анализа мочи у пациентов с поражением и без поражения КА статистически значимых различий выявлено не было (таблица 4.32).

Таблица 4.32 - Количественные показатели клинического анализа мочи в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА

Показатель	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61			Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
Лейкоциты мочевые, ед. в п/зр	24,0 [20,0-30,0]	6,0	500,0	60,0 [20,0-250,0]	7,0	500,0	0,2278
Белок, г/л	0,85 [0,50-1,03]	0,20	1,14	0,30 [0,30-0,50]	0,20	0,70	0,1405

Некоронарные изменения со стороны сердца были обнаружены у пациентов в обеих подгруппах, но в подгруппе с поражением КА они статистически значимо чаще выявлялись в сочетании с изменениями КА ($<0,0001$) (таблица 4.33).

Таблица 4.33 - Распределение пациентов по частоте некоронарных изменений в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА, число детей, абс. (%)

Некоронарные изменения	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61	Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127	p
Выявлены	47 (77,0%)	24 (18,9%)	$<0,0001$
Не выявлены	14 (23,0%)	103 (81,1%)	

Статистически значимо чаще в подгруппе с поражением КА были диагностированы миокардит, вальвулит МК, перикардит (таблица 4.34).

Таблица 4.34 - 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%)	$<0,0001$

Васкулиты периферических артерий, а также тромбозы и васкулиты сосудов ЦНС отмечались только в подгруппе с поражением КА (таблица 4.35).

Таблица 4.35 - Распределение пациентов по частоте васкулита периферических артерий в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА, число детей, абс. (%)

Васкулит периферических артерий	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61	Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127	p
Выявлен	2 (3,3%)	0 (0,0%)	0,1205
Не выявлен	57 (93,4%)	110 (86,6%)	

Между сравниваемыми подгруппами были выявлены статистически значимые различия в сроках введения ИГВВ ($p = 0,0209$), что связано со сроком установления диагноза. В подгруппе детей с поражением КА лечение было начато в среднем на 9 день болезни, что на 2 дня позже, чем в подгруппе без поражения КА. Максимальный срок введения ИГВВ в подгруппе с поражением КА – 42 день болезни, в подгруппе без поражения КА – 26 день болезни (таблица 4.36).

Таблица 4.36 - Сроки введения ИГВВ от начала заболевания в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА

Показатель	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61			Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
Срок ВВИГ от начала болезни, дни	9,0 [7,0-12,5]	5,0	42,0	7,0 [6,0-10,0]	4,0	26,0	0,0209

Повторное введение ИГВВ проводилось статистически значимо чаще в подгруппе с поражением КА ($p < 0,0001$), что свидетельствует о развитии поражения КА у пациентов с иммунорезистентной формой БК (таблица 4.37).

Таблица 4.37 - Распределение пациентов по частоте резистентности к введению повторной дозы ИГВВ в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА

Повторное ВВИГ	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61	Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127	p
Проводилось	21 (34,4%)	9 (7,1%)	<0,0001
Не проводилось	40 (65,6%)	118 (92,9%)	

Пациентам с поражением КА статистически значимо чаще по сравнению с пациентами без поражения КА проводилась терапия ГИБП ($p=0,0032$), а также антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином и далтепарином натрия ($p=0,0017$). Только в подгруппе детей с поражением КА проводился тромболизис препаратом Алтеплаза ($p=0,0104$) и применялись оральные антикоагулянты (таблица 4.38).

Таблица 4.38 - Распределение пациентов по частоте применения других препаратов в подгруппах детей с поражением КА и без поражения КА

Препарат	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61	Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127	p
ГИБП	5 (8,2%)	0 (0,0%)	0,0032
Гепарин	23 (37,7%)	18 (14,2%)	0,0017
Далтепарин	14 (23,0%)	0 (0,0%)	<0,0001
Варфарин	4 (6,6%)	0 (0,0%)	0,0110
Алтеплаза	4 (6,6%)	0 (0,0%)	0,0104

В подгруппе с поражением КА в остром периоде БК неблагоприятные исходы развивались чаще по сравнению с подгруппой без поражения КА. Были выявлены статически значимые различия по всем исходам (полное выздоровление, отдаленные аневризмы АКА, летальный исход) (таблица 4.39). Среди пациентов с поражением КА полное выздоровление без формирования аневризм и летального исхода наблюдалось у 77 % пациентов, при этом полное выздоровление чаще отмечалось в группе без поражения КА в остром периоде БК ($p = 0,0001$). Отдаленные аневризмы (спустя 8 недель от момента дебюта заболевания) статистически значимо чаще встречались в подгруппе больных с поражением КА в остром периоде БК ($p = 0,0089$). В подгруппе пациентов без поражения КА в остром периоде малые АКА сформировались через 8 недель у 2 детей. Летальный исход наблюдался только в подгруппе с поражением КА ($p = 0,0265$).

Таблица 4.39 - Исходы у пациентов с БК в зависимости от поражения КА

Исход	Дети с поражением коронарных артерий, (подгруппа 3А), n=61	Дети без поражения коронарных артерий, (подгруппа 3В), n=127	p
Полное выздоровление	47 (77,0%)	124 (97,6%)	<0,0001
Отдаленные аневризмы	11 (14,8%)	2 (2,4%)	0,0023
Летальный исход	5 (8,2%)	0 (0%)	0,0032

4.3. Сравнительная характеристика пациентов с благоприятным и неблагоприятными исходами при болезни Кавасаки, предикторы формирования отдаленных аневризм коронарных артерий и летальных исходов

С целью выявления факторов риска неблагоприятного исхода при БК пациенты были разделены на 2 подгруппы: подгруппа 4А (n=171) – дети с выздоровлением (обследование и оценка проводились через 2 мес от начала заболевания) и подгруппы пациентов с неблагоприятным исходом (n=17) (4В – дети с отдаленными аневризмами, зарегистрированными через 2 месяца от дебюта заболевания; 4С – летальный исход).

Возраст пациентов при госпитализации в подгруппах с благоприятным и неблагоприятным исходом статистически значимо не различался (таблица 4.40).

Таблица 4.40 - Возраст пациентов на момент госпитализации в стационар в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами

Показатель	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n = 171			Подгруппы 4В+4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
Возраст на момент поступления, месяцы	24,0 [11,0-37,0]	2,0	132,0	23,0 [16,0-44,0]	2,0	132,0	0,8858
Возраст на момент поступления, годы	2,00 [0,92-3,08]	0,17	11,00	1,92 [1,33-3,67]	0,17	11,00	

В обеих подгруппах пациентов преобладали пациенты мужского пола, однако эта разница не была статистически значимой.

У детей с дебютом БК в весенний период статистически значимо реже отмечался неблагоприятный исход (p=0,0343), в то время как у детей с дебютом БК в осенний период статистически значимо чаще отмечалось развитие отдаленных АКА и летальные исходы (p=0,0031). Таким образом,

неблагоприятный исход чаще встречался при дебюте БК в осенние месяцы – сентябрь, октябрь ($p=0,0173$, $p=0,0338$) (таблицы 4.41, 4.42).

Таблица 4.41 - Распределение пациентов по сезону дебюта заболевания в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами, число детей, абс. (%)

Сезон дебюта заболевания	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n = 171	Подгруппы 4В +4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17	p
Зима	31 (18,1%)	4 (23,5%)	0,5274
Весна	65 (38,0%)	2 (11,8%)	0,0343
Лето	43 (25,1%)	2 (11,8%)	0,3699
Осень	32 (18,7%)	9 (52,9%)	0,0031

Таблица 4.42 - Распределение пациентов по месяцу дебюта заболевания в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами, число детей, абс. (%)

Месяц дебюта заболевания	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n = 171	Подгруппы 4В +4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17	p
Январь	11 (6,4%)	2 (11,8%)	0,3324
Февраль	9 (5,3%)	2 (11,8%)	0,2607
Март	24 (14,0%)	2 (11,8%)	>0,9999
Апрель	24 (14,0%)	0 (0,0%)	0,1350
Май	17 (9,9%)	0 (0,0%)	0,3724
Июнь	23 (13,5%)	1 (5,9%)	0,7017
Июль	7 (4,1%)	1 (5,9%)	0,5386
Август	13 (7,6%)	0 (0,0%)	0,6118
Сентябрь	4 (2,3%)	3 (17,6%)	0,0173
Октябрь	11 (6,4%)	4 (23,5%)	0,0338
Ноябрь	17 (9,9%)	2 (11,8%)	0,6836
Декабрь	11 (6,4%)	0 (0,0%)	0,6027

В распределении пациентов по направлению диагноза в дебюте заболевания между группами с благоприятным и неблагоприятным исходом статистически значимой разницы выявлено не было (таблица 4.43).

Таблица 4.43 - Распределение пациентов по направительному диагнозу в дебюте заболевания в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами, число детей, число детей, абс. (%)

Вариант дебюта	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n = 171	Подгруппы 4В +4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17	p
ОРВИ	82 (48,0%)	8 (47%)	0,7870
Кишечная инфекция	19 (11,1%)	1 (5,9%)	>0,9999
Шейный лимфаденит	16 (9,4%)	0 (0%)	0,3669
Инфекция мочевыводящих путей	8 (4,7%)	1 (5,9%)	0,5476
Корь	2 (1,2%)	0 (0%)	>0,9999
Токсико- аллергическая реакция	7 (4,1%)	0 (0%)	>0,9999
Артрит (реактивный, гнойный)	3 (1,8%)	1 (5,9%)	0,2932
Юношеский артрит системным началом	1 (0,6%)	0 (0%)	>0,9999
Болезнь Кавасаки	17 (9,9%)	2 (11,8%)	0,6585
Менингит	1 (0,6%)	1 (5,9%)	0,1584

Статистически значимой разницы между сроками госпитализации с момента дебюта заболевания пациентов, которые полностью выздоровели, и пациентов с неблагоприятным исходом выявлено не было ($p = 0,6832$).

Госпитализация в обеих группах в среднем осуществлялась на 5-6 сутки от начала болезни (таблица 4.44).

Таблица 4.44 - Сроки госпитализации в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами

Показатель	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n = 171			Подгруппы 4В +4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17			p
	N Median [ИКР]	Min	Max	N Median [ИКР]	Min	Max	
Срок госпитализации от начала болезни, дни	5,0 [4,0-7,0]	1,0	20,0	6,0 [4,0-8,0]	1,0	20,0	0,6832

БК была диагностирована у пациентов как с благоприятным исходом, так и с неблагоприятным исходом в среднем на 8-9 сутки, статистически значимой разницы выявлено не было (таблица 4.45).

Таблица 4.45 - Сроки установления диагноза в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами

Показатель	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n = 171			Подгруппы 4В +4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
Срок постановки диагноза, дни	8,0 [6,0-10,0]	4,0	26,0	9,0 [6,0-16,0]	5,0	42,0	0,1647

В обеих подгруппах пациентов полная форма заболевания встречалась приблизительно у 2/3 больных, однако статистически значимой разницы в распределении пациентов не было выявлено (p = 0,3827) (таблица 4.46)

Таблица 4.46 - Распределение пациентов по форме заболевания в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами, число детей, абс. (%)

Форма заболевания	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n = 171	Подгруппы 4В +4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17	p
Полная	129 (75,4%)	11 (64,7%)	
Неполная	42 (24,6%)	6 (35,3%)	

Также не было выявлено статистически значимой разницы между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом по частоте возникновения клинических симптомов (фебрильная лихорадка, поражения глаз, поражения слизистой оболочки полости рта, сыпь, лимфаденопатии, отеков и шелушение кистей и стоп, артрит) (таблица. 4.47). Поражение глаз в виде склерита встречалось значительно чаще в группе пациентов с благоприятным исходом ($p=0,0471$), однако с низкой специфичностью – 9,9% ($p=0,035$) (таблица 4.47, 4.58)

Таблица 4.47 - Распределение пациентов по наличию различных клинических симптомов заболевания в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами, число детей, абс. (%)

Клинический признак	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n = 171	Подгруппы 4В +4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17	p
Фебрильная лихорадка	170 (99,4%)	17 (100,0%)	>0,9999
Поражение глаз	136 (79,5%)	9 (52,9%)	0,0471
Поражение слизистых оболочек полости рта	126 (73,7%)	11 (64,7%)	0,7134
Сыпь	140 (81,9%)	13 (76,5%)	0,6033
Лимфаденопатия	91 (53,2%)	9 (52,9%)	0,7677
Отеки стоп и кистей	100 (58,5%)	8 (47,1%)	0,7632
Шелушение кожи	87 (50,9%)	9 (52,9%)	0,7676
Артрит	25 (14,6%)	4 (23,5%)	0,2314

Статистически значимых различий по частоте встречаемости отклонений по всем показателям клинического анализа крови между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом выявлено не было. (таблица 4.48 - 4.50)

Таблица 4.48 - Количественные показатели клинического анализа крови в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами, число детей, абс. (%)

Показатель	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением)			Подгруппы 4В +4С (дети с неблагоприятным исходом)			р
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
СОЭ, мм/ч (по Вестергрэн)	80,0 [50,0-110,0]	16,0	170,0	89,0 [70,0-130,5]	56,0	164,0	0,1731
Тромбоциты при поступлении, $10^9/л$	351,5 [297,0-500,0]	101,0	1153,0	360,0 [227,5-532,5]	227,0	800,0	0,7550
Тромбоциты в динамике, $10^9/л$	608,5 [502,0-746,0]	260,0	1215,0	688,5 [538,0-800,0]	301,0	1292,0	0,2217
Гемоглобин, г/л	97,0 [90,5-103,0]	67,0	124,0	96,5 [87,5-110,0]	82,0	120,0	0,9529

Таблица 4.49 - Распределение пациентов по уровню тромбоцитов при поступлении в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами, число детей, абс. (%)

Уровень тромбоцитов при поступлении	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n =171	Подгруппы 4В +4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17	р
$<450 \times 10^9/л$	102 (70,8%)	8 (66,7%)	0,7492
$450 - 800 \times 10^9/л$	34 (23,6%)	4 (33,3%)	0,4878
$>800 \times 10^9/л$	8 (5,6%)	0 (0,0%)	$>0,9999$
$<150 \times 10^9/л$	4 (2,8%)	0 (0,0%)	$>0,9999$

Таблица 4.50 - Распределение пациентов по уровню тромбоцитов в динамике в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами, число детей, абс. (%)

Уровень тромбоцитов в динамике	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n =171	Подгруппы 4В +4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17	р
$<450 \times 10^9/л$	24 (17,1%)	1 (7,1%)	0,4695
$450 - 800 \times 10^9/л$	93 (66,4%)	10 (71,4%)	$>0,9999$
$>800 \times 10^9/л$	23 (16,4%)	3 (21,4%)	0,7071
$<150 \times 10^9/л$	0 (0,0%)	0 (0,0%)	$>0,9999$

По данным биохимического анализа крови, у пациентов с БК в подгруппе с благоприятными и в подгруппах с неблагоприятными исходами были выявлены статистически значимые различия по уровню proANP, NT-proBNP. Медиана proANP в группе детей с неблагоприятными исходами была почти в 7 раз выше, чем в группе с выздоровлением ($p=0,0063$). Медиана NT-proBNP в группе с неблагоприятными исходами была почти в 2 раза выше, чем в группе с выздоровлением ($p=0,0088$). По остальным показателям статистически значимой разницы выявлено не было (таблица 4.51).

Таблица 4.51 - Количественные показатели биохимического анализа крови в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами

Показатель	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n = 171			Подгруппа 4В + 4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
СРБ, г/л	0,061 [0,023- 0,098]	0,001	0,356	0,065 [0,040-0,113]	0,006	0,239	0,4539
МВ-КФК, Ед/л	38,5 [27,0-46,0]	27,0	73,0	33,0	38,0	40,0	0,9048
Ферритин, мкг/л	399,5 [368,0- 443,0]	322,0	680,0	339,0 [333,0-380,0]	328,0	420,0	0,0825
ProANP, нмоль/л	0,44 [0,11-1,01]	0,01	12,20	1,89 [1,12-2,78]	0,31	3,01	0,0063
NT- proBNP, пг/мл	522,0 [342,0- 887,0]	250,5	1788,0	1067,0 [777,00- 1263,5]	369,2	1534,0	0,0088

Из спектра изменений ССС в острый период БК в подгруппе детей с неблагоприятным исходом статистически значимо чаще отмечались как поражение КА (коронарит ($p = 0,001$), аневризмы средних ($p < 0,001$) и гигантских размеров ($p < 0,0001$)), так и некоронарные изменения (увеличение размера ЛЖ, вальвулит, миокардит, перикардит, $p = 0,0010$, таблица 4.52, 4.53).

Таблица 4.52 - Структура изменений со стороны сердца в острый период БК по данным эхокардиографии в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами, число детей, абс. (%)

Изменения со стороны сердца	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n = 171	Подгруппа 4В + 4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17	p
Поражение КА	47 (27,5%)	14 (82,4%)	<0,0001
Коронарит	32 (18,7%)	11 (64,7%)	0,0001
Аневризмы малые КА	25 (14,6%)	3 (17,6%)	0,7227
Аневризмы средние КА	3 (1,8%)	12 (70,6%)	<0,0001
Аневризмы гигантские КА	0 (0,0%)	8 (47,1%)	<0,0001
Увеличение КДР	38 (22,2%)	11 (64,7%)	0,0005
Снижение ФВ ЛЖ	11 (6,4%)	2 (11,8)	0,3324
Сепарация листков перикарда	10 (5,8%)	9 (52,9)	<0,0001
Изменения створок МК	4 (2,3%)	4 (23,5)	0,0026
Тромбоз ПП	0 (00%)	1 (5,9%)	0,0904
Увеличение полости ПЖ	1 (0,6%)	0 (0,0%)	>0,9999
Митральная регургитация	65 (38,0%)	10 (58,8%)	0,1203
Аортальная регургитация	1 (0,6%)	0 (0,0%)	>0,9999
Трикуспидальная регургитация	3 (1,8%)	0 (0,0%)	>0,9999

Таблица 4.53 - Распределение пациентов по частоте различных вариантов поражения сердца в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами, число детей, абс. (%)

Поражение сердца	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением, n = 171	Подгруппа 4В + 4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17	p
Некоронарные изменения			
Выявлены	58 (33,9%)	13 (76,5)	0,0010
Не выявлены	113 (66,1%)	4 (23,5%)	
Миокардит			
Миокардит	37 (21,6%)	10 (58,8%)	0,0019
Вальвулит	40 (23,4%)	9 (52,9%)	0,0167
Перикардит	9 (5,3%)	9 (52,9%)	<0,0001

Поражение ствола ЛКА и ПКА наблюдалось статистически значимо чаще в подгруппе детей с неблагоприятными исходами ($p < 0,0001$) (таблица 4.54).

