МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Албена Любенова Телчарова-Михайловска

БОЛЕСТ НА КАВАЗАКИ – КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ, ЛЕЧЕНИЕ И КОРОНАРЕН РИСК

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на образователна и научна степен

“ДОКТОР”

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт”

Шифър 7.1.

Професионално направление: „Медицина”

Научна специалност: „Педиатрия”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Доц. Д-р Ст. Стефанов, дм

София, 2016 г.

Благодаря на

моите родители, които ме научиха;

на моите учители, които ме учиха;

и на моите приятели, които ме подкрепиха.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 1
1. Въведение 1
2. Епидемиология на БК 5
3. Етиология и патогенеза 6
4. Патофизиология и патохистология 9
5. Клинична картина-типична БК 13
5.1. Клинични фази на БК 16
5.2. Клинична експресия на острата фаза на БК 17
5.3. Индолентни форми БК 21
5.4. Сърдечно - съдов синдром 22
5.5. Рискови фактори за развитие на КА 25
6. Лабораторни изследвания. и прогностични маркери 26
5. Рискове при недиагностицираните и нелекувани случаи 29
6. Лечение: 34
6.1. Ацетилсалицилова киселина (ASA, Аспирин) 34
6.2. Интравенозен имуноглобулин (ИВИГ) 35
6.2.1. Механизмът на действие на ИВИГ 36
6.2.2. Странични реакции 36
6.2.3. Протокол за лечение с ИВИГ (АНА) 39
6.2.4. Резистентност към лечението с ИВИГ 41
6.3. Биологични средства при лечението на БК 44
7. Усложнения на БК 45
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 51
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ 53
1. Подбор на пациенти 53

2. Диагностични методи..... 55
3. Статистически методи на обработка на данните 59
Дескриптивна статистика. 59
Методи за проверка на хипотези...... 59
IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ 61
1. Диагностика на пациентите с БК в периода на проучване..... 61
2. Разпределение по възраст..... 62
2.2. Зависимост между възрастта и риска от коронарни лезии..... 64
3. Диагноза при насочване към специализирана клиника 67
4. Болест на Kawasaki и регистрирани придружаващи инфекции... 69
5. Фаза на болестта на Kawasaki в момента на хоспитализация..... 70
5.1. Фаза на болестта на Kawasaki в момента на хоспитализация и коронарни последствия..... 71
5.2. Клинична експресия на острата фаза на болестта на Kawasaki . 74
5.3. Клинична експресия на острата фаза на болестта на Kawasaki и коронарни лезии 75
6. Закъснение в диагнозата при инкомплетната и атипична БК.... 77
7. Клинична симптоматика на острата фаза на БК 79
7.1. Клинична симптоматика при типичната БК 79
7.2. Клинична симптоматика при инкомплетната БК 83
7.3. Клинична симптоматика при атипичната БК 86
7.4. Кардиологични прояви на болестта на Кавазаки..... 89
8. Фебрилитет при болестта на Kawasaki..... 92
9. Индолентни (вяли) форми на БК..... 94
10. Лабораторни показатели и коронарен риск..... 95
11. Лечение на проследените пациенти с болест на Кавазаки..... 97
11.1. Лечение с ИВИГ 97
11.1.1. Индикации за лечение с ИВИГ 97
11.1.2. Ефект от проведеното лечение с ИВИГ и Аспирин 100

11.1.2.1. Ефект от лечението с ИВИГ и Аспирин върху коронарните лезии 100

11.1.2.2. Ефект от лечението с ИВИГ и Аспирин върху коронарните аневризми 102

11.1.3. Лечение с ИВИГ и странични реакции 106

11.1.4. ИВИГ резистентност 107

V. ИЗВОДИ 114

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 116

VII. ПРИНОСИ 121

VIII. ПРИЛОЖЕНИЯ 122

IX. БИБЛИОГРАФИЯ 127

Списък на таблиците

Табл.1. Разпределение на клиничната експресия при БК по възраст

Табл.2. Сравнителен анализ - възраст и клинична експресия на БК

Табл.3. Анализ на връзката между възрастта и коронарните лезии

Табл.4. Първоначална диагноза

Табл.5. Фаза на БК при хоспитализацията и връзка с коронарните лезии

Табл.6. Анализ на връзката между типа клинична експрисия и коронарните лезии

Табл.7. Анализ на връзката между закъснението в диагнозата и типа на изява на БК

Табл.8. Анализ на връзката симптом-диагноза при типична БК

Табл.9. Анализ на връзката между броя на симптомите и типичната БК

Табл.10. Анализ на връзката симптом-диагноза при инкомплетна БК

Табл.11. Анализ на връзката между брой симптоми и инкомплетна БК

Табл.12. Анализ на връзката кардиологично засягане – коронарни лезии

Табл.13.Анализ на връзката кардиологично засягане – коронарни аневризми

Табл.14. Сравнителен анализ на T° в острата фаза при пациенти със и без коронарни лезии.

Табл.15. Сравнителен анализ на пациентите с фебрилитет в острата и подостра фаза на БК

Табл.16. Сравнителен анализ на инфламаторните маркери и коронарните лезии

Табл.17.Сравнителен анализ на групите с и без лечение с ИВИГ и корелация с коронарните лезии

Табл.18. Ефект от лечението с ИВИГ върху риска от коронарни аневризми

Списък на фигурите

Фиг. 1. Пациенти и разпределение по пол

Фиг. 2. Разпределение на пациентите с коронарни лезии

Фиг. 3. Разпределение на пациентите с коронарни лезии по пол.

Фиг.4. Корелограма на връзката между броя на пациентите и годината на диагностициране

Фиг. 5. Разпределение на пациентите с БК по възрастови групи

Фиг. 6. Възрастови групи и клинична експресия на БК- типична и атипична / инкомплетна БК.

Фиг.7. Възраст и коронарни лезии.

Фиг.8. Разпределение на пациентите по приемна диагноза.

Фиг.9.Разпределение на пациентите по фаза на БК при хоспитализацията

Фиг.10. Фаза на БК при хоспитализацията и връзка с коронарните лезии

Фиг.11.Корелограма на закъснението в насочването за хоспитализация и годината на диагностициране

Фиг.12. Разпределение на пациентите според клиничната експресия на острата фаза на БК (типична,инкомплетна и атипична)

Фиг.13. Типична, инкомплетна, атипична изява на БК и коронарни поражения.

Фиг.14. Разпределение на пациентите по тип клинична експресия на БК и коронарни лезии

Фиг.15. Обобщаващи статистически характеристики на закъснението в диагнозата (в дни) според клиничната експресия на БК.

Фиг.16.Разпределение на пациентите по клинични симптоми

при типичната БК

Фиг.17 Сравнение на честотата на специфичната симптоматика при пациентите с типична и инкомплетна/атипична БК.

Фиг.18.Разпределение на пациентите по клинични симптоми при атипичната БК

Фиг.19.Сравнение на неспецифичната симптоматика при атипична БК и типична / инкомплетна БК

Фиг.20.Персистиращ фебрилитет в подострата фаза и коронарен риск

Фиг.21 Разпределение на пациентите по проведено лечение.

Фиг.22 Разпределение на пациентите в зависимост от лечението с ИВИГ и коронарните лезии.

Фиг.23 Коронарни лезии и тяхното разпределение при пациентите без лечение с ИВИГ.

Фиг.24 Коронарни лезии и тяхното разпределение при пациентите с проведено лечение с ИВИГ

Фиг.25 Нормализиране на коронарния съд след формирана КЛ

Фиг.26.Лонгитудинално проследени пациенти и коронарния им статус в острия стадий на БК

Фиг.27.Лонгитудинално проследени пациенти с установена намалена ЕФ и коронарния им статус в острия стадий на БК

Приложения

Прил. 1.Хоспитализирани пациенти по години

Прил. 2 .Регистрирани пациенти с коронарни лезии - сигнификантни дилатации и аневризми

Използвани съкращения

На кирилица

аг	Антиген
АлАТ	Аланин аминотрансфераза
АсАТ	Аминотрансфераза
БК	Болест на Kawasaki
ГГТП	гама-глутамилтранспептидаза
Дг	Диагноза
ЕКГ	Електрокардиография
ЕФ	Ежекционна фракция
ИБС	Исхемична болест на сърцето
ИВИГ	Интравенозен имуноглобулин
КА	Коронарни аневризми
КЛ	Коронарни лезии
КС	Кортикостероиди
МАС	Синдром на макрофагиална активация
МИ	Инфаркт на миокарда
НСД	Несигнификантни дилатации
НСПВС	Нестероидни противовъзпалителни средства
НТС	Неясно температурно състояние
РДВ	Ранна детска възраст
СД	Сигнификантни дилатации
СЗСТ	Системни заболявания на съединителната тъкан
Т°	Температура
ЮИА	Ювенилен идиопатичен артрит

На латиница

AHA	American Heart Association
AST	Антистрептолизинов титър
CECs	circulating endothelial cells-
CRP	C-reactive protein
ECHOKG	Ехокардиография
EULAR	European League Against Rheumatism
LAD	Лява предна десцендентна артерия
LCX	Лява циркумфлексна артерия
LDL	Low density lipoprotein cholesterol
LMCA	Лява коронарна артерия
MP-PT	Метилпреднизолон пулс-терапия
Neu	Неутрофили
PAN	Полиартериитис нодоза
PRES	Paediatric Rheumatology European Society
RCA	Дясната коронарна артерия
TC	Total cholesterol
p.o.	перорално

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Въведение

Болестта на Kawasaki (БК) е характерен за детската възраст васкулитен синдром, вторият по честота при децата от бялата раса след хиперсензитивния васкулит Schönlein-Henoch purpura и представлява 23% от васкулитните синдроми в детската възраст – бяла популация (49). Според ревизираната 2012 год. номенклатура на васкулитните синдроми се дефинира като артериит, засягащ предимно среднокалибрени съдове и малки артерии, протичащ със засягане на оралната мукоза, кожата и лимфните възли (затова се нарича още кожно-лигавичен лимфновъзлов синдром). Неговото място е посочено в EULAR/PReS класификацията на васкулитните синдроми от 2005 г., която съдържа нозологичните единици, срещащи се в детската възраст, групирани на базата на хистоморфологичен

критерий и калибър на засегнатите съдове (85). Уникалното при този васкулитен синдром е основният таргет на съдовото увреждане – коронарните съдове, което го превръща в животозастрашаващо заболяване. Засягат се също миокарда и клапния апарат. Пациентите с коронарни лезии са застрашени от усложнения – руптура на аневризми, тромбози и стенози, с риск от инфаркт на миокарда, внезапна смърт и конгестивна сърдечна недостатъчност. Късните последствия на болестта създават условия за ранна ИБС, която е водеща в групата на социално значимите заболявания. Прогнозата на прекаралите заболяването, по принцип се счита за добра, но лонгитудиналните проучвания на този етап са недостатъчни, за да верифицират тази хипотеза (104).

Класификация на васкулитите в детската възраст

EULAR/PReS 2005г.

1. Засягащи предимно големите съдове (аорта и най-големите ѝ разклонения)

•Артериит на Takayasu (TA)

2. Засягащи предимно среднокалибрени съдове – ренални, хепатални, коронарни, мезентериални и др.

- Полиартериитис нодоза (PAN)
- Кожен полиартериит
- ***Болест на Kawasaki***

3. Засягащи предимно малки съдове (венули, капиляри, артериоли, интрапаренхимни дистални артерии)

А. ГРАНУЛОМАТОЗНИ

- Грануломатоза с полиангиит (Грануломатоза на Wegener)
- Еозинофилна грануломатоза с полиангиит (Churg-Strauss синдром)

Б. НЕГРАНУЛОМАТОЗНИ

- Микроскопски полиангиит
- Schonlein-Henoch purpura
- Изолиран кожен левкоцитокластичен ангиит
- Хипокомплементарен уртикария васкулит

4. Други васкулити:

- Болест на Buerger
- Васкулити при инфекции (вкл. HBs-антиген асоцииран PAN)
- Хиперсензитивни васкулити при неоплазми и лекарства
- Васкулити при СЗСТ
- Изолиран ангиит на ЦНС
- Cogan синдром
- Некласифицирани васкулити

Болестта на Кавазаки (БК) има едва 40 годишна история. Заболяването е описано като отделна нозологична единица за първи път в Япония от Dr.Tomisaku Kawasaki през 1967 год. (55), когато става ясна идентичността му с т.нар *инфантилна форма на полиартериитис нодоза* –
диагноза, поставяна при случаи с фатален край, при чиято обдукция е обективизиран тромбозиращ коронарит, руптури на коронарни аневризми и инфаркт на миокарда в ранната детска възраст (РДВ) (22).

Васкулитът при БК има патоморфологични сходства с другите системни васкулити, но има и свои отличителни характеристики, включващи:

1) Съчетание със симптоматика включена в рамките на кожно – лигавичен лимфонодуларен синдром

2) Предилекция към основно засягане на коронарните съдове.

3) Наличие на характерни инфламаторни съдови промени.

Некротизиращ артериит подобен на този при БК има при полиартериитис нодоза PAN), микроскопския полиангиит, грануломатозата на Wegener и Churg-Strauss синдром. Изброените заболявания се отличават от БК със засягането на капилярите – вкл.тези на белия дроб и бъбреците. Най-голямо сходство има с PAN, но въпреки това патолозите описват различия в състава на съдовия възпалителен инфилтрат (преобладават мононуклеарни клетки, има по-нискостепенна фибриноидна некроза и по-изразен едем на съдовата мускулатура). Някои от тях посочват като неправилно названието инфантилна форма на полиартериитис нодоза (27).

Болестта е популяризирана сред педиатрите в България от проф. И. Бойкинов и проф. Здр.Станчев през 1984г. (1). Налице са няколко публикации в следващите години (6),(5),(4),(7). Тъй като болестта на Кавазаки (БК) е самолимитиращо се заболяване в острата си фаза и клиничната му симптоматика преминава за 14 дни, лабораторните отклонения за 40 дни (34), голям брой случаи остават недиагностицирани или се определят като "успешно излекувано остро фебрилно инфекциозно заболяване" (15). При прегледа на кардиологичните регистри в световен план и с определянето на исхемичната болест на сърцето (ИБС) като социално значим проблем, става ясно, че неразпознатата и нелекувана БК в ранната детска възраст е причина, според някои статистики за 12% от кардиологично свързаната внезапна смърт при млади хора /11-35 години/ (82),(65). Този факт се свързва с формираните през острата фаза коронарни аневризми, които се наблюдават при 25% от недиагностицираните и съответно нелекувани деца. Най-застрашени са пациентите с гигантски аневризми и с аневризми на двете коронарни артерии (126), които преживяват над 30-годишна възраст в 88%, благодарение на стриктен

кардиологичен мониторинг, ранната антитромботична и антикоагулационна терапия, тромболиза и реваскуларизация (60% от тях се нуждаят от коронарни интервенции (91)). Смъртността при БК спада до 0,1%, но остава висока морбидността, предвид необходимостта от комплексни терапевтични процедури (95). По проучвания на Shimizu (105) коронарни аневризми са открити в 5% при млади хора под 40-годишна възраст, изследвани ангиографски по повод на миокардна исхемия..

Болестта на Kawasaki се счита за основна причина за придобити сърдечни заболявания в развитите страни и измества ревматичната болест като водеща. Тя представлява рисков фактор за ИБС в млада възраст. Много от случаите с инфаркт на миокарда при млади пациенти се отнасят към групата на "пропусната" болест на Кавазаки в детска възраст (28, 75, 121, 50).

2. Епидемиология на БК

БК е системен васкулит, протичащ с клиничната картина на остро фебрилно заболяване. Засяга обичайно (75- 85%) възрастта между 6 мес. и 5 години (11), което най-вероятно е свързано с характерните особености на имунното състояние в този период – изчерпване на трансплацентарно предадените антитела, при все още несъвършен имунитет към околните антигенни дразнители (9), които интензивно се увеличават при тази възрастова група. Заболяването се среща също при кърмачета под 6 мес. и при подрастващи (49). Диагнозата при тях закъснява и коронарните лезии са обикновено аневризми. БК е описана още при недоносени (16, 37) и възрастни (59). Честотата ѝ при бялата раса е между 3.6-10/100 000 случая годишно (Европа – 3-7/100 000 (43), САЩ бяла популация 6-9/100 000;

срещу 90-134/100 000 в Япония (15), които по нови данни достигат до 217/100 000 (75). В САЩ се установяват се около 4000 нови случая годишно (19), докато в Япония, където заболяемостта е десетократно по-висока те достигат до 10000/годишно (121). Момчетата превалират в съотношение 1.5:1 до 2:1 (49). В страните с умерен климат заболеваемостта превалира през зимата и ранната пролет, в азиатските страни през лятото (127). През последните години се наблюдава повишена заболяемост според международните регистри в световен мащаб, което вероятно се дължи на повишеното внимание и успешната диагностика на болестта (127). С течение на времето се изяснява, че има фамилна обремененост около 1%, която очертава по-агресивно протичане (33). Описано е засягане на сиблинги, с десетократно по-висок риск от заболяване (в 50% второто дете заболява около 10 дни след първото), както и рецидив на болестта в 3% за Япония и 0.8% за САЩ (21).

3. Етиология и патогенеза

Етиологията и патогенезата остават все още частично хипотетични. В епидемиологично и клинично отношение БК прилича на инфекциозно заболяване със сезонност, взривове на болестта, възраст на заболелите, характерна за инфекциозните болести, клинична картина на фебрилно-обривен синдром с ангина. Търсени са множество инфекциозни причинители – вируси, бактерии, спирохети, рикетсии, но нито един от тях не е окончателно потвърден. Всички опити за изолиране на инфекциозен причинител са неуспешни (124). Както и при другите васкулитни синдроми се допуска ,че антигенен дразнител отключва имунен отговор, протичащ на ниво ендотел. Проучване, проведено през 1993 г. установява

токсичен шок синдром токсин (toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) в 11 от 16 пациента с БК(135). Това е основание да се приеме, че при БК участва суперантиген (Yeung R.S) – стафилококов ентеротоксин, стрептококов еритрогенен токсин, микобактериални или микоплазма антигени (137). За разлика от обичайния антиген, суперантигенът "заобикаля" нормалната антигенна рестрикция. Възниква мощен поликлонален и потенциално опасен имунен отговор (137) с масивна Т-клетъчна стимулация и продукция на инфламаторни цитокини – IL-1,IL-6 и TNF. Резултатите от цитокинното въздействие са ендотелна лезия, активация с експресия на неоантигени. Най-тежко протичащите случаи на БК са с клиничната картина на токсичен шок синдром – най-изразената цитокин-индуцирана реакция.

Тези наблюдения обаче не се потвърждават през следващите години. Мултицентрови проучвания не изолират супертоксин-продуциращи бактерии в сравнение с фебрилни контроли (114).

Последователно през годините е търсено въздействието на фактори от околната среда като замърсяващи вещества, различни токсини и тежки метали, вкл. живак (поради приликата в симптоматиката при акродинията и БК) (136).

През последните години изследванията насочват към алтернативна хипотеза – *олигоклонален имунен отговор* (115), както при провокация от конвенционален антиген (Аг). Допуска се влияние на предхождаща вирусна респираторна инфекция с последваща бактериална колонизация поради сезонните пикове на болестта, но няма категорична подкрепа и на тази хипотеза (43).

При фатално протекли случаи с БК е установено, че в стените на коронарните съдове, дихателната система, червата, бъбреците и панкреаса

преобладават ИгА секретиращи плазматични клетки, които се счита, че имат централно значение (97, 133). Допуска се проникване на Аг през мукозите. Това обяснява факта, че 1/3 от децата имат коремна болка, диария, повръщане и хидропс на жлъчния мехур (127).

Въпреки безпомощността на изследователите да установят определен етиологичен фактор през изминалите 40 години, най-вероятна остава хипотезата за въздействие на инфекциозен тригер върху генетично предразположен организъм, респективно популация (124). Епидемиологичните данни насочват към *генетична предиспозиция,* пример за което е заболеваемостта на деца от източно азиатски произход, живеещи в различни краища на света. Доказателство е и повишеният риск от БК при сиблинги, както и очертаната фамилност (86). Генетичната предразположеност към БК се изследва на ниво определени гени, отговорни също за склонността към развитието на коронарни аневризми, към ИВИГ (интравенозен имуноглобулин) резистентност, инкомплетно/атипично протичане на болестта и т.н. (84). Генетични проучвания се провеждат по посока на няколко функционални категории, включващи имунен и инфламаторен отговор, Са-йонно клетъчна хомеостаза, STRING анализи, които представляват мрежа анализи, фокусирани върху протеинните взаимодейсвия (141). Две значими проучвания откриват функционалния полиморфизъм на FC gamma RIIa locus (124) и ITPKC ген (83), които са предпоставка към формирането на аневризми. ITPKC-генът (Inositol-Trisphosphate 3-Kinase C) кодира ензим, контролиращ Т-клетъчната активация (Т-клетъчен модулатор) и като такъв, определя тежестта на протичане на болестта (84). Проучва се генетичният полиморфизъм на шест HLA class I алела и два MICA алела

(MHC-class-I-chain-related gene A), които се определят като генетични биомаркери (86).

4. Патофизиология и патохистология

В острия стадии на болестта, тежкият коронарит индуцира морфологични промени в коронарните артерии. Характерните за БК коронарни лезии са дилатациите и аневризмите. Повечето аневризми се развиват в проксималните части на коронариите и техните разклонения (45). Малко вероятно е след формирана аневризма с диаметър над 8 мм, коронарният съд да се възстанови морфологично (50). Аневризмите по дясната коронарна артерия прогресират по-често към оклузия и реканализация, докато на лявата по посока на стенози (121).

В най-ранните стадии на заболяването настъпва оток на ендотелните клетки и медията на коронарните съдове, при все още интактна membrana elastica interna. Около 7-ми - 9-ти ден от началото на фебрилитета започва инфлукс на неутрофили (Neu), след който бързо следва пролиферация на CD8Ly (цитотоксични) и IgA продуциращи плазматични клетки (124). Инфламаторните клетки продуцират различни цитокини (TNF-tumor necrosis factor, VEGF-vascular endothelial growth factor, MCAF monocyte chemotactic activating factor, IL-1, IL-4, IL-6) и матриксни металпротеинази (matrix metalloproteinases: MMPs; MMP3 и MMP9), които провокират каскада от възпалителни реакции на ниво ендотел, в резултат на което се достига до фрагментация на membrana elastica interna – характерно при съдовото увреждане (Rowley, Shulman) (121). Инфилтрацията с възпалителни клетки продължава по посока на tunica media (42). При тежко протичане на болестта настъпва некроза на гладкомускулни клетки.

Инвазия с инфламаторни клетки се наблюдава и в коронарната адвентиция (т.е. налице е панваскулит), с разрушаване и на membrana elastica externa (36). При значително изразен инфламаторен процес, под влияние на аортното налягане започва формиране на аневризми (121).

През следващите седмици и месеци инфламаторните клетки се заместват от фибробласти и моноцити, а в съдовата стена започва образуване на фиброзна съединителна тъкан (63). Интимата пролиферира и задебелява. Акцентът на последните проучвания е върху функционалния дисбаланс на променената интима на местата с и без аневризми, а именно. намалената възможност за дилатация на съда – състояние определено като ***ендотелна дисфункция***. Тези локуси се считат за рискови и за формиране на атеросклеротична плака (103).

Регресията на малките и част от средните коронарни аневризми, наблюдавана в 32-50% от случаите, се развива до две години след формирането им. Тя се осъществява чрез пролиферация на интимата, но се описва също инфилтрация с гладко мускулни клетки (36). Проследяването на децата 10-20 год. след БК, *с регресирали малки аневризми,* не установява регионални стенози (50, 46) и те се считат за практически здрави, като отпадат от проследяване. *При големите и част от средните аневризми,* до 2 год. след формирането им, в 16% може да има *оклузия* (Suzuki A, Kamiya T 36). Острата оклузия клинично се представя с инфаркт на миокарда. При 2/3 от случаите тя е асимптоматична или протича с ИБС. поради процесите на реканализация и бързо развитие на колатерална съдова мрежа – процеси, характерни за БК. Реваскуларизацията след пълна тромботична оклузия се извършва чрез ремоделиране, с участието на растежни фактори (GF) (112) и се наблюдава късни години след прекарана БК. *Развитието на сегментни стенози с реваскуларизация* се описва в 15

% от пациентите с кардиологични последствия, по-често в ДКА. Регионални стенози на места с големи и средни аневризми при коронарна ангиография се отбелязват дори след 10-21год. (12% от 200 пациента - Suzuki et al. , 4,7% от 594 пациента-Kato). Те засягат сигнификантно по-често ЛАД -входната и изходна част. На тези места се отбелязва интимално задебеляване до 4 мм регистрирано чрез интраваскуларен УЗ (IVUS), експресия на GF в гладкомускулните клетки и активно съдово ремоделиране (140).

При ***починали в късната конвалесцентна фаза на БК при аутопсия*** **се** установяват хиалинна дегенерация, калцификация с осификация и тромбоза, с или без реканализация по хода на коронарните съдове. При проучвания на ***починали по некардиологични причини от 60 дни до 14 год. след прекарана БК се установява*** пролиферация на интимата, изтъняване на медията, фокално прекъсване на m.elastica interna, миокардна фиброза вследствие на БК-миокардит. Според редица автори миокардит придружаващ съдовото възпаление има при всички случаи с БК (Yutani, Kamiya-(120). Той е причина за развитието на ***миокардна фиброза,*** десетилетия след прекарана БК. Докато коронарните аневризми (КА), могат да останат безсимптомни продължителни години, миокардната исхемия има вероятност да доведе до внезапна смърт (Kato (121), Gordon, Kahn, Yonesaka (138)). При диагностицирани и лекувани деца смъртността е под 1% и аутопсиите са малко на брой (105). *Имунохистохимичните проучвания* при починали с БК показват експресия на Transforming growth factor (TGF) – β pathway молекули при клетки с миофибробластен фенотип в коронарните аневризми (105, 112). Той е медиатор на процесите на пролиферация и тъканно ремоделиране и има строго отношение към фиброзните промени чрез индуциране продукцията на миофибробласти.

Експресията на TGF - β pathway молекули се счита за уникален белег на коронарното увреждане при БК и патотенетично обяснява съдовата и миокардна фиброза при БК (138, 140).

Кардиологични проучвания в САЩ, UK и Япония доказват, че коронарните аневризми могат да останат напълно асимптомни до 3-тото или 4-то десетилетие, когато пациентите са застрашени от остър кардиологичен инцидент (91). Една от основно обсъжданите причини е ***акцелериращата атеросклероза*** (35) описана, както при случаи с регресирали коронарни лезии, така и при пациенти без установени такива (114). Цитокинната активност индуцира инфламаторна реакция, причина за ендотелна дисфункция и промени в липидния профил (10), предразполагащи теоретично към ранна атеросклероза и ригидност на съдовете (77). Атеросклерозата е доказано възпалително заболяване и според хипотезата на R.Ross (т.нар. post injury hypothesis), ендотелното увреждане и дисфункция са ключови механими при възникването ѝ. Патогенетично ***ендотелната дисфункция*** се изразява в промяна на хомеостазата на ендотела – повишава се адхезивността на левкоцити и тромбоцити, повишава се пермеабилитета, нарастват прокоагулантните вместо антикоагулантните му свойства, експресират се вазоактивни молекули, цитокини и растежни фактори. Едно от последствията е миграцията и пролиферацията на гладкомускулни клетки, задебеляването на интимата, макрофагиалната инвазия и трансформация в пенести клетки , депозирането на оксидиран LDL и формирането на атеросклеротична плака (112). Склеротични съдови изменения са наблюдавани при пациенти прекарали БК, при които няма регистрирани коронарни изменения в острата и ранна подостра фаза (36). При единични случаи, постмортем 10 год. след прекарана БК, са установени холестеролови кристали в областта

на аневризмите (114). При преглед на лимитираните проучвания, съдовете с атеромни плаки или пенести клетки (макрофаги натоварени с липиди) са рядкост (79). В този смисъл, някои автори считат, че съдовата лезия при БК е уникална и съществуват различия със същата при атеросклероза (39). *Според различните проучвания не е категорична връзката между БК и ранната атеросклероза в региона на съдовото засягане (117,* 36, 50). Въпросът е спорен и е в процес на уточняване при увеличаващия се брой пациенти, достигащи зряла възраст (101).

5. Клинична картина-типична БК

Клиничната картина на БК е нетипична, нехарактерна, с прояви на фебрилно-мултисистемно заболяване, наподобяващо инфекциозно, нерядко септично (15). Диференциалната диагноза е трудна и се налага да бъде извършвана в първите 10 дни от началото на повишената температура, за да се проведе навременно лечение, предпазващо от коронарни аневризми (132). Като се има предвид, че пациентите се насочват обикновено към 7-8 ден (28), не се разполага с време, дори да се дочакат резултатите от проведените микробиологични и вирусологични изследвания.

Както и при други системни болести, за улеснение са създадени насочващи критерии, утвърдени като диагностични *(American Heart Association-(AHA)2004 (75)*. Последните имат широка популярност (28, 74, 12).

