



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Д-р Албена Любенова Телчарова-Михайловска

БОЛЕСТ НА КАВАЗАКИ – КЛИНИЧНИ
ОСОБЕНОСТИ ЛЕЧЕНИЕ И КОРОНАРЕН РИСК

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен

“ДОКТОР”

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ
Доц. Д-р Ст. Стефанов, дм

София, 2016 г.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ
КЛИНИКА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ КАРДИОЛОГИЯ
И ХЕМАТОЛОГИЯ

Д-р Албена Любенова Телчарова-Михайловска

БОЛЕСТ НА КАВАЗАКИ – КЛИНИЧНИ
ОСОБЕНОСТИ, ЛЕЧЕНИЕ И КОРОНАРЕН РИСК

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
“ДОКТОР”

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт
“ Научна област „Медицина“
Научна специалност „Педиатрия“
Шифър: 03.01.50

Научен ръководител: Доц. Д-р Ст. Стефанов, дм

София, 2016

Дисертационният труд е написан на 143 стандартни машинописни страници и е онагледен с 18 таблици и 27 фигури.

Библиографската справка съдържа 142 литературни източника, от които 7 на кирилица и 135 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет към Катедрата по педиатрия, Медицински Университет – София.

Дисертантът е асистент в Клиниката по ревматология, кардиология и хематология на Катедрата по педиатрия към Медицински Университет – София и работи в същата клиника в Специализирана болница за активно лечение по детски болести „Проф.Ив.Митев“-ЕАД,София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 16 юни 2016 от 14.00 часа в аудиторията на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“- ЕАД, гр. София, бул. „Акад. Иван Гешов“ № 11, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Драган Г. Бобев, дмн
2. Проф. д-р Златимир Г. Коларов, дмн
3. Проф. д-р Владимир Б. Пилософ, дмн
4. Доц. д-р Росица Г. Митрова, дм
5. Доц. д-р Стефан Н. Стефанов, дм

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Наука“ на Медицинския Факултет към Медицински Университет – София, както и на интернет страницата на Медицински Университет – София.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	9
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	12
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	14
1. Подбор на пациенти.....	14
2. Диагностични методи.....	16
3. Статистически методи на обработка на данните.....	21
Дескриптивна статистика.....	21
Методи за проверка на хипотези.....	22
IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	23
1. Диагностика на пациентите с болест на Kawasaki (БК) в периода на проучване.....	23
2. Разпределение на пациентите по възраст.....	24
2.2. Зависимост между възрастта и риска от коронарни лезии.....	26
3. Диагноза при насочване към специализирана клиника.....	28
4. БК и регистрирани придружаващи инфекции.....	30
5. Фаза на БК в момента на хоспитализация.....	31
5.1. Фаза на БК в момента на хоспитализация и коронарни последствия.....	32
5.2. Клинична експресия на острата фаза на БК.....	34
5.3. Клинична експресия на острата фаза на БК и коронарни лезии.....	35
6. Закъснение в диагнозата при инкомплетната и атипична БК.....	36
7. Клинична симптоматика на острата фаза на БК.....	37
7.1. Клинична симптоматика при типичната БК.....	37
7.2. Клинична симптоматика при инкомплетната БК.....	41
7.3. Клинична симптоматика при атипичната БК.....	43
7.4. Кардиологични прояви на болестта на Кавасаки.....	46

8. Фебрилитет при болестта на Kawasaki	48
9. Индолентни (вяли) форми на болестта на Kawasaki	50
10. Лабораторни показатели и коронарен риск	51
11. Лечение на проследените пациенти с болест на Кавасаки	52
11.1. Лечение с ИВИГ	53
11.1.1. Индикации за лечение с ИВИГ	53
11.1.2. Ефект от проведеното лечение с ИВИГ и Аспирин	55
11.1.2.1. Ефект от лечението с ИВИГ и Аспирин върху коронарните лезии	55
11.1.2.2. Ефект от лечението с ИВИГ и Аспирин върху коронарните аневризми	56
11.1.3. Лечение с ИВИГ и странични реакции	59
11.1.4. ИВИГ резистентност	60
11.2. Лечение с Аспирин	61
12. Проследяване на пациентите-еволуция на коронарните лезии	62
12.1.Проследяване на пациентите през първата година на БК	62
12.2. Лонгитудинално проследяване	63
V. ИЗВОДИ	66
VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	68
VII.ПРИНОСИ	73
VIII.ПРИЛОЖЕНИЯ	74
IX. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА	78

Списък на таблиците

Табл.1. Първоначална диагноза

Табл.2. БК и придружаващи инфекции

Табл.3. Инкомплетно-атипични форми

Табл.4. Анализ на връзката симптом-диагноза при типична БК

Табл.5. Анализ на връзката между броя на симптомите и типичната БК

Табл.6. Анализ на връзката симптом-диагноза при инкомплетна БК

Табл.7. Анализ на връзката между брой симптоми и инкомплетна БК

Табл.8. Анализ на връзката кардиологично засягане – коронарни лезии

Табл.9. Анализ на връзката кардиологично засягане – коронарни аневризми

Табл.10. Сравнителен анализ на T° в острата фаза при пациенти със и без коронарни лезии.

Табл.11. Индолентни (вяли) форми на БК Табл.12. Сравнителен анализ на инфламаторните маркери и коронарните лезии

Табл.13. Ефект от лечението с ИВИГ върху риска от коронарни аневризми

Табл.14. Лечение с ИВИГ и странични реакции

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 Пациенти с установена намалена ЕФ при лонгитудиналното проследяване и коронарния им статус в острия стадий на БК

Използвани съкращения на кирилица

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

Използвани съкращения на латиница

ANA	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
PAN	Полиартериитис нодоза
PRES	Paediatric Rheumatology European Society
RCA	Дясната коронарна артерия
TC	Total cholesterol

I. 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 васкулитите в детската възраст – бяла популация. Според ревизираната 2012 год. номенклатура на васкулитните синдроми се дефинира като артериит, засягащ предимно среднокалибровени съдове и малки артерии, протичащ със засягане на оралната мукоза, кожата и лимфните възли (затова се нарича още кожно-лигавичен лимфновъзлов синдром)(EULAR /PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides). Уникалното при него 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.

БК е водеща причина за инфаркт на миокарда в ранната детска възраст, а нейните последствия са исхемична болест на сърцето (ИБС) при млади хора, когато тя остане недиагностицирана. Резултатът на съдовото възпаление в острия стадий на болестта е *ендетелната коронарна лезия*, която представлява патоморфологичната основа на формиращите се по-късно коронарни ектазии и аневризми. Те се развиват в 20-25% от нелекуваните деца и са главната причина за болестността и смъртността при заболяването (Burns,Sundel,Newburger). Късните последствия на болестта създават условия за ранна ИБС, която е водеща в групата на

социално значимите заболявания. 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/ (Okura, Liberthson). Най-застрашени са пациентите с гигантски аневризми, както и с аневризми на двете коронарни артерии, които преживяват в 88% над 30 годишна възраст благодарение на стриктен кардиологичен мониторинг, като 60% от тях се нуждаят от коронарни интервенции. При адекватно проведено лечение смъртността от инфаркт на миокарда спада до 0,1%, но остава висока морбидността, предвид на необходимостта от комплексни терапевтични процедури (Tobayama).

Болестта на Кавазаки (БК) има едва 40 годишна история. През годините след нейното описание тя поставя много проблеми, които все още не са решени. Те се отнасят до етиологията, патогенезата и диагностиката, която остава трудна, поради неспецифичната симптоматика, налични инкомплетни, атипични и вяло протичащи форми както и липсата на диагностични критерии с висока сензитивност и специфичност. Болестта на Kawasaki обединява усилията на много лекари и други учени в рамките на мултицентрични проучвания към търсене на възможности за своевременна диагностика и лечение, превентиращо коронарния риск. Порастналите през годините малки пациенти прекарвали БК са обект на изследвания в зряла възраст и едва сега е моментът, в който се уточняват късните последствия на болестта, свързани с ранната ИБС. Прогнозата на прекаралите заболяването, по принцип се счита за добра, но лонгитудиналните проучвания на този етап са недостатъчни, за да верифицират тази хипотеза (Shah, G.Christov).

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 Кавасаки 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(Gorczyca),(Gülhan),(Binder), (Kontopoulou1).

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 варираща между животозастрашаващо състояние и пълно оздравяване (Kawasaki T).

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел

Целта на настоящата дисертация е да се установят клиничко-диагностичните, терапевтичните и други прогностични фактори, създаващи условия за повишен коронарен риск при болестта на Kawasaki, чрез *ретроспективно 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

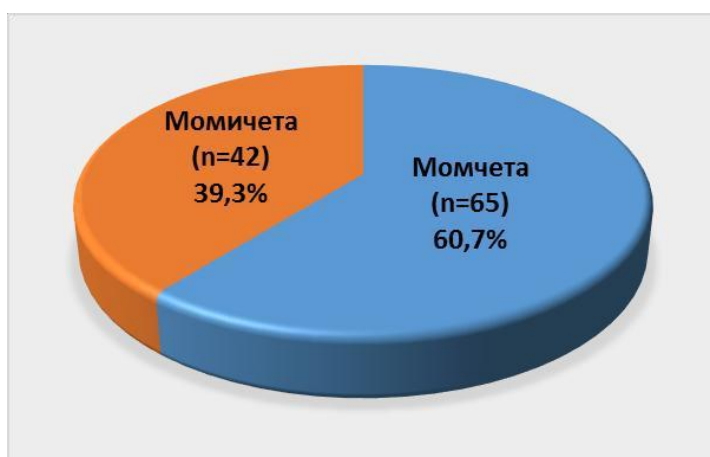
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

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 до 17 г. (средно 8.6 год.). Проведена е контролна ЕСНОКГ и са изследвани липиден профил и CRP с оглед на кардиологичен риск от ранна ИБС.