Таблица 4.54 - Распределение пациентов по частоте поражения различных КА в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами, число детей, абс. (%)

Локализация поражения коронарных артерий	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n = 171	Подгруппа 4В + 4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17	p
Левая коронарная артерия (ствол)	28 (37,3%)	15 (88,2%)	<0,0001
Правая коронарная артерия	15 (20,0%)	10 (58,9%)	0,0007
Передняя нисходящая коронарная артерия	2 (3,6%)	0 (0,0%)	>0,9999
Огибающая ветвь левой коронарной артерии	3 (4,1%)	3 (17,6%)	0,0575

При неблагоприятном исходе значительно чаще выявляются как коронарные, так и некоронарные изменения, однако, при этом следует учитывать, что не у всех детей некоронарные изменения диагностируются в острый период БК клиничко-лабораторными и инструментальными методами, но могут быть находкой уже при морфологических исследованиях в случаях летального исхода. Так в группе детей с летальным исходом, по данным инструментального обследования, некоронарные изменения были отмечены только у 3 детей из 5 (см параграф 3.5).

Васкулиты периферических артерий развивались только у детей с неблагоприятным исходом, т.е. только у детей с АКА ($p = 0,0085$).

Тромбозы чаще наблюдались у детей с неблагоприятным исходом: тромбозы гигантских коронарных аневризм, острые коронарные тромбозы развивались у детей с летальными исходами ($p < 0,0001$). Также у пациентов с неблагоприятным исходом статистически значимо чаще встречались тромбы полостей сердца. В то

же время частота тромбозов периферических вен и сосудов головного мозга в обеих группах не различалась ($p = 0,3029$ и $p = 0,1731$ соответственно) (таблица 4.55).

Таблица 4.55 - Распределение пациентов по частоте тромбоза различной локализации в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами, число детей, абс. (%)

Наличие и локализация тромбоза	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением, n = 171)	Подгруппа 4В + 4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17	p
Тромбоз любой локализации	6 (3,5%)	11 (64,7%)	<0,0001
Тромбоз коронарных артерий	0 (0,0%)	8 (47,1)	<0,0001
Тромбоз полостей сердца	2 (1,2%)	5 (29,4%)	<0,0001
Тромбоз периферических вен	3 (1,8%)	1 (6,3%)	0,3029
Тромбоз мозговых артерий	1 (0,6%)	1 (5,9%)	0,1731

Между двумя сравниваемыми подгруппами не было выявлено статистически значимых различий в сроках введения ИГВВ от начала болезни ($p = 0,1647$). В обеих подгруппах терапия ИГВВ была инициирована на 8-9-й день от дебюта заболевания (таблица 4.56).

Таблица 4.56 - Сроки введения ИГВВ от начала заболевания в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами

Показатель	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением, n = 171)			Подгруппа 4В + 4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
Срок ВВИГ от начала болезни, дни	8,0 [6,0-10,0]	4,0	26,0	9,0 [6,0-16,0]	5,0	42,0	0,1647

У пациентов с неблагоприятным исходом статистически значимо чаще по сравнению с группой пациентов с благоприятными исходами проводилась терапия ГИБП ($p=0,0002$) (таблица 4.57), что связано с более частым развитием резистентности к ИГВВ у пациентов, у которых впоследствии наблюдались неблагоприятные исходы (таблица 4.57).

Также в подгруппах были выявлены статистически значимые различия по частоте применения антикоагулянтной терапии – низкомолекулярного гепарина (далтепарина натрия) и нефракционированного гепарина. В группе с неблагоприятными исходами терапия низкомолекулярным гепарином, тромболизис препаратом Алтеплаза проводились достоверно чаще ($p=0,0001$ и $p=0,0024$ соответственно). Оральные антикоагулянты применялись только в группе с неблагоприятным исходом, разница также была статистически значима ($p=0,0001$) (таблица 4.57).

Таблица 4.57 - Распределение пациентов по частоте применения других препаратов в подгруппах детей с благоприятными и неблагоприятными исходами, число детей, абс. (%)

Препарат	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n = 171	Подгруппа 4В + 4С (дети с неблагоприятным исходом), n = 17	p
ГИБП	1 (0,6%)	4 (23,5%)	0,0002
Гепарин	33 (19,2%)	8 (47,1%)	0,0097
Далтепарин	8 (4,7%)	6 (35,3%)	0,0001
Варфарин	0 (0,0%)	4 (23,6%)	<0,0001
Алтеплаза	1 (0,6%)	3 (17,6%)	0,0024

Для выявления факторов развития неблагоприятного исхода проводился анализ взаимосвязей между различными факторами и наступлением неблагоприятного исхода. Взаимосвязи между бинарными факторами (есть/нет) и наступлением неблагоприятного исхода анализировались методом однофакторного логистического регрессионного анализа. Взаимосвязи между непрерывными количественными факторами (возраст, сроки госпитализации, сроки введения ИГВВ, лабораторные параметры) анализировались с использованием ROC-анализа.

Достоверных связей между неблагоприятным исходом и представленными клинико-anamнестическими данными выявлено не было, за исключением сезона развития БК: была выявлена почти в 4 раза большая вероятность неблагоприятного исхода при развитии БК осенью (ОШ – 3,861, 95% ДИ: 1,383-10,783, $p=0,001$) с общей прогностической ценностью 78,25% (чувствительность 47,1%, специфичность 81,3%), причем в 4,5 раза чаще у детей с дебютом БК в октябре (ОШ - 4,476 95% ДИ: 1.249-16,038, $p=0,021$) с общей прогностической ценностью 87,2%, с низкой чувствительностью (23,5%) при высокой специфичности (93,6%). Отмеченная разница по частоте развития склерита (реже у детей с неблагоприятным исходом) показала низкую общую прогностическую ценность данного признака (14,6%). Статистически значимых связей между другими представленными клинико-anamнестическими признаками и неблагоприятным исходом выявлено не было (таблица 4.58).

Таблица 4.58 - Анализ клинико-anamнестических предикторов неблагоприятного исхода

Предикторы неблагоприятного исхода	ОШ (95% ДИ)	p	Чувствительность	Специфичность	Общая прогностическая ценность
Женский пол	1,120 (0,394-3,184)	0,831	35,3%	67,3%	64,4%
Месяц заболевания – январь	1,939 (0,393-9,576)	0,416	11,8%	93,6%	86,2%
Месяц заболевания – февраль	2,400 (0,475-12,139)	0,290	11,8%	94,7%	87,2%
Месяц заболевания – март	0,817 (0,176-3,799)	0,796	11,8%	86,0%	79,3%
Месяц заболевания – июнь	0,402 (0,051-3,179)	0,388	5,9%	86,5%	79,3%
Месяц заболевания – октябрь	4,476 (1,249-16,038)	0,021	23,5%	93,6%	87,2%

Продолжение таблицы 4.58

Месяц заболевания – ноябрь	1,208 (0,254-5,737)	0,812	11,8%	90,1%	83,0%
Сезон заболевания – зима	1,882 (0,618-5,730)	0,266	29,4%	81,9%	77,1%
Сезон заболевания – весна	0,207 (0,046-0,934)	0,040	11,8%	60,8%	56,4%
Сезон заболевания – лето	0,423 (0,093-1,926)	0,266	11,8%	76,0%	70,2%
Сезон заболевания – осень	3,861 (1,383-10,783)	0,010	47,1%	81,3%	78,25
Дебют заболевания – респираторный синдром	1,203 (0,399-3,630)	0,743	57,1%	47,4%	48,25
Дебют заболевания – гастроэнтерологичес кий синдром	0,555 (0,069-4,483)	0,580	7,1%	87,8%	81,2%
Дебют заболевания – синдром Кавасаки	1,363 (0,281-6,612)	0,701	14,3%	89,1%	82,9%
Полная форма заболевания	0,597 (0,208-1,712)	0,337	64,7%	24,6%	28,2%
Поражение глаз	0,248 (0,068-0,904)	0,035	69,2%	9,9%	14,6%
Поражение слизистых оболочек полости рта	0,757 (0,197-2,903)	0,684	78,6%	17,1%	22,3%
Лимфаденопатия	1,434 (0,422-4,872)	0,563	69,2%	38,9%	41,4%
Отеки стоп и кистей	0,800 (0,249-2,572)	0,708	61,5%	33,3%	35,6%
Шелушение кожи	1,397 (0,410-4,758)	0,593	69,2%	38,3%	40,9%
Суставной синдром	2,528 (0,630-10,145)	0,191	44,4%	76,0%	73,5%

Из лабораторных показателей в качестве факторов неблагоприятного исхода БК может рассматриваться повышение КФК-МВ (ОШ - 10,500, 95% ДИ: 1,014-108,775, $p=0,049$), с общей прогностической ценностью 84,2 %, но с низкой чувствительностью 8,3% и специфичностью 92,6% (таблица 4.59).

Таблица 4.59 - Анализ лабораторных предикторов неблагоприятного исхода

Предикторы неблагоприятного исхода	ОШ (95% ДИ)	p	Чувствительность	Специфичность	Общая прогностическая ценность
Лейкоцитоз	1,948 (0,585-6,484)	0,277	71,4%	43,8%	46,1%
Тромбоцитоз при поступлении	1,429 (0,432-4,728)	0,559	41,7%	66,7%	64,8%
Повышение уровня тромбоцитов выше $650 \times 10^9/\text{л}$ при поступлении	1,720 (0,344-8,601)	0,509	16,7%	89,6%	84,0%
Тромбоцитоз в динамике,	2,992 (0,376-23,798)	0,300	92,9%	18,7%	24,9%
Повышение уровня тромбоцитов выше $650 \times 10^9/\text{л}$ в динамике	2,471 (0,788-7,754)	0,121	64,3%	57,9%	58,4%
Анемия	2,746 (0,825-9,149)	0,100	71,4%	52,3%	54,0%
Гипоальбуминемия	2,000 (0,574-6,965)	0,276	66,7%	50,0%	51,4%
Повышение АЛТ	2,000 (0,469-8,521)	0,349	50,0%	66,7%	65,4%
Повышение АСТ	2,800 (0,651-12,047)	0,167	50,0%	73,7%	71,8%
Повышение КФК-МВ	10,500 (1,014-108,755)	0,049	8,3%	92,6%	84,2%

Продолжение таблицы 4.59

Повышение уровня ферритина	2,000 (0,207-19,307)	0,549	80,0%	33,3%	37,5%
Повышение МНО	0,597 (0,069-5,179)	0,640	12,5%	80,7%	75,0%
Повышение фибриногена	0,755 (0,169-3,375)	0,713	62,5%	31,2%	33,7%
Повышение D-димера	2,488 (0,278-22,256)	0,415	85,7%	29,3%	35,4%
Лейкоцитурия	3,933 (0,873-17,731)	0,075	62,5%	70,2%	69,6%
Протеинурия	3,141 (0,638-15,450)	0,159	42,9%	80,7%	77,8%

Сочетание поражения КА и некоронарного поражения сердца в острый период БК повышало 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%).

Из некоронарных изменений в остром периоде БК факторами риска явились 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%), перикардит 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%), вальвулит (ОШ –3,684, 95% ДИ: 1,334-10,177, $p=0,012$) с общей прогностической ценностью 74,5% (чувствительность 52,9%, специфичность 76,6%).

Полученные нами результаты показывают, что наличие любого поражения коронарных артерий в острый период БК ($p<0,001$, 95% ДИ: 3-44, чувствительность 82,4%, специфичность 72,5%) свидетельствует о высоком риске развития неблагоприятного исхода заболевания. Согласно нашим данным, малые АКА не

были прогностически неблагоприятными, в то время как АКА средних размеров являлись фактором риска неблагоприятного исхода (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 развитием неблагоприятного исхода (таблица 4.61).

Таблица 4.60 - Анализ кардиальных предикторов неблагоприятного исхода

Предиктор неблагоприятного исхода	OR (95% ДИ)	p	Чувствительность	Специфичность	Общая прогностическая ценность
Наличие любых изменений со стороны сердца	18,633 (2,417-143,662)	0,005	94,1%	53,8%	57,4%
Увеличение КДР	6,417 (2,227-18,485)	0,001	64,7%	77,8%	76,6%
Снижение ФВ ЛЖ	1,939 (0,393-9,576)	0,416	11,8%	93,6%	86,2%
Поражение КА	12,312 (3,385-44,788)	$<0,001$	82,4%	72,5%	73,4%
Наличие коронарита	7,964 (2,741-23,133)	$<0,001$	64,7%	81,3%	79,8%
Наличие АКА (любого размера)	17,333 (5,254-57,185)	$<0,001$	76,5%	84,2%	83,5%
Наличие малых АКА	1,251 (0,335-4,671)	0,739	17,6%	85,4%	79,3%
Наличие АКА среднего размера	134,400 (28,625 - 631,030)	$<0,001$	70,6%	98,2%	95,7%
Наличие митральной регургитации	2,330 (0,845-6,422)	0,102	58,8%	62,0%	61,7%

Продолжение таблицы 4.60

Увеличение полости левого предсердия	2,450 (0,874-6,869)	0,088	41,2%	77,8%	74,5%
Синусовая тахикардия	5,885 (0,583-59,399)	0,133	75,0%	66,2%	66,7%
Синусовая аритмия	1,378 (0,134-14,194)	0,788	25,0%	80,5%	77,8%
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	2,233 (0,211-23,622)	0,504	25,0%	87,0%	84,0%
Тромбоз любой локализации	50,417 (13,938-182,365)	<0,001	64,7%	96,5%	93,6%
Поражение ПКА	8,000 (2,377-26,922)	0,001	66,7%	80,0%	77,8%
Некоронарные изменения	6,332 (1,976-20,290)	0,002	76,5%	66,1%	67,0%
Развитие миокардита	5,174 (1,843-14,524)	0,002	58,8%	78,4%	76,6%
Развитие вальвулита	3,684 (1,334-10,177)	0,012	52,9%	76,6%	74,5%
Развитие перикардита	20,250 (6,316-64,929)	<0,001	52,9%	94,7%	91,0%

Уровни proANP и NT-ProBNP были статистически значимо выше у пациентов с неблагоприятными исходами по сравнению с пациентами с выздоровлением ($p = 0,000063$ и $p=0,0088$, соответственно, таблица 4.62).

Таблица 4.61 - Анализ уровней NT-proBNP и proANP у пациентов с БК

Показатель	Подгруппа 4А (дети с выздоровлением), n = 171			Подгруппы 4В + 4С (дети с неблагоприятными исходами), n = 17			p
	Median [ИКР]	Min	Max	Median [ИКР]	Min	Max	
ProANP	0,44 [0,11- 1,01]	0,01	12,20	1,89 [1,12- 2,78]	0,31	3,01	0,0063
NT- proBNP, пг/мл	522,0 [342,0- 887,0]	250,5	1788,0	1067,0 [777,00- 1263,5]	369,2	1534,0	0,0088

ROC-анализ для уровня NT-ProBNP в острой фазе БК у пациентов с неблагоприятным исходом показал площадь под кривой (AUC) - $0,794 \pm 0,088$ ($p < 0,0011$, 95% ДИ 0,620–0,967) (рисунок 11). Когда пороговый уровень NT-proBNP был установлен на уровне 984 пг/мл, чувствительность и специфичность диагностики БК были 75% и 84,8% соответственно, с прогностической ценностью 82,7%. Таким образом, повышение NT-proBNP выше 984 пг/мл в острый период БК до введения ИГВВ является фактором риска неблагоприятного исхода (таблицы 4.62, 4.63).

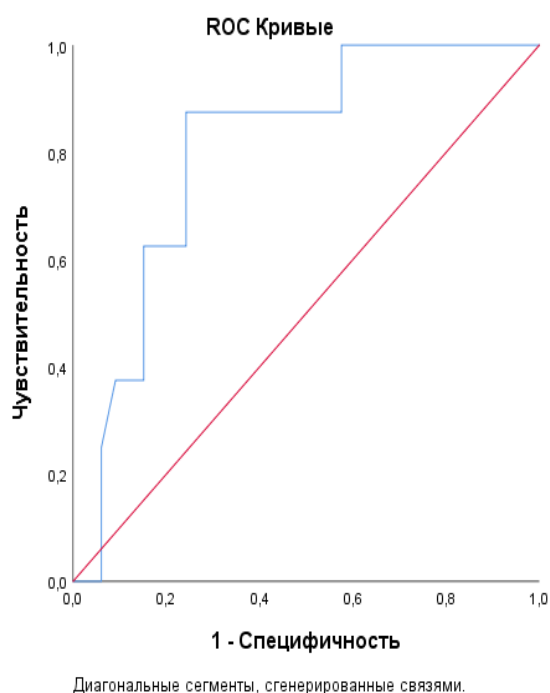


Рисунок 11 - Взаимосвязь уровня NT-proBNP с достижением неблагоприятного исхода

Таблица 4.62 - Взаимосвязь уровня NT-proBNP с наступлением неблагоприятного исхода

AUC	Стандартная ошибка AUC	P	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,805	0,076	0,008	0,656	0,954

Таблица 4.63 - Показатели чувствительности и специфичности различных пороговых значений NT-proBNP для прогнозирования наступления неблагоприятного исхода

Пороговое значение NTproBNP	Чувствительность	1 - Специфичность	Специфичность	Сумма чувствительности и специфичности
249,50	100,0%	100,0%	0,0%	100,0%
257,75	100,0%	97,0%	3,0%	103,0%
266,50	100,0%	93,9%	6,1%	106,1%
277,50	100,0%	90,9%	9,1%	109,1%
293,00	100,0%	84,8%	15,2%	115,2%
307,00	100,0%	81,8%	18,2%	118,2%
319,50	100,0%	78,8%	21,2%	121,2%
333,00	100,0%	75,8%	24,2%	124,2%
348,50	100,0%	69,7%	30,3%	130,3%
362,10	100,0%	66,7%	33,3%	133,3%
381,10	87,5%	66,7%	33,3%	120,8%
402,00	87,5%	63,6%	36,4%	123,9%
416,50	87,5%	60,6%	39,4%	126,9%
427,90	87,5%	57,6%	42,4%	129,9%
436,90	87,5%	54,5%	45,5%	133,0%
481,00	87,5%	51,5%	48,5%	136,0%
527,50	87,5%	48,5%	51,5%	139,0%
548,50	87,5%	45,5%	54,5%	142,0%
619,50	75,0%	45,5%	54,5%	129,5%
697,75	75,0%	42,4%	57,6%	132,6%
722,15	75,0%	39,4%	60,6%	135,6%
746,25	75,0%	36,4%	63,6%	138,6%
774,50	75,0%	33,3%	66,7%	141,7%
784,65	75,0%	30,3%	69,7%	144,7%
838,00	75,0%	27,3%	72,7%	147,7%
923,50	75,0%	24,2%	75,8%	150,8%
968,95	75,0%	21,2%	78,8%	153,8%
977,95	75,0%	18,2%	81,8%	156,8%
984,00*	75,0%	15,2%	84,8%	159,8%

Продолжение таблицы 4.63

1012,00	62,5%	15,2%	84,8%	147,3%
1067,00	50,0%	15,2%	84,8%	134,8%
1156,90	37,5%	12,1%	87,9%	125,4%
1222,90	37,5%	9,1%	90,9%	128,4%
1241,00	37,5%	6,1%	93,9%	131,4%
1253,00	37,5%	3,0%	97,0%	134,5%
1263,50	25,0%	3,0%	97,0%	122,0%
1402,50	12,5%	3,0%	97,0%	109,5%
1661,00	0,0%	3,0%	97,0%	97,0%
1789,00	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%

* пороговое значение, которое обладает наиболее высокими показателями чувствительности и специфичности

По результатам логистического регрессионного анализа наиболее значимым лабораторным параметром для прогнозирования неблагоприятного исхода был уровень NT-proBNP выше 984 пг/мл ($p < 0,003$, 95% ДИ 2,610–108,118), с чувствительностью 75%, специфичностью 84,8% и общей прогностической ценностью 82,9% (таблица 4.64).

