

Lek. Bartosz Siewert

Zastosowanie teorii zbiorów przybliżonych opartej na dominacji (DRSA) w diagnostyce różnicowej choroby Kawasaki

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych
w dyscyplinie medycyna**

Promotor: dr hab. n. med. Ewelina Gowin

Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej



Wydział Nauk o Zdrowiu

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Słowa kluczowe

choroba Kawasaki, mononukleozą zakaźną, Streptococcus pyogenes, hospitalizacja, diagnoza różnicowa, DRSA

Key words

Kawasaki disease, infectious mononucleosis, Streptococcus pyogenes, hospitalization, differential diagnosis, DRSA

SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów	8
1. Wstęp.....	9
1.1 Choroba Kawasaki	9
1.2 Mononukleozę zakaźną	15
1.3 Infekcja o etiologii <i>Streptococcus pyogenes</i>	17
2. Założenia i cele pracy.....	24
3. Pacjenci i metody	25
3.1 Charakterystyka badania oraz populacji.....	25
3.2 Narzędzia badawcze	26
3.2.1 Dane demograficzne wraz z danymi hospitalizacji.....	26
3.2.2 Badanie przedmiotowe	27
3.2.3 Badania dodatkowe	27
3.2.4 Dane dodatkowe	29
3.3 Analiza DRSA.....	29
3.4 Analiza statystyczna	30
3.4.1 Jedna grupa danych	30
3.4.2 Porównanie dwóch grup danych	30
3.4.3 Porównanie trzech grup danych	30
3.4.4 Dodatkowe informacje	31
4. Wyniki	32
4.1 Wyniki – cel główny	32
4.2 Wyniki – cele poboczne	37
4.2.1 Charakterystyka pacjentów z chorobą Kawasaki, mononukleozą zakaźną oraz infekcją <i>S. pyogenes</i> w populacji badanej.....	37

4.2.2 Charakterystyka wyników badań dodatkowych pacjentów z chorobą Kawasaki, mononukleozą zakaźną oraz infekcją <i>S. pyogenes</i> w populacji badanej.....	41
4.2.3 Szczegółowa charakterystyka pacjentów z Chorobą Kawasaki.....	46
5. Dyskusja	52
5.1 Dyskusja – cel główny	52
5.2 Dyskusja – cele poboczne	58
6. Wnioski	62
Streszczenie w języku polskim	63
Streszczenie w języku angielskim.....	64
Opinia Komisji Bioetycznej UMP	65
Piśmiennictwo	66

SPIS RYCIN I TABEL

Rycina 1: Algorytm diagnozowania niekompletnej (atypowej) postaci choroby Kawasaki	14
Rycina 2: Wartości predykcyjne (s) zebranych cech dla poszczególnych klas danych.....	32
Rycina 3: Średnia długość hospitalizacji dzieci w poszczególnych grupach badanych.	38
Rycina 4: Czas hospitalizacji (miesiąc przyjęcia do Szpitala) pacjentów w poszczególnych grupach badanych.....	39
Rycina 5: Rozkład wartości CRP (mg/l) w poszczególnych grupach badanych	43
Rycina 6: Rozkład wartości PCT (µg/l) w poszczególnych grupach badanych.	44
Rycina 7: Wyznaczenie punktu odcięcia CRP różnicującego mononukleozę zakaźną od infekcji <i>S. pyogenes</i>	45
Rycina 8: Wyznaczenie punktu odcięcia CRP różnicującego KD od infekcji <i>S. pyogenes</i>	45
Rycina 9: Wyznaczenie punktu odcięcia CRP różnicującego chorobę Kawasaki od mononukleozy zakaźnej.	46
Rycina 10: Struktura wieku pacjentów z chorobą Kawasaki	46
Rycina 11: Struktura płci pacjentów z chorobą Kawasaki.....	47
Tabela 1: Kryteria rozpoznania choroby Kawasaki	14
Tabela 2: Skala oceny prawdopodobieństwa zakażenia <i>S. pyogenes</i> według Centora/McIsaaca wraz z sugerowanym postępowaniem.....	20
Tabela 3: Porównanie objawów klinicznych choroby Kawasaki, mononukleozy zakaźnej i infekcji <i>S. pyogenes</i>	22
Tabela 4: Porównanie wyników badań dodatkowych w chorobie Kawasaki, mononukleozie zakaźnej i infekcji <i>S. pyogenes</i>	23
Tabela 5: Wartości referencyjne aktywności ALT oraz AST dla wieku	28
Tabela 6: Reguły decyzyjne rozpoznające KD wraz z liczbą wyników fałszywie ujemnych.	33
Tabela 7: Dane demograficzne oraz długość hospitalizacji w poszczególnych grupach badanych.	37
Tabela 8: Analiza badania przedmiotowego pacjentów w poszczególnych grupach badanych	40
Tabela 9: Wyniki badań dodatkowych pacjentów w poszczególnych grupach badanych.....	41

Tabela 10: Porównanie zmian typowych dla choroby Kawasaki wśród pacjentów z tętniakami oraz bez tętniaków tętnic wieńcowych.....	47
Tabela 11: Szczegółowa charakterystyka pacjentów z tętniakami tętnic wieńcowych.	49

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ALT – aminotransferaza alaninowa

anty-VCA – przeciwciała przeciwko antygenowi kapsydowemu (*anti-viral capsid antigen*)

anty-EA – przeciwciała przeciwko wczesnemu antygenowi (*anti-early antigen*)

anty-EBNA – przeciwciała przeciwko antygenom jądrowym (*anti-EBV nuclear antigen*)

AST – aminotransferaza asparaginianowa

CRP – białko C-reaktywne (*C-reactive protein*)

DRSA – teoria zbiorów przybliżonych opartej na dominacji (*Dominance-based Rough Set Approach*)

EBV – wirus Epsteina-Barr (*Epstein-Barr Virus*)

ELISA – test immunoenzymatyczny (*enzyme-linked immunosorbent assay*)

ICD-10 – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, edycja 10

KD – choroba Kawasaki (*Kawasaki Disease*)

OB – Odczyn Biernackiego

PCT – prokalcytonina

PIMS – Wieloukładowy Zespół Zapalny u Dzieci (*Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*)

SARS-Cov-2 - Koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego 2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

StrepTest – test wykrywający antygen *Streptococcus* grupy A w wymazie z gardła metodą immunologiczną

1. Wstęp

W codziennej praktyce klinicznej lekarze stają przed wieloma dylematami diagnostycznymi. Nadal, mimo rozwoju medycyny, w przypadku wielu jednostek chorobowych brak jest testów dających jednoznaczny wynik, a rozpoznanie stawia się w oparciu o objawy kliniczne i po wykluczeniu innych chorób. Jednym z takich przykładów jest diagnostyka różnicowa choroby Kawasaki, mononukleozy zakaźnej i infekcji o etiologii *Streptococcus pyogenes* (anginy, szkarlatyny). Postępowanie w każdej z tych jednostek jest zupełnie inne. Właściwe rozpoznanie i pilne wdrożenie leczenia, szczególnie w chorobie Kawasaki i zakażeniu paciorkowcowym pozwala zmniejszyć ryzyko trwałych powikłań [1].

1.1 Choroba Kawasaki

Choroba Kawasaki (*ang. Kawasaki Disease, KD*) jest samoograniczającą się chorobą zapalną naczyń małego i średniego kalibru, której czynnika etiologicznego jednoznacznie do tej pory nie zidentyfikowano [2]. KD dotyczy głównie dzieci do 5. roku życia. Niebezpiecznym dla życia pacjenta powikłaniem tej choroby jest tworzenie się tętniakowatych poszerzeń naczyń wieńcowych, które w konsekwencji mogą prowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego, nawet u najmłodszych pacjentów [3]. Rozpoznanie stawia się w oparciu o objawy kliniczne. Podstawowe leczenie polega na podaniu immunoglobulin i kwasu acetylosalicylowego.

Epidemiologia

Częstość występowania choroby Kawasaki znacząco różni się w zależności od regionu świata [4]. W Japonii, gdzie obserwuje się największą częstość występowania, wskaźnik ten wynosi 216,9/100 000 dzieci poniżej 5. roku życia (2007 - 2008), a w Korei Południowej 113,1/100 000 dzieci poniżej 5. roku życia (2006 - 2008). Dla porównania w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej częstość występowania choroby Kawasaki wynosi 20,8/100 000 dzieci poniżej 5. roku życia (2006), natomiast w Europie 5-8/100 000 dzieci poniżej 5. roku życia [5]. W Polsce najprawdopodobniej wskaźnik ten jest niższy, jednak nie prowadzi się statystyki epidemiologicznej w tej dziedzinie. Chłopcy chorują od półtora do dwóch razy częściej niż

dziewczynki. W ujęciu globalnym najczęściej zachorowań na chorobę Kawasaki występuje w okresie zimowym [6].

Rys historyczny

Początki opisywania, diagnozowania, a dopiero później leczenia choroby, jaką aktualnie znamy pod nazwą choroby Kawasaki, rozpoczęły się od prezentowania nielicznych przypadków w latach 50. XX wieku w Japonii [7-10]. Były to pojedyncze prace, które nie prowadziły do jednego wniosku. Po latach okazało się, że przebieg kliniczny dolegliwości prezentowanych przez pacjentów opisem odpowiada późniejszej chorobie Kawasaki. Obraz nabrał całokształtu dopiero w wyniku obserwacji konstelacji objawów przez T. Kawasaki w 1961 roku. Praktykując w szpitalnym oddziale pediatrycznym (Szpital Czerwonego Krzyża w Hiroo, Tokyo) opiekował się pacjentem, 4-letnim chłopcem, który prezentował nigdzie nieopisywane dotąd objawy. Były to: gorączka trwająca od 6 dni przed przyjęciem do szpitala, obustronne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych, wysypka na całym ciele, łuszczenie się naskórka, obustronne zapalenie spojówek, zmiany na śluzówkach jamy ustnej, żółtaczka, a w badaniach laboratoryjnych między innymi anemia hemolityczna. Włączył wówczas, aktualnie całkowicie nieakceptowane, leczenie w postaci poliantybiotykoterapii (penicylina, tetracyklina, erytromycyna, chloramfenikol), sterydów (prednizolon) oraz aspiryny. W wyniku takiego postępowania objawy ustąpiły, a chłopiec został wypisany z oddziału z rozpoznaniem *nieznanej choroby* [11]. Minął rok kiedy Kawasaki trafił na kolejnego pacjenta prezentującego podobne objawy kliniczne – wówczas zaczął podejrzewać odrębną chorobę. Początkowo opisywał ją jako *zespół niepłoniczy z łuszczeniem* (ang. *non-scarlet fever syndrome with desquamation*), a następnie jako *śluzówkowo-skórny zespół oczny* (ang. *mucocutaneous ocular syndrome, MCOS*). Jednak środowisko medyczne niechętnie przyjmowało tę informację, sądząc, że opisywana choroba stanowi jedynie nietypową postać zespołu Stevens-Johnsona, a nie nową chorobę. Sytuacji nie zmienił nawet fakt nagłej śmierci jednego z pacjentów Kawasaki chorującego na opisywany zespół. Podczas sekcji zwłok dziecka, przeprowadzonej przez N. Tanaka (Tokyo, 1965), uwidocznił zator tętnicy wieńcowej. Pomimo dowodu w postaci opisu sekcji zwłok dziecka odrzucono hipotezę wiążącą zmiany w tętnicy wieńcowej z prezentowanymi objawami. Mimo niechęci środowiska pediatrycznego po zebraniu serii pięćdziesięciu przypadków opublikowano je na łamach czasopisma alergologicznego (*Jpn J Allergy*) w 1967 roku [12]. Wywołało to olbrzymią

dyskusję, która zaowocowała kolejnymi publikacjami. Znaczącą z nich była praca T. Yamamoto, który również zbierał opisy przypadków (do momentu publikacji w 1968 roku dwudziestu trzech pacjentów) odpowiadające przebiegiem choroby Kawasaki i wysunął podejrzenie powiązania ich ze zmianami w układzie sercowo-naczyniowym [13]. Najprawdopodobniej jest on również pierwszą osobą, która rozpoznała chorobę Kawasaki poza Japonią w roku 1963 podczas wizyty w szpitalu New York Cornell. Mimo takich informacji nie obserwowano postępu naukowego dotyczącego choroby Kawasaki. Dopiero w 1970 roku przeprowadzono ogólnokrajową ankietę epidemiologiczną (I. Shigematsu, Narodowy Instytut Zdrowia, Japonia) odnośnie tej choroby. Ankietę, zawierającą kliniczne kryteria rozpoznania choroby Kawasaki (kryteria kliniczne), rozesłano do wszystkich szpitali japońskich posiadających oddział pediatryczny oraz liczących ponad 100 łóżek, co oznaczało objęcie badaniem 631 szpitali. Jako odpowiedź uzyskano ponad 3000 ankiet, co stanowiło podstawę bazy danych dla choroby Kawasaki. Za naciskiem Tanaki w ankiecie zamieszczono również pytania dotyczące powikłań sercowych. Okazało się, że powikłania te wydają się korelować z przebiegiem klinicznym choroby, co potwierdziło przypuszczenia Tanaki i Yamamoto. Po opublikowaniu wyników ankiety z przełomowym wnioskiem, Kawasaki w 1974 roku wydał pierwszą anglojęzyczną publikację prezentującą, podobnie jak przytoczona wyżej publikacja japońska, serię przypadków pacjentów cierpiących na chorobę Kawasaki [14]. W wyniku ukazania się tej publikacji zaczęto kontaktować się z Kawasaki oraz publikować serie przypadków z innych krajów, przede wszystkim Stanów Zjednoczonych. Dotyczyły one zarówno aspektu klinicznego [15], jak i patofizjologicznego (sekcje zwłok) [16].

Od przełomowego momentu przeprowadzenia ankiety epidemiologicznej w 1970 roku organizuje się ją w Japonii co 2 lata. Oznacza to powstanie największej bazy danych pacjentów, u których rozpoznano chorobę Kawasaki. Między innymi na podstawie tych wyników dowiedziano się o występowaniu epidemii choroby Kawasaki na terenie Japonii w latach 1979, 1982, 1986; wyznaczono wskaźnik zapadalności wynoszący 120-150/100 000 dzieci poniżej 5. roku życia oraz oszacowano około 1,5-krotnie częstsze występowanie choroby wśród chłopców w porównaniu do dziewczynek u dzieci poniżej 5. roku życia [11].

Należy jednak zaznaczyć, że nie tylko Japonia bada epidemiologię choroby Kawasaki. W Stanach Zjednoczonych w 1984 roku uruchomiono bazę danych zbierającą dane pacjentów

chorujących na chorobę Kawasaki. Działa ona przy Centrum Zapobiegania i Kontroli Zakażeń (ang. *Center for Disease Control and Prevention*). Na podstawie zgromadzonych tam danych oszacowano wskaźnik zapadalności oraz zaobserwowano różnice rasowe występowania choroby z przewagą rasy azjatyckiej. Co więcej, wyróżnia się grupę japońskich Amerykanów (ang. *Japanese Americans*) zamieszkujących Hawaje, wśród których wskaźniki zapadalności wśród dzieci poniżej 5. roku życia dorównują wskaźnikom japońskim [17, 18]. Może to dowodzić tła genetycznego choroby.

Pomimo takiej ilości informacji, nadal nie udało się uzyskać odpowiedzi na pytanie odnośnie czynnika etiologicznego choroby Kawasaki. Tło infekcyjne podejrzewane jest ze względu na szereg czynników, między innymi: wzrost częstości zachorowań w okresie zimowym, pojawianie się epidemii, największa częstość zachorowań wśród dzieci < 5. roku życia z rzadkimi przypadkami choroby wśród najmłodszych dzieci (< 3. miesiąca życia: przypuszczalny czynnik ochronny przeciwiał przekazywanych przez łożysko), przebieg kliniczny podobny do chorób infekcyjnych. Jednoznacznie jednak nie zidentyfikowano żadnego patogenu.

Rodó i wsp. na podstawie analizy przypadków japońskich z lat 1970 do 2010 wysnuli podejrzenie o wpływie wiatru na występowanie choroby Kawasaki. Pojawiający się sezonowo wiatr *Yellow sand* wieje z Azji Środkowej, znad obszarów rolniczych północno-wschodnich Chin, na granicy z Rosją i Mongolią. Sięga do Japonii, przekracza Pacyfik i dociera do Hawajów i Ameryki Północnej. Za tą teorią przemawia fakt, że epidemie w latach 1979, 1982 i 1986 były związane z układem wiatrów, przypadki występowały jednocześnie, a epidemie w dwóch sąsiadujących miastach (Yokohamie i Tokio – 28 km odległości) występowały w tym samym czasie. Pozostawało pytanie co niesie ze sobą wiatr – w analizie powietrza wykryto obecność *Candida*, natomiast na poziomie ziemi nie znaleziono antygenów tego grzyba. Prawdopodobna jest również obecność produktów spalania oleju słonecznikowego, ściany grzybów (α - i β -mannan) lub metali ciężkich (kadmu, ołowiu czy rtęci).

Zmodyfikowano natomiast leczenie choroby Kawasaki. Znaczący wpływ na postępowanie miała publikacja, w której opisano zastosowanie dożylnego wlewu immunoglobulin u pacjentów z małopłytkowością samoistną [19]. Dwóch japońskich lekarzy (K. Furusho, S. Furukawa) niezależnie od siebie postanowiło zastosować tę terapię w leczeniu choroby Kawasaki. [20] Pionierska metoda, po licznych publikacjach badaczy japońskich oraz amerykańskich, znalazła uznanie i została wprowadzona na stałe do kanonu leczenia choroby Kawasaki [21, 22].

Spowodowało to między innymi spadek występowania częstości powikłań w postaci tętniaków tętnic wieńcowych z 20 do 3-5%, co odnotowano jako znamienny sukces. Obecnie trwają prace nad opracowywaniem nowych możliwości leczenia dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie immunoglobulinami.

