

На правах рукописи

Глазырина Анастасия Александровна

**СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ И ОСНОВНЫЕ ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С БОЛЕЗНЬЮ КАВАСАКИ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2021

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Овсянников Дмитрий Юрьевич

Официальные оппоненты:

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

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

Ведущая организация: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «17» мая 2021 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19.

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

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ежегодный рост распространенности ревматических заболеваний во всем мире составляет 10- 25%. Большое место в структуре заболеваемости в детском возрасте среди ревматических заболеваний принадлежит системным васкулитам. В соответствии с классификацией, принятой в 2006 г. Европейским обществом детских ревматологов (Paediatric Rheumatology European Society - PRES) и Европейской лигой по проблемам ревматизма (European League against Rheumatism - EULAR), одним из видов васкулитов является болезнь Кавасаки (БК), которая характеризуется поражением сосудов среднего калибра [Ozen S., et al., 2006].

В течение более 50-ти лет во всем мире исследуют особенности эпидемиологии, клинической картины, лабораторных и инструментальных данных при БК, однако оптимальная диагностика, тактика ведения и лечения пациентов с БК продолжает совершенствоваться [Bayers S., et al., 2013; Glazyrina A., et al., 2019; Hsieh K., et al., 2004; Rahbarimanesh A., et al., 2014]. В последние годы в Российской Федерации, в частности в Санкт-Петербурге и Москве, БК диагностируется все чаще, однако официальных эпидемиологических данных нет [Кантемирова М.Г., и др., 2018]. Большой проблемой остается гиподиагностика заболевания, что связано с клиническим полиморфизмом, существованием полной и неполной форм БК. Для лечения БК используются иммуноглобулины для внутривенного введения (ИГВВ), в ряде случаев с повторным введением, генно-инженерные биологические препараты [Лыскина Г.А., и др., 2017]. Однако клинические и лабораторно-инструментальные особенности заболевания в зависимости от ответа на терапию не определены.

БК признана ведущей причиной формирования приобретенных заболеваний сердца у детей, главным образом патологии коронарных артерий (КА), хотя частота формирования хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) при острой ревматической лихорадке (ОРЛ) также может быть велика [Jang G.Y., et al., 2015; Patel A.S., et al., 2015; Su D., et al., 2014]. Главной целью терапии БК и ОРЛ является снижение риска формирования приобретенных заболеваний сердца у детей [Лыскина Г.А., и др., 2015; Fernandez E., et al., 2019]. В нашей стране не проводилась сравнительная эпидемиологическая характеристика БК и ОРЛ. Все вышеперечисленное определило цель и задачи исследования.

Степень разработанности темы исследования

Существенный вклад в последние годы в изучении острой ревматической лихорадки внесли Белов Б.С. (2009), М.Г Кантемирова (2018), Ю.Ю. Новикова (2019) и другие отечественные исследователи. В их работах подчеркиваются особенности эпидемиологии, клинико-лабораторных и инструментальных показателей, исходов при острой ревматической лихорадке.

Изучению БК в нашей стране посвящены пионерские работы Л.В. Брегель (2006), Г.А. Лыскиной (2013), О.Г. Ширинской (2008) и других. В этих работах особое внимание уделяется проблеме гиподиагностики БК, которая связана с клиническим полиморфизмом, существованием полной и неполной формы БК. Также в них представлены эпидемиологические особенности данного заболевания, как в Российской Федерации, так и в мире. В целях снижения риска формирования приобретенных заболеваний сердца активно обсуждается вопрос терапии БК, особенно резистентных форм.

Цель исследования:

оптимизация медицинской помощи детям с болезнью Кавасаки на основании изучения эпидемиологической, клинической, лабораторно-инструментальной и фармако-экономической характеристики заболевания.

Задачи исследования:

1. Представить сравнительную демографическую и эпидемиологическую характеристику болезни Кавасаки и острой ревматической лихорадки, частоту исходов и последствий данных заболеваний.
2. Описать клиническую и лабораторно-инструментальную характеристику пациентов в острый период болезни Кавасаки.
3. Определить частоту и особенности неполной формы болезни Кавасаки.
4. Определить частоту и особенности резистентной формы заболевания в зависимости от клинической манифестации болезни Кавасаки.
5. Провести клинико-фармакоэкономическое обоснование терапии болезни Кавасаки.

Научная новизна

Установлена частота БК и ОРЛ в структуре госпитализированных пациентов многопрофильного стационара мегаполиса с 2012 по 2018 гг. в рамках лонгитудинального исследования. Проанализирована частота и причины гиподиагностики БК и ОРЛ на догоспитальном этапе, связанной с клиническим полиморфизмом данных заболеваний.

Определено повышение уровня бактерицидного белка, повышающего проницаемость (bactericidal permeability-increasing protein, BPI) и липополисахаридсвязывающего белка (lipopolysaccharide binding protein, LBP) у пациентов в остром периоде БК.

Определена частота резистентной формы БК и ее особенности. Проведено клиничко-фармакоэкономическое обоснование терапии БК, продемонстрировавшее меньшую среднюю стоимость терапии ИГВВ и этанерцептом по сравнению с двукратным введением ИГВВ.