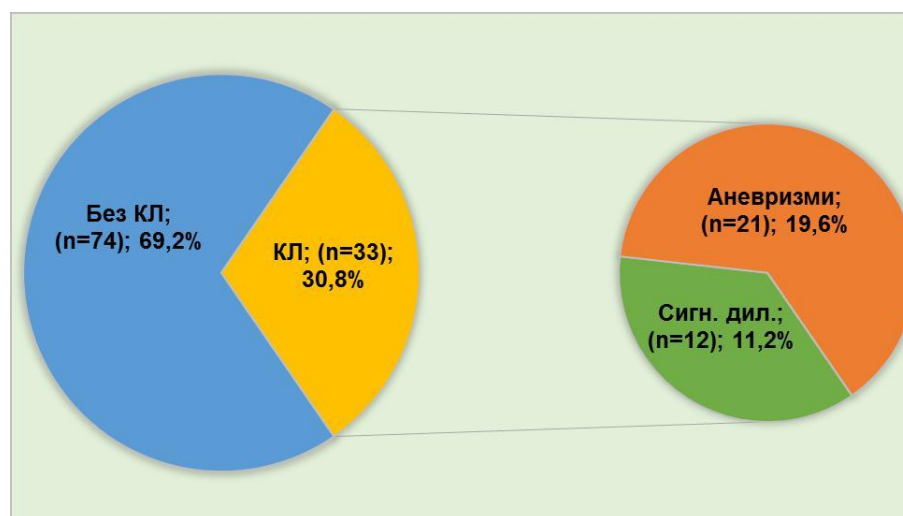
Фиг. 1. Пациенти и разпределение по пол

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

2. Диагностични методи

При всеки пациент са проследени описаните в болничната документация **критерии, покриващи диагнозата типична, инкомплетна и атипична БК**, както и кардиологичните консултации.

Диагнозата **БК с типично 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.*

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

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

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

- По-малко от 5 клинични критерия – минимум два

- Фебрилитет най-малко 5 дни при: Липса на друго обяснение за клиничната симптоматика; Лабораторни показатели за изявен, системен възпалителен процес; Развитие на коронарни аневризми при непълни прояви на БК.
- Наличие на повече от три помощни критерия: СУЕ >40 mm, CRP >30mg/l, Leuc > 15 000/mm³, Серумен албумин < 30 g/l, Анемия, ↑ ASAT, Thg след 7 ден > 450 000/mm³, Урина сед. Leuc > 10 /поле

Атипична БК е диагностицирана на базата на наблюдаваната *неспецифичната симптоматика* според проучванията на АНА:

НЕВРОЛОГИЧЕН - екстремно неспокойствие, гърчове, асептичен менингит – 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.

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 (ЕЧНОКГ) е извършвана от специалист-кардиолог и са проследявани приетите ЕЧНОКГ критерии за оценка на коронарните лезии (Newburger Guidelines 2004):

При всеки пациент са проведени ЕКГ, ЕЧНОКГ. Кардиологичното проследяване е извършвано от кардиолог специалист, по протокол, в зависимост от коронарния статус. За неуложнените случаи ЕЧНОКГ 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 ЕЧНОКГ, 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 АНА (Guidelines2004) 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 (Guidelines2004), 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/ респ.4 мм.

Използвана е терминология и е извършена **преценка на коронарните усложнения** според последната класификация за тежестта на коронарните лезии съобразно ехографските и ангиографски резултати,

Japanese Circulation Society 2013 (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*

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.

3. 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 Р стойността (P-value) е по-малка от α .

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

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Диагностика на пациентите с БК в периода на проучване

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



Фиг. 4. Корелограма на връзката между броя хоспитализирани пациенти и годината на диагностициране. ($p=0.001$),

Увеличението на броя хоспитализирани пациенти в годините на проучването се свързва с нарастването на разпознаваемостта на болестта.

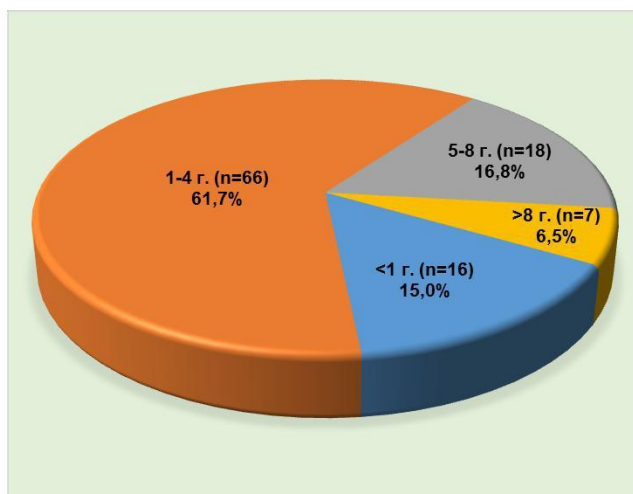
Подобна тенденция е налице във всички страни, в които са проведени подобни изследвания (Weiss P.F.).

2. Разпределение на пациентите по възраст

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

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

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



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

3.1. 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. 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. Диагнозата при пациентите закъснява и коронарните лезии са обикновено аневризми (Momenah et al).

При наблюдаваната група пациенти е налице **тенденция в нехарактерната за болестта възраст над 5 год. да се установяват 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 .

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

3.2. Зависимост между възрастта и риска от коронарни лезии

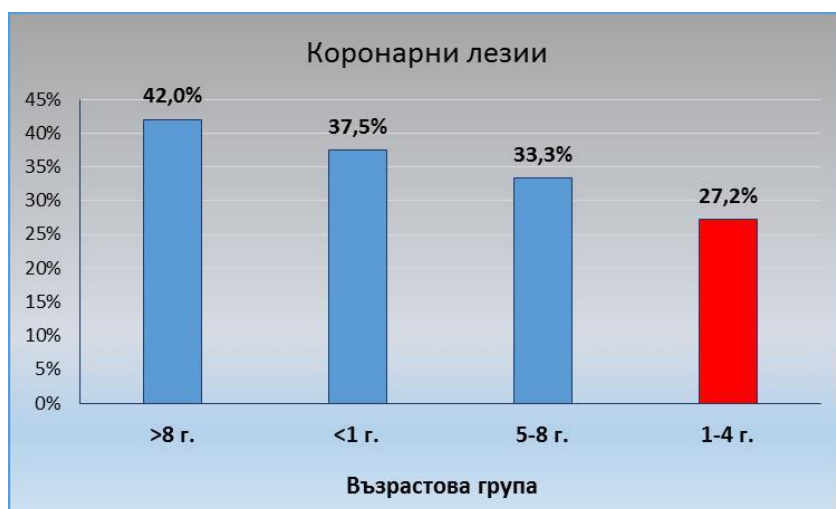
Фиг.7 / Прил.2 Възраст < 1г – (2мес-12 мес.) от 16 деца, 6 са с коронарни лезии (КЛ) (37.5%); - 3 аневризми и 3 сигнификантни дилатации. В тази група е лекувано момче на 7 мес., *ИВИГ резистентно*, при което е проведен втори курс на ИВИГ. В късната подостра фаза са установени 2 аневризми x 4 мм. Една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

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

Възраст 5-8г – от 18 деца, 6 са 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 бмм-гранични до гигантските и с аневризми и на двете коронарни артерии. При 8г. момче с тежък ход на болестта, хоспитализирано първоначално в Детска Онкохематология има регистрирани две аневризми x 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 (Wood ,Tulloh). Тяхното проучване в Канада обхваща 133 деца с БК и установява 7.5 % деца над 8 годишна възраст,като 80% от тях са с коронарни лезии.



Фиг.7 Възрастови групи и коронарни лезии.

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

Най-висок процент коронарни лезии са регистрирани 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, факт регистриран и в литературните данни (Wood, Tulloh).

При сравнителен анализ на проследените пациенти в различните възрастови групи не се наблюдава статистически значима корелация между възрастта на децата и честотата на коронарните лезии (КЛ) ($p=0.693$), но в процентно отношение се очертава *тенденцията* за по-често коронарно засягане в нетипичната за болестта възраст. (Фиг.7).

Проучването при проследените пациенти потвърждава тенденцията за повишен коронарен риск в нетипичните възрастови групи, с допълнението за по-голям брой случаи с коронарни лезии още от възрастта 5-8год., където те 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.

