

УДК 616-018.2-08:615.2

*В.В. Бережний, Х.М. Совтус, Ю.І. Бондарець*

## Сучасні методи лікування резистентних до внутрішньовенних імуноглобулінів пацієнтів з діагнозом «Хвороба Кавасаки» (огляд літератури)

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.6(86):120-124; doi 10.15574/SP.2017.86.120

У статті наведено огляд літератури щодо тактики лікування хвороби Кавасаки у дітей, резистентних до стандартного лікування внутрішньовенними імуноглобулінами, введеними в дозі 2 г/кг, та аспірином в дозі 30 мг/кг/день.

**Ключові слова:** хвороба Кавасаки, внутрішньовенні імуноглобуліни, резистентність.

### Modern treatment methods of intravenous immunoglobulin-resistant patients with Kawasaki disease (literature review)

*V.V. Bereznyi, Kh.M. Sovtus, Yu.I. Bondarets*

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article presents literature review on Kawasaki disease management in children, who are resistant to the routine treatment of intravenous immunoglobulin, administered in a dose of 2 g/kg and aspirin in dose of 30 mg/kg/day.

**Key words:** Kawasaki disease, intravenous immunoglobulins, resistance.

### Современные методы лечения резистентных к внутривенным иммуноглобулинам пациентов с диагнозом «Болезнь Кавасаки» (обзор литературы)

*В.В. Бережний, Х.М. Совтус, Ю.И. Бондарець*

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

В статье приведен обзор литературы относительно тактики лечения болезни Кавасаки у детей, резистентных к стандартному лечению внутривенными иммуноглобулинами, введенными в дозе 2 г/кг, и аспирином в дозе 30 мг/кг/день.

**Ключевые слова:** болезнь Кавасаки, внутривенный иммуноглобулин, резистентность.

Хвороба Кавасаки (ХК) — це системне захворювання з гострим перебігом, що зустрічається переважно у дітей віком до п'яти років. Клінічна картина та перебіг захворювання нагадують інфекційний процес, але на основі морфологічних змін ХК відносять до васкулітів з переважним ураженням судин середнього калібру, найчастіше це коронарні артерії. Також уражаються шкіра, слизові оболонки та лімфатичні вузли, виникає тривала лихоманка. «Золотим стандартом» лікування ХК у всьому світі є введення внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) у дозі 2 г/кг за одну інфузію, тривалість інфузії повинна становити 10–12 годин. Оптимальним терміном уведення препарату вважають 7–10 день від початку захворювання [1].

Дітям, яким діагноз ХК встановлений несвоєчасно (пізніше 10-го дня від початку захворювання), вводити імуноглобулін внутрішньовенно рекомендують у разі тривалої лихоманки. За відсутності відповіді на введення імуноглобуліну, а саме персистування лихоманки понад 36 годин або повторне її виникнення, деякі автори рекомендують друге введення ВВІГ у дозі 2 г/кг [1]. Пацієнтам, у яких виявлено рефрактерність до ВВІГ, вико-

ристовують альтернативні методи лікування: глюкокортикостероїди, плазмаферез, антагоністи TNF- $\alpha$  (інфліксимаб, етанерцепт).

Рядом авторів встановлено, що приблизно 8–15% дітей не відповідають на введення ВВІГ, що вважається розвитком рефрактерності, при цьому слід враховувати інші причини лихоманки (такі як реакція на терапію ВВІГ та інтеркурентну інфекцію) [7,13,14].

Для прогнозування ефективності при застосуванні ВВІГ розроблені та використовуються деякі прогностичні системи (табл.), за допомогою яких вираховують ризик резистентності до ВВІГ при лікуванні ХК. На практиці використання даних методів недостатньо ефективне навіть серед японського населення [4].