Характерни клинични изяви на типичната БК

(Original guidelines-Japanese Ministry of Health 1970)

1). Температура (Т°), продължаваща повече от 5 дни – 100%

2). Конюктивит – 85% - билатерален, несупуративен

3). Мукозен синдром – 90%

- зачервени и напукани устни
- дифузен орофарингеален еритем
- малинов език

4). Изменения по крайниците – 70%

- индуративен едем на дланите и стъпалата
- палмоплантарен еритем
- десквамация от върха на пръстите /две седмици след началото/
- трансферзални линии по ноктите на пръстите на ръцете /симптом на Beau/ -2-3 месеца след началото на заболяването

5). Еритемен екзантем – 80% - полиморфен, без везикули и крусти

60. Увеличени цервикални лимфни възли с D>1.5 см – обикновено унилатерално – 70%

Диагнозата се поставя при наличието на необяснима висока температура, персистираща повече от 5 дни и неповлияваща се от антибиотично лечение плюс 4 от 5-те оставащи критерия или 3 критерия и наличие на аневризма на коронарните артерии, доказана чрез 2D-ECHOKG .

Това са класическите критерии, създадени при описанието на болестта, и те са имали за цел да диференцират БК от синдрома на Stevens-Johnson и ревматичната болест (34). Те пропускат инкомплетните и атипични форми (123). Критериите нямат 100% сензитивност и специфичност, като само пациенти с необходимите класически критерии и доказани коронарни аневризми са със сигурна диагноза (25).

Затрудняващ диагнозата факт е, че клиничните признаци се развиват последователно (74) и първият лекар, прегледал детето по повод на висока

температура, обикновено не обхваща цялата клинична симптоматика. Високофебрилното състояние трябва да включва предполагаема Дг БК при проследяването в първите дни на температурата. Така насочването към съответно лечебно заведение и започването на адекватната терапия не се забавя (12). Диагнозата инкомплетна БК на 4 -тия ден от фебрилитета, може да премине в типична БК към 7-ия ден. БК е диагноза на изключване и *диференциалната диагноза* се извършва в рамките на неясно фебрилно заболяване или тежък фебрилно-обривен синдром в РДВ (25, 33), което включва множество други тежки състояния (49):

- *Инфекциозни*: Системни вирусни и бактериални инфекции (най често-сепсис,токсичен шок синдром (94), скарлатина, морбили, roseola infantum, грип, Epstein-Barr инфекция, туберкулоза и др.); staphylococcal scalded skin syndrome, пневмония(43), ИПП, уросепсис, инфекциозен ендокардит, остеомиелит, Лаймска болест, HIV и т.н.
- *Имунологични*: алергични реакции към провежданото антибиотично лечение, серумна болест, Stevens-Johnson syndrome, имунен дефицит
- *Онкологични*: левкемия, лимфом, други неоплазми
- *Ревматологични:* ЮИА-системна форма, ЮИА олигоартрит, наследствени автоинфламаторни синдроми, нодозен полиартерит, хиперсензитивен васкулит
- *Гастроентерологични* – IBD, хепатит (66)

При всяко тежко болно дете, макар изпълняващо критериите за БК в остър стадий, е необходимо да бъдат изключени животозастрашаващи състояния като сепсис и менингит (69).

5.1. Клинични фази на БК

Заболяването има три клинични фази - остра, подостра и конвалесцентна. При пациенти с коронарни усложнения се оформя и четвърта – хронична фаза (25).

Острата фаза започва с повишаването на Т° и завършва със спонтанното ѝ спадане, средно 11-12 ден (без проведено лечение). Явяват се последователно симптомите, описани като диагностични. В този етап, под влияние на цитокинните въздействия се развива коронарит, при повечето случаи клинично все още неизявен.

Подострата фаза започва със спадането на фебрилитета и продължава средно 14 дни – до пълното изчезване на описаните клинични симптоми. В този период се повишават тромбоцитите, които може да достигнат до 1300 000 mm^3. Започва едро ламелозно лющене на върха на пръстите. При тези два симптома, на фона на предхождащата неспецифична симптоматика, Дг БК става ясна и категорична. По това време при ¼ от нелекуваните пациенти вече се обективизират ехографски последствията на коронарита с оформяне на коронарни лезии – ектазии и аневризми. На този етап, при повечето случаи е вече късно за провеждане на специфично лечение. Това е най-опасният период на болестта, тъй като възпалението на коронарния ендотел е достигнало своя максимум, а тромбоцитозата надвишава 1 000 000 mm^3 (15) и е необходимо стриктно наблюдение, поради съществуващ риск от инфаркт на миокарда. БК е потенциално фатална болест (11). Неправилно е изписването на пациентите от болницата в този момент, поради вече спадналата температура.

Конвалесцентната фаза започва от края на подострата и продължава до нормализирането на тромбоцитите и СУЕ – обикновено от 4 до 8

седмици от началото на болестта. Тогава се забелязват промени по ноктите – симптом на Beau, който е следствие на периунгвален васкулит.

Хроничната доживотна фаза се регистрира при пациенти с кардиологични усложнения. Формираните аневризми могат да руптурират в юношеска и зряла възраст или коронарните лезии да станат причина за ранна ИБС.

5.2. Клинична експресия на острата фаза на БК

Болестта на Кавазаки в острата си фаза, може да протече ***типично***, с експресия на описаните класически симптоми, но също инкомплетно или атипично. Случаите на ***атипично*** или ***инкомплетно*** протичане представляват истинска диагностична провокация (14).Те се описват най-често вън от групата на типичното възрастово засягане – при деца под 6 мес. и над 8 години (37), но *това не е правило.*Такива има със значителна честота и в типичния възрастов обхват.

Определението за инкомплетна и атипична БК преминава през уточняване през годините (43). До 2000 год. като атипична /инкомплетна БК са определяни случаите, които не изпълват класическите диагностични критерии по брой и клинична презентация, но имат характерна за болестта коронарна лезия (13). От тук е ясно, че инкомплетно протичане не означава по-лек ход на болестта, а напротив – по-трудна диагноза и повишен коронарен риск. Sonobe и Kawasaki (129) предлагат за инкомплетни да се приемат случаите с 3 или 4 критерия плюс данни за коронарен васкулит. Това определение впоследствие се оказва твърде рестриктиращо за започване на насочено лечение, целта на което е превенцията на коронарните лезии, видими ехографски едва в ранния подостър период

(Pfafferott C. et al. (13). Предлага се диагнозата атипична/инкомплетна БК да се отнася за пациенти, клинично неотговарящи на критериите за типична БК по брой или изява, които имат лабораторна констелация за системен възпалителен процес, без друго обяснение за състоянието (20). В този случай диагнозата се основава на изключване на редица други заболявания. Оформя се проблем с евентуална свръхдиагностика и провеждане на излишно скъпо лечение, но от друга страна се обсъжда фактът, че цената на една инфузия ИВИГ не може да се сравнява с тази за лечението на млад пациент с потенциална ИБС.

Според основният АНА протокол 2004 г: *Всички пациенти с висока температура и по-малко от необходимите клинични критерии, при които няма друго обяснение за състоянието, се определят като* ***инкомплетно*** *протичащи (59). Те представляват 15-20% от случаите с БК.(14).*

Критерии - БК инкомплетно протичане (74, 75)

- По-малко от 5 клинични критерия, но минимум 2
- Фебрилитет най-малко от 5 дни
- Липса на друго обяснение за клиничната симптоматика.
- Лабораторни показатели за изявен системен възпалителен процес.
- Развитие на коронарни аневризми при непълни прояви на БК

За ***атипично протичащи се считат случаите,*** при които, като водеща се очертава *по-необичайна симптоматика,* придружаваща фебрилитета *(49),* например: бъбречно засягане (102), хепатоспленомегалия, иктер (БК се включва в диф. диагноза на фебрилитет-иктер синдрома в детската възраст (66)), остра коремна болка, водещ менингеален синдром (70), остър артрит или лимфаденит, не

отговарящ на антибиотична терапия (123). Увеличението на цервикален лимфен възел е диагностичен критерий, но в някои случаи може да бъде единственият симптом, съчетан с пролонгирана висока температура (123). Атипично протичаща БК се описва в 10-15% от случаите (25).

Атипична БК - необичайна симптоматика, придружаваща фебрилитета (74, 75, 12)

НЕВРОЛОГИЧНА - екстремно неспокойствие, гърчове, асептичен менингит – 25%, хемипареза, атаксия, фациална парализа, намаление на слуха.

РЕСПИРАТОРНА – тимпанит, ринорея, пневмонит, пневмония, плеврален излив –до 35%

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНА – диария, хепатит, хидропс на жлъчния мехур - 15%, повръщане, илеус. ГИ синдром се описва дори до до 61% от случаите. (133). Повишение на чернодробните трансаминази се наблюдава при 40% от децата с БК, лека хипербилирубинемия в 10% (133)

УРОГЕНИТАЛНА - приапизъм, протеинурия, хематурия, тубуло интерстициален нефрит, уретрит, остра бъбречна недостатъчност

МУСКУЛНО-СКЕЛЕТНА - артрит / артралгия - до 30%

ОСТЪР СТАДИЙ: полиартрит – начало 1 седм.; персистира 3 седмица
ПОДОСТЪР СТАДИЙ: олигоартрит - големи стави–начало 2-3седмица; артрит/артралгия-7.5% (41)

КАРДИОВАСКУЛАРНА
ОСТЪР СТАДИЙ

- миокардит
- ендокардит
- перикардит

- митрална/аортна регургитация

ПОДОСТЪР СТАДИЙ

- Коронарен васкулит
    - дилатация +/- аневризма -20 - 40%
    - тромбоза или стеноза - ангина, МИ
    - руптура на аневризма - хемоперикард
- Системен васкулит -1 -2%
    - церебрален васкулит
    - аневризма на артерия субклавия, аксиларна или брахиална артерия
    - периферна исхемия на долните или горни крайници-до гангрени

При случаите с инкомплетно или атипично протичане ***АНА***- посочва необходимостта от използването на ***допълнителни лабораторни критерии*** (12 75):

- СУЕ >40мм, CRP >3 mg/dl, WBC > 15000/mm^3
- Сер.албумин < 3.0 g/dl
- Анемия
- Тромбоцитоза с начало след 7 ден >450000/мм^3
- Повишени нива на ASAT
- Уринен седимент с >10 Leuc/поле.

В помощ на затрудненията възникващи при инкомплетната и атипична БК се посочват още т.нар. **"*скрити критерии*"**(15, 98), които улесняват диагностицирането – изразеното неспокойствие, преден увеит, наличен при 2/3 от заболелите (33) При 1/3 от децата с БК (99) се явяват еритем и индуративен едем на мястото на BCG ваксинация, които се дължат на

кръстосана реактивност на Т клетките с епитопите на туберкулозния микобактерий и human heat shock протеините (110). Често наблюдаваното перинеално залющване в острата фаза (34), през последните години е включено като диагностичен критерий към промените по крайниците (25).

Изключващи симптоми са ексудативният конюнктивит, ексудативният фарингит, интраоралните мукозни лезии, булозният и везикулозен обрив (34). При непълна или атипична клинична картина, ако спадането на Т 10-12 ден е съпроводено с периунгвално, едроламелозно лющене от върха на пръстите и тромбоцитоза, вероятната диагноза е БК- инкомплетен /атипичен вариант. Коронарните аневризми са рядка находка около 10 ден на болестта, но са важни други ЕСНОКГ критерии, като повишена периваскуларна ехогенност и наличие на неправилни очертания на лумена на коронарна артерия (50). Преценяват се кардиологични симптоми като намален вентрикулен контрактилитет, лекостепенна валвуларна регургитация и перикарден излив (19).

Въпреки всички диагностични усилия, категоричната Дг. БК е свързана с наличието на характерните за болестта коронарни лезии - дилатации и аневризми. Макар, че те са специфични за БК, коронарни дилатации се описвани също при EBV инфекция, SLE, PAN, Mrb.Still (50), което се има предвид в диференциално диагностичния план.

Отбелязва се повишена тенденция за лечение на неясни случаи с ИВИГ-лечение, което е в резултат на „презастраховане“. Последното, също не е без последствия, поради скъпото лечение и най-вече информацията към родителите за заболяване с коронарни последствия.

5.3. Индолентни форми БК

През последните години проучванията обръщат внимание на случаите със спонтанно нормализиране на Т°преди 10 ден от болестта (6-ия или 7 ия ден), без да е провеждано лечение с ИВИГ*(*101). Това са пациенти с типична, инкомплетна или атипична БК, при които няма екстремно повишение на инфламаторните маркери. При част от тях обаче, временно насъпилото афебрилно състояние не се съпровожда с нормализиране на СУЕ и CRP; обикновено Т° е рекурентна и се оформят коронарни лезии. Това са т.нар. *вяло протичащи форми на БК (indolent KD)* които са рискови за коронарни увреждания предвид персистиращия възпалителен процес, въпреки по-леката му степен на изразеност.

5.4. Сърдечно - съдов синдром

БК е остро протичащ системен васкулит с таргетно засягане на коронарните съдове. Коронарното увреждане се регистрира най-често в ранната подостра фаза на болестта. Дилатации се установяват нерядко преди 10-ия ден от началото на фебрилитета, но най-много сигнификантни дилатации и аневризми през 3-4 седмица (Hirose et al.) (50) Има описани ранни коронарни аневризми на третия ден от началото на температурата (31).

Коронарни аневризми се развиват в 20-25% от нелекуваните деца и са главната причина за болестността и смъртността при БК (20, 25, 75).

Когато се отчитат коронарните лезии (КЛ), а именно коронарните аневризми (в подострия стадий) и ектазиите(видими още в острия стадий) този процент достига 30-40% от нелекуваните деца (66).

Оценката на сърдечно-съдовото засягане при болестта на Kawasaki изисква серийни ехокардиографски прегледи от опитен ехокардиографист. Преценката на ехографската находка се извършва съобразно критериите на **Американската сърдечна асоциация** и **Японското Министерство на здравеопазването**, (28,75);

Коронарните лезии се определят като тежест и еволюция съобразно класификацията на Tsutomu S.et al-2014 (Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: (121).

За отбелязване е съобщението през 1998 г. от водещи кардиолози, работещи в областта на БК- Newburger JW., Baker AL (29) Те отбелязват, че когато размерите на коронарните съдове се коригират съобразно телесната повърхност, то 1 от 4 деца, класифицирано с нормални коронарни артерии по критериите на Японското Министерство, ще има повече от 2 стандартни отклонения в размерите на поне една от коронарните артерии. От тук следва заключението, че коронарните дилатации при БК са повече от очакваните (29).

Основните усложнения при формирани коронарни аневризми са миокардната исхемия, инфаркт на миокарда и внезапна смърт. Морталитетът е най-висок 15-45 дни след началото на болестта и е в резултат на коронарна тромбоза (51). Аневризмите увеличават размера си в първите 4-6 седмици (66). След достигането на максималния си размер, в 1/2 до 2/3 от случаите те започват регресия, която продължава от 2 до 5 години Регресията е характерна за по-малките и средни аневризми, тези с фузиформена морфология, както и при по-малки деца (73).

В острата фаза на болестта най-често се наблюдават тахикардия, несъответна на фебрилитета; хипердинамичен прекордиум и галопен ритъм. Сърдечната шумова находка е най-често с функционален характер

и е свързана с повишената Т° и анемията. Ранната митрална регургитация е описана при ¼ от пациентите и е в резултат на наличния валвулит,докато по-късната, е израз на папиларна дисфункция асоциирана с миокардна исхемия.(53).

Пациентите с големи КА в подострата и конвалесцентна фаза на БК са често безсимптомни,но те трябва да бъдат проследявани по отношение на следните симптоми,сигнализиращи за миокардна исхемия:

Angina pectoris (характерна за по-големи деца)

Абдоминална болка и повръщане,съчетани с пребледняване и изпотяване..

Неспокойствие и необясним плач

Състояние на синкоп

Тези деца е необходимо да бъдат мониторирани в интензивен сектор и са индицирани спешно за кардиологична консултация, поради риск от остър инфаркт на миокарда (ОМИ).

Проучване в Япония установява ,че симптоми на ОМИ не се обективизират при 1/3 от обхванатите в пациенти и диагнозата се установява по-късно чрез ЕКГ (53).

Единични са съобщените случаи на кардиомиопатия (16), като тя е наблюдавана при сериозни коронарни усложнения. Рядко (1-2%), има периферни аневризми – аксиларни, илиачни и бъбречни. Те съпровождат обикновено коронаните аневризми (75). БК- шок синдром (87) е друга кардиоваскуларна изява на острата фаза на болестта. Сривът на хемодинамиката, хипотонията и шоковото състояние са водещи, но при тези случаи обикновено има и вентрикуларна систолна дисфункция, митрална регургитация, коронарни аневризми както и резистентност към провежданото лечение.

5.5. Рискови фактори за развитие на КА

В Япония има създадени множество точкови системи за оценяване на риска от коронарни усложнения. Те се използват като индикации за лечение с ИВИГ, предвид високата честота на БК и скъпоструващата терапия. Най-използваната е на Harada et al. (50). Тя оценява по следните показатели:

- (1) Leuc > 12 000/mm^3 (5) albumin < 3.5 g/dL;
- (2) Thr < 350 000/mm^3 (6) възраст <12 месеца;
- (3) CRP >3mg/dl (7) мъжки пол.
- (4) Хематокрит < 35%

Деца с по-малко от 4 рискови фактора, но персистиращи остри симптоми се преоценяват ежедневно.

Пациенти, с 4 и повече налични критерия, се считат с повишен коронарен риск и са показани за лечение с ИВИГ до 9-ия ден от началото на болестта.

Проучванията в Англия и Америка при европейската популация, доказват недостатъчна ефективност на тези показания (74,75). Според протокола на АНА 2004 г., всички пациенти с Дг БК трябва да бъдат лекувани с ИВИГ, като лечението с ИВИГ не трябва да бъде забавяно при (31):

1) Налични 5/6 диагностични критерия за БК до 5-ия ден от началото на Т°

2) Обективизиране на КА и ектазии

3) Данни за повишаващи се инфламаторни маркери, при достатъчно или недостатъчно налични клинични критерии, при случаи подозрителни за БК (75, 31, 11, 20).

Персистирането на фебрилитета в ранната подостра фаза е късна и задължителна индикация за започване на терапия с ИВИГ(20).

6. Лабораторни изследвания. и прогностични маркери

Лабораторните изследвания при БК са неспецифични, но те подкрепят и потвърждават диагнозата (119). Няма характерни имунологични маркери. При част от пациентите p-ANCA показват неспецифично отклонение (57). Острофазовите реактанти СУЕ, CRP са увеличени. Налице е левкоцитоза с неутрофилия и олевяване, нерядко има и токсични гранулации в неутрофилите. Анемията е израз на продължителния възпалителен процес. Обичайна е хипоалбуминемията, заедно с увеличените чернодробни трансаминази. Стерилната левкоцитурия е също обичайна. Тромбоцитозата е характерна за подострата фаза и не в помощ на диагнозата в острата. Наличието на тромбоцитопения в острия стадий се счита за рисков фактор за развитие на КА. Налага се внимателно интерпретиране на евентуална левкопения при БК, особено при съчетанието и с тромбоцитопения.В тези случаи е необходимо обсъждане на синдром на макрофагиална активация (МАС) – животозастрашаващо и нерядко фатално усложнение на БК (100).

*Липсата на специфичен клиничен критерий и специфичен лабораторен тест при БК затрудняват изключително поставянето на диагнозата и са причина за забавянето ѝ (*33, 74, 75, 127). Това е причина усилията на много научни групи да са насочени към установяването на биологичен критерий с висока сезитивност и специфичност за болестта (86). Провеждани са проучвания на *инфламаторните и протеомни биомаркери* при пациенти с БК и контролни групи с висок фебрилитет. Така е установено че при СУЕ $\geq$ 40 mm/h, вероятността дете суспектно за БК да

се окаже действително с БК е 2.72 пъти по-висока (98). Левкоцитозата в по-висока степен е свързана със заболяването в по-напреднала фаза, също така и с левокамерна дисфункция. Koyanagi et al. (119) /отбелязват позитивна връзка при левкоцитоза $\geq 16*10^9$/L и коронарните усложнения. Проучвания на Ehara et al.(119) посочват, че повишеното отношение на CD69/CD8 TLy, респективно понижението на CD8 T-ly има отношение към прогресията на БК, отговора към лечението и конвалесценцията.

CRP е сигнификантно повишен при деца с коронарни лезии, сравнено с група без такива (119). При пациенти с коронарни аневризми и регресирали такива се установяват повишени стойности на high-sensitive CRP (hsCRP), които са налице дори 8 год. след нормализирането на коронарния съд. Това потвърждава наличието на продължаващо лекостепенно възпаление години след съдовото възстановяване (50). Отклоненията в hsCRP, съчетано с отклонения в липидния профил (lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) test,) очертават риск от акцелерираща атеросклероза (25). Критериите за диагностицирането на дислипедимия в детската възраст са посочени от Okada T, et al. (81)

При изследванията върху протеомните биомаркери (63) се установява, че различни пептиди имат отношение към острата фаза на болестта, засягането на миокарда и коронарните съдове. Значително е повишанието на нивата на аполипопротеин В и хаптоглобина. Експресията на iNOS молекули (Nitric oxide synthases) от неутрофилите и моноцитите варира през различните фази на болестта и е по-висока в групите с коронарни лезии, като очертава прогресия (Yu et al. 2004.) (141). От кардиоваскуларните биомаркери серумният тропонин I (cTnI) и креатинин киназата (CK)-MB, са сигнификантно повишени при БК и подсказват настъпващ остър миокардит преди развитието на другите симптоми на

острата фаза (86). Специално внимание се обръща на повишението на *натриуретичния пептид тип В (N-terminal pro B-natri uretic peptide- NT-pro BNP),* който е свързан с кардиомиоцитния стрес. Той корелира с инфламаторните маркери, оксидативния стрес и подсказва диастолна дисфункция, която след това се обективизира ехографски (80). При всички деца с БК се допуска субклинично миокардно засягане, тъй като NT-pro BNP се повишава при БК пациенти в сравнение с контролни фебрилни групи. Затова той се оформя като переспективен диагностичен биомаркер при инкомплетни и атипични болни с несигурна диагноза (Dahdah 2009)(86). Установено е, че се повишава сигнификантно при пациенти развиващи КА, така че има и определено прогностично значение *NT-pro BNP* се очертава като обещаващ маркер за лабораторна Дг. БК (Ogawa) (80)..

Проучване в UK 2015 г. (103).. доказва повишени маркери на ендотелно увреждане от една до 30 години след прекарана БК. Такъв маркер са циркулиращите ендотелни клетки (circulating endothelial cells-CECs), които се считат за биомаркер на остър коронарен васкулит Установено е, че CEC остават повишени години след прекарана БК дори при пациенти, при които никога не са били регистрирани коронарни аневризми. CEC представляват зрели клетки, отпаднали от увредената съдова стена в резултат на неутрофил-ендотелните интеракции, медиирани от S100 протеини (22). Nakatani et al (32). доказват високи нива на CECs при БК в остър стадии, при деца с и без КА. CECs носят на повърхността си S100 и други свързани протеини- MRP-8/MRP-1, S100A12, RAGE (receptor for advanced glycation endproducts), чиито нива корелират с тежестта на коронарита и те са най-високи при ИВИГ резистентните пациенти (32). Затова се счита че CECs са добър биомаркер при остър коронарит. Проследяването показва, че CECs

остават повишени години след прекарана БК и при пациенти без коронарни компликации (103), без всякакви данни за налично системно възпаление или промени в периферния кръвен ток. Тези наблюдения се свързват с *продължаващ активен субклиничен васкулит* (121). Изводът на този етап от проучването е необходимостта от активно проследяване и на БК пациенти без доказани коронарни лезии (103). Бъдещите изследвания ще валидизират приложимостта на CECs като важен прогностичен маркер за късен БК васкулит.

5. Рискове при недиагностицираните и нелекувани случаи

*БК е самолимитиращо се заболяване, клиничната картина на което е изявена около 15 дни, лабораторният синдром около 40 дни, но последствията когато са налице, остават завинаги.(*121, 11, 39)

Ранните кардиологични усложнения при нелекувани пациенти (12) са:

- Коронарни лезии (неравности, дилатация, аневризми) - 25%
- Миокарден инфаркт или руптура на аневризма- 1-2%,(фатален изход 2 - 12 седм.)
- Персиситиращи аневризми в 50% - при 1/2 от тях аневризмите намаляват след 6-18 месеца; при 1/3 прогресират до обструкция / стеноза на коронарния съд а при останалите до неравности на ендотела

Късни кардиологични усложнения:- след 10-20 год.(28)

- И Б С- 5%
- Инфаркт на миокарда - 2%
- Коронарен байпас-1.2%

- Смъртност-0.8%

Хипотетичен и противоречив остава въпросът доколко прекараната в детска възраст БК представлява *рисков фактор за преждевременна атеросклероза* (19, 114, 79) (вж. патология и патофизиология)

Броят на децата прекарали БК и вече достигнали зряла възраст се увеличава. Едва сега е началото на реалните възможности за опознаване на късните последствия на болестта. Ясно е, че деца с установени коронарни лезии през острата фаза имат повишен кардиоваскуларен риск в млада възраст. Най-рисковата група са подрастващите с *персистиращи коронарни аневризми с диаметър 6 мм и повече, при които е реална опасността от формиране на стенози и оклузии (45,* 20). Клинично последните се изявяват с ИБС, МИ, вентрикуларна дисфункция и внезапна смърт (68, 89). За детската възраст при налична обструкция е характерно изграждането на колатерални съдове и реваскуларизация, но съществува вероятност от маскиране на симптомите на исхемия (Kitamura et al.)(42).

Фокусирането върху коронарната патология не трябва да отвлича вниманието от миокардните промени вследствие на дифузния миокардит и последващата *миокардна фиброза*. При част от пациентите се наблюдава систолна или диастолна дисфункция – намален вентрикуларен контрактилитет или абнормна миокардна релаксация с отключване на вентрикуларна аритмия и конгестивна сърдечна недостатъчност (39).

Доказано е намаление на HDL (35); на различни степени ендотелна дисфункция в коронарното (77) и системно кръвообращение (38); намален резерв на миокардно кръвооросяване (117); повишено задебеляване интима-медиа на каротидите; намален артериален комплайанс (105). Тези изменения са от клинично значение при пациенти с вече изявени коронарни промени, с риск от исхемична кардиомиопатия. Доколко имат

значение при останалите е въпрос на допълнителни проучвания и проследяване (19).

Най-голямата група пациенти прекарали БК са тези с ***транзиторни коронарни ектазии и регресирали по-малки аневризми***. По принцип тези пациенти се считат за клинично здрави и проследяването се прекратява. Липсват достатъчно лонгитудинални проучвания за съдбата на лекуваните с ИВИГ, без регистрирани ECHOKG коронарни лезии. Проучванията при нелекувани с ИВИГ пациенти, 10 год. след прекарана БК (46), обективизира степенно абнормна коронарна морфология, с различна степен задебеляване на интимата, но без налични стенози и неравности. Установява се *съдова дисфункция* – вазоконстрикция при проба с ацетилхолин (показател за ендотелна дисфункция) и недостатъчна вазодилатация при проба с изосорбид динитрат (показател за гладкомускулна съдова дисфункция) (36).

Най-голямото проучване в Северна Америка 2014 г. (45), обхващащо 546 пациента, установява ниска честота на кардиоваскуларни инциденти до 21-годишна възраст, с най-висок риск в групата на персистиращите аневризми. Отбелязва се, че при тях съществува тенденция към хипертония, независима от BMI (индекс на телесна маса). Този факт подлежи на проследяване във връзка със съобщенията за повишена ригидност на артериалната стена при БК (79).

При пациенти прекарали БК без установени коронарни лезии в острата фаза, е изследвана връзката между коронарния статус, ендотелното увреждане, системните инфламаторни маркери, кардиоваскуларния риск, puls wave velocity (PWV), дебелината на каротидната медия (cIMT) (103). Доказвани са повишени нива на CECs, без налично системно възпаление или промени в периферния кръвен ток. В

заключение се допуска продължаващ активен субклиничен васкулит, верифициран от повишените нива на CECs (103). Не са установени различия в липидния профил при посочената група БК пациенти и здрави контроли (93). Препоръките на AHA за системно проследяване на пациенти прекарали БК, без установени CoA и ектазиии са потвърдени от проучването на Selamed Tiernay et al.

Основното при *проследяването на възрастни пациенти прекарали БК* в детска възраст е:

1) Изясняване на кардиологичния статус по отношение на кардиоваскуларни усложнения.
2) Проследяване на hsCRP , липиден профил и контрол на рисковите фактори за акцелерираща атеросклероза (95).
3) Осигуряване на лечение и профилактика за оптимална прогноза.

За кардиолозите-педиатри е създаден протокол през 1994 г. за оценка на риска и поведение, базирано на степента на коронарното засягане (28). **(**Risk stratification based on degree of coronary artery involvement- Guidelines for Long-term Management of Patients With Kawasaki Disease- Report From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, AHA).

За идентифицирането на пациент с вероятно прекарана БК в детска възраст е необходимо кардиологът да събере насочено анамнестични данни от пациента или родителите му за БК (или прекарано неясно температурно състояние , описано с някои от симптомите на острата фаза) (19). Конвенционална рентгенография, би могла да насочи към характерни за БК промени – калцификати в регионите на предхождащи ремоделирани аневризми при пациент без рисков профил за атеросклероза. Ангиографско диференциране е също възможно – при атеросклерозата съдовата стена е

обхванатa дифузно, докато при БК промените са локални, като коронарният съд проксимално и дистално е с нормална повърхност и диаметър (39).