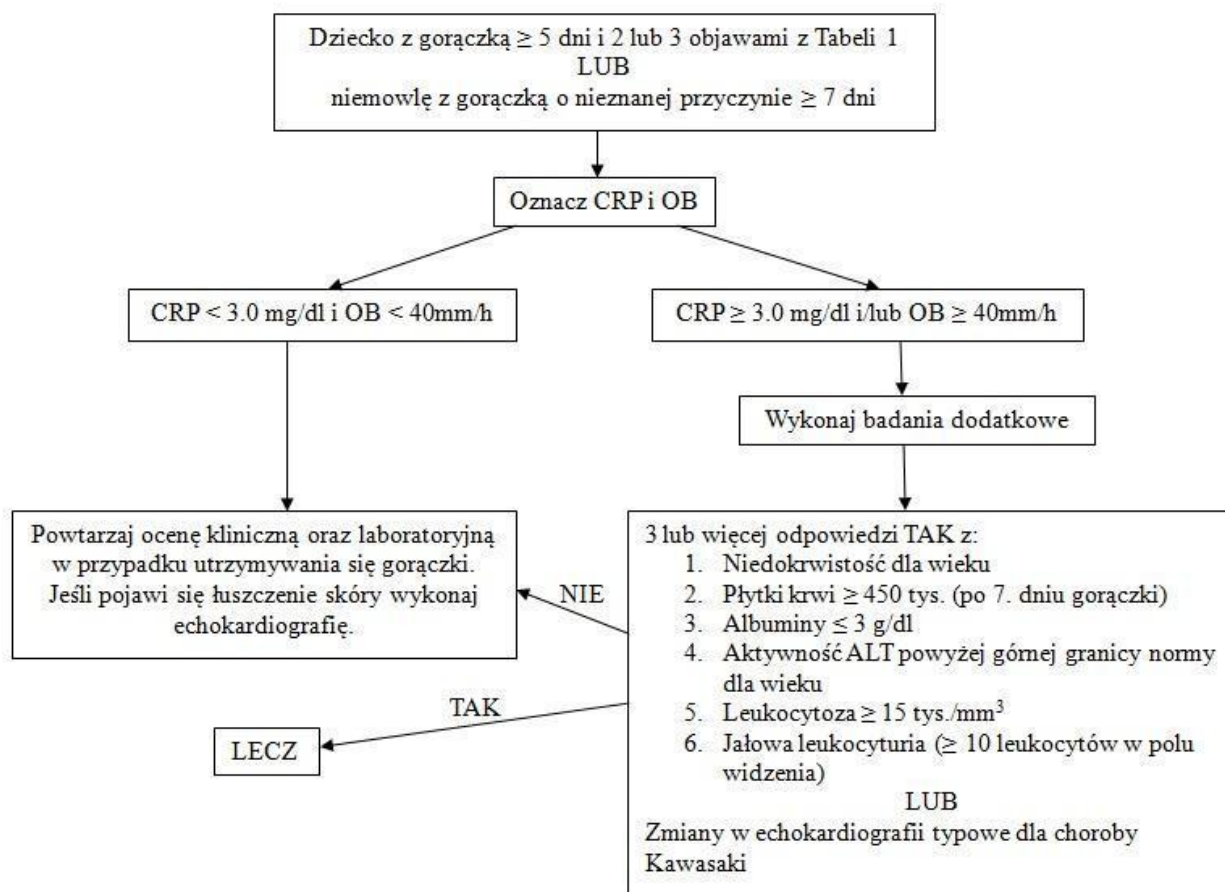
Pierwszy polski przypadek pacjenta z rozpoznaną chorobą Kawasaki został opublikowany w 1981 roku przez zespół M. Gietko na łamach *Pediiatrii Polskiej* [23]. Do 1996 roku opisano jedynie 4 przypadki pacjentów z chorobą Kawasaki w Polsce [24], co może świadczyć o niewielkim rozpowszechnieniu wiedzy na jej temat, a tym samym pomijaniu jej w diagnostyce różnicowej. W 2010 roku ukazał się artykuł, którego jednym z głównych celów było stworzenie ogólnopolskiej bazy danych pacjentów z chorobą Kawasaki. Udało się uzyskać informacje z wybranych oddziałów kardiologicznych dla dzieci i zebrać 120 przypadków [25]. Wiadomo jednak, że są to informacje niepełne, ponieważ dane te nie obejmują swoim zasięgiem wszystkich oddziałów kardiologicznych dla dzieci, a ponadto pacjenci z rozpoznaniem choroby Kawasaki nie są leczeni wyłącznie na oddziałach wysokospecjalistycznych.

Kryteria kliniczne

W oparciu o wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA) kryteria rozpoznania choroby Kawasaki w klasycznym jej przebiegu zebrane zostały w tabeli 1 [26]. Podstawą rozpoznania jest gorączka trwająca powyżej 5 dni. Istnieje jednak niekompletna (atypowa) postać choroby Kawasaki, w której niespełnione są wszystkie wymienione w tabeli 1 kryteria. Podstawą rozpoznania również jest czas trwania gorączki powyżej 5 dni, jednak postępowanie diagnostyczne jest odmienne i nie opiera się jedynie na objawach klinicznych (Rycina 1).

Tabela 1: Kryteria rozpoznania choroby Kawasaki, na podstawie [26]

Gorączka trwająca > 5 dni oraz 4 lub 5 spośród:	zmiany na kończynach (rumień i/lub obrzęk dłoni i stóp, płatowe łuszczenie naskórka)
	polimorficzna wysypka niepęcherzykowa zlokalizowana głównie na tułowiu
	nieropne obustronne zapalenie spojówek
	zmiany na wargach i w jamie ustnej: przekrwienie błon śluzowych jamy ustnej i gardła
	powiększenie węzłów chłonnych szyjnych



Rycina 1: Algorytm diagnozowania niekompletnej (atypowej) postaci choroby Kawasaki, opracowano i zmodyfikowano na podstawie [26]

Zmiany w echokardiografii uważane są za typowe (dla warunków algorytmu zamieszczonego na rycinie 1), jeśli spełnione jest minimum jedno z następujących założeń:

1. Z-score gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej lub prawej tętnicy wieńcowej jest większy od 2,5
2. obserwuje się tętniaka tętnicy wieńcowej
3. istnieją ≥ 3 inne cechy, takie jak:
 - a. dysfunkcja lewej komory serca
 - b. niedomykalność mitralna
 - c. płyn w osierdziu
 - d. Z-score gałęzi międzykomorowej przedniej lewej tętnicy wieńcowej lub prawej tętnicy wieńcowej zawiera się w przedziale od 2 do 2,5

Leczenie

Nie ustalono dotąd uniwersalnego, powszechnie obowiązującego schematu leczenia. Celem leczenia choroby Kawasaki jest zapobiegnięcie tworzenia tętniaków tętnic wieńcowych, a tym samym powikłań zakrzepowo-zatorowych. Podstawą leczenia jest podawanie immunoglobulin oraz kwasu acetylosalicylowego. Natomiast w związku z patogenezą zespołu w leczeniu proponowane są również glikokortykosterydy, infliksimab, etanercept, cyklosporyna, anakinra, oraz cyklofosamid. Leczenie to stosuje się przede wszystkim u pacjentów z chorobą Kawasaki oporną na podawane immunoglobuliny. [26]

1.2 Mononukleozą zakaźną

Mononukleozą zakaźną jest chorobą wirusową wywołaną w większości przypadków przez EBV (ang. Epstein-Barr Virus, *Human herpesvirus 4*) należącym do rodziny *Herpesviridae*. Ludzie stanowią jedyny rezerwuuar tego wirusa, tym samym chora lub zdrowa osoba (zdrowe osoby, po zakażeniu EBV, okresowo wydalają go przez całe życie) stanowi źródło zakażenia – przede wszystkim przez bezpośredni kontakt ze śliną lub zanieczyszczone nią przedmioty. Okres wylęgania EBV jest długi i wynosi od 30 do 50 dni. [27]

Epidemiologia

EBV jest wirusem powszechnie występującym w populacji - szacuje się, że 95% dorosłych na świecie jest seropozytywnych. Grupa, w której odnotowuje się najwyższą zapadalność mononukleozy zakaźnej to osoby w wieku od 15 do 24 lat. Klasycznie w pełni objawowa infekcja występuje najczęściej u nastolatków. [28]

Rys historyczny

Nazwa choroby (mononukleozą zakaźną) została po raz pierwszy użyta w latach dwudziestych XX wieku, kiedy to opisano grupę studentów z podobnymi objawami klinicznymi (zapalenie gardła) i wynikami laboratoryjnymi (limfocytoza i atypowe komórki jednojądrzaste w rozmazie krwi obwodowej) [29]. Sam wirus EBV został odkryty w 1964 roku przez Michaela Epsteina i Yvonne Barr [30]

Kryteria kliniczne

Objawy mononukleozy pojawiają się stopniowo. Początkowo występują objawy grypopodobne (osłabienie, apatia, gorączka lub stan podgorączkowy). Po 1-2 tygodniach dołączają się do nich zapalenie gardła (z wybroczynami na podniebieniu) i migdałków podniebiennych. Gorączka do 40°C typowo trwa do 1-2 tygodni choć może przedłużać się nawet do 5 tygodni. Dodatkowo obserwuje się objaw Glanzmana, czyli charakterystyczny obrzęk powiek, nasady nosa i łuków brwiowych. Kolejnym z elementów jest limfadenopatia szyjna (szyja Nerona). U dzieci najczęściej występuje symetryczne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych tylnych, przednich oraz węzłów chłonnych podżuchwowych. U 50% chorych występuje splenomegalia, a u 10-15% hepatomegalia. W przypadku wystąpienia zmian skórnych (5%) obserwuje się najczęściej drobnoplamistą lub drobnogrudkową wysypkę, ale pojawić się może również rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, zespół Gianotti-Crosti, a nawet zespół Stevensa-Johnsona. Z innych objawów, które wystąpić mogą w przebiegu mononukleozy zakaźnej wymienić należy ból głowy, męczliwość, a w niektórych przypadkach utrzymujący się zespół przewlekłego zmęczenia. [27]

Wyżej wymienione objawy kliniczne mogą przybliżyć rozpoznanie mononukleozy zakaźnej, jednak ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania jest wynik badania serologicznego przeciwko czynnikowi etiologicznemu – najczęściej EBV. Dodatkowo pomocniczo wykonuje się szereg

badan podstawowych obserwując u 98% pacjentów leukocytozę z przewagą limfocytów, w tym limfocyty atypowe w rozmazie. W przypadku zapalenia wątroby występuje zwiększona aktywność aminotransferaz asparaginianowej i alaninowej (z przewagą drugiej z nich).

W diagnostyce serologicznej wykonuje się aktualnie badanie swoistych przeciwciał przeciwko EBV metodą ELISA. Wcześniej używana metoda nieswoista (odczyn Paula, Bunnella i Davidsohna) u młodszych dzieci (poniżej 12. roku życia) dawała często wyniki fałszywie negatywne, więc konieczne było poszerzenie diagnostyki o badania swoiste. Aktualnie skraca się tę drogę i wykonuje badanie swoiste przeciwciał przeciwko antygenowi kapsydowemu (anty-VCA, *anti-viral capsid antigen*) w klasie IgM, które pojawiają się najwcześniej (w ciągu kilku dni od zakażenia). Pomocne mogą być przeciwciała przeciwko wczesnemu antygenowi (anty-EA, *anti-early antigen*), które również pojawiają się w momencie ostrej fazy zakażenia. W przypadku trudności diagnostycznych posłużyć się można ostatecznie oznaczeniem stężenia przeciwciał przeciwko antygenom jądrowym (anty-EBNA, *anti-EBV nuclear antigen*), które obecne są po 3-6 tygodniach od momentu ostrej fazy zakażenia, ale utrzymują się przez całe życie, tym samym świadczą o przeżytym zakażeniu. Jednak w codziennej diagnostyce wykorzystuje się badanie stężenia przeciwciał anty-VCA w klasie IgM. [28, 31]

Leczenie

Leczenie mononukleozy zakaźnej jest leczeniem objawowym. Podawane są leki przeciwgorączkowe, przeciwbólowe i przeciwzapalne. Ważne jest postępowanie dodatkowe: prawidłowe nawodnienie, odpoczynek i dobre odżywianie. Wszystkie osoby uprawiające sport powinny unikać sportu we wczesnym okresie choroby (około trzech tygodni) ze względu na utrzymującą się, u około 50% pacjentów, splenomegalię i związanym z nią ryzykiem pęknięcia śledziony. [32]

1.3 Infekcja o etiologii *Streptococcus pyogenes*

Infekcje o etiologii *S. pyogenes* dotyczące górnych dróg oddechowych to przede wszystkim ostre zapalenie gardła i migdałków podniebiennych (angina) oraz szkarlatyna (płonica). Są to powszechne infekcje wśród dzieci w wieku szkolnym i przedszkolnym. *Streptococcus pyogenes* to bakteria barwiąca się dodatnio w metodzie Grama zaliczana do grupy paciorkowców beta-

hemolizujących. Zgodnie z podziałem według Lancefield należy do serogrupy A. Człowiek chory lub będący nosicielem stanowi źródło zakażenia [33]. Nosicielstwo zależne jest od wieku pacjenta - szacuje się, że jest ono największe u dzieci pomiędzy 3 a 15. rokiem życia (5-21%) [34]

Rys historyczny

Szkarlatyna została opisana po raz pierwszy przez Sydenhama w 1675 roku [35]. Jednak dopiero badania prowadzone na przełomie XIX i XX wieku przybliżyły naukowców do patogenyzy. Loeffler w 1887 roku stwierdził na podstawie wymazów z nosogardła, że czynnikiem etiologicznym szkarlatyny jest paciorkowiec, a Moser (1903) wykazał, że podanie choremu surowicy koni immunizowanych paciorkowcami łagodzi objawy choroby. W 1925 roku małżeństwo Dicków wykazało bezpośrednio, że to toksyna wytwarzana przez paciorkowce jest odpowiedzialna za powstawanie objawów szkarlatyny.

Przed wprowadzeniem antybiotykoterapii szkarlatyna była najczęstszą, ciężko przebiegającą chorobą wieku dziecięcego z licznymi powikłaniami, w tym zgonem - przed wybuchem II Wojny Światowej co czwarte dziecko w Polsce umierało w przebiegu szkarlatyny. [36].

Ostatnia epidemia szkarlatyny w Polsce miała miejsce w 1995 roku, kiedy to zapadalność wynosiła 68,6/100 000 osób. W 2018 roku wynosiła ona 48,9/100 000 osób z koniecznością hospitalizacji 1,6% pacjentów [37]

Epidemiologia

Wśród wszystkich czynników etiologicznych ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych bakterie stanowią 15% wśród dzieci w wieku szkolnym. Najczęstszą z nich jest zakażenie *S. pyogenes*. [38] Zakażenia te występują najczęściej zimą i wiosną. Okres inkubacji *S. pyogenes* mieści się w przedziale od 12 do 96 godzin. Okres zakaźności wynosi 7 dni od czasu ustąpienia objawów choroby, jednak w przypadku zastosowania odpowiedniego leczenia skraca się on do 24 godzin od podania pierwszej dawki skutecznego antybiotyku.

W przypadku szkarlatyny zgodnie z danymi PZH rejestruje się corocznie 16-18 tysięcy zachorowań, z obserwowaną tendencją rosnącą. Chorują, podobnie jak na anginę, dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym (4-6 rok życia). Na szkarlatynę chorować można trzykrotnie ze względu na trzy typy toksyny erytrogennej.

Kryteria kliniczne

W diagnostyce zapalenia gardła i migdałków podniebiennych o etiologii *S. pyogenes* podstawowymi narzędziami są badanie podmiotowe oraz przedmiotowe. Przypisuje się im punkty, które po zsumowaniu pozwalają na wdrożenie odpowiedniego postępowanie. W tym celu stosuje się dwie skale: Centora/McIsaaca oraz Walsha. [39-41] Ich istota polega na ułatwieniu zaplanowania dalszej diagnostyki (lub też odstąpienia od niej) oraz wskazaniu konieczności stosowania antybiotykoterapii (Tabela 2) [42]. W praktyce u dzieci zastosowanie ma jedynie pierwsza ze skal, z tego względu, że skala wg Walsha została opracowana i zwalidowana jedynie dla dorosłych.

Najczęstszymi objawami są silny ból gardła, wysoka gorączka, nudności, wymioty oraz ból brzucha, które wystąpiły nagle. W badaniu pacjenta stwierdza się cechy zapalenia gardła i migdałków podniebiennych z włóknikowatymi nalotami oraz wybroczynami na podniebieniu. Błony śluzowe jamy ustnej kolor określany w literaturze jako malinowy. Wyczuwalna jest również symetryczna limfadenopatia szyjna (najczęściej powiększone są węzły chłonne szyjne przednie).

Tabela 2: Skala oceny prawdopodobieństwa zakażenia *S. pyogenes* według Centora/McIsaaca wraz z sugerowanym postępowaniem, utworzono i zmodyfikowano na podstawie [39-42]

Oceniany parametr	Liczba punktów
Gorączka > 38°C	1
Brak kaszlu	1
Limfadenopatia szyjna przednia	1
Nalot włóknikowy i obrzęk migdałków podniebiennych	1
Wiek 3-14 lat	1
Wiek 15-44 lat	0
Wiek powyżej 45 lat	-1
Postępowanie w zależności od sumy punktów: 0 – 1: Nie wymaga działań 2 – 3: Badanie bakteriologiczne: wymaz lub szybki test, decyzja o leczeniu zależna od wyniku 4: Antybiotykoterapia. Rozważenie diagnostyki bakteriologicznej. Jeśli wykonano, a wynik okazał się ujemny uzasadnione jest odstawienie antybiotyku	

Jak pokazano w tabeli 2 liczba punktów wskazuje jedynie na prawdopodobieństwo etiologii *S. pyogenes*, natomiast nie potwierdza zakażenia tą bakterią. Podstawową metodą, która nadal pozostaje w kanonie diagnostycznym ostrego zapalenia gardła i migdałków podniebiennych jest posiew wymazu z gardła - czułość tego badania wynosi 90-95%. Minusem tej metody jest czas, ponieważ pierwsze odczytanie wyniku wykonuje się najwcześniej po 18 godzinach od posiania materiału na podłoże. Aktualnie dużo częściej ze względu na szybkość, ale też wygodę wykonuje się szybki test immunoenzymatyczny wykrywający antygen *S. pyogenes*.

Obecnie stosowane są testy o wysokiej swoistości jak i czułości tak więc pozwalają one na postawienie ostatecznego rozpoznania bez konieczności wykonywania posiewu. [43, 44]

Szkarlatyna charakteryzuje się podobnymi objawami klinicznymi. Stwierdzana jest gorączka, ból brzucha, wymioty, a w badaniu przedmiotowym zapalenie gardła i migdałków podniebiennych

charakterystyczne dla anginy (język początkowo obłożony nalotem w trakcie trwania choroby przybiera kolor malinowy) oraz limfadenopatię szyjną. Najczęściej w drugim dniu trwania choroby pojawia się drobnoplamista wysypka zlewająca się na tułowiu, w zgięciach łokciowych i podkolanowych (skóra ma wówczas wygląd uderzonej szczotką drucianą). Cechami charakterystycznymi są trójkąt Filatowa (niezajęta wysypką skóra wokół ust i nosa), a także linie Pastii (wybroczyny układające się linijnie wzdłuż naturalnych fałdów skórnych). Obserwuje się również łuszczenie skóry (szczególnie zauważalne na dłoniach i stopach), które pojawia się kilka dni po ustąpieniu wysypki.