Практическая значимость

С целью снижения частоты гиподиагностики БК и ОРЛ необходимо проведение широкого информирования врачей-педиатров, врачей общей практики, врачей детских кардиологов, врачей ревматологов о диагностических критериях данных заболеваний, особенностях клинических форм БК (полная, неполная), что целесообразно осуществлять в рамках системы непрерывного медицинского образования, а также путем проведения конференций и симпозиумов.

Диагностическая программа у детей с БК, кроме проведения обязательных исследований, таких как общий клинический анализ крови с определением уровня лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, уровня тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), общий анализ мочи с и эхокардиографии (ЭхоКГ), должна включать в себя биохимический анализ крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ), уровня общих IgA, IgM, IgG, уровня прокальцитонина, ферритина и D-димера, а при наличии показаний - ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и суставов, методы визуализации периферических сосудов.

При проведении терапии БК необходимо оценивать температурную реакцию, которая является одним из важных предикторов резистентной формы данного

заболевания. Отсутствие нормализации температуры тела в течение 48 ч. после однократного введения ИГВВ в дозе 2 г/кг требует повторного введения ИГВВ в прежней дозе и рассмотрения возможности применения генно-инженерных биологических препаратов.

У пациентов с резистентной формой БК, терапия которых заключалась в двукратном введении ИГВВ в дозе 2 г/кг в сочетании с этанерцептом, наблюдалось более редкое поражение глаз в дебюте заболевания, более частый тромбоцитоз в общем клиническом анализе крови при поступлении, протенурия, частое формирование коранарита. Характерная особенность течения данной формы заболевания заключалась в отсутствии формирования малых аневризм КА, в связи с этим необходимо оценивать вышеописанные предикторы данной формы заболевания для формирования своевременной оптимальной тактики лечения.

Методология и методы исследования

Методологическая основа диссертационной работы спланирована согласно поставленной цели и задачам исследования и включает последовательное применение методов научного познания с целью решения поставленных задач. Дизайн исследования представляет собой открытое неконтролируемое нерандомизированное когортное проспективное одноцентровое сравнительное исследование. В работе были использованы клинические, лабораторно-инструментальные, аналитические и статистические методы исследования.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую деятельность отделения ревматологии, отделения реанимации и интенсивной терапии и образовательный процесс ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» (МДГКБ) Департамента здравоохранения города Москвы, кафедры педиатрии и кафедры доказательной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с БК характеризуются клинической и лабораторно-инструментальной гетерогенностью в зависимости от манифестации и ответа на терапию, включая детей, отвечающих на однократное введение ИГВВ, двукратное введение ИГВВ и требующих проведения терапии генно-инженерными биологическими препаратами.

2. Совершенствование медицинской помощи пациентам с БК состоит в повышении уровня диагностики на догоспитальном этапе, своевременной терапии ИГВВ с оценкой ответа через 3-е суток с повторным введением ИГВВ или назначением этанерцепта, обязательным эхокардиографическим контролем в подостром периоде

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 - педиатрия, формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней. Работа соответствует области исследования пунктам 1 и 6.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы были доложены на следующих научно-образовательных мероприятиях: I Московский городской съезд педиатров, Школа детского ревматолога. (Москва, 2015 г.); VII Конгресс педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Сочи, 2015 г.); Тематическое секционное заседание XXXX Юбилейной Итоговой научной конференции общества молодых ученых (Москва, 2018 г.); IV Московский городской съезд педиатров «Трудный диагноз в педиатрии. Мультидисциплинарный подход. Знать и не бояться» (Москва, 2018 г.); III Всероссийская научная конференция с международным участием «Клинические и теоретические аспекты современной медицины-2018» (Москва, 2018 г.); XVII Конгресс детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2018 г.); Заседание кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей на базе ПГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, 2019 г.); V Московский съезд педиатров (Москва,

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

Апробация диссертационной работы состоялась на методическом совещании кафедры педиатрии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 23 июня 2020 года

Личный вклад автора

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

Публикации

По теме научного исследования опубликовано 16 печатных работ, в том числе учебное пособие, 6 статей в журналах, включенных в перечень периодических изданий, рекомендуемых ВАК РФ, 4 статьи, индексируемых в базе данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав, описывающих пациентов и методы исследования, результаты исследования, три клинических примера, обсуждение результатов, перспектив дальнейшей разработки темы, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Список использованной литературы включает 137 источников, из них 19 на русском и 118 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 94 таблицами и 16 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты и методы исследования

Материалы диссертационного исследования получены в ходе клинических наблюдений и обследования пациентов в период с января 2012 г. по декабрь 2019 г. на кафедре педиатрии РУДН Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» на базе отделения кардиоревматологии и пульмонологии (с января 2012 г. по декабрь 2017 г.), ревматологического отделения (с января 2018 г. по декабрь 2019 г.) ГБУЗ «МДГКБ» Департамента здравоохранения города Москвы.