По принцип всеки млад пациент, без предхождащо кардиоваскуларно заболяване, който заболява със стенокарден пристъп, МИ, исхемично индуцирана аритмия или е обсъждан случай на внезапна смърт, трябва да бъде суспектен за прекарана БК в детска възраст. Най-специфичните коронарни промени, насочващи към въпроса предхождаща БК са проксимални аневризми с или без калцификати, следвани от ангиографски нормален дистален сегмент (39).

Други заболявания при които има коронарни аневризми, но с много по-малка честота са СЛЕ, Ehlers Danlos тип IV, Marfan и Loeys-Dietz синдроми (*121*).

БК е системен васкулит. От проследените във времето пациенти има случаи, при които впоследствие са диагностицирани PAN (31), болест на Такаясу и ЦНС васкулит(25), години след прекарана БК (75, 85). Необходимо е дългосрочно и компетентно проследяване.

Съобщенията за *остро протичаща БК при възрастни* в литературата са малко (107); те са единични и описаните пациенти са до 40 год.възраст. Предвид висок фебрилитет и симптоми, корелиращи с типичната БК, те се диагностицират обикновено като адултна болест на Still и се лекуват с кортикостероиди в болусни дози (*121*). Отбелязват се някои различия в честотата на симптомите. Пациентите в зряла възраст по-често имат цервикална лимфаденопатия (93%, за разлика от 15% при деца), хепатит (65%, при деца 10%) артралгии (61%, при деца – 24%-38%). При възрастни по-рядко се наблюдава асептичен менингит (10% към 34%). Прогнозата е значително по-добра, поради по-рядката изява на

тромбоцитоза (55% към 100%) (131), и коронарни аневризми. (5% към 18-25%) (47)

6. Лечение:

6.1. Ацетилсалицилова киселина (ASA, Аспирин) /

Аспиринът е първа линия медикамент при БК, заедно с ИВИГ. Показан е поради неговия антиинфламаторен ефект и инхибирането на тромбоцитната агрегация. Ефектът му обаче не е достатъчен. *При лечение единствено с Аспирин, 20-40% от пациентите развиват КА (133), което съвпада с процента нелекувани пациенти.* Механизмът на действието му е чрез необратимо инактивиране на циклооксигеназата, впоследствие необратимо блокиране на тромбоксан А2, продуциран от тромбоцитите (1). Тяхната функция не се възстановява до новата тромбоцитна матурация (7-10 дни). БК е единствената индикация за приложение на Аспирин във високи дози в детската възраст (25). Поради малката разлика в терапевтичната и токсична доза (20-25 mg/dL.срещу 30 mg/dL) по правило е необходимо проследяване на серумното му ниво (25). При БК са описани особености във фармакокинетиката на аспирина – понижена орална абсорбция < 50% (типична бионаличност 85-90%), което обяснява необходимостта от лечение с високи дози за достигане на терапевтичните концентрации. Дори тогава, терапевтичните нива се достигат трудно - за около 5 дни (60). До тогава детето, в повечето случаи случаи е вече на антиагрегантна доза, поради проведено лечение с ИВИГ, или поради спонтанния обратен ход на Т° в острия стадий. Фактор, който повишава токсичността на Аспирина е хипоалбуминемията, която е проява на тежко протичаща БК. Страничните му ефекти са потенциална токсичност, вкл.

Reye синдром, повишени чернодробни ензими, гастроинтестинално кървене, сензоневронална глухота.

Reye синдром е съобщаван рядко при деца с БК (10), но рискови са пациентите с висока доза Аспирин, боледуващи от варицела или грип. Спорен е въпросът дали антиагрегантната доза повишава също този риск. Затова се препоръчва децата под лечение с Аспирин да бъдат ваксинирани ежегодно с противогрипна ваксина (25). При приложение на ваксина против варицела антиагрегантната доза салицилати трябва да се прекрати за 6-седмичен период, през който е уместно лечение с дипиридамол (9).

При лечението на БК съществуват противоречия относно антиинфламаторната доза Аспирин в острата фаза (9). По препоръки на АНА, Аспиринът се назначава перорално (р.о.) в доза 80-100мг/кг.т./24ч. В Япония е предпочитана дозата 30-50мг/кг.т./24ч. Проучвания при европеидната раса през последните години доказват, че няма разлика по отношение на риска от коронарни аневризми в групите лекувани в доза 80-100мг/кг.т./24ч+ ИВИГ и при тези с доза 30-50мг/кг.т./24ч+ИВИГ(122). Посочената по-ниска доза Аспирин е предпочитана и по английския протокол.

6.2. Интравенозен имуноглобулин (ИВИГ)

Без лечение с ИВИГ при болестта на Кавазаки коронарни аневризми се развиват в 20-25% от нелекуваните деца. При лечение с ИВИГ и антиинфламаторна доза Аспирин, този процент спада от 3 до5 % (75, 78, 133).

ИВИГ препаратите имат имуномодулиращи, анти-инфламаторни и антиинфекциозни свойства. IgG антителата са първичния медиатор на

протективния хуморален имунитет и се използват терапевтично отдавна, като антитоксини за лечението на инфекциозни заболявания. Съвременните продукти представляват високо пречистена IgG фракция, със субкласове от серумен тип, извлечена от плазмен пул на хиляди здрави донори. Те се използват като субституираща терапия при хипогамаглобулинемия, а във високи дози (1г/кг) имат антиинфламаторен ефект и се включват в терапевтичните схеми за лечение на автоимунните заболявания (17).

6.2.1. Механизмът на действие на ИВИГ

Механизмът им на действие включва комплементна модулация, супресия на патогенни цитокини, неутрализация на суперантигени (64), модулация на Т и В клетъчната функция, като ИВИГ понижава инфламаторната цитокинна продукция (78). Приложението му при автоимунни заболявания, вкл. БК, се базира на неговата антиидиотипна активност (104). Препаратът се генерира от контингент надхвърлящ 5000 здрави донори (56), с най-разнообразни антиидиотипни антитела в резултат на контакт с много и различни имуногени. Тези антиидиотипни антитела, инхибират патологичните автоантитела (106).

6.2.2. Странични реакции

ИВИГ страничните реакции се дължат на ефектите на активния компонент IgG или на недостатъчната “пречистеност“ на препарата (разтворими субстанции, имуноглобулини от други класове, вируси и др.) (12). Понякога причините са комбинирани.

Общи реакции Между 5 и 15 %. Възникват 30-60 мин. След началото на инфузията. Обикновено те са леки и самолимитиращи се. Наблюдават се треска (пирогенна реакция), главоболие, миалгии, температура, болки в кръста, гадене, вазомоторни реакции (свързват се с налична кинин-каликреинова активност), с промени в кръвното налягане и тахикардия.

Анафилаксия и свръхчувствителност Вниманието трябва да бъде насочено към пациенти със селективен IgA дефицит или комбиниран субклас дефицит (напр.IgG2 и IgA) (15) Може да възникне фатална реакция. Дължи се на присъствието на малки количества IgA в препарата приложен при пациенти с анти-IgA антитела от IgG и особено IgE изотип (56). Целта на фирмите произвеждащи ИВИГ е създаване на продукти с много ниски нива IgA (<3-7μg/ml 5% ИВИГ разтвор).

Хемолитична анемия Клинично несигнификантна, добре компенсирана хемолиза може да има при лечение с ИВИГ(18) поради наличните изохемаглутинини в препарата. Значително спадане на хемоглобина и Coombs (+) хемолитична анемия е описана при при деца с ITP и болест на Кавазаки получили високи дози ИВИГ (вкл. наблюдаван случай на 3 год.дете с БК, 2007 г. –Клиника по Детска Ревматология (142). Хемолизата е резултат от пасивен трансфер на кръвногрупови антитела. В ИВИГ се съдържат измерими нива на анти-А и анти-В антитела /IgG клас/, също анти-К,-С,-Le. Директният антиглобулинов тест е положителен от два до пет дни след инфузията на ИВИГ (128).

Неврологични компликации Главоболието е често оплакване и се повлиява добре от аналгетици. Внимание заслужава асептичният менингит, описван часове до дни след инфузията при деца и възрастни, протичащ с главоболие, менингизъм, повръщане и температура (130).

Механизмът на възникването му е неясен, допуска се съчетанието на ИВИГ с други медикаменти - напр.НСПВС (30).

Тромбемболични компликации Това са най-сериозните и тежки усложнения – миокарден инфаркт, дълбоки венозни тромбози, цереброваскуларни инциденти (130). Основни причини за тях са рязката промяна в реологията на кръвта след високи дози ИВИГ, в съчетание с провокираните от препарата тромбоцитоза и повишена тромбоцитна агрегация (11). Повишението на плазмения вискозитет се задържа около месец и корелира с IgG нивата. Рискът е значителен при пациенти с БК в подострата фаза, когато има тромбоцитоза и коронарит, провокирани от самото заболяване. При дете с МИ в този момент възниква въпросът - основното заболяване ли е причината за инфаркта или тромбемболията, провокирана от ИВИГ(139). Особено внимание налагат ИВИГ резистентните случаи, при които е показано второ вливане ИВИГ. Проучвания на японски автори посочват, че промените в плазмения вискозитет след ИВИГ, в по-ранната възраст са по-малки (53).

Бъбречни компликации Доказано е проксимално тубулно увреждане по осмотичен тип от наличния в препарата стабилизатор - сукроза (130). Бъбречна недостатъчност е описана при пациенти с предхождащо увреждане на бъбречната функция (30).

Вирусни контаминации Съществува потенциален риск от контаминация с HCV, HBV, HIV, Parvo-B19, която налага приложение на пречистени и качествени препарати (17). Рисковете трябва да се обсъждат с пациентите, съответно родителите на болното дете.

Лабораторни промени след ИВИГ инфузия Повишаването на СУЕ във връзка с променената реология на кръвта е без клинично значение. CRP остава без повлияване и остава основен маркер за проследяване на

инфламаторния фон. Наблюдават се още тромбоцитоза, псевдохипонатриемия (във връзка с хиперпротеинемията), хипергликемия, глюкозурия (от стабилизаторите в препарата) (130).

Овладяването на повечето странични реакции се постига чрез приложението на антипиретици, аналгетици, антихистамини, НСПВС и/или включване на малки дози кортикостероиди.

Страничните реакции могат да бъдат редуцирани по три начина: 1)избор на максимално пречистен препарат; 2)преценка на пациента по отношение на предразполагащи към съответни компликации фактори; 3)строго спазване на протоколите за начин на вливане на продукта-по отношение на скорост на инфузията, концентрация и доза (56).

ИВИГ препаратите се считат за едни от най-безопасните биологични продукти (30). Проблемът е във високата цена, която не трябва да ограничава приложението му при единственото заболяване в детската възраст, свързано с висок коронарен риск, вкл. инфаркт на миокарда.

6.2.3. Протокол за лечение с ИВИГ (АНА)

Протоколът на АНА 2004г. препоръчва всички деца диагностицирани с БК да бъдат лекувани с единична доза ИВИГ 2г/кг.т. в 12 часова инфузия на фона на Аспирин в доза 80-100мг/кг.т./24ч разпределена в 4-6 дози. Оптималното лечение трябва да бъде стартирано в първите 10 дни на болестта, най-добре, ако е възможно, около 7-ия ден (12)(116). ИВИГ се назначава също ако фебрилитетът персистира след 10- ия ден, ако се регистрират ектазии или аневризми и при задържащ се висок инфламаторен фон. След спадане на Т° и задържане на афебрилното състояние 48-72ч. се преминава на антиагрегантна доза Аспирин 3-5 мг/дн.

Когато налице са формирани коронарни аневризми се добавя втори антиагрегант – дипиридамол. При нормална ECHOKG и спадане на тромбоцитния брой, Аспиринът се спира между 6 и 8 седмица; при налични коронарни промени се продължава (75, 94).

Мненията са единни и липсват противоречия при различните проучвания по отношение на необходимостта, ефекта и дозата на лечение с ИВИГ.

Според *японските* протоколи (116) решението за вливане на ИВИГ се взима след обсъждане на резултатите от лабораторните изследвания и ехокардиографията, предвид високата честота на заболяването. Описаните индолентни форми БК, (със субклиничен ход и риск от коронарни аневризми), изискват внимателно проследяване в подострата фаза за рецидив на фебрилитета и персистиращи повишени стойности на CRP (116).

Не се отбелязва разлика в резултатите от лечението с ИВИГ+Аспирин в японските и американски проучвания (при деца с бял и ориентален произход) (121).

Препоръки на AHA за лечение на БК 2004 г. (75)

Начално лечение

- ИВИГ 2г/кг.т. Продължителност на инфузията над 12 часа, плюс
- Аспирин п.о. 80-100мг/кг.т./24ч , разпределен в 4 дози (до афебрилно състояние, най-малко 48-72 часа), след което антиагрегантна доза Аспирин 3-5 мг/дн. При нормална ECHOKG се спира между 6 и 8 седмица; при налични коронарни промени се продължава.

Лечение при ИВИГ резистентност

- Втора инфузия ИВИГ 2г/кг.т., продължаваща над 12 часа

При липса на отговор:

- Метилпреднизолон пулс-терапия –(МР-РТ) 30mg/kg iv, с продължителност над 3 часа, в три последователни дни или
- Infliximab 5 mg/kg i.v.

При липса на отговор:

- Ако е проведена МР-ПТ се прави опит с Infliximab
- Ако е приложен Infliximab, се назначава МР-РТ *или* втора доза Infliximab
- *Друга възможност:* prednisolone2 mg/kg/дн.п.о. до нормализирането на CRP, със снижаване на дозата и прекратяване за 2 седмици.
- *Друга възможност:* Cyclosporine A, methotrexate, cycilophosphamide

6.2.4. Резистентност към лечението с ИВИГ

Като резистентни на лечение се дефинират деца с БК, при които се задържа фебрилитет (или той се възстановява) 48-72 часа след инфузията с ИВИГ(97). Според проучванията, тези пациенти са между 11,6% и 38,3% (98), най-често се определят средно 20% (96).Това са деца с висок риск от коронарни аневризми (Burns) (20). Вероятно резистентността се дължи на индивидуалния генотип (107). Една от предлаганите хипотези (Portman et all.) (98) е, че има връзка с генни мутации на Fc Gamma рецепторите (FCGRs), които не могат да свържат ИВИГ. Според други, отговорът към лечението е свързан с дозата, тъй като се наблюдава ефект след втора доза ИВИГ (98).

Има създадени няколко точково оценяващи системи за идентификация на ИВИГ резистентните пациенти (122, 108). Едни от известните в Япония са на Kobayashi, Egami and Sano (96,121), с най-голяма популярност тази на

Kobayashi. Приложена към децата в Северна Америка – бяла популация тя дава добра специфичност, но лоша сензитивност (61), вероятно във връзка с различните генетични фактори. При северно-американската популация, като независими рискови фактори се отчитат мъжки пол и регистрирана хипоалбуминемия, но все още данните са недостатъчни за създаване на верифицирани скорови системи (108)

Показатели предсказващи резистентност към лечение с ИВИГ

Kobayashi score ≥5 точки; сензитивност 76%, специфичност 80% (*121*)

Показател	***Гранична стойност***	***Точки***
Na	≤ 133 mmol/l	***2***
ASAT	≥ 100 IU/l	***2***
Начало на лечението, дни	≤ 4	***2***
Neu	≥80%	***2***
CRP	≥10 mg/dL	***1***
Тромбоцити	≤300,000/μL	***1***
Възраст, месеци	≤12	***1***

Публикувано през 2012 г. проучване в Япония (*Kobayashi*-Randomized controlled trial to Assess Immunoglobulin plus Steroid Efficacy for Kawasaki disease *(RAISE study*- (58)) показва, че *пациенти с висок риск (Kobayashi score ≥ 5*), лекувани с ИВИГ и Аспирин оформят коронарни лезии в 23% за разлика от 3% в групата лекувана с ИВИГ и преднизолон. В заключение явно се очертава необходимост от *ранно включване на друга антиинфламаторна терапия, като първа линия на лечение при рискови*

пациенти с кортикостероиди (КС) в различни дози и начин на приложение (122) *или биологични продукти.*

В ***Англия*** през последните години **(2014 г.)** се прилага

Осъвременен протокол за лечение при ИВИГ резистентност

(Eleftheriou, Levin) (31)

- единична доза ИВИГ 2г/кг.т. в 12 часова инфузия на фона на Аспирин в доза 30-50мг/кг.т./24ч

КС се имат предвид при:

- ИВИГ резистентни пациенти
- Деца с тежки прояви на болестта < 1год, с високо CRP след ИВИГ, с повишени чернодробни ензими, хипоалбуминемия , анемия
- Деца с МАС или БК-шок синдром
- Kobayashi risk score ≥ 5
- пациенти с прогресиращи коронарни промени след ИВИГ

Предлагат се два режима на лечение (31, 62) след инфузията с ИВИГ:

1) Метилпреднизолон пулс-терапия (МР-ПТ)-10-30 mg/kg iv в три последователни дни, следван от prednisolone 2 mg/kg/дн. за 7 дни или до нормализирането на CRP. Намаляване на дозата и прекратяване на КС се извършва за 2-3 седмици (134).

ИЛИ:

2) Интравенозно метлпреднизолон 0.8 mg/kg 2 пъти дн. за 5-7дни или до нормализиране на CRP, следвано от prednisolone p.o. 2 mg/kg/дн, с постепенно прекратяване за 2-3 седм. (111).

Ако при ECHOKG, през първата седмица на заболяването се установи повишена яркост на коронарното изображение (т.е. данни за

възпаление), дилатация, М регургитация или перикарден излив се отчита висок коронарен риск за аневризми. Тези пациенти са показани за лечение с КС (31, 122).

Въпреки увеличаващите се индикации за включване на КС в терапевтичните схеми на БК, те до момента не се считат за първа линия лечение при БК освен при високо рискови пациенти (75).

6.3. Биологични средства при лечението на БК

При ИВИГ резистентни пациенти се провежда лечение с анти-TNF биологични агенти (Infliximab, Etanercept) (56), но все още няма натрупан достатъчно опит. TNFα е значително повишен в острата фаза на БК и нивото му корелира с коронарния риск (109). Infliximab представлява моноклонално антитяло, насочено срещу разтворимия и мембранно свързан TNFα. Etanercept е фузионен протеин свързващ TNF receptor 2 с IgG1. Те редуцират цитокин индуцираното възпаление, но не и съдовата клетъчна инфилтрация (109). Проучванията са все още малко на брой, но резултатите са окуражаващи (Burns, Matsubara, 2008 (24). Мултицентрови проучвания при ИВИГ резистентни пациенти сравняват ИВИГ с Infliximab, като първична терапия и доказват, че двата медикамента са еднакво ефективни и безопасни (126). Hirono и сътр. (126) установяват, че Infliximab повлиява температурата и скъсява болничния престой, но не профилактира коронарните промени. Подобни са сравнителните проучвания и при групите лекувани с Метилпреднизолон пулс-терапия 30 мг/кг и Infliximab 5 мг/кг, където също не се установява съществена разлика по отношение на коронарните лезии (25). Интересен е опитът с лечение с cyclophosphamide, аналогично на лечението при PAN, но опитът

е твърде оскъден, предвид на краткия активен инфламаторен период и излишната продължителна имуносупресия.

Проучванията с други групи медикаменти включват лечение с Pentoxifylline и Ulinastatin (човешки трипсин инхибитор), като превенция на коронарни усложнения; патогенетично повлияване чрез Cyclosporin A (мощен Т клетъчен инхибитор) (90, 113). и калциневринови инхибитори (118). При деца с оформени аневризми и поне еднократно регистрирана хиперхолестеролемия се назначават статини (simvastatin, atorvastatin) с оглед на ефектите им върху съдовото възпаление, реактивност и ремоделиране.

7. Усложнения на БК

Заболяването има тежки, животозастрашаващи усложнения, проследяването, на които се извършва в клиники за интезивно лечение (100).

Синдром на макрофагеална активация (МАС) МАС принадлежи към групата на хемофагоцитните лимфохистиоцитози (ХЛХ) и се класифицира като вторична или придобита форма на ХЛХ (ХЛХ при ревматологични заболявания – най-често при Болестта на Still (системна форма ЮИА), но също и при SLE, БК и периодичните фебрилни синдроми. МАС може да възникне спонтанно в острата или подостра фаза на БК или да бъде предизвикан от интеркурентна инфекция, или медикаментозна провокация (125). Случаите на МАС при БК са редки, състоянието се пропуска и завършва фатално. Регистри на починали деца с БК се разглеждат ретроспективно, случаите се събират в международни мултицентрични проучвания, поради необходимостта от създаване на критерии за

разпознаване на състоянието (Ravelli A) (92). Патогенетично възниква суперпонирана имунна дисрегулация на фона на БК, с изразен възпалителен процес при неефективен имунен отговор, със свръхактивация на CD8+ Т лимфоцити и макрофаги. Патогномонично за синдрома е наличието на хемофагоцитиращи макрофаги в костния мозък. Подобни клетки се откриват в лимфните възли и слезката, те могат да инфилтрират почти всички органи и да бъдат отговорни на системните прояви на заболяването. Клинично МАС се представя с *панцитопения, коагулопатия, чернодробно засягане и ЦНС отклонения.* Смъртността е висока 22%-30%. Фебрилитетът е трайно висок, има данни за хепатоспленомегалия. Лабораторните показатели са отклонени по посока на: хиперферитинемия, хипофибриногенемия, повишение на ЛДХ, хипертриглицеридемия. Клинично МАС на фона на БК е трудно различим преди финалните си прояви. Насочващи в началната му фаза са спадането на СУЕ (поради наличната хипофибриногенемия) и цитопеничния синдром, които са нехарактерни за БК.

Значителните затруднения при диференцирането на МАС от БК, възникват поради факта, че и двете състояния са с мултисистемна симптоматика и висок лабораторен инфламаторен фон. Разпознаването на състоянието има отношение към своевременно лечение с високи дози кортикостароиди (пулс терапия метилпреднизолон), което определя прогнозата (125).

БК шок синдром. През 2009 год. *Kanegaye et al* (72) описват състояние на тежък циркулаторен срив при пациент с БК. Проучванията върху други подобни пациенти установяват мултифакторна генеза – миокардна дисфункция (миокардит), съчетан с повишен коронарен и периферен съдов пермеабилитет, вследствие ендотелна дисфункция (87). Патогенетично

състоянието възниква вследствие на цитокинната дисрегулация. Резултатът от свръхпродукцията на цитокини и тяхната експанзия е миоцитна контрактилна дисфункция, валвуларна регургитация тип папиларна дисфункция и левокамерна дисфункция. Честота на състоянието според различните автори варира от 1.9%, 3.3%,7% от случаите с БК (Kanegaye, Dominguez) (72)

Синдром на повишен капилярен пермеабилитет -systemic capillary leak syndrome (SCLS) Описан е от Park et al. (25) при дете с БК, с клиничната презентация шок и едем, непровокирани от сърдечното засягане. Провокацията на това състояние е свързана с повишените нива на IL2 при БК, които повишават съдовия пермеабилитет. Лечението в тези случаи се извършва с вазопресори, колоидни разтвори и ИВИГ, който осъществява посттранскрибционална IL2 супресия(100).

Болестта на Кавазаки се свързва с повишен коронарен риск. Така и все още не е достатъчно категоричен отговорът дали преживелите БК остават *завинаги* с повишен коронарен риск. Тъй като заболяването е описано едва през 1967 год. и засяга ранната детска възраст, епидемиологичните проучвания през следващите десетилетия ще изяснят този проблем. Задача на педиатрите ревматолози и кардиолози остава проследяването и обучението на пациентите и семействата им към начин на живот, превентиращ коронарния риск.

Според водещия кардиолог, експерт в проучванията при БК, Dr. Jane W. Newburger MD, MPH, Harward Univesity „педиатрите не трябва да допускат диагнозата да се поставя едва в зряла възраст при установяване на ранна ИБС.“ Необходимо е *изкуството* в диагностиката и лечението на БК да бъде заменено в следващите години от *науката*: установяване на

етиологията, изработване и въвеждане на специфични диагностични тестове и провеждане на проспективни, рандомизирани проучвания за по-специфична терапия“(76).

Изложеният световен опит изяснява проучванията и насоките при изследването на БК, утвърждава необходимостта от проследяване на съответния контингент пациенти и критериите, по които то да бъде извършвано. Очертава се необходимостта от извършване на анализ на БК и в нашата страна и да се стандартизира собствения към световния опит. Целта е новодиагностицираните случаи да бъдат лекувани по общоприетите международни протоколи, а пациентите прекарали заболяването да бъдат обхванати в детайли, позволяващи компетентно по-нататъшно проследяване от кардиолози и ревматолози, предвид съществуващия коронарен и друг васкулитен риск.

Клиниката по детска ревмокардиология към Института по педиатрия (днес СБАЛДБ „Проф.Д-р Иван Митев“), популяризира заболяването сред българските педиатри още през 80-те години. От тогава болестта на Кавазаки е част от програмите за обучение на всички нива. Клиничният материал в настоящата работа включва пациенти от цяла България, насочени през последните години от вече обучени педиатри, запознати с болестта до голяма степен и от Клиниката по детска ревматология , чрез провежданите курсове, конгреси, публикации и тематични занимания. Разработеният материал е първият, обхващащ проблема у нас. Липсват данни и анализ на подобна голяма група пациенти в съобщенията от Източна и Югоизточна Европа (38, 40, 18, 59).

Представяме нашия опит с БК – болестта, която нейният автор Dr. Tomisaku Kawasaki десетилетия след описанието ѝ я нарича GOK – „God only knows - Един Господ знае“- а именно: състояние с неизвестна етиология, трудна диагностика и прогноза вариращa между животозастрашаващо състояние и пълно оздравяване (55).

Проблеми, които поставя БК:

- Затруднения при поставяне на диагнозата - диференциална диагноза на тежък фебрилно-обривен синдром в ранната детска възраст.
- *Липса на специфичен клиничен и лабораторен критерий или друг тест с висока сензитивност и специфичност.*
- Наличие на инкомплетни, атипични и индолентни (вяли) форми .

- Закъснение на диагнозата БК до подострата фаза на болестта - до изява на тромбоцитоза и вече налични ЕСНОКG критерии за коронарит.
- Необходимост от бърза клинична ориентация и решение за специфично лечение още в първите 10 дни от началото на болестта
- Наличие на ИВИГ резистентност
- Лечението с ИВИГ при нас не се провежда при всички диагностицирани случаи, а по съответни индикации, поради факта, че е скъпо струващ медикамент и не се реимбурсира от НЗОК .
- До настоящия момент липсва обхващане, утвърдена система за проследяване и подходящ начин за предаване на пациентите, прекарали БК от педиатрите към интернистите, предвид превенцията на ИБС.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел

Целта на настоящата дисертация е да се установят клинико-диагностичните, терапевтичните и други прогностични фактори, създаващи условия за повишен коронарен риск при болестта на Kawasaki, чрез *ретроспективено проучване* и анализ на данните при пациенти, лекувани в Детска ревматологична клиника, МУ, София, за 21-годишен период /1993– 2014 год./

Задачи

1. Установяване и анализ на фактори с отношение към закъснението в диагнозата /респективно повишен коронарен риск :

- Фаза на болестта при насочването на пациента към специализирана клиника и предварителна диагноза.
- Клинична изява на острата фаза на БК (типична, инкомплетна, атипична и индолентна).
- Анализ на клиничната симптоматика и коректността на диагнозата.

2. Установяване и анализ на други фактори определящи повишен коронарен риск:

- Възраст на детето като фактор за пълната, непълна или атипична клинична изява на заболяването.
- Възраст на детето и коронарен риск.
- Стойности на фебрилитета.

- Продължителност на фебрилитета в подострата фаза.
- Инфламаторен фон на болестта – СУЕ, CRP и тромбоцити.

3. Проведено лечение, резултати и коронарен риск.
    - лечение с Аспирин – антиинфламаторна доза.
    - лечение с Аспирин и ИВИГ.
    - ИВИГ резистентност.
4. Проследяване на пациентите
    - Проследяване през първата година от заболяването
    - Лонгитудинално проследяване

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Подбор на пациенти

Прегледана е болничната документация на 122 деца (от 1991 до 2014 г.), при които е изведена Дг БК, като ретроспективното проучване утвърди 107 случая с категорична диагноза.

Проследени са 107 деца, от които 65 момчета и 42 момичета (фиг. 1), с доказана БК на възраст от 2 месеца до 13 години. Съотношението момчета:момичета е 1.5:1. Под 5-годишна възраст са 76.6% от случаите.

Извършено е лонгитудинално проследяване при 38 деца от 1.5 до 17 год. от изявата на БК (средно 6 год.). Възрастта на децата при проследяването е от 3 до17 г. (средно 8.6 год.). Проведена е контролна ECHOKG и са изследвани липиден профил и CRP с оглед на кардиологичен риск от ранна ИБС.