Leczenie

W przypadku potwierdzonego zakażenia *S. pyogenes* podstawowym antybiotykiem w jest fenoksymetylopenicylina podawana doustnie. Jeśli u pacjenta występuje reakcja nadwrażliwości opóźnionej na penicyliny w leczeniu stosuje się cefalosporynę I generacji, natomiast przy nadwrażliwości natychmiastowej na penicyliny zastosować należy antybiotyk makrolidowy. Antybiotykoterapię prowadzi się przez 10 dni. [45]

Dodatkowo proponowane jest leczenie objawowe podobnie jak w przypadku mononukleozy zakaźnej: odpoczynek, prawidłowe nawodnienie, leki przeciwbólowe, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe oraz miejscowo działające leki łagodzące dolegliwości bólowe gardła.

Powyższa krótka charakterystyka chorób pokazuje jak niejednoznaczne może być postawienie diagnozy w początkowym etapie prezentowania przez pacjenta objawów takich jak zapalenie gardła z limfadenopatią szyjną i niejednoznacznymi zmianami skórnymi (tabela 3). Pomocne mogą okazać się badania dodatkowe, jednak żadne z nich nie charakteryzuje się 100% czułością (tabela 4).

Tabela 3: Porównanie objawów klinicznych choroby Kawasaki, mononukleozy zakaźnej i infekcji *S. pyogenes*.

Choroba/Cecha	Choroba Kawasaki	Mononukleozą zakaźną	Infekcja <i>S. pyogenes</i>
Czynnik etiologiczny	Nieznany	EBV (90%)	<i>S. pyogenes</i>
Zmiany na kończynach	rumień i/lub obrzęk dłoni i stóp płatowe łuszczenie naskórka	Nie występują	płatowe łuszczenie naskórka dłoni i stóp
Zmiany skórne	polimorficzna wysypka niepęcherzykowa zlokalizowana głównie na tułowieu możliwy charakter odropodobny lub płoniczopodobny	drobnoplamista lub drobnogrudkowa wysypka, w przypadku podania amoksycyliny charakter odropodobny	drobnoplamista wysypka zlewająca się na tułowieu, w zgięciach łokciowych i podkolanowych trójkąt Filatowa linie Pastii
Oczy	nieropne obustronne zapalenie spojówek	obrzęk powiek	-
Zmiany na błonach śluzowych	przekrwienie błon śluzowych jamy ustnej i gardła, język malinowy	przekrwienie błon śluzowych jamy ustnej i gardła	przekrwienie błon śluzowych jamy ustnej i gardła, język malinowy
Węzły chłonne	jednostronne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych	symetryczne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych	symetryczne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych

Tabela 3: Porównanie wyników badań dodatkowych w chorobie Kawasaki, mononukleozie zakaźnej i infekcji *S. pyogenes*

Choroba/Cecha	Choroba Kawasaki	Mononukleozą zakaźną	Infekcja <i>S. pyogenes</i>
Morfologia	Erytrocyty ↓ Leukocyty ↑ Płytki krwi ↑	Erytrocyty N Leukocyty ↑/N Płytki krwi ↓/N	Erytrocyty N Leukocyty ↑ Płytki krwi N
ALT	↑↑	↑↑	N
AST	↑	↑	N
CRP	↑↑	↑	↑↑
OB	↑↑	↑	↑↑
PCT	↑↑	N	↑↑
Badania swoiste	Brak	anty-VCA anty-EA anty-EBNA	StrepTest Wymaz z gardła

Mimo szerokiej, powszechnie dostępnej wiedzy i możliwości oraz mnogości badań diagnostycznych nadal to pacjent-dziecko ze swoimi dolegliwościami i niepokojem opiekunów stanowi wyzwanie, które trzeba podejmować każdego dnia.

2. Założenia i cele pracy

Cel główny

Głównym celem pracy było stworzenie reguł decyzyjnych (w rozumieniu grupy czynników) opartych na wynikach badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych, które pomocne będą w diagnostyce różnicowej choroby Kawasaki, mononukleozy zakaźnej oraz infekcji *S. pyogenes* wśród dzieci przy użyciu metody DRSA.

Cele poboczne

1. Ocena przydatności wybranych parametrów biochemicznych i hematologicznych do różnicowania między chorobą Kawasaki, mononukleozą zakaźną oraz infekcją *S. pyogenes*
2. Charakterystyka pacjentów z chorobą Kawasaki, mononukleozą zakaźną oraz infekcją *S. pyogenes* w populacji badanej.
3. Charakterystyka wyników badań dodatkowych pacjentów z chorobą Kawasaki, mononukleozą zakaźną oraz infekcją *S. pyogenes* w populacji badanej.
4. Odpowiedź na pytanie czy wyniki badań dodatkowych dzieci w populacji badanej z rozpoznaniem choroby Kawasaki różnią się od wyników badań dodatkowych w populacji azjatyckiej (dane literaturowe).

3. Pacjenci i metody

3.1 Charakterystyka badania oraz populacji

Dane zostały zebrane zarówno retrospektywnie jak i prospektywnie. Prospektywny charakter badania miał przede wszystkim na celu zebranie reprezentatywnej liczbowo populacji dzieci z chorobą Kawasaki. Z uwagi na szacowaną częstość występowania choroby w Polsce poniżej 1/100 000 dzieci do 5. roku życia co roku hospitalizowano w całym Szpitalu kilkunastu pacjentów. Zebranie populacji reprezentatywnej wymagało dłuższego czasu obserwacji aniżeli zebranie tożsamyh danych dzieci hospitalizowanych z powodu mononukleozy zakaźnej czy też infekcji *S. pyogenes*.

Wyszukiwanie opierało się na kodach ICD-10 rozpoznania końcowego:

M30.3 – Zespół śluzówkowo-skórno-węzłowy [Choroba Kawasaki]

A38 – Szkarlatyna

J02.0 – Paciorkowcowe zapalenie gardła.

B27.0 – Mononukleozę wywołaną przez wirusa opryszczki typ gamma

Mononukleozę wywołaną przez wirus Epstein-Barr

B27.9 – Mononukleozę zakaźną, nie określoną

W przypadku rozpoznań J02.0 oraz A38 pacjent został włączony do badania jeśli wykonany był szybki test w kierunku antygenu *S. pyogenes* z wynikiem dodatnim. Zgodnie z polskimi rekomendacjami w przypadku dodatniego testu o wysokiej czułości nie jest konieczne wykonywanie wymazu z gardła. Test wykonywany był przez lekarza przyjmującego dziecko na Oddział.

Wśród rozpoznań B27.0 oraz B27.9 kwalifikowani byli pacjenci, u których oznaczano stężenie przeciwciał anti-VCA w klasie IgM - w przypadku wyniku dodatniego u pacjenta stawiano rozpoznanie mononukleozy zakaźnej. Diagnostykę prowadzono w standaryzowanym laboratorium Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Poznaniu.

Czas i miejsce prowadzenia badania

Dane zbierano w okresie od 1. stycznia 2015 roku do 31. grudnia 2019 roku.

Miejszem prowadzenia badania był Specjalistyczny Zespół Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem, w skład którego wchodziły następujące Oddziały Pediatryczne: Oddział Dzieci Starszych, Oddział Dzieci Młodszych, Oddział Wewnętrzny-Hematologiczny oraz Oddział Obserwacyjno-Zakaźny. Dane zbierane były w całym Szpitalu, ponieważ dzieci z rozpoznaniem zapalenia gardła, zapalenia węzłów chłonnych lub gorączki przyjmowane były na różne, wyżej wymienione, Oddziały.

Dane pozyskiwano z systemu informatycznego AMMS (wersja 4.6.0.23201). Były one wyszukiwane za zgodą Dyrekcji oraz Inspektora do spraw danych osobowych.

Populacja badana

Do badania włączono dzieci obu płci do 5. roku życia w przypadku mononukleozy zakaźnej oraz infekcji *S. pyogenes*. Rozpatrując chorobę Kawasaki włączono wszystkie dzieci, u których postawiono takie rozpoznanie ostateczne, aby możliwe jak najbardziej rozszerzyć grupę badaną. Ograniczenie wiekowe miało dwa znaczenia. Pierwszym z nich była prosta eliminacja pacjentów nastoletnich z mononukleozą zakaźną. Dane epidemiologiczne wskazują, że choroba ta występuje najczęściej u dzieci starszych oraz młodych dorosłych. Drugim aspektem jest występowanie choroby Kawasaki przede wszystkim u dzieci poniżej 5. roku życia. W przypadku braku ograniczenia wiekowego (wyłączając KD) porównywanie tak niehomogennych wiekowo grup pacjentów nie wpisywałoby się w nadrzędny cel badania.

3.2 Narzędzia badawcze

3.2.1 Dane demograficzne wraz z danymi hospitalizacji

Z podstawowych informacji dotyczących pacjentów zebrano następujące dane:

- Inicjały
- Data urodzenia
- Data hospitalizacji
- Długość hospitalizacji
- Wiek
- Płeć

3.2.2 Badanie przedmiotowe

Z dokumentacji badania przedmiotowego zebrano ocenę:

- stanu ogólnego
- czasu trwania gorączki
- spojówek – nieropnego obustronnego zapalenia spojówek
- błon śluzowych jamy ustnej – przekrwienia błon śluzowych jamy ustnej i gardła
- dystalnych części kończyn – rumienia i/lub obrzęku dłoni i stóp, płatowego łuszczenia naskórka
- skóry – wysypki z opisem jej charakteru i lokalizacji
- węzłów chłonnych – powiększenia węzłów chłonnych szyjnych

3.2.3 Badania dodatkowe

Spośród badań dodatkowych zebrano wyniki tych, których wykonanie jest szeroko i łatwo dostępne, żeby możliwe jak najbardziej urealnić zastosowanie w praktyce potencjalnych wniosków. Były to:

- Erytrocyty
 - Norma
 - Niedokrwistość
- Leukocyty
 - Norma
 - Leukocytoza
 - Leukopenia
- Płytki krwi
 - Norma
 - Małopłytkowość
 - Nadpłytkowość
- Aminotransferaza alaninowa (ALT) – aktywność enzymu powyżej górnej granicy normy
- Aminotransferaza asparaginianowa – aktywność enzymu powyżej górnej granicy normy
- Jałowa leukocyturia – leukocyturia w badaniu ogólnym moczu przy ujemnym posiewie moczu

- OB – wartość liczbową
- CRP – stężenie wyrażone w wartości liczbowej
- Prokalcytonina – stężenie wyrażone w wartości liczbowej
- RTG klatki piersiowej – opis zmian rentgenogramu ocenianego przez zespół lekarzy radiologów SZOZ nad Matką i Dzieckiem – opis oraz metoda oceny zunifikowana

Wartości parametrów morfologii krwi żyłnej oraz aktywności enzymów ALT i AST jak i odchylenia w wynikach tych badań analizowano w zależności od normy określonej dla danej grupy wiekowej (Tabela 5). [46-48]

W przypadku morfologii krwi żyłnej opierano się na danych opublikowanych w *Pediatric reference intervals* – tabeli nie umieszczono ze względu na jej obszerność. [46]

Tabela 4: Wartości referencyjne aktywności ALT oraz AST dla wieku, opracowano na podstawie [47-48]

Wiek	ALT	AST
do 5. doby życia	<52	<110
do 6. mż.	<60	<84
7.–12. mż.	<57	<89
1.–12. rż.	<39	<52
13.–17. rż. dziewczęta	<23	<27
13.–17. rż. chłopcy	<26	<33
ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa		

3.2.4 Dane dodatkowe

W przypadku choroby Kawasaki dodatkowo zebrano dane dotyczące opisu elektrokardiografii, echokardiografii, typ oraz reakcji na zastosowane leczenie. Badania dotyczące układu krążenia były wykonywane przez zespół lekarzy kardiologów SZOZ nad Matką i Dzieckiem – opisy oraz metody oceny zunifikowane.

3.3 Analiza DRSA

Analiza DRSA (teoria zbiorów przybliżonych opartej na dominacji) została przeprowadzona we współpracy z Zespołem Profesora Romana Słowińskiego z Wydziału Informatyki Politechniki Poznańskiej.

Metoda DRSA jest rozszerzeniem teorii zbiorów przybliżonych [49-54] i służy do odszukania związków przyczynowo-skutkowych zawartych w danych. Analizę tę przeprowadzono przy użyciu biblioteki jRS i pakietu oprogramowania jMAF (dostęp: <http://www.cs.put.poznan.pl/jblaszczyński/Site/jRS.html>). Niektóre warunki zostały przekształcone w sposób umożliwiający odnalezienie globalnych i lokalnych związków monotonicznych między atrybutami warunku i decyzji. [55] Zastosowana transformacja była nieinwazyjna, czyli nie miała wpływu na odkryte powiązania pomiędzy danymi. Istotne natomiast były zestawy reguł decyzyjnych, które wygenerowano przy użyciu algorytmu VC-DOMLEM. [56] Zestawy reguł użyto następnie do stworzenia klasyfikatorów metody VC-bagging. [57, 58] Metodę tę oraz jej pochodne zastosowano w celu zwiększenia trafności wyników proponowanych przez algorytm VC-DOMLEM. [59] Oszacowanie trafności atrybutów w regułach przeprowadzane zostało zgodnie z założeniami opisanymi powyżej. [60] Wszystkie wyniki uzyskane w 10-krotnym teście z walidacją krzyżową powtórzono w teście 20-krotnie.

Trzy choroby zebrano w dwie klasy danych. Choroba Kawasaki stanowiła jedną z nich, natomiast druga zbierała w sobie mononukleozę zakaźną oraz infekcję *S. pyogenes*. Zadano pytanie dotyczące reguł umożliwiających rozpoznać KD.

3.4 Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu PQStat 1.8.0. (PQStatSoftware).

3.4.1 Jedna grupa danych

- Dla skali porządkowej w jednej grupie stosowano test rangowanych znaków Wilcozona
- Dla skali nominalnej w jednej grupie stosowano test χ^2 dobroci dopasowania

3.4.2 Porównanie dwóch grup danych

- Do porównania dwóch grup danych zebranych w skali nominalnej niepowiązanych ze sobą stosowano test χ^2
- Do porównania dwóch grup danych zebranych w skali interwałowej niepowiązanych ze sobą stosowano test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych lub poprawkę do tego testu (Cochrana-Coxa) po uprzednim sprawdzeniu rozkładu normalnego danych (test Shapiro-Wilka) oraz określeniu równości wariancji zmiennych w populacji (test Fishera-Snedecora)

3.4.3 Porównanie trzech grup danych

- Dla sprawdzenia czy rozkład zmiennej jest rozkładem normalnym używano testu Shapiro-Wilka
- Dla sprawdzenia czy wariancje zmiennych w populacji są równe dla skali interwałowej używano testu Levene'a
- Porównując grupy w skali interwałowej używano testu ANOVA dla zmiennych niepowiązanych (średni wiek pacjentów, średnia długość hospitalizacji)
- Dla porównania grup w skali nominalnej stosowano test χ^2
- Analiza Post-HOC, jeśli potrzebna, była przeprowadzona testem Fishera

3.4.4 Dodatkowe informacje

- W przypadku zmian zapalnych w RTG klatki piersiowej zastosowano skalę nominalną: 0 – brak zapalenia płuc, 1 – zapalenie płuc. Tym samym nie analizowano rozległości ani lokalizacji zmian zapalnych. Następnie stosowano metody opisane jak wyżej.
- Dla wartości OB (odczyn Biernackiego) niemożliwe było przeprowadzenie analizy statystycznej, ponieważ zbyt mała liczba pacjentów miała wykonane badanie – brak możliwości obliczenia równości wariancji zmiennych w badanej populacji.
- Dla wartości PCT oraz CRP obliczono istotność statyczną. Uzyskując $p < 0,05$ w następnym kroku sprawdzono czy możliwe jest określenie punktu odcięcia mogącego różnicować poszczególne choroby (jako jednostkowy czynnik w badanych populacjach) przy użyciu metody krzywej ROC. Stężenie PCT oraz CRP były zaklasyfikowane jako stymulanty w przypadku tego testu. Wówczas, kreśląc krzywe ROC, starano się znaleźć punkt zmiennej laboratoryjnej (CRP, PCT), której wartość najlepiej dzieliłaby badaną grupę na dwie podgrupy (w ten sposób różnicując poszczególne jednostki chorobowe). Punkty odcięcia zostały następnie opisane za pomocą czułości i swoistości.
- Poziom istotności ustalono na $p < 0,05$.

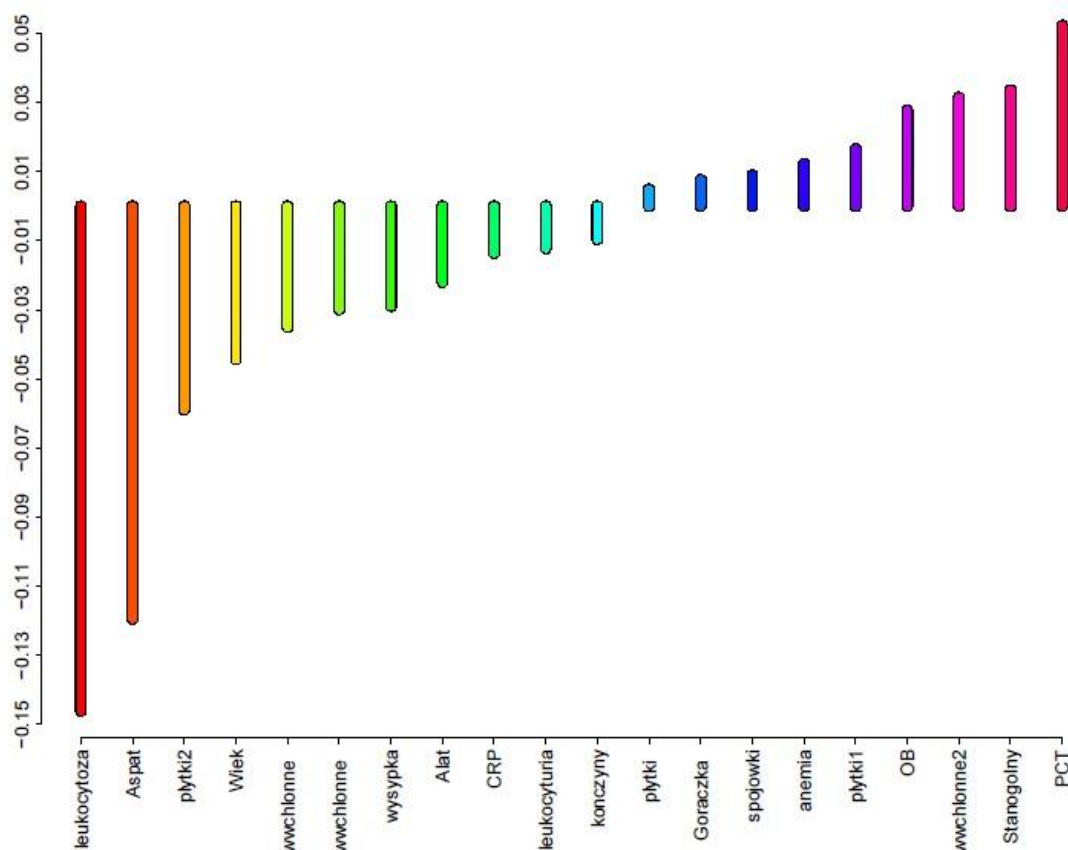
4. Wyniki

Analizą objęto 150 pacjentów z podziałem na trzy podgrupy zgodnie z powyższym opisem:

1. grupa dzieci chorujących na chorobę Kawasaki – 48 pacjentów
2. grupa dzieci chorujących na mononukleozę zakaźną – 49 pacjentów
3. grupa dzieci chorujących na infekcję wywołaną *S. pyogenes* – 53 pacjentów

4.1 Wyniki – cel główny

Najważniejsze czynniki predykcyjne służące do prawidłowej klasyfikacji przypadków według zadanych reguł decyzyjnych przedstawione są na rycinie 2. Ze względu na dużą liczbę pacjentów z mononukleozą zakaźną oraz infekcją *S. pyogenes* bez oznaczonego stężenia PCT, wskaźnik ten nie mógł zostać użyty do tworzenia reguł.