В исследование были включены 198 пациентов, из них 174 (111 мальчиков, 63 девочек) с БК в остром периоде заболевания (медиана возраста 19 мес, [ИКР 26 мес]), и 24 (14 мальчиков, 10 девочек) с ОРЛ в возрасте от 2 месяцев до 17 лет (медиана возраста 10 лет [ИКР 7 лет]), госпитализированных в ГБУЗ «МДГКБ» Департамента здравоохранения города Москвы с января 2012 г. по декабрь 2018 г.

Критерии включения: соответствие диагностическим критериям заболевания (БК и ОРЛ), возраст от 2 месяцев до 17 лет. БК диагностировали на основании рекомендаций АНА (2004), ОРЛ – на основании модифицированных критериев Киселя-Джонсона АНА (2015). Аневризмы КА считались малыми, если их внутренний диаметр по данным ЭхоКГ был <5 мм, средними при внутреннем диаметре 5-8 мм, гигантскими при внутреннем диаметре >8 мм [Newburger J.W., et al., 2004].

Критерия исключения: ОРЛ у пациента с БК, БК у пациентов с ОРЛ, возраст младше 2 месяцев и старше 17 лет 11 месяцев и 29 дней, наличие ВИЧ-инфекции.

Дизайн исследования - открытое неконтролируемое нерандомизированное когортное проспективное одноцентровое сравнительное исследование. Работа проводилась в 5 этапов (таблица 1).

Таблица 1 – Дизайн исследования

Этап	Характеристика	Группы (число больных)
1	Сравнительная демографическая и эпидемиологическая характеристика пациентов с БК и ОРЛ с определением частоты формирования приобретенных сердечно-сосудистых поражений.	1 (174), 2 (24)
2	Клиническая и лабораторная характеристика пациентов с БК в остром периоде заболевания.	1 (174)
3	Сравнительная демографическая, эпидемиологическая, клиническая, лабораторная и инструментальная характеристика БК в зависимости от формы заболевания (полная и неполная).	1А (136), 1В (38)
4	Сравнительная демографическая, эпидемиологическая, клиническая и лабораторная характеристика пациентов с БК в зависимости от ответа на терапию.	1S (158), 1R (16) 1AS (124), 1AR (12) 1BS (34), 1BR (4), 1RE (5)
5	Клинико-фармакоэкономическое обоснование терапии БК в зависимости от ответа на терапию.	1S (158), 1RD (11), 1RE (5)

Примечания: группы: 1 – пациенты с БК, 2 – пациенты с ОРЛ; подгруппы: 1А – пациенты с полной формой БК; 1В – пациенты с неполной формой БК; 1S – пациенты с БК, чувствительные к 1-ой линии терапии ИГВВ; 1R – пациенты с БК, резистентные к 1-ой линии терапии ИГВВ; 1AS – пациенты с полной формой БК, чувствительные к 1-ой линии терапии ИГВВ; 1AR – пациенты с полной формой БК, резистентные к 1-ой линии терапии ИГВВ; 1BS – пациенты с неполной формой БК, чувствительные к 1-ой линии терапии ИГВВ; 1BR – пациенты с неполной формой БК, резистентные к 1-ой линии терапии ИГВВ; 1RE – пациенты с БК, резистентные к 1-ой линии терапии ИГВВ, получающие этанерцепт; 1RD – пациенты с БК, резистентные к 2-ой линии терапии ИГВВ.

Всем пациентам с БК при госпитализации проводились общий клинический анализ крови с определением уровня лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, уровня тромбоцитов, СОЭ (по Вестергрену), общий анализ мочи с определением уровня лейкоцитов, эритроцитов и белка, биохимический анализ крови с определением уровня СРБ; у 25 больных определялся уровень прокальцитонина; у 30 пациентов определяли уровень ВРІ и LBP, ферритина и D-димера; у 50 - уровень общих IgA, IgM, IgG в сыворотке крови. Всем пациентам при госпитализации проводилась ЭКГ и ЭхоКГ, по показаниям проводилось УЗИ органов брюшной полости и суставов, а также КТ с внутривенным контрастированием (проводилась для диагностики аневризм периферических артерий).

Для фармако-экономического обоснования стоимости курса лечения пациентов с БК были изучены дополнительные затраты, связанные с введением лекарственных

средств (терапия первой линии - введение ИГВВ из расчета 2 г/кг в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК), терапия второй линии - повторное введение ИГВВ из расчета 2 г/кг в сочетании с АСК и терапия третьей линии - использование этанерцепта из расчета 0,8 мг/кг 1 раз в неделю №3) и количество койко-дней, проведенных пациентом в стационаре. Прочие виды затрат не различались и были приняты равными. Анализ стоимости терапии проводился на основании средних оптовых цен, представленных в базе данных "Фарминдекс" от 1 октября 2019 г.

Статистическую обработку результатов проводили, учитывая распределение признаков (критерий Шапиро-Уилка), отличное от нормального, использовали методы непараметрической статистики. Проводилась проверка нулевой статистической гипотезы о равенствах распределений в группах, а также выявление тех показателей, для которых нулевая гипотеза отвергается в пользу альтернативной с подтверждением наличия статистически значимых различий между группами. Для сравнения 2-х независимых выборок по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, а для сравнения по бинарным и номинальным показателям – критерий Хи-квадрат Пирсона. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной логистической регрессии (МЛР). Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался коэффициент детерминации. Исследование взаимосвязи между бинарными признаками осуществлялось при помощи коэффициента корреляции Мэтьюса с использованием критерия Хи-квадрат. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Формирование рейтинга влияющих факторов риска на

ключевые показатели осуществлялось с помощью ROC-анализа. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0,05.