Таблица 4.64 - Результаты апостериорного логистического регрессионного анализа для порогового значения, обладающего наиболее высокими показателями чувствительности и специфичности

Предиктор неблагоприятного исхода	ОШ (95% ДИ)	p	Чувствительность	Специфичность	Общая прогностическая ценность
NT-proBNP выше 984 пг/мл	16,800 (2,610-108,118)	0,003	75,0%	84,8%	82,9%

ROC-анализ для уровня proANP в острой фазе БК у пациентов с неблагоприятным исходом показал AUC - $0,805 \pm 0,076$ ($p < 0,008$, 95% ДИ 0,656–0,954, рисунок 12, таблица 4.65). При пороговом уровне proANP (1,015 пг/мл) чувствительность и специфичность достигали 87,5% и 75,8% соответственно (таблица 4.66).

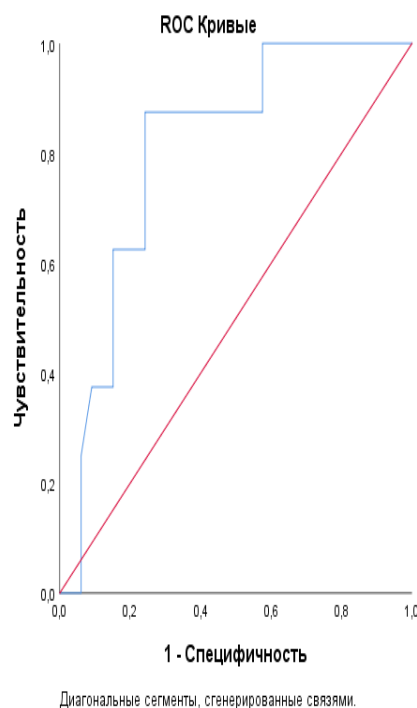


Рисунок 12 - Взаимосвязь уровня proANP с наступлением неблагоприятного исхода

Таблица 4.65 - Взаимосвязь уровня proANP с достижением неблагоприятного исхода

AUC	Стандартная ошибка AUC	P	95% ДИ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,805	0,076	0,008	0,656	0,954

Таблица 4.66 - Показатели чувствительности и специфичности различных пороговых значений proANP для прогнозирования наступления неблагоприятного исхода

Пороговое значение proANP	Чувствительность	1 - Специфичность	Специфичность	Сумма чувствительности и специфичности
0,015	100,0%	100,0%	0,0%	100,0%
0,035	100,0%	93,9%	6,1%	106,1%
0,060	100,0%	84,8%	15,2%	115,2%
0,090	100,0%	78,8%	21,2%	121,2%
0,115	100,0%	75,8%	24,2%	124,2%
0,135	100,0%	72,7%	27,3%	127,3%
0,180	100,0%	69,7%	30,3%	130,3%

Продолжение таблицы 4.66

0,290	100,0%	60,6%	39,4%	139,4%
0,325	100,0%	57,6%	42,4%	142,4%
0,345	87,5%	57,6%	42,4%	129,9%
0,395	87,5%	54,5%	45,5%	133,0%
0,445	87,5%	51,5%	48,5%	136,0%
0,460	87,5%	48,5%	51,5%	139,0%
0,475	87,5%	45,5%	54,5%	142,0%
0,550	87,5%	42,4%	57,6%	145,1%
0,705	87,5%	39,4%	60,6%	148,1%
0,840	87,5%	36,4%	63,6%	151,1%
0,900	87,5%	33,3%	66,7%	154,2%
0,960	87,5%	30,3%	69,7%	157,2%
0,990	87,5%	27,3%	72,7%	160,2%
1,015*	87,5%	24,2%	75,8%	163,3%
1,115	75,0%	24,2%	75,8%	150,8%
1,220	62,5%	24,2%	75,8%	138,3%
1,250	62,5%	21,2%	78,8%	141,3%
1,415	62,5%	18,2%	81,8%	144,3%
1,670	62,5%	15,2%	84,8%	147,3%
1,885	50,0%	15,2%	84,8%	134,8%
2,005	37,5%	15,2%	84,8%	122,3%
2,175	37,5%	12,1%	87,9%	125,4%
2,450	37,5%	9,1%	90,9%	128,4%
2,780	25,0%	6,1%	93,9%	118,9%
3,000	12,5%	6,1%	93,9%	106,4%
3,395	0,0%	6,1%	93,9%	93,9%
7,990	0,0%	3,0%	97,0%	97,0%
13,200	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%

* пороговое значение, которое обладает наиболее высокими показателями чувствительности и специфичности

По результатам логистического регрессионного анализа наиболее значимым лабораторным параметром для прогнозирования неблагоприятного исхода был уровень proANP выше 1,015 пг/мл ($p < 0,007$, 95% ДИ 2,325–205,776), с чувствительностью 87,5%, специфичностью 75,8% и общей прогностической ценностью 78,0% (таблица 4.67).

Таблица 4.67 - Результаты апостериорного логистического регрессионного анализа для порогового значения, обладающего наиболее высокими показателями чувствительности и специфичности

Предиктор неблагоприятного исхода	ОШ (95% ДИ)	p	Чувствительность	Специфичность	Общая прогностическая ценность
ProANP выше 1,015 пг/мл	21,875 (2,325-205,776)	0,007	87,5%	75,8%	78,0%

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ (ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ИЛИ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИММУНОГЛОБУЛИНУ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ) НА ЧАСТОТУ И СТРУКТУРУ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ

С целью выявления влияния резистентности к первой дозе ИГВВ на частоту и структуры поражения ССС, а также исходы заболевания проведен сравнительный анализ между подгруппами пациентов с резистентностью к первой дозе ИГВВ (подгруппа 5R, n = 30) и с ответом на первое введение ИГВВ (подгруппа 5S, n = 158), 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.

В группе детей, не ответивших на первую дозу ИГВВ, по данным ЭхоКГ, статистически значимо чаще ($p < 0,0001$) отмечается поражение ССС, в том числе поражение КА ($p < 0,0001$) в виде коронарита и развития средних ($p = 0,0177$) и гигантских АКА ($p = 0,0236$). Вместе с тем статистически значимо чаще ($p = 0,0061$) у пациентов второй подгруппы отмечено поражение ствола ЛКА (таблицы 5.1 - 5.3).

Таблица 5.1 - Распределение пациентов по наличию изменений со стороны сердца в зависимости от ответа на первое внутривенное введение иммуноглобулина, число детей, абс. (%)

Изменения со стороны сердца	Подгруппа 5R (дети с резистентностью к первой дозе ИГВВ), n = 30	Подгруппа 5S (дети с хорошим ответом на первую дозу ИГВВ), n = 158	p
Выявлены	28 (93,3%)	67 (42,4%)	<0,0001
Не выявлены	2 (6,7%)	91 (57,6%)	

Таблица 5.2 - Структура изменений со стороны сердца по данным эхокардиографии в зависимости от ответа на первое внутривенное введение иммуноглобулина, число детей, абс. (%)

Изменения со стороны сердца	Подгруппа 5R (дети с резистентностью к первой дозе ИГВВ), n = 30	Подгруппа 5S (дети с хорошим ответом на первую дозу ИГВВ), n = 158	p
Поражение КА	21 (70,0%)	40 (25,3%)	<0,0001
Коронарит	16 (53,3%)	27 (17,1%)	<0,0001
АКА малые	8 (26,7%)	20 (12,7%)	0,0880
АКА средние	6 (20,0%)	9 (5,7)	0,0177
АКА большие	4 (13,3%)	4 (2,5)	0,0236
Увеличение КДР ЛЖ	14 (46,7%)	35 (22,2)	0,0050
Снижение ФВ ЛЖ	6 (20,0%)	7 (4,4)	0,0077
Сепарация листков перикарда	5 (16,7%)	14 (8,9%)	0,1946
Изменения створок митрального клапана	3 (10,0%)	5 (3,2%)	0,1175
Увеличение полости ЛП	16 (53,3%)	29 (18,4%)	<0,0001
Митральная регургитация	14 (46,7%)	61 (38,6%)	0,4086
Аортальная регургитация	1 (3,3%)	0 (0,0%)	0,1596

Таблица 5.3 - Распределение пациентов по частоте поражения различных КА в зависимости от ответа на первое внутривенное введение иммуноглобулина, число детей, абс. (%)

Локализация поражения коронарных артерий	Подгруппа 5R (дети с резистентностью к первой дозе ИГВВ), n = 30	Подгруппа 5S (дети с хорошим ответом на первую дозу ИГВВ), n = 158	p
Левая коронарная артерия, ствол	19 (70,4%)	24 (38,1%)	0,0061

Продолжение таблицы 5.3

Правая коронарная артерия	10 (37,0%)	15 (23,8%)	0,1992
Передняя нисходящая коронарная артерия	0 (0,0%)	2 (4,3%)	>0,9999
Огибающая ветвь левой коронарной артерии	4 (14,8%)	2 (3,2%)	0,0662

По данным ЭКГ, при сравнении обеих групп особенностей в изменениях электрической активности и проводимости сердца статистически значимых различий выявлено не было.

Статистически значимо чаще у пациентов с резистентностью к первой дозе ИГВВ выявлялись некоронарные изменения, свидетельствующие о развитии миокардита ($p=0,0028$) и вальвулита ($p=0,0188$). С течением вальвулита, по-видимому, связано и увеличение полости ЛП у пациентов данной группы ($p < 0,0001$) (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 - Распределение пациентов по частоте выявления некоронарных изменений, миокардита, вальвулита, васкулита периферических артерий в зависимости от ответа на первое внутривенное введение иммуноглобулина, число детей, абс. (%)

Изменения ССС	Подгруппа 5R (дети с резистентностью к первой дозе ИГВВ), n = 30	Подгруппа 5S (дети с хорошим ответом на первую дозу ИГВВ), n = 158	p
Некоронарные изменения			
Выявлены	20 (66,7%)	51 (32,3%)	0,0003
Миокардит			
Выявлен	14 (46,7%)	33 (20,9)	0,0028
Вальвулит			
Выявлен	13 (43,3%)	36 (22,8%)	0,0188
Перикардит			
Выявлен	5 (16,7%)	13 (8,2%)	0,1734
Васкулит периферических артерий			
Выявлен	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0,0306

Тромбозы любой локализации отмечались статистически значимо чаще в группе пациентов с резистентностью к первой дозе ИГВВ ($p = 0,0082$), из них статистически значимые различия отмечены среди тромбозов полостей сердца ($p = 0,0133$) и периферических вен ($p = 0,0135$). Частота тромбозов КА значимо не различалась в обеих группах (таблица 5.5). Это может быть связано с тем, что тромбозы КА развивались у 5 из 8 детей в острый и подострый периоды БК сразу после первого введения ИГВВ с развитием летального исхода. В связи с этим исключить резистентность к ИГВВ не представлялось возможным.

Анализ частоты формирования отдаленных АКА выявил неблагоприятный прогноз у детей с резистентностью к первой дозе ИГВВ: отдаленные АКА наблюдались у детей в этой подгруппе в 5 раз чаще ($p = 0,0047$) (таблица 5.6).

Таблица 5.5 - Распределение пациентов по частоте развития тромбозов различной локализации в зависимости от ответа на первое внутривенное введение иммуноглобулина, число детей, абс. (%)

Наличие и локализация тромбоза	Подгруппа 5R (дети с резистентностью к первой дозе ИГВВ), n = 30	Подгруппа 5S (дети с хорошим ответом на первую дозу ИГВВ), n = 158	p
Тромбоз любой локализации	7 (23,3%)	10 (6,3%)	0,0082
Тромбоз коронарных артерий	3 (10,0%)	5 (3,2%)	0,1175
Тромбоз полостей сердца	4 (13,3%)	3 (1,9%)	0,0133
Тромбоз периферических вен	3 (10,0%)	1 (0,6%)	0,0135
Тромбоз мозговых артерий	0 (0,0%)	2	>0,9999

Таблица 5.6 - Распределение пациентов по исходам в зависимости от ответа на первое внутривенное введение иммуноглобулина, число детей, абс. (%)

Исход	Подгруппа 5R (дети с резистентностью к первой дозе ИГВВ), n = 30	Подгруппа 5S (дети с хорошим ответом на первую дозу ИГВВ), n = 158	p
Полное выздоровление	24 (80,0%)	147 (3,0%)	0,0343
Отдаленные аневризмы	6 (20,0%)	6 (3,8)	0,0047
Летальный исход	0 (0,0%)	5 (3,2%)	>0,9999

Проведенный регрессионный анализ также выявил статистически значимые ассоциации между резистентностью к первой дозе ИГВВ и риском развития у пациентов с БК любых изменений со стороны сердца, в том числе АКА в острый период и отдаленных АКА, некоронарных изменений (миокардит, вальвулит), тромбозов любой локализации.

Пациенты из первой подгруппы имели более высокий риск развития поражения ССС (95% ДИ: 4,3 – 83,4, $p=0,0001$) с чувствительностью 30,4% и специфичностью 94,8%. Вероятность развития благоприятного исхода у таких пациентов была в 3 раза реже. Обнаружен риск развития отдаленных стойких аневризм у пациентов с резистентностью к первой дозе ИГВВ с чувствительностью 46,2% и специфичностью 87,4%, а также с высокой прогностической ценностью 84,6% (таблица 5.7).

Таблица 5.7 - Чувствительность, специфичность и прогностическая ценность выявления поражения сердца у подгрупп пациентов с и без резистентности к первой дозе ИГВВ

Зависимая переменная	ОШ (95% ДИ)	p	Чувствительность	Специфичность	Общая прогностическая ценность
Наличие любых изменений со стороны сердца	19,015 (4,335-83,412)	0,0001	30,4%	94,8%	63,3%

Продолжение таблицы 5.7

Увеличение КДР ЛЖ	3,075 (1,361-6,946)	0,0072	28,6%	88,5%	72,9%
Снижение ФВ ЛЖ	5,393 (1,657-17,551)	0,0054	46,2%	86,3%	83,5%
Поражение коронарных артерий	6,883 (2,898-16,347)	<0,0001	34,4%	92,9%	73,9%
Наличие коронарита	5,545 (2,409-12,764)	<0,0001	37,2%	90,3%	78,2%
Наличие аневризм коронарных артерий (любого размера)	4,442 (1,924-10,258)	0,0006	35,0%	89,2%	77,7%
Наличие малых аневризм коронарных артерий	2,509 (0,979-6,432)	0,0554	28,6%	86,3%	77,7%
Наличие аневризм коронарных артерий среднего размера	4,139 (1,341-12,770)	0,0138	46,2%	85,1%	82,4%
Наличие сепарации листков перикарда	2,057 (0,676-6,262)	0,2027	26,3%	85,2%	79,3%
Наличие митральной регургитации	1,391 (0,631-3,068)	0,4109	18,9%	85,1%	59,0%
Увеличение полости левого предсердия	5,084 (2,221-11,636)	0,0001	35,6%	90,2%	77,1%
Синусовая тахикардия	1,600 (0,541-4,729)	0,3906	27,6%	80,8%	61,7%

Продолжение таблицы 5.7

Синусовая аритмия	2,286 (0,457-11,436)	0,3099	12,5%	75,4%	63,0%
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	1,375 (0,317-5,962)	0,6669	27,3%	78,6%	71,6%
Тромбоз любой локализации	4,504 (1,548-13,106)	0,0060	46,7%	85,5%	82,4%
Поражение левой коронарной артерии	3,859 (1,443-10,320)	0,0077	44,2%	83,0%	64,4%
Поражение правой коронарной артерии	1,882 (0,702-5,047)	0,2059	40,0%	73,8%	64,4%
Некоронарные изменения	4,196 (1,821-9,667)	0,0009	28,2%	91,5%	67,65
Развитие миокардита	3,314 (1,462-7,516)	0,0043	29,8%	88,7%	73,9%
Развитие вальвулита	2,592 (1,144-5,869)	0,0227	26,5%	87,8%	71,8%
Развитие перикардита	2,231 (0,726-6,855)	0,1602	27,8%	85,3%	79,8%
Формирование отдаленных аневризм	6,333 (1,872-21,422)	0,0032	46,2%	87,4%	84,6%
Полное выздоровление	0,299 (0,100-0,891)	0,0305	14,1%	61,1%	18,6%

У резистентных к первой дозе ИГВВ детей статистически значимо чаще отмечались как коронарные, так и некоронарные поражения сердца в острый период, а также неблагоприятный исход с развитием отдаленных аневризм.

Судить о развитии летальных исходов в зависимости от резистентности к первой дозе ИГВВ не представляется возможным в связи с наступлением летальных исходов как раз в период первого введения ВВИГ.

ГЛАВА 6. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ И АНЕВРИЗМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ДАННОМ ЗАБОЛЕВАНИИ

6.1. Ассоциация полиморфизмов генов интерлейкина-6, сосудистого эндотелиального фактора роста А, CD14, С-реактивного белка, β-полипептидной цепи фибриногена с развитием болезни Kawasaki

У пациентов с БК проведена оценка частот аллелей и генотипов по полиморфизмам пяти генов, кодирующих белки, участвующие в патогенезе заболевания. Полученные данные соотнесены с соответствующими параметрами среди детей группы контроля.