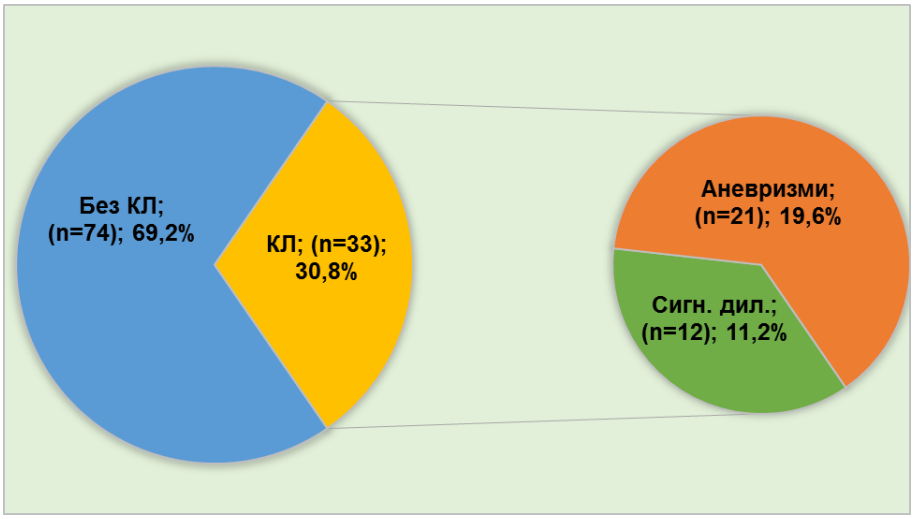
Фиг. 1. Пациенти и разпределение по пол

С данни за коронарни лезии (КЛ) – сигнификантни дилатации и аневризми са 30.8% (n=33деца) (фиг.2)

С формирани ***аневризми*** (КА) са 19.6% (n=21 деца).

Със ***сигнификантни дилатации*** (СД) са 11.2% (n=12 деца).

По-застрашен от коронарни последствия е мъжкият пол (фиг. 3).



Фиг. 2. Разпределение на пациентите с коронарни лезии

Фиг. 3. Разпределение на пациентите с коронарни лезии по пол.

Установеният брой коронарни лезии при проследената група пациенти е във високия процент на коронарно засягане посочено в международните проучвания, като се има предвид, че 45% от децата са лекувани по съвременните протоколи. *Причините за този факт анализираме в настоящата работа.*

1. Диагностични методи

Диагнозата БК с типично, инкомплетно и атипично протичане е поставяна съобразно критериите утвърдени от American Heart Association (AHA)- Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, 2004 г. При инкомплетната изява на болестта са използвани помощните лабораторните критерии също на AHA (34). При всеки пациент са проследени описаните в болничната документация критерии, покриващи диагнозата типична, инкомплетна и атипична БК и кардиологичните консултации.

Клинични изследвания

Клиничните изследвания включват подробна анамнеза и обективен физикален статус:

- при хоспитализацията
- при контролните прегледи, провеждани на 1-ви и 2-ри месец след изписването от болницата, след което на всеки 3 месеца до края на първата година. Следващите ревматологични контролни прегледи са извършвани в зависимост от контролните кардиологични проследявания.

Лабораторни изследвания

Стандартни лабораторни изследвания

Проследени са задължително като минимум, преди и след проведеното лечение:

- пълна кръвна картина - еритроцити, еритроцитни индекси, хемоглобин, хематокрит, левкоцити, диференциално броене на левкоцитите, тромбоцити, скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ);
- биохимични изследвания: С-реактивен протеин (C-reactive protein – CRP), чернодробни трансаминази: аспартат аминотрансфераза (АсАТ), аланин аминотрансфераза (АлАТ), гама-глутамилтранспептидаза (ГГТП), алкална фосфатаза, общ белтък, албумин, кръвна захар, урея, креатинин, натрий, калий.

Разширени биохимични изследвания са провеждани при необходимост по съответни клинични индикации и подозирани усложнения: фибриноген, общ холестерол, триглицериди, фосфор, калций.

Резултатите са отчетени в мерни единици по SI системата.

Изследвана е урината – тест лента за химичен анализ и микроскопски анализ на седимента.

Имунологични изследвания Назначавани са при необходимост за изключване на други системни заболявания на съединителната тъкан (СЗСТ) и на ИГ А дефицит, предвид предстояща инфузия с ИВИГ. Проведени са в специализираната лаборатория по клинична имунология към УМБАЛ „Александровска“ София:

- Изследване на серума за наличие и титър на антинуклеарни антитела (antinuclear antibodies - ANA)

- Изследване на панел ANA чрез ELISA метод, - RNP/Sm, Sm, SS-A, SS-B, dsDNA, MPOANCA,PR3ANCA.

Допълнителни изследвания:

При всяко дете са провеждани индивидуални, наложени от диференциално диагностичния план изследвания:

- *микробиологични:* гърлен секрет, хемокултура, урокултура
- *вирусологични:* вирусологичен смив за респираторните вирусни инфекции по бърз ИФ метод, серумни противовирусни антитела.

Ехокардиография

Ехокардиография **(**ECHOKG) е извършвана от специалист-кардиолог и са проследявани приетите ECHOKG критерии за оценка на коронарните лезии (75):

При всеки пациент са проведени ЕКГ, ECHOKG. Кардиологичното проследяване е извършвано от кардиолог специалист, по протокол, в зависимост от коронарния статус. За неуложнените случаи ECHOKG е извършена при поставяне на диагнозата, 2 седмици по-късно и след 6-8 седмици от началото на болестта. По-чести прегледи са извършени при децата с повишен риск за коронарни усложнения (персистиращ фебрилитет, патологични промени на коронарните артерии, камерна дисфункция, перикарден излив или клапна регургитация).

Чрез ECHOKG, в рамките на специализирани кардиологични консултации са визуализирани: ствола на лявата коронарна артерия (LMCA), лявата предна десцендентна артерия (LAD), лявата циркумфлексна артерия (LCX), дясната коронарна артерия (RCA) – проксимални, средни и дистални сегменти, както и задната десцендентна коронарна артерия. Оценката на коронарните артерии е извършвана чрез

измерване на вътрешния им диаметър, определяне на наличието, броя и размера на аневризмите, наличието или не на вътрелуменни тромби.

Според *критериите на AHA (75) коронарните аневризми* са считани за:

- малки (<5 mm вътрешен диаметър);
- средни (5-8 mm вътрешен диаметър) и
- гигантски (>8 mm вътрешен диаметър).

Ако съответната коронарна артерия е дилатирана, без да има оформена аневризма, е отчетена като *ектазия / съответно като сигнификантна или несигнификантна дилатация.*

Според *критериите на Японското Министерство на здравеопазването(75), коронарните артерии са регистрирани като абнормни* при:

- вътрешен диаметър >3 mm за децата <5 години,
- вътрешен диаметър >4 mm при децата >/=5 години,
- вътрешен диаметър на даден сегмент >/= 1.5 пъти от този на съседен участък на артерията
- наличие на неправилни очертания на лумена на коронарната артерия.

Като несигнификантни са отчитани дилатациите между 2.5 и 3 мм.

Използвана е терминология и е извършена преценка на коронарните усложнения според последната класификация за тежестта на коронарните лезии съобразно ехографските и ангиографски резултати, 2014 Japanese Circulation Society (JCS) - Joint Working Groups: the Japanese Circulation Society, The Japanese Society of Kawasaki Disease,The Japanese College of Cardiology: Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013); Circulation Journal (Official Journal of JCS) Vol.78, October 2014;2521-2562 (121).

За *коронарни лезии* се приемат промените вследствие на коронарита - коронарни ектазии и аневризми, развили се под влияние на цитокинната активност в острата фаза на болестта.

За *коронарно усложнение (последствие)* се приема коронарна лезия персистираща след 30-ия ден от началото на БК.

За *транзиторна коронарна дилатация* се приема дилатация възстановена до 30-ия ден от началото на болестта.

За *регресирала аневризма* се приема аневризма, която е установявана и след 30-ия ден, като коронарният съд е възстановен една година след началото на болестта.

За *резидуална аневризма* се приема персистираща аневризма една година след появяването ѝ.

За *коронарна стеноза* се изисква обективизирането и чрез коронарна ангиограма, като е необходимо определянето на съпровождаща или не миокардна исхемия.

2. Статистически методи на обработка на данните

Дескриптивна статистика.

- Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, медиана.
- Честотен анализ (номинални и рангови променливи) – абсолютни и относителни честоти.
- Графично представяне на резултатите – линейни, стълбовидни и секторни диаграми.

Методи за проверка на хипотези.

- Параметрични методи.

- Т-тест при две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на средните на две независими групи при нормално разпределение;
    - 2. Непараметрични методи.
- Тест на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и тест на Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk) – проверка за нормалност на честотните разпределения при количествени променливи;
- Тест на Ман-Уйтни (Mann-Witney) при сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално;
- Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) при изследване на връзката между две категорийни променливи.
- Корелационен анализ – рангов корелационен коефициент на Спирмън (Spearman's rho) – при рангови данни или в случаите когато формата на честотните разпределения на изследваните променливи е различна от формата на нормалното разпределение.

Използваното критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка от α.

За обработка на данните от проучването е използван специализираният статистически пакет SPSS версия 13.0.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Диагностика на пациентите с БК в периода на проучване

Tomisaku Kawasaki описва болестта през 1967 г., а в България за първи път тя е описана от проф. Бойкинов и проф. З.Станчев през 1984 г. в обща публикация върху четири случая (1). Нашите проследени пациенти са от 1991 г., като в годините, насочването им към детска ревматологична клиника се увеличава значително (фиг. 4).

Фиг. 4. Корелограма на връзката между броя на пациентите и годината на диагностициране.

Очертава се значима корелация, (p=0.001), която се свързва най-вече с нарастването на разпознаваемостта на болестта.

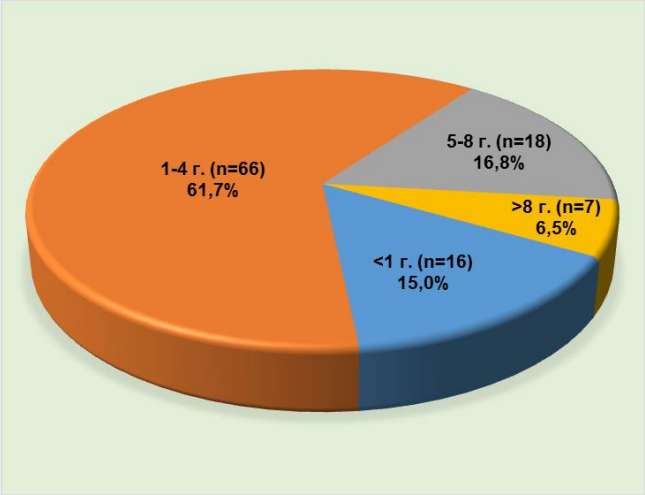
Подобна тенденция е налице във всички страни, в които са проведени подобни проучвания(127).

2. Разпределение по възраст

Проследените пациенти са разпределени във 4 възрастови групи. Типичната за БК възрастова група са децата между 1- 4 години вкл.; в 70-85% е засегната възрастта между 6мес. и 5 години (11, 49).

В нашето проучване, децата в типичния възрастов обхват 1-4 год. са 61.7%. Под 5г възраст са 76.6% от случаите (фиг. 5).

Наблюдаваме значителен брой деца под 1 год. (15%) и над 5 г (23.3%).



Фиг. 5. Разпределение на пациентите с БК по възрастови групи

2.1. Зависимост между възрастта на детето и клиничната експресия на болестта на Kawasaki (типична, инкомплетна, атипична)

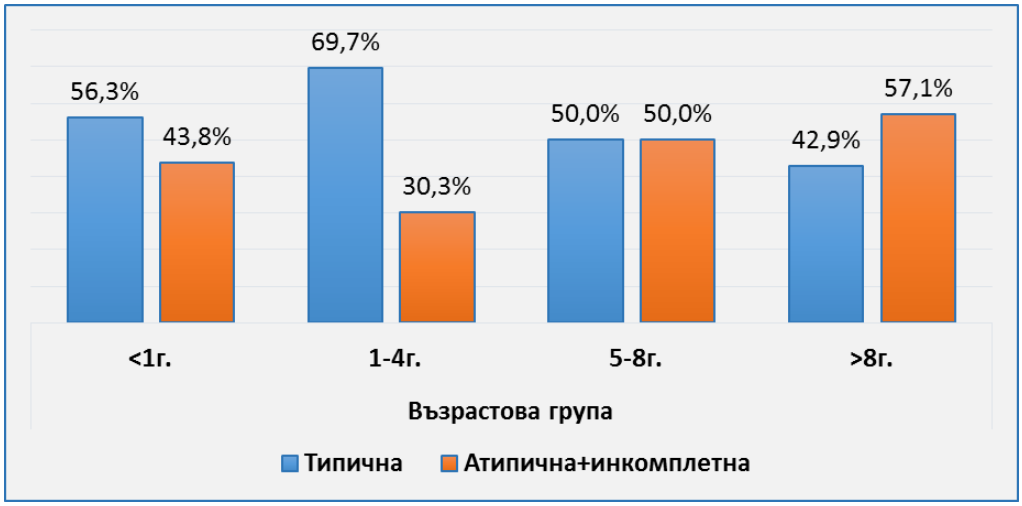
Литературните данни посочват повече инкомплетни и атипични форми във възрастта под 6 мес. и над 8 години (37, 59). Според Wood и Tulloh, в нетипичната за болестта възраст се оформят рискови групи,

създаващи затруднения при диагностицирането, поради обикновено тежък ход на болестта, инкомплетно или атипично протичане (133). Диагнозата при пациентите закъснява и коронарните лезии са обикновено аневризми (71).

Табл.1. Разпределение на клиничната експресия при БК по възраст

Възрастова група	Клинична експресия			
	Типична БК		Атипична+инкомплетна	
<1г.	9	56,2%	7	43,8%
1-4г.	46	69,7%	20	30,3%
5-8г.	9	50%	9	50,0%
>8г.	3	42,9%	4	57,1%

При нашата група пациенти е налице ***тенденцията в нехарактерната за болестта възраст над 5 год. да установяваме повече случаи на нетипично протичане (инкомплетно или атипично)*** (фиг.6).



Фиг. 6 Възрастови групи и клинична експресия на БК- типична и атипична / инкомплетна БК.

Във възрастта под 1 год. са диагностицирани повече случаи на типично протичаща БК, възможно е другите да са пропускани (табл.3).

Табл.2 Сравнителен анализ - възраст и клинична експресия на БК

БК		Възрастови групи				Общо	p
		<1 г.	**1-4 г.**	**5-8 г.**	**>8 г.**		
Типична	n	9	46	9	3	67	0,360
	%	13,4	68,7	13,4	4,5	100,0	
Инкомплетна	n	5	10	4	2	21	
	%	23,8	47,6	19,1	9,5	100,0	
Атипична	n	2	10	5	2	19	
	%	10,5	52,6	26,4	10,5	100,0	
Общо	n	16	66	18	7	107	
	%	15,0	61,7	16,8	6,5	100,0	

Сравнителният анализ не установява сигнификантна разлика в експресията на БК при различните възрастови групи при проследените пациенти. (p<0.360*). Водеща при диагностичната ни ориентация е била клиничната симптоматика.*

2.2. Зависимост между възрастта и риска от коронарни лезии

Фиг.7 . Във възрастта >8г сме диагностицирали 7 деца с БК. При 3 от тях са регистрирани коронарни лезии (42%).

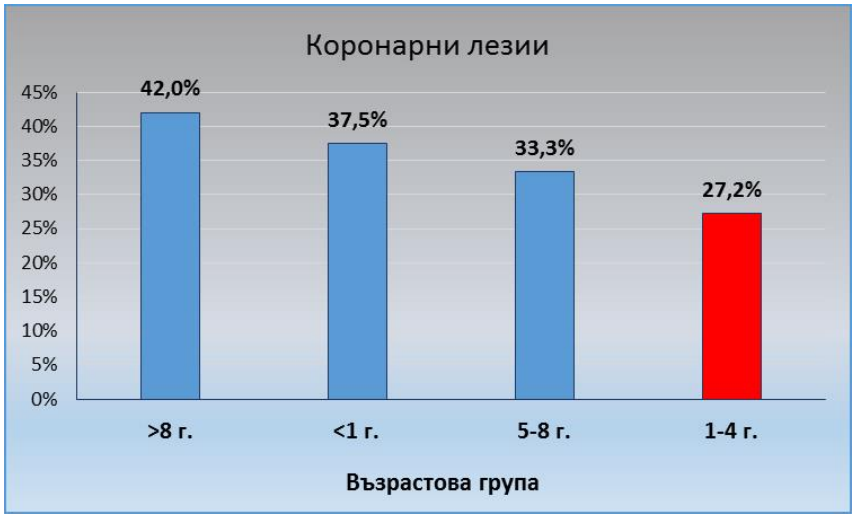
Във възрастта <1г сме диагностицирали 16 деца. При 6 от тях са регистрирани коронарни лезии (37.5%).

Във възрастта 5-8г сме диагностицирали 18 деца. При 6 от тях са регистрирани коронарни лезии (33.3%).

Във възрастта 1-4г сме диагностицирали 66 деца. При 18 от тях са регистрирани коронарни лезии (27.2%).

Най-висок процент коронарни лезии сме регистрирали във възрастта под 1г . и над 8г. Нетипичните за заболяването възрастови групи се считат за рискови за пропускане на диагнозата БК и развитие на коронарни аневризми и по литературни данни (133).

При сравнителен анализ на проследените пациенти, в различните възрастови групи не наблюдаваме статистически значима корелация между възрастта на децата и честотата на коронарните лезии (КЛ) (p=0.693), но в процентно отношение се очертава категорична връзка.



Фиг.7 Възраст и коронарни лезии.

Налице е тенденция към по-висок процент коронарно засягане в нетипичните за заболяването възрастови периоди.

Табл.3 Анализ на връзката между възрастта и коронарните лезии

Възрастови групи	Коронарни лезии		Общо	p
	Не n(%)	**Да n(%)**	n(%)	
<1 г.	10 (13,5)	6 (18,2)	16 (15)	0,693
1-4 г.	48 (64,9)	18 (54,5)	66 (61,7)	
5-8 г.	12 (16,2)	6 (18,2)	18 (16,8)	
>8 г.	4 (5,4)	3 (9,1)	7 (6,5)	
Общо	74 (100)	33 (100)	107 (100)	

Възраст<1г – (2мес-12 мес.) от 16 деца, 6 са с коронарни лезии (КЛ) (37.5%); - 3 аневризми и 3 сигнификантни дилатации. В тази група е лекувано момче на 7 мес., *ИВИГ резистентно*, при което е проведен втори курс на ИВИГ. В късната подостра фаза се регистрираха 2 аневризми х 4 мм. Една година по-късно, аневризмите регресираха. Най-малкият пациент на 2мес., е с аневризма 3.5мм, със спонтанна регресия.

Възраст 1-4г - от 66 деца - 18 с с коронарни лезии (27.2%) – 11 аневризми и 7 сигнификантни дилатации. Тук попадат 2 ИВИГ резистентни деца с формирани малки аневризми, едното от които с тежък миокардит. Другото дете със 7 мм аневризма е насочено за хоспитализация в късната конвалесцентна фаза на болестта.

Възраст 5-8г – от 18 деца - 6 с коронарни лезии (33,3%); - 4 с аневризми и 2 със сигнификантни дилатации ; това са значителен брой случаи, от които 2 деца са с аневризми от 6мм-гранични до гигантските и с аневризми и на двете коронарни артерии. При 8г. момче с тежък ход на болестта, хоспитализрано първоначално в Детска Онкохематология има регистрирани две аневризми х 5мм и мултиплени малки аневризми по хода на двете коронарни артерии.

Възраст над > 8г (8-13г) - от 7 деца, 3 са с коронарни аневризми (КА) 42% В тази група е регистрирана 1 – *гигантска аневризма-8мм*, съчетана с 4 по-малки, описани като мултиплени (9 г момиче).Другите две деца са със сакуларни аневризми на двете коронарни артерии до 6 мм.

Най-рискова се оказва възрастта над 8 год., следвана от децата под 1 г., което съвпада и с литературните данни (109). Проучване в Канада, обхващащо 133 деца с БК установява, че 7.5 % от пациентите са над 8 год. възраст и са с 80% КЛ.

Следователно нашето проучване потвърждава тенденцията за повишен коронарен риск в нетипичните възрастови групи, с допълнението за по-голям брой случаи още от възрастта 5-8год., където КЛ са над 30%

Регистрираните по-голям брой КЛ в нетипичните за болестта възрастови групи се обясняват с малката предпологаемост на диагнозата при децата извън обичайния възрастов обхват,наличието на повече инкомплетни и атипични форми и липсата на адекватно лечение.

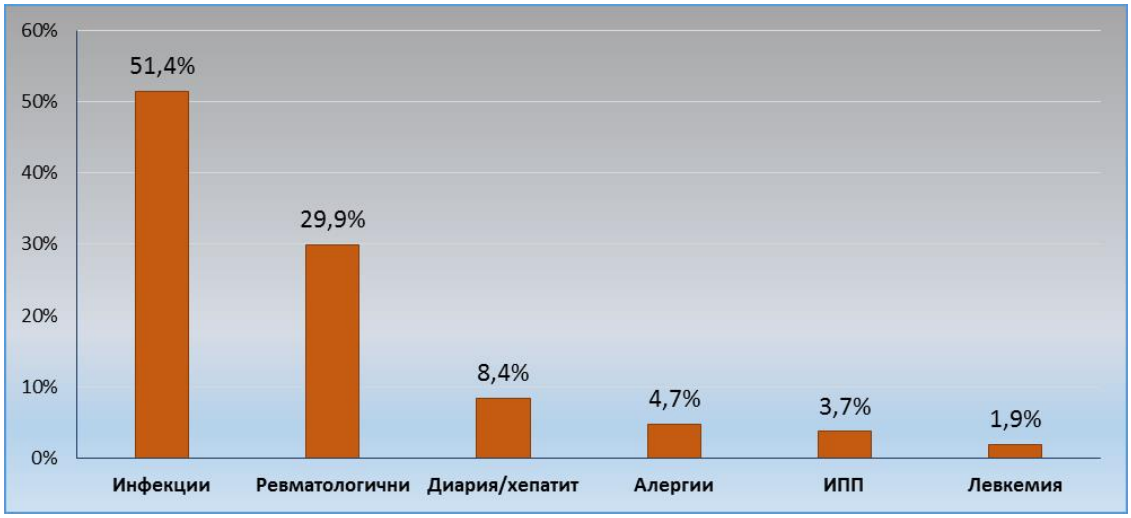
3. Диагноза при насочване към специализирана клиника

Диагнозата БК в острата фаза е трудна поради неспецифичната клинична симптоматика и се поставя чрез изключване на редица други заболявания. БК попада в диференциално-диагностичния план на неясно температурно състояние (НТС) или фебрилно-обривен синдром, които създават сериозни затруднения и са често драматични при липса на отговор към провежданото лечение. Пациентите са лекувани от личния лекар или друго лечебно заведение с друга диагноза, като след неефективна антибиотична терапия са насочвани към педиатър –

ревматолог. С първична диагноза инфекциозно заболяване (вкл. диария и хепатит) са 59.8% от случаите (Фиг.8) като най-често диагнозата е скарлатина 17.8%, сепсис 7.5% или вирусна, впоследствие бактериална инфекция 26.2% (Табл.4). Обсъждан е също менингит, поради изразеното неспокойствие, съчетано с висок фебрилитет. Острата диария, хепатитът и инфекциите на пикочните пътища, представляват част от неспецифичната симптоматика на БК, която подвежда по посока на друго заболяване. Нерядко се допуска инфекция, с последваща алергична реакция към антибиотично лечение. Основанията за насочване към детска ревматологична клиника са най-често: неясно температурно състояние (НТС), болест на Still, Ювенилен идиопатичен артрит – (ЮИА) общо 20%. Две деца са насочени със съмнение за левкемия, предвид на лимфаденомегалия и хепатоспленомегалия. През последните години диагностичното ориентиране по посока на БК нараства и около 12% от пациентите са насочени с точна диагноза БК.

Табл.4 Първоначална диагноза

Първоначална диагноза	N	%
скарлатина	19	17,8
сепсис	8	7,5
други инфекции	28	26,2
неясно Т°състояние (НТС), артрит (ЮИА)	20	18,7
инфекции на пикочните пътища (ИПП)	4	3,7
левкемия	2	1,9
алергия	5	4,7
хепатит	3	2,8
болест на Кавазаки	12	11,2
остра диария	6	5,6



Фиг.8 Разпределение на пациентите по приемна диагноза.

Първоначално при всички деца с БК се изключва инфекциозно заболяване. Това не се счита за грешка в изкуството, когато не забавя диагнозата, защото нерядко се имат предвид животозастрашаващи състояния, а терапията при БК е специфична (69).

4. Болест на Kawasaki и регистрирани придружаващи инфекции

При деца с БК нерядко има съпътстваща инфекция, най-често стрептококов тонзилит, вирусна инфекция, пневмония или гастроентерит – при проучвания на Benseler и колектив те се регистрират в 1/3 от случаите с БК (98).

От проследените пациенти, при три деца с коронарни лезии е изолиран *β хемолитичен стрептокок гр. А.*; при други 4 случая, без коронарни лезии и с БК типично протичане, е регистриран *повишен AST* в острата фаза на болестта. Проведено е допълнително лечение с Цефазолин/Оспексин. Поради закъснение в диагнозата, само две от тях са лекувани с ИВИГ. Потвърждават се литературните данни, че придружаващата *β* хемолитично стрептококова инфекция не изключва БК,

но забавя диагнозата (43). Harden et al.констатират, че диференциалната диагноза при БК с β хемолитично стрептококова ангина и скарлатина е особено трудна, тъй като 20-25% от всички деца са носители на β - хемолитичен стрептокок гр. А.

Диагнозата е забавена също при 2 деца с придружаваща вирусна инфекция (1-с аденовирусна, 1-с парагрип).

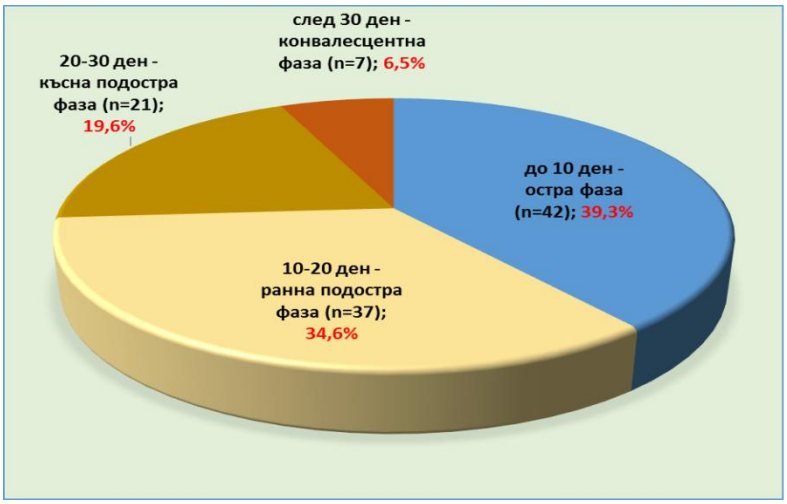
Следователно, при децата с БК може да има придружаващи инфекции, които не трябва да отклоняват вниманието от диагнозата и да забавят лечението.

5. Фаза на болестта на Kawasaki в момента на хоспитализация

БК протича в три основни фази - остра, подостра (ранна и късна) и конвалесцентна. *Хронична, доживотна фаза* се регистрира при пациенти с кардиологични усложнения, като проследяването при тях продължава по протокол (50)- Risk stratification based on degree of coronary artery involvement- Guidelines for Long-term Management of Patients With Kawasaki Disease.

Лечението с ИВИГ на фона на високи дози Аспирин, е необходимо да бъде извършвано в острата фаза на болестта, оптимално около 7-ия ден от фебрилитета (25, 75, 98), който спада спонтанно през 10-ия ден. Фебрилитетът е клиничното отражение на цитокинната активност, която е причина за коронарита. Лечението с ИВИГ я блокира и по този начин превентира коронарните лезиии. При изключенията, когато високата Т° персистира след 10-ия ден, то може да бъде назначено и по-късно- в ранната подостра фаза, (75), след което, когато има коронарни лезии, те вече са формирани. Поради това пациентите са разделени в четири групи

при хоспитализацията – на приети в острата, ранна подостра, късна подостра и конвалесцентна фаза. В острата фаза са приети 39.3% от децата, което е малък процент в сравнение с хоспитализираните в следострата (общо 60.7% - ранна подостра 34.6%, късна подостра 19.6% и конвалесцентна фаза 6.5%.) (Фиг. 9)



Фиг. 9 Разпределение на пациентите по фаза на БК при хоспитализацията

Моментът на хоспитализация има отношение към закъснението в диагнозата и съответно липсата на адекватно лечение.