Результаты собственных исследований

На первом этапе исследования было установлено, что БК чаще поражает мальчиков (соотношение мальчики : девочки = 1,76:1), раннего возраста (25,91±22,83 месяцев), преимущественно в весенне-летний и осенний периоды, при этом у некоторых из них могут формироваться стойкие аневризмы КА (6,3%), в 1,7% случаев БК может приводить к летальным исходам (1,7%). При ОРЛ мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой, при этом средний возраст детей, заболевших ОРЛ, составил 122,1 мес. У пациентов с ОРЛ не выявлено пиков сезонной заболеваемости, не было зарегистрировано летальных исходов. В структуре пациентов МДГКБ в 2012 - 2018 гг. БК и ОРЛ составляет 0,018-0,032% и 0,001-0,006% соответственно. Анализ направительных диагнозов позволил выявить частоту гиподиагностики среди госпитализированных пациентов с БК и ОРЛ, равную 86% и 92% соответственно, которая может свидетельствовать о низком уровне осведомленности врачей о данных заболеваниях. Наиболее распространенным диагнозом у больных с БК при поступлении являлась «ОРВИ» (60,9%), у больных с ОРЛ – «реактивный полиартрит» (38%). Анализ частоты формирования поражения сердца и КА вследствие ОРЛ и БК показал, что она была сопоставима в двух группах пациентов по абсолютным показателям (18 детей с ХРБС и 11 детей со стойкими аневризмами КА за аналогичный период). В 2018 г. отмечается прирост госпитализаций пациентов с ОРЛ в 4 раза по сравнению с 2012 г., число госпитализированных больных с БК за данный период увеличилось в 5 раз.

На втором этапе исследования было установлено, что клинические симптомы БК встречались со следующей частотой: лихорадка - 100 %, двусторонняя инъекция сосудов конъюнктивы - 91,3 %, изменения губ и/или ротовой полости - 89,1%, изменения периферических отделов конечностей - 78,2%, диффузная и полиморфная сыпь - 95,4%, шейная лимфаденопатия - 78%.

В таблице 2 представлены лабораторные показатели наблюдавшихся пациентов с БК в остром периоде заболевания.

Таблица 2. – Лабораторные показатели пациентов с БК в остром периоде заболевания, Me [ИКР]

Показатель	Значение показателя
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	18,6 [16,13;43,3]
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	364 [291;516]
Уровень СРБ, г/л	0,06 [0,002;0,11]
СОЭ, мм/час	64 [41;110]
Уровень ферритина, нг/мл	158 [69,5;281,5]
Уровень D-димера, нг/мл	669 [428;1553]
Уровень IgM, мг/дл	173 [144,25;213,75]
Уровень IgG, мг/дл	1889 [1568;2352]
Уровень IgA, мг/дл	144 [114,75;203,75]
Уровень ВРІ, пк/мл	2 374,50 [1 404,75;2 652,0]
Уровень LBP, нг/мл	26,25 [20,52;34,3]
Уровень лейкоцитов в моче, клеток в п/зр	35 [8;250]
Уровень эритроцитов в моче, клеток в п/зр	22,5 [7;50]
Уровень белка в моче, г/л	0,70 [7,0;50,0]

Острый период БК сопровождается гематологическими (нейтрофильный лейкоцитоз – у 47% больных, тромбоцитоз – у 37,3%), биохимическими (повышение СРБ – 74,1%, ферритина – 52,2%, D-димера – 34,8%, прокальцитонина – 10,3%) признаками системного воспалительного ответа, гипериммуноглобулинемией классов М (47,9%), G (70,8%), А (64,6%). На основании корреляционного анализа были выявлены статистически значимые положительная сильная взаимосвязь между повышением уровня D-димера и количеством тромбоцитов ($R_s = 0,86$, $p=0,019$) у пациентов с БК при поступлении, положительная взаимосвязь между повышением общего количества лейкоцитов и ускорением СОЭ ($R_s = 0,521$, $p=0,039$) и положительная умеренная взаимосвязь между повышением уровня IgA и количеством тромбоцитов ($R_s = 0,560$, $p=0,046$). Изменения в анализах мочи в виде лейкоцитурии встречались в 24,7% случаев, микрогематурия – у 28,2%, протеинурия встречалась в 10,3% случаев БК.