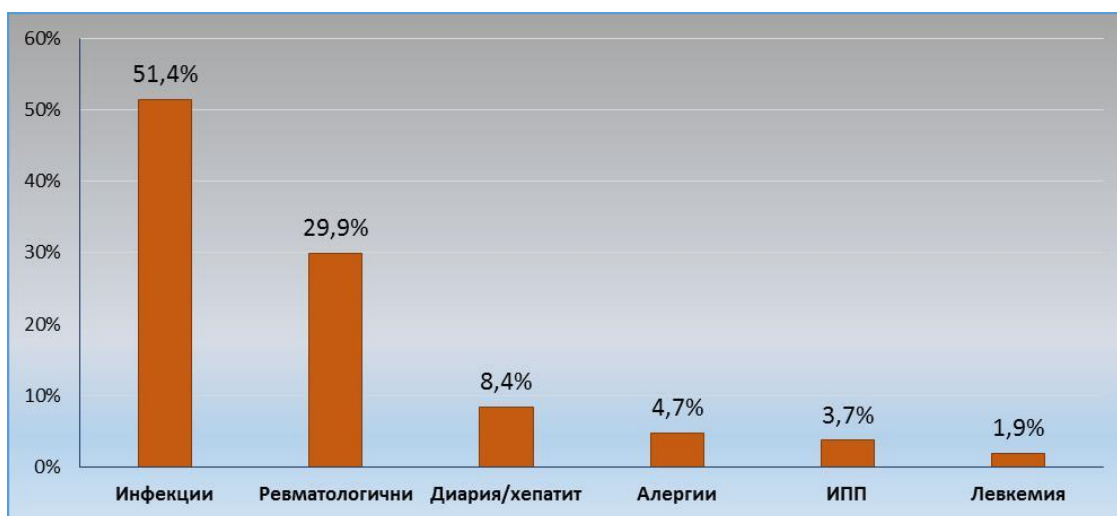
3. Диагноза при насочване към специализирана клиника

С първична диагноза инфекциозно заболяване (вкл. диария и хепатит) са 59.8% от случаите (Фиг.8). Най-често поставяната диагноза 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 провежданото 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 консултирани с хематолог 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 диагноза БК.

Табл.1 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 Кавасаки	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. Според Mason и Takahashi, 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.

4. Болест на Kawasaki и регистрирани придружаващи инфекции

При деца с БК рядко има съпътстваща инфекция, най-често стрептококов тонзилит, вирусна инфекция, пневмония или гастроентерит – по проучвания на Benseker и колектив те се регистрират в 1/3 от случаите. От проследените пациенти, при три деца с коронарни лезии е изолиран β хемолитичен стрептокок гр. А.; при други 4 с БК типично протичане, без коронарни лезии, 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.

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

Табл.2 БК и придружаващи инфекции

Придружаваща инфекция	Брой деца с Дг.БК	Коронарни лезии	ИВИГ
β хем.стр.гр.А (+) микробиология	3	3	не
\uparrow AST (-) микробиология	4	не	2
Вирусна инфекция (+) ИФ	2	не	не

Потвърждават се литературните данни, че придружаващата β хемолитично стрептококова инфекция не изключва БК, но забавя диагнозата. Harden et al. констатират, че диференциалната диагноза при БК

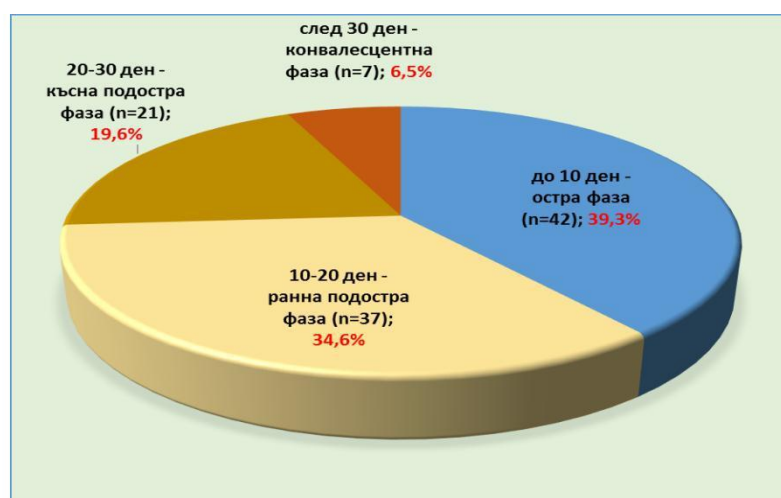
с β хемолитично стрептококова ангина и скарлатина е особено трудна, тъй като 20-25% от всички деца са носители на β -хемолитичен стрептокок гр. А.

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, фебрилна (10+/-2 дни), подостра (до 30-ия ден - ранна и късна) и конвалесцентна (ср.6-8 седм.). Хронична, доживотна фаза се регистрира при пациенти с кардиологични усложнения, като проследяването при тях продължава по протокол -Risk stratification based on degree of coronary artery involvement- Guidelines for Long-term Management of Patients With Kawasaki Disease.

Предвид на факта, че лечението с ИВИГ на фона на висока доза Аспирин може да бъде извършено в ранната подостра фаза при съответни индикации, пациентите са разделени в четири групи според момента на хоспитализация (Фиг. 9).



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

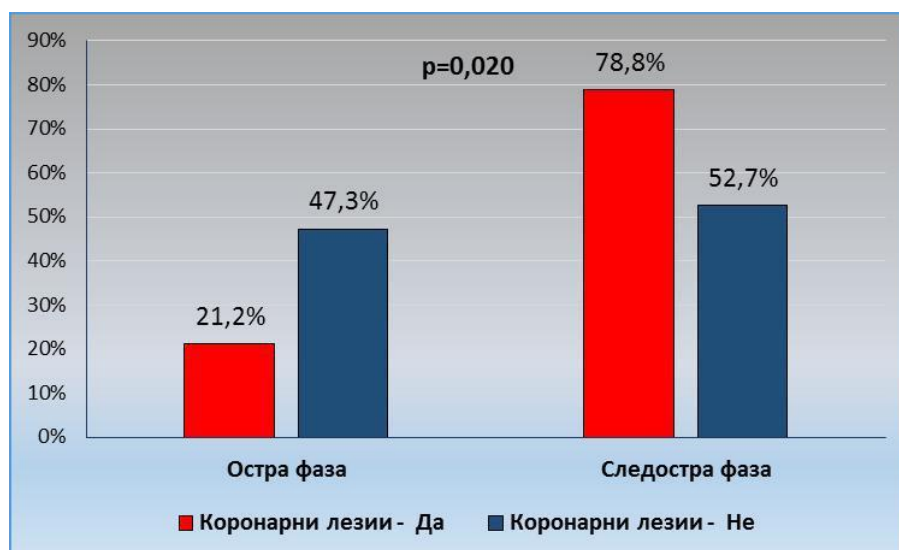
Моментът на хоспитализация има отношение към закъснението в диагнозата и съответно липсата на адекватно лечение

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

Непроведеното в острата фебрилна фаза лечение с ИВИГ и Аспирин (до десетия ден от фебрилитета), увеличава риска от коронарни лезии. (Newburger) (Burns) (Takahashi).

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

При хоспитализираните в острата фебрилна 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

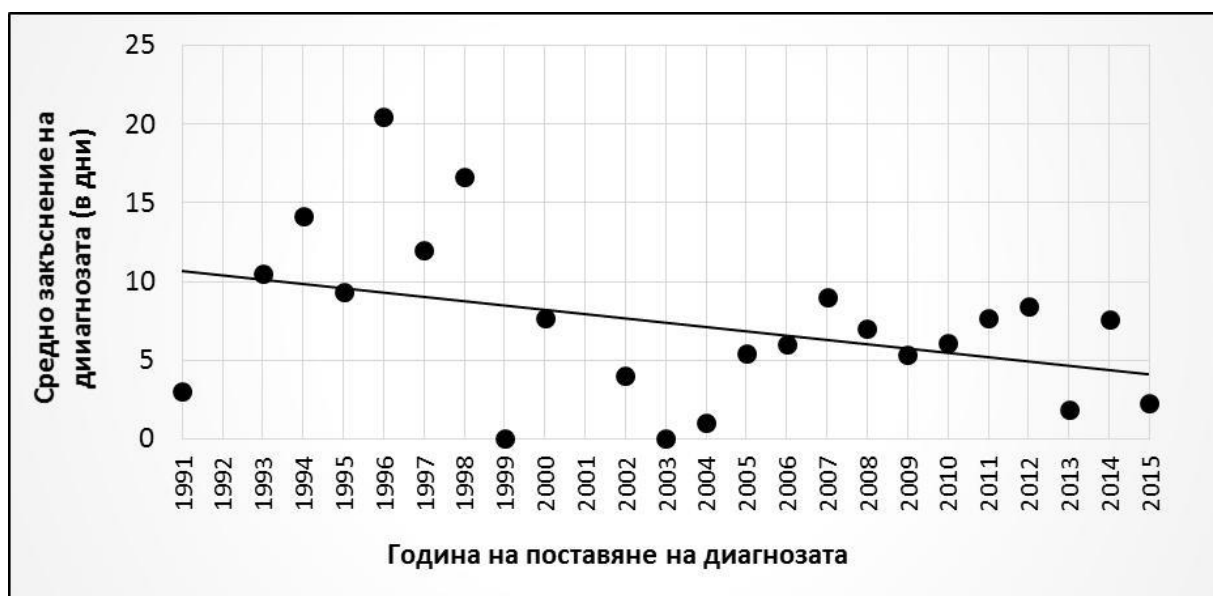
Коронарните лезии са сигнификантно повече при хоспитализираните след острата фаза на болестта ($p=0.020$).