Rycina 2: Wartości predykcyjne (s) zebranych cech dla poszczególnych klas danych.

Reguły decyzyjne rozpoznające KD zebrano w tabeli 6 wraz z oznaczeniem liczby pacjentów, którzy zostali pominięci przez algorytm, a u których ostatecznie rozpoznano KD (w ocenie algorytmu dla wprowadzonych danych wynik negatywny – brak KD, w ocenie klinicznej pozytywny – KD obecna) – wyniki fałszywie ujemne.

Tabela 5: Reguły decyzyjne rozpoznające KD wraz z liczbą wyników fałszywie ujemnych.

Reguła decyzyjna	Liczba wyników fałszywie ujemnych
Spojówki i wysypka	3
Spojówki i wysypka i nadpłytkowość	2
Spojówki i wysypka i CRP ≥ 18.65 mg/l	2
Spojówki i jednostronne węzły chłonne	3
Spojówki i nadpłytkowość i CRP ≥ 18.65 mg/l	5
Spojówki i CRP ≥ 40.1 mg/l	0
Spojówki i CRP ≥ 30.9 mg/l	1
Spojówki i CRP ≥ 16.11 mg/l	7
Nadpłytkowość	1
Nadpłytkowość i OB ≥ 77 mm/h	0
Wiek ≤ 51 mies. i stan ogólny średni i spojówki	3
Niedokrwistość	8
Niedokrwistość i nadpłytkowość	5
Niedokrwistość i CRP ≥ 16.11 mg/l	3
Stan ogólny średni i wysypka	6
Stan ogólny średni i wysypka	3

i niepowiększone węzły chłonne	
Stan ogólny średni i wysypka i nadpłytkowość	3
Stan ogólny średni i spojówki	4
Stan ogólny średni i spojówki i wysypka	1
Stan ogólny średni i spojówki i nadpłytkowość	3
Stan ogólny średni i spojówki i CRP ≥ 18.65 mg/l	3
Stan ogólny średni i prawidłowa wartość płytek krwi	6
Stan ogólny średni i niedokrwistość	3
Stan ogólny średni i niedokrwistość i nadpłytkowość	2
Stan ogólny średni i gorączka ≥ 5 dni	1
Stan ogólny średni i gorączka ≥ 5 dni i wysypka	0
Stan ogólny średni i gorączka ≥ 5 dni i spojówki	0
Gorączka ≥ 5 dni i wysypka	6
Gorączka ≥ 5 dni i wysypka i nadpłytkowość	5
Gorączka ≥ 5 dni i wysypka i CRP ≥ 7.05 mg/l	0
Gorączka ≥ 5 dni i spojówki	3
Gorączka ≥ 5 dni i spojówki i nadpłytkowość	1
Gorączka ≥ 5 dni i spojówki i CRP ≥ 18.65 mg/l	1
Gorączka ≥ 5 dni i jednostronne węzły chłonne	5
Gorączka ≥ 5 dni i brak węzłów chłonnych i CRP ≥ 7.05 mg/l	7

Gorączka ≥ 5 dni i CRP ≥ 47.11 mg/l	2
Gorączka ≥ 5 dni i CRP ≥ 30.9 mg/l	3
Gorączka ≥ 5 dni i CRP ≥ 18.65 mg/l	6

Spojówki – nieropne obustronne zapalenie spojówek

Jednostronne węzły chłonne – jednostronne powiększenie węzłów chłonnych szyjnych

Brak węzłów chłonnych – wielkość węzłów chłonnych w normie

Reguły, które charakteryzują się najwyższą czułością (liczba wyników fałszywie ujemnych = 0) to:

- Zapalenie spojówek i CRP ≥ 40.1 mg/l
- Nadpłytkowość i OB ≥ 77 mm/h
- Stan ogólny średni i gorączka ≥ 5 dni i wysypka
- Stan ogólny średni i gorączka ≥ 5 dni i zapalenie spojówek
- Gorączka ≥ 5 dni i wysypka i CRP ≥ 7.05 mg/l

Z drugiej strony istnieją zasady, które wykazują niską czułość (pominęły n = 5-8 pacjentów):

- Spojówki i nadpłytkowość i CRP ≥ 18.65 mg/l (n = 5)
- Spojówki i CRP ≥ 16.11 mg/l (n = 7)
- Niedokrwistość (n = 8)
- Niedokrwistość i nadpłytkowość (n = 5)
- Stan ogólny średni i wysypka (n = 6)
- Stan ogólny średni i prawidłowa wartość płytek krwi (n = 6)
- Gorączka ≥ 5 dni i wysypka (n = 6)
- Gorączka ≥ 5 dni i wysypka i nadpłytkowość (n = 5)
- Gorączka ≥ 5 dni i jednostronne węzły chłonne (n = 5)
- Gorączka ≥ 5 dni i brak węzłów chłonnych i CRP ≥ 7.05 mg/l (n = 7)
- Gorączka ≥ 5 dni i CRP ≥ 18.65 mg/l (n = 6)

Ponadto algorytm stworzył reguły, które opierają się jedynie na wynikach badania przedmiotowego:

- Spojówki i wysypka
- Spojówki i jednostronne węzły chłonne
- Wiek ≤ 51 mies. i stan ogólny średni i spojówki
- Stan ogólny średni i wysypka
- Stan ogólny średni i wysypka i niepowiększone węzły chłonne
- Stan ogólny średni i spojówki
- Stan ogólny średni i spojówki i wysypka (*1 wynik fałszywie ujemny*)
- Stan ogólny średni i gorączka ≥ 5 dni (*1 wynik fałszywie ujemny*)
- Stan ogólny średni i gorączka ≥ 5 dni i wysypka (*0 wyników fałszywie ujemnych*)
- Stan ogólny średni i gorączka ≥ 5 dni i spojówki (*0 wyników fałszywie ujemnych*)
- Gorączka ≥ 5 dni i wysypka
- Gorączka ≥ 5 dni i spojówki
- Gorączka ≥ 5 dni i jednostronne węzły chłonne

4.2 Wyniki – cele poboczne

4.2.1 Charakterystyka pacjentów z chorobą Kawasaki, mononukleozą zakaźną oraz infekcją *S. pyogenes* w populacji badanej.

Podstawowe dane demograficzne oraz długość hospitalizacji w poszczególnych grupach zebrano w tabeli 7.

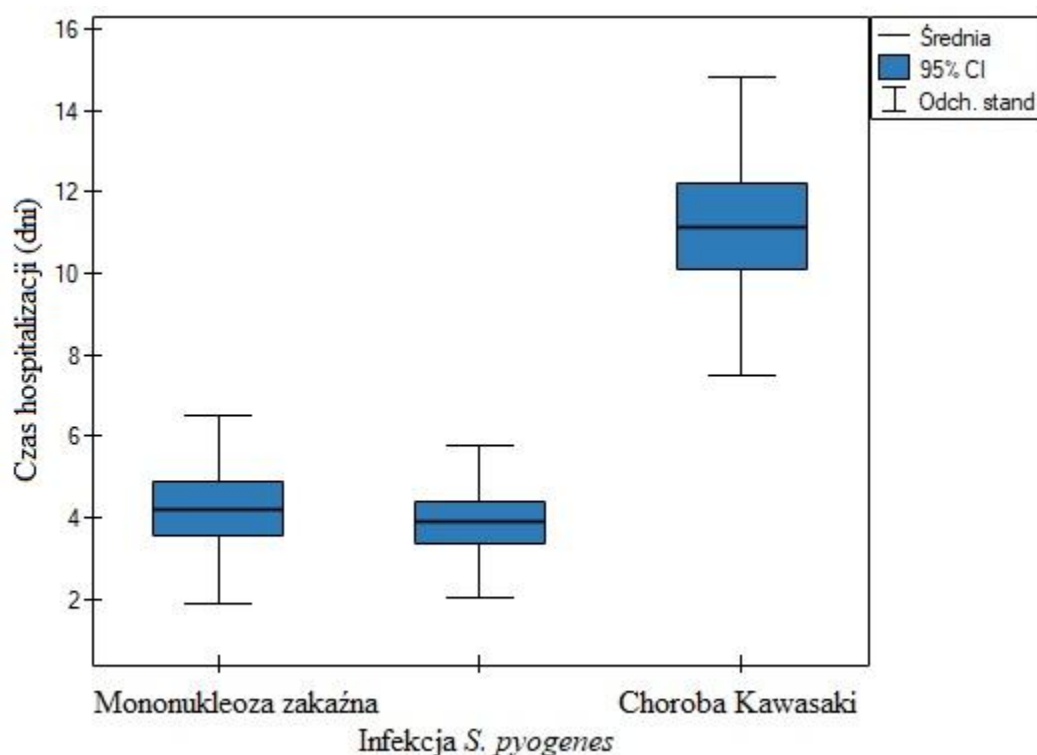
Tabela 6: Dane demograficzne oraz długość hospitalizacji w poszczególnych grupach badanych.

	Choroba Kawasaki	Mononukleozą zakaźną	Infekcja <i>S. pyogenes</i>
Liczba pacjentów (n)	48	49	53
Średni wiek pacjentów (miesiące)	34 (1-136)	36 (12-57)	43 (18-60)
Płeć (n)			
Dziewczynki	14 (29%)	23 (47%)	24 (45%)
Chłopcy	34 (71%)	26 (53%)	29 (55%)
Długość hospitalizacji (dni)	11 (3-21)	4 (1-10)	4 (1-9)
Liczba pacjentów z gorączką powyżej 5 dni	48 (100%)	13 (27%)	3 (6%)

Średni wiek pacjentów najniższy był w grupie dzieci chorujących na KD, najwyższy natomiast w grupie z infekcjami o etiologii *S. pyogenes*.

Liczba chłopców dominowała w każdej z badanych grup, natomiast różnica w płci była najbardziej zaznaczona w grupie dzieci chorujących na KD (chłopcy stanowili 71% tej populacji). ($p < 0,01$)

Średnia długość hospitalizacji najwyższa była w grupie dzieci chorujących na KD (11 dni), podczas gdy długość hospitalizacji dzieci z mononukleozą zakaźną oraz infekcji *S. pyogenes* była porównywalna, o ponad połowę krótsza niż w przypadku dzieci z KD i wynosiła średnio 4 dni. (Rycina 3, $p < 0,01$)



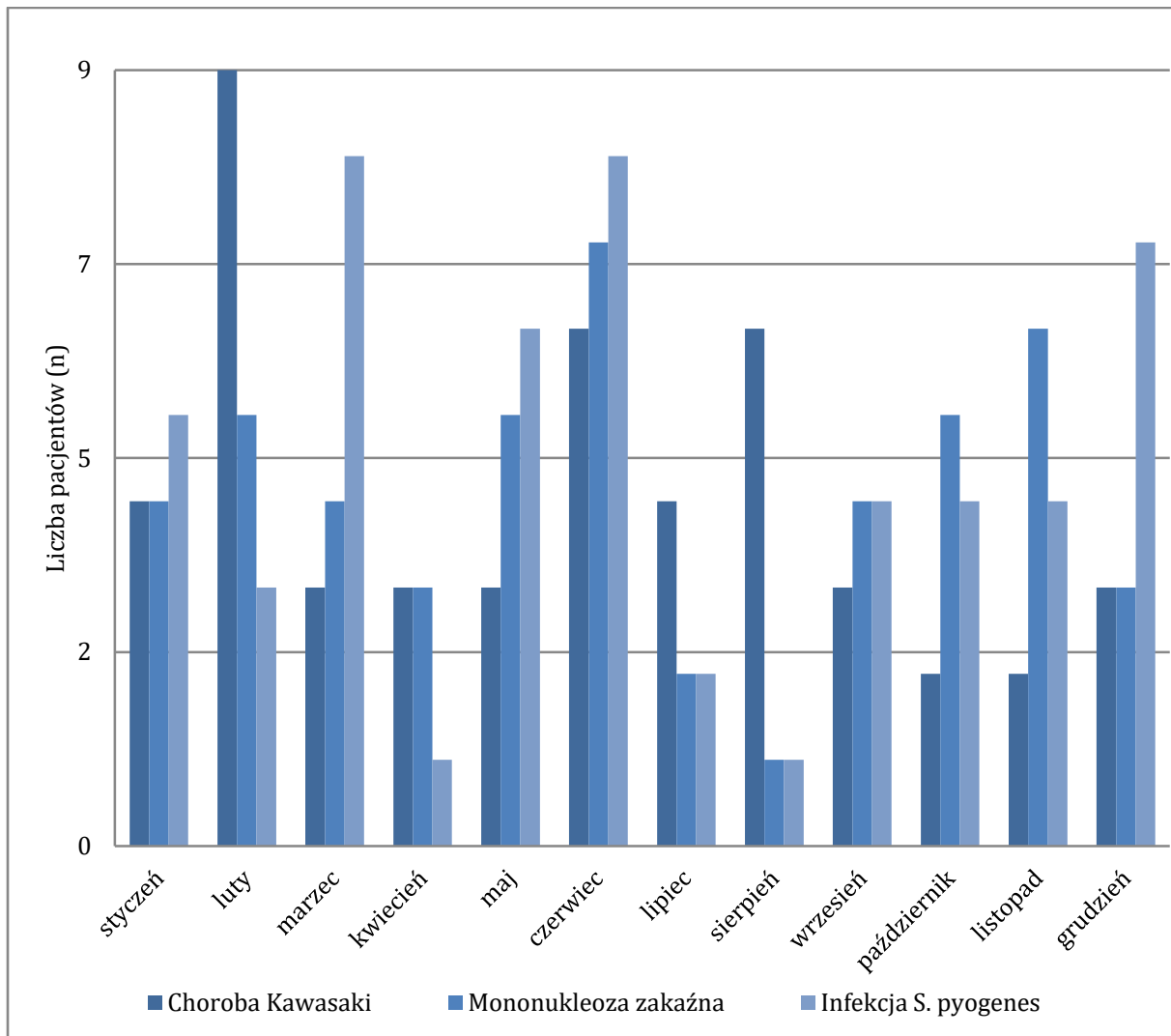
Rycina 3: Średnia długość hospitalizacji dzieci w poszczególnych grupach badanych.

Wszyscy pacjenci z KD prezentowali gorączkę trwającą powyżej 5 dni, natomiast tak długo trwającą gorączkę miało również 27% pacjentów z mononukleozą zakaźną oraz 6% pacjentów z infekcją *S. pyogenes*. ($p < 0,01$)

Pacjenci z ostatecznym rozpoznaniem choroby Kawasaki byli przyjmowani najczęściej w miesiącach zimowych i letnich – odpowiednio po 33% ze wszystkich pacjentów z KD. (Rycina 4, $p < 0,01$)

Pacjentów z mononukleozą zakaźną przyjmowano najczęściej w miesiącach jesiennych – 31% z grupy wszystkich tych pacjentów. (Rycina 4, $p < 0,01$)

Infekcje o etiologii *S. pyogenes* najczęściej obserwowano w miesiącach wiosennych (30% grupy badanej) oraz zimowych (28% grupy badanej). (Rycina 4, $p < 0,01$)



Rycina 4: Czas hospitalizacji (miesiąc przyjęcia do Szpitala) pacjentów w poszczególnych grupach badanych.

Tabela 7: Analiza badania przedmiotowego pacjentów w poszczególnych grupach badanych

	Choroba Kawasaki	Mononukleozą zakaźną	Infekcja <i>S. pyogenes</i>	Istotność statystyczna (p)
Stan ogólny (n)				p < 0,01
Dobry	4 (8%)	39 (80%)	37 (70%)	
Średni	44 (92%)	10 (20%)	16 (30%)	
Ciężki	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Zapalenie spojówek (n)	38 (79%)	11 (22%)	3 (6%)	p < 0,01
Zmiany na błonach śluzowych (n)	43 (90%)	44 (90%)	50 (94%)	p = 0,63
Zmiany na kończynach (n)	23 (48%)	1 (2%)	1 (2%)	p < 0,01
Zmiany skórne (n)	40 (83%)	9 (18%)	18 (34%)	p < 0,01
Limfadenopatia szyjna (n)				p < 0,01
Jednostronna	28 (58%)	0 (0%)	1 (2%)	
Obustronna	9 (19%)	45 (92%)	26 (49%)	

Pacjenci z KD prezentowali najczęściej stan ogólny średni (92%), natomiast większość pacjentów z mononukleozą zakaźną (80%) oraz infekcją *S. pyogenes* (70%) było przyjmowanych w stanie ogólnym dobrym. ($p < 0,01$)

Analizując czynniki pomocne w rozpoznaniu KD w grupie badanej 79% prezentowało jałowe zapalenie spojówek, 90% zmiany na błonach śluzowych, 48% zmiany na kończynach dolnych (przede wszystkim obrzęk), 83% zmiany skórne w postaci wysypki oraz 77% limfadenopatię. Natomiast, jak widać na podstawie danych zebranych w tabeli 8, były to objawy prezentowane również przez pacjentów, u których ostatecznie rozpoznano mononukleozę zakaźną czy infekcję *S. pyogenes*.