За результатами RAISE study (2012) встановлено ефективність та безпеку використання ВВІГ у комбінації з преднізолоном, у рефрактерних до ВВІГ та ацетилсаліцилової кислоти випадках ХК [7]. Додавання преднізолону в дозі 2 мг/кг/добу до стандартного лікування у дітей з підвищеним ризиком формування аневризми коронарних артерій значно знижує даний ризик, швидше нормалізує клінічні та лабораторні показники. Стероїдна імпульсна терапія може бути корисною при лікуванні

Таблиця

**Системи кількісних показників для визначення резистентності до внутрішньовенних імуноглобулінів (В.Г. Майданник)\***

|  | Egami et al., 2006                            | Kobayashi et al., 2006                        | Sano et al., 2007                     |
|--|---|---|---------------------------------------|
|  |   | Na<133 (2 бали)                               | Загальний білірубін ≥0,9мг/дл (1 бал) |
|  | ≤4 доба захворювання (1 бал)                  | ≤4 доба захворювання (1 бал)                  |                                       |
|  | АлЛТ≥100 од/л (1 бал)                         | АсАТ≥100 од/л (2 бали)                        | АсАТ≥200 од/л (2 бали)                |
|  | Тромбоцити ≤300х10 <sup>9</sup> в 1 л (1 бал) | Тромбоцити ≥300х10 <sup>9</sup> в 1 л (1 бал) |                                       |
|  |   | ≥80% нейтрофільних гранулоцитів (2 бали)      |                                       |
|  | СРБ≥8 мг/дл (1 бал)                           | СРБ≥10 мг/дл (1 бал)                          | СРБ≥7 мг/дл (1 бал)                   |
|  | Вік≤6 міс. (2 бали)                           | Вік ≤12 міс. (2 бали)                         |                                       |
| Високий ризик  | ≥3 бали                                       | ≥5 балів                                      | ≥2 бали                               |
| Оцінка тестів японськими авторами порівняно з іншими авторами, % |   |   |                                       |
| Чутливість   | 78  | 86  | 77                                    |
| Специфічність  | 76  | 67  | 86                                    |
| Прогностична цінність отриманого результату                      | 43  | 32  | 59                                    |
| Прогностична цінність позитивного результату                     | 95  | 96  | 94                                    |
| Дослідження інших авторів (Sleeper та співавт., 2011), %         |   |   |                                       |
| Чутливість   | 42  | 33  | 40                                    |
| Специфічність  | 85  | 87  | 85                                    |

*Примітка.* Ризик вважається низьким при сумі балів 0–3, високим – при сумі балів >4.

пацієнтів з ВВІГ-резистентною ХК, у яких спостерігається тривала лихоманка. Проте при проведенні стероїдної імпульсної терапії спостерігається тимчасова дилатація коронарної артерії, тому при обстеженні тих пацієнтів, які отримують дану терапію, з метою раннього виявлення аномалій коронарної артерії слід проводити ЕхоКГ [14].

Опубліковані дані щодо ефективності використання імпульсної кортикостероїдної терапії для первинної терапії ХК (Newburger та співавт., 2007). Лікування ХК з використанням ВВІГ та аспірину знижує ризик аномалій коронарної артерії та системного запалення, але незважаючи на терапію імуноглобулінами, у деяких дітей розвиваються аномалії коронарної артерії. Результати дослідження [13] показали, що додавання внутрішньовенного метилпреднізолону до звичайної первинної терапії ХК знижує ризик розвитку аномалій коронарних артерій. Пацієнтам, у яких лихоманка тривала до 10 днів, призначали прийом внутрішньовенного метилпреднізолону, 30 мг/кг маси тіла (101 пацієнт) або плацебо (98 пацієнтів). Усі пацієнти отримували традиційну терапію з ВВІГ 2 г/кг, а також аспірин від 80 до 100 мг/кг/день доти, доки не настало зниження температури тіла протягом 48 годин,

а згодом – від 3 до 5 мг/кг/день. На 1-му та 5-му тижнях після рандомізації пацієнти у двох досліджуваних групах мали подібні коронарні розміри, виражені у вигляді z-балів. Порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, пацієнти, які отримували внутрішньовенний метилпреднізолон