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 за периода на проучването, свързана с късно изпращане към специализирана клиника, очертава тенденция към намаление в забавянето 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, оптималният срок за което е 7-8 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:



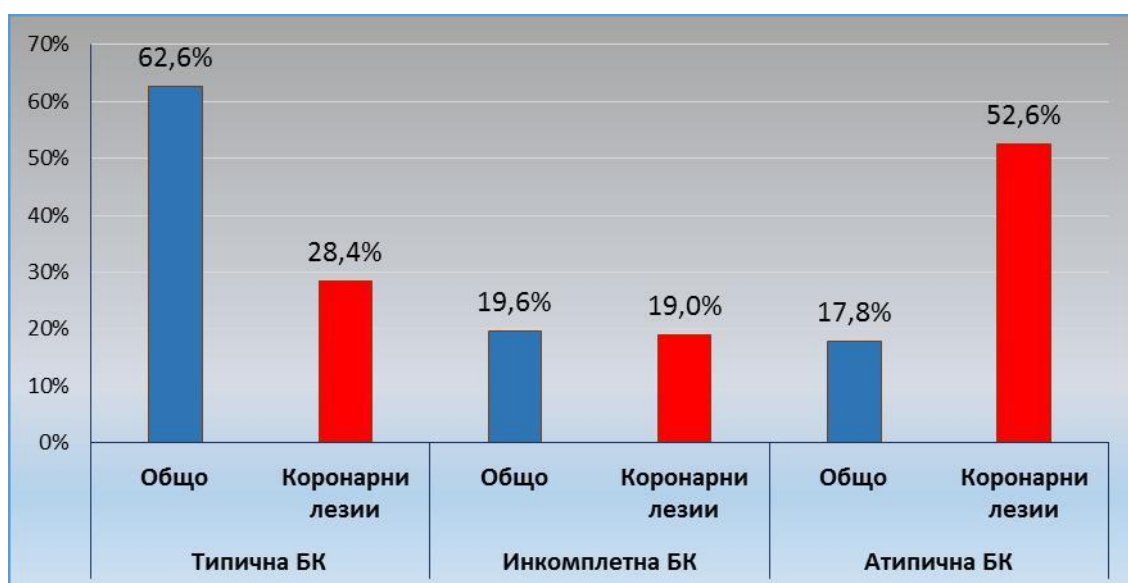
Фиг.12 Разпределение на пациентите според клиничната експресия на острата фаза на БК (типична,инкомплетна и атипична)

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% (Falcini, Wood, Scuccimarri), според други 10-45% (Scheinfeld, Steele).

Наблюдавали сме *6 случая* на инкомплетно-атипично протичане, които са прибавени към атипичните.(Табл.3). 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)

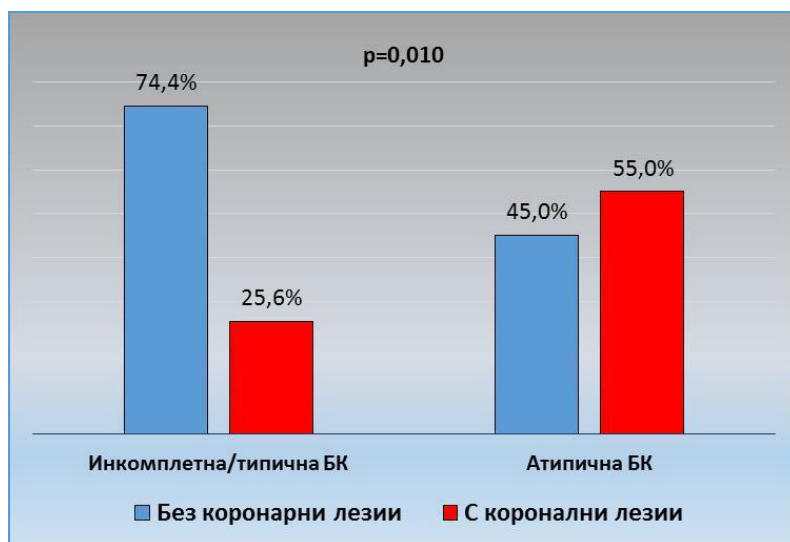


Фиг.13 Типична, инкомплетна, атипична изява на БК и коронарни поражения.

Литературните данни посочват, че случаите на инкомплетна и атипична БК достигат до 60% от пациентите с коронарно засягане (Benseler). При проследените деца този процент достига 51,5% (17случая на инкомплетно и атипично протичане от 33 деца с КЛ).

Пациентите са разпределени в две групи (*типична и инкомплетна срещу атипична*), тъй като диагностичната симптоматика при типичната и инкомплетна БК е идентична и те се различават само по брой симптоми.

При атипичната БК клиничната презентация е различна от посочените от АНА класически критерии.



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

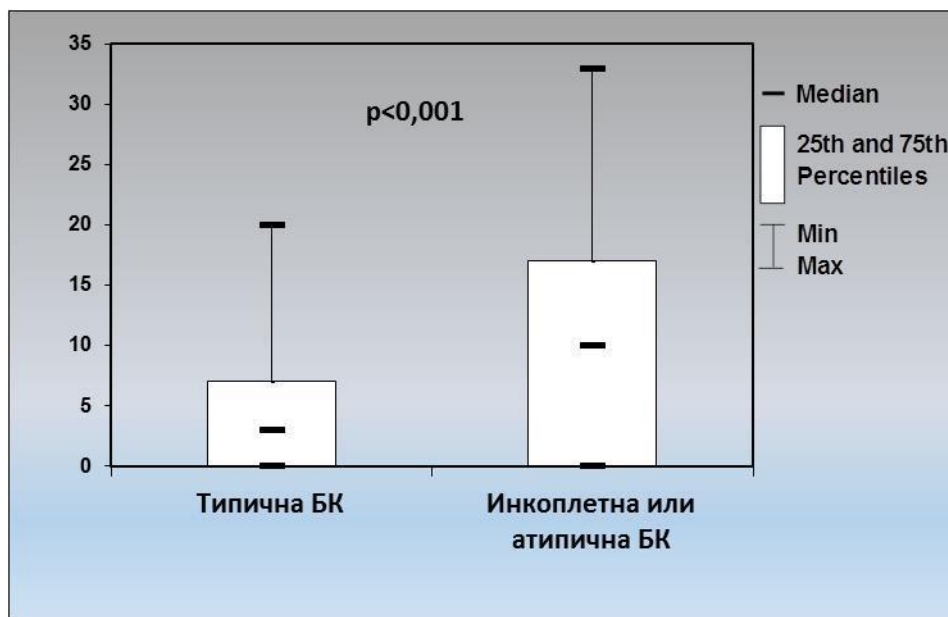
При сравнителен анализ на коронарните лезии при двете групи пациенти (Фиг.14) се установява:

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

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 проследените пациенти диагнозата *типична* БК закъснява средно с 4 дни, докато при *инкомплетната и атипичната* закъснението е около 11 дни, (Фиг. 15) което е решаващо за лечението, оптималният срок за извършването на което е между 7-ия и 10-ия ден от началото на болестта.



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

Следователно при инкоплетната и атипична БК закъснението в диагнозата е сигнификантно проявено ($p < 0,001$) и се пропуска допустимият срок за лечение с ИВИГ.

7. Клинична симптоматика

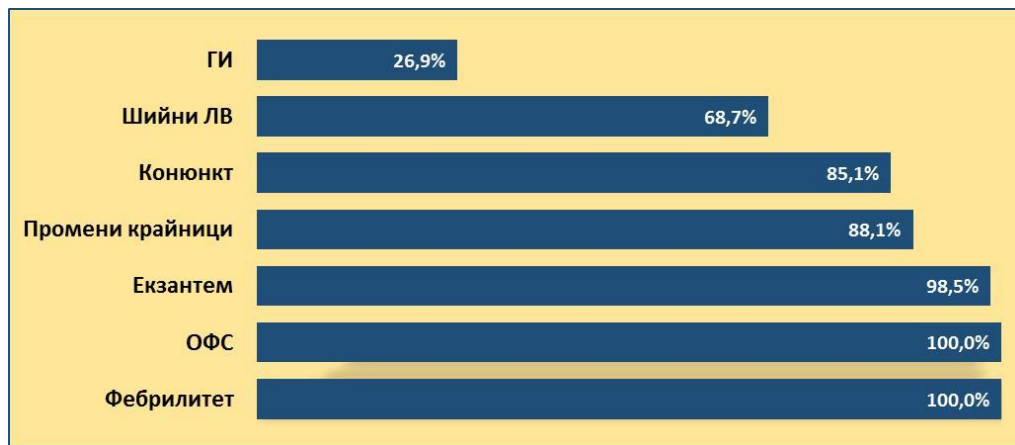
7.1. Клинична симптоматика при типичната БК

Проследените симптоми при болните деца с типична БК представляват диагностичните класически критерии на American Heart Association.

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

биха могли да бъдат с друго заболяване (Witt, Minich). 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.

Проследяването на класическата клинична симптоматика при обхванатите пациенти (Фиг.16) очертава като най-често наблюдавани орофарингеалните мукозни промени в съчетание екзантем.



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

Фебрилитетът е задължителен основен критерий и е налице при всички БК пациенти. Промените по крайниците включват и периунгвалната десквамация, която е част от симптоматиката на подострата фаза. Тя, заедно с тромбоцитозата е потвърждавала диагнозата при съмнителните случаи. Регистрира се присъствие на гастроинтестинален синдром в 27%, който не се включва в описаните от АНА класически диагностични критерии. Този факт съвпада с литературни данни, където той също се отразява до 1/3 от случаите (Witt) и потвърждава патогенетичната теория за проникване на антиген през мукозите .