4.2.2 Charakterystyka wyników badań dodatkowych pacjentów z chorobą Kawasaki, mononukleozą zakaźną oraz infekcją *S. pyogenes* w populacji badanej.

Tabela 8: Wyniki badań dodatkowych pacjentów w poszczególnych grupach badanych.

	Choroba Kawasaki	Mononukleozą zakaźną	Infekcja <i>S. pyogenes</i>	Istotność statystyczna (p)
RBC				
Norma	18 (38 %)	42 (86 %)	52 (98 %)	$p < 0,01$
Niedokrwistość	30 (63 %)	7 (14 %)	1 (2 %)	
WBC				
Norma	28 (58 %)	33 (67 %)	32 (60 %)	$p = 0,65$
Leukocytoza	20 (42 %)	16 (33 %)	21 (40 %)	

PLT				p < 0,01
Nadpłytkowość	31 (65 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	
Norma	15 (31 %)	39 (80 %)	44 (83 %)	
Małopłytkowość	2 (4 %)	10 (20 %)	7 (13 %)	
Jałowa leukocyturia	19 (40 %)	0 (0 %)	5 (9 %)	p < 0,01
ALT > GGN	23 (48 %)	13 (27 %)	4 (8 %)	p < 0,01
AST > GGN	20 (42 %)	16 (33 %)	4 (8 %)	p < 0,01
OB (mm/h)	86 (n = 14)	27,7 (n = 3)	64 (n = 1)	-
CRP (mg/l)	112,3	26,9	50,9	p < 0,01
PCT (μg/l)	1,89	0,69 (n = 9)	2,37 (n = 16)	p = 0,44
Zmiany zapalne w RTG klatki piersiowej	11 (k ¹ = 34) (32%)	1 (k ¹ = 1) (2%)	0 (k ¹ = 0) (0%)	

GGN - górna granica normy, PLT - płytki krwi (*platelets*), RBC - erytrocyty (*red blood cells*), WBC - leukocyty (*white blood cells*)

Norma CRP: 0-5 mg/l, Norma PCT: < 0,5 μg/l

¹liczba pacjentów, u których wykonano RTG klatki piersiowej (k)

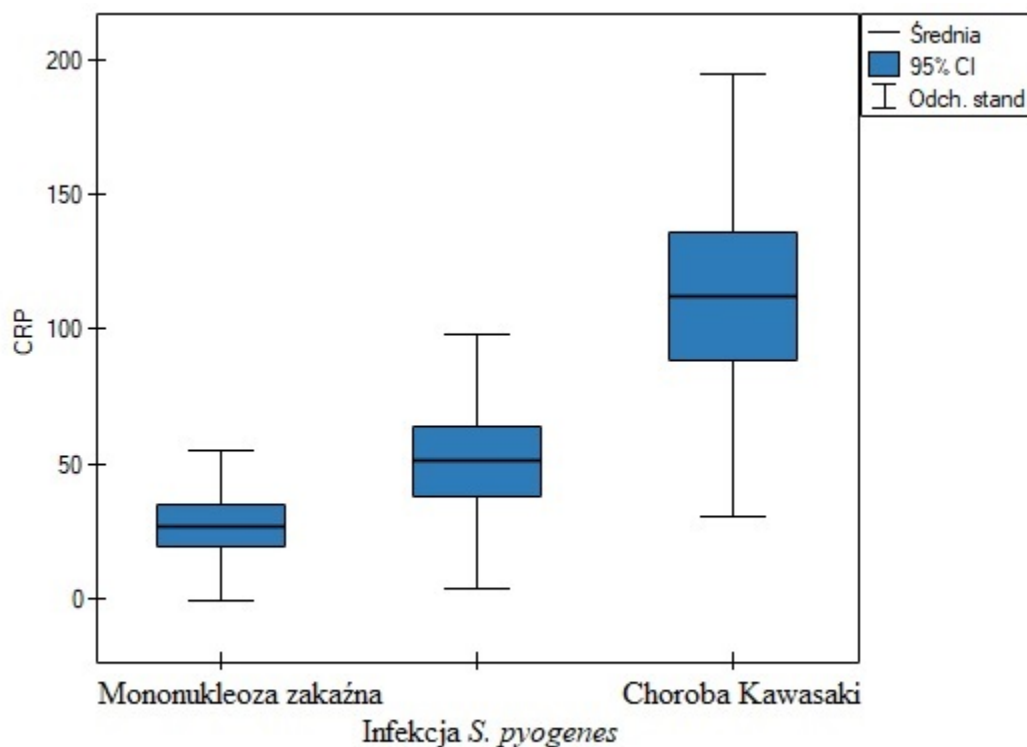
U pacjentów z KD najczęstszymi, istotnymi statystycznie, odchyleniami w wynikach badań dodatkowych były: niedokrwistość (63%), nadpłytkowość (65%), jałowa leukocyturia (40%) oraz podwyższona aktywność aminotransferaz (odpowiednio 48 i 42%).

W grupie pacjentów z mononukleozą zakaźną rzadziej obserwowano niedokrwistość (14%) oraz podwyższoną aktywność aminotransferaz (odpowiednio 27 i 33%), natomiast nadpłytkowość jak i jałowa leukocyturia nie występowały w tej grupie pacjentów.

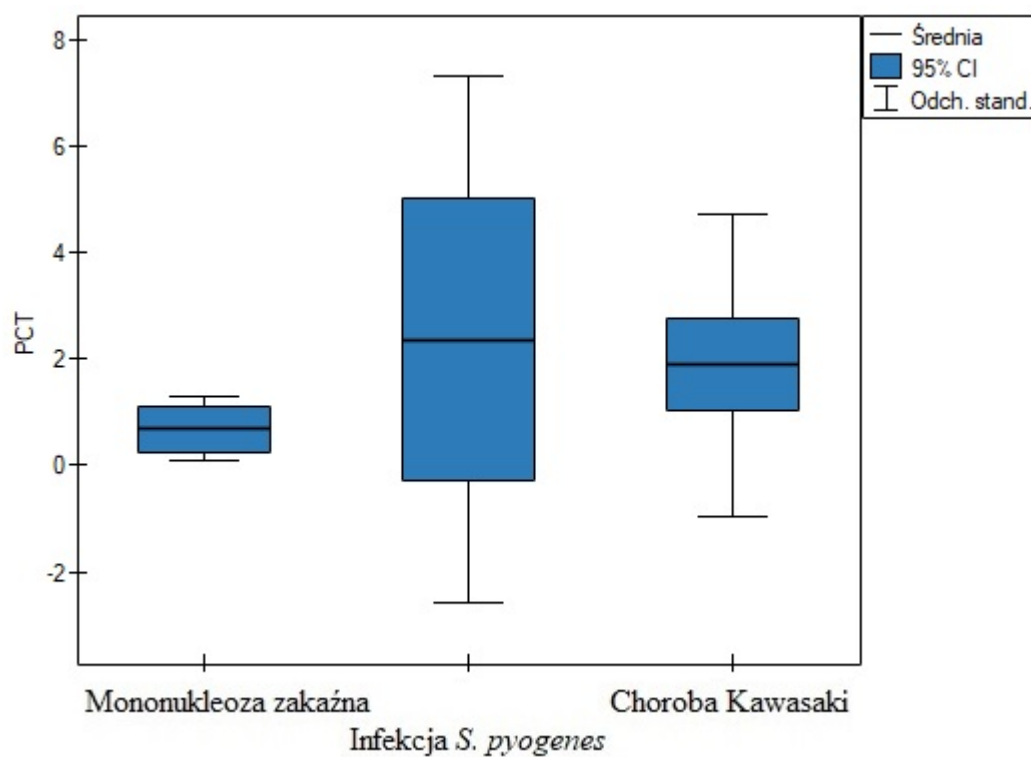
Podobnie, w grupie pacjentów z infekcją *S. pyogenes* niemalże nie obserwowano niedokrwistości oraz nadpłytkowości (2% pacjentów w obu tych grupach). Jałowa leukocyturia występowała u 9% pacjentów, a aktywność aminotransferaz była podwyższona w 8% przypadków (Tabela 9).

Średnie stężenie CRP jak i PCT były podwyższone u pacjentów we wszystkich badanych grupach. Najwyższe wyniki CRP obserwowano u pacjentów z KD (112,3 mg/l, $p < 0,01$, Rycina 5), natomiast PCT u pacjentów z infekcją *S. pyogenes* (2,37 $\mu\text{g/l}$, $p = 0,44$, Rycina 6).

U 32% pacjentów z KD stwierdzono zapalenie płuc jako chorobę współtowarzyszącą.



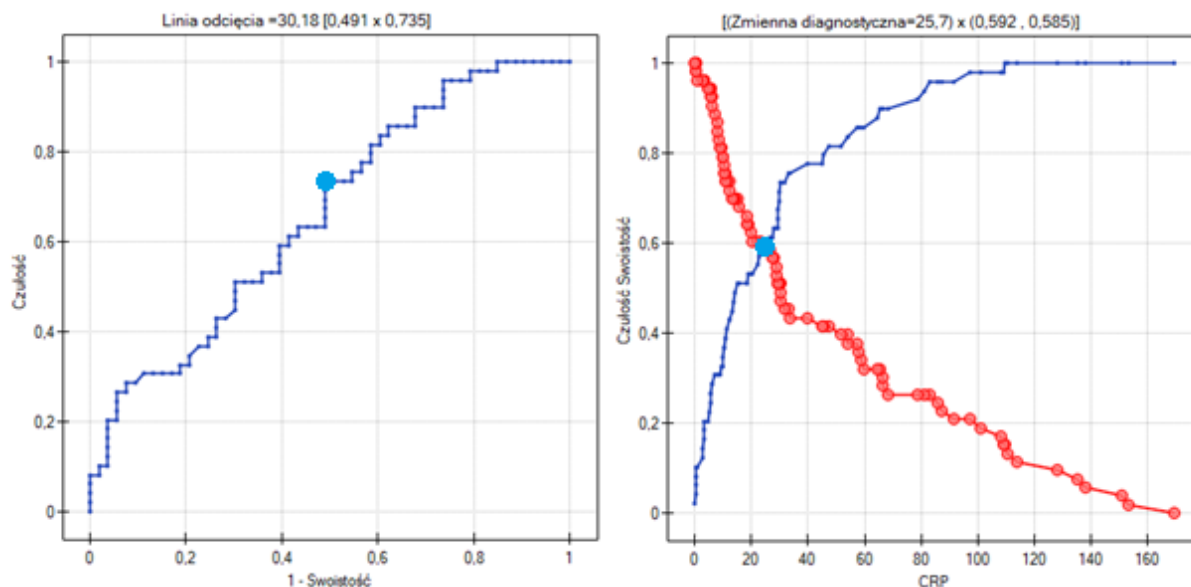
Rycina 5: Rozkład wartości CRP (mg/l) w poszczególnych grupach badanych ($p < 0,01$)



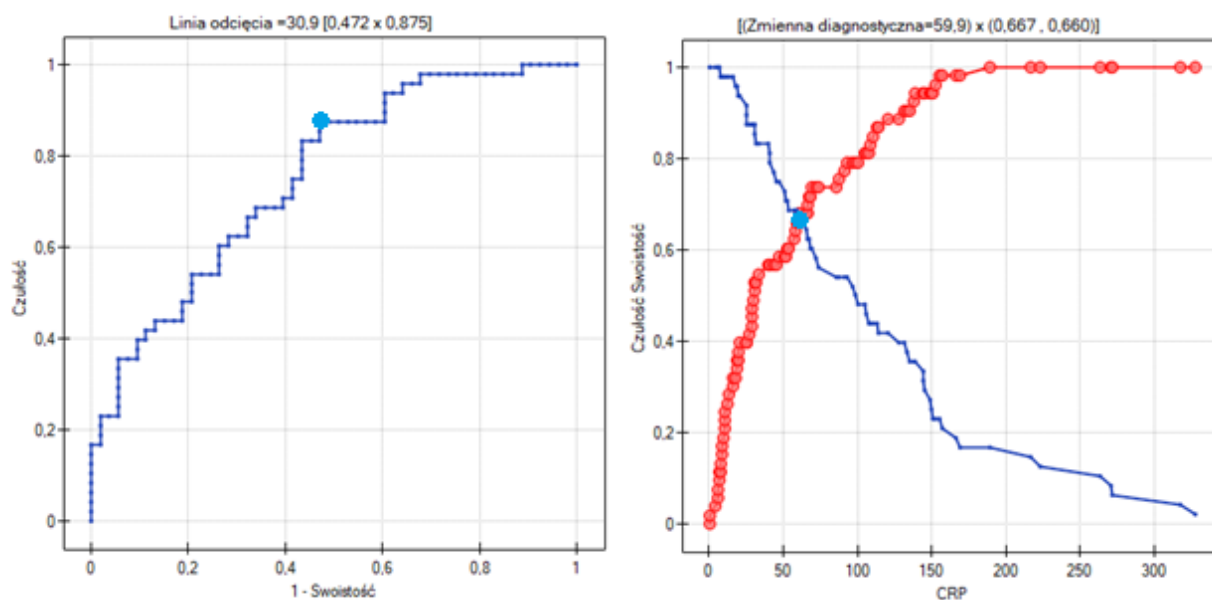
Rycina 6: Rozkład wartości PCT (µg/l) w poszczególnych grupach badanych ($p = 0,44$).

Na rycinach 6-8 zobrazowano porównanie CRP jako parametru potencjalnie różnicującego w parach:

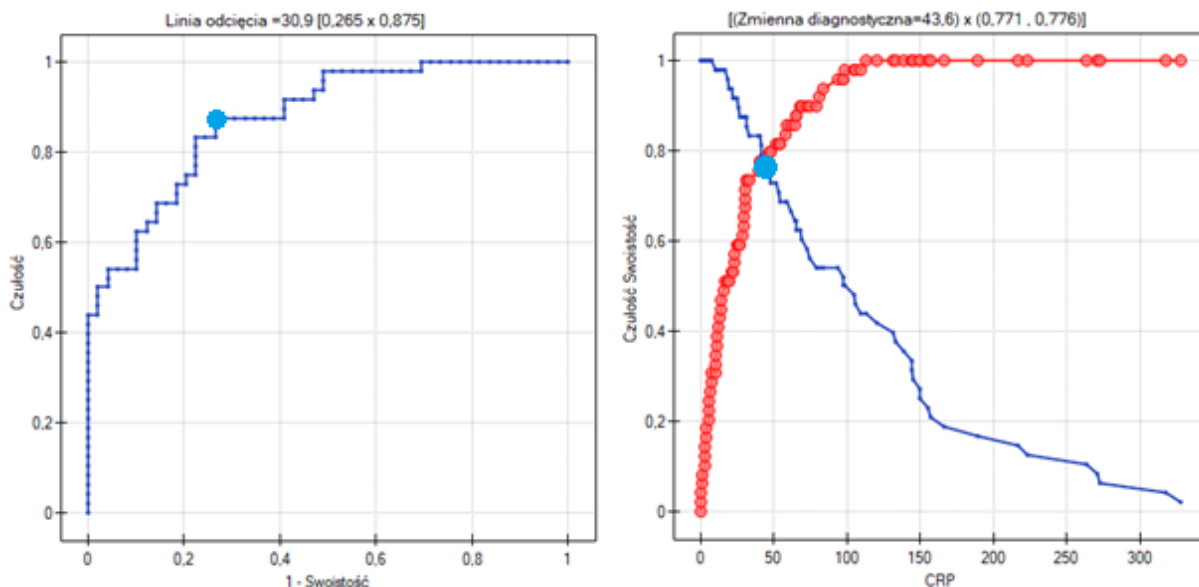
1. Mononukleozą zakaźną – Infekcją *S. pyogenes* (Rycina 7)
2. KD – Infekcją *S. pyogenes* (Rycina 8)
3. KD – mononukleozą zakaźną (Rycina 9)



Rycina 7: Wyznaczenie punktu odcięcia CRP różnicującego mononukleozę zakaźną od infekcji *S. pyogenes*. (AUC = 0,66; p = 0,01)



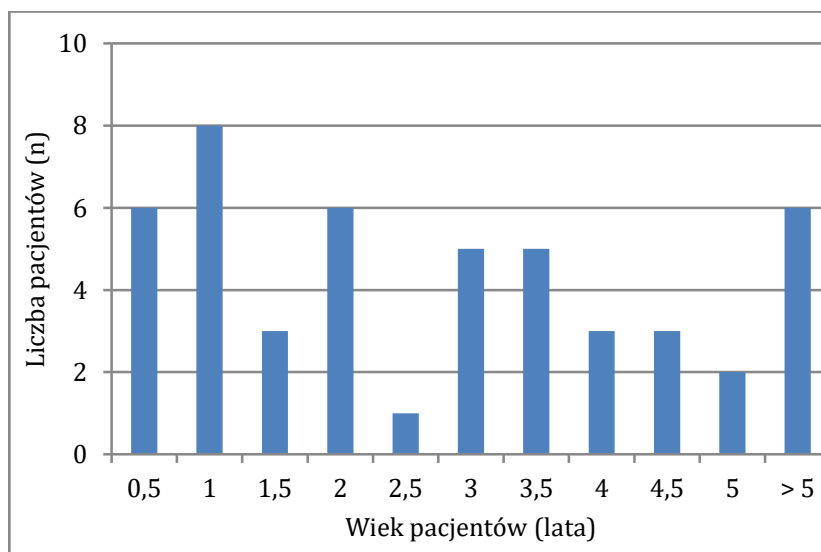
Rycina 8: Wyznaczenie punktu odcięcia CRP różnicującego KD od infekcji *S. pyogenes*. (AUC = 0,75; p < 0,01)



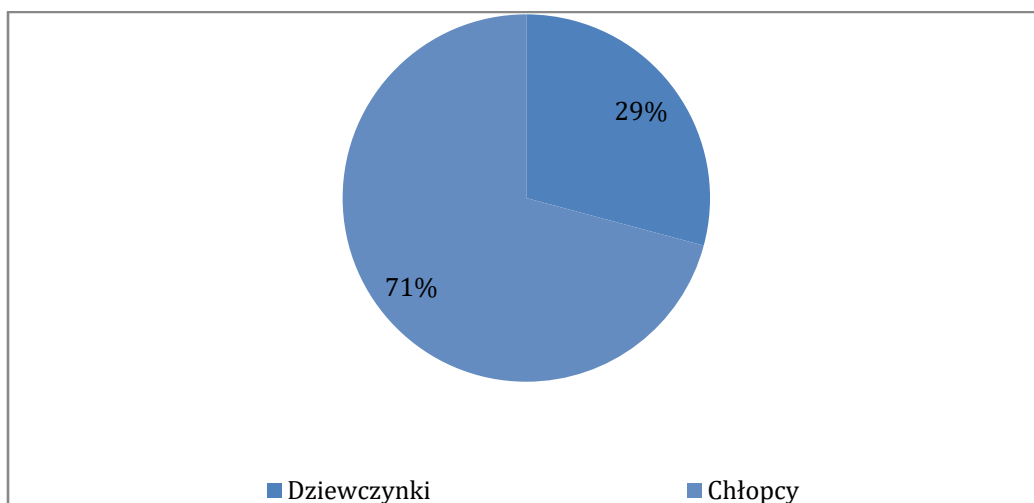
Rycina 9: Wyznaczenie punktu odcięcia CRP różnicującego chorobę Kawasaki od mononukleozy zakaźnej. (AUC = 0,88; $p < 0,01$)

4.2.3 Szczegółowa charakterystyka pacjentów z Chorobą Kawasaki

Większość pacjentów z rozpoznaniem KD to dzieci poniżej 3. roku życia płci męskiej (Rycina 10, 11).