При сравнении пациентов с БК и контрольной группы статистически значимое различие выявлено по трем генным полиморфизмам: *CD14 -159 C>T*, *CRP 3872 C>T*, *FGB -455 G>A*. Полученные данные представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 - 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>						
С	0,71	0,58	0,1442	1,22	(0,93 - 1,59)	0,1442
Т	0,29	0,42		0,70	(0,43 - 1,14)	0,1442
СС	0,49	0,47		1,04	(0,61 - 1,76)	0,9030
СТ	0,45	0,23		1,94	(0,91 - 4,12)	0,0728

Продолжение таблицы 6.1

ТТ	0,06	0,30		0,22	(0,05 - 0,91)	0,0168
<i>CD14 -159 C>T</i>						
С	0,65	0,55	0,3102	1,17	(0,86 - 1,57)	0,3102
Т	0,35	0,45		0,79	(0,51 - 1,24)	0,3102
СС	0,39	0,11	0,0059	3,61	(1,14 - 11,49)	0,0057
СТ	0,52	0,89		0,58	(0,4 - 0,83)	0,0017
ТТ	0,09	0,00		> 10	-	0,0911
<i>FGB -455 G>A</i>						
А	0,18	0,30	0,1118	0,59	(0,31 - 1,15)	0,1118
Г	0,82	0,70		1,18	(0,96 - 1,44)	0,1118
АА	0,03	0,00	0,0400	> 10	-	0,2820
АГ	0,29	0,60		0,48	(0,26 - 0,9)	0,0149
ГГ	0,68	0,40		1,69	(1,03 - 2,8)	0,0297

Распределение генотипов по полиморфизму *-159 C>T* гена *CD14* значительно отличается у детей с БК от контрольной группы ($p = 0,0059$). Гомозиготный генотип *СС* встречается чаще у детей с БК, чем у группы контроля (ОР – 3,61, 95% ДИ: 1,14 – 11,49; $p = 0,0057$), что можно расценить как повышение риска развития БК в 3,6 раза при наличии данного генотипа. Гетерозиготность по указанному полиморфизму снижает риск развития БК (ОР 0,58, 95% ДИ: 0,4 – 0,83, $p=0,0017$).

Комбинация генотипических вариантов полиморфизма *3872 C>T* гена *СРВ* значительно отличается у детей с БК от контрольной группы ($p=0,0332$). Генотип *СТ* встречается в два раза чаще у детей с БК, но не достигает статистической значимости ($p=0,0728$). Частота гомозигот *ТТ* среди пациентов с БК значимо ниже, чем в группе контроля (ОР 0,22, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,05–0,91, $p=0,0168$). На основании полученных результатов можно предположить, что

наличие генотипа *TT* по полиморфизму 3872 *C>T* гена *СРБ* связано со снижением риска развития БК.

Распределение генотипов по полиморфизму *-455 G>A* гена *FGB* также значительно отличается у детей с БК от контрольной группы ($p=0,0400$). Гомозиготный генотип *GG* преобладает у пациентов с БК по отношению к группе контроля (ОР - 1,69, 95% ДИ: 1,03 – 2,8; $p=0,0297$), гетерозиготный генотип *GA* значимо реже регистрировался у детей с БК (ОР - 0,48, 95% ДИ: 0,26 – 0,9 $p=0,0149$) и, следовательно, наличие генотипа *GA* снижает риск развития БК. Таким образом, гомозиготный генотип *GG* по исследуемому полиморфизму гена *FGB* в 1,5 раза увеличивает риск развития БК, а гетерозиготность по данному полиморфному локусу снижает этот риск.

Значимых различий в распределении аллелей и генотипов у пациентов с БК и контрольной группы по полиморфизмам генов *ИЛ-6* ($p=0,6707$) и *VEGF-A* ($p=0,788$) выявлено не было (таблица 6.2).

Таблица 6.2 - Частота аллелей и генотипов по полиморфизмам *-174G>C* гена *ИЛ-6* и *-634 C>G* гена *VEGF-A* в исследованных группах

Полиморфизмы	Частота		Р	Относительный риск (RR)	95% ДИ	Р-уровень рисков
	Основная группа	Контрольная группа				
<i>ИЛ-6 -174G>C</i>						
C	0,44	0,52	0,3694	0,84	(0,58 - 1,23)	0,3694
G	0,56	0,48		1,17	(0,83 - 1,64)	0,3694
CC	0,19	0,27	0,6707	0,73	(0,29 - 1,84)	0,4972
CG	0,48	0,50		0,97	(0,58 - 1,61)	0,8998
GG	0,32	0,23		1,38	(0,61 - 3,16)	0,4370
<i>VEGF-A -634 C>G</i>						
C	0,68	0,72	0,6373	0,95	(0,75 - 1,19)	0,6373

Продолжение таблицы 6.2

G	0,32	0,28		1,14	(0,66 - 1,95)	0,6373
CC	0,10	0,10	0,7878	0,97	(0,21 - 4,42)	0,9671
GC	0,45	0,37		1,23	(0,67 - 2,27)	0,5000
GG	0,45	0,53		0,85	(0,51 - 1,41)	0,5233

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что три из изученных генных полиморфизмов ассоциированы с развитием БК: *CPB 3872 C>T*, *CD14 -159 C>T* и *FGB -455 G>A*. Генотипы *GG* гена *FGB* и *CC* гена *CD14* повышают риск развития БК в 1,7 и 3,6 раза, соответственно. Гетерозиготные генотипы по этим же полиморфным локусам снижают риск развития БК, также как и генотип *TT* по полиморфизму гена *CPB*.

6.2. Ассоциация полиморфизмов генов интерлейкина-6, сосудистого эндотелиального фактора роста А, CD14, С-реактивного белка, β-полипептидной цепи фибриногена с развитием аневризм коронарных артерий при болезни Kawasaki

С целью выявления ассоциаций изученных полиморфизмов с развитием поражений КА проведен анализ распределения генотипов и аллелей среди 10 пациентов с БК с поражением КА и 21 пациента с БК без поражения КА (таблица 6.3). Также проведен сравнительный анализ пациентов с БК и поражением КА и контрольной группы (таблица 6.4). Частоты генотипов и аллелей статистически значимо не различались между группами пациентов с БК с поражением КА и с БК без поражения КА по всем исследованным полиморфизмам.

Таблица 6.3 - Частоты аллелей и генотипов по полиморфизмам генов *СРБ*, *CD14*, *FGB*, *ИЛ-6* и *VEGF-A* в подгруппах пациентов с БК в зависимости от наличия поражения КА

Полиморфизм	Частота		Р	Относительный риск (RR)	95% ДИ	Р-уровень рисков
	Пациенты с поражением КА	Пациенты без поражения КА				
<i>СРБ 3872 C>T</i>						
С	0,80	0,67	0,2796	1,20	(0,88 - 1,63)	0,2796
Т	0,20	0,33		0,60	(0,23 - 1,59)	0,2796
СС	0,60	0,43	0,4841	1,40	(0,69 - 2,84)	0,2588
СТ	0,40	0,48		0,84	(0,35 - 2,03)	0,6903
ТТ	0,00	0,10		0,00	-	0,3130
<i>CD14 -159 C>T</i>						
С	0,70	0,62	0,5334	1,13	(0,78 - 1,64)	0,5334
Т	0,30	0,38		0,79	(0,36 - 1,71)	0,5334
СС	0,50	0,33	0,6462	1,50	(0,63 - 3,57)	0,2418
СТ	0,40	0,57		0,70	(0,3 - 1,63)	0,3719
ТТ	0,10	0,10		1,05	(0,11 - 10,26)	0,9666
<i>FGB-455 G>A</i>						
А	0,15	0,19	0,6965	0,79	(0,23 - 2,66)	0,6965
Г	0,85	0,81		1,05	(0,83 - 1,33)	0,6965

Продолжение таблицы 6.3

AA	0,00	0,05	0,7819	0,00	-	0,4597
GA	0,30	0,29		1,05	(0,33 - 3,36)	0,9347
GG	0,70	0,67		1,05	(0,63 - 1,74)	0,8528
<i>VEGF-A -634 C>G</i>						
G	0,70	0,67	0,7930	1,05	(0,73 - 1,5)	0,7930
C	0,30	0,33		0,90	(0,41 - 1,99)	0,7930
CC	0,10	0,10	0,9207	1,05	(0,11 - 10,26)	0,9623
CG	0,40	0,48		0,84	(0,35 - 2,03)	0,6903
GG	0,50	0,43		1,17	(0,53 - 2,58)	0,7087
<i>IL-6 -174G>C</i>						
C	0,40	0,45	0,6974	0,88	(0,47 - 1,66)	0,6974
G	0,60	0,55		1,10	(0,7 - 1,72)	0,6974
CC	0,20	0,19	0,7819	1,05	(0,23 - 4,81)	0,9411
CG	0,40	0,52		0,76	(0,32 - 1,81)	0,5190
GG	0,40	0,29		1,40	(0,51 - 3,87)	0,5246

При сравнении результатов пациентов с БК с поражением КА и контрольной группы выявлены статистически значимые различия только по полиморфизму *CD14 -159 C>T*. Частота гомозиготного генотипа *CC* была статистически значимо выше в группе детей с БК с поражением КА (ОР – 4,67, 95% ДИ: 1,36 – 16,06, $p =$

0,0001), в то время как гетерозиготный генотип в подгруппе пациентов встречался значительно реже (ОР - 0,45, 95% ДИ: 0,21 – 0,97, $p = 0,0017$). Таким образом, наличие генотипа *CC* по гену *CD14* почти в 5 раз повышает риск поражения КА у детей с БК по сравнению с контрольной группой, в то время как гетерозиготность по данному полиморфному локусу снижает риск развития БК с поражением КА почти в 2 раза.

Таблица 6.4 - Частота аллелей и генотипов по полиморфизмам генов *СРБ*, *CD14*, *FGB*, *ИЛ-6*, *VEGF-A* у пациентов с БК с поражением КА и контрольной группы

Полиморфизм	Частота		P	Относительный риск (RR)	95% ДИ	P-уровень рисков
	Пациенты с поражением КА	Контрольная группа				
СРБ 3872 С>Т						
С	0,80	0,58	0,0809	1,37	(1,01 - 1,86)	0,0809
Т	0,20	0,42		0,48	(0,19 - 1,21)	0,0809
СС	0,60	0,47	0,1337	1,29	(0,68 - 2,42)	0,4283
СТ	0,40	0,23		1,71	(0,63 - 4,65)	0,3067
ТТ	0,00	0,30		0,00	-	0,0491
CD14 -159 С>Т						
С	0,70	0,55	0,2527	1,26	(0,87 - 1,83)	0,2527
Т	0,30	0,45		0,67	(0,32 - 1,39)	0,2527
СС	0,50	0,11	0,0051	4,67	(1,36 - 16,06)	0,0001
СТ	0,40	0,89		0,45	(0,21 - 0,97)	0,0017

Продолжение таблицы 6.4

ТТ	0,10	0,00		> 10	-	0,0899
FGB-455 G>A						
A	0,15	0,30	0,1867	0,50	(0,16 - 1,52)	0,1867
G	0,85	0,70		1,21	(0,95 - 1,56)	0,1867
AA	0,00	0,00	0,2580	-	-	-
GA	0,30	0,60		0,50	(0,19 - 1,35)	0,0999
GG	0,70	0,40		1,75	(0,96 - 3,18)	0,0999
VEGF-A -634 C>G						
G	0,70	0,72	0,8866	0,98	(0,7 - 1,36)	0,8866
C	0,30	0,28		1,06	(0,48 - 2,31)	0,8866
CC	0,10	0,10	0,9811	1,00	(0,12 - 8,56)	1,0000
CG	0,40	0,37		1,09	(0,45 - 2,66)	0,8504
GG	0,50	0,53		0,94	(0,46 - 1,9)	0,8550
ИЛ-6 -174G>C						
C	0,40	0,52	0,3660	0,77	(0,43 - 1,4)	0,3660
G	0,60	0,48		1,24	(0,8 - 1,93)	0,3660
CC	0,20	0,27	0,5919	0,75	(0,19 - 2,96)	0,5962
CG	0,40	0,50		0,80	(0,35 - 1,85)	0,5834
GG	0,40	0,23		1,71	(0,63 - 4,65)	0,3067

Таким образом, выявлена значительная разница распределения частоты генотипов полиморфизмов гена *CD14 C159T*, *CRP C3872T* и *FGB G455A* у пациентов с БК и детьми группы контроля, что позволяет предположить наличие ассоциации данных полиморфизмов с развитием БК. Таким образом установлены молекулярно-генетические предикторы развития БК: генотип *CC* полиморфизма *C159T* гена *CD14*, генотип *GG* полиморфизма *-455 G>A* гена *FGB*. В качестве генетического маркера аневризматических изменений КА у детей с БК можно выделить генотип *CC* полиморфизма *C159T* гена *CD14*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

БК – это самоограничивающийся васкулит, характеризующийся благоприятным прогнозом и редким рецидивированием. Заболевание впервые описано в Японии [26]. В настоящее время БК широко распространена во всем мире [3, 4, 5, 25, 27]. В большинстве регионов отмечается рост заболеваемости [25, 28–34]. Значимость БК заключается в поражении ССС, прежде всего КА. В развитых странах именно БК является основной причиной развития приобретенных заболеваний сердца. В связи с этим изучение характера изменений ССС, факторов риска развития поражения КА, исходов и их прогнозирования является актуальной задачей, которой посвящено настоящее исследование. Следует отметить, что в разных странах в зависимости от этнической принадлежности выявляются особенности в структуре изменений ССС при БК и в факторах риска их развития. В данной работе проводилось исследование детей Московского региона, наблюдавшихся в МДГКБ в остром, подостром периодах и в периоде выздоровления. До настоящего времени БК является диагнозом критериально-клинической оценки, поэтому актуальным является поиск различных предикторов развития данного васкулита и его неблагоприятного прогноза. Общепринятой является мультифакториальная гипотеза развития БК. Большой интерес к генетическим аспектам БК подтверждается большим числом публикаций. Однако в РФ до настоящего времени генетическое исследование не проводилось.

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.

Под нашим наблюдением находилось 188 детей. Подавляющее большинство детей было в возрасте до 5 лет (87,8%), что соответствует литературным данным [2]. 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 среди заболевших БК во всех возрастных группах была больше (67%), чем девочек; соотношение М:Д=2:1, что также согласуется с данными литературы [2].

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).[2]

У большинства детей – у 140 (74,5%) пациентов – отмечалась полная форма БК, неполная форма была диагностирована у 48 (25,5%) пациентов. Заболеваемость неполной формой БК неуклонно растет в течение последних лет, по данным литературы. Уровень ее, зарегистрированный в Японии, составляет от 15% до 36,2% [153], а отчеты из многих медицинских центров Китая указывают на увеличение частоты неполной формы БК до 40% [154, 155].

Частота встречаемости клинических признаков БК, по результатам проведенного нами исследования, практически полностью соответствует данным большинства современных исследований. [156]. Обязательным признаком у всех наблюдаемых детей была фебрильная лихорадка. Наиболее частыми признаками после фебрильной лихорадки являлись экзантема – у 152 (81,3%) детей и поражение глаз - у 145 (77,1%) детей, что соответствует данным литературы, согласно которым поражение глаз встречается практически у 80-85% детей, экзантема – у 80-90% пациентов с БК [157].

Поражение шейных лимфоузлов отмечалось у 100 (53,2%) детей. В 2004 и 2017 годах АНА опубликовала диагностические критерии БК, согласно которой шейная лимфаденопатия встречается у 60,0% – 62,7% пациентов.[158]

У 47 (24,9%) детей диагноз БК был установлен позже 10 дня от момента начала заболевания. Один из факторов поздней диагностики – неспецифичность дебюта, отсутствие в начале заболевания всех характерных для БК изменений, относящихся к диагностическим критериям. Так, более чем у половины детей – у 108 (57,4%) пациентов - заболевание дебютировало с респираторного синдрома, характеризующегося катаральными явлениями, у части детей – с одышки и рентгенологическими изменениями, требовавшими исключения пневмонии. Артрит встречался у 28 (15%) пациентов, что соответствует литературным данным о встречаемости артрита у детей с БК (2,3 – 31%) [156, 159].

У наблюдаемых нами детей с БК отмечались различные изменения гематологических показателей. Анемия I и II степени тяжести выявлялась у 81 (47,9%) ребенка, т.е. несколько реже, чем в имеющихся публикациях, где этот показатель составляет 71,8% [160]. При этом анемия была более выраженная (Hb 97 г/л), чем в литературных источниках (Hb 112-117 г/л). Лейкоцитоз различной степени выраженности был выявлен у половины пациентов – 97 (56,4%) детей, что соответствует данным результатам исследования Hyun Ok Jun и соавт. (2015) [173]. Тромбоцитопения была выявлена у 4 (2,5%) пациентов. Тромбоцитопения на первой неделе БК обнаруживается редко, однако этот показатель расценивается как неблагоприятный фактор развития АКА и острых инфарктов миокарда у детей. Так, по данным К. Niwa с соавт., неблагоприятные сосудистые события развивались у каждого второго ребенка с тромбоцитопенией в дебюте БК [161].

Медиана уровня тромбоцитов на 1 неделе заболевания у наблюдавшихся нами пациентов составила $350 \times 10^9/\text{л}$, что полностью согласуется с результатами исследований, проведенных в других странах (Корея, Америка, Япония). В данных исследованиях сообщалось об уровне тромбоцитов при БК от 312 до $350 \times 10^9/\text{л}$ [2, 162]. Также, в полном соответствии с опубликованными литературными данными, тромбоцитоз отмечался у большинства – 155 (82,2%) – обследованных нами пациентов в динамике на 2-3 неделе болезни [2, 163]. Медиана уровня тромбоцитов ко 2 неделе заболевания составила $607 \times 10^9/\text{л}$, что несколько ниже данных, предоставленных АНА (2017) в среднем $700 \times 10^9/\text{л}$. [2]

Повышение СОЭ отмечалось практически у всех описанных нами больных – у 185 (98,5%) пациентов, максимально до 170 мм/ч, в среднем – 80 мм/час, что соответствует данным литературы (60-90 мм/час и выше) [164].

Повышение уровней печеночных ферментов отмечалось, как правило, кратковременно – в острую фазу болезни, на фоне патогенетической терапии уровень трансаминаз нормализовался. Повышение уровня АЛТ в остром периоде БК отмечалось у 66 (35,2%) детей, АСТ – у 53 (28,2%), что соответствует результатам корейского исследования, проведенного с 2009 по 2013 г., а также исследованию 2018 г., в котором приняли участие 615 пациентов с БК [165].

Гипоальбуминемия наблюдалась у 72 (38,2%) пациентов. В среднем гипоальбуминемия была умеренной и составила 29 г/л. Гипоальбуминемия у детей с БК встречается, по разным данным, в 25-80% случаев и считается, по мнению многих исследователей, характерным маркером поражения КА [166].