Табл.4. Анализ на връзката симптом-диагноза при типична БК

Симптоми и обичайния им% на представяне(АНА)				Общо n(%)	p
		Инк/Атипична n(%)	Типична БК n(%)		
Гастро-интестинален с-м (Witt,Minich) 33%	Не	21 (52,5)	49 (73,1)	70 (65,4)	0,030
	Да	19 (47,5)	18 (26,9)	37 (34,6)	
Конюнктивит 85%	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) 90%	Не	10 (25)	0 (0)	10 (9,3)	<0,001
	Да	30 (75)	67 (100)	97 (90,7)	
Екзантем 80%	Не	15 (37,5)	1 (1,5)	16 (15)	<0,001
	Да	25 (62,5)	66 (98,5)	91 (85)	
Увеличени шийни ЛВ 70%	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 70%	Не	13 (32,5)	8 (11,9)	21 (19,6)	0,010
	Да	27 (67,5)	59 (88,1)	86 (80,4)	

Анализът на клиничната симптоматика потвърждава коректността на поставената диагноза типична БК ($p<0.05$), правилния диагностичен подход и подходящия подбор на пациенти в настоящото проучване (Табл.4).

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 ЕСНОКГ. При проследените деца те са спазени, което потвърждава диагнозата типична БК и по брой наблюдавани симптоми ($p<0.05$). Най-

голям брой пациенти са с пет (50.7%) и шест (44.8%) изпълнени диагностични критерия. (Табл.5)

Табл.5 Анализ на връзката между броя на симптомите и типичната БК

Брой симптоми			Общо n (%)	p
	Инк/АтипичнаБК n (%)	ТипичнаБК n (%)		
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, 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 АНА 2004г. (посочени в методи III.2.)

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

Едновременно с анализа на клиничната картина при наблюдаваните пациенти е представена коректността на диагнозата *инкомплетна БК* (което се налага поради още по-трудното ѝ поставяне). Тя е верифицирана при проследените деца по стандартните симптоми и техния брой (Табл.6).

Табл.6 Анализ на връзката симптом-диагноза при инкомплетна БК

Симптоми				Общо n(%)	p
		Тип/Атип. БК n (%)	Инкомплетна БК n (%)		
Гастро интестинален с-м	Не	54 (67,5)	16 (59,3)	70 (65,4)	0,436
	Да	26 (32,5)	11 (40,7)	37 (34,6)	
Конюнктивит	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)	
Увеличени шийни ЛВ	Не	23 (28,8)	21 (77,8)	44 (41,1)	<0,001
	Да	57 (71,3)	6 (22,2)	63 (58,9)	
Промени по крайниците	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 ($p < 0,436$).

По отношение на броя на изискваните диагностични критерии: (>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) Наблюдавани са 2 деца с водеща лимфаденомегалия (медиастинална и генерализирана), при които уточняването е забавило Дг и впоследствие са формирани коронарни лезии. Случаи с лимфаденомегалия, като водеща симптоматика при БК са съобщавани в литературата от Waggoner-Fountain и по-късно от Scull

Табл.7 Анализ на връзката между брой симптоми и инкомплетна БК

Брой симптоми	Инкомплетна БК		Общо n(%)	p
	Не n(%)	Да 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)	

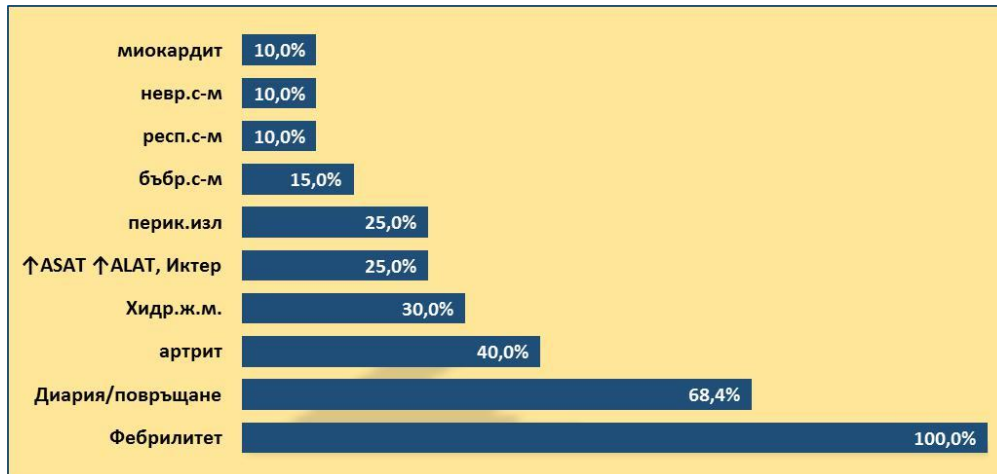
Общо	80 (100)	27 (100)	107 (100)	
------	----------	----------	-----------	--

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

7.3. Клинична симптоматика при атипичната БК

Атипичната БК е била винаги най-трудна за диагностициране поради разнообразната и *неспецифична симптоматика*, (посочена в методи III.2.) която е различна от тази на типичната БК или друг васкулитен синдром (49). Тя потвърждава мултисистемността на болестта.

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



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

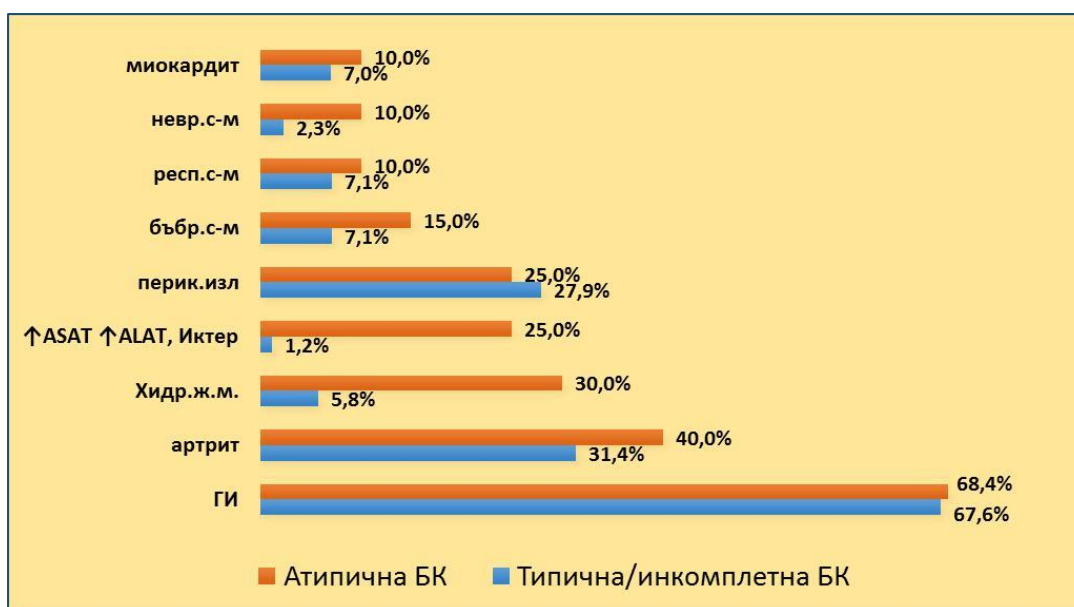
Отново често присъства ГИ синдром – най- често са наблюдавани диария и повръщане (68,5%). Хидропс на жлъчния мехур е регистриран в 30% (симптомът е търсен активно ехографски) (Фиг.18). Нерядко децата се насочват към гастроентеролози предвид и на повишени чернодробни

трансаминази и директна хипербилирубинемия (общо 25%). Според наблюдаваната честота и по други проучвания се предлага БК да се включва в диференциалната диагноза на синдрома фебрилитет-иктер в детската възраст (Majumdar, Wagner) .

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 в 2/3от случаите 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. 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 40% 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 артрит и перикардния излив.

В групата на атипичните случаи с БК интерес представляват включените 6 деца с *инкомплетно-атипично протичане* Табл.3

Те са диагностицирани късно и диагнозата е поставяна при установено коронарно засягане.

Табл.3 Инкомплетно-атипични форми

Пациент №	Възр.	Начална диагноза	Ден хосп	Водеща клинична симптоматика	Брой критерии	КЛ	ИВИГ
№29	4г3м	Mrb.Still	7	артрит	4	НСД	да
№63	11мес	НТС	30	Т, едем на длани, стъпала	3	СД 5 мм	не
№65	3г11м	хепатит	30	ХСМ, иктер	3	СД 4мм	не
№69	1г5м	ЕВВиinf.	35	Увеличени ЛВ ОФС	3	СД 3,3 мм	не
№82	3г	хепатит	7	ХСМ, иктер	3	СД 3,2 мм	не
№102	8г	скарлатина	30	десквамация	3	КА малка	не

7.4. Кардиологични прояви на болестта на Кавасаки

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.

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

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 – миокардит, сърдечна недостатъчност, перикарден излив, клапна инсуфициенция, ЕКГ промени (Sundal, Han). Всички кардиологичните прояви не се свързват категорично с риска от развитие на коронарни аневризми (Scheinfeld), но според M.B.Son кардиомегалията се счита за рисков фактор.