Rycina 10: Struktura wieku pacjentów z chorobą Kawasaki



Rycina 11: Struktura płci pacjentów z chorobą Kawasaki

Tabela 9: Porównanie zmian typowych dla choroby Kawasaki wśród pacjentów z tętniakami oraz bez tętniaków tętnic wieńcowych.

	Pacjenci w badanej grupie KD (n = 48)	Objaw u pacjentów z tętniakami (n = 4)	Objaw u pacjentów bez tętniaków (n = 44)
Zapalenie spojówek	38 (79%)	3 (75%)	35 (80%)
Zmiany na błonkach śluzowych	43 (90%)	3 (75%)	40 (91%)
Zmiany na kończynach	23 (48%)	1 (25%)	22 (50%)
Zmiany skórne	40 (83%)	2 (50%)	38 (86%)
Limfadenopatia	37 (77%)	3 (75%)	34 (77%)
Niedokrwistość	30 (63%)	3 (75%)	27 (61%)

Leukocytoza	20 (42%)	1 (25%)	19 (43%)
Nadpłytkowość	31 (65%)	3 (75%)	28 (64%)
ALT > GGN	23 (48%)	1 (25%)	22 (50%)
AST > GGN	20 (42%)	1 (25%)	19 (43%)
CRP (mg/l)	112,3	68,5	116,3
PCT (μg/l)	1,89	0,24	2,06
Jałowa leukocyturia	19 (40%)	0 (0%)	19 (43%)
Nieprawidłowości w EKG	7 (15%)	0 (0%)	7 (16%)
Zapalenie osierdzia	6 (13%)	1 (25%)	5 (11%)
Zmiany w RTG klatki piersiowej	11 (32%)	3 (75%)	8 (18%)

W analizowanej grupie pacjentów z chorobą Kawasaki wszystkie cechy pozyskane z badania przedmiotowego umożliwiające rozpoznanie choroby były częstsze u pacjentów, u których ostatecznie nie stwierdzono tętniaków tętnic wieńcowych, jednak wyniki te są nieistotne statystycznie (Tabela 10).

Porównując wyniki badań dodatkowych u pacjentów z tętniakami tętnic wieńcowych częściej stwierdzano nadpłytkowość oraz zapalenie osierdzia, jednak wyniki te również nie są istotne statystycznie.

Zmiany zapalne opisywane w RTG klatki piersiowej współtowarzyszyły 75% pacjentom, u których opisano tętniaki tętnic wieńcowych w porównaniu z 18% pacjentów bez tętniaków. ($p = 0,01$)

Stężenie CRP oraz PCT były wyższe w grupie pacjentów bez tętniaków tętnic wieńcowych. (odpowiednio $p = 0,17$ i $p = 0,23$)

Tabela 10: Szczegółowa charakterystyka pacjentów z tętniakami tętnic wieńcowych.

	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4
Płeć	Dziewczynka	Dziewczynka	Chłopiec	Chłopiec
Wiek (miesiące)	41	21	30	1
Długość trwania gorączki	5	5	5	5
Stan ogólny	Średni	Dobry	Średni	Średni
CRP [mg/L]	131,4	74,2	7,1	61,4
Niedokrwistość	Tak	Tak	Nie	Tak
Nadpłytkowość	Tak	Tak	Nie (Trombocytopenia)	Tak
Czas zastosowania immunoglobulin od początku gorączki	5. dzień	5. dzień	6. dzień	5. dzień
Odpowiedź na immunoglobuliny	Kiovig – złe samopoczucie Privigen – dobra	Dobra	Dobra	Dobra

		6. dzień:		
		LCA:		
		na dł. 2,4 cm		
		poszerzenia		
		tętniakowate o		
		wymiarach:		
		0,5/0,8cm,		
		0,4/0,6cm,		
		0,3cm/0,3cm,		6. dzień:
Czas	6. dzień:	ujście	6. dzień: Tętniaki	Zmiany
stwierdzenia	Tętniak lewej	poszerzone-	obu tętnic	tętniakowate w
tętniaka od	tętnicy	0,3-0.6cm	wieńcowych (brak	naczyniach
początku	wieńcowej (brak	RCA:	wymiarów)	wieńcowych
gorączki	wymiarów)	ujście - 0,5cm,		(brak wymiarów)
		dalszy		
		przebieg o		
		szerokości		
		0,4 cm		
		Płyn w worku		
		osierdziowym,		
		MI I		

Kontrola po 1. miesiącu	Obraz stabilny (brak wymiarów)	<i>Dziecko poza obserwacją</i>	Tętniak lewej tętnicy wieńcowej (brak wymiarów)	Zmiany tętniakowate w naczyniach wieńcowych mniejsze w porównaniu z badaniem poprzednim (brak wymiarów)
Kontrola po 6. miesiącach	Obraz stabilny (brak wymiarów)	<i>Dziecko poza obserwacją</i>	Regresja zmian, nieregularny obrys ujścia lewej tętnicy wieńcowej	Obraz stabilny (brak wymiarów)
Kontrola po 12. miesiącach	<i>Dziecko poza obserwacją</i>	<i>Dziecko poza obserwacją</i>	Obraz stabilny	Obraz stabilny
Choroby współistniejące	Zapalenie płuc	-	Zapalenie płuc	Zapalenie płuc, zapalenie ucha środkowego
Leczenie dodatkowe	Antybiotyk	-	Antybiotyk	Antybiotyk

W tabeli 11 scharakteryzowano pacjentów z KD, u których opisano tętniaki tętnic wieńcowych. W ostatecznej obserwacji SZOZ nad Matką i Dzieckiem (po 12 miesiącach od rozpoznania) pozostało jedynie dwóch pacjentów (50%). U jednego z nich (pacjent 3) zdiagnozowano atypową postać KD. Poza gorączką trwającą powyżej 5 dni nie spełniał żadnego innego kryterium klicznego choroby. 75% z tych pacjentów prezentowało dodatkowo choroby infekcyjne: zapalenie płuc i/lub zapalenie ucha środkowego.

5. Dyskusja

5.1 Dyskusja – cel główny

Głównym celem pracy było stworzenie reguł decyzyjnych pomocnych w różnicowaniu między chorobą Kawasaki z mononukleozą zakaźną oraz infekcją *S. pyogenes*.

Algorytm, przy pomocy metody DRSA, stworzył serię 45 reguł decyzyjnych, które z punktu widzenia statystycznego spełniają założenia rozpoznania KD. Jednak w praktyce klinicznej niewskazane jest pominięcie chociażby jednego pacjenta, u którego powinno się rozpoznać KD. W związku z tym, biorąc pod uwagę najbardziej czułe reguły decyzyjne (liczba wyników fałszywie ujemnych = 0) praktyczne zastosowanie może mieć pięć poniższych reguł:

1. Jeżeli u dziecka z podejrzeniem KD występuje zapalenie spojówek i $CRP \geq 40.1$ mg/l to jest to KD.
2. Jeżeli u dziecka z podejrzeniem KD występuje nadpłytkowość i $OB \geq 77$ mm/h to jest to KD.
3. Jeżeli u dziecka z podejrzeniem KD występuje stan ogólny średni i gorączka ≥ 5 dni i wysypka to jest to KD.
4. Jeżeli u dziecka z podejrzeniem KD występuje stan ogólny średni i gorączka ≥ 5 dni i zapalenie spojówek to jest to KD.
5. Jeżeli u dziecka z podejrzeniem KD występuje gorączka ≥ 5 dni i wysypka i $CRP \geq 7.05$ mg/l to jest to KD.

Należy zauważyć, że dwie z nich (3, 4) zawierają jedynie wnioski wysunięte w trakcie badania przedmiotowego, bez uwzględnienia badań dodatkowych. Bezwzględnie koniecznym czynnikiem jest gorączka trwająca powyżej 5 dni, jednak kryterium to wpisuje się w podstawę rozpoznania KD, więc nie jest to punkt wyjątkowy. [26] Natomiast dodatkowo, w obu regułach pojawia się stan ogólny średni. Stan pacjenta oceniany przy przyjęciu jest przydatnym i łatwym do oceny wskaźnikiem, jednak pozostaje on nadal czynnikiem subiektywnym, zależnym od doświadczenia lekarza przyjmującego pacjenta do szpitala. [61, 62]

Czynnik ten nie był do tej pory brany pod uwagę w analizach dotyczących rozpoznania choroby Kawasaki. Na pewno stan ogólny średni danego pacjenta nie jest patognomoniczny dla KD, natomiast jego określenie nie wymaga dodatkowego sprzętu, a przy braku innych czynników lub objawów, które mogą pojawić się później albo też w ogóle się nie pojawiają, może być niezwykle

pomocny w podjęciu decyzji o włączeniu leczenia. W celu wyciągnięcia adekwatnych wniosków, temat ten wymaga większej liczby badań zwalidowanych pod kątem prawidłowej oceny stanu ogólnego dziecka przez ten sam, przeszkolony personel.

Wspomniane dwie reguły są istotne na samym początku hospitalizacji, przy przyjmowaniu pacjenta do szpitala, ponieważ mogą przybliżyć personel do rozpoznania KD już na tym etapie. Biorą one pod uwagę po jednym z kryteriów podstawowych (wysypka, nieropne zapalenie spojówek), a nie wszystkie kryteria KD (4 z 5), tym samym możliwe jest szybsze postawienie rozpoznania. Jest to szczególnie istotne w przypadku atypowej postaci KD, kiedy kolejne objawy mogą się nie pojawić, a która występuje częściej u młodych niemowląt, jednocześnie mających większe ryzyko rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych [63]. Miało to potwierdzenie w przypadku jednego z analizowanych pacjentów, u którego rozpoznano postać atypową z tętniakami tętnic wieńcowych.

Kim i Kim przeprowadzili diagnostykę różnicową KD z ostrym zapaleniem węzłów chłonnych szyjnych w oparciu o metodę drzew decyzyjnych. [64] Wzięli oni pod uwagę wynik badania radiologicznego (ultrasonografia i/lub tomografia komputerowa szyi), stężenie CRP oraz odsetek neutrofilii w rozmazie krwi obwodowej. Wykazano przydatność takiego algorytmu diagnostycznego (w oparciu o wspomniane trzy czynniki), jednak wymaga on wykorzystania pomocy pracowni diagnostyki obrazowej oraz laboratoryjnej, a więc nie ma istotnego znaczenia klinicznego w początkowym etapie choroby.

Kolejnym ważnym aspektem są wykładniki stanu zapalnego (CRP, PCT, OB). Ze wszystkich 45 reguł 21 (47 %) zawierało w swoim składzie CRP lub OB.

Białko C-reaktywne (CRP)

Białko C-reaktywne jest jednym z białek ostrej fazy produkowanych przez komórki wątroby w odpowiedzi na stan zapalny. Produkcja CRP jest stymulowana nie tylko przez infekcję (bakteryjną, wirusową czy grzybiczą), ale również w wyniku uszkodzenia tkanek lub stan zapalny o podłożu nieinfekcyjnym. Jego produkcja uzależniona jest od uwalnianych przez makrofagi interleukin (1 i 6). Dynamika wzrostu stężenia białka C-reaktywnego następuje w ciągu pierwszych 12 godzin, osiągając swój maksymalny poziom w 48-72 godzinie. [65] Pierwotnie CRP używane było w diagnostyce i różnicowaniu infekcji wirusowych (niższe

stężenie) od bakteryjnych (wyższe stężenie). Wielu autorów podnosi jednak istotną wagę CRP dla rozpoznania, ale też rokowania chorób o podłożu zapalnym, w tym choroby Kawasaki. [66-69] Mimo tego jest to marker bardzo niespecyficzny. [70]

W analizie potwierdzono zróżnicowanie stężenia CRP – wśród pacjentów z KD średnie stężenie wynosiło 112,3 mg/l i było zdecydowanie wyższe niż u pacjentów z mononukleozą zakaźną (26,9 mg/l) oraz infekcją *S. pyogenes* (50,9 mg/l). Istotne znaczenie ma sama wartość stężenia białka C-reaktywnego. Po pierwsze w KD jest ono najwyższe, po drugie różnicuje chorobę o podłożu wirusowym (EBV, niższe stężenie) od choroby o podłożu bakteryjnym (*S. pyogenes*, wyższe stężenie). Analiza wykazała istotność statystyczną w powyższych różnicach. Jednak w rozumieniu klinicznym przydatność oznaczenia samego CRP nie jest pomocna w różnicowaniu tych chorób. Wykazano to badając czułość i swoistość testu, które okazały się niewystarczające w aspekcie klinicznym. Prezentują to ryciny 7, 8 i 9, na których umieszczono po dwa wykresy (lewy prezentujący punkt odcięcia zaproponowany przez test statystyczny, prawy wybrany dla najlepszego stosunku czułości do swoistości). Najbardziej wartościowym może być różnicowanie KD z mononukleozą zakaźną, gdzie wartość diagnostyczna punktu odcięcia CRP cechuje się 77% swoistością oraz 77% czułością.

Jednak przewagę uzyskać można dzięki zastosowaniu metody DRSA. Użycie reguł decyzyjnych pozwala na wykorzystanie podwyższonego stężenia CRP w połączeniu z innym czynnikiem (zapalenie spojówek lub wysypka i gorączka) jako istotną pomoc w rozpoznaniu KD na wczesnym etapie, dodatkowo charakteryzującą się 100% czułością.

Prokalcytonina

Prokalcytonina jest białkiem syntetyzowanym jako prekursor kalcytoniny przede wszystkim przez komórki tarczycy. Substancjami stymulującymi produkcję prokalcytoniny są, podobnie jak w przypadku CRP, cytokiny, w tym interleukina-1. Stężenie prokalcytoniny wzrasta przede wszystkim w przebiegu infekcji bakteryjnej i do tych celów jest stosowana. Ułatwia rozróżnienie między infekcją na tle bakteryjnym i wirusowym, ponieważ w uogólnionej reakcji bakteryjnej prokalcytonina jest produkowana również przez śledzionę, leukocyty, płuca, wątrobę i nerki. Dynamika wzrostu jest nieco odmienna niż w przypadku CRP i wynosi około 6-12 godzin od kontaktu z czynnikiem bakteryjnym z maksymalną swoją wartością w 24 godzinie. [71]

Wiele badań potwierdziło przydatność prokalcytoniny jako markera uogólnionej infekcji bakteryjnej i jej wyższości w tym zastosowaniu w porównaniu z CRP [72-75].

Kolejną zaletą prokalcytoniny jest to, że podejmowanie decyzji terapeutycznych w oparciu o jej wartości zmniejsza powszechne stosowanie antybiotyków. Jednak u pacjentów z chorobami ogólnoustrojowymi podwyższone stężenie prokalcytoniny nie może służyć jako marker infekcji bakteryjnej [75]. W gorączce niewiadomego pochodzenia (jaka często jest diagnozowana w początkowym etapie KD, kiedy nie występują dodatkowe objawy kliniczne) prokalcytonina nie powinna być używana do odróżnienia etiologii bakteryjnej od niezakaźnej. Mimo tego istnieją doniesienia pozwalające na pewne zróżnicowanie KD z chorobami autoimmunologicznymi oraz infekcjami bakteryjnymi. [76, 77] Podnosi się tutaj znaczenie gry cytokinowej, ponieważ stężenie wielu z cytokin (interleukina-1 β , interleukina-6, interleukina-18, TNF- α , IFN- γ) jest podwyższone w KD. [78, 79] Prokalcytonina jest uwalniana w odpowiedzi na stymulację przez większość z nich, natomiast IFN- γ hamuje jej produkcję. Wnioskować można, że stężenia PCT w KD zależy od aktywności i równowagi między powyższymi białkami. Dodatkowo niektórzy autorzy podnoszą możliwość przewidzenia rokowania KD (w rozumieniu oporności na podane w pierwszym rzucie leczenia immunoglobuliny) na podstawie stężenia PCT. [80, 81]

W analizowanej pracy najwyższe średnie stężenie prokalcytoniny obserwowano u pacjentów z infekcją bakteryjną (*S. pyogenes*, 2,37 $\mu\text{g/l}$), najniższe u pacjentów z infekcją wirusową (0,69 $\mu\text{g/l}$), co zgadza się z wynikami wielu innych prac. Nie wykazano jednak istotności statystycznej w celu wykorzystania stężenia PCT do różnicowania chorób we wszystkich trzech grupach. Prawdopodobną przyczyną takiego stanu, który uniemożliwił również wykorzystanie stężenia PCT w analizie DRSA, jest częściowy brak tej zmiennej w grupie mononukleozy zakaźnej oraz infekcji *S. pyogenes*. Z klinicznego punktu widzenia przy niskim stężeniu CRP i dobrym stanie ogólnym pacjenta nie oznaczano dodatkowo stężenia PCT, ponieważ w znakomitej większości przypadków nie zmieniałoby to postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zwracając uwagę na wyniki innych autorów wnioskujących o potencjalnej korzyści wykorzystania oznaczenia stężenia PCT w KD warto przeprowadzić analizę prospektywną takiego porównania w kolejnych badaniach.

Analizowane przypadki pacjentów ilustrują możliwość zwiększonego, ale też prawidłowego stężenia prokalcytoniny w ostrej chorobie ogólnoustrojowej przy braku infekcji. Zatem diagnoza gorączki u pacjentów z podejrzaną chorobą zapalną nadal pozostaje trudnym zadaniem.

Należy w takich sytuacjach zachować ostrożność przy interpretacji wyników stężeń prokalcytoniny, również w kontekście współistniejącej infekcji bakteryjnej w przebiegu choroby podstawowej – w tym przypadku KD.

Odczyn Biernackiego (sedymentacyjny)

Odczyn Biernackiego (OB) stanowi jedno z bardziej podstawowych, powszechnych, ale też najstarszych badań laboratoryjnych. Przewaga tego badania wynika z prostoty oraz niskiej ceny wykonania. Metoda polega na odstawieniu krwi w probówce i oznaczeniu szybkości opadania erytrocytów zawieszonych w osoczu. Możliwe jest to dzięki różnicy w ciężarze właściwym masy erytrocytowej oraz osocza.