5.1. Фаза на болестта на Kawasaki в момента на хоспитализация и коронарни последствия

Непроведеното до десетия ден от фебрилитета лечение с ИВИГ и Аспирин, увеличава риска от коронарни лезии. В рамките на една седмица детето се наблюдава от родителите и от личния лекар, който регистрира развитие на симптоматиката. Провежда се симптоматично и антибиотично лечение. Когато се установи липса на ефект от терапията се насочва към болница. Ако съответното лечебно заведение не се занимава с лечение на БК, се губи допълнително време за насочване към специализирана

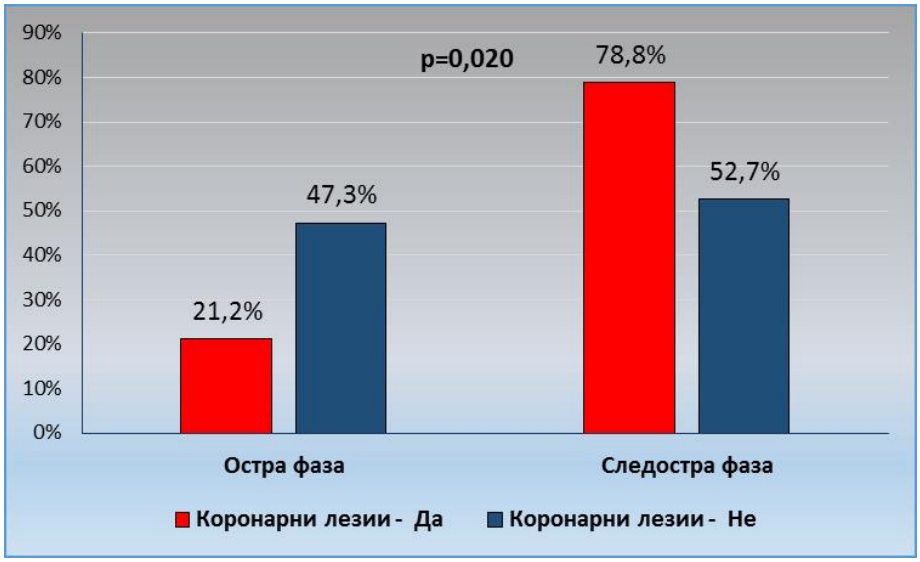
клиника.Там отново са необходими поне два дни за клинично ориентиране, изписване на ИВИГ и т.н. (в другите страни децата с БК се лекуват в общопедиатрични отделения). Това е обичайният път на пациента, по който се пропуска необходимия срок за инфузия на ИВИГ. След 10-ия ден, обикновено фебрилитетът спонтанно спада, а коронарните лезии в ¼ от децата са се развили. При неразпозната диагноза детето е „оздравяло“

Табл.5 Фаза на БК при хоспитализацията и връзка с коронарните лезии

Фаза	Коронарни лезии		**Общо**
	Не n(%)	Да n(%)	
до 10 ден - остра фаза	35 (47,3)	7 (21,2)	42 (39,3)
10-20 ден - ранна подостра	25 (33,8)	12 (36,4)	37 (34,6)
20-30 ден - късна подостра	12 (16,2)	9 (27,3)	21 (19,6)
след 30 ден - конвалесцентна	2 (2,7)	5 (15,2)	7 (6,5)
Общо	74 (100)	33 (100)	107 (100)

Установяваме, че насочването към нашата клиника е закъснявало – 60.7% от децата са хоспитализирани след острата фаза на болестта (подостра и конвалесцентна). Анализът на данните показва, че при закъснялата хоспитализация коронарният риск нараства.

При хоспитализираните в острата фаза пациенти, регистрираните по-късно коронарни лезии са 21,2% vs 78,8% от приетите след острата фаза на болестта.



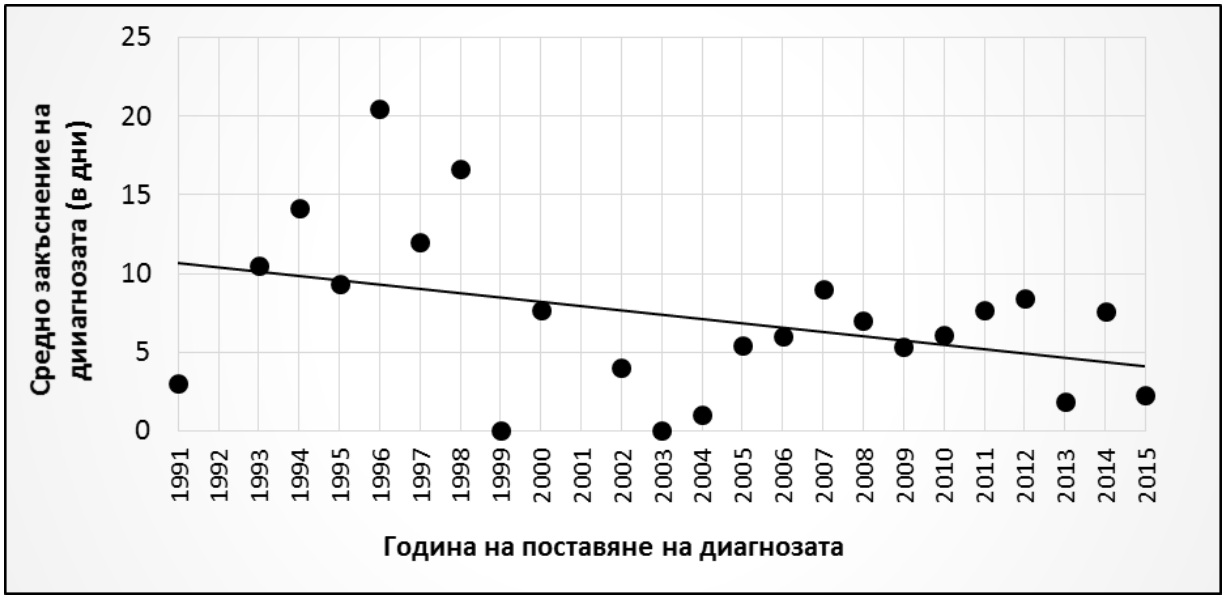
Фиг.10 Фаза на БК при хоспитализацията и връзка с коронарните лезии

Коронарните лезии са сигнификантно повече при хоспитализираните след острата фаза на болестта (p=0.020).

Късно хоспитализирани, с вече оформени коронарни лезии са 18 деца с аневризми (от общо 21) и 6 деца със сигнификантни дилатации (от общо 12). При тях е назначено единствено антиагрегантно лечение и е проведено проследяване.

Следователно последствията от късната хоспитализация са установяване на по-голям брой пациенти, с вече оформени коронарни лезии, които е късно да лекуваме.

Проведеният анализ на средното закъснение в диагнозата, свързано с късна хоспитализация, *очертава* ***тенденция към намаление в закъснението при насочване за хоспитализация през последните години- от 12-ия към 5-ия ден*** (Фиг. 11)



Фиг. 11 Корелограма на закъснението в насочването за хоспитализация и годината на диагностициране.p=0.067

Това е добър резултат предвид на времето, с което разполагаме за лечение с ИВИГ (от 12-ия към 5-ия ден).

5.2. Клинична експресия на острата фаза на болестта на Kawasaki

Според *клиничната експресия на острата фаза* на БК се различават *типично, инкомплетно и атипично протичане* на болестта, като последните две форми затрудняват значително диагнозата. При проследените пациенти разпределението е както следва:

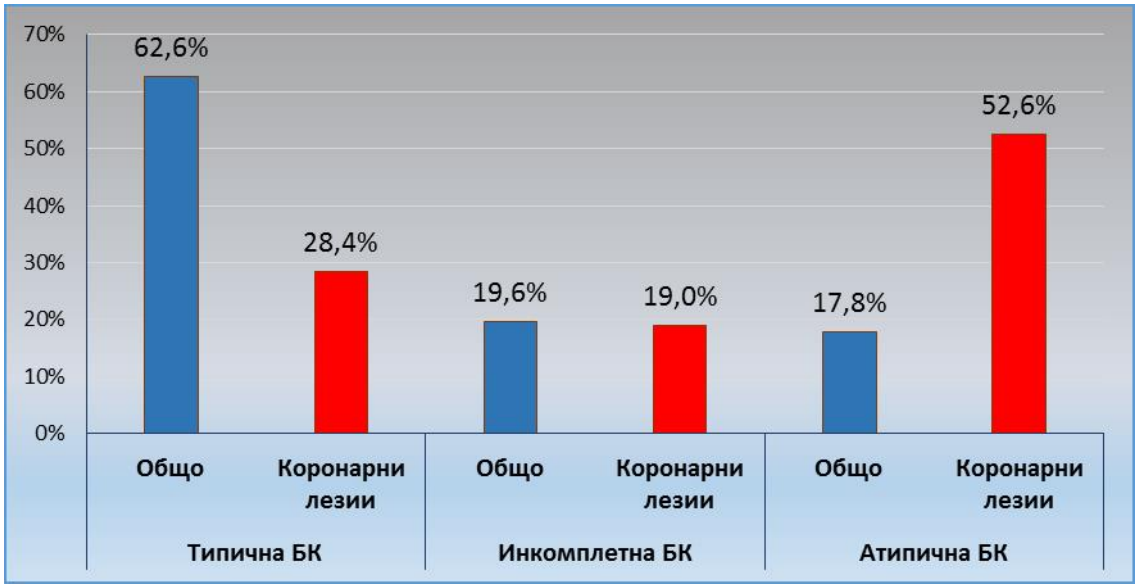
Фиг.12 Разпределение на пациентите според клиничната експресия на острата фаза на БК (типична,инкомплетна и атипична)

Най-голям процент от проследените деца са с типично протичане 62.6%, но е значителен процентът случаи на инкомплетна /19.6%/ и атипична БК /17.8%/ - *общо 37.4%.* (Фиг.12) Литературните данни определят последните две между 20-33% (33, 133, 98), според други 10-45% (97).

Наблюдавали сме *6 случая* на инкомплетно-атипично протичане, които са прибавени към атипичните. Това са деца с коронарно засягане, което верифицира диагнозата БК.

5.3. Клинична експресия на острата фаза на болестта на Kawasaki и коронарни лезии

При сравняване на пациентите по групи- типична, инкомплетна и атипична БК, с тези, които имат коронарни лезии в същите групи, установяваме, че *аневризмите и сигнификантните дилатации са значително повече при инкомплетната и атипична БК* . (Фиг.13)

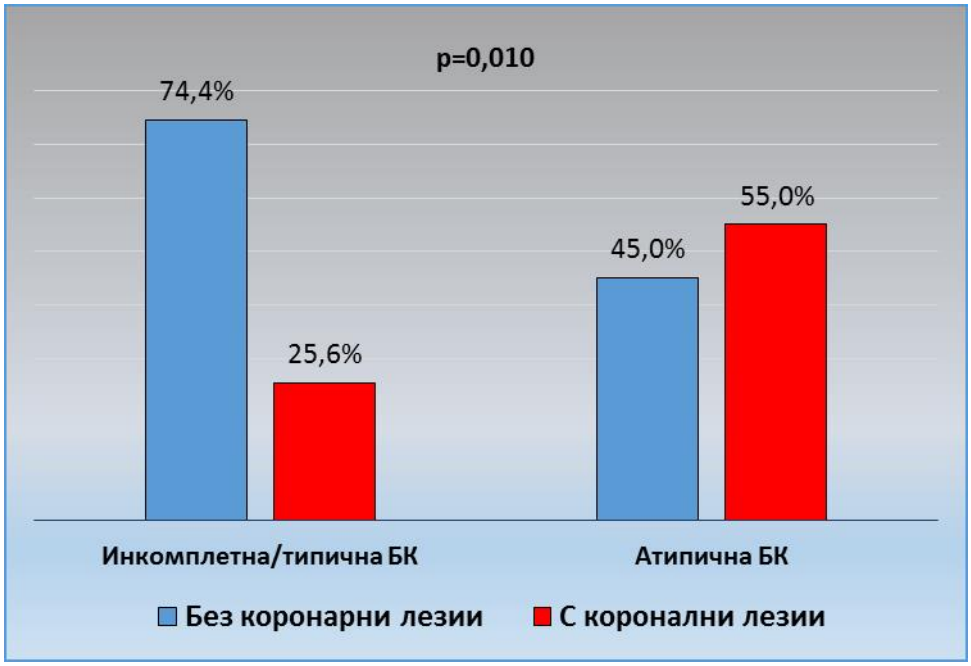


Фиг.13 Типична, инкомплетна, атипична изява на БК и коронарни поражения.

Литературните данни посочват, че случаите на инкомплетна и атипична БК достигат до 60% от пациентите с коронарно засягане (14).

Табл. 6. Анализ на връзката между типа клинична експресия и коронарните лезии

Коронарни лезии	Атипична БК		Общо n(%)	p
	Не n(%)	**Да n(%)**		
Не	64 (74,4)	9 (45,0)	73 (68,9)	0,010
Да	22 (25,6)	11 (55,0)	33 (31,1)	
Общо	86 (100)	20 (100)	106 (100)	



Фиг.14 Разпределение на пациентите по тип клинична експресия на БК и коронарни лезии

Разпределяме пациентите в две групи (*типична и инкомплетна срещу атипична)*, защото диагностичната симптоматика при типичната и инкомплетна БК е идентична и те се различават само по брой симптоми. При атипичната БК клиничната презентация е различна. При сравнителен анализ на коронарните лезии при двете групи пациенти (Табл. 6), се установява,че :

Атипичната БК определя сигнификантен коронарен риск в сравнение с типичната и инкомплетна форма (p<0.010). (Фиг.14)

При нея диагностичното ориентиране е най-трудно и продължително и съответно пациентите са с най-висок коронарен риск.

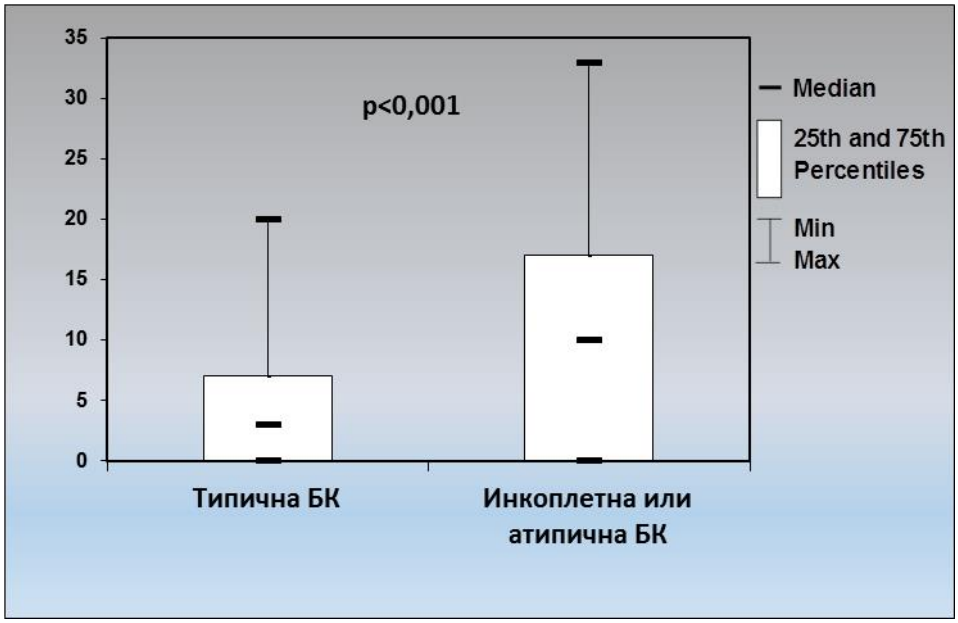
6. Закъснение в диагнозата при инкомплетната и атипична БК

При нашите пациенти диагнозата типична БК закъснява средно с 4 дни, при инкомплетната и атипичната закъснението е около 11 дни, (Табл.7) което е решаващо за лечението, оптималният срок за

извършването на което е между 7-ия и 10-ия ден от началото на болестта /първия ден на фебрилитета./

Табл.7 Анализ на връзката между закъснението в диагнозата и типа на изява на БК

БК	N	Закъснение на диагнозата (дни)					p
		Mean	**Median**	**SD**	**Min**	**Max**	
Типична	66	4,56	3,00	5,67	0,00	20,00	0,001
Инкомплетна и атипична	39	11,08	10,00	10,09	0,00	33,00	



Фиг. 15 Обобщаващи статистически характеристики на закъснението в диагнозата (в дни) според клиничната експресия на БК.

***Следователно при инкомплетната и атипична БК закъснението в диагнозата е сигнификантно проявено (p<0.001) и се пропуска допустимият срок за лечение с ИВИГ.* (Фиг. 15)**

7. Клинична симптоматика

7.1. Клинична симптоматика при типичната БК

Проследените симптоми при болните деца с типична БК представляват диагностичните класически критерии според AHA:

1. Фебрилитет > 5 дни- 100%,
2. Булбарен конюнктивит- 85%
3. Полиморфен екзантем- 80%,
4. Орофарингеален синдром /ОФС/- 90%
    - сухи, напукани, зачервени устни;
    - малинов език;
    - неексудативен тонзилит
5. Промени в крайниците - 70%,
    - палмо-плантарен еритем,
    - едем на дланите и стъпалата,
    - едро-ламелозно залющване от върха на пръстите (симптом на подострата фаза)
6. Цервикална лимфаденомегалия d > 1.5см-70% .

(При симптоми 4 и 5, критерият се счита за изпълнен при един от подсимптомите).

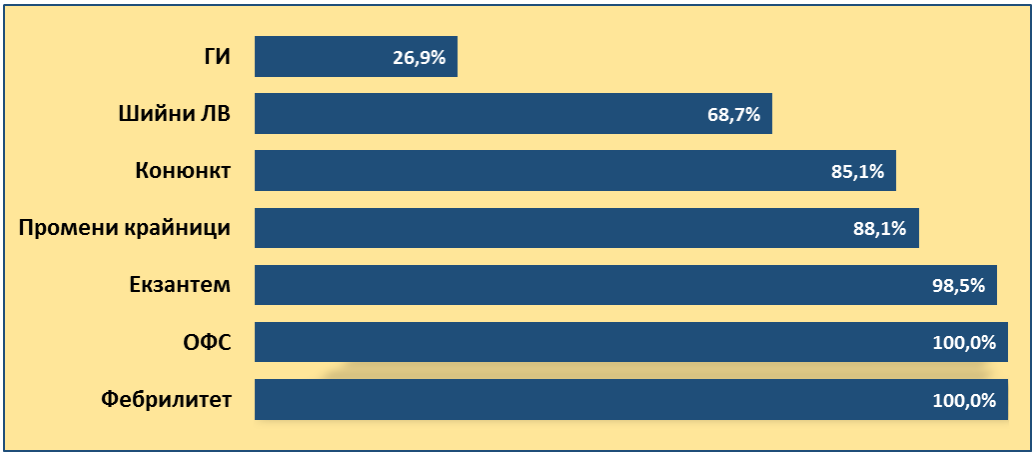
Диагнозата се поставя при *наличие на 5 от 6-те критерия или 4 критерия и коронарно засягане* .

Според коментара на AHA, класическите критерии нямат 100% сензитивност и специфичност и само пациенти с необходимите стандартни критерии и доказани коронарни аневризми са със сигурна диагноза (25). Деца, които не покриват тези критерии, могат да имат инкомплетна или атипична експресия на болестта. От друга страна, заболелите с клинична картина,

отговаряща на стандартните критерии, биха могли да бъдат с друго заболяване (129). В ранно проучване на Burns и съавт. (1991г). се посочва, че 46% от реферираните деца, суспектни за БК по класически критерии, впоследствие имат поставена друга диагноза (23).

Проследяваме класическата клинична симптоматика при обхванатите пациенти и едновременно с това верифицираме диагнозата *типична БК* като диагностични критерии и необходим брой симптоми.

При проследените деца *с типична БК,* описаните класически симптоми се подреждат по честота както следва (Фиг.16):



Фиг.16 Разпределение на пациентите по клинични симптоми при типичната БК

Фебрилитетът е задължителен основен критерий и е налице при всички БК пациенти. При проследените деца с типична БК всички са с регистрирани орофарингеални мукозни промени (ОФС) (100%). Във висок процент са регистрирани и останалите симптоми, като заболелите деца са най-често с фебрилно-обривен и мукозен синдром. Промените по крайниците включват и периунгвална десквамация, която е част от симптоматиката на подострата фаза. Тя, заедно с тромбоцитозата е потвърждавала диагнозата при съмнителните случаи. Внимание заслужава

присъствието на гастроинтестинален синдром в 26.9%, който не е включен в класическите диагностичните критерии. Този факт съвпада с литературните данни, където той също се отразява до 1/3 от случаите и потвърждава патогенетичната теория за проникване на антиген през мукозите. (127).

Табл.8. Анализ на връзката симптом-диагноза при типична БК

Симптоми		**Инк/Атипична n(%)**	**Типична БК n(%)**	Общо n(%)	p
Гастро- (ГИ) интестинален с-м	Не	21 (52,5)	49 (73,1)	70 (65,4)	0,030
	Да	19 (47,5)	18 (26,9)	37 (34,6)	
Конюнктивит	Не	19 (47,5)	10 (14,9)	29 (27,1)	<0,001
	Да	21 (52,5)	57 (85,1)	78 (72,9)	
Орофарингеален с-м (ОФС)	Не	10 (25)	0 (0)	10 (9,3)	<0,001
	Да	30 (75)	67 (100)	97 (90,7)	
Екзантем	Не	15 (37,5)	1 (1,5)	16 (15)	<0,001
	Да	25 (62,5)	66 (98,5)	91 (85)	
Увеличени шийни ЛВ	Не	23 (57,5)	21 (31,3)	44 (41,1)	0,008
	Да	17 (42,5)	46 (68,7)	63 (58,9)	
Промени по крайниците.	Не	13 (32,5)	8 (11,9)	21 (19,6)	0,010
	Да	27 (67,5)	59 (88,1)	86 (80,4)	

Анализът на коректността на поставената диагноза типична БК **(p<0.05),** потвърждава правилния диагностичен подход и подходящия подбор на пациенти в настоящото проучване *(Табл.8)*.

Наблюдаваната при пациентите честота на ГИ синдром е в корелационна зависимост с типичната за БК симптоматика (p=0.030).

Гастроинтестиналният синдром се утвърждава също като диагностичен, предвид установената зависимост

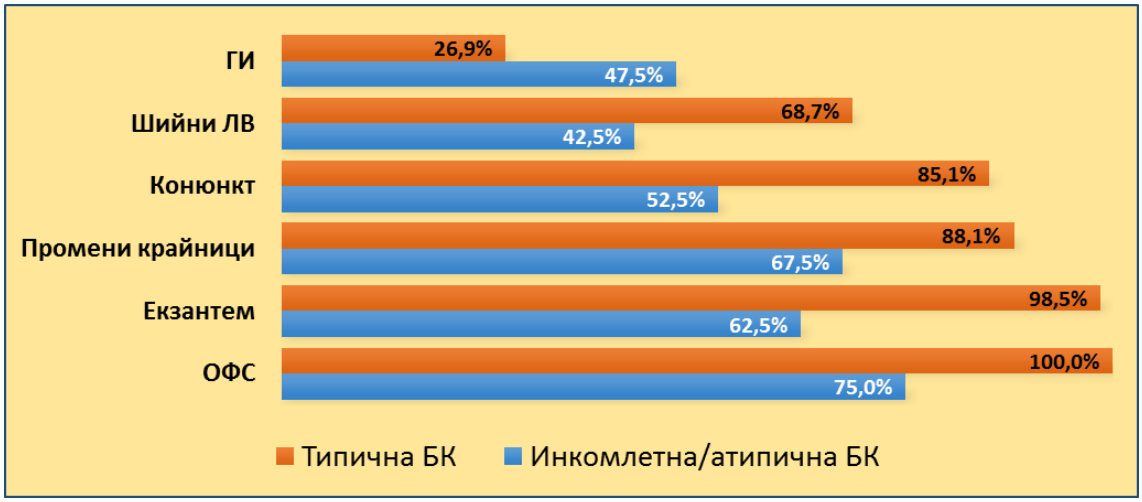
Броят наблюдавани симптоми при типичната БК трябва да бъдат 5 или 6, както и 4 при налични коронарни промени, установени чрез 2D ECHOKG. При проследените деца те са спазени, което потвърждава диагнозата типична БК и по брой наблюдавани симптоми. Най-голям брой пациенти са с пет (50.7%) и шест (44.8%) изпълнени диагностични критерия. (Табл.9)

Табл.9 Анализ на връзката между броя на симптомите и типичната БК

Брой симптоми	**Инк/Атипична n(%)**	**Типична БК n(%)**	Общо n(%)	p
2	2 (5)	0 (0)	2 (1,9)	<0,001
3	15 (37,5)	0 (0)	15 (14)	
4	14 (35)	3 (4,5)	17 (15,9)	
5	4 (10)	34 (50,7)	38 (35,5)	
6	5 (12,5)	30 (44,8)	35 (32,7)	
Общо	40 (100)	67 (100)	107 (100)	

При случаите с типична БК се наблюдава необходимата значима връзка между броя симптоми и диагнозата ($p<0.05$).

Наблюдаваните симптоми, приети за диагностични критерии при типичната БК, са съпоставени в процентно отношение със същите при атипичната и инкомплетна БК.



Фиг.17 Сравнение на честотата на специфичната симптоматика при пациентите с типична и инкомплетна/атипична БК.

Класическите симптоми се наблюдават и при инкомплетната и атипична БК, но по-рядко. Изключение прави единствено гастроинтестиналният синдром синдром, който остава по-специфичен за инкомплетната/атипична БК, въпреки наблюдаваната му честота при типичната БК.

7.2. Клинична симптоматика при инкомплетната БК

Диагнозата *инкомплетна БК* е поставена на базата на утвърдените базисни и помощни критерии на AHA 2004г., а именно:

- По-малко от 5 клинични критерия – минимум два
- Фебрилитет най-малко 5 дни
  - ✓ Липса на друго обяснение за клиничната симптоматика.
  - ✓ Лабораторни показатели за изявен, системен възпалителен процес.
  - ✓ Развитие на коронарни аневризми при непълни прояви на БК.

Необходимо е също наличието на повече от три помощни критерия: СУЕ >40 mm, CRP >30mg/l , Leuc > 15 000/mm³, Серумен албумин < 30 g/l, Анемия , ↑ ASAT, Thr след 7 ден > 450 000/mm³,

Урина сед. - Leuc > 10 /поле

Коректността на диагнозата *инкомплетна БК* е също верифицирана при проследените деца по стандартните симптоми и техния брой (това се налага поради още по-трудното ѝ поставяне) (Табл.10) .

Табл.10 Анализ на връзката симптом-диагноза при инкомплетна БК

Симптоми		**Тип/Атип. БК n(%)**	**Инкомплетна БК n(%)**	Общо n(%)	p
ГИ	Не	54 (67,5)	16 (59,3)	70 (65,4)	0,436
	Да	26 (32,5)	11 (40,7)	37 (34,6)	
Конюнкт	Не	14 (17,5)	15 (55,6)	29 (27,1)	<0,001
	Да	66 (82,5)	12 (44,4)	78 (72,9)	
ОФС	Не	0 (0)	10 (37)	10 (9,3)	<0,001
	Да	80 (100)	17 (63)	97 (90,7)	
Екзантем	Не	5 (6,3)	11 (40,7)	16 (15)	<0,001
	Да	75 (93,8)	16 (59,3)	91 (85)	
NL	Не	23 (28,8)	21 (77,8)	44 (41,1)	<0,001
	Да	57 (71,3)	6 (22,2)	63 (58,9)	
пр.крайн.	Не	10 (12,5)	11 (40,7)	21 (19,6)	0,001
	Да	70 (87,5)	16 (59,3)	86 (80,4)	

Диагнозата инкомплетна БК е с налична значима корелация симптом-диагноза ($p<0.05$).

Гастроинтестиналният синдром е изследван също, предвид установената му значимост сред класическите критерии, но не показва сигнификантна връзка с инкомплетната БК ($p<0,436$).

При проследените пациенти, диагнозата инкомплетна БК е поставяна най-често по критериите: фебрилитет (задължителен и 100% критерий при всички форми БК пациенти), орофарингеален синдром (63%), обрив (59.3%) и промени по крайниците (59.3%).(Табл.10)

По отношение на броя на изискваните диагностични критерии: (по-малко от 5, минимум два):, най-голям брой деца с инкомплетна симптоматика са били с 3 симптома, (n=14), следвани от тези с 4 (n=11). (Табл.11)

Анализът на данните установява ,че при проследените случаи с инкомплетна БК се наблюдава значима връзка между броя симптоми и диагнозата ($p<0.05$)

Табл.11 Анализ на връзката между брой симптоми и инкомплетна БК

Брой симптоми	Инкомплетна БК		Общо	p
	Не n(%)	**Да n(%)**	n(%)	
2	0 (0)	2 (7,4)	2 (1,9)	<0,001
3	1 (1,3)	14 (51,9)	15 (14)	
4	6 (7,5)	11 (40,7)	17 (15,9)	
5	38 (47,5)	0 (0)	38 (35,5)	
6	35 (43,8)	0 (0)	35 (32,7)	
Общо	80 (100)	27 (100)	107 (100)	

(Заб. инкомплетно-атипичните случаи са прибавени в групата.на инкомплетните 21+6 и затова инкомплетните са 27.)