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

При проследените с БК деца сме наблюдавали:

- перикардит – 29 деца (27%). Перикардният излив е ЕСНОКГ 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 е анализирана 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.8, Табл.9)

Табл.8 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 дисфункция	4 (12,1)	3 (4,1)	
Без кард. засягане	23 (69,7)	69 (93,2)	
Общо	33 (100,0)	74 (100,0)	

Табл.9 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 дисфункция	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.9)

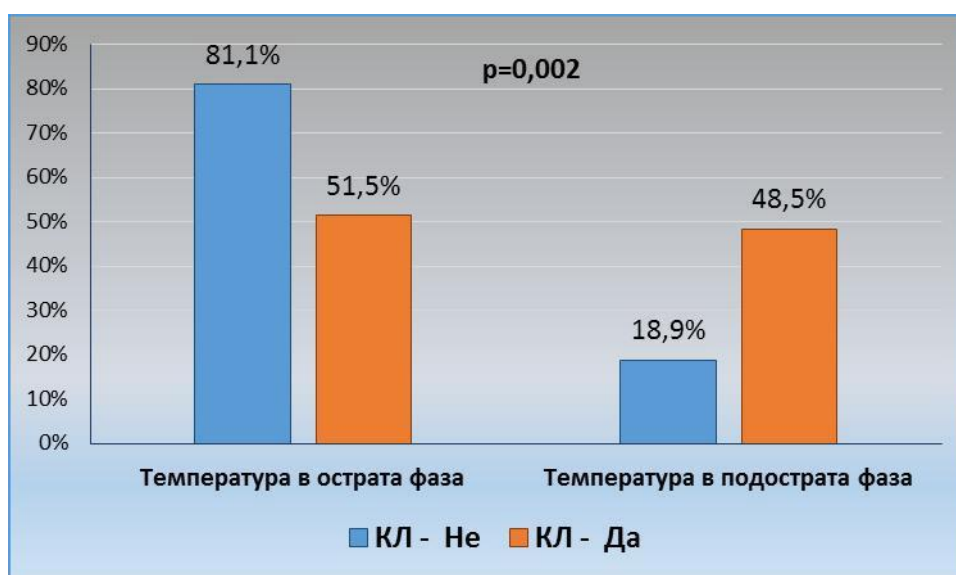
8. Фебрилитет при болестта на Kawasaki

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 (T°) в острата фаза е достигала 39° ; такива стойности е имала и при децата с установени КЛ в подострата фаза. Табл.10 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 проследената група пациенти, не установяваме зависимост между стойностите на T° в острата фаза на БК и коронарното засягане ($p=0,428$). (Табл.10)

Различен е анализът на *продължителността на фебрилитета в подострата фаза* на заболяването след 10-ия ден и задържането му до 14-15-ия ден. Наличието на персистиращо повишена температура /показател за продължително цитокинно влияние/ очертава значима връзка с коронарните поражения, което потвърждава факта, че той е важен рисков фактор за развитие на КА (Newburger, Barclay, Scuccimarri).



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

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

9. Индолентни (вяли) форми на БК

Ретроспективно са анализирани 9 деца (8,4%), при които фебрилитетът спада спонтанно и по-рано - на 7-8-мия ден от началото на болестта (вместо обичайното спонтанно нормализиране 10-ия ден) Инфламаторният фон на болестта при тях 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 сметени за леко протичаща БК. При две деца (22,2%) е регистриран рекурентен фебрилитет до 38°, интерпретиран като интеркурентна инфекция. Впоследствие, при същите две деца (22,2%), 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. Табл.11

Табл.11. Индолентни (вяли) форми на БК

Брой деца с БК	↓ T° ден (5-8)	СУЕ mm (32-50)	CRP mg/l (42-116)	Рекурентна T° (брой деца)	ИВИГ	Коронарни лезии = Индолентни (вяли форми)
9 (8,4%)	7-ми	42	85	2 (22,2%)	не	2 КА, СД (22,2%)

Тези случаи намериха своето обяснение в описаните през 2014 г. индолентни форми – т.е. *вяло протичащи форми на БК (indolent KD)* регистрирани в проучване на Takahashi et al. в 11,2% от пациентите с ранно спонтанно спадане на повишената T°.

Това са пациенти с ранно нормализиран фебрилитет, които формират коронарни лезии, поради персистиращия възпалителен процес, въпреки по-леката му степен на изразеност. При тях обикновено диагнозата БК се изключва, 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 ЕСНОКГ и своевременно включване на ИВИГ.

10. Лабораторни показатели и коронарен риск

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

Във всички точкови оценяващи системи, CRP се счита за рисков фактор за развитие на КЛ. Проучвания на Koyanagi et al. посочват повишен коронарен риск при стойности над 100 mg/l. 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.12 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.

11. Лечение на пациентите с болест на Кавзаки

Лечението на децата с БК е извършвано по първоначалните указания от 1997 г. (Dajani, Taubert, et al. Guidelines 1994) и следващия протокол на АНА от 2004 г. (Newburger J. W., M. Takahashi). 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 (Dajani). 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).

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

11.1. Лечение с ИВИГ

11.1.1. Индикации за лечение с ИВИГ

По протокола на АНА 2004г, ИВИГ е показан при всяко дете, диагностицирано с БК. В Япония поради високата честота на болестта се прилага по показания, определящи повишен коронарен риск- **Harada score** (JCS Joint Working Group- Guidelines). 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 (Newburger, Yellen).

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 повишен коронарен риск при европейската популация (Newburger, Eleftheriou, Baker , Burns).

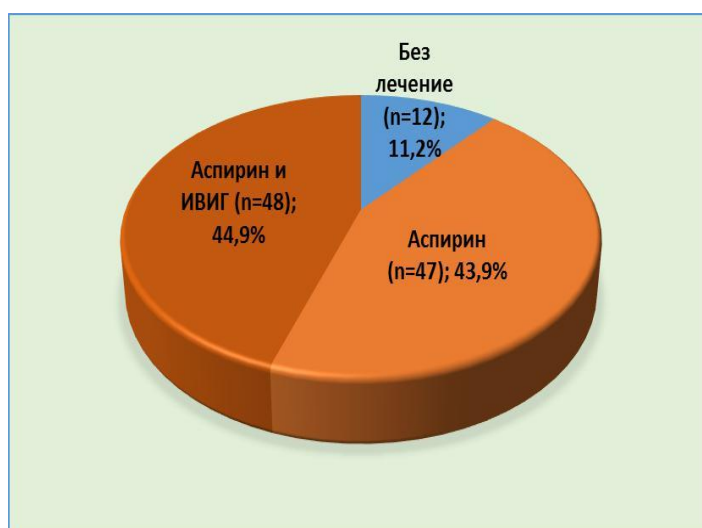
Клинични:

- Мъжки пол,
- Възраст –под 1год. и над 8 год.,
- Фебрилитет, персистиращ в подострия период на болестта
- *ЕСНОКГ 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/ μ L, Htc<35% , намален брой Thg в острата фаза

В проучването, 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. Освен това, в този период пациентите са диагностицирани късно и голяма част от тях са били с вече оформени КЛ (18 деца с коронарни аневризми и 6 със

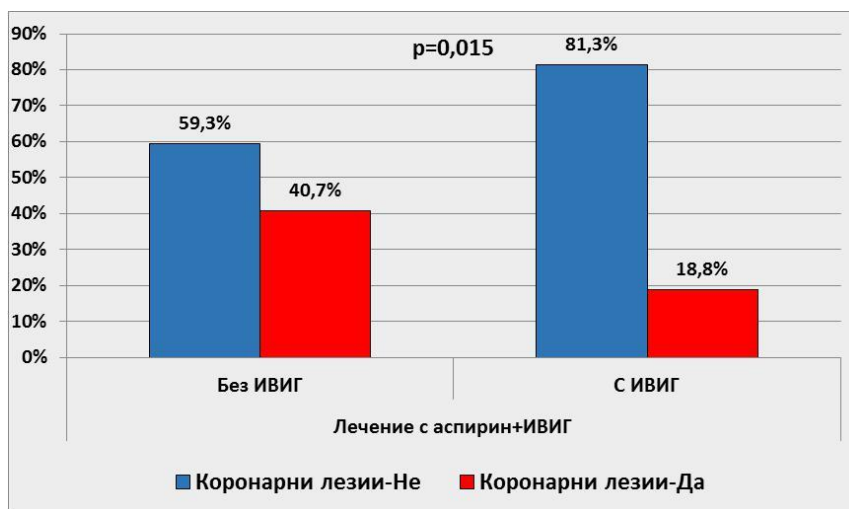
сигнификантни дилатации). Те са имали необходимост единствено от антиагрегантно лечение и проследяване. През последните години причина за неприлагане на медикамента е високата цена на пречистените, безопасни, употребявани по света медикаменти - Kiovig (Baxter) и Octagam (Octapharma).

11.1.2. Ефект от проведеното лечение с ИВИГ и Аспирин

11.1.2.1. 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* (Naое, Lin Ming-Tai) в острия стадий на БК.

При проследените пациенти първата ЕСНОКГ 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.



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

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

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

Коронарните аневризми са основната причина за болестността и смъртността при БК. (Baker , Burns , de Zorzi , Eleftheriou). 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 (Burns, Cassidy, Newburger). При лечение с ИВИГ и

антиинфламаторна доза Аспирин, тази честота спада от 3 до 5 пъти (Newburger, Nimmerjahn, Wooditch). Посочената терапия редуцира коронарните аневризми до 5% - ясна е необходимостта от адекватно лечение предвид на очертаната прогноза.