Одним из наиболее часто выявляемых маркеров системной воспалительной реакции у пациентов с БК было повышение уровня СРБ, выявленное в 91,3% случаев. Медиана СРБ у наблюдаемых нами детей составила 0,061 г/л. По данным Na Hyun Lee и соавт. (2017), медиана СРБ составила 0,071 г/л [167]. R Samuel и колл. приводят данные об уровне СРБ у детей с БК 0,0085 г/л. У 77 (41,2 %) пациентов отмечалось повышение СРБ в 10 раз; выраженная воспалительная активность в виде повышения СРБ более 20 норм – у 51 (27,2%) детей. По данным R Samuel и соавт. (2016) [168] повышение СРБ в 20 раз было отмечено у 36% пациентов с БК.

У 34 (18%) наблюдаемых нами детей было выявлено повышение уровня ПКТ > 0,5 нг/мл, что может быть отражением высокой воспалительной активности, обусловленной не воздействием бактериальных токсинов, а провоспалительных цитокинов [169]. Интересные данные получены Okada Y. и соавт. [170], которые провели сравнительное исследование уровня ПКТ у 25 детей при БК с его уровнем при других состояниях (17 больных с бактериальными инфекциями, 17 — с вирусными инфекциями, 10 — с различными ревматическими заболеваниями, а также 18 здоровых детей). При БК средний уровень ПКТ был повышен ($2,3 \pm 3$

нг/мл), что практически совпадало со средним уровнем у детей с бактериальными инфекциями. Важно отметить, что у всех 4 детей с болезнью Kawasaki и формированием коронарных аневризм уровень ПКТ был выше 3 нг/мл (чувствительность 100%), тогда как у 19 из 21 больного без коронарных аневризм уровень ПКТ был ниже (специфичность 90%). В то же время у больных с вирусными инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, а также у здоровых детей средний уровень ПКТ не превышал 0,5 нг/мл. Авторы предполагают, что высокий уровень ПКТ у детей с БК может являться дополнительным аргументом в пользу инфекционной этиологии данного заболевания [171].

Изменения в анализах мочи в виде лейкоцитурии встречались у 62 (32,9%) пациентов в нашем исследовании. Медиана уровня лейкоцитов в моче составила 27,5 в п/зр [20,0-82,0]. Реже у наших пациентов выявлялась протеинурия – у 40 (21,1%) детей, и микрогематурия – у 12 (6,6%). Стерильная пиурия как дополнительный лабораторный признак БК описывается большинством авторов, ее частота, по данным литературы, достигает 14,3-32,1% [172]. Существуют данные, позволяющие предположить, что источником лейкоцитурии может быть развившийся неспецифический васкулит уретры [172].

Маркеры миокардиального повреждения (КФК-МВ, тропонин I) определялись у 35 (18,6%) детей в нашем исследовании, повышение КФК-МВ и тропонина I отмечено у 10 (25,7%) и 6 (17,1%) соответственно. По данным Z Yuichiro и соавт. (2011) [173]. повышенные концентрации тропонина наблюдалось у 16 (29%) пациентов с БК. Kim с колл. [174] сравнили уровни тропонина I и КФК –МВ у 45 пациентов с БК. Авторы показали, что уровни сердечного тропонина I были повышены у 18 (40%) пациентов, а уровни КФК-МВ были повышены у 11 (24%) пациентов, что может свидетельствовать о том, что тропонин I является более чувствительным маркером поражения сердца.

У 41 пациента с БК определялись уровни proANP и NT-proBNP, у всех детей данные показатели были повышены. Медиана proANP составила $1,218 \pm 2,020$ нмоль/л, что выше референтного значения, медиана NT-proBNP = $718,329 \pm 402,165$ пг/мл, что являлось превышением референтных величин не меньше, чем в 3 раза.

Повышение NT-proBNP у пациентов с БК отмечают многие авторы. Так, по результатам проведенного в 2015 г. метаанализа, уровни NT-proBNP у пациентов с БК отмечались в пределах от 750 до 1511 пг/мл, у пациентов с фебрильной лихорадкой из группы контроля – в пределах от 47 и 199 пг/мл. По данным Н Chaudhary с колл. значение от 629 до 1300 пг / мл имеет высокую чувствительность (70–79%), а также специфичность (58–77%) для диагностики БК [175]. Показатели уровня NT-proBNP, определяемые у наблюдаемых нами пациентов, согласуются с данными исследования S Cho и соавт. (2011) – 749 пг/мл, КН Lin и соавт. (2015 г) – 1287,7 пг/мл [176].

Известно, что NT-proBNP расценивается в качестве маркера дисфункции миокарда в результате воздействия различных факторов. Это надежный прогностический маркер развития ССН, ремоделирования миокарда. Повышение его в острый период БК также может свидетельствовать о развитии дисфункции миокарда в результате полиорганного поражения при данном системном васкулите [126 - 134]. Существует и другая точка зрения, согласно которой повышение уровня NT-proBNP в острый период БК отражает не развитие миокардиальной дисфункции, а острый воспалительный цитокиновый стресс. Так в работе Masataka Kato с колл. (2018) [177], в которой использовали инновационный метод оценки функции сердца – 3D Speckle tracking эхокардиографию (3D speckle tracking imaging (3D-STI)), не было выявлено корреляции между глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении и уровнем NT-proBNP в острый период БК, однако была выявлена статистически значимая корреляция между уровнем NT-proBNP и уровнем цитокинов – растворимого рецептора ФНО-1 (TNFR1) ($r = 0,63/0,43$, $P < 0,01$), растворимого рецептора ФНО-2 (TNFR2) ($r = 0,50/0,31$, $P < 0,05$), и ИЛ-6 ($r = 0,58/0,43$, $< 0,01$). Объяснением этому может быть тот факт, что причиной поражения миокарда, других оболочек сердца и сосудов при БК является воздействие цитокинов, развитие острого воспалительного цитокинового стресса. Следует отметить, что не у всех пациентов это приводит к развитию клинически манифестного миокардита.

БК является полисиндромным заболеванием, одним из ведущих и определяющих прогноз при данном системном васкулите является поражение ССС.

Поражение ССС в остром периоде БК было выявлено у 92 (48,9%) наблюдаемых нами детей и представлено поражением КА (коронарит, эктазия КА и АКА различных размеров, тромбозы КА) и некоронарными изменениями (миокардит, перикардит, поражение клапанного аппарата, внекоронарные тромбозы).

Согласно данным литературы, частота поражения сердца при БК колеблется в пределах от 24,1% до 33,3% в остром периоде заболевания, что диагностируется с помощью рутинных клиничко-инструментальных и лабораторных методов обследования. При использовании МРТ с гадолинием и 3D-STI частота выявления поражения сердца в остром периоде БК составляет 50 % [178].

Одной из наиболее частых форм некоронарного поражения ССС у наших пациентов был миокардит, выявленный у 47 (25%) детей. У большинства детей он протекал субклинически с развитием НК 0-I степени. Только у 6 (3,2%) пациентов выявлялись кардиомегалия, тахикардия, выраженная приглушенность сердечных тонов, НК I-IIА степени; у 1 (0,5%) ребенка – артериальная гипотензия. Исследования, проведенные в США, Канаде, Индии, Иране отмечают развитие миокардита в 1,6-20% случаев [1,21,22,23]. Частота выявления миокардита зависит от методов исследования. Ряд исследователей считает, что миокардит развивается практически у всех пациентов с БК в острой фазе заболевания, что продемонстрировано данными миокардиальной биопсии в острый период [22]. Существует концепция возникновения миокардита при БК в 50-70% случаев до развития поражения КА. Дисфункция миокарда возникает в следствие его отека и легко поддается противовоспалительному лечению [21]. Gholamhossein Ajami и соавт. (2010) обнаружили, что преходящая дисфункция ЛЖ может возникать более чем у 50% пациентов с БК [21].

Транзиторная недостаточность митрального клапана обнаружена по нашим данным у 49 (26,1%) детей, в том числе у 8 (4,3%) детей отмечались изменения

створок клапана в виде их утолщения. Клапанная регургитация в острой фазе БК может развиваться вследствие панкардита, вальвулита; стойкая клапанная дисфункция может развиваться в результате поражения сосочковых мышц из-за коронарной ишемии [23]. Недостаточности других клапанов выявлено не было, что соответствует данным литературы о преимущественных изменениях митрального клапана при БК [23-25].

Из некоронарных изменений сердца у наблюдаемых нами детей реже выявлялся перикардит, манифестировавший в виде перикадиального выпота (малого или среднего) с сепарацией листков перикарда от 5-8 до 15 мм – у 18 (9,6%) детей, причем характерные ST-изменения на ЭКГ были отмечены только у 2 детей. В подавляющем большинстве случаев перикардит протекал субклинически. У 1 (0,5%) ребенка отмечался шум трения перикарда. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы о встречающемся у 8-20% пациентов с БК перикардите, имеющем, как правило, субклиническое течение. [2-25]

В целом изменения ССС в остром периоде БК наших пациентов преимущественно носили субклинический характер и выявлялись по данным инструментальных обследований.

Одна из главных проблем БК – это поражение КА. Коронарное поражение сердца у обследованных нами пациентов с БК представлены коронаритом, эктазией и аневризмой 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%). АКА различных размеров были выявлены у 49 (80,3%) детей: гигантские аневризмы с максимальным размером до 12 мм были обнаружены у 8 (16,3%) детей, средние аневризмы – у 13 (26,5%), аневризмы малых размеров – у 28 (57,1%).

По данным литературы, существуют различия по частоте выявления поражения КА в различных регионах. В исследованиях, проведенных в Канаде, США, Великобритании, Австралии Индии, Иране описывают развитие поражения КА в остром периоде БК в 3,5-19% случаев [15-20]. Обращает на себя внимание, что самый высокий уровень (9,7-31,5%) поражения КА в остром периоде

отмечается у жителей азиатских и тихоокеанских островов, азиатско-тихоокеанского региона [20, 179] Однако? это касается только АКА. Согласно данным, полученным на основании наблюдений, если учитывать все типы поражения КА (коронарит, эктазию, аневризмы от малых до гигантских размеров), то частота поражений КА возрастает до 40% [180].

Общая частота развития АКА в остром периоде БК среди обследованных нами пациентов с БК соответствовала данным, описываемым для стран Азии. Вместе с тем доля выявления аневризм гигантских размеров у наших пациентов – (у 8 (16,3%)) из 49 детей – была выше, чем в новейших литературных источниках (Корея – 0,16% , Китай – 0,09% , Япония -0,18%). [2,14,15,16]

По данным ЭхоКГ в острый период БК у детей с поражением КА практически в половине случаев – у 22 (47,8%) детей встречалось поражение ствола ЛКА, что соответствует данным литературы [181]. Значительно реже встречалось поражением ПМЖВ и ОВ ЛКА – у 2 (3,2%) и 4 (6,7%) пациентов соответственно. Поражение ПКА развилось у 25 (27,8%) детей. Гигантские аневризмы чаще всего обнаруживались в ЛКА. Таким образом, согласно нашим данным, коронарит с острым некротизирующим поражением сосудистой стенки чаще возникает в ЛКА.

Помимо КА у 2 (1,2%) детей с гигантскими АКА, по данным инструментального обследования (ультразвукового исследования, компьютерной ангиографии), были обнаружены множественные аневризмы некоронарных артерий: подмышечных, общей и внутренней подвздошной, почечной, подключичной, подколенной. Такое поражение периферических сосудов у пациентов со средними и гигантскими АКА является редким проявлением тяжелого течения БК, которое может привести к некоронарным тромбозам и стенозам, хотя часто не проявляется клиническими симптомами, признаками или последствиями, поскольку у детей развита система коллатерализация сосудов [182, 183].

В целом тромбозы в разные периоды БК отмечались у 16 (8,5%) детей, при этом тромбозы КА отмечались у половины детей – у 8 (4,2 %) пациентов. Из них только у 3 детей коронарные тромбозы были обнаружены по данным эхокардиографического исследования: в полости гигантской аневризмы ЛКА - у 3

детей, у 1 из них – в сочетании с тромбозом ПКА. Остальные тромбозы КА были выявлены только по данным патоморфологического исследования на аутопсии. Тромботические осложнения возникали в остром/подостром периоде заболевания на 10-28 день от момента дебюта заболевания. По данным литературы, частота тромбозов в разные периоды БК колеблется от 0,4% до 4,8%, при этом тромбоз с полной окклюзией КА, приводящий к развитию ОИМ развивается в остром/подостром периоде довольно редко (0,01- 0,5%) [5, 15, 16].

У обследованных нами пациентов отмечались следующие исходы при БК: заболевания: выздоровление – у 170 (90,4%), отдаленные аневризмы – у 13 (6,9%) детей, летальные исходы – 5 (2,7%) детей. Отдаленные аневризмы и летальные исходы были объединены в группу неблагоприятных исходов и составили по нашим данным 9,6% (18 пациентов).

Частота развития отдаленных аневризм (у 13 (6,9%)), сохраняющихся через 8 недель от дебюта, среди обследованных нами детей, была выше данных литературы (0,3% до 5%). [184-187].

Летальные исходы в нашем исследовании развились у 5 (2,6%) детей, что сопоставимо с литературными данными о частоте летальности в 0,01-4,8% случаев [120]. Причиной летального исхода у всех представленных пациентов была острая коронарная недостаточность в результате острого окклюзионного внутрикоронарного тромбоза.

Все описанные нами дети с летальным исходом были в возрасте младше 5 лет (Me 11 мес. [ИКР 7; 25]), 4 из 5 пациентов – мальчики, 3 из них – грудного возраста, что соответствует данным о значительном преобладании развития острого коронарного тромбоза при БК среди детей мужского пола, особенно у детей первого года жизни [120].

У 4 из 5 погибших пациентов отмечалась поздняя диагностика БК, что может свидетельствовать о недооценке клинической симптоматики БК на догоспитальном этапе и недостаточной информированности педиатров и инфекционистов об этом заболевании. Поздняя диагностика БК может быть связана также с отсутствием патогномичных лабораторных критериев и

эхографических изменений в первые дни болезни. Поздно установленный диагноз определил и позднее начало патогенетической терапии ИГВВ и АСК – на 13-27 день болезни – на фоне сохраняющегося субфебрилитета или фебрильной лихорадки у 3 детей. Поздно начатое патогенетическое лечение является самой частой причиной неблагоприятных исходов, увеличивающей частоту коронарных осложнений в 5 раз [2, 16]. Известно, что дробное введение ИГВВ при БК, по сравнению с однократным введением всей дозы, увеличивает частоту коронарных изменений в течение 2 недель от начала болезни, такая ситуация имела место у одного (0,5%) пациента [17]. Из других факторов риска развития АКА у умерших детей выявлялись повышение уровня СРБ в 7-22 раза по сравнению с нормативными показателями, гипоальбуминемия, ускорение СОЭ выше 40 мм/ч, нейтрофильный лейкоцитоз выше $24 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня NT-proBNP до 430–1123 пг/мл. Значение NT-proBNP в пределах 515-1300 пг/мл расценивается в ряде исследований как предвестник поражения КА, что полностью совпадает с полученными нами данными [136].

По данным аутопсии, гибель пациентов произошла вследствие остро развившегося тромбоза одной или нескольких КА. АКА у 2 пациентов были малыми и средними, гигантские аневризмы были выявлены у 3 детей, причем у 1 из них только на аутопсии. Согласно литературным данным, тромбоз у пациентов с БК развивается при наличии именно гигантских аневризм [120]. Чаще всего отмечались аневризмы и тромбозы ОВ ЛКА (у 4 детей), в отличие от данных литературы, указывающих на превалирующий характер поражения ПМЖВ [120]. Следует отметить, что по данным ЭхоКГ, проведенной менее, чем за сутки до летального исхода, тромбоз КА не был выявлен ни у одного ребенка, что может говорить об остром внезапном характере его развития. Необходимо также подчеркнуть, что ЭхоКГ в определенных условиях обладает ограниченной чувствительностью для диагностики коронарного тромбоза: не полностью обтурирующий аневризму многослойный пристеночный тромб может представляться на ЭхоКГ в виде КА с утолщенными стенками [120].

Тромбоз у наших пациентов возникал внезапно на фоне стабильного состояния. У 3 (1,6%) детей отмечалось бессимптомное развитие тромбоза на фоне полного покоя (у одного ребенка во сне), у двух других детей резкое ухудшение состояния с развитием клинической смерти произошло на фоне стабильного состояния с коротким периодом выраженного беспокойства, крика, болей в животе. Это согласуется с данными литературы о внезапной коронарной смерти у детей с БК в состоянии покоя или во сне, бессимптомном развитии ОИМ у 2/3 пациентов [23].

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, что соответствует данным литературы [188].

Зависимости частоты поражения ССС от сезона развития дебюта БК выявлено не было. 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 Кавасаки» 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. Наши данные соответствуют исследованию Lui F.F с колл. (2020), выявившего отсутствие связи поражения ССС с клинической картиной заболевания [188].

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. Согласно рекомендациям, сроки введения ИГВВ для предотвращения поражения ССС должны составлять от 7 до 10 дня [1,2]. 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. Это положение подтверждается данными литературы [188].

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 ($0,91$ нмоль/л [0,31-2,02]) была почти в 4 раза выше, чем в группе без поражения ССС ($0,25$ 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 ($p=0,1519$). Эти данные косвенно подтверждают значение NT-proBNP и proANP не только как маркера БК, согласно исследованиям [139,140], но и его значение в оценке поражения сердца и развития миокардиальной дисфункции [139,140].

По данным УЗИ органов брюшной полости явления мезаденита и свободной жидкости в брюшной полости значимо чаще были верифицированы в группе пациентов с поражением ССС ($p=0,0417$, $p=0,0315$, соответственно).

Таким образом, лабораторными маркерами поражения ССС в остром периоде можно считать повышение уровня КФК-МВ, прокальцитонина и pro-ANP. Более высокие показатели ферритина, значимо чаще выявляемые мезаденит и серозит брюшной полости по данным УЗИ могут свидетельствовать о более выраженном системном воспалении у пациентов с поражением сердца.

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 ($p = 0,0265$). В настоящее время взаимосвязь поражений ССС с иммунорезистентностью представляется дискуссионным. [188].

Поражение ССС и прежде всего КА являются показаниями для назначения антикоагулянтной терапии, которая проводилась ожидаемо статистически значимо чаще у детей с поражением ССС ($p = 0,0022$).

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, что подтверждается данными исследований [189, 190].

По данным Yan Li и соавт. фактором риска развития АКА является возраст менее 1 года и старше 8 лет [191]. Однако среди обследованных нами детей зависимости развития АКА от возраста выявлено не было, что соответствует данным исследования Lui F.F и соавт. [192].

Поражение КА статистически значимо чаще отмечалось у детей с развитием заболевания в осенний период, а именно в сентябре ($p=0,0375$). По остальным сезонам и месяцам статистически значимой разницы между группами пациентов с поражением КА и без поражения КА выявлено не было. Такая сезонная разница в частоте поражения КА в осенне-весенний период возможно связана с особенностями инфекционных триггеров в этом сезоне.