В исследовании впервые определено повышение уровня ВРІ (2 194,04±1 015,65x10⁻³ пг/мл) и LBP (27,60±9,94 пг/мл) в остром периоде БК у пациентов разного возраста. По результатам МЛР были получены модели для расчета предсказания показателей ВРІ и LBP. Показатели ВРІ оказались на 100% специфичны и чувствительны в модели описываемого процесса, в то время как показатели LBP оказались специфичны на 95,2% и чувствительны на 100%. Показатели ВРІ и LBP имеют многофакторную линейную зависимость от ряда клинических, лабораторных, инструментальных показателей и методов терапии заболевания. Наиболее сильное влияние на показатель ВРІ оказывали следующие предикторы: наличие поражения глаз ($\beta=-47,082$), наличие лейкоцитоза при поступлении ($\beta=+45,705$), изменения стоп и кистей в виде отека ($\beta=+37,521$), наличие васкулита периферических артерий ($\beta=-35,272$) и сыпь ($\beta=+33,215$). Точность модели по данному методу оценки бинарных показателей (receiver operating characteristic curve ROC AUC) составила 54,2% [95% ДИ 29,2%; 79,1%]. Наиболее сильное влияние на показатель LBP оказывали предикторы: тромбоцитоз при поступлении ($\beta=-42,816$), васкулит периферических артерий ($\beta=+42,530$), поражение слизистой оболочки полости рта ($\beta=+39,262$) и применение этанерцепта у пациентов ($\beta=-32,541$). Точность модели по методу ROC AUC составила 69,6% [95% ДИ 50,3%; 88,8%].

Наиболее частыми кардиоваскулярными изменениями у пациентов в остром периоде БК являлись наличие перикардального выпота (у 12,2% пациентов), формирование малых аневризм КА (у 10,9%), реже отмечались коронарит (6,3%), формирование гигантских (у 2,3%) и средних (у 3,4%) аневризм коронарных и периферических артерий (у 1,7%). Стойкие аневризмы КА сформировались у 37% больных с транзиторными аневризмами. Поражение органов брюшной полости в остром периоде БК характеризуются гепатоспленомегалией (87,8%), мезаденизмом (36,7%), наличием свободной жидкости в брюшной полости (6,1%).

На третьем этапе исследования при изучении частоты встречаемости полной и неполной форм БК было установлено, что пациенты с полной формой БК встречаются почти в четыре раза чаще, по сравнению с пациентами с неполной формой БК (78,2% и 21,8% соответственно). Статистически значимо ($p<0,0001$) чаще в группе пациентов с полной формой БК по сравнению с группой пациентов с неполной формой БК встречались лимфаденопатия (86,7% и 45%), поражение слизистой оболочки

полости рта (97% и 61%), глаз (98,5% и 66%), отек кистей и стоп (90,4% и 34%). Пациенты с неполной формой БК госпитализировались позднее, по сравнению с пациентами с полной формой заболевания ($8,92 \pm 6,42$ и $6,15 \pm 3,02$ дня соответственно, $p \leq 0,05$), что вероятно обусловлено трудностями в ее диагностики ввиду наличия не всех клинических критериев заболевания в дебюте. Другими особенностями неполной формы БК по сравнению с полной были более частая гиподиагностика на догоспитальном этапе (97% и 82%; $p < 0,05$) и гипериммуноглобулинемия А (88,2%; 56,6%; $p < 0,05$). По результатам обследований у пациентов с полной и неполной формами БК были выявлены статистически значимые различия в частоте формирования перикардального выпота (1,4% и 8% соответственно, $p = 0,0237$). Явления мезаденита встречались статистически значимо чаще у пациентов с полной формой БК по сравнению с неполной (52% и 14%, $p = 0,0180$).

На четвертом этапе исследования был изучен ответ пациентов с БК на введение ИГВВ. После первого введения ИГВВ из расчета 2 г/кг в течение 48-72 ч. была проведена оценка эффективности терапии и соответствующее разделение пациентов на две подгруппы: подгруппа пациентов с БК, которым потребовалось однократное введение ИГВВ (подгруппа 1S) и подгруппа пациентов с БК, которой потребовалось повторное введение ИГВВ (подгруппа 1R). Из 174 пациентов с БК у 43 пациентов сохранялась лихорадка в течение 24 ч. после введения ИГВВ, у 27 пациентов лихорадка сохранялась через 48 ч. после введения ИГВВ, и только у 16 (9,8%) пациентов лихорадка сохранялась через 72 ч ($p = 0,0155$), что потребовало повторного введения ИГВВ. Данные пациенты в соответствии с критериями АНА 2004 г. были расценены как резистентная форма БК.

По данным проведенного исследования, клинические особенности пациентов с резистентной формой БК, по сравнению с пациентами, ответившими на 1-е введение ИГВВ, заключаются в более частой встречаемости шелушения дистальных фаланг пальцев в дебюте заболевания (83,3% против 32,4%, $p = 0,0005$), суставного синдрома (33% против 6%, $p = 0,0008$), гипериммуноглобулинемии М (100% против 34,8%, $p = 0,0028$), формирования гигантских аневризм КА (18,7% против 0,68%, $p = 0,0177$) и аневризм периферических артерий (12,5% против 0,68%, $p = 0,0077$). В то же время, пациенты с резистентной полной формой БК, по сравнению с однократным введением ИГВВ, характеризуются статистически значимо более редкой регистрацией

тромбоцитоза (8,3% против 41,9%, $p=0,0262$) при поступлении и более частой гипериммуноглобулинемией М (60% против 35,7%, $p=0,0071$).