7.3. Клинична симптоматика при атипичната БК

Атипичната БК е била винаги най-трудна за диагностициране поради разнообразната и *неспецифична симптоматика* за типичната БК или друг васкулитен синдром (49). Тя потвърждава мултисистемността на болестта. Синдромите наблюдавани при нея са:

НЕВРОЛОГИЧЕН - екстремно неспокойствие, гърчове, асептичен менингит – 25%, хемипареза, атаксия, фациална парализа, намаление на слуха

РЕСПИРАТОРЕН - тимпанит, ринорея, пневмонит, плеврален излив пневмония

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЕН - диария, хепатит, хидропс на жлъчния мехур , повръщане, илеус

УРОГЕНИТАЛЕН -приапизъм, протеинурия, хематурия, ОБН, ТИН, уретрит

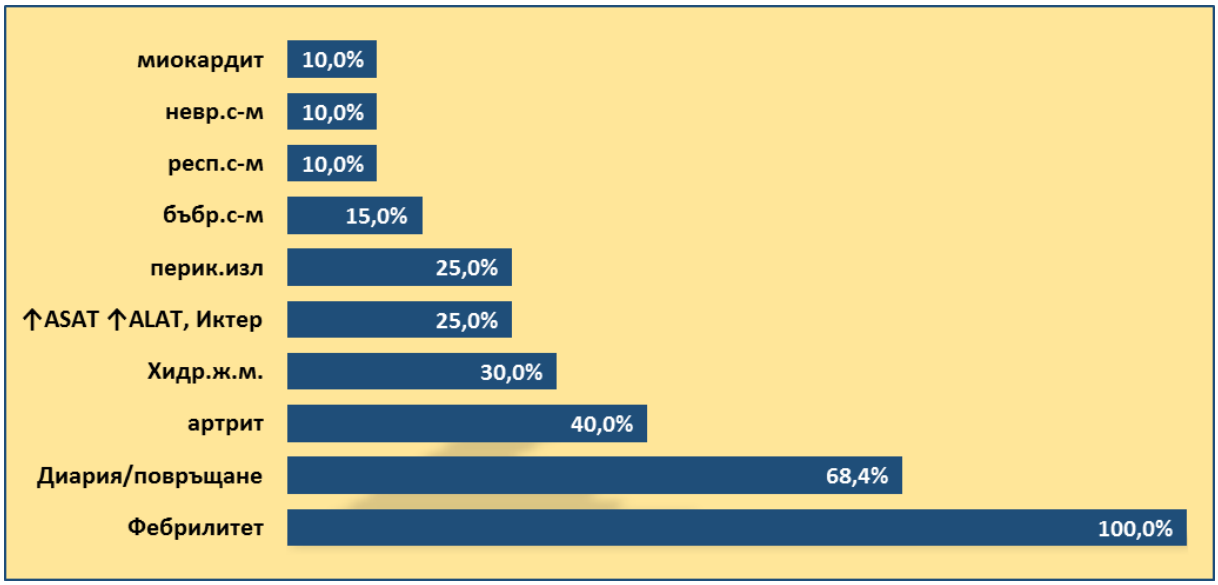
МУСКУЛНО-СКЕЛЕТЕН - артрит/ артралгия

Остър стадий - полиартрит.

Подостър стадий - олигоартрит.

КАРДИОВАСКУЛАРЕН *Остър стадий* -миокардит, ендокардит, перикардит , *Подостър стадий* - Коронарен васкулит, системен васкулит.

Наблюдаваните по честота синдроми при проследените с атипична БК деца са:



Фиг.18 Разпределение на пациентите по клинични симптоми при атипичната БК

Отново често присъства ГИ синдром – най- често са наблюдавани диария и повръщане. Хидропс на жлъчния мехур е регистриран в 30% (симптомът е търсен активно ехографски в повечето случаи) (Фиг.18).

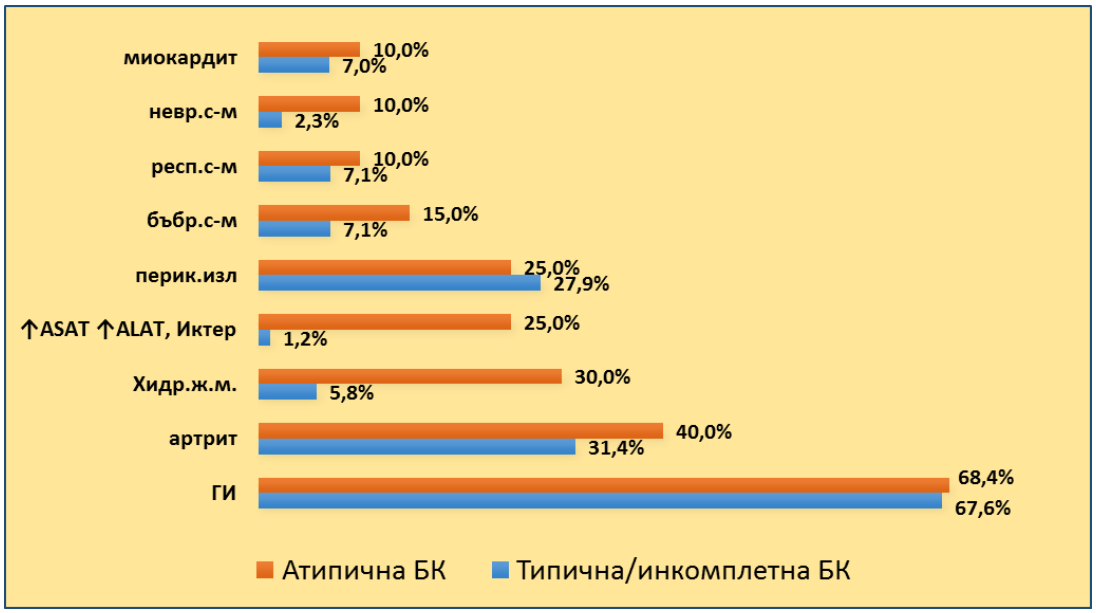
Нерядко децата се насочват към гастроентеролози предвид и на повишени чернодробни трансаминази и директна хипербилирубинемия (общо 25%).

По литературни данни ГИ синдром се описва до 61% от случаите с атипична БК. Повишение на чернодробните трансаминази е наблюдавано при 40% от децата с БК; умерена директна хипербилирубинемия в 10% (59). Налага се БК да се включва в диференцалната диагноза на синдрома фебрилитет-иктер в детската възраст (66) .

При проследените деца, ГИ синдром при атипичната БК се регистрира в 68.4%, при инкомплетната в 40.7%, при типичната БК в 26.9%.

Обичайна причина за насочване към ревматолог е артритът, който е регистриран в 40%, но нерядко мекотъканният васкулитен оток на дланите и стъпалата е интерпретиран при насочването за хоспитализация, като артрит. По проучване на Gong et al. артрит е наблюдаван в 7.5% от 414 случая на БК- олигоартрит в 55%,полиартрит в 45% (41). Най-често се въвличат (по реда на засягане): коленни, глезенни, гривнени, лакетни и тазобедрени стави. Болковият синдром е изразен, но се повлиява от лечението с висока доза Аспирин и ИВИГ. Артрит/артралгия може да се изявят във всяка фаза на болестта, но са по-характерени за подострата. Ставният синдром преминава напълно, без последствия.

Наличието на миокардит, неврологичен, респираторен бъбречен синдром е в около 10% от случаите, но това са обикновено тежко болни, нерядко критични пациенти.



Фиг.19 Сравнение на неспецифичната симптоматика при атипична БК и типична / инкомплетна БК

Най-чест при атипичните форми след ГИ синдром е артритът, наблюдаван в 30% при проследените деца. Перикарден излив е

регистриран малко по-често при децата с типична БК /без значима разлика/(Фиг.19).

Впечатление прави присъствието на атипична симптоматика като сателитна в рамките на типичната БК, особено по отношение на артрита и перикардния излив.

В групата на атипичните случаи с БК интерес представляват включените 6 деца с инкомплетно-атипично протичане. Пет от тях са с КЛ (3 със сигнификантни дилатации, 1 случай с аневризма и 1 случай с несигнификантна дилатация). При тях е била водеща неспецифичната симптоматика и са присъствали 2-3 симптома от специфичната, което е затруднило диагноза. Три са били хоспитализирани в острата и ранна подостра фаза на болестта и при тях е проведен ИВИГ. Останалите са диагностицирани в късната подостра фаза и са били с оформени коронарни поражения.

7.4. Кардиологични прояви на болестта на Кавазаки

В острата фаза на болестта под влияние на цитокинната активност се развива коронарит, последствията от който са първоначално дилатации, а по-късно в ранната подостра фаза се формират сигнификантни ектазии и аневризми - фузиформени и сакуларни.

При проследените пациенти отчитаме:

С данни за коронарни лезии (КЛ) - сигнификантни дилатации и аневризми са 30.8% (n=33деца).(Фиг.2)

С формирани *аневризми* (КА) са 19.6% (n=21 деца), като се регистрират промените по LCA, LAD, LCx, RCA: (Фиг.2)(Прил.2)

Наблюдавани са :

1 гигантска аневризма 8mm

7 средни аневризми 5-8mm

21 малки аневризми<5mm

4 сакуларни аневризми (останалите са фузиформени)

Аневризми на двете коронарни артерии - 6 деца

Мултиплени коронарни аневризми - 3 деца

Със *сигнификантни дилатации* (СД) са 11.2% (n=12 деца); (Фиг.2)

Несигнификантни дилатации (НД) са регистрирани при 20 деца (които не са включени в групата с коронарни лезии).

Според литературните източници прогнозата на фузиформените аневризми и на тези в дисталните сегменти е по-добра и с по-голям шанс за регресия от тези със сакуларна морфология (133, 53, 51).

При проследяване на 92-ма пациента, от 1г. до 30г. след БК, в UK е установено, че прогнозата на тези с гигантски аневризми (≥8 mm) е изключително сериозна, с преживяемост в 88% до 30 години, като 16% са рискови за инфаркт на миокарда, а при 59% се налага реваскуларизация (103).

Сърдечното засягане не се изчерпва единствено с формираните коронарни лезии. То присъства и при трите клинични форми на БК и достига до 30% в острата фаза на болестта (16, 50) – миокардит, сърдечна недостатъчност, перикарден излив, клапна инсуфициенция, ЕКГ промени (25, 41). Валвулитът не е чест, но има съобщения за дългосрочна Ао и М дисфункция (19). Всички кардиологичните прояви не се свързват категорично с риска от развитие на коронарни аневризми, но има съобщения, в които кардиомегалията се счита за рисков фактор (25, 97).

Според редица автори *миокардит, придружаващ съдовото възпаление има при всички* случаи с БК (Yutani, Kamiya (120). Той е причина за развитието на ***миокардна фиброза***, десетилетия след прекарана БК.

При проследените с БК деца сме наблюдавали:

-*перикардит* – 29 деца (27%) . Перикардният излив е ECHOKG регистриран, малък, хемодинамично незначим.

-*тежък миокардит* - 2 деца (1,86%), със сърдечна недостатъчност , наложила реанимация в интензивен кардиологичен сектор.

- *левокамерна дисфункция* - 6 деца (5,6%)

-*митрална регургитация - тип папиларна дисфункция* – 7 деца, хемодинамично незначима (6,5%).

При проследените пациенти анализирахме връзката между кардиологичното засягане с миокардно-исхемична генеза в острата фаза на БК - миокардит, папиларна и левокамерна дисфункция и риска от следващи коронарни лезии /коронарни аневризми. (Табл.12, Табл.13)

Табл.12 Анализ на връзката кардиологично засягане – коронарни лезии

Кардиологично засягане	**Коронарни лезии**		**p**
	Да	Не	
Миокардит	2 (6,1)	0 (0,0)	0,004
ЛК дисфункция	4 (12,1)	2 (2,7)	
Папиларна дисф	4 (12,1)	3 (4,1)	
Без кард. засягане	23 (69,7)	69 (93,2)	
Общо	33 (100,0)	74 (100,0)	

Табл.13 Анализ на връзката кардиологично засягане – коронарни аневризми

Кардиологично засягане	**Коронарни аневризми**		**p**
	Да	Не	
Миокардит	2 (9,5)	0 (0,0)	<0,001
ЛК дисфункция	4 (19,0)	2 (2,3)	
Папиларна дисф	4 (19,0)	3 (3,5)	
Без кард. засягане	11 (52,4)	81 (94,2)	
Общо	21 (100,0)	86 (100,0)	

Миокардитът, папиларната и левокамерна дисфункция в острата фаза на БК при наблюдаваните деца очертават значима връзка с коронарните лезии (p=0,004) и конкретно с коронарните аневризми (p<0,001), регистрирани в подострата фаза на болестта. *(*Табл.13)

8. Фебрилитет при болестта на Kawasaki

Степента на фебрилитета, както и изразеността на коронарита са израз на цитокинната активност при БК, поради което е потърсена връзка между тях. При наблюдаваните пациенти без коронарни усложнения средната стойност на височината на температурата (Т°) в острата фаза е достигала 39°;такива стойности е имала и при децата с установени КЛ в подострата фаза.

Табл.14 Сравнителен анализ на T° в острата фаза при пациенти със и без коронарни лезии.

Фаза	Коронарни лезии	N	Температура					p
			Mean	**Median**	**SD**	**Min**	**Max**	
остра	Не	59	39,04	39,00	0,79	36,70	40,50	0,428
	Да	16	39,23	39,00	0,41	38,50	40,00	

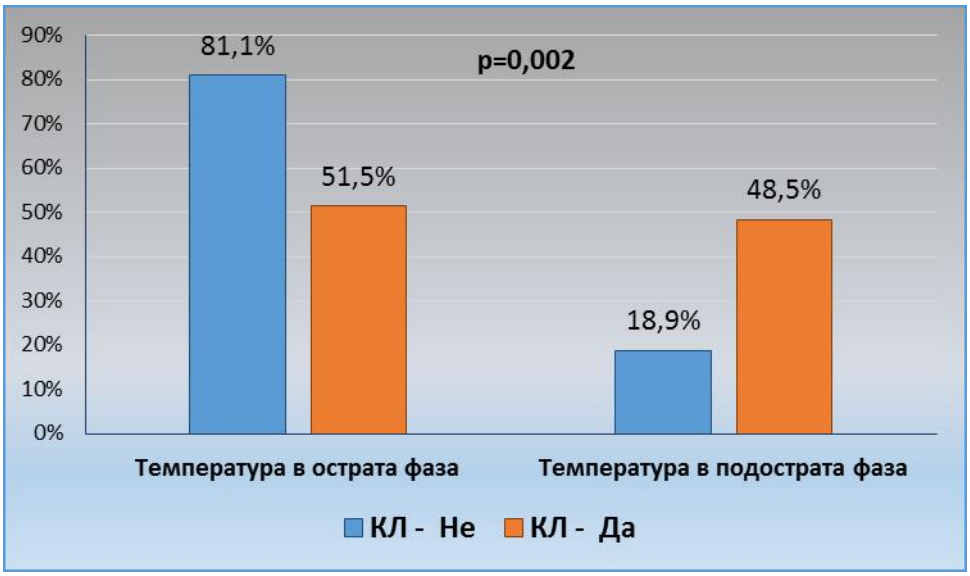
В нашата група пациенти, не установяваме зависимост между стойностите на T° в острата фаза на БК и коронарното засягане (p=0,428). (Табл.14)

Различна е ситуацията с продължителността на фебрилитета в подострата фаза на заболяването след 10-ия ден и задържането ѝ до 14 - 15-ия ден. Наличието на персистиращо повишена температура /показател за продължително цитокинно влияние/ ни очертава значима връзка с коронарните поражения, което потвърждава факта, че той е важен рисков фактор за развитие на КА (75, 12, 98).

Табл.15 Сравнителен анализ на пациентите с фебрилитет в острата и подостра фаза на БК

Фаза	Коронарни лезии		Общо n(%)	p
	Не n(%)	**Да n(%)**		
T^0 остра	60 (81,1)	17 (51,5)	77 (72)	0,002
T^0 подостра	14 (18,9)	16 (48,5)	30 (28)	
Общо	74 (100)	33 (100)	107 (100)	

Наличието на персистиращ фебрилитет в подострата фаза при проследените пациенти , корелира сигнификантно с коронарния риск (p<0,002). (Табл.15), (Фиг.20)



Фиг.20 Персистиращ фебрилитет в подострата фаза и коронарен риск.

9. Индолентни (вяли) форми на БК

Ретроспективно бяха анализирани 9 деца ***(8,4%)***, при които фебрилитетът спада спонтанно на 7-8-мия ден от началото на болестта. Инфламаторният фон на болестта е регистриран като умерен (ср. СУЕ 42 мм, ср. CRP 85 mg/l,), но по-продължителен, до края на 1-ия месец. Това е било обяснимо с проведеното лечение единствено с НСПВС. При тях не е допускан коронарен риск. Не са провеждани инфузии с ИВИГ, терапията е включвала само високи дози Аспирин, защото пациентите са счетени за леко протичаща БК. При *две деца* (22,2%) е регистриран рекурентен фебрилитет до 38°, интерпретиран като интеркурентна инфекция. Впоследствие, при същите две деца, в подострата фаза на БК са

регистрирани коронарни лезии – при едното дете 1 малка фузиформена аневризма, при другото сигнификантна дилатация -4,5 и 5 мм на двете коронарни артерии. Тези случаи намераха своето обяснение в описаните през 2014 г. индолентни форми – т.е. *вяло протичащи форми на БК (indolent KD*) (116). Това са пациенти, при които има спонтанно ранно нормализиране на Т°; част от тях са рискови за коронарни увреждания. Причината е персистиращият възпалителен процес, въпреки по-леката му степен на изразеност. Ретроспективно проучване на Takahashi et al, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, обхваща 968 пациента с БК Установява се ,че при ***7.3%*** от проследените пациенти е регистрирано спонтанно ранно спадане на фебрилитета, като при ***11.2%*** от тях са установени коронарни лезии – т.нар.индолентни форми). При случаите с ранно нормализиране на фебрилитета, особено при инкомплетните и атипични форми, обикновено диагнозата БК се отхвърля, те се изписват, отпадат от наблюдение и така се пропускат случаи с формирани коронарни лезии.

При пациенти със спонтанно ранно нормализиране на фебрилитета е необходимо проследяване на температурата и CRP, провеждане на ЕСНОКG и своевременно включване на ИВИГ.

Лабораторни показатели и коронарен риск

Лабораторните показатели, които са проследени при пациентите са CRP, СУЕ и Thr. Тези острофазови инфламаторни маркери, които очертават най-съществено фона на болестта, се повишават под влияние на различни цитокинни въздействия, които увреждат коронарния ендотел.

Във всички точкови оценяващи системи, *CRP се счита за рисков фактор за развитие на КЛ.(108).* Проучвания на Koyanagi et al. (72) посочват повишен коронарен риск при стойности над 100 mg/ l.Авторите също отбелязват възрастово зависими стойности на CRP, които са по-ниски във възрастта 6м-1г и 1-2год., но относително повишените нива отново отчитат значима връзка с честотата на коронарните лезии.

При проследената група пациенти с коронарни лезии CRP достига средно до 147.83 mg/dl, докато в групата без коронарно засягане то е средно 96.57 mg/dl. Разликите при СУЕ и тромбоцитите в двете групи не са съществени. (p>0.05) (Табл.16).

Табл.16 Сравнителен анализ на инфламаторните маркери и коронарните лезии

Показател	Коронарни лезии	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
СУЕ	Не	69	54,71	55,00	12,27	27,00	100,00	0,271
	Да	31	58,00	60,00	16,60	17,00	100,00	
CRP	Не	53	96,57	90,00	67,95	0,00	336,00	0,038
	Да	23	147,83	127,00	103,88	6,00	371,00	
Thr	Не	69	1001565,2	663000,0	1704099,5	281000,0	9220000,0	0,283
	Да	26	727076,9	710000,0	249633,0	300000,0	1439000,0	

В средните стойности на CRP наблюдаваме статистически значимо различие в групите с и без КЛ (p=0.038)

Следователно значително повишените стойности на CRP предсказват коронарен риск.

10. Лечение на пациентите с болест на Кавазаки

Лечението на децата с БК е извършвано по първоначалните указания от 1997 г. (28) и следващия протокол на АНА от 2004 г. (75). Веднага след поставяне на диагноза БК е назначаван Аспирин в антиинфламаторна доза 80-100/мг/кг.т./24ч. Той е комбиниран при съответни показания (посочени по-долу) с еднократна интравенозна инфузия на имуноглобулин (ИВИГ) 2г/кг т., средно на 10-ия ден (между 8-ми и 12-ти). През 90-те години, дозата е спазвана съобразно първоначално посочваните схеми в литературата - 400/мг/кг.т./24ч, в 4 последователни дни (28). Според този протокол, по проучвания на Newburger и Takahashi коронарният риск е спаднал до 9.1%. Сравнителни анализи през 1991г. доказват по-голямата ефикасност на единична доза ИВИГ 2г/кг.т. в 12 часова инфузия, при която коронарните аневризми намаляват до 4,6% ,а смъртността до 0,026% Nakamura (135).

След инфузията фебрилитетът спада между 48-ми и 72-ри час и тогава при нашите пациенти е назначавана антиагрегантна доза Аспирин (между 3 и 5/мг/кгт/24ч.)

10.1. Лечение с ИВИГ

10.1.1. Индикации за лечение с ИВИГ

По протокола на АНА 2004г, ИВИГ е показан при всяко дете, диагностицирано с БК (25). В Япония поради високата честота на болестта се прилага по показания, определящи повишен коронарен риск- **Harada score** (50). Според националното БК проучване в Япония, завършено 2012 г., кардиологичните компликации са намаляли наполовина в сравнение с 1997-98 г., когато само малка част от пациентите са лекувани с ИВИГ .

В Европа и в Америка са създавани също точково оценяващи системи, предсказващи висок риск от развитието на КА, но те не се преценяват като перфектни за бялата популация пациенти (75, 135).

ИВИГ е скъпо струващ медикамент, който не се реинбурсира от НЗОК. Поради тази причина, при нас не се провежда лечение с ИВИГ на всички диагностицирани БК деца, а се назначава по съответни показания – клинични и лабораторни, сходни с оценките за коронарен риск при европейската популация, по критериите в английската и американска литература (75, 31, 11, 20)

Клинични:

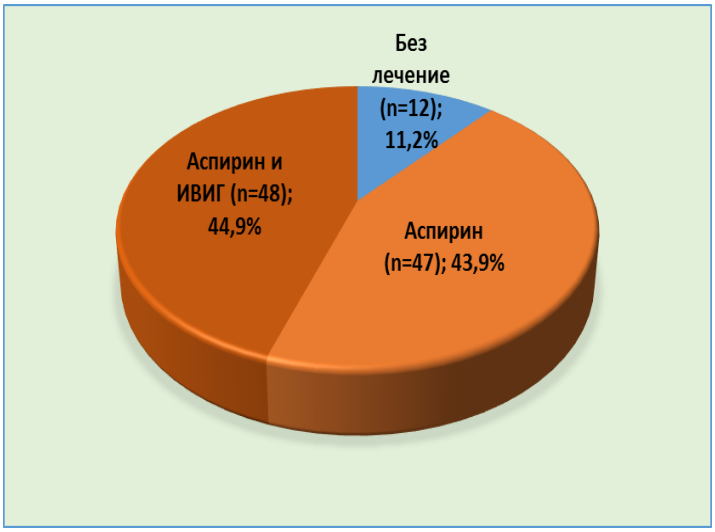
- Мъжки пол,
- Възраст –под 1год. и над 8 год.,
- Фебрилитет, персистиращ в подострия период на болестта
- *ЕСНОКG данни за начална коронарна дилатация*
- Кардиологични прояви в острата фаза-миокардит
- Персистиране на острата симптоматика в подострата фаза
- Усложнения на БК- MAS, БК-шок синдром (не сме имали такива пациенти)

Лабораторни:

- Висок инфламаторен фон на болестта-повишени и персистиращо високи CRP и СУЕ, албумин<3,5g/dL, Leuc>12000/μL, Htc<35% , намален брой Thr в острата фаза

В нашето проучване, хоспитализираните във фебрилната фаза 95 деца са лекувани с висока доза Аспирин, като при 48 от тях е

добавен ИВИГ. При 12 деца постъпили в късната подостра и конвалесцентна фаза е назначен единствено Аспирин в антиагрегантна доза, приеман до регресията на КЛ или до нормализиране на тромбоцитозата при случаите без КЛ, но не по-малко от 6 седмици (Фиг.21)



Фиг.21 Разпределение на пациентите по проведено лечение.

С ИВИГ са лекувани 48 деца (45% от случаите), което е нисък процент, в сравнение с 100% лекувани с ИВИГ в развитите страни. Затова и процентът на коронарните лезии при проследените деца е сравнително висок (КЛ 30.8% / КА 19.6%), близък до този на нелекувани с ИВИГ пациенти, където коронарните лезии са 40%; коронарни аневризми 25%. Прилагането на инфузията при нас започва през 1998 г., но през началните години, пациентите лекувани с ИВИГ са единични случаи по редица причини – малък брой диагностицирани с БК деца, липса на опит (утвърденият протокол на АНА е публикуван 2004 г.), несигурност в решението за приложение поради често наблюдавана медикаментозна

треска при използване на непълно пречистения Immunovenin. Освен това, в този период пациентите са насочени късно за хоспитализация и част от тях са били с вече оформени КЛ (18 деца с коронарни аневризми и 6 със сигнификантни дилатации). Те са имали необходимост единствено от антиагрегантно лечение и проследяване. През последните години причина за неприлагане на медикамента е високата цена на пречистените, безопасни, употребявани по света медикаменти - Kiovig (Baxter) и Octagam (Octapharma).

10.1.2. Ефект от проведеното лечение с ИВИГ и Аспирин

10.1.2.1. Ефект от лечението с ИВИГ и Аспирин върху коронарните лезии

При отчитане на коронарните лезии се обхващат значимите коронарни ектазии и начални аневризми, формирани в края на острата и ранната подостра фаза на БК. Литературните източници посочват, че *те достигат до 30-40% от нелекуваните деца (66)* в острия стадий на БК.

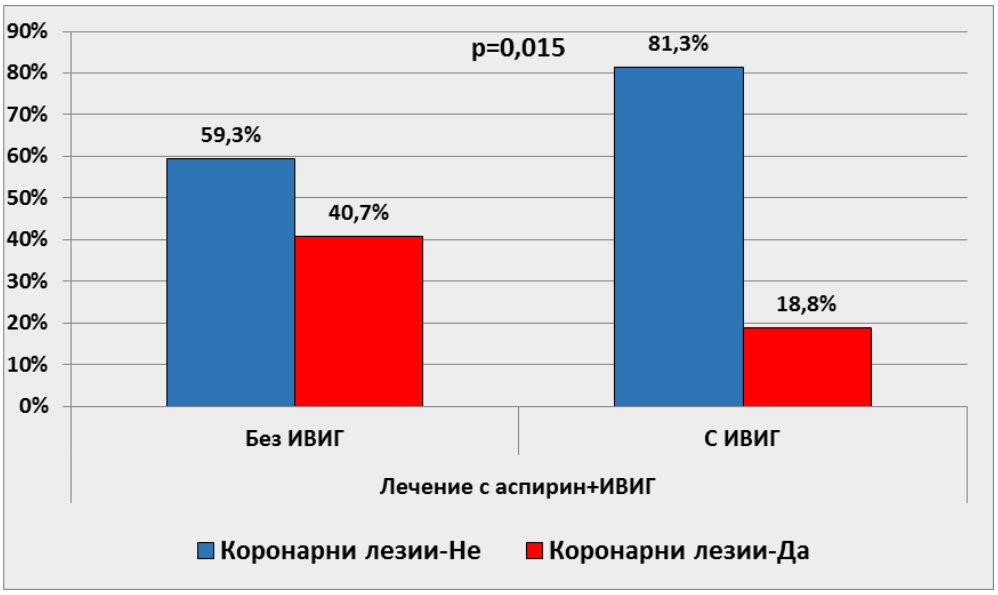
При нашите пациенти първата ECHOKG е извършвана при поставяне на диагнозата, средно около 9-тия ден от началото на болестта. Регистрирането на коронарни промени е считано за спешна индикация за инфузия с ИВИГ.

Табл.17 Сравнителен анализ на групите с и без лечение с ИВИГ и корелация с коронарните лезии

Коронарни лезии (КА+СД)	Лечение с аспирин + ИВИГ		Общо n(%)	p
	Не n(%)	**Да n(%)**		
Не	35 (59,3)	39 (81,3)	74 (69,2)	0,015
Да	24 (40,7)	9 (18,8)	33 (30,8)	
Общо	59 (100)	48 (100)	107 (100)	

При обхванатите пациенти сравнителният анализ показва, че при лечение с ИВИГ се наблюдава сигнификантно намаление на коронарните лезии (общо КА и СД) (p<0,015). (Табл.17)(Фиг.22)

Те намаляват от 40.7% на 18,8%, което означава намаление на коронарния риск за коронарните лезии при лечение с ИВИГ 2.2 пъти



Фиг.22 Разпределение на пациентите в зависимост от лечението с ИВИГ и коронарните лезии.

10.1.2.2. Ефект от лечението с ИВИГ и Аспирин върху коронарните аневризми

Коронарните аневризми са основната причина за болестността и смъртността при БК.(11, 20, 29, 31). Те се формират в ранната подостра фаза на болестта. Инфузията с ИВИГ е необходимо да се проведе в острата фаза и нейната цел е превенцията на коронарните аневризми.

Литературни данни при различните проучвания са с еднопосочни резултати. При БК *коронарни аневризми* се развиват в 20-25% от нелекуваните деца.(20, 25, 74). При лечение с ИВИГ и антиинфламаторна доза Аспирин, тази честота спада от 3 до 5 пъти (75, 78, 133). Сравнявайки големи групи проследени пациенти преди (50) и след (94) въвеждането на лечение с ИВИГ, изводът е, че при провеждано лечение до 10-ия ден на болестта се увеличават относително сигнификантните дилатации, които се обективизират в острата фаза. Намаляват аневризмите, регистриращи се в подострата фаза. Най-тежките кардиологични последствия се наблюдават в групите с персистиращи коронарни аневризми (66). Комбинираното лечение с ИВИГ и Аспирин редуцира коронарните аневризми до 5% - ясна е необходимостта от адекватно лечение с ИВИГ и Аспирин предвид на прогнозата.