Wartość OB wzrasta we wszystkich stanach o podłożu zapalnym (choroby infekcyjne, nowotworowe, układowe, autoimmunologiczne), kiedy to następuje również wzrost stężenia białek ostrej fazy (fibrynogen, haptoglobina, ceruloplazmina, CRP) warunkujące właśnie przyspieszenie OB. Dodatkowo czynnikami zwiększającymi OB są hipoalbuminemia oraz stany hiperimmunoglobulinemii, jak i podawania immunoglobulin (co stanowi istotny fakt w przypadku powszechnie stosowanego leczenia KD). [82-84]

Niedoskonałością tego badania jest jego wzrost również w stanach fizjologicznych takich jak ciąża, połóg, miesiączka (mniej istotne aspekty w przypadku analizowanej grupy dzieci), ale też wiek do 6. miesiąca życia. Ponadto wzrost OB obserwowany jest w przypadku mniejszej liczby erytrocytów, a więc niedokrwistości.

Zasadność jednoczesnego oznaczania CRP oraz OB nie znalazła poparcia w publikacjach naukowych w związku z czym mając do dyspozycji możliwość wykonania obu tych badań postuluje się aktualnie przewagę oznaczenia CRP. [85]

Jednak, w przypadku KD nadal uważa się, że oznaczenie OB jest istotne (badanie to znajduje się nawet w badaniach pomocniczych opracowanych przez American Heart Association). [26] Kawasaki w 1967 opisał, że zarówno wartości CRP jak i OB są wysokie w początkowym etapie choroby, normalizując się następnie w ciągu 3-4 tygodni. [12, 86, 87]

Xuan i wsp. przeprowadzając metaanalizę stwierdzili, że OB może stanowić istotną wartość predykcyjną dotyczącą oporności KD na leczenie immunoglobulinami. [88, 89]

OB uniemożliwia natomiast monitorowanie postępu KD i skuteczności leczenia, ponieważ podanie immunoglobulin powoduje jego wzrost. [90]

W analizowanej grupie pacjentów najwyższe OB (badane w pierwszym dniu przyjęcia pacjenta do szpitala) stwierdzono wśród dzieci z rozpoznaniem KD. Niemożliwe było jednak wykonanie analizy porównawczej z dwiema pozostałymi grupami pacjentów ze względu na brakujące dane w tych grupach (dotyczących wartości OB). Podczas hospitalizacji (analiza retrospektywna) zastosowano zasadę wyższości oznaczenia CRP nad OB u tych pacjentów.

Natomiast należy zauważyć, że u dzieci z KD często współistnieje niedokrwistość (63% pacjentów). Dodatkowo, co nie zostało wzięte w analizę, u pacjentów stwierdzano hipoalbuminię. Wspomniane czynniki same w sobie mogą zawyżać wynik OB.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe aspekty można stwierdzić, że OB jest dobrym czynnikiem rokowniczym, przydatnym przy rozpoznaniu KD, jednak mniej użytecznym przy różnicowaniu tejże choroby z innymi stanami gorączkowymi. Niemniej jednak, korzystając z metody DRSA, okazuje się, że kombinacja w regule decyzyjnej: nadpłytkowość i przyspieszone OB ≥ 77 mm/h cechuje się wysoką czułością rozpoznania KD, co warto wykorzystać w praktyce.

Jednocześnie, dzięki analizie DRSA potwierdzono, że sama nadpłytkowość lub jej kombinacja z niedokrwistością są czynnikami o niskiej czułości rozpoznania KD. Zgadza się to z licznymi publikacjami dotyczącymi nadpłytkowości u dzieci.

Typowe przyczyny nadpłytkowości (jako efektu nadprodukcji w przebiegu reakcji patofizjologicznych) obejmują: choroby infekcyjne (zakażenie bakteryjne, wirusowe lub pasożytnicze - szczególnie u niemowląt), choroby o podłożu zapalnym nieinfekcyjne (w tym choroby autoimmunologiczne), pooperacyjnie, w wyniku urazu, oparzenia, utraty krwi, niedokrwistości, aspleni lub hipospleni czy zespołu nerczycowego. [91]

Kolejnym problemem jest niedokrwistość z niedoboru żelaza, która stanowi powszechny problem w populacji dziecięcej. W raporcie WHO z 2008 roku oszacowano, na podstawie badań ankietowych, że na świecie 47,4 % dzieci w wieku przedszkolnym ma niedokrwistość z niedoboru żelaza. W Polsce wskaźnik dla całej populacji wynosił 22,7 %, a problem w skali kraju oceniono na poziomie umiarkowanym. [92]

Dodając fakt, że na nadpłytkowość wpływa stopień niedokrwistości stwierdzić można, że czynniki te same w sobie nie prezentują wysokiej wartości klinicznej w rozpoznaniu KD, co wykazała również analiza DRSA.

Podsumowując, analiza DRSA umożliwiła stworzenie reguł decyzyjnych mimo niewielkiej liczby pacjentów, a tym samym przy ograniczonej liczbie danych. Potrzebne są kolejne badania, szczególnie o charakterze prospektywnym, które, po zebraniu homogennych grup pacjentów i analogicznych danych, pozwoliłyby rozszerzyć metodę i wykorzystać jej potencjał.

Kolejnym krokiem powinna być identyfikacja pacjentów, którzy predysponowani są do rozwoju tętniaków tętnic wieńcowych. W aktualnej analizie, po przeprowadzeniu klasycznej analizy statystycznej, nie było to możliwe, najprawdopodobniej z powodu bardzo dużej dysproporcji liczbowej pacjentów z i bez tętniaków tętnic wieńcowych.

5.2 Dyskusja – cele poboczne

Choroba Kawasaki

Charakterystyka demograficzna badanej populacji w zakresie wszystkich trzech chorób jest podobna do danych europejskich. Na podstawie tak małej grupy nie można oczywiście określić zapadalności na te choroby, natomiast udział procentowy płci zgadza się z międzynarodowymi danymi. W największym jak do tej pory przeglądzie systematycznym literatury dotyczącej epidemiologii KD Uehara i wsp. wykazali, że choroba występuje u chłopców około 1,5 do 2 razy częściej niż u dziewczynek zarówno w populacji azjatyckiej, Stanów Zjednoczonych jak i Europy (te ostatnie to dane bazujące na badaniach ankietowych przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii i we Włoszech). [93]

Salo i wsp. oszacowali dane dla krajów północnej części Europy. Chłopcy stanowili odpowiednio 68,8%, 61,2%, i 62,8% badanej populacji chorych na KD Finlandii, Norwegii i Szwecji. [94]

Stosunek płci męskiej do żeńskiej w badanej przez mnie populacji wynosił 2,4:1, chłopcy stanowili 71% grupy.

W zakresie sezonowości hospitalizacji pacjentów z KD literatura wskazuje przewagę miesięcy zimowych i letnich w populacji azjatyckiej oraz miesięcy zimowych w populacji europejskiej (dane dla Wielkiej Brytanii, Danii oraz Finlandii). [95, 96]

Zgadza się to również w badanej populacji, gdzie w miesiącach zimowych i letnich przyjmowano najwięcej, odpowiednio po 33%, pacjentów z całej grupy chorujących na KD.

10% pacjentów w badanej grupie (5 z 48) rozwinęło tętniaki tętnic wieńcowych. Dane te są wyraźnie zróżnicowane w zależności od regionu świata. W Europie rozpiętość wynosi od 4,6% w Szwecji aż do 24% we Włoszech. [95, 96] Tak mała populacja pacjentów nie pozwala w tym momencie na wysunięcie adekwatnych wniosków dotyczących tych różnic.

Istotnym jest, że bez spójnych i ujednoliconych krajowych baz danych, które będą analizowane przez większe gremia naukowe nie będzie można wyciągać wniosków mogących wskazywać nową drogę w diagnostyce i postępowaniu jeśli chodzi o chorobę Kawasaki. [97]

Mononukleozą zakaźną

Mononukleozą zakaźną wywoływana przez wirusa EBV jest częściej obserwowana w populacji europejskiej wśród płci żeńskiej. Najprawdopodobniej jest to wynik silniejszej reakcji immunologicznej organizmu żeńskiego aniżeli męskiego po kontakcie z wirusem, co z kolei powoduje produkcję przeciwciał, a tym samym możliwość detekcji takiego zakażenia. [98] W badanej populacji dziewczynki stanowiły 47%.

Pacjentów z mononukleozą zakaźną przyjmowano najczęściej w miesiącach jesiennych – 31% z grupy wszystkich tych pacjentów. Dane te nie są spójne z wynikami europejskimi - badacze szkoccy wykazali, że pacjenci byli przyjmowani najczęściej w miesiącach zimowych (38%). [99]

Infekcje S. pyogenes

Chłopcy w prezentowanej pracy stanowili większość grupy dzieci chorujących na infekcje *S. pyogenes* (55%). Dane epidemiologiczne dotyczą przede wszystkim inwazyjnych postaci zakażenia tą bakterią. Dodatkowo badania prowadzone były w populacji osób dorosłych. Zdecydowanie nie jest to grupa porównywalna mimo, że płeć męska również w tych badaniach stanowiła większość.

Infekcje *S. pyogenes* w naszym klimacie występują najczęściej w miesiącach od grudnia do kwietnia, co pokrywa się z danymi prezentowanymi w tej analizie. Pacjentów przyjmowano najczęściej w miesiącach zimowych oraz wiosennych. [100]

Badanie dodatkowe

Wykrycie zakażeń *S. pyogenes* i EBV możliwe jest dzięki zastosowaniu swoistych testów, tak więc nie podejmowano omówienia wyników badań dodatkowych tych chorób w niniejszej monografii. Jedynie rozpoznanie KD opiera się na badaniu przedmiotowym oraz badaniach pomocniczych (które jednocześnie nie są konieczne do rozpoznania choroby).

Rajak i wsp. po przeanalizowaniu niemalże 11 500 pacjentów z KD stwierdzili, że najczęstszymi objawami było zapalenie spojówek, zmiany skórne oraz zmiany w jamie ustnej. Pokrywa się to z danymi zebranymi w tej analizie, gdzie najczęstszymi objawami były: zmiany w jamie ustnej (90%), zmiany skórne (83%) oraz zapalenie spojówek (79%). [101]

Badacze chińscy w opublikowanej w 2020 roku analizie 213 przypadków dzieci z KD podnieśli dodatkowo wagę innych manifestacji klinicznych (40,5% dzieci prezentowało kaszel, 16,9% biegunkę, a 8,5% wymioty), których nie obserwowano u naszych pacjentów. [102]

W zakresie badań dodatkowych uzyskane wyniki analizy nie różnią się od wyników innych badaczy. U chorych na KD obserwuje się podwyższone stężenie CRP, OB (co zostało przedstawione również w dyskusji dotyczącej celu głównego), jak również podwyższoną leukocytozę. [26, 103, 104]

Fakty te są również spójne z publikacjami bazującymi na analizie populacji azjatyckiej. [105]

Podwyższoną aktywność aminotransferaz (ALT, AST) obserwuje się u około 30% pacjentów z KD, natomiast jałowa leukocyturia jest opisywana u 80% z nich. [106]

Ponadto, aktywność aminotransferaz to istotna informacja wykorzystywana w szacowaniu oporności na stosowane leczenie pierwszego rzutu, czyli dożylną podaż immunoglobulin za pomocą skal, które zostały opracowane na podstawie analiz chorych w Japonii. [107-109]

W badanej grupie pacjentów jałową leukocyturię obserwowano jedynie u 40%, natomiast aktywność aminotransferaz była podwyższona odpowiednio u 42 (AST) i 48% (ALT).

Zarówno analiza badania przedmiotowego, jak i badań dodatkowych w KD pokrywa się z danymi innych badaczy w populacji europejskiej oraz azjatyckiej. Dla tej ostatniej dane zostały najlepiej opracowane z uwagi na skalę problemu; natomiast połączenie sił europejskich pozwoliłoby stwierdzić, czy w tej populacji istnieją jakiekolwiek różnice, oraz czy uzasadnione byłoby odmienne postępowanie. Odpowiedzią na to pytanie może być między innymi efekt prac

zespołu tworzącego polski projekt MOIS Cor (*Multiorgan Inflammatory Syndrome COVID-19 Related*), który powstał w maju 2020 roku i ma na celu rejestr chorób zapalnych dzieci, w tym choroby Kawasaki. Genezą powstania rejestru było coraz częstsze stawianie rozpoznania PIMS wśród polskich pacjentów pediatrycznych. [110]

W krajach, gdzie liczba zakażeń wirusem SARS-CoV-2 była duża (Francja, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania, USA) występowały przypadki zapalnego zespołu wieloukładowego (PIMS) u dzieci w późnych stadiach pierwszej fali pandemii COVID-19. [111-116] Verdoni i wsp. w artykule *An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicenter of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study* opublikowanym na łamach *Lancet* opisał wybuch epidemii choroby Kawasaki we Włoszech. [116] Badacze w Europie i Stanach Zjednoczonych zidentyfikowali skupiska podobnych przypadków. [111-116] Obserwowaną epidemię choroby Kawasaki w wielu krajach przypisuje się pandemii SARS-Cov-2. Tym samym otrzymane dane z tak licznych krajów europejskich, w tym Polski (projekt MOIS Cor) może pozwolić na modyfikację zaleceń dotyczących choroby Kawasaki w populacji europejskiej.

6. Wnioski

1. Analiza DRSA umożliwia rozpoznanie choroby Kawasaki już na początkowym etapie choroby, nawet przy niewielkiej liczbie danych klinicznych i/lub laboratoryjnych.
2. Najbardziej wartościowe reguły do rozpoznania choroby Kawasaki to:
 - a. Jeżeli u dziecka z podejrzeniem KD występuje zapalenie spojówek i $CRP \geq 40.1$ mg/l to jest to KD.
 - b. Jeżeli u dziecka z podejrzeniem KD występuje nadpłytkowość i $OB \geq 77$ mm/h to jest to KD.
 - c. Jeżeli u dziecka z podejrzeniem KD występuje stan ogólny średni i gorączka ≥ 5 dni i wysypka to jest to KD.
 - d. Jeżeli u dziecka z podejrzeniem KD występuje stan ogólny średni i gorączka ≥ 5 dni i zapalenie spojówek to jest to KD.
 - e. Jeżeli u dziecka z podejrzeniem KD występuje gorączka ≥ 5 dni i wysypka i $CRP \geq 7.05$ mg/l to jest to KD.
3. Warto wykorzystywać metodę DRSA do diagnostyki różnicowej w kolejnych badaniach – również tych dotyczących choroby Kawasaki z powodu utrzymujących się trudności diagnostycznych oraz rzadkiego występowania choroby.
4. Charakterystyka pacjentów z chorobą Kawasaki, mononukleozą zakaźną oraz infekcją *S. pyogenes* w populacji badanej jest spójna z danymi europejskimi, a w przypadku choroby Kawasaki również azjatyckimi dotyczącymi tych pacjentów.
5. Wyniki badań dodatkowych dzieci w populacji badanej z rozpoznaniem choroby Kawasaki nie różnią się od wyników badań dodatkowych dzieci w populacji azjatyckiej.
6. Koniecznym jest stworzenie ogólnopolskiej bazy danych pacjentów z chorobą Kawasaki, która byłaby częścią europejskiego porozumienia – kontynuacja tworzenia rejestru w ramach badania MOIS Cor. Tylko w ten sposób możliwe będzie poszerzenie wiedzy o chorobie.

Streszczenie w języku polskim

Choroba Kawasaki (KD, *ang. Kawasaki Disease*) jest chorobą zapalną naczyń małego i średniego kalibru, której jednoznacznego czynnika etiologicznego do tej pory nie zidentyfikowano. KD dotyczy głównie dzieci do 5. roku życia. Niebezpiecznym dla życia pacjenta powikłaniem tej choroby jest tworzenie się tętniakowatych poszerzeń naczyń wieńcowych, które w konsekwencji mogą prowadzić do niedokrwienia mięśnia sercowego, nawet u najmłodszych pacjentów. Objawy kliniczne są podstawowym elementem rozpoznania.

W pracy dokonano retrospektywnej oraz prospektywnej analizy historii chorób pacjentów z rozpoznaną chorobą Kawasaki, którzy byli hospitalizowani w Specjalistycznym Zespole Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu. Dodatkowo przeprowadzono analizę porównawczą KD z dwiema chorobami infekcyjnymi, które w obrazie klinicznym wyglądają podobnie (mononukleozą zakaźną oraz infekcją *S. pyogenes*).

Głównym celem badania było określenie czy istnieją reguły decyzyjne (w rozumieniu grupy czynników) opierających się na kombinacji wyników badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań dodatkowych, które pomocne będą w diagnostyce różnicowej choroby Kawasaki w porównaniu z mononukleozą zakaźną oraz infekcją *S. pyogenes*. Do tego celu wykorzystano metodę teorii zbiorów przybliżonych opartej na dominacji (DRSA).

Analiza DRSA umożliwia rozpoznanie choroby Kawasaki już na początkowym etapie choroby, a jej przydatność możliwa jest nawet przy niewielkiej liczbie danych klinicznych i/lub laboratoryjnych. Podstawowym znaczeniem naukowym uzyskanych wyników jest możliwość diagnostyki różnicowej już na wstępnym etapie hospitalizacji mając do dyspozycji wyniki badania przedmiotowego oraz laboratoryjnych badań dodatkowych. Takie postępowanie powinno przełożyć się na ograniczenie powikłań KD, w szczególności tętniaków tętnic wieńcowych oraz ich następstw.

Streszczenie w języku angielskim

Use of the Dominance-based Rough Set Approach (DRSA) in the differential diagnosis of Kawasaki disease

Kawasaki Disease (KD) is an inflammatory disease of small- and medium-caliber vessels. Etiological factor has not yet been identified. KD mainly occurs among children under 5 years of age. A dangerous complication of this disease is the formation of aneurysmal coronary vasodilatation, which in turn can lead to myocardial ischaemia, even in the youngest patients. Clinical symptoms are the basis of diagnosis.

The study carried out a retrospective and prospective analysis of the medical history of patients with diagnosed Kawasaki disease who were hospitalized in the Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem in Poznań. In addition, a comparative KD analysis was performed with two infectious diseases that have a similar clinical presentation (infectious mononucleosis and *S. pyogenes* infection).

The main goal of the study was to determine whether there are decision rules (in the understanding of a group of factors) based on a combination of the results of the subjective and physical examination and additional tests that will be helpful in the differential diagnosis of Kawasaki disease compared to infectious mononucleosis and *S. pyogenes* infection. For this purpose, the method of DRSA (Dominance-based Rough Set Approach) was used.