При полной форме БК статистически значимо чаще встречалось поражение слизистой оболочки полости рта у пациентов, получивших ИГВВ однократно по сравнению с получившими препарат повторно (98,4% и 83% соответственно, $p=0,0032$). При неполной форме БК статистически значимо чаще встречался суставной синдром в дебюте заболевания в группе пациентов, получивших ИГВВ дважды, по сравнению с однократным введением (50% и 9% соответственно, $p=0,005$).

Все пациенты с резистентной формой БК были разделены на две группы: пациенты, получавшие терапию ИГВВ дважды и пациенты, получавшие терапию ИГВВ дважды в сочетании с этанерцептом. Всего было проанализировано 16 пациентов с резистентной формой БК, из них 5 пациентов получили две инфузии ИГВВ в сочетании с этанерцептом. Пациенты с резистентной формой БК, получившие дважды ИГВВ в сочетании с этанерцептом, по нашим данным, характеризуются более редким поражением глаз в дебюте заболевания (60% против 100%, $p=0,0156$), более частыми тромбоцитозом при поступлении (100% против 9%, $p=0,0009$), протенурией (100% против 28,6%, $p=0,0384$), коранариитом (100% против 0%, $p=0,0027$), но при этом у этой группы не формируются малые аневризмы КА (0% против 45%, $p=0,0082$).

На пятом этапе исследования был проведен клинико-фармакологический анализ стоимости терапии БК. Анализ проводился отдельно для каждой возрастной категории пациентов с разделением на пациентов с однократным введением ИГВВ и повторным введением ИГВВ, а также применением этанерцепта. Масса тела пациентов определялась по центильным таблицам в соответствии с возрастом по 50 центиллю. Расчет проведен из стоимости одного флакона ИГВВ раствора для инфузии 100 мг/мл 25 мл в 10166 руб., стоимость этанерцепта лиофилизата для подкожного введения 10 мг/мл №4 составила 13432 руб. Стоимость одного койко-дня проводилась из расчета тарифов фонда обязательного медицинского страхования и составила за законченный случай, включающий лечение на 11 койко-дней, 52472 руб. Учитывая стоимость законченного случая и количество койко-дней, стоимость одного койко-дня составила 4770 руб. Минимальная стоимость лекарственной терапии пациентов, получивших ИГВВ однократно, составляет 40664 руб. для детей в возрасте 2 месяцев жизни и среднего веса 5,1 кг, а максимальная стоимость лечения пациентов 5 лет для данной

категории пациентов составила 152490 руб. Средняя стоимость лечения для данной группы пациента на одного пациента составила 97465 руб. В то время как минимальная стоимость лекарственной терапии резистентной формы БК, получивших ИГВВ дважды, для пациентов 2-х месяцев жизни и среднего веса 5,1 кг составила 81328 руб, максимальная стоимость фармакотерапии для данной группы детей составила 304980 руб. Средняя стоимость терапии пациента данной группы, пролеченного в МДГКБ, составила 192354 руб. Фармакоэкономические затраты на пациентов с резистентной формой БК при применении этанерцепта составили от 94760 руб. до 318812 руб., тогда как средняя стоимость затрат в МДГКБ составила всего 164255 руб. Таким образом, в настоящее время, учитывая анализ затрат на лечение пациентов резистентной формы БК, с фармако-экономической точки зрения возможно рекомендовать применение этанерцепта без введения второй дозы ИГВВ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Расширение выборки пациентов с БК и ОРЛ с изучением характеристик данных заболеваний.
2. Поиск и изучение других лабораторных маркеров воспаления, позволяющих оптимизировать раннюю диагностику БК.
3. Изучение взаимосвязи новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и болезни Кавасаки с точки зрения эпидемиологии, лабораторно-инструментальных характеристик и последствий.
4. Разработка и оценка эффективности внедрения комплекса мероприятий по снижению гиподиагностики БК и ОРЛ.

ВЫВОДЫ

1. В современных условиях болезнь Кавасаки чаще поражает мальчиков (64%) раннего возраста ($25,91 \pm 22,83$ месяцев) в весенне-летний и осенний периоды, сопровождаясь формированием стойких аневризм коронарных артерий в 6,3% случаев, летальными исходами в 1,7% случаев.

2. В структуре госпитализированных пациентов многопрофильного стационара мегаполиса в 2012 - 2018 гг. болезнь Кавасаки и острая ревматическая лихорадка составляет 0,018-0,032% и 0,001-0,006% соответственно, с тенденцией к росту, при

этом гиподиагностика болезни Kawasaki на догоспитальном этапе составляет 86%, острой ревматической лихорадки 92%.