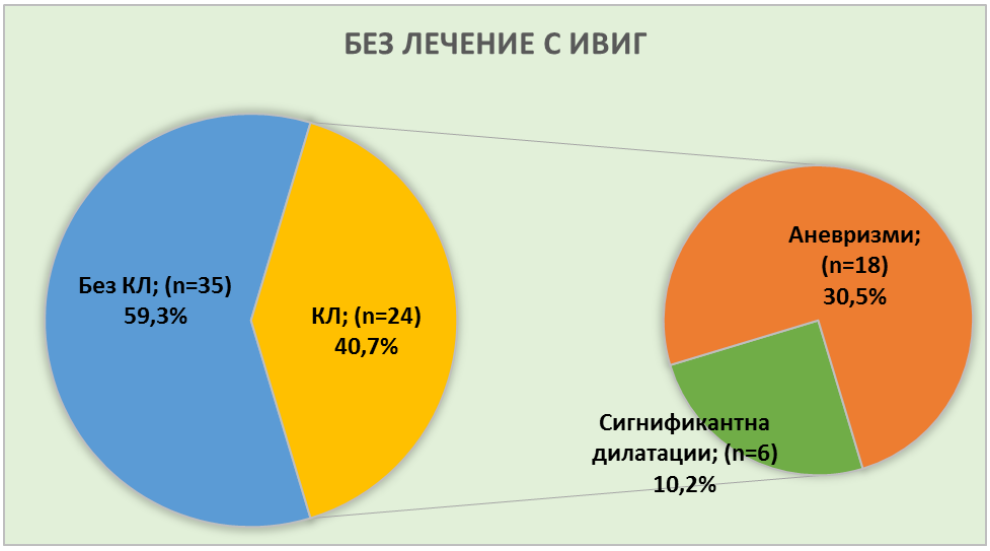
Табл.18 Ефект от лечението с ИВИГ върху риска от коронарни аневризми

Коронарни аневризми (КА)	Лечение с аспирин+ИВИГ		Общо n(%)	p
	Не n(%)	**Да n(%)**		
Не	35 (66,0)	39 (92,9)	74 (77,9)	0,002
КА	18 (34,0)	3 (7,1)	21 (22,1)	
Общо	53 (100)	42 (100)	95 (100)	

Заб. КА представени като % от лекуваните и нелекуваните с ИВИГ и Аспирин пациенти

Сравнителният анализ на данните при проследените пациенти посочва сигнификантно намаление на риска от коронарни аневризми при лечение с ИВИГ (p<0,002) (34/7,1)=4,8 пъти (*Табл.18)*

При преценка на коронарните аневризми и сигнификантните дилатации, като процент от регистрираните коронарни лезии се наблюдава,че:

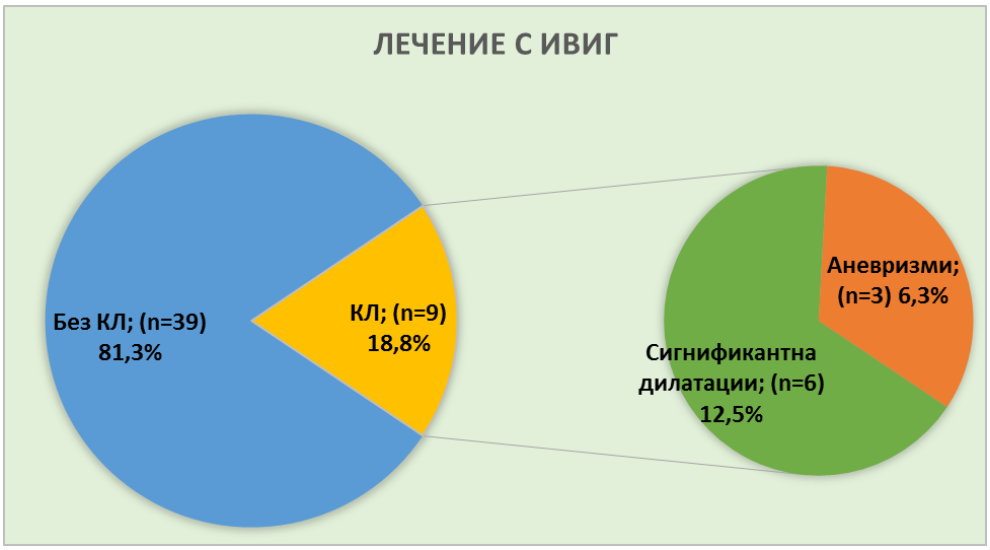


Фиг.23 Коронарни лезии и тяхното разпределение при пациентите без лечение с ИВИГ.

Без лечение с ИВИГ коронарните аневризми при проследените пациенти са 30.5%. (Фиг.23)

В сравнение, със същите на фона на адекватно лечение,където: (Фиг.24):

При лечение с ИВИГ коронарните аневризми спадат на 6,3% при проследените пациенти. Те намаляват 4,8 пъти.



Фиг.24 Коронарни лезии и тяхното разпределение при пациентите с проведено лечение с ИВИГ

Анализът на резултатите от ефекта на проведеното лечение с ИВИГ и Аспирин при проследените от нас пациенти е:

<u>При всички обхванати деца, включително лекуваните 45% с ИВИГ:</u>

Коронарните лезии са в 30,8%; от които коронарните аневризми са 19,6%

<u>Без лечение с ИВИГ:</u>

Коронарните лезии са в 40,7%; от които коронарните аневризми са 30,5% (vs *КА 20-25% лит.данни)*

<u>След лечение с ИВИГ:</u>

Коронарните лезии са в 18,8%; от които коронарните аневризми са 6,3% *(vs. КА 8% (98), 5% (97), 4-8% (41).*

Следователно анализът на нашите данни показва, че коронарните аневризми намаляват 4,8 пъти, което съвпада с резултатите посочвани в международната литература.

Данните от резултатите очертават, че коронарното засягане при проследените пациенти съответства на същото в международните проучвания, но граничи с по-високия риск. Този факт е обясним със закъснението в диагнозата и недостатъчния брой деца с БК лекувани с ИВИГ.

1.Лечение с ИВИГ е предприето при 3 деца с коронарни аневризми, които са били ИВИГ резистентни.Те са развили аневризмите в ранния подостър стадий, в хода на лечението, след първа доза ИВИГ и са получили втори курс ИВИГ. При всички тях, (100%) проследяването установява регресия на аневризмите за 1 година.

Останалите 18 деца с КА *са хоспитализирани късно, при вече оформени аневризми.* Те са приели единствено антиагрегантна терапия и са проследявани - 6 от КА регресират до 1 год., останалите 12 - по-късно до 2-3 години.

2. Лечение с ИВИГ е предприето при 6 деца със СД - 5 от тях (83,3%) са с транзиторни коронарни дилатации т.е. с ранна нормализация до края на 1м след заболяването.

3. Лечение с ИВИГ е предприето при 12 деца със несигнификантни ектазии, регистрирани в острата фаза на болестта. Всички те нормализират ектазиите до края на 1-вия месец (100%).

10.1.3. Лечение с ИВИГ и странични реакции

При 7 деца сме наблюдавали *треска*, отчетена като странично действие на биологичен продукт (първоначално е прилаган не особено високо пречистен препарат). При 2 деца ИВИГ е назначаван отново, след категорично изключване на алергична реакция. Повторното вливане е извършвано 1-2 дни по късно, съобразно съответните указания на производителя. Еднократно сме наблюдавали треска при вливане на високопречистен препарат. При едно дете сме регистрирали *алергична реакция* с треска, обриви и затруднение в дишането, при която инфузията се прекрати и се проведе съответна реанимация .

ИВИГ се назначава във висока доза 2г/кг/24 ч инфузия, която също има рискове. При 5 деца сме наблюдавали нискостепенна *хемолитична анемия* поради наличните изохемаглутинини в препарата. Тя е била особено проявена при две деца с ИВИГ резистентна БК, при които е проведена повторна ИВИГ инфузия. При тях (бебе на 7 мес. и дете на 3г.) е проведена хемотрансфузия (публикуван случай на клиниката 142). *Плазменият хиперосмолалитет* след високата доза ИВИГ не е имал клинични прояви. Той обаче е явен по значителното повишаване на СУЕ след ИВИГ (което е парадоксално предвид на бързото спадане на инфламаторния фон на болестта, верифицирано от нормализирането на CRP. Тромбемболични усложнения не са наблюдавани.

При лекуваните с ИВИГ пациенти наблюдаваните странични реакции, са често срещани, несъществени, овладяеми и не са представлявали риск за пациентите.

ИВИГ резистентност

От всички 48 деца с БК лекувани с ИВИГ, *три проявиха ИВИГ резистентност (6,8%).* Според проучванията, тези пациенти са между 11,6% и 38,3%(41), най-често се определят средно 20% (39). По литературни данни резистентността към ИВИГ се дължи на индивидуалния генотип (147). При някои от пациентите отговорът към лечението се счита, за дозозависим, тъй като при част от случаите се наблюдава ефект след втори курс ИВИГ(98).

При ИВИГ резистентните деца е назначавана втора инфузия с ИВИГ в същата доза, последвана при 2 от тях от перорален кортикостероиден курс. Ретроспективно се проследи Kobayashi score, с резултат ≥5 точки, предсказващ липса на терапевтичен отговор. Като рискови фактори се отчетоха - мъжки пол-2 деца, възраст<12мес-1 дете, хипоалбуминемия - 2 деца, миокардит в острата фаза-1, рано оформящи се коронарни аневризми в хода на лечението (10-12 ден) - при 3 деца. Основният критерий, по който се установи ИВИГ резистентност при трите деца беше рецидивът или неовладяването на фебрилитета след първата ИВИГ-инфузия. При едно от децата фебрилитетът се овладя и състоянието се подобри след втори курс ИВИГ. При другите две деца, след втория ИВИГ, поради задържане на субфебрилна Т° се включи кратък перорален КС курс. Оформените коронарни аневризми регресираха в едногодишен период.

Въпросът за предсказване на ИВИГ резистентност е важен, за подходящ избор на първа линия терапия при рискови пациенти. *Предварителната преценка е основание при необходимост едновременно с ИВИГ да бъдат приложени болусни дози КС или биологични средства.*

10.2. Лечение с Аспирин (Ацетилсалицилова киселина – ASA),

Аспиринът е първа линия медикамент при БК, заедно с ИВИГ. Ефектът му обаче не е достатъчен. При лечение единствено с Аспирин, 20-40% от пациентите развиват КА (133), което съвпада с процента нелекувани пациенти.

Проследените пациенти са лекувани по протокола на АНА в острата фаза на БК с висока доза Аспирин 80-100мг/кгт/24ч. Дозата е разпределяна в четири или шест приема в зависимост от степента и характера на фебрилитета. След спадането на повишената Т° и регистрирането на 48-72часов афебрилен период (вкл.след ИВИГ), дозата е редуцирана в антиагрегантна 3-5мг/кгт/24ч в еднократен прием. В тази доза лечението с Аспирин е продължавало до нормализиране на тромбоцитозата, но минимум 6 седмици. При налични коронарни лезии, то е продължило до регресията им.

БК е единственото заболяване в детската възраст, показано за лечение с Аспирин и той не се замества с друго НСПВС по протокол, защото има най-силно изявен антиинфламаторен ефект. Въпреки, че е назначаван във висока доза при малки деца, при които съществува риск от токсични прояви, такива не са наблюдавани. Предвид на минималния терапевтично/ токсичен диапазон, неколкократно сме правили опити за мониториране на серумното ниво на медикамента, което можеше да се извърши в определен период, преди години. Но при малкия брой пациенти с БК, регистрирани годишно, се оказа,че средствата за изследването не се оправдват на този етап. Литературните данни посочват,че най-рисков за токсичните прояви е преходът от острата в подостра фаза на БК (60), което налага компетентно

проследяване и своевременно понижаване на дозата в антиагрегантна. Не са наблюдавани токсични, алергични прояви, както и синдром на Raye .

11. Проследяване на пациентите - еволюция на коронарните лезии :

11.1. Проследяване на пациентите през първата година от БК

Ранна нормализация на коронарните лезии

За рано нормализирани коронарни лезии приемаме:

1) *Регресиралите аневризми* – при възстановяване на коронарния съд една година след началото на болестта.
2) *Транзиторните коронарни дилатации* (ектазии)- възстановените размери на коронарния съд до 30-ия ден от началото на болестта.

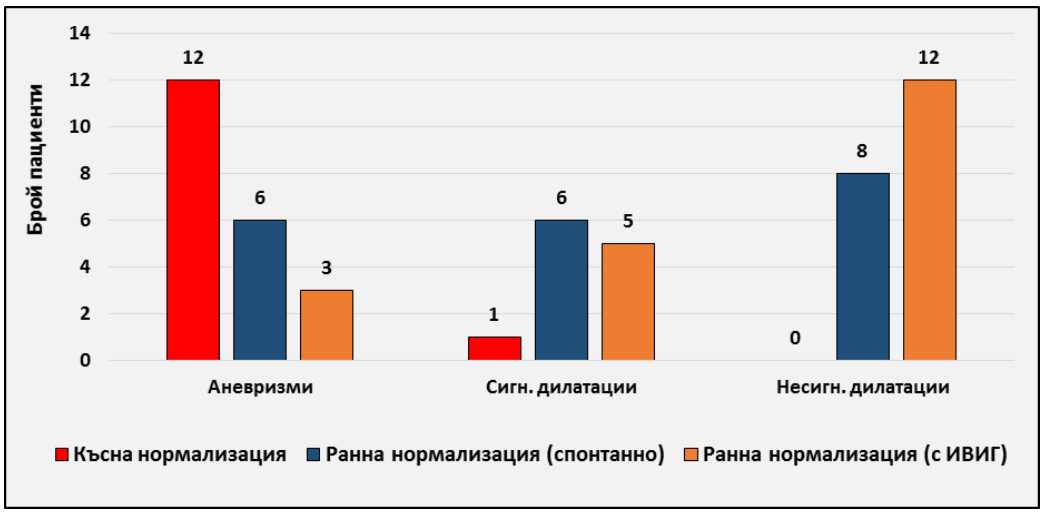
(Gidelines- Fukazawa 2009 (36), (Tsutomu S., 2014.)

Проследили сме 53 деца с коронарни лезии,от които 21 с аневризми, 12 със сигнификантни дилатации и 20 с несигнификантни дилатации: **(**Фиг.25)

От 21 коронарни аневризми (КА), 9 КА (42,8%) са регресирали (3 след двукратна инфузия с ИВИГ, 6 малки КА със спонтанна регресия).

От 12 сигнификантни дилатации (СД) , 11 СД (91,7%) са транзиторни (5 след ИВИГ, 6 със спонтанна нормализация).

От 20 несигнификантни дилатации (НД), всички (100%) са транзиторни (12 след ИВИГ, 8 със спонтанна нормализация).



Фиг.25 Нормализиране на коронарния съд след формирана КЛ

Аневризмите регресират спонтанно в 42,8% до 1 год., което съвпада с литературните данни за ранна спонтанна нормализация на коронарния съд след формирана аневризма (12)

Ограниченият брой случаи не дава основания за статистически достоверно заключение относно ефекта на ИВИГ върху ранната нормализация на КЛ. Има се предвид също паралелно протичащия процес на спонтанна нормализация на КЛ.

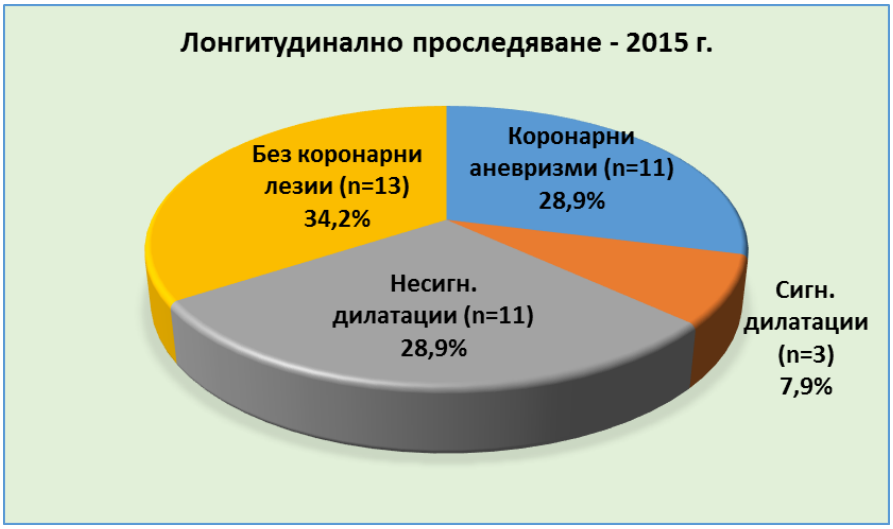
11.2. Лонгитудинално проследяване на пациентите 2015 г.

Проследени са 38 пациента от 1.5 до 17.0 години от изявата на БК (средно 6,0 год). Възрастта им при проследяването е от 3 до17 г.(средно 8.6 год.)

При тях, *в хода на болестта* са регистрирани: (Фиг.26.)

- 11 деца (29%) с коронарни аневризми
- 3 деца (8%) със сигнификантни дилатации
- 11 деца (29%) с несигнификантни дилатации
- 13 деца (34%) без регистрирани коронарни лезии.

- Лечение с ИВИГ+Аспирин е проведено при 19 (3 с коронарни аневризми).
-



Фиг.26. Лонгитудинално проследени пациенти и коронарния им статус в острия стадий на БК

Резултати:

При конвенционалната контролна ECHOKG не се установяват резидуални коронарни лезии при нито един пациент. Не се съобщава и за намален функционален капацитет.

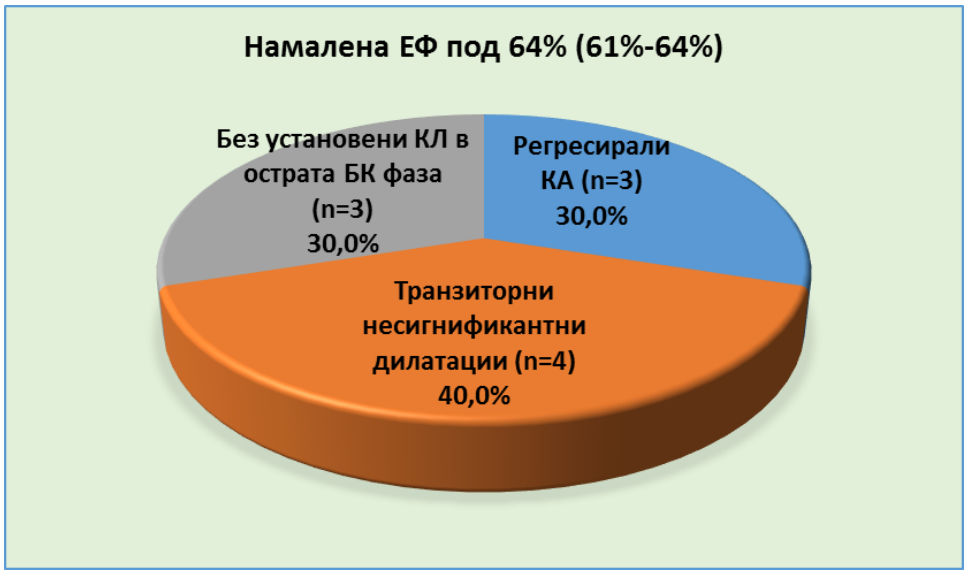
При 10 пациенти (26%) се установява намалена ежекционна фракция (ЕФ) под 64%, между 61%-64%. От тях: (Фиг.27)

- 3-ма пациенти са с регресирали КА
- 4-ма са с транзиторни несигнификантни дилатации.
- 3-ма са без установени КЛ в острата БК фаза

При нито един от тях не е провеждано лечение с ИВИГ

Проведен е липиден профил при 34 пациенти. Отклонения бяха регистрирани при 4 деца (вече юноши)-повишени стойности на общия холестерол (ТС) над 5.mmol/l и LDL над 3mmol/l.

От групата с намалена ЕФ, 1 дете е с отклонение в липидния профил,



Фиг.27. Лонгитудинално проследени пациенти с установена намалена ЕФ и коронарния им статус в острия стадий на БК

При групата пациенти с намалена ЕФ предстоят по-задълбочени кардиологични изследвания с анализ на миокардната функция, които ще установят дали установеното отклонение е значимо, връзката му с прекараното заболяване и непроведеното с ИВИГ лечение.

Данните от лонгитудиналното проучване не подлежат на статистическа обработка поради малкия брой пациенти при разпределяне по групи. Въпреки това, те доказват ***необходимостта от кардиологично проследяване на всички деца прекарали БК, независимо дали те са с персистиращи КЛ, с регресирали КЛ или без установени КЛ в острата фаза на болестта.***

V. ИЗВОДИ

Изводи на базата на резултатите от проведените изследвания и статистическия анализ, както и върху клиничните наблюдения, разисквани в работата, с отношение към поставената цел:

1. Болестта на Кавазаки е трудна диагноза, с висок индекс на предполагаемост. Причината е липса на специфичен клиничен и лабораторен критерий, както и наличие на инкомплетни, атипични и индолентни форми.
2. Високата честота на регистрираните коронарните лезии е свързана с неразпознаване на болестта и/ или късно поставяне на диагнозата и съответно непровеждано адекватно лечение.
3. Коронареният риск е висок :

- в нетипичните за заболяването възрастови групи
- при атипичните форми
- при ИВИГ резистентните случаи
- при индолентните форми поради недопускан коронарен риск

4. С коронарен риск се очертават също пациентите:

- с персистиращ фебрилитет
- висок инфламаторен фон,отчетен по стойностите на CRP
- с кардиологичната симптоматика в острата фаза на БК

5. Лечението с ИВИГ има клинически и статистически значим ефект върху намаляването на честотата на коронарните лезии.

6. Лечението с Аспирин и ИВИГ е с редки странични ефекти, но те трябва да бъдат познавани, предвид на тежестта им.

7. Наблюденията върху лонгитудиналното проучването показват, че е необходимо кардиологично проследяване на всички пациенти, преболедували от болестта на Кавазаки, независимо дали те са с персистиращи, регресирали или без установени коронарни лезии в острата фаза на болестта.

8. През годините нараства разпознаваемостта на болестта и намалява закъснението в диагнозата БК.

9. Наблюдаваната корелационна зависимост на гастроинтестиналния синдром с диагнозата типична и атипична БК, налага включването му в диференциално диагностичните съображения .

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо е болестта на Кавазаки да бъде включвана в диференциално-диагностичния план при всяко дете с фебрилитет, обривен синдром и лабораторни данни за системен възпалителен процес, независимо от неговата възраст .

Ранната диагноза на БК остава трудна, поради липсата на специфична симптоматика и на характерни лабораторни маркери. Налага се диагностицирането да се извършва изцяло клинично, бързо, в острата фаза на болестта /първите 10 дни/, да се базира на изключването на редица заболявания, *при предполагана диагноза-БК. Заболяването не може да бъде диагностицирано, ако не се счита за вероятно в диференциално диагностично отношение.* Нерядко се изключват животозастрашаващи състояния, изискващи масивно антибиотично лечение. Решението за спиране на вече започната антибиотична терапия и включване на специфично лечение изисква поемане на отговорност, познания и опит (това е може би най-трудният момент). Навременното лечение с интравенозен имуноглобулин /ИВИГ/ и висока доза Аспирин-до 10 ден от началото на температурата, драматично намаляват риска от коронарно засягане. Терапията с ИВИГ е скъпоструваща, а назначаването на Аспирин при малко дете има своите рискове (БК е единствената болест индицирана за лечение с Аспирин в детската възраст).

Диагнозата Болест на Кавазаки е общопедиатричен проблем, но следострата и хронична фаза на болестта имат необходимост от специализирано проследяване от кардиолози-педиатри/интернисти и

ревматолози предвид превенцията на ИБС и други васкулитни компликации.

На базата на проведеното проучване **предлагаме**:

1. С оглед на превенцията на ИБС е необходимо обхващане на всички пациенти с БК, въвеждане на утвърдена система за проследяване и предаване от педиатри към интернисти.
2. Лечение с ИВИГ на всички диагностицирани БК случаи. Цената на инфузията не може да бъде сравнявана с цената за лечение и съдбата на млад пациент с ИБС.
3. Въвеждане на обобщен алгоритъм за подход при болестта на Кавазаки.
4. Въвеждане на критерии за диференциране на ИВИГ резистентните форми, необходими за избор на подходяща първа линия терапия при тежките форми на БК (ИВИГ комбиниран с КС; лечение с анти TNF или друг биологичен агент едновременно с ИВИГ).
5. Интересен ще бъде бъдещ анализ на данните от всички центрове в България, които провеждат лечение на деца с БК, за преценка на специфичната характеристика на болестта при българските деца.
6. Уместно е включването в мултицентрични международни проспективни проучвания за уточняване на актуалните в световен мащаб проблеми по етиологията, диагностиката, генетичните особености на болестта и лечението на ИВИГ резистентни пациенти.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ОТНОСНО ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО И АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БОЛЕСТТА НА КАВАЗАКИ

На базата на нашия опит и посочения в литературата препоръчваме:

- За да бъдат по-малко пропуснатите случаи на неразпозната БК, практически е уместно провеждане на 2D-ECHOKG при всяко дете с неясно температурно състояние, което продължава 10 дни и повече , съчетано с висок инфламаторен фон, с тромбоцитоза и едро, ламелозно залющване от върха на пръстите около 10-ия-12 ден.
- При всяко дете с БК, след поставяне на диагнозата е необходимо провеждане на лечение с ИВИГ и висока доза Аспирин.
- Насоченото за БК лечение може да започне и без ECHO-KG.
- При коронарно засягане лечението с ИВИГ и Аспирин може да се проведе и след 10-ия ден, ако температура продължава и се задържат белезите на активен възпалителен процес.
- ECHO- KG се счита за положителна при налични 3 от установените ECHO- KG критерии за коронарит(30).
- Инкомплетните и атипични форми на БК се диагностицират чрез едновременно използване на клинични, лабораторни и ECHO- KG критерии.
- При липсващи златни стандарти за диагнозата консултация е уместна на всяко ниво от диагностичния процес. Поставянето на диагнозата БК е екипен процес и се провежда между първия лекар консултирал детето, педиатър-ревматолог и педиатър кардиолог.
- Болестта на Кавазаки е общо педиатричен проблем и е уместно адекватното лечение да се провежда в първото детско отделение

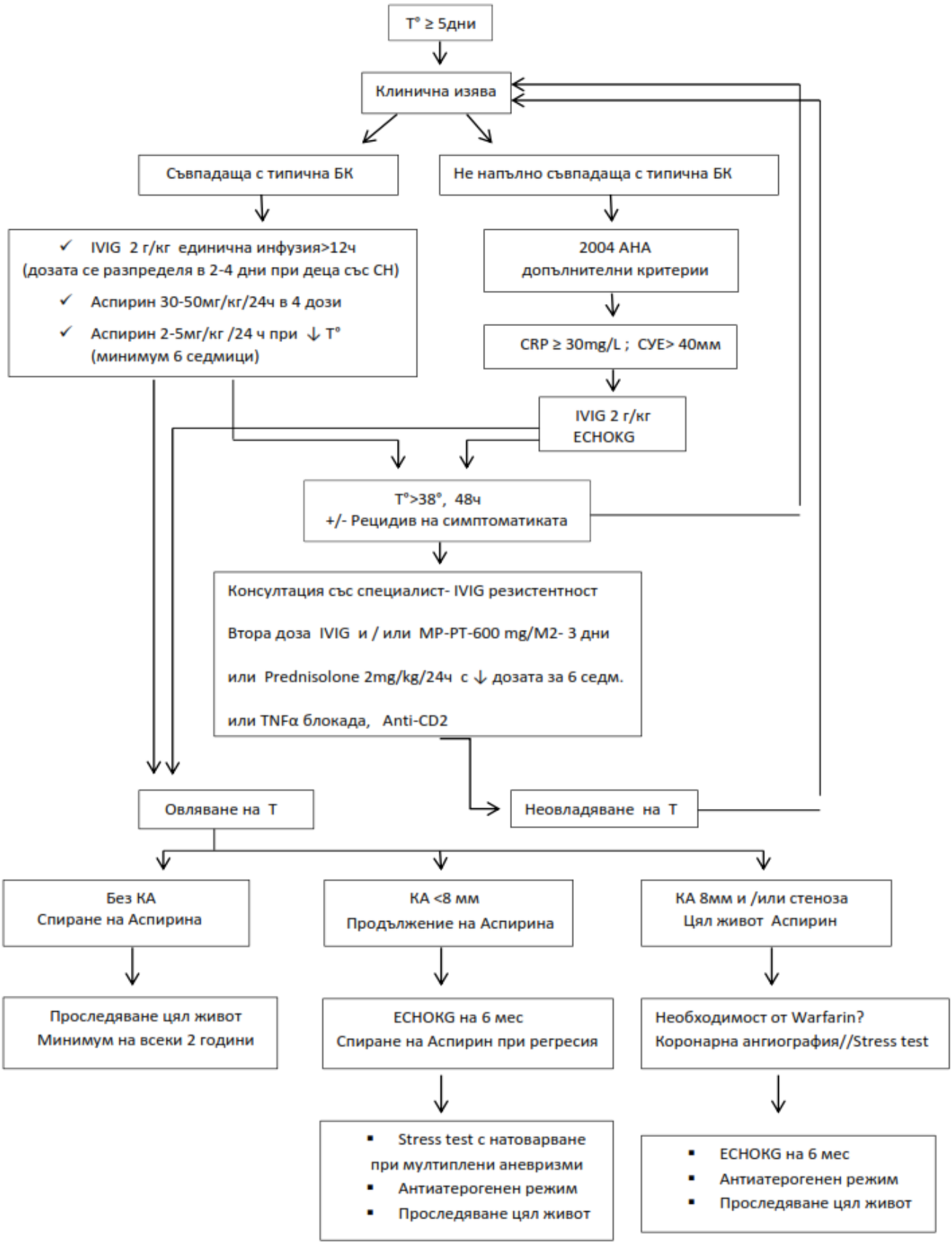
диагностицирало болестта (такава е процедурата в световния опит) и да не се губи ценно време за прехвърляне и насочване към специализирано заведение

-

Критерии предсказващи IVIG резистентност

- мъжки пол
- възраст < 12 мес; >8г
- миокардит в острата фаза
- хипоалбуминемия
- хипонатриемия <=133mmol/l
- ASAT >=100 IU/l; ALAT>=80 IU/l
- Neu >=80% , Thr.<30.0x10 4/mm3,
- CRP >=100 mg / l,
- Общ билирубин >=0,9 mg/dl
- Рецидив / неовладяване на T° след първи IVIG
- Рано оформящи се коронарни лезии в хода на лечението (10 - 12 ден)

Алгоритъм за поведение при болестта на Кавазаки



VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

-с теоретична насоченост

1. Проведеният анализ на резултатите при нашето проучване потвърждава наблюдавани зависимости в международните обсъждания на болестта на Кавазаки.
2. За първи път у нас се извършва проучване на болестта на Кавазаки- анализ на клиничната характеристика и факторите, представляващи коронарен риск.
3. За първи път у нас се акцентира върху ИВИГ резистентните форми на болестта на Кавазаки.
4. За първи път у нас се обръща внимание на наличието на „вяли“ (индолентни) форми на болестта на Кавазаки.
5. За първи път у нас се прави опит за лонгитудинално проследяване на пациенти с БК, което подсказва реално необходимостта от дългосрочно наблюдение на всички преболедували, независимо дали те са имали или не регистрирани коронарни лезии в острата фаза.