DRSA analysis makes it possible to diagnose Kawasaki disease at the initial stage of the disease, and it remains useful even with a small amount of clinical and/or laboratory data. The significance of the obtained results is the possibility of differential diagnosis at the initial stage of hospitalization, when the results of the physical examination and additional laboratory tests are available. Such management should result in a reduction of KD complications, in particular coronary artery aneurysms.

Opinia Komisji Bioetycznej UMP

W dniu 31.01.2018, przy składaniu dokumentacji niezbędnej do otwarcia przewodu doktorskiego, złożono *Oświadczenie promotora o braku konieczności orzeczenia Komisji Bioetycznej* o następującej treści:

załącznik 4

Poznań, 31.01.2018

Bartosz Siewert

Katedra i Zakład Profilaktyki Zdrowotnej

Collegium Anatomicum

ul. Świącickiego 6,

60-781 Poznań

601 714 607, bartosz.siewert@gmail.com

Rada Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Oświadczenie promotora o braku konieczności orzeczenia Komisji Bioetycznej

Oświadczam, że do przewodu doktorskiego Pana Bartosza Siewerta pt.: „Choroba Kawasaki - trudności diagnostyczne i prognostyczne na przykładzie wybranej populacji” nie jest konieczne orzeczenie Komisji Bioetycznej, ponieważ nie ma on cech eksperymentu medycznego. Praca będzie opierać się na danych klinicznych uzyskanych z systemu informatycznego szpitala, na co Doktorant uzyskał zgodę Dyrekcji Szpitala.

Dokument ten był następnie modyfikowany w dniach 28.12.2020 oraz 05.03.2021 ze względu na zmianę tematu – każdorazowo utrzymano decyzję o braku konieczności orzeczenia Komisji Bioetycznej ze względu na brak znamion eksperymentu medycznego.

Piśmiennictwo

- [1] Gottlieb M, Long B, Koyfman A. Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Streptococcal Pharyngitis Mimics. *J Emerg Med*. 2018;54(5):619-629
- [2] Sánchez-Manubens J, Bou R, Anton J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:113-7
- [3] Jone PN, Tapia D i wsp. Successful Treatment of Myocardial Infarction in an Infant With Kawasaki Disease. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Sep;19(3):255-9
- [4] Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe and the United States. *J Epidemiol* 2012;22(2):79-85
- [5] Gorczyca D, Postępski J i wsp. The clinical profile of Kawasaki disease of children from three Polish centers: a retrospective study. *Rheumatol Int*. 2014 Jun;34(6):875-80
- [6] Burns JC, Herzog L i wsp. Kawasaki Disease Global Climate Consortium. Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. *PLoS One*. 2013 Sep 18;8(9):e74529
- [7] Itoga S, Yamagishi M. Steroid treatment for mucocutaneous ocular syndrome in childhood. *Chiryō (J Therapeutics)*. 1960; 42:1174–1179
- [8] Hanawa K. Two cases of pericardial hematoma in infancy. *Shonika Shinryo (J Pediatr Pract)*. 1959; 22:820
- [9] Fujikawa T. A case report of Feer disease. *Shonika Shinryo (J Pediatr Pract)*. 1953; 16:281–283
- [10] Sakurai K. Mucocutaneous ocular syndrome: report of a case. *Shonika Rinsho (Jpn J Pediatr)*. 1954; 7:787–790
- [11] Burns JC, Kushner HI i wsp. Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics* 2000: Vol. 106 No. 2
- [12] Kawasaki T. Pediatric acute mucocutaneous lymph node syndrome: clinical observation of 50 cases. *Arerugi (Jpn J Allergy)*. 1967; 16:178–222
- [13] Yamamoto T, Kimura J. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki): subtype of mucocutaneous ocular syndrome of erythema multiforme complicated with carditis. *Shonika Rinsho (Jpn J Pediatr)*. 1968; 21:336–339
- [14] Kawasaki T, Kosaki F i wsp. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974 Sep;54(3):271-6

- [15] Melish ME, Hicks RM, Larson E. Mucocutaneous lymph node syndrome in the US. *Pediatr Res.* 1974; 8:427A
- [16] Landing BH, Larson EJ. Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan. *Pediatrics.* 1976; 59:651–662
- [17] Morens DM, O'Brien RJ. Kawasaki disease in the United States. *J Infect Dis.* 1978; 137:91–93
- [18] Dean AG, Melish ME i wsp. An epidemic of Kawasaki syndrome in Hawaii. *J Pediatr.* 1982; 100:552–557
- [19] Imbach P, Barandun S i wsp. High-dose intravenous gamma globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1981; 1:1228–1230
- [20] Furusho K, Kamiya T i wsp. High-dose intravenous gamma globulin for Kawasaki disease. *Lancet.* 1984; 2:1055–1058
- [21] Morikawa Y, Ohashi Y i wsp. A multicenter, randomized controlled trial of intravenous gamma globulin therapy in children with acute Kawasaki disease. *Acta Pediatr Jpn.* 1994; 36:347–354
- [22] Newburger JW, Takahashi M i wsp. Treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med.* 1986; 315:341–347
- [23] Gietko M, Osiecka E, Rowińska E. Kawasaki syndrome -lymphadenopathy with skin and mucous membrane lesions. *Pediatr Pol* 1981; 56 (11-12):1345-1350
- [24] Szychowska Z, Gruszka J, Kuchar E. Zespół skórno-śluzówkowo-węzłowy (choroba Kawasaki) u 2 dzieci. *Przeg. Epid .*, 1996, 50, 3
- [25] Kowalczyk M, Turska-Kmieć A i wsp. Symptoms, diagnosis and characteristic abnormalities in the coronary arteries in Kawasaki disease in children. *Med Wieku Rozwoj.* 2010 Oct-Dec;14(4):344-9

- [26] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW i wsp. On behalf of the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e927–e999. Dostęp na 8 marca 2021: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000484>
- [27] Marczyńska M, Sawiec P. Mononukleozą zakaźną w Choroby Wirusowe. *Interna Szczeklika*: 1193-1196. Kraków, 2020
- [28] Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH i wsp. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol*. 2018;8:211
- [29] Boniface NP, Graham C. Mononucleosis. Michael Mohseni; Last Update: November 18, 2019. Dostęp na 8 marca 2021: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470387/>
- [30] Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 283 (7335), s. 702-703, 1964
- [31] Kolesnik Y, Zharkova T, Rzhetskaya O i wsp. Clinical and immunological criteria for the adverse course of infectious mononucleosis in children. *Georgian Med News*. 2018 May;(278):132-138
- [32] Vogler K, Schmidt LS. Clinical manifestations of Epstein-Barr virus infection in children and adolescents. *Ugeskr. Laeg*. 2018 May 14;180(20)
- [33] Gunnarsson R, Holm S, Soderstrom M. The prevalence of beta-haemolytic streptococci in throat specimens from healthy children and adults: implications for clinical value of throat cultures. *Scand J Prim Health Care* 1997;15:149-55
- [34] Rammelkamp Ch, Mortimer E, Wolinsky E. Transmission of streptococcal and staphylococcal infections. *Ann Intern Med* 1964;60:753-75
- [35] Sherwood, Gilbert i Piper. *The Cyclopaedia of Practical Medicine: Comprising Treatises on the Nature and Treatment of Disease, Materia Medica and Therapeutics, Medical Jurisprudence, Etc. Etc.* Jau-Sma, Tom 3, 1834 – 751:642
- [36] Szenborn L. *Płonica, Pediatria po Dyplomie*. 2012; 16: 22-28

- [37] Meldunki Epidemiologiczne. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2018 roku. Dostęp na 8 marca 2021: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2018/Ch_2018.pdf
- [38] Carapetis J, Steer A, Mulholland E i wsp. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-94
- [39] Centor R, Whitherspoon J, Dalton H i wsp. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making* 1981;1:239-46
- [40] McIssac W, White D, Tannenbaum D i wsp. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ* 1998;158:75-83
- [41] Walsh B, Bookheim W, Johnson R i wsp. Recognition of streptococcal pharyngitis in adults. *Arch Intern Med* 1975;135:1493-7
- [42] Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr i wsp. Practice guidelines for diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002;35:113-25
- [43] Edmonson M, Farwell K. Relationship between the clinical likelihood of group A streptococcal pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen-detection test in a pediatric practice. *Pediatrics* 2005;115:280-5
- [44] Tanz RR, Gerber MA, Kabat W. Performance of rapid Antigen –detection test and throat culture in community pediatric offices: implication for management of pharyngitis. *Pediatrics* 2009;123, 437-44.
- [45] Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego, 2016. Dostęp na 8 marca 2021: <http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Rekomendacje2016.pdf>
- [46] Soldin SJ, Wong EC, Brugnara C i wsp. Pediatric reference intervals. Washington, AACC Press, 2011
- [47] Lockitch G, Halstead AC, Albersheim S i wsp. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem-700 analyzer. *Clin. Chem.*, 1988; 34 (8): 1622–1625
- [48] Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ i wsp. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology*, 2010; 138: 1357–1364
- [49] Pawlak Z. Rough Sets: Theoretical Aspects of Reasoning about Data. Dordrecht: Kluwer; 1991

- [50] Błaszczyński J, Greco S, Słowiński R i wsp. Monotonic variable consistency rough set approaches. *Int J Approx Reason* 2009;50:979–99
- [51] Greco S, Matarazzo B, Słowiński R. Rough sets theory for multicriteria decision analysis. *Eur J Oper Res* 2001;129:1–47
- [52] Slowinski R, Greco S, Matarazzo B i wsp. Rough sets in decision making. *Encyclopedia of Complexity and Systems Science*. New York, NY: Springer; 2009. 7753–86
- [53] Słowiński R, Greco S, Matarazzo B i wsp. Rough sets in decision making support. *Search Methodologies: Introductory Tutorials in Optimization and Decision Support Techniques* 2nd ed. New York, NY: Springer; 2014. 557–609
- [54] Greco S, Matarazzo B, Słowiński R. Rough sets methodology for sorting problems in presence of multiple attributes and criteria. *Eur J Oper Res* 2002;138:247–59
- [55] Błaszczyński J, Greco S, Słowiński R. Inductive discovery of laws using monotonic rules. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 2012: 25 284-294
- [56] Błaszczyński J, Słowiński R, Szel M. Sequential covering rule induction algorithm for variable consistency rough set approaches. *Information Sciences*, 2011b: 181 987-1002
- [57] Błaszczyński J, Słowiński R, Stefanowski J. Feature set-based consistency sampling in bagging ensembles. In *From Local Patterns To Global Models (LEGO)*, ECML/PKDD Workshop. 2009:19-35
- [58] Błaszczyński J, Słowiński R, Stefanowski J. Variable consistency bagging ensembles. *Transactions on Rough Sets, Lecture Notes in Computer Science*, Springer, 2010: 11 40-52
- [59] Błaszczyński J, Stefanowski J, Idkowiak L. Extending bagging for imbalanced data. In *Advances in Intelligent Systems and Computing*, vol. 226. Springer, 2013: 269-278
- [60] Błaszczyński J, Słowiński R, Susmaga R. Rule-based estimation of attribute relevance. In *Rough Sets and Knowledge Technology 2011* (J. Y. et al., ed.), vol. 6954 of *Lecture Notes in Computer Science*. Springer - Verlag, Berlin - Heidelberg, 2011a: 36-44
- [61] Neu IS, Pelka RB. Immunoglobulins in bacterial and viral meningitis. Results of a controlled randomized clinical study of intravenous and intrathecal application. *Fortschritte der Medizin*. 1982 May;100(17):802-809
- [62] Korppi M, Don M, Valent F i wsp. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Pædiatrica*, 2008 97: 943-947

- [63] Maggio MC, Corsello G. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Ital J Pediatr.* 2015;41(Suppl 2):A45
- [64] Kim JM, Kim J. Prediction Model for the Differential Diagnosis of Kawasaki Disease and Acute Cervical Lymphadenitis in Patients Initially Presenting with Fever and Cervical Lymphadenitis. *J Pediatr.* 2020;S0022-3476(20)30622-3
- [65] Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754
- [66] Liu G, Wang S, Du Z. Risk Factors of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Children With Kawasaki Disease: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Front Pediatr.* 2020;8:187
- [67] Lee KY, Han JW, Hong JH i wsp. Inflammatory processes in Kawasaki disease reach their peak at the sixth day of fever onset: laboratory profiles according to duration of fever. *J Korean Med Sci.* 2004;19(4):501-504
- [68] Han SB, Lee SY. Differentiating Kawasaki disease from urinary tract infection in febrile children with pyuria and C-reactive protein elevation. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):137
- [69] Yan JH, Chang LS, Lin YJ i wsp. Clinical Characteristics for Differentiating Febrile Children With Suspected Kawasaki Disease Diagnosis. *Front Pediatr.* 2020;8:221
- [70] Chaudhary H, Nameirakpam J, Kumrah R i wsp. Biomarkers for Kawasaki Disease: Clinical Utility and the Challenges Ahead. *Front Pediatr.* 2019;7:242
- [71] Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S i wsp. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care.* 2017;5:51
- [72] Muller B, Harbarth S, Stolz D i wsp. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007;7:10
- [73] Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM i wsp. Procalcitonin as a diagnostic marker for 12sepsis: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:426-435
- [74] Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011;9:107
- [75] Gendrel D, Raymond J, Assicot M i wsp. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1240-1242
- [76] Okada Y, Minakami H, Tomomasa T i wsp. Serum procalcitonin concentration in patients with Kawasaki disease. *Journal of Infection* 2004;48:199–205.

- [77] Lee NH, Choi HJ, Kim YH. Clinical usefulness of serum procalcitonin level in distinguishing between Kawasaki disease and other infections in febrile children. *Korean J Pediatr.* 2017;60(4):112-117
- [78] Yamaji N, da Silva Lopes K, Shoda T i wsp. TNF- α blockers for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;8(8):CD012448
- [79] Chan WC, Duong TT, Yeung RS. Presence of IFN-gamma does not indicate its necessity for induction of coronary arteritis in an animal model of Kawasaki disease. *J Immunol.* 2004;173(5):3492-3503
- [80] Shao S, Luo C, Zhou K i wsp. Predictive value of serum procalcitonin for both initial and repeated immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a prospective cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):78
- [81] Dominguez SR, Martin B, Heizer H i wsp. Procalcitonin (PCT) and Kawasaki Disease: Does PCT Correlate With IVIG-Resistant Disease, Admission to the Intensive Care Unit, or Development of Coronary Artery Lesions?. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5(3):297-302
- [82] Cheah JS, Ransome GA. Significance of very high erythrocyte sedimentation rates (100 mm or above in one hour) in 360 cases in Singapore. *J Trop Med Hyg.* 1971 Jan; 74(1):28-30
- [83] Schimmelpfennig RW Jr, Chusid MJ. Illnesses associated with extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate in children. *Clin Pediatr (Phila).* 1980 Mar; 19(3):175-8
- [84] Abbag FI, Al Qahtani JM. Extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate in children. *Ann Saudi Med.* 2007;27(3):175-178
- [85] Colombet I, Pouchot J, Kronz V i wsp. Agreement between erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in hospital practice. *Am J Med.* 123 (9), s. 863.e7-13, Sep 2010
- [86] Abe J. Immunological Aspects of Kawasaki Disease. *Nihon Rinsho.* 2008;66(2):267-271
- [87] Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D i wsp. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(12):1022-1026
- [88] Li X, Chen Y, Tang Y i wsp. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases. *Eur J Pediatr* 177, 1279–1292 (2018)
- [89] Ho-Chang K, Kuender DY, Wei-Chiao C i wsp. Kawasaki Disease: An Update on Diagnosis and Treatment. *Pediatrics and Neonatology* (2012) 53, 4-11
- [90] Salehzadeh F, Noshin A, Jahangiri S. IVIG Effects on Erythrocyte Sedimentation Rate in Children. Volume 2014; Article ID 981465

- [91] Chiarello P, Magnolia M, Rubino M i wsp. Thrombocytosis in children. *Minerva Pediatrica*. 2011 Dec;63(6):507-513
- [92] World Health Organization. A guide for programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2008. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control
- [93] Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012;22(2):79-85
- [94] Salo E, Griffiths EP, Farstad T i wsp. Incidence of Kawasaki disease in northern European countries. *Pediatr Int*. 2012;54(6):770-772
- [95] Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child*. 2015;100(11):1084-1088
- [96] Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):16-19
- [97] Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean Journal of Pediatrics*. 2019 Aug;62(8):292-296
- [98] Hjalgrim H, Friborg J, Melbye M. The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. W: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E i wsp. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. Chapter 53. Dostęp na 8 marca 2021: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47424/>
- [99] Visser E, Milne D, Collacott I i wsp. The epidemiology of infectious mononucleosis in Northern Scotland: a decreasing incidence and winter peak. *BMC Infectious Diseases*. 2014 Mar;14:151
- [100] Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. 2016 Feb 10 [Updated 2017 Apr 3]. W: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA i wsp. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016. Dostęp na 8 marca 2021: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343616/>
- [101] Rajak K, Twayana AR, Shrestha R i wsp. Prevalence of Kawasaki Disease in a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2019;57(220):408-411

- [102] Shi L, Li J, Qie D i wsp. Clinical manifestations of Kawasaki disease in different age groups: retrospective data from Southwest China. *Clin Rheumatol*. 2020;10.1007/s10067-020-05069-5
- [103] Brogan PA, Bose A, Burgner D i wsp. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child*. 2002;86(4):286–290
- [104] Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D i wsp. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(12):1022–1026
- [105] Chaiyarak K, Durongpisitkul K, Atta T i wsp. Clinical manifestations of Kawasaki disease: what are the significant parameters?. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2009;27(2-3):131-136
- [106] Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(14):1738–1749
- [107] Egami K, Muta H, Ishii M i wsp. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006;149(2):237–240.
- [108] Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K i wsp. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006;113(22):2606–2612
- [109] Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K i wsp. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr*. 2007;166(2):131–137
- [110] Okarska-Napierała M, Ludwikowska KM i wsp. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS) Did Occur in Poland during Months with Low COVID-19 Prevalence, Preliminary Results of a Nationwide Register. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(11):3386
- [111] Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C i wsp. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1607-1608
- [112] Belhadj Z, Méot M, Bajolle F i wsp. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;142:429–436
- [113] Whittaker E, Bamford A, Kenny J i wsp. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259-269

- [114] Belot A, Antona D, Renolleau S i wsp. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill.* 2020 Jun;25(22):2001010
- [115] Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance—Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Dostęp na 8 marca 2021: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>
- [116] Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A i wsp. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020 Jun 6;395(10239):1771-1778