В распределении клинических симптомов (фебрильная лихорадка, поражения глаз, поражения слизистой оболочки полости рта, сыпи, лимфаденопатии, отеков и шелушение кистей и стоп, артрит), а также в особенностях дебюта заболевания статистически значимой разницы между группами пациентов с поражением КА и без поражения КА выявлено не было.

Таким образом, предикторов развития поражения КА по данным клинической картины выявлено не было, что соответствует результатам корейских, японских и американских исследований [193].

В обеих группах пациентов полная форма заболевания встречалась у 2/3 больных, статистической разницы в распределении пациентов не было. Таким образом, по данным нашего исследования, развитие неполной формы БК не являлось фактором риска поражения КА. Вместе с тем некоторые авторы в своих исследованиях предполагают, что неполная форма БК является фактором риска развития поражения КА, например, Jae-Jung Kim с соавт. (2012) [194].

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. Согласно данным Chen J.J и соавт. (2016 г.), срок введения ИГВВ для предотвращения развития аневризм должен быть максимально ранним – не позднее 5-7 суток от дебюта заболевания [193].

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 нмоль/л [ИКР 0,95-2,57], что почти в 7 раза выше, чем в группе без поражения КА – 0,27 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], $p=0,0005$. При сравнении групп по остальным показателям биохимического анализа крови (СРБ, альбумин, АСТ, АЛТ, КФК, КФК-МВ, ферритин) статистически значимой разницы выявлено не было, за исключением разницы в уровнях тропонина I, повышение которого выявлялось только в подгруппе пациентов с поражением КА в острый период БК ($p=0,0049$). Таким образом, по уровню биохимических маркеров системной воспалительной реакции статистически значимых различий между детьми с поражением КА и без поражения КА выявлено не было. При этом показатели NUP оказались статистически значимо выше у детей с поражением КА. 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.

Статистически значимых различий по уровню СРБ между группами пациентов с поражением КА и без поражения КА в нашем исследовании выявлено не было. Таким образом, согласно нашим данным, повышение уровня СРБ, не определяется как фактор риска поражения КА, что не соответствует выводам авторов других исследований, например, Kuwabara M и соавт. (2015). [195].

Серозит с выявлением свободной жидкости в брюшной полости, диагностируемый с помощью УЗИ органов брюшной полости, статистически значимо чаще был верифицирован в группе пациентов с поражением КА ($p = 0,0222$).

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 ($p < 0,0001$).

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.

Также у пациентов с поражением КА в остром периоде статистически значимо чаще проводилась терапия ГИБП ($p = 0,0032$), низкомолекулярным гепарином и далтепарином натрия. Тромболизис препаратом Алтеплаза и оральные антикоагулянты применялись только в группе пациентов с поражением коронарных артерий: ($p = 0,0104$, $p = 0,0110$ соответственно).

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.

Таким образом, 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 NUP ($\text{proANP} > 0,95$ и $\text{NT-proANP} > 780$ пг/мл) расцениваются нами как маркеры поражения КА [196]. Что требует пересмотра рекомендаций по срокам оптимального введения ИГВВ.

Мы не обнаружили связи между наличием или отсутствием каких-либо клинических проявлений БК и повышенным риском развития поражения КА.

По результатам нашего исследования можно сделать вывод, что поражение КА имеет решающее значение в риске наступления неблагоприятного исхода:

отдаленные аневризмы статистически значимо чаще отмечались у детей с поражением КА в остром периоде, а летальный исход наступал только у детей из этой подгруппы.

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.

Неблагоприятный исход чаще всего отмечался в осенние месяцы – сентябрь, октябрь ($p=0,0173$ и $p=0,0338$ соответственно). При развитии БК осенью вероятность неблагоприятного исхода была почти в 4 раза выше (ОШ - 3,861 95% ДИ – 1,383-10,783, $p=0,010$) с общей прогностической ценностью 78,25% (чувствительность 47,1%, специфичность 81,3%). В октябре развитие неблагоприятного исхода отмечалось наиболее часто – в 4,5 раза чаще, чем в другие месяцы (ОШ - 4,476, 95% ДИ - 1.249-16,038 , $p=0,021$) с общей прогностической ценностью 87,2%, но низкой чувствительностью при высокой специфичности (чувствительность 23,5%, специфичность 93,6%). В распределении пациентов по направлению диагноза между подгруппами пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом статистически значимой разницы выявлено не было.

Статистически значимой разницы между сроками установления диагноза в подгруппах с благоприятным и неблагоприятным исходами выявлено не было.

В распределении клинических симптомов поражение глаз в виде склерита встречалось реже в группе с неблагоприятным исходом ($p=0,0471$). Отмеченная разница по частоте развития склерита показала низкую общую прогностическую ценность данного признака (14,6%).

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 раз 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 пг/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. Полученные результаты согласуются с данными исследования Mounika Reddy и соавторов (2016 г.) [197].

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%.

Повышение IgA также может рассматриваться в качестве фактора неблагоприятного исхода БК (ОШ - 10,759, 95% ДИ - 1,234-93,775, $p=0,032$) с чувствительностью 85,7% и специфичностью 64,2%, при общей прогностической ценности 65,9%.

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%). 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%). Более того, поражение ССС в острый период БК, по всей видимости, имеет решающее значение для прогнозирования неблагоприятного исхода заболевания. Это соответствует данным Dima Chbeir и соавт. (2018), свидетельствующим о тесной связи различных изменений, по данным ЭхоКГ, проводимой в ранние сроки заболевания с поражением КА через 8 недель от начала заболевания, то есть о развитии неблагоприятного исхода [198]. В настоящее время требуются крупномасштабные проспективные исследования для подтверждения этих выводов.

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 ($p=0,0001$, $p=0,0007$).

Тромбозы в целом чаще наблюдались у детей с неблагоприятным исходом, прежде всего тромбозы КА при формировании гигантских аневризм и острые коронарные тромбозы с летальными исходами: ($p < 0,0001$). Также статистически значимо чаще у пациентов с неблагоприятным исходом встречались тромбы в полостях сердца. В то же время частота тромбозов периферических и мозговых артерий в обеих группах не различалась.

Возраст детей с БК, пол, сроки госпитализации, клинические проявления острого периода не являлись факторами риска развития неблагоприятного исхода заболевания в обследованной когорте больных.

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. Среди других показателей системной воспалительной реакции и коагуляционного статуса статистически значимых различий у детей с БК в зависимости от исхода отмечено не было.

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 *FGF G455A* у пациентов с БК и детьми группы контроля. Это позволяет предположить наличие ассоциации данных полиморфизмов с развитием БК. В качестве генетического маркера АКА у детей с БК исследователи рассматривают генотип СС полиморфизма С159Т гена CD14. [55,74] У пациентов в нашем исследовании генетических маркеров развития АКА мы не выявили.

Генотип *CT* полиморфизма *CRP C3872T* встречается в два раза чаще у детей с БК, однако статистически значимости нет ($p=0,0728$), что может указывать на более высокий риск развития данного васкулита у детей с данным генотипом *CRP*. В то же время наличие гомозиготного генотипа *TT* полиморфизма *C3872T* гена *CRP* связано с более низким риском развития БК. В исследовании AIRGENE 2003-2004 гг, включавшем 1003 человек евразийской популяции было обнаружено, что аллель *T-3872 CRP* ассоциирован со снижением базового уровня СРБ [81]. СРБ является одним из маркеров воспаления, активирует провоспалительные изменения и сосудистое повреждение путем стимуляции высвобождения

моноцитами провоспалительных цитокинов и активации комплемента [82,84]. Следовательно его более низкий исходный уровень может снижать вероятность развития васкулита, чем и может объясняться выявленный нами низкий уровень ассоциации гомозиготного генотипа *TT- 3872 CRP* с развитием БК.

При изучении частот генотипов полиморфизма *C159T* гена *CD14* в нашем исследовании были получены результаты, позволяющие предположить, что гомозиготный генотип *CC* данного гена может рассматриваться в качестве генетического маркера развития БК и АКА, в то время как наличие гетерозиготного варианта *CT* по гену *CD14-159* ассоциировано с низким риском развития данного васкулита. Наши результаты не корреспондируют с данными литературы, свидетельствующими о том, что лица с гомозиготным генотипом *TT* полиморфизма *C159T* гена *CD14* имеют более высокие сывороточные уровни *sCD14*, чем гомозиготы *CC* [38]. Именно более высокие уровни *sCD14* обладают и более высоким потенциалом в плане развития воспаления, рецептор *sCD14* является высоко аффинным локусом для ЛПС и других компонентов бактериальной стенки, которые могут стать суперагентами в развитии БК [36,37]. В японской популяции гомозиготный генотип *TT* полиморфизма *C159T* гена *CD14* можно расценивать как фактор риска развития АКА у пациентов с БК как в острый, так и в отдаленный период [38]. Нельзя исключить, что наши выводы о протекторной роли генотипа *CT* и предикторной роли генотипа *CC CD14*, не совпадающие с данными японских публикаций, связаны с исследованиями пациентов в разных этнических группах.

Гомозиготный генотип *GG* гена *FGB - 455* значительно чаще определялся у пациентов с БК по отношению к группе контроля. Генотипа *GA* полиморфизма *G455A* гена *FGB* снижал риск развития БК. Можно предположить что *G>A* в гене *FGB -455* ассоциируется с повышенным риском возникновения данного васкулита и соответствует выводам Е.А.Макарова (2017) об умеренным повышением фибриногена и увеличении риска неблагоприятного течения васкулита у пациентов при таком генотипе [87]. Повышение концентрации фибриногена может быть независимым фактором повреждения сосудистой стенки [86].

В заключение следует отметить, что подавляющее большинство исследований генов восприимчивости к БК и развития АКА проводились среди азиатского населения. Проведенные исследования как в пределах одной этнической группы, так и в разных группах, не показали однозначных результатов, которые с полной уверенностью могли бы как утверждать, так и опровергнуть связь изучаемых генов-кандидатов с возникновением БК и развитием АКА. Проведенные нами исследования - одни из первых в РФ, они также не являются однозначными и требуют расширения контингента пациентов и контрольной группы, а также увеличения спектра изучаемых полиморфизмов.

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 Кавасаки 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 Кавасаки 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, далтепаринном, варфарином, алтеплазой.

6. Предикторами неблагоприятных исходов болезни Кавасаки, 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 Кавасаки, 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 Кавасаки является фактором риска коронарного и некоронарного поражения сердечно-сосудистой системы в острый период болезни Кавасаки. 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 Кавасаки 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 Кавасаки 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 рассматриваются как факторы, снижающие риск развития болезни Кавасаки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диагностическая программа для верификации поражения сердечно-сосудистой системы при болезни Кавасаки должна включать проведение ЭхоКГ предпочтительно экспертного класса, определение маркеров микардального 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Поиск лабораторных маркеров неблагоприятного течения аневризматической трансформации КА отдаленный период (натрийуретические пептиды, ST2).
2. Дальнейшее изучение генов-кандидатов, ассоциированных с развитием БК, формированием АКА и иммунорезистентностью.
3. Оптимизация показаний к назначению антикоагулянтной терапии при БК с поражением ССС и без поражения ССС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АКА – аневризма коронарных артерий
АК – аортальный клапан
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСК – ацетилсалициловая кислота
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БК – болезнь Кавасаки
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГКС – глюкокортикостероиды
ДВ – диагональная ветвь
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИГВВ – иммуноглобулины для внутривенного введения
ИКР – интерквартильный размах
ИЛ – интерлейкин
ИЛ-1 – интерлейкин - 1
ИЛ-6 – интерлейкин – 6
ИЛ-8 – интерлейкин – 8
ИФН- γ – интерферон гамма
КА – коронарные артерии
КАГ – коронароангиография
КДО – конечный диастолический объём
КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ
КСР – конечно-систолический размер ЛЖ
КТ – компьютерная томография
КФК – креатинкиназа
ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛП – левое предсердие

ЛПС – липополисахарид

МДГКБ – Морозовская детская городская клиническая больница

Me – медиана

МК – митральный клапан

МЛР – множественная логистическая регрессия

МНО – международное нормализованное отношение

МР-ангиография – магнитно-резонансная ангиография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НК – нарушение кровообращения

НПВ – нижняя полая вена

ОВ – огибающая ветвь

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОРЛ – острая ревматическая лихорадка

ОШ – отношения шансов

п/зр – поля зрения

ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность

ПЗР ЛП – передне-задний размер левого предсердия

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

ФНО- α – фактор некроза опухолей альфа

ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – число сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭОС – элетрическая ось сердца

ЭхоКГ – эхокардиография

АНА American Heart Association – Американская кардиологическая ассоциация

ANCA Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

ANP Atrial natriuretic peptide – предсердный натрийуретический пептид

BPI Bactericidal permeability-increasing protein – бактерицидный белок, повышающий проницаемость

BNP brain natriuretic peptide – мозговой натрийуретический пептид

CD cluster of differentiation – кластер дифференцировки

CNP C-type Natriuretic peptid – натрийуретический пептид С-типа

ESC European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов

EULAR European League against Rheumatism – Европейская лига по борьбе с ревматизмом

Hb hemoglobin – гемоглобин

HLA Human leukocyte antigens – человеческие лейкоцитарные антигены

IgA – иммуноглобулин класса А

IgG – иммуноглобулин класса G

IgM – иммуноглобулин класса M

LQ – нижний квартиль

NT-proBNP N-terminal pro-B-type Natriuretic peptid – N- концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида В-типа

NUP natriuretic peptide – Натрийуретические пептиды

ROC AUC area under receiver operating characteristic curve – площадь под кривой рабочей характеристики

UQ – верхний квартиль

VEGF Vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов

95% ДИ 95% доверительный интервал

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Синдром Кавасаки с поражением сердечно-сосудистой системы: отдаленные последствия / О. Г. Ширинская, Г. А. Лыскина, О. Л. Бокерия [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12. – № 4. – С. 92-103
2. Diagnosis, treatment, and longterm management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association / B.W. McCrindle, A.H. Rowley, J.W. Newburger [et al.] // Circulation. – 2017. Vol. 135, № 17. – P. 927–999.
3. Nakamura, Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it / Y. Nakamura // Int J Rheum Dis. – 2018. Vol. 21, № 1. - P. 16-19.
4. Kawasaki disease in infants / J. S. Yeom, H. O. Woo, J. S. Park Korean [et al.] // J Pediatr. – 2013. Vol. 56, № 9. - P. 377-382.
5. Cai, K. Research advances in the pathogenesis of familial Kawasaki disease / K. Cai , F. Wang, Y. Gui. Zhongguo // Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2018. Vol. 20, № 7. - P. 594-597.
6. Брегель, Л.В. Этиология болезни Кавасаки/ Л.В.Брегель, В.М. Субботин, Ю.М. Белозеров // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2002. Т. 4, № 3. – С. 239-247.
7. Agarwal, S. Kawasaki Disease: Etiopathogenesis and Novel Treatment Strategies / S. Agarwal, K.D. Agrawal // Expert Rev Clin Immunol. – 2017. Vol. 13, № 3. - P. 247-258.
8. Kawasaki Disease: Global Burden and Genetic Background / K. Elakabawi, Lin J, Jiao F [et al.] // Cardiol Res. – 2020. Vol. 11, № 1. – P. 9-14.
9. Kim, K.Y. Recent Advances in Kawasaki Disease / K.Y. Kim, D.S. Kim // Yonsei Med J. – 2016. Vol. 57, № 1. – P. 15-21.
10. Kawasaki Disease: Guidelines of the Italian Society of Pediatrics, Part I - Definition, Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Expression and Management of the Acute Phase / A. Marchesi, I. Tarissi de Jacobis, D.Rigante [et al.] // Ital J Pediatr. – 2018. Vol. 44, № 1. – P. 102.

11. Xie, X. The Roles of Genetic Factors in Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Genetic Association Studies / X. Xie, X. Shi, M. Liu. // *Pediatr Cardiol.* – 2018. Vol. 39, № 2. – P. 207-225.
12. Kawasaki disease in dizygotic twins [letter] / K. Kaneko, A. Unno, M. Takagi [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 1995. Vol. 154, № 10. – P. 868.
13. Kawasaki disease in a father and son / F. Iwata, Y. Hanawa, H. Takashima [et al.] // *Acta Paediatr Jpn.* – 1992. Vol. 34, № 1. – P. 84-86.
14. Onouchi, Y. The genetics of Kawasaki disease/ Y. Onouchi // *Int J Rheum Dis.* - 2018. Vol. 21, № 1. –P. 26
15. National survey of pediatric hospitalizations due to Kawasaki disease and coronary artery aneurysms in the USA / Y. Okubo, K. Nochioka, H. Sakakibara [et al.] // *Clin Rheumatol.* – 2017. Vol. 36, № 2. - P. 413-419.
16. Insights Into Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease / D. Zhang, L. Liu, X. Huang [et al.] // *Front Pediatr.* - 2020; Vol. 8. – P. 493.
17. Kawasaki Disease Outcomes and Response to Therapy in a Multiethnic Community: A 10-Year Experience / S.M. Skochko, S. Jain, X. Sun [et al.] // *J Pediatr.* – 2018. Vol. 203.- P. 408-415.
18. Kawasaki disease: a prospective population survey in the UK and Ireland from 2013 to 2015 / R.M.R. Tulloh, R. Mayon-White, A. Harnden [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2019. Vol. 104, № 7. – P. 640-646.
19. Preventing coronary artery abnormalities: a need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease / S.R. Dominguez, M.S. Anderson, M. El-Adawy [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2012. Vol. 31, №. 12. – P. 1217-1220.
20. Kawasaki disease: a prospective population survey in the UK and Ireland from 2013 to 2015 / R.M.R. Tulloh, R. Mayon-White, A. Harnden [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2019. Vol. 104, № 7. – P. 640-646.
21. Evaluation of myocardial function using the Tei index in patients with Kawasaki disease/ G. Ajami, M. Borzouee, H. Amoozgar [et al.] // *Cardiol Young.* – 2010. Vol. 20, № 1. – P. 44-48.