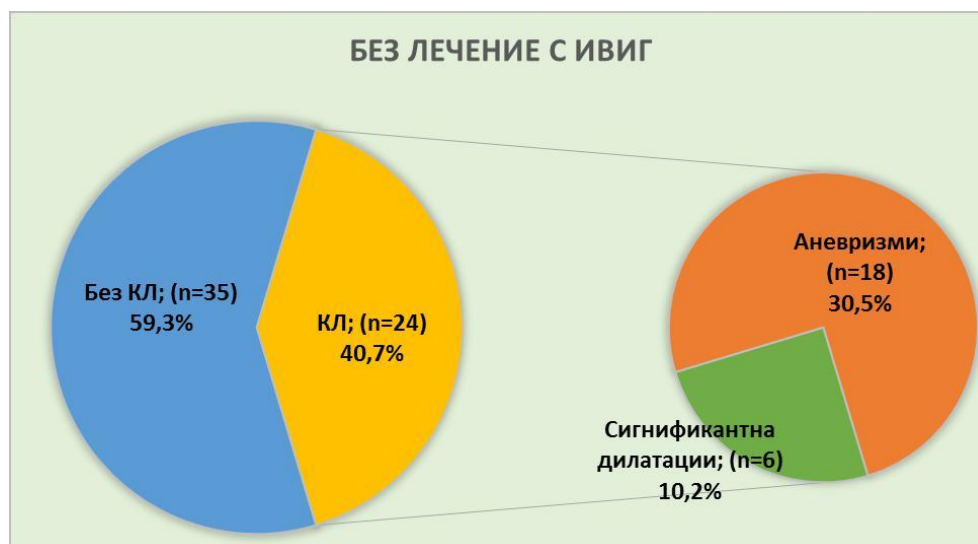
Табл.13 Ефект от лечението с ИВИГ върху риска от коронарни аневризми

Коронарни аневризми (КА)	Лечение с аспирин+ИВИГ		Общо n(%)	p
	Не n(%)	Да n(%)		
Без КА	35 (66,0)	39 (92,9)	74 (77,9)	0,002
с 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 (Табл13.)

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

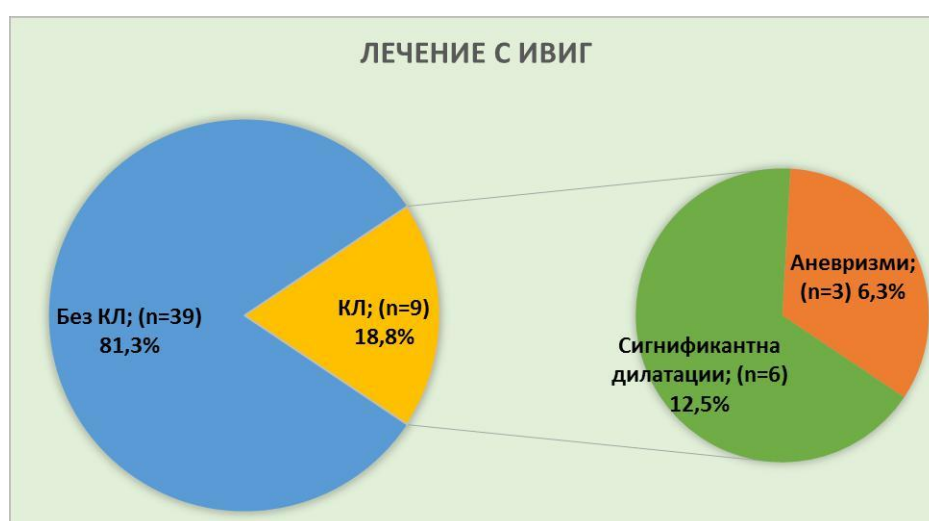


Фиг.23 Коронарни лезии и тяхното разпределение при пациентите без лечение с ИВИГ.

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:

При всички обхванати деца, включително лекуваните 45% с ИВИГ:

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

При пациенти без лечение с ИВИГ:

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

При пациенти след лечение с ИВИГ:

Коронарните лезии са в 18,8%; от които коронарните аневризми са 6,3%

(vs. КА 8% (Scuccimarri), 5%, 4-8% (Han).

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

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.

11.1.3. Лечение с ИВИГ и странични реакции

ИВИГ препаратите се считат за едни от най-безопасните биологични продукти (Duhem). Наблюдавани са 13 деца със странични реакции към лечението с ИВИГ от общо 48 (27%) Табл.14.

Табл.14. Лечение с ИВИГ и странични реакции

Странични реакции	Брой деца	Поведение
Медикаментозна треска	7 от 48 деца с ИВИГ	2 деца-II-ри ИВИГ
Алегична реакция (обрив+бронх.обстр.)	1 от 48	Methylprednisolon i.v.
Хемолитична анемия (Coombs+)	5 от 48	2 деца- хемотрансфузия

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

11.1.4. ИВИГ резистентност

От всички 48 деца с БК лекувани с ИВИГ, *три проявиха ИВИГ резистентност (6,8%)*. Според проучванията, тези пациенти се определят средно 20% (Gordon). Резистентността към ИВИГ се дължи на индивидуалния генотип (Shrestha), но при някои от пациентите отговорът към лечението се счита за дозозависим, тъй като се наблюдава ефект след втори курс ИВИГ (Scuccimarri).

Ретроспективно е проследен Kobayashi score (Minich, McCrindle), предсказващ ИВИГ резистентност:

Рискови фактори – (Kobayashi score ≥ 5 точки)

- мъжки пол-2 деца,
- възраст < 12мес-1 дете,
- хипоалбуминемия - 2 деца,
- миокардит в острата фаза-1дете
- рано оформящи се КАв хода на лечението (10-12 ден) - 3 деца.
- рецидив / неовладяване на фебрилитета след I-ва ИВИГ инфузия.

Продължение на лечението: 1 дете - втори курс ИВИГ+Aspirin - с ефект
2 деца- втори курс ИВИГ+Aspirin + перорален КС курс.

Резултат: Регресия на оформените КА в едногодишен период.

При ИВИГ резистентните деца (6,8%) е назначавана втора инфузия с ИВИГ в същата доза, последвана при 2 от тях от перорален кортикостероиден курс, поради липса на достатъчен ефект от I-ва инфузия ИВИГ.

11.2. 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, което съвпада с процента нелекувани пациенти.

Лечение с Аспирин (по протокол на АНА)

1. Остра фаза на БК - Аспирин 80-100мг/кгт/24ч. в 4-6 приема.

След 48 -72 ч. афебрилен период (вкл. след ИВИГ):

2. Антиагрегантна доза 3-5мг/кгт/24ч - еднократен прием до нормализиране на тромбоцитозата (минимум 6 седмици)

При налични КЛ - 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, с риск от токсични прояви (има минимален терапевтично/ токсичен диапазон), такива не са наблюдавани. За най-уязвим се счита преходът от острата в подостра фаза на БК (Koren), което налага компетентно проследяване и своевременно понижаване на дозата в антиагрегантна. Не са наблюдавани токсични, алергични прояви, както и синдром на Raye .

12. Проследяване на пациентите - еволюция на коронарните лезии :

12.1. Проследяване на пациентите през първата година от БК

Ранна нормализация на коронарните лезии

Проследени са 53 деца с коронарни

лезии: 21 с коронарни аневризми (КА)

12 със сигнификантни дилатации (СД)

20 с несигнификантни дилатации (НД).

От 21 КА, 9 КА (42,8%) са регресирали

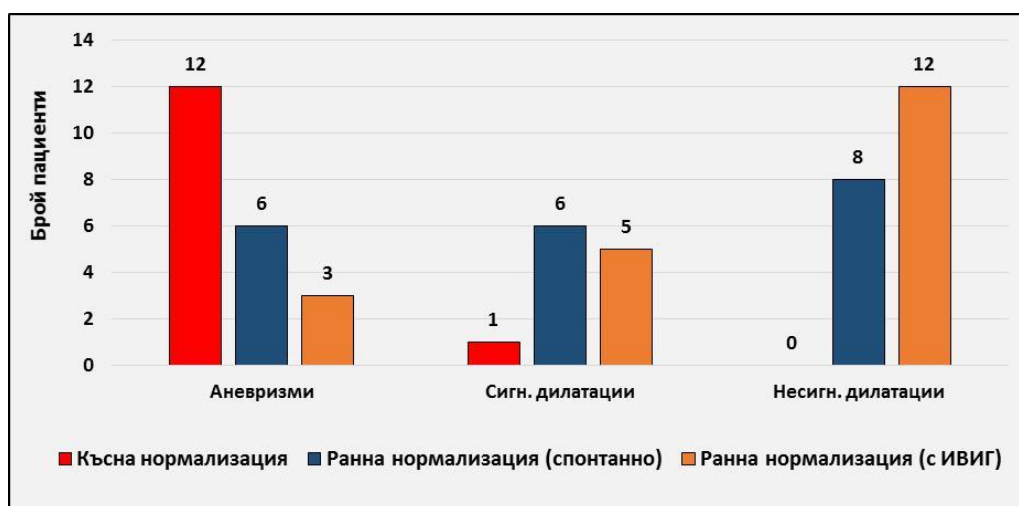
(3 след двукратна инфузия с ИВИГ, 6 малки КА със спонтанна регресия).

От 12 СД , 11 (91,7%) са транзиторни

(5 след ИВИГ, 6 със спонтанна нормализация).

От 20 НД, всички (100%) са транзиторни

(12 след ИВИГ, 8 със спонтанна нормализация) (Фиг.25):



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 (Barclay).

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.