-с практическа насоченост

1. Предлагат се насоки и обобщен алгоритъм за поведение при болестта на Кавазаки.
2. Предлагат се критерии за оценка на ИВИГ резистентни пациенти

VIII. ПРИЛОЖЕНИЯ

Прил. 1 Хоспитализирани пациенти по години

год.Дг	**N (брой деца)**	**%**
1991	1	0,9
1993	4	3,7
1994	5	4,7
1995	4	3,7
1996	2	1,9
1997	1	0,9
1998	4	3,7
1999	2	1,9
2000	3	2,8
2002	2	1,9
2003	1	0,9
2004	4	3,7
2005	7	6,5
2006	2	1,9
2007	5	4,7
2008	5	4,7
2009	6	5,6
2010	8	7,5
2011	12	11,2
2012	7	6,5
2013	10	9,3
2014	8	7,5
2015	4	3,7
Общо	107	100,0

Прил. 2
Регистрирани пациенти с коронарни лезии -сигнификантни дилатации и аневризми

№	год. хосп	Възр.	пол	постъпил ден	Дг 1,2,3, 4 БК фаза.	Закъснение Дг. в дни	1СД 2КА	дил. LCA	дил. RCA	CAA-LCA	CAA-RCA	ASA	КС	ИВИГ
1	1995	4г.3м.	м	14	2	14	1	4мм				1	0	0
2	1994	9г.	ж	17	2	17	2			2х 5.6м и 4.5мм	8ммф уз.	1	0	0
3	1994	10г.	ж	17	3	10	2			4мм фуз.		1	0	0
4	1995	2г.	м	5мес.	4	ретросп. 5м.	2			4.5мм фуз.		0	0	0
5	1999	1г3м	ж	5	1	0	2			3,5мм фуз.		1	0	0
6	1998	2г9м	м	3мес.	4	ретросп.3 м.	2			4мм фуз.		1	0	0
7	1999	4г9м	М	10	1	0	2			4мм фуз.		1	0	0
8	2000	1г6м	ж	12	2	10	2			2х4 мм фуз.	5 мм фуз.	1	0	0
9	2000	8г.	м	14	2	13	2			4.5мм фуз.	3.5 мм сак.	1	0	0
10	2005	6г	ж	19	3	17	2			6мм сак...	5,8 сак.	1	0	0

11	2005	2г5м	м	7	1	0	2	дил? мм			Анев р.	1	0	0
12	2005	2г.7м.	м	6	1	0	2			2х2,5мм фуз.		1	0	2 х1
13	2008	6г.	м	11	2	5	2			3.2 мм сак.		1	1	0
14	2008	9м	м	18	3	12	2			2 х аневр.	2 х аневр.	1	0	0
15	2007	2г.	ж	7	1	0	2			2 х 5мм.		1	1	2х1
16	2008	2г.	м	8	1	0	1	3мм		4мм аневр.		1	0	1
17	2010	2г.7м.	ж	15	2	14	1	4.5мм			Анев р.	1	0	0
18	2011	11м	ж	30	4	30	1		5мм			1	0	0
19	2012	6м.	Ж	9	1	0	1	4мм	4мм			1	0	1
20	2012	3г. 11м	ж	35	4	30	1	4мм				1	0	0
21	2013	2г 9м	м	8	1	0	1	3.5мм	4мм			1	0	0
22	2012	2г	м	16	3	12	1	6мм	5.5мм			1	0	1
23	2014	6г	м	16	3	14	1	4мм	2.8мм			0	1	0

24	2014	3г	м	8	1	0	1	3.2				1	0	0
25	2002	3г	м	15	2	8	2			фузиф.ст вол.		1	0	0
26	2011	2г3м	м	3	1	0	1	3,2мм				1	0	1
27	2011	2г3м	ж	20	3	14	2	4.7мм		7мм фуз.		1	1	0
28	2012	7м	м	5	1	0	2	4мм	4мм	3х4.5мм фуз.	4.5мм фуз.	1	1	2х1
29	2010	5г6м	м	21	3	5	2	4.2мм	4мм	4.2мм фуз.		1	0	0
30	2012	11мес.	м	6	1	0	1	3.2мм				1	0	1
31	2004	9м	м	11	2	4	2			4мм фуз.		1	0	0
32	1993	2г6м	ж	13	2	7	2			3,2мм фуз.		1	0	0
33	2015	3г1м	м	11	2	5	1	3.4мм	5мм			1	0	1

IX. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Бойкинов, И. Здр. Станчев, Б. Рашеева , Р. Цветанска. Болест на Kawasaki с принос на четири случая. *Педиатрия*, 1984; XXIII, 6, 23-30.
2. Замфиров Д.,Т.Миков, АМ Хагстад.Проблеми в диагностиката на непълен (атипичен) синдром на Кавазаки-случай от практиката. *Рентгенология и Радиология*, 2010, XXLX; 215-217.
3. Куфарджиева А.,М.Гизова. Васкулитни синдроми. *Педиатрия*, 1984; XXIII, 5,69-75.
4. Лисички К.,Н.Иванова. Болест на Кавазаки с принос на един случай.*Педиатрия*, 1990, XXIX , 4, 99-103.
5. Ниньо Ш., М. Сърбинова, Б.Радева, М.Константинова, М.Атанасова. Върху един случай на синдрома на Кавазаки. *Педиатрия*, 1985, XXIV; 4, 81-83.
6. Попов Н. Случай с болестта на Kawasaki. *Педиатрия*, 1984, XXIII;6, 31-33.
7. Султов К.. Мукокутанео-лимфонодуларен синдром (Болест на Кавазаки) с принос на един случай. *Педиатрия,* , 1991, XXX; 4,60-62.
8. Akagi, T., Kato, H., Inoue, O. et al.A study on the optimal dose of aspirin therapy in Kawasaki disease–clinical evaluation and arachidonic acid metabolism. *Kurume Med J*. 1989;37:203–208.

9. Akagi, T., Kato, H., Inoue, O. et al. Salicylate treatment in Kawasaki disease: high dose or low dose?. *Eur J Pediatr*. 1991 Jul ;150(9):642–6.

10. Bajolle F, Laux D. Kawasaki disease: what you need to know. *Arch Pediatr*. 2012 Nov; 19(11):1264-1268.

11. Baker A., J. Newburger, Ferranti S; Kawasaki Disease ; Disease control. Kawasaki disease - New York 2004; 29:61-63

12. Barclay L., C. Vega. AHA Revises Guidelines on Kawasaki Disease. *Medscape*, 2004; Oct. 25

13. Barone St.; L. Pontrelli,; L.. Krilov.The Differentiation of Classic Kawasaki Disease, Atypical Kawasaki Disease, and Acute Adenoviral Infection Use of Clinical Features and a Rapid Direct Fluorescent Antigen Test . *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(5):453-456.

14. Baumer J H.. Kawasaki disease:what to do with incomplete cases? *Arch. Dis. Child* , 2005; 90: 68–73.

15. Bayers S., S. T. Shulman, and A. Paller, MD. Kawasaki disease Part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *J Am Acad of Dermatol*, 2013 , 69 (5), 501.e1–501.e11

16. Benseler SM,D. Levy, S.ML Tse, B.W McCrindle, E.D. Silverman and R.Yeung. Severe myocarditis in children with Kawasaki disease . *Pediatric Research* , 2003, 53, 177–7

17. Berger M. A history of immune globulin therapy, from the Harvard crash program to monoclonal antibodies. *Curr Allergy Asthma Rep*. , 2002 ;2: 368-378.

18. Binder E., E.Griesmaier, T. Giner, M.Sailer-Höck1 and J. Brunner. Kawasaki disease in children and adolescents: clinical data of Kawasaki

patients in a western region (Tyrol) of Austria from 2003–2012. *Pediatric Rheumatology* , 2014, 12:37

19. Brian W., McCrindle.Kawasaki disease a childhood disease with important consequences into adulthood . *Circulation.* 2009; 120: 6-8
20. Burns J. M. Glode. Kawasaki syndrome. *Lancet*, 2004 , 364 (9433):533-44.
21. Burns J.C., H.Shike, JB Goron, A.Malhotra, M.Schoenwetter, T.Kawasaki. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *JACC*, 1996,28:253-7
22. Burns JC.. S100 Proteins in the pathogenesis of Kawasaki disease. *JACC* , 2006 , 48 (6):1265-7
23. Burns JC[1], HI Kushner , JF Bastian, H Shike , C Shimizu . Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics*, 2000, 106(2):E27.
24. Burns, J.C., Mason, W.H., Hauger, S.B. et al.Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr.*, 2005;146:662–7.
25. Cassidy J., R.Petty. Kawasaki disease. *Textbook of Pediatric Rheumatology*; 7th ed., 2016, p. 467-483
26. Chang FY, Hwang B, Chen SJ et al.Characteristics of KD in infants younger than 6 months of age. *Pediatr. Infect.Dis.J*. 2006;25(3):241-4
27. Charles J.The realionship of Kawasaki sisease to other systemic vasculitides; Abstracts from the Seventh International Kawasaki Disease Symposium: Hakone, Japan December 4–7, 2001 . *Pediatric Research* , 2003, 53, 158-158 ;
28. Dajani, A. S, K. A. Taubert, at al. Guidelines for Long-term Management of Patients With Kawasaki Disease Report From the

Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89:916-922

29. de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998;133:254-8

30. Duhem, C., M.A. Dicato, F. Ries .Side-effects of intravenous immune globulines . *Clin Exp Immunol* ,1994; 97 (Suppl 1;): 79-83

31. Eleftheriou D, M Levin, D Shingadia, R Tulloh, NJ Klein, PA Brogan .Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* ,2014; 99:74-83

32. Erdbruegger U., M.Haubitz,A. Woywodt .Circulating endothelial cells:a novel marker of endothelial damage. *Clin Chim Acta*.,2006 Nov; 373(1-2):17-26.

33. Falcini F., R. Cimaz, G.B. Calabri, P. Picco, G. Martini4, M.G. Marazzi,G. Simonini1, F. Zulian.Kawasaki's disease in northern Italy: A multicenter retrospective study of 250 patients. *Clin Exp Rheumatol*., 2002; 20: 421-6.

34. Falcini F.Kawasaki Disease in The Third Millineum:Syndrome still at risk to be unrecognised or underdiagnosed. *Pediatric Rheumatology for the General Pediatrician*, 2003, 533- 44

35. Filippo S. Prevalence and early markers of atherosclerosis in adults with a history of Kawasaki disease. *Clinical Trials.gov* A service of the U.S. National Institutes of Health, 2013

36. Fukazawa R, O.Shunichi.Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease:at risk for future atherosclerosis? *J. Nippon Med Sch*,2009,; 76 (3):124-33

37. Genizi J, D. Miron, R Spiegel. Kawasaki disease in very young infants. *Clin Pediatr*., 2003; 42: 263-7

38. Gorczyca D. , J. Poste˛pski, E. Olesin´ska ,at all..The clinical profile of Kawasaki disease of children from three children Polish centers: a retrospective study. *Rheumatol. Int* , 2014, 34:875–80

39. Gordon J., Kahn A,. Burns J..When children with Kawasaki disease grow up. *Journal of the American College of Cardiology;* 2009, 54-21, 1911-20

40. Gülhan B. , S. Kesici, S.Beken, S. Özen. Varying clinical features of Turkish Kawasaki disease patients. *The Turkish Journal of Pediatrics* , 2012; 54: 1-6

41. Han Ra K., B. Sinclair, A. Newman, E. Silverman, G. W. Taylor, P. Walsh, Brian McCrindle.Recognition and management of Kawasaki disease. *CMAJ* , 2000;162(6):807-12

42. Harada M, Yokouchi Y, Oharaseki T, et al. Histopathological characteristics of myocarditis in acute-phase Kawasaki disease. *Histopathology* , 2012; 61:1156-67.

43. Harnden A., R.Mayon-White, R.Perera, at al. Kawasaki disease in England ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Ped. Inf. Dis.J.*, 2009*;* 28(1), 21-4

44. Helin I., G.Óskarsson. Prolonged fever, thrombocytosis and coronary aneurysms – incomplete Kawasaki disease or separate entity? *Eur J Pediatr.*, 1998, 157(6), 473-4

45. Holve T. J., A. Patel, Q.Chau et al. Long-term Cardiovascular Outcomes in Survivors of Kawasaki Disease. *Pediatrics* ; 2014 Feb ;133(2), 305-11

46. Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function. *Heart* , 2000 Mar; 83(3): 307-11

47. Inokuchi R, ; H. Kurata, ; M. Harada. Coronary Artery Aneurysms After Adult-Onset Kawasaki Disease. *Circulation*, 2013, 127(15) 1636-7

48. Inokuchi R, ; H. Kurata, ; M. Harada. Coronary Artery Aneurysms After Adult-Onset Kawasaki Disease. *Circulation*, 2013, 127(15) 1636-7

49. Jamieson N., D.Singh-Grewal. Kawasaki Disease: A Clinician's Update. *International Journal of Pediatrics* , 2013; 2013:645391

50. JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013). *Circulation Journal* , 2014; 78(10):2521-62

51. Kato H. Ichinose E, el al. Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term follow-up study. *Am J Cardiol*, 1982, 49:1758-66

52. Kato H, T.Sugimura. Long-term Consequences of Kawasaki Disease A 10- to 21-Year Follow-up Study of 594 Patients.*Circulation*,1996, 94: 1379-85

53. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. J Pediatr 1986; 108:923.
54. Katz U, Shoenfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus* , 2005, 14(10); 802-8
55. Kawasaki T., Kawasaki Disease , Chapter 26.11: Kawasaki Disease1954-1964
56. Knezevic-Maramica I; M Krauskall. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion*, 2003,43(10) 1460- 80
57. Kobayashi Sh, S, Fujimoto K. Takahashi , K. Suzuki . Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, large vessel vasculitis and Kawasaki disease in Japan. *Kidney Blood Press Res* ,2010;33(6):442–55
58. Kobayashi T., S.Tsutomu, Otani T.et al.Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*, 2012 Apr 28; 379(9826), 1613–20
59. Kontopoulou1 T ., D. G. Kontopoulos, E. Vaidakis and G. P Mousoulis.Adult Kawasaki disease in a European patient: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports* , 2015 Apr 1, 9:75
60. Koren, G., MacLeod, S.M. Difficulty in achieving therapeutic serum concentrations of salicylate in Kawasaki disease. *J.Pediatr*, 1984; 105, 991–5.

61. L A., L. LuAnn Minich, B M. McCrindle, at al.Evaluation of Kawasaki disease risk scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr* , 2011 May; 158(5): 831–835.

62. Lang BA,Yeung RS,Oen KG. Corticosteroid treatment of refractory Kawasaki disease. *J.Rheumatol*. 2006 Apr; 33(4),803-9

63. Lee TJ, Chun JK, Yeon SI, Shin JS, Kim DS. Increased serum levels of macrophage migration inhibitory factor in patients with Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol*. 2007 May-Jun.; 36(3):222-5

64. Leung DY.The immunologic effects of IVIG in Kawasaki disease. *Int. Rev. Immunol.*, 1989;5(2):197-202

65. Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med*., 1996 Apr 18; 334 (16):1039-44

66. Lin Ming-Tai, Li-Chuan Sun, En-Ting Wu, et al..Acute and late coronary outcomes in 1073 patients with Kawasaki disease with and without intravenous γ-immunoglobulin therapy. *Arch DisChild*, 2015;100:542-547

67. Majumdar I, S. Wagner. Kawasaki Disease Masquerading as Hepatitis: A Diagnostic Challenge for Pediatricians. *Clin. Pediatr*., 2016 Jan, 55(1): 73-5

68. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*, 2009;119:1085-109.

69. Mason H., M.Takahashi. Kawasaki Syndrome. *Clin.Infect.Dis*.,1999, 28: 169- 87

70. Meissner H.C., D. Leung. Kawasaki Syndrome: Where are the answers. *Pediatrics* , 2003 Sep,112(3Pt 1); 672-6

71. Momenah T., S. Sanatani, J. Potts, G. Sandor, D.Human, M. Patterson. Kawasaki disease in the older child. *Pediatrics*, 1998, 102 (1);e7

72. Kanegaye J.T., M.S. Wilder, D. Molkara, J.R. Frazer, J. Pancheri, A.H. Tremoulet, *et al.* Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome; Pediatrics, 123 (2009), pp. e783–e789

73. Naoe S.Takahashi K,Masuda H.Tanaka N. Kawasaki disease.With particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn*. 1991 Nov, 41(11):785-97.

74. Newburger J. W. and J. C Burns. Kawasaki disease . *Vascular Medicine* , 1999; 4(3) : 187–202

75. Newburger J. W., M. Takahashi, M. A. Gerber, et al.. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, american heart association. *Pediatrics*, 2004 Dec;114(6),1708–33

76. Newburger JW. Kawasaki disease. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2000;2:227-36

77. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, Yamaguchi N. Endothelial dysfunction in adult patients with a history of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*., 2008 Feb; 167(2); 189–96.

78. Nimmerjahn F, J. V. Ravetch. The anti-inflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox. *J Exp Med* , 2007; 204:11–5

79. Noto N, Okada T, Yamasuge M, Taniguchi K, Karasawa K, Ayusawa M, Sumitomo N, Harada K. Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. *Pediatrics*, 2001; 107(5); 1095–9

80. Ogawa S. Biomarker. *Nihon Rinsho*, 2014 Sep.; 72(9):1578-84.

81. Okada T, et al. New criteria of normal serum lipid levels in Japanese children: The nationwide study. *Pediatr Int* , 2002 ; 44: 596 – 601

82. Okura N, Tokuda, S Shiotani , M Kohno, et al. Sudden death as a late sequel of Kawasaki disease: postmortem CT demonstration of coronary artery aneurysm. *Forensic Sci Int.* , 2013 Feb 10;225(1-3):85-8.

83. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat. Genet.*, 2008 Jan , 40 (1): 35–42.

84. Onouchi Y. Susceptibility genes for Kawasaki disease. *Nihon Rinsho* , 2014 Sep. 72(9):1554-60.

85. Ozen S, N. Ruperto, M. J. Dillon, A. Bagga, K. Barron, J C Davin, T. Kawasaki, C.Lindsley, R. E. Petty, A. M. Prieur,. A Ravelli, P Woo. EULAR / PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul ; 65(7): 936–41.

86. Parthasarathy P., A. Agarwal, K. Chawla, T. Tofighi. Upcoming biomarkers for the diagnosis of Kawasaki disease: A review. *Clin Biochem*, 2015 Nov; 48(16-17);1188-94

87. Patel, A; M. Bruce, W. Harrington and M. Portman. Coronary artery stenosis risk and time course in Kawasaki disease patients: experience at a US tertiary pediatric centre. *Open Heart* 2015 Mar 17; 2(1):e000206

88. Pei-Shin Chen , Hsin Chi, Fu-Yuan Huang , Chun-Chih Peng. Clinical manifestations of Kawasaki disease shock syndrome:A case-control study. *J Microbiol Immunol Infect*, 2015 Feb; 48(1); 43-50

89. Pounder DJ. Coronary artery aneurysms presenting as sudden death 14 years after Kawasaki disease in infancy. *Arch Pathol Lab Med* , 1985 ;109:874-6

90. Raman V, Kim J, Sharkey A et al. Response of refractory Kawasaki disease to pulse-steroid and cyclosporine A therapy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001; 20: 635–7.

91. Rizk S,Y. Rizk, G. El Said, at al. Acute myocardial ischemia in adults secondary to missed Kawasaki disease in childhood , *JACC* , 2014 Apr, 63, Issue 12

92. Rowley AH, Shulman ST. Pathogenesis and management of Kawasaki disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010 Feb. 8(2):197-203

93. Ravelli A., A.Parodi, S.Davi . Macrophage activation syndrome, Medscape ,2014

94. Rowley AH. The Complexities of the diagnosis and management of Kawasaki disease. Infect Dis Clin North Am., 2015 Sep;29(3):525-37

95. Rozo JC, J. Jefferies, B. Eidem, P.Cook. Kawasaki Disease in the Adult A Case Report and Review of the Literature. *Tex. Heart Inst. J*. 2004; 31(2): 160–4.

96. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin

therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr.* 2007;166(2):131–7

97. Scheinfeld, N., R. W Steele, Kawasaki Disease, Medscape Updated: Jan 12, 2015

98. Scuccimarri R. Kawasaki Disease. *Ped Clin North Am*., 2012, 59(2) , 425–45

99. Scully R., E.Marc et al. Case records of the Massachusetts Hospital.*The New England Journ.Med.*;1999;Vol.341,5,353-60

100. Seaton K., A. Kharbanda. Evidence-Based management of Kawasaki disease in the emergency department. *Ped. Emerg. Med. Pract.* 2015 Jan ,Vol. 12(1), 1-20

101. Selamet T., J. W. Newburger . Are patients with Kawasaki disease at risk for premature atherosclerosis? *J Pediatr.,* 2007 Sep;151(3):225-8.

102. Sevin C. L. Heidet . Insuffisance renale aigue au cours d'une maladie de Kawasaki. *Arch Fr Pediatr* 1993; 50(6): 505-7

103. Shah V , G .Christov, T Mukasa, KS Brogan, A. Wade, D Eleftheriou, M Levin et al. Cardiovascular status after Kawasaki disease in the UK. *Heart* , doi:10.1136/heartjnl-2015-307734

104. Sherer Y. Y. Levi. Adverse Effects of intravenous immunoglobulin therapy in 56 patients with autoimmune disease. *Pharmacology*, 2001; 62(3): 133-7

105. Shimizu Ch., A. Sood, H. D. Lau, T. Oharaseki, K.Takahashi,at all. Cardiovascular pathology in 2 young adults with sudden, unexpected death due to coronary aneurysms from Kawasaki disease in childhood. *Cardiovasc Pathol* , 2015, 24(5);310-6

106. Shoenfeld Y. The idiotypic network in autoimmunity: antibodies that bind antibodies that bind antibodies. *Nature Medicine* , 2004,10, 17-18

107. Shrestha S, HW. Wiener , AK. Olson et al. Functional FCGR2B gene variants influence intravenous immunoglobulin response in patients with Kawasaki disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):677-80.

108. Sleeper L.A, , L. Minich, , B.McCrindle, J. W.Newburger. Valuation of Kawasaki disease risk scoring systems for intervenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr.* 2011 May ; 158(5): 831-5

109. Stenbøg, E.V., Windelborg, B., Hørlyck, A. et al. The effect of TNFα blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(4) :318–21

110. Suliman O.,M.Abdelnasser. Incomplete Kawasaki disease: The usefulness of BCG reactivation as a diagnostic tool . *Sudanese journal of paediatrics* , 2012;12 (1);84-88

111. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr*. 2003 Jun ;142(6):611–6

112. Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K, Nishikawa T, Sakomura Y, Horie T, Nakazawa M.. Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease: immunohistochemical study. *Circulation*. 2000 Jun 27; 101(25): 2935–41.

113. Suzuki H, Terai M, Hamada H et al. Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* ,2011 Oct; 30(10): 871–6.

114. Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S. Pathological study of postcoronary arteritis in adolescents and young adults: with reference to the relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. *Pediatr Cardiol*. 2001; 22(2): 138–142

115. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* , 2011 May;164 Suppl 1:20–2

116. Takahashi T., H. Sakakibara, Y. Morikawa, M.Miura. Development of coronary artery lesions in indolent Kawasaki disease following initial spontaneous defervescence: a retrospective cohort study. *Pediatric Rheumatology* , 2015, 13:44

117. Tobayama H., K. Takahashi, H. Fukunaga, et al. Analysis of arterial function in adults with a history of Kawasaki disease. *Journal of Cardiology*, 2013, 61(5) 330–5

118. Tremolet AH, Pancoast P, Franco A et al. Calcineurin inhibitor treatment of Intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J. Pediatr*. 2012; 161(3): 506–12

119. Tremoulet AH[1], Jain S, Chandrasekar D, at al. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Dec; 30(12): 1022–6

120. Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, Kimura K, Echigo S. Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease. *Heart*. 2005 Feb; 91(2): 177–82.

121. Tsutomu S. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: Report of the Research Committee of the Japanese Society of

Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version) . *Pediatrics International* , 2014, 56(2) 135–158

122. Vierucci Fr.,A.Azzarelli,R.Gualtierotti;R.Domenici. Changing Management of Kawasaki Disease. *J Com.r Ped.*, 2014 August; 5(3);e19519

123. Waggoner-Fountain L, G. Hayden. Kawasaki Syndrome masquerading as bacterial lymphadentinis. *Clin Pediatr*, 1995 Apr ; 34(4);185-9

124. Wang CL, Wu YT, Liu CA, Kuo HC, Yang KD. Kawasaki disease: infection, immunity and genetics. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Nov. 24(11):998-1004.

125. Wang W., F. Gong ,W. Zhu,S. Fu, Q. Zhang. Macrophage activation syndrome in Kawasaki Disease: More common than we thought? *Semin in Arthritis Rheum* , 2015 Feb;44(4)405–10

126. Weiss, J.E., Eberhard, B.A., Chowdhury, D. et al. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol*. 2004;31(4):808–10.

127. Weiss,P. F.. Pediatric Vasculitis. *Pediatr Clin North Am.*, 2012 April; 59(2): 407–423

128. Wilson J. R; Nirmala Bhoopalam. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle & Nerve* , 1998,20(9); 1142-5

129. Witt, M. T., L. L.A. Minich, J. F. Bohnsack, P. Young. Kawasaki Disease: More Patients Are Being Diagnosed Who Do Not Meet American Heart Association Criteria.*Pediatrics* , 1999 ,104 (1)e 10

130. Wittstock M, U Zettl. Adverse Effects of treatment with Intravenous Immunoglobulins for neurological diseases. *J Neurology,* 2006 Sept, 253 ,Suppl 5: 75-9

131. Wolff AE., K. Hansen, L.Zakowski. Acute Kawasaki Disease: Not Just for Kids. *J Gen Intern Med*. 2007 May; 22(5): 681–4

132. Wong M..Kawasaki Disease;Paediatric Shared Care Programme; Bulletin 29; Jan. 2003; 1-5

133. Wood L E., R. Tulloh. Diagnosis and management of Kawasaki disease in children. *Pediatrics and child health,* 2007; 18:2 , 70-74

134. Wooditch AC, Aronoff SC. Effect of initial corticosteroid therapy on coronary artery aneurysm formation in Kawasaki disease: a meta-analysis of 862 children. *Pediatrics*. 2005 Oct.;116(4):989-95

135. Yellen E. S., , K. Gauvreau, M. Takahashi, , J. C. Burns, et al .(a Department of Cardiology, Children's Hospital Boston and Harvard Medica)l Performance of 2004 American Heart Association recommendations for treatment of Kawasaki Disease *Pediatrics*. 2010 Feb; 125(2): 234–41

136. Yeung RS. Kawasaki disease: update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* , 2010 Sep;22(5):551–60

137. Yeung RSM. The etiology of Kawasaki disease: a superantigen-mediated process. *Progress in Pediatric Cardiology*. 2004;19(2):115–122

138. Yonesaka S, Nakada T, Sunagawa Y, et al. Endomyocardial biopsy in children with Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1989;31(6):706-11

139. Yung TC, LY So, HK Ho, E Cheung, YL Lau, CW Leung. Clinical Guideline on the use of intravenous gammaglobulin in children with Kawasaki disease. *HK J Paediatr* ,2002; 7(1):10-16

140. Yutani C, Go S, Kamiya T, et al. Cardiac biopsy of Kawasaki disease. *Arch Pathol Lab.Med.*, 1981 Sep;105(9) 470-3

141. Yu-wen Lv, J. Wang, L. Sun,at all. Understanding the Pathogenesis of Kawasaki Disease by Network and Pathway Analysis. *Comput and Math Methods in Med*, 2013 , 989307, 1-7

142. Telcharova-MihaylovskaA.,St.Stefanov,I.Nikolova;Kawasaki disease and acute haemolytic anaemia after two IVIG infusions; Biotechnology &Biotechnological Equipment, 2016