22. Audrey, D. Myocarditis and Kawasaki disease / D. Audrey, N. Dahdah // *Int J Rheum Dis.* -2018. Vol. 21, № 1. - P. 45-49.
23. 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.* 2020. Т. 99. № 1. С. 93-100.
24. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome--incidence and natural history / T. Akagi, H. Kato, H. K. Inoue [et al.] // *Kurume Med J.* – 1989. Vol. 36, № 3. – P. 137-149.
25. Thirty Years of Kawasaki Disease: A Single-Center Study at the University Hospital of Lausanne / M. de La Harpe, S. di Bernardo, M. Hofer [et al.] // *Front Pediatr.* – 2019. Vol. 7, № 11.
26. Kawasaki Disease: A Brief History/ J. C. Burns, H. I. Kushner, J. F. Bastian [et al.] // *Pediatric.* – 2000. – Vol.106, № 2. - e27.
27. Глазырина А.А. Современные клинико-эпидемиологические особенности и основные пути совершенствования медицинской помощи детям с болезнью кавасаки: дис. канд. мед. наук: 14.01.08/ Глазырина Анастасия Александровна; науч. рук. Д.Ю. Овсянников; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2020. – 170 с.
28. Rife, E. Kawasaki Disease: an Update / E. Rife, A. Gedalia // *Curr Rheumatol Rep.* -2020. Vol. 22, № 10. – P. 75.
29. Taubert, K. A. Nationwide survey of kawasaki disease and acute rheumatic fever / K. A. Taubert, A. H. Rowley, S. T. Shulman // *J Pediatr.* – 1991. Vol. 119, № 2. – P. 279–282.
30. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: Results of the 2009–2010 nationwide survey / Y. Nakamura, M. Yashiro, R. Uehara [et al.] // *J Epidemiol.* – 2012. Vol. 22, № 3. – P. 216-221.
31. Epidemiology of Kawasaki disease: a 30-year achievement /H. Yanagawa, Y. Nakamura, M. Yashiro [et al.] // *Tokyo: Shindan-to-Chiryosha.* – 2004.

32. Increasing incidence of Kawasaki disease in Japan: nationwide survey / Y. Nakamura, M. Yashiro, R. Uehara [et al.] // *Pediatr Int.* – 2008. Vol. 50, № 3.. –P. 287–290.
33. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011–2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey / N. Makino, Y. Nakamura, M. J. Yashiro [et al.] // *Epidemiol.* – 2015. Vol. 25, № 3. – P. 239–245
34. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Korea, 2006–2008 / Y. W. Park, J. W. Han, Y. M. Hong [et al.] // *Pediatr Int.* – 2011. Vol. 53, № 1. – P. 36-39.
35. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 1996–2002 / Chang L. Y., I. S. Chang, C. Y. Lu [et al.] // *Pediatrics.* – 2004. Vol. 114, № 6. - P. 678–682.
36. Mapping the Trends of Kawasaki Disease in Hawai'i from 1996 to 2018 / T. J. Dawson, C. T. Vuong, S. C. Y. Ma [et al.] // *Hawaii J Health Soc Welf.* – 2020. Vol. 79, № 5 Suppl 1. – P. 104-111.
37. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997–2007 / R. C. Holman, E. D. Belay, K. Y. Christensen [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2010. Vol. 29, № 5. – P. 483–488.
38. Harnden, A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data / Harnden, B. Alves, A. Sheikh // *BMJ.* – 2002. Vol. 324, № 7351. – P. 1424-1425.
39. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens / A. Harnden, R. Mayon-White, R. Perera [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2009. Vol. 28, № 1. – P. 21-24.
40. Kawasaki syndrome in Denmark / T. K. Fischer, R. C. Holman, K. L. Yorita [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2007. Vol. 26, № 5. – P. 411-415.
41. Kawasaki disease in Sweden: incidence and clinical features / B. Schiller, A. Fasth, G. Björkhem [et al.] // *Acta Paediatr.* – 1995. Vol. 84, № 7. – P. 769-774.
42. Salo, E. Kawasaki disease in Finland in 1982-1992 / E. Salo // *Scand J Infect Dis.* – 1993. Vol. 25, № 4. – P. 497-502.
43. Эпидемиологические особенности болезни Кавасаки в Иркутской области: результаты многолетних наблюдений /Л. В. Брегель, В. М.Субботин, Т. А.

Солдатов [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского.—2011.—Т.90.—№5.—С.49-53.

44. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Korea, 2006–2008 / Y. W. Park, J. W. Han, Y. M. Hong [et al.] // *Pediatr Int.* - 2011. Vol. 53, № 1. – P. 36–39.

45. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003–2006 / W. C. Huang, L. M. Huang, I. S. Chang [et al.] // *Pediatrics.* – 2009. Vol. 123, № 3. – P. 401–405.

46. Epidemiologic study on Kawasaki disease Beijing from 2000 through 2004 / Z. D. Du, D. Zhao, J. Du [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2007. Vol. 26, № 5. – P. 449–51.

47. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from 2003 through 2007 / X. J. Ma, C. Y. Yu, M. Huang [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2010. Vol. 123, № 19. – P. 2629–2634.

48. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens / A. Harnden, R. Mayon-White, R. Sharma [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2009. Vol. 28, № 1. – P. 21–24.

49. Kawasaki syndrome in Denmark / T. K. Fischer, R. C. Holman, K. L. Yorita [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2007. Vol. 26, № 5. – P. 411–415.

50. Salo, E. Kawasaki disease in Finland in 1982–1992 / E. Salo // *Scand J Infect Dis.* – 1993. Vol. 25№ 4. - P. 497–502.

51. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994–2003 / E. D. Belay, R. A. Maddox, R. C. Holman [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2006. Vol. 25№ 3. - P. 245–249.

52. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997–2007 / R. C. Holman, E. D. Belay, K. Y. Christensen [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2010. Vol. 29, № 6. – P. 483–488.

53. Racial/ ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii / R. C. Holman, K. Y. Christensen, E. D. Belay [et al.] // *Hawaii Med J.* – 2010. Vol. 69, № 8. – P. 194–197.

54. Understanding the Pathogenesis of Kawasaki Disease by Network and Pathway Analysis / Y. W. Lv, J. Wang, L. Sun [et al.] // *Comput Math Methods Med.* – 2013 989307.

55. Management of Kawasaki Disease / D. Eleftheriou , M. Levin, D. Shingadia [et al.] // Arch Dis Chil. – 2014. Vol. 99, № 1. – P. 74-83.
56. HLA-B*54:01 Is Associated With Susceptibility to Kawasaki Disease / Y. C. Kwon , B. K. Sim, J. J Yu [et al.] // Circ Genom Precis Med. – 2019. Vol. 12, № 1. e002365.
57. Genetic Variations of HLA-DRB1 and Susceptibility to Kawasaki Disease in Taiwanese Children / F. Y. Huang , T. Y. Chang, M. R. Chen [et al.] // Hum Immunol. – 2007. Vol. 68, № 1. – P. 69-74.
58. Полиморфизмы генов Интерлейкина-6, сосудистого эндотелиального фактора роста А, CD14, С-реактивного белка, В-пептидной цепи фибриногена, ассоциированные с развитием болезни Кавасаки и аневризм коронарных артерий, у детей города Москвы и Московского региона. /М. Г. Кантемирова, С. Х. Курбанова, Ю. Ю. Новикова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2021. Т. 100, № 1. - С. 205-214.
59. Flanagan, J. M. Epigenome-wide Association Studies (EWAS): past, present, and future / J. M. Flanagan // Methods Mol Biol. – 2015. Vol. 1238. – P. 51-63.
60. Immunogenetics of Kawasaki Disease / R. Kumrah , P. Vignesh , A. Rawat [et al.] // Clin Rev Allergy Immunol. – 2020. Vol. 59, № 1. – P. 122-139.
61. Th17- and Treg-related cytokine and mRNA expression are associated with acute and resolving Kawasaki disease / M. M. Guo, W. N. Tseng, C. H. Ko [et al.] // Allergy. – 2005. Vol. 70, № 3. – P. 310–318.
62. T-Helper cytokine profiles in patients with Kawasaki disease / S. B. Lee, Y. H. Kim, M. C. Hyun [et al.] // Korean Circ J. – 2015. Vol. 45, № 6. – P. 516–521.
63. Pro-inflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in Kawasaki disease / R. Assari, Y. Aghighi, V. Ziaee [et al.] // International Journal of Rheumatic Diseases. – 2018. Vol. 21, № 5. – P. 1120-1126.
64. Analysis of IL1 gene polymorphisms and transcript levels in periodontal and chronic kidney disease / A. P. Braosi, C. M. de Souza, S. M. Luczyszyn [et al.] // Cytokine. – 2012. Vol. 60, № 1. – P. 76–82.

65. Investigation of functional gene polymorphisms IL-1beta, IL-6, IL-10 and TNF-alpha in individuals with recurrent aphthous stomatitis / A. L. Guimaraes, J.deF Correia-Silva, A. R. Sa [et al.] // *Arch Oral Biol.* – 2007. Vol. 52, № 3. – P. 268–272.
66. Association between rs1800795 polymorphisms in the interleukin-6 gene and vasculitis: A meta-analysis / J. H. Jung, H. Seok, S. J. Choi [et al.] // *Sarcoidosis Vasculitis and diffuse lung disease.* – 2019. Vol. 36, № 4. - P. 302-310.
67. Piram, M. Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides / M. Piram, C. Maldini, A. Mahr // *Curr Opin Rheumatol.* – 2012. Vol. 24, № 2. – P. 193-200.
68. The role of bacterial lipopolysaccharide-bound neutrophils in the pathogenesis of Kawasaki disease / S. Takeshita, K. Nakatani, H. Kawase [et al.] // *J Infect Dis.* – 1999. Vol. 179, № 2. – P. 508-512.
69. Decreased expression of CD23 on peripheral blood macrophages/monocytes during acute Kawasaki disease with coronary artery lesions / S. Furukawa, T. Matsubara, K. Okumura [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 1993. Vol. 102, № 4. – P. 335-339.
70. Maturation of macrophages from peripheral blood monocytes in Kawasaki disease: immunocytochemical and immunoelectron microscopic study / S. Ariga, M. Koga, M. Takahashi [et al.] // *Pathol Int.* – 2001. Vol. 51, № 4. – P. 257-263.
71. NF- κ B activation in peripheral blood monocytes/macrophages and T cells during acute Kawasaki disease / T. Ichiyama, T. Yoshitomi, M. Nishikawa [et al.] // *Clin Immunol.* - 2001. Vol. 99, № 3. – P. 373-377.
72. A polymorphism* in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin / M. Baldini, I. C. Lohman, M. Halonen [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 1999. Vol. 20, № 5. – P. 976-983.
73. A new promoter polymorphism in the gene of lipopolysaccharide receptor CD14 is associated with expired myocardial infarction in patients with low atherosclerotic risk profile / K. Unkelbach, A. Gardemann, M. Kostrzewa [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1999. Vol. 19, № 4. – P. 932-938.

74. A polymorphism in the promoter of the CD14 gene (CD14/-159) is associated with the development of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease / S. Nishimura, M. Zaitzu, M. Hara [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2003. Vol. 143, № 3. – P. 357-362.
75. A polymorphism in the promoter of the CD14 gene (CD14/-159) is associated with the development of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease / S. Nishimura, M. Zaitzu, M. Hara [et al.] // *J Pediatr*. - 2003. Vol. 143, № 3. – P. 357-362.
76. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. / B. W. McCrindle, H. A. Rowley, J. W. Newburger [et al.] // *Circulation*. – 2017. Vol. 135, № 17. – P. 927–999.
77. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy / W. Koenig // *Int J Cardiol*. – 2013. Vol. 168, № 6. – P. 5126-5134.
78. Tuttolomondo, A. C-reactive protein and efficacy of antiplatelet therapy in (intracranial) atherosclerosis / A. Tuttolomondo, A. Pinto // *Neurology*. – 2018. Vol. 90, № 6. – P. 253-254.
79. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease / T. Kobayashi, Y. Inoue, K. Takeuchi [et al.] // *Circulation*. – 2006. Vol. 113, № 22. – P. 2606 –2612.
80. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease / K. Egami, H. Muta, M. Ishii [et al.] // *J Pediatr*. – 2006. Vol. 149, № 2. – P. 237–240.
81. Increased high sensitivity C reactive protein concentrations and increased arterial stiffness in children with a history of Kawasaki disease / Y. F. Cheung, M. H. Ho, S. C. Tam [et al.] // *Heart*. – 2004. Vol. 90, № 11. – P. 1281–1285.
82. C-reactive protein genetics is associated with carotid artery compliance in men in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / C. Eklund, M. Kivimaki, M. S. Islam [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. Vol. 196, № 2. – P. 841– 848.

83. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques / K. Yasojima, C. Schwab, E. G. McGeer [et al.] // *Am J Pathol.* 2001. Vol. 158, № 3. – P. 1039–1051.
84. C-reactive protein genetics is associated with carotid artery compliance in men in the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / C. Eklund, M. Kivimaki, M.S. Islam [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2008. Vol. 196, № 2. – P. 841–848.
85. Inflammatory Gene Polymorphisms and Susceptibility to Kawasaki Disease and Its Arterial Sequelae / Y. F. Cheung, G. Y. Huang, S. B. Chen [et al.] // *Pediatrics.* – 2008. Vol. 122, № 3. – P. 608-614.
86. A common mutation (G-455--> A) in the beta-fibrinogen promoter is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease. A study of 9,127 individuals based on the Copenhagen City Heart Study / A. Tybjaerg-Hansen, B. Agerholm-Larsen, S. E. Humphries [et al.] // *Journal of Clinical Investigation.* - 1997. Vol. 99, № 12. - P. 3034–3039.
87. Макаров Е.А. Венозные тромбоэмболические осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах: специальность 14.01.04 «внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Макаров Егор Алексеевич; Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова. – Москва, 2017. – С. 24.
88. Relationship between fibrinogen B β -148C/T polymorphism and coronary artery lesions in children with Kawasaki disease / J. Gao, H. Y. Wang, N. J. Wu [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2010. Vol. 12, № 7. – P. 518-520.
89. Relationship between fibrinogen B β -148C/T polymorphism and coronary artery lesions in children with Kawasaki disease / J. Gao, H. Y. Wang, N. J. Wu [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2010. Vol. 12, № 7. – P. 518-520.
90. Kawasaki disease: basic and pathological findings / K. Takahashi, T. Oharaseki, Y. Yokouchi [et al.] // *Clin Exp Nephrol.* – 2013. Vol. 17, № 5. – P. 690–693.
91. Nebivolol attenuates prooxidant and profibrotic mechanisms involving TGF- β and MMPs, and decreases vascular remodeling in renovascular hypertension / C. S. Ceron, E. Rizzi, D. A. Guimaraes [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2013. Vol. 65. – P. 47–56.

92. Roles of matrix metalloproteinases in flow-induced outward vascular remodeling / R. Ota, C. Kurihara, T. L. Tsou [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2009. Vol. 29, № 9. – P. 1547–1558.
93. Transforming growth factor- β plays divergent roles in modulating vascular remodeling, inflammation, and pulmonary fibrosis in a murine model of scleroderma / K. Tsujino, N.I. Reed, A. Atakilit [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2017. Vol. 312, № 1. – P. 22–31.
94. Atorvastatin and sildenafil decrease vascular TGF- β levels and MMP-2 activity and ameliorate arterial remodeling in a model of renovascular hypertension / D. A. Guimaraes, E. Rizzi, C. S. Ceron [et al.] // *Redox Biol.* – 2015. Vol. 6. – P. 386–395.
95. Disruption of TGF- β signaling in smooth muscle cell prevents flow-induced vascular remodelling / F. Gao, P. Chambon, G. Tellides [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2014. Vol. 454, № 1. – P. 245–250.
96. A common polymorphism in the 5' untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes / T. Awata, K. Inoue, S. Kurihara [et al.] // *Diabetes.* – 2002. Vol. 51, № 5. – P. 1635–1639.
97. Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor gene polymorphisms with coronary artery lesions of Kawasaki disease / H. Kariyazono, T. Ohno, V. Khajooe [et al.] // *Pediatr Res.* – 2004. Vol. 56, № 6. – P. 953–959.
98. Vascular endothelial growth factor gene haplotypes in Kawasaki disease / W. B. Breunis, M. H. Biezeveld, J. Geissler [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. Vol. 54, № 5. – P. 1588–1594.
99. Поражение кожи при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с COVID-19, у детей / О. Б. Тамразова, И. М. Османов, А. С. Стадникова [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2020. – Т. 99. – № 6. – С. 259-265.
100. Zhu, F.H. The Clinical Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: a Review and Update / F. H. Zhu, J. Y. Ang // *Curr Infect Dis Rep.* – 2016. Vol. 18, № 10. – P. 32.
101. Clinical characteristics of Kawasaki disease with sterile pyuria / J. Y. Choi, S. Y. Park, K. H. Choi [et al.] // *Korean J Pediatr.* – 2013. Vol. 56, № 1. – P. 13-18.

102. Лыскина, Г. А. Клинические особенности синдрома Кавасаки у детей, заболевших в возрасте до 6 месяцев / Г. А. Лыскина, А. В. Торбьяк // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – № 6. – С. 32-39.
103. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age / F. Y. Chang, B. Hwang, S. J. Chen [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2006. Vol. 25, № 3. – P. 241-244.
104. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease / C. Manlhiot, K. Millar, F. Golding [et al.] // *Pediatr Cardiol.* – 2010. Vol. 31, № 2. – P. 242–249.
105. Zhao, L. L. Meta-analysis of the risk factors for coronary artery lesion secondary to Kawasaki disease in Chinese children / L. L. Zhao, Y. B. Wang, L. Suo // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2011. Vol. 49, № 6. – P. 459–467.
106. Kato, H. Kawasaki disease: cardiac problems and management / H. Kato, O. Inoue, T. Akagi // *Pediatr. Rev.* – 1988. Vol. 9, № 7. – P. 209–217.
107. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10- to 21-year follow-up study of 594 patients / H. Kato, T. Sugimura, T. Akagi [et al.] // *Circulation.* – 1996. Vol. 94, № 6. – P. 1379–1385.
108. Ichinose, E. The systemic artery aneurysms in Kawasaki disease / E. Ichinose, T. Akagi, O. J. Inoue // *Jpn. Pediatr. Soc.* – 1986. Vol. 90. – P. 2757–2761.
109. Jiang, L. C. Coronary artery aneurysm combined with other multiple aneurysms at multiple locations. A case report and systematic review. / L. C. Jiang, J. Y. Cao, M. Chen // *Medicine (Baltimore).* – 2017. Vol. 96, № 50. – P. 9230.
110. Hoshino, S. Characteristics and fate of systemic artery aneurysm after Kawasaki disease / S. Hoshino, E. Tsuda, O. J. Yamada // *Pediatr.* – 2015. Vol. 167, № 1. – P. 108–112.
111. Bilateral renal artery stenosis in Kawasaki disease: a report of two cases / F. Falcini, G. B. Calabri, G. Simonini [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology.* – 2006. Vol. 24, № 6. – P. 719–721.