3. Частота основных критериев болезни Kawasaki колеблется от 33,9% (шелушение дистальных фаланг пальцев рук и ног) до 100% (фебрильная лихорадка). Острый период болезни Kawasaki сопровождается гематологическими (нейтрофильный лейкоцитоз – у 47% больных, тромбоцитоз – у 37,3%), биохимическими (повышение СРБ – 74,1%, ферритина – 52,2%, D-димера – 34,8%, прокальцитонина – 10,3%) признаками системного воспалительного ответа, гипериммуноглобулинемией классов М (47,9%), G (70,8%), А (64,6%), повышением уровня бактерицидного белка, повышающего проницаемость ВРІ ($2\,194,04 \pm 1\,015,65 \times 10^{-3}$ пг/мл), липополисахарид-связывающего белка LBP ($27,60 \pm 9,94$ пг/мл), мочевым синдромом (лейкоцитурия – 24,7%, эритроцитурия – 28,2%, протеинурия – 10,3% больных). Поражение органов брюшной полости в остром периоде болезни Kawasaki характеризуются гепатоспленомегалией (87,8%), мезаденитом (36,7%), наличием свободной жидкости в брюшной полости (6,1%). Показатели ВРІ и LBP имеют многофакторную линейную зависимость от ряда клинических, лабораторных, инструментальных показателей и методов терапии заболевания.

4. Поражения сердечно-сосудистой системы у больных в остром периоде болезни Kawasaki по данным эхокардиографии, УЗИ и КТ характеризуются коронаритом (7,5%), формированием малых (10,9%), средних (3,4%) и гигантских (2,9%) аневризм коронарных артерий, перикардальным выпотом (12%), аневризмами периферических артерий (1,7%), при этом стойкие аневризмы коронарных артерий сформировались у 37% больных с транзиторными аневризмами.

5. У 21,8% больных с болезнью Kawasaki развивается неполная форма заболевания, пациенты с которой по сравнению с полной формой БК статистически значимо чаще характеризуются более поздней госпитализацией ($6,15 \pm 3,02$ и $8,92 \pm 6,42$ дня, $p \leq 0,05$) от начала заболевания, более частой гиподиагностикой на догоспитальном этапе (97% и 82%; $p < 0,05$) и гипериммуноглобулинемией А (88,2%; 56,6%; $p < 0,05$).

6. Частота резистентной формы болезни Kawasaki составляет 9,8%. Резистентная форма болезни Kawasaki по сравнению с пациентами, ответившими на 1-е введение ИГВВ, характеризуется статистически значимо более частым шелушением дистальных

фаланг пальцев в дебюте заболевания (83,3% против 32,4%, $p=0,0005$), суставным синдромом (33,3% против 5,7%, $p=0,0008$), гипериммуноглобулинемией М (100% против 34,8%, $p=0,0028$), формированием гигантских аневризм коронарных артерий (18,7% против 0,68%, $p=0,0177$) и аневризмами периферических артерий (12,5% против 0,68%, $p=0,0077$). Пациенты с резистентной полной формой болезни Kawasaki, по сравнению с однократным введением ИГВВ, характеризуются статистически значимо более редкой регистрацией тромбоцитоза (8,3% против 41,9%, $p=0,0262$) при поступлении и более частой гипериммуноглобулинемией М (60% против 35,7%, $p=0,0071$).

7. Пациенты с резистентной формой болезни Kawasaki, получившие дважды ИГВВ в сочетании с этанерцептом, характеризуются более редким поражением глаз в дебюте заболевания (60% против 100%, $p=0,0156$), более частыми тромбоцитозом при поступлении (100% против 9%, $p=0,0009$), протенурией (100% против 28,6%, $p=0,0384$), коронаритом (100% против 0%, $p=0,0027$), но при этом у этой группы не формируются малые аневризмы коронарных артерий (0% против 45%, $p=0,0082$).

8. Средняя стоимость лечения пациентов с резистентной формой болезни Kawasaki, получивших этанерцепт выше (164255 руб.) по сравнению со стандартным лечением с использованием однократного введения ИГВВ (97465 руб.), но ниже по сравнению с двухкратным введением ИГВВ (192354 руб.).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью снижения частоты гиподиагностики болезни Kawasaki и острой ревматической лихорадки необходимо широкое информирование врачей-педиатров о диагностических критериях данных заболеваний, особенностях клинической манифестации болезни Kawasaki (полная, неполная), что должно осуществляться в рамках системы непрерывного медицинского образования.

2. Диагностическая программа у детей с болезнью Kawasaki должна включать общий клинический анализ крови, анализ мочи, эхокардиографию, биохимический анализ крови с определением уровня СРБ, иммуноглобулинов основных классов, прокальцитонина, ферритина, D-димера, при наличии показаний - УЗИ органов брюшной полости и суставов.

3. При проведении терапии болезни Kawasaki ИГВВ необходимо оценивать температурную реакцию, которая является критерием резистентной формы заболевания, отсутствие нормализации температуры тела в течение 72 ч. после однократного введения ИГВВ в дозе 2 г/кг требует повторного введения ИГВВ в прежней дозе, либо применения генно-инженерных биологических препаратов (этанерцепт), что может быть фармакоэкономически обоснованно.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Коровина О.А., Дроздова И.М., Глазырина А.А., Овсянников Д.Ю. Современные особенности ревматической хореи у детей. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. 2016. Т. 95. № 3. С. 15-22.

2. Торосян Г.Г., Жолобова Е.С., Глазырина А.А., Колтунов И.Е. Сложности диагностики системного ювенильного идиопатического артрита. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. 2016. Т. 95. № 5. С. 162-165.