12.2. Лонгитудинално проследяване на пациентите 2015 г.

Проследени са 38 пациента от 1.5 до 17.0 години от изявата на БК (ср. 6,0 год). Възрастта им при проследяването е от 3 до 17 г. (ср. 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 деца (3 с коронарни аневризми).



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

При конвенционалната контролна ЕСНОКГ 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 регресирани 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.

С повишени стойности на общия холестерол (ТС) над 5.mmol/l и LDL над 3mmol/l. - 4 деца (вече юноши)

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



Фиг.27. Пациенти с установена намалена ЕФ при лонгитудиналното проследяване 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 прекарвали БК, независимо дали те са с персистиращи КЛ, с регресирани КЛ или без установени КЛ в острата фаза на болестта.

IV. 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 Кавзаки 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. Коронарният 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 в подострия стадий на болестта
 - с висок инфламаторен фон, отчетен по стойностите на CRP
 - с кардиологична 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 .

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо е болестта на Кавзаки 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 предполагаема 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 Кавзаки е общопедиатричен проблем, но следостратата 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 АЛГОРИТЪМ ЗА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ БОЛЕСТТА НА КАВАЗАКИ

На базата на нашия опит и посочения в литературата препоръчваме:

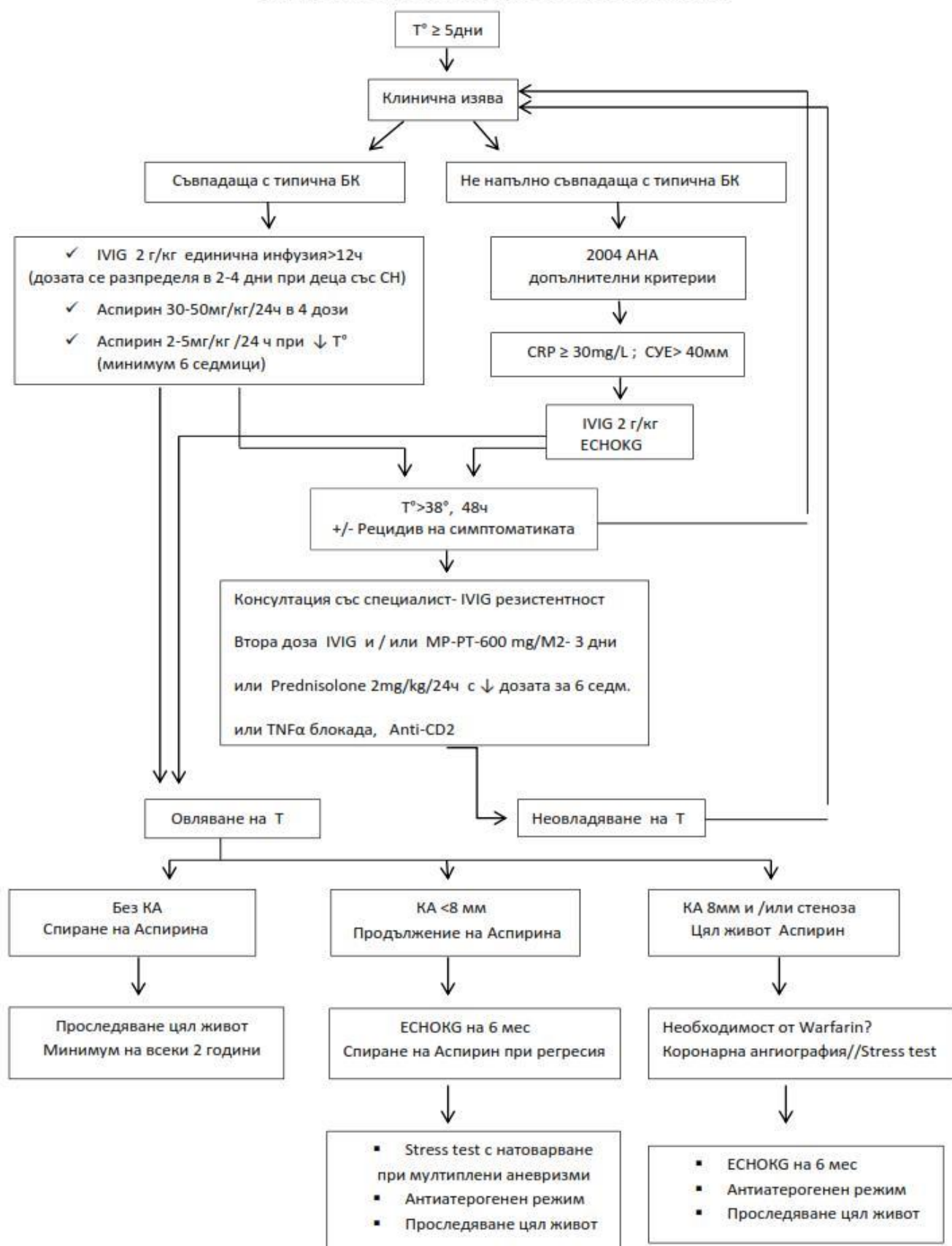
- За да бъдат по-малко пропуснатите случаи на неразпозната БК, практически е уместно провеждане на 2D-ЕЧНОКГ при всяко дете с неясно температурно състояние, което продължава 10 дни и повече, съчетано с висок инфламаторен фон, с тромбоцитоза и едро, ламелозно залющване от върха на пръстите около 10-ия-12 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 ЕЧНОКГ.
- 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.
- ЕЧНОКГ се счита за положителна при налични 3 от установените ЕЧНОКГ критерии за коронарит.
- Инкомплетните и атипични форми на БК се диагностицират чрез едновременно използване на клинични, лабораторни и ЕЧНОКГ 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 Кавасаки 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 ИВИГ резистентност

- мъжки пол
- възраст < 12 мес; >8г
- миокардит в острата фаза
- хипоалбуминемия
- хипонатриемия $\leq 133 \text{ mmol/l}$
- ASAT $\geq 100 \text{ IU/l}$; ALAT $\geq 80 \text{ IU/l}$
- Neu $\geq 80\%$, Thr. $< 30.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$,
- CRP $\geq 100 \text{ mg / l}$,
- Общ билирубин $\geq 0,9 \text{ mg/dl}$
- Рецидив / неовладяване на Г° след първи IVIG
- Рано оформящи се коронарни лезии в хода на лечението (10 - 12 ден)

Алгоритъм за поведение при болестта на Кавасаки



VI. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

-с теоретична насоченост

1. Проведеният анализ на резултатите при нашето проучване потвърждава наблюдавани зависимости в международните обсъждания на болестта на Кавзаки.
2. За първи път у нас се извършва проучване на болестта на Кавзаки- анализ на клиничната характеристика и факторите, представляващи коронарен риск.
3. За първи път у нас се акцентира върху ИВИГ резистентните форми на болестта на Кавзаки.
4. За първи път у нас се обръща внимание на наличието на „вяли“ (индолентни) форми на болестта на Кавзаки.
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 преболедали, 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 Кавзаки.
2. Предлагат се критерии за оценка на ИВИГ резистентни пациенти

VII. ПРИЛОЖЕНИЯ

Прил. 1 Хоспитализирани пациенти по години

год.Дг	№ (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.	п о л	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 5.6мм и 4.5мм	8мм фуз.	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	1	0	0

											сак.			
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	4.5 мм			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	3.5 мм	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. ствол		1	0	0
26	2011	2Г3М	м	3	1	0	1	3,2 мм				1	0	1
27	2011	2Г3М	ж	20	3	14	2	4.7М м		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	4.2 мм	4мм	4.2мм фуз.		1	0	0
30	2012	11мес .	м	6	1	0	1	3.2 мм				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	3.4 мм	5мм			1	0	1

IX. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА

Публикации

Телчарова А. *Болест на Кавазаки* -спешност и риск , GP news, 2013, бр.5 (156), 21-22

Телчарова А., А.Цветанска, *Новости в диагнозата на болестта на Кавазаки*, Сп. Педиатрия, 2011, 1, 44-47

Телчарова А., Стефанов Ст., Лисички К., *Болест на Кавазаки-диагностика и коронарен риск, опит на Детска ревмокардиологична клиника*, МУ София , Сп. Педиатрия , 2011, 3, 34-36

Участия в конгреси и конференции с посочената тема

Телчарова А.,Провокацията *Болест на Кавазаки*; XII Национален конгрес по педиатрия с международно участие 28-31 V 2015

Телчарова А., Ст.Стефанов, К.Лисички, *Болест на KAWASAKI* и коронарен риск ; Национален конгрес по педиатрия с международно участие16-18 Окт.2009г

Телчарова А. , Ю.Стайкова , Сн. Томова, *Болест на Кавазаки* и остра хемолитична анемия след лечение с интравенозен гамаглобулин /IVIG/
XI Национален конгрес по педиатрия с международно участие
16-18 Окт.2009г.

Telcharova A. St. Stefanov , Vasculitic syndrome-What is the Exact Diagnosis (Case presentation); Gaslini International Course in Pediatric Rheumatology,Sept.18-22,2006,Genoa, Italy

Телчарова А., К. Лисички, Ст. Стефанов, *Болест на KAWASAKI* инкомплетно протичане, Седми национален конгрес по ревматология, София, 4-5 ноември 2005 г.

Телчарова А., М. Янкова, Сн. Томова – *Случай на болест на KAWASAKI* с типично протичане - Седми национален конгрес по ревматология, София, 4-5 ноември 2005 г.