112. Johnston, N. Extensive coronary and systemic arterial aneurysm development in severe refractory Kawasaki disease / N. Johnston, D. Coleman, C. J. McMahon // *Cardiol. Young.* – 2017. Vol. 27, № 2. – P. 375–376.
113. Recent updates on echocardiography and ultrasound for Kawasaki disease: beyond the coronary artery / N. Noto, A. Komori, M. Ayusawa, [et al.] // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2018. Vol. 8, № 1. – P. 80–89.
114. Эффективность применения этанерцепта у ребенка с синдромом Кавасаки, резистентного к иммуноглобулину для внутривенного введения / Г. А. Лыскина, Н. Ю. Голованова, Л. В. Трифонова [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2017. – Т. 96. – № 3. – С. 220-224.
115. Иммуноглобулин для внутривенного введения: анализ результатов лечения 190 больных с синдромом Кавасаки / Г. А. Лыскина, О. Г. Ширинская, К. А. Нескородова [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2015. – Т. 94. – № 2. – С. 42-47.
116. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease / A. H. Tremoulet, B. M. Best, S. Song [et al.] // *J. Pediatr.* – 2008. Vol. 153, № 1. – P. 117–121.
117. Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease / G. A. Hartas, S. S. Hashmi, C. Pham-Peyton [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* – 2015. Vol. 28, № 1. – P. 13–19.
118. Sève, P. Kawasaki disease in adult patients / P. Sève, J. C. Lega // *Rev Med Interne.* – 2011. Vol. 32, № 1. P. -17-25.
119. Dionne, A. Myocarditis and Kawasaki disease / A. Dionne, N. Dahdah // *Int J Rheum Dis.* – 2018. Vol. 21, № 1. – P. 45-49.
120. Histopathological characteristics of myocarditis in acute-phase Kawasaki disease / M. Harada, Y. Yokouchi, T. Oharaseki [et al.] // *Histopathology.* – 2012. Vol. 61, № 6. – P. 1156-1167.
121. C-type natriuretic peptide levels in cor pulmonale and in congestive heart failure / R. I. Cargill, C. S. Barr, W. J. Coutie [et al.] // *Thorax.* – 1994. Vol. 49, № 1. – P. 1247-1249.

122. Dominiczak, M. H. Water and Electrolyte Homeostasis / J. W. Baynes, M. H. Dominiczak // Medical biochemistry. Elsevier Store. – 2014. -P. 320-332.
123. Lemos, J. A. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease / J. A. de Lemos, D. K. McGuire, M. H. Drazner // Lancet. – 2003. Vol. 362, № 9380. – P. 316- 322.
124. B-type natriuretic peptide in neonates, infants and children undergoing cardiac surgery / P. E. Oishi, A. Field-Ridley, S. A. Datar [et al.] // Front Lines of Thoracic Surgery. InTech. - 2012. - P. 199-212.
125. Diagnostic value of the currently used criteria and brain natriuretic peptide for diagnosing congestive heart failure in children with congenital heart disease / Y. R. Wu, S. B. Chen, M. R. Huang [et al.] // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2006. Vol. 44, № 10. – P. 728-732.
126. Саперова, Е. В. Клиническое значение натрийуретических пептидов в педиатрической практике / Е. В. Саперова, И. В. Вахлова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21. – № 1. – С. 117-127.
127. Hayek, S. Cardiac natriuretic peptides: from basic discovery to clinical practice / Hayek, M. Nemer // Cardiovasc Ther. – 2011. - №29. – P. 362-76.
128. Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents, and young adults: effect of age and gender / T. Mir, M. Flato, J. Falkenberg [et al.] // Pediatr Cardiol. - 2006. - Vol. 1. - P. 73-77.
129. Reference values of NT-proBNP serum concentrations in the umbilical cord blood and in healthy neonates and children / L. Schwachtgen, M. Herrmann, T. Georg [et al.] // Z Kardiol. - 2005. - Vol. 94, №6. – P. 399-404.
130. Normal values of B-type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents / A. Koch, H. Singer // Heart. – 2003. Vol. 89, № 8. – P. 875-878.
131. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies / A. Nir, A. Lindinger, M. Rauh [et al.] // Pediatr Cardiol. – 2009. Vol. 30, № 1. – P. 3-8.
132. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth / M. Yoshibayashi, T. Kamiya, Y. Saito // Eur J Endocrinol. – 1995. Vol. 133, № 2. – P. 207-209.

133. Diagnosis, treatment, and longterm management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association / B. W. McCrindle, A. H. Rowley, J. W. Newburger [et al.] // *Circulation*. – 2017. Vol. 135, № 17. – P. 927–999.
134. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis / K. H. Lin, S. S. Chang, C. W. Yu [et al.] // *BMJ Open*. – 2015. Vol. 5, № 4. e006703.
135. A Comprehensive Assessment of the Value of Laboratory Indices in Diagnosing Kawasaki Disease / Q. Ye, W. X. Shao, S. Q. Shang [et al.] // *Arthritis Rheumatol*. – 2015. Vol. 67, № 7. – P. 1943-1950.
136. Huiling, L. Prediction of the risk of coronary arterial lesions in Kawasaki disease by N-terminal pro-brain natriuretic peptide / L. Huiling, L. Yaping, H. Xiufen // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. – 2015. Vol. 53, № 4. – P. 300-303.
137. Dahdah, N. Natriuretic Peptides in Kawasaki Disease: the Myocardial Perspective / N. Dahdah, A. Fournier // *Diagnostics (Basel)*. – 2013. Vol. 3, № 1. – P. 1–12.
138. Kim, M. K. Factors Predicting Resistance to Intravenous Immunoglobulin Treatment and Coronary Artery Lesion in Patients with Kawasaki Disease: Analysis of the Korean Nationwide Multicenter Survey from 2012 to 2014 / M. K. Kim, M. S. Song, G. B. Kim // *Korean Circ J*. – 2018. Vol. 48, № 1. – P. 71–79.
139. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies / A. Nir, A. Lindinger, M. Rauh [et al.] // *Pediatr Cardiol*. – 2009. Vol. 30, № 1. – P. 3-8.
140. Dionne, A. A Decade of NT-proBNP in Acute Kawasaki Disease, from Physiological Response to Clinical Relevance / A. Dionne, N. Dahdah // *Children (Basel)*. – 2018. Vol. 5, № 10. – P. 141
141. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease / Y. Nakamura, M. Yashiro, R. Uehara [et al.] // *Pediatr Int*. – 2004. Vol. 46, № 1. – P. 33–38.
142. The Harada score in the US population of children with Kawasaki disease/ H. Tewelde, J. Yoon, W. Ittersum [et al.] // *Hosp Pediatr*. - 2014. Vol.4, №1. - P.233

143. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease / T. Kobayashi, Y. Inoue, K. Takeuchi [et al.] // *Circulation*. -2006. Vol. 113, № 22. – P. :2606–2612.
144. Predictors of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease / N. Chantasiriwan, S. Silvilairat, K. Makonkawkeyoon [et al.] // *Paediatr Int Child Health*. – 2018. Vol. 38, № 3. – P. 209-212.
145. Kato, H. Kawasaki disease: cardiac problems and management / H. Kato, O. Inoue, T. Akagi // *Pediatr. Rev.* – 1988. Vol. 9, № 7. – P. 209–217.
146. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10- to 21-year follow-up study of 594 patients / H. Kato, T. Sugimura, T. Akagi [et al.] // *Circulation*. – 1996. Vol. 94, № 6. – P. 1379–1385.
147. Ichinose, E. The systemic artery aneurysms in Kawasaki disease / E. Ichinose, T. Akagi, O. J. Inoue // *Jpn. Pediatr. Soc.* – 1986. Vol. 90. – P. 2757–2761.
148. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков/А. Г. Румянцев, М.А. Масчан, П.А. Жарков, П.В. Свириной; Москва: НОДГО, 2015. – 113 с.
149. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / A.L. Caforio, S. Pankuweit, E. Arbustini [et al.] // *Eur Heart J*. – 2013. Vol. 34, № 33. 2636-48, 2648a-2648d.
150. Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / Y. Adler, P. Charron, M. Imazio [et al.] // *Eur Heart J*. – 2015. Vol. 36, № 42. 2921-2964.
151. Диагностическое значение определения уровня натрийуретического пептида при сердечной недостаточности у новорожденных детей / И. Н. Масленникова, Е. Л. Бокерия, И. А. Казанцева [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2019. – Т. 64. – № 3. – С. 51-59.

152. Инструкция по унификации микроскопических методов исследования секционного и биопсийного материала для патологоанатомов педиатрического профиля (утв. Минздравом СССР 02.07.1980 N 11-53/6) /Консультант Плюс: сайт: некоммерческая интернет-версия. – URL: <https://www.consultant.ru>
153. Coronary artery lesions of incomplete Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan / D. Sudo, Y. Monobe, M. Yashiro [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2012. Vol. 171, № 4. – P. 651-656.
154. Zhao, W. S. Сравнительный анализ неполной БК и типичной болезни Кавасаки/ W. S. Zhao, J. Q. Lu, , Y. Yang// *Chongqing Medicine* . – 2012; 41: 3109 - 3111.
155. Клинический анализ детей с неполной болезнью Кавасаки / Nie, Y, Xu, HF, Chen, CJ, [et al.]// *Китайская общая практика.* – 2019 ; 22: 2970 – 2974
156. Pamela, F.W. Pediatric Vasculit / F.W. Pamela // *Pediatr Clin North Am.* – 2012. Vol. 59, № 2. –P. 407–423.
157. Comprehensive Assessment of the Value of Laboratory Indices in Diagnosing Kawasaki Disease / Q. Ye, W. X. Shao, S. Q. Shang [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. Vol. 67, № 7. – P. 1943-1950.
158. Lack of association of cervical lymphadenopathy and coronary artery complications in Kawasaki disease / R. Y. Sung, Y. M. Ng, K. C. Choi [et al.] // *Hong Kong Kawasaki Disease Study Group. Pediatr Infect Dis J.* – 2006. Vol. 25, № 6. – P. 521-525.
159. Clinico-laboratory profile of Kawasaki disease with arthritis in children / S. Guleria, R. K. Pilania, A. K. Jindal [et al.] // *European Journal of Pediatrics.* – 2020. Vol. 179, № 6. - P. 875–879.
160. Diagnostic characteristics of supplemental laboratory criteria for incomplete Kawasaki disease in children with complete Kawasaki disease / H. O. Jun, J. J. Yu, S. Y. Kang [et al.] // *Korean J Pediatr.* – 2015. Vol. 58, № 10. – P. 369–373.
161. Thrombocytopenia: a risk factor for acute myocardial infarction during the acute phase of Kawasaki disease / K. Niwa, H. Aotsuka, H. Hamada [et al.] // *Coron Artery Dis.* – 1995. Vol. 6, № 11. – P. 857-864.

162. Clinical implications in laboratory parameter values in acute Kawasaki disease for early diagnosis and proper treatment / Y. M. Seo, H. M. Kang, S. C. Lee [et al.] // *Clin Exp Pediatr.* – 2018. Vol. 61, № 5. – P. 160-166.
163. Diagnostic characteristics of supplemental laboratory criteria for incomplete Kawasaki disease in children with complete Kawasaki disease / H. O. Jun, J. J. Yu, S. Y. Kang [et al.] // *Korean J Pediatr.* – 2015. Vol. 58, № 10. – P. 369–373.
164. A Comprehensive Assessment of the Value of Laboratory Indices in Diagnosing Kawasaki Disease / Q. Ye, W. X. Shao, S. Q. Shang // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. Vol. 67, № 7. – P. 1943-1950.
165. Clinical implications in laboratory parameter values in acute Kawasaki disease for early diagnosis and proper treatment / Y. M. Seo, H. M. Kang, S. C. Lee [et al.] // *Clin Exp Pediatr.* – 2018. Vol. 61, № 5. – P. 160-166.
166. Abnormal Liver Panel in Acute Kawasaki Disease / M. Eladawy, S. R. Dominguez, M. S. Anderson [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2011. Vol. 30, № 2. – P. 141–144.
167. Clinical usefulness of serum procalcitonin level in distinguishing between Kawasaki disease and other infections in febrile children / N. H. Lee, H. J. Choi, Y. H. Kim // *Korean J Pediatr.* – 2017. Vol. 60, № 4. – P. 112–117.
168. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and scoring system for predicting coronary artery lesions of Kawasaki disease / L. S. Chang, Y. J. Lin, J. H. Yan [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2020. Vol. 20, № 1. – P. 398.
169. Procalcitonin (PCT) and Kawasaki Disease: Does PCT Correlate With IVIG-Resistant Disease, Admission to the Intensive Care Unit, or Development of Coronary Artery Lesions? / S. R. Dominguez, B. Martin, H. Heizer [et al.] // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* – 2016. Vol. 5, № 3. – P. 297-302.
170. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease/ Y. Okada, H. Minakami, T. Tomomasa [et al.] // *J. Infect.* — 2004. — Vol. 48, № 2. — P. 199 — 205.
171. Определение уровня прокальцитонина крови в педиатрической практике / Г. А. Лыскина, И. А. Дронов, Г. В. Тугаринова, Т. М. Фоменко // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* – 2006. – Т. 85. – № 4. – С. 32-44.

172. Watanabe, T. Pyuria in patients with Kawasaki disease / T. Watanabe // *World J Clin Pediatr.* – 2015. Vol. 4, № 2. – P. 25-29.
173. Cardiovascular biomarkers in acute Kawasaki disease / Y. Z. Sato, D. P. Molkara, L. B. Daniels [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013. Vol. 164, № 1. – P. 58–63.
174. Kim, M. Elevation of cardiac troponin I in the acute stage of Kawasaki disease / M. Kim, K. Kim // *Pediatr Cardiol.* – 1999. Vol. 20, № 3. – P. 184-188.
175. Biomarkers for Kawasaki Disease: Clinical Utility and the Challenges Ahead / H. Chaudhary, J. Nameirakpam, R. Kumrah [et al.] // *Front Pediatr.* – 2019. Vol. 7. – P. 242.
176. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis / K. H. Lin, S. S. Chang, C. W. Yu [et al.] // *BMJ Open.* – 2015. Vol. 5, № 4. e006703.
177. Cardiac function on 3-D speckle tracking imaging and cytokines in Kawasaki disease/ M. Kato, M. Ayusawa, H. [et al.] // *Watanabe Pediatrics International.* – 2018. Vol. 60, № 4. – P. 342–348.
178. A 10-year cross-sectional retrospective study on Kawasaki disease in Iranian children: incidence, clinical manifestations, complications, and treatment patterns / P. Sadeghi, A. Izadi, S. Y. Mojtahedi [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2021. Vol. 21, №1. – P. 368.
179. Insights Into Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease / D. Zhang, L. Liu, X. Huang [et al.] // *Front Pediatr.* - 2020; Vol. 8. – P. 493.
180. Coronary Artery Aneurysms and Thrombosis in Kawasaki Disease / L. J. Szymanski, J. Huss-Bawab, J. K. Ribe [et al.] // *Acad Forensic Pathol.* – 2018. Vol. 8, № 2. – P. 416-423.
181. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Shanghai From 2008 Through 2012 / J. J. Chen, X. J. Ma, F. Liu [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* - 2016. Vol. 35, № 1. – P. 7-12.
182. Characteristics and fate of systemic artery aneurysm after Kawasaki disease / S. Hoshino, E. Tsuda, O. J. Yamada / *Pediatr.* – 2015. Vol. 167, № 1. – P. 108–112.

183. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study / J. M. Orenstein, S. T. Shulman, L. M. Fox [et al.] // *PLoS One*. – 2012. Vol. 7, № 6. e38998.
184. Chia H. M. Non-atherosclerotic coronary artery aneurysms: two case reports / H. M. Chia, K. H. Tan, G. Jackson // *Heart*. – 1997. Vol. 78, № 6. – P. 613-616.
185. Giant coronary artery aneurysm: imaging findings before and after treatment with a polytetrafluoroethylene-covered stent / P. Eshtehardi, S. Cook, I. Moarof [et al.] // *Circ Cardiovasc Interv*. – 2008. Vol. 1, № 1. – P. 85-86.
186. Мата, К.М. Аневризмы коронарных артерий: обновленная информация/ К. М. Мата, К. Р. Фернандес, Э. М.Флориано, А. П. Мартинс, М. А. Росси, С. Г. Рамос.- В: Лакшманадосс У, редактор. Новые стратегии лечения ишемической болезни сердца. Риека, Хорватия: InTech. - 2012. С. 381–404.
187. Giant right coronary artery aneurysm- case report and literature review / N. K. Jha, H. Z. Ouda, J. A. Khan [et al.] // *Journal of Cardiothoracic Surgery*. – 2009. Vol. 4, № 18.
188. Clinical observation of noncoronary cardiac abnormalities in Chinese children with Kawasaki disease / F. F. Liu, H. H. Liu, Z. Qiu [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2020. Vol. 50, № 4. e13210.
189. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Shanghai From 2008 Through 2012 / J. J. Chen, X. J. Ma, F. Liu [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. - 2016. Vol. 35, № 1. – P. 7-12.
190. Duan, J. Risk factors for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease / J. Duan, H. Jiang, M. Lu // *Arch Argent Pediatr*. – 2020. Vol. 118, № 5. – P. 327-331.
191. Risk factors for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease / Y. Li, X. M. Wang, Y. L. Liu [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. – 2012. Vol. 14, № 12. – P. 938-941.
192. Duan, J. Risk factors for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease / J. Duan, H. Jiang, M. Lu // *Arch Argent Pediatr*. – 2020. Vol. 118, № 5. – P. 327-331.

193. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Shanghai From 2008 Through 2012 / J. J. Chen, X. J. Ma, F. Liu [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* - 2016. Vol. 35, № 1. – P. 7-12.
194. Assessment of risk factors for Korean children with Kawasaki disease / J. J. Kim, Y. M. Hong, S. W. Yun [et al.] // *Korean Kawasaki Disease Genetics Consortium. Pediatr Cardiol.* – 2012. Vol. 33, № 4. – P. 513-520.
195. Cardiac Lesions and Initial Laboratory Data in Kawasaki Disease: a Nationwide Survey in Japan / M. Kuwabara, M. Yashiro, K. Kotani [et al.] // *J Epidemiol.* – 2015. Vol. 25, № 3. – P. 189-193.
196. Risk factors for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease / J. Duan, H. Jiang, M. Lu // *Arch Argent Pediatr.* – 2020. Vol. 118, № 5. – P. 327-331.
197. Pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) levels in North Indian children with Kawasaki disease / M. Reddy, S. Singh, A. Rawat [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2016. Vol. 36, № 4. P. -551-559.
198. Kawasaki disease: abnormal initial echocardiogram is associated with resistance to IV Ig and development of coronary artery lesions / D. Chbeir, J. Gaschignard, R. Bonnefoy [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2018. Vol. 16, № 1. – P. 48.