3. Глазырина А.А., Торосян Г.Г., Выхристюк О.Ф., Колтунов И.Е., Петрайкина Е.Е. Инфаркт миокарда в подостром периоде болезни Kawasaki у ребенка с ожирением. // **Трудный пациент**. 2016. Т. 14. № 8-9. С. 25-28.

4. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Коровина О.А., Торосян Г.Г., Глазырина А.А., Жолобова Е.С., Колтунов И.Е. Острая ревматическая лихорадка vs. ювенильный идиопатический артрит: трудности диагностики у ребенка 5 лет. // **Трудный пациент**. 2016. Т. 14. № 8-9. С. 29-33.

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

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

7. **Глазырина А.А.**, Курбанова С.Х. Клинические и эпидемиологические особенности болезни Кавасаки. // Клинические и теоретические аспекты современной медицины Материалы III Всероссийской конференции с международным участием. 2018. С. 67.

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

9. **Glazyrina A.A.**, Kurbanova S.Kh., Kantemirova M.G., Ovsyannikov D.Yu. The treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children. // SCIENCE4HEALTH 2019. Клинические и теоретические аспекты современной медицины материалы X Международной научной конференции. Российский университет дружбы народов. 2019. С. 132.

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

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

12. Валиева С.И., **Глазырина А.А.**, Кулешов Н.Н., Дзис М.С., Курбанова С.Х., Сологуб А.С., Коробьянц Е.А., Юсупова В.Т. Возможна ли ремиссия при ювенильном идиопатическом артрите без применения генно-инженерных биологических препаратов? // **Современная ревматология.** 2019. Т. 13. № 3. С. 45-50.

13. Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Абрамов Д.С., **Глазырина А.А.**, Зверева Н.Н., Кантемирова М.Г., Кисляков А.Н., Константинова А.К., Коровина О.А., Курбанова С.Х., Петрайкина Е.Е., Ртищев А.Ю., Сайфуллин Р.Ф., Сологуб А.С., Харькин А.В., Шалатонин М.П., Шедеркина И.О., Юсупова В.Т. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией

(COVID-19). Учебное пособие под ред. Д.Ю.Овсянникова, Е.Е. Петряйкиной. Москва, РУДН, 2020 – 62 с.

14. Курбанова С.Х., Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., **Глазырина А.А.**, Коровина О.А., Лапшин А.А., Скобеев Д.А., Арчакова М.Б., Талалаев А.Г., Тенькова О.А., Овсянников Д.Ю., Валиева С.И., Петряйкина Е.Е. Клинико-морфологические сопоставления при болезни Кавасаки. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** 2020. Т. 99. № 1. С. 93-100.

15. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вашакмадзе Н.Д., Вершинина М.Г., Вишнева Е.А., **Глазырина А.А.**, Гордеева О.Б., Дьяконова Е.Ю., Жолобова Е.С., Заболотский Д.В., Зверева Н.Н., Зеленкова И.В., Иванов Д.О., Кайтукова Е.В., Каркашадзе Г.А., Коновалов И.В., Крючко Д.С., Куличенко Т.В., Курбанова С.Х., Левина Ю.Г., Лобзин Ю.В., Мазанкова Л.Н., Маргиева Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Петряйкина Е.Е., Петренко Ю.В., Петрова Н.В., Прометной Д.В., Пшениснов К.В., Ревуненков Г.В., Ртищев А.Ю., Русинова Д.С., Сайфуллин М.А., Сайфуллин Р.Ф., Селимзянова Л.Р., Таточенко В.К., Тепаев Р.Ф., Усков А.Н., Федосеенко М.В., Фисенко А.П., Харькин А.В., Эфендиева К.Е., Яковлев А.В. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. // **Педиатрическая фармакология.** 2020; 17 (3): 187–212.

16. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Курбанова С.Х., **Глазырина А.А.**, Коровина О.А., Рахалина А.А., Романова Ю.В., Ртищев А.Ю., Харькин А.В., Петряйкина Е.Е. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение. // **Педиатрическая фармакология.** 2020; 17 (3): 219–229.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСК	ацетилсалициловая кислота
БК	болезнь Kawasaki
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ДИ	доверительный интервал
ИГВВ	иммуноглобулины для внутривенного введения
ИКР	интерквартильный размах
КА	коронарные артерии
КТ	компьютерная томография
Me	медиана
МЛР	множественная логистическая регрессия
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ОРЛ	острая ревматическая лихорадка
п/зр	поля зрения
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХРБС	хроническая ревматическая болезнь сердца
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
АНА	American Heart Association – Американская кардиологическая ассоциация
ВРІ	Bactericidal permeability-increasing protein - бактерицидный белок, повышающий проницаемость
EULAR	European League against Rheumatism – Европейская лига по борьбе с ревматизмом
Ig	иммуноглобулин
LBP	lipopolysaccharide binding protein - липополисахарид-связывающий белок
PRES	Paediatric Rheumatology European Society – Педиатрическое ревматологическое европейское общество
ROC AUC	area under receiver operating characteristic curve - площадь под кривой рабочей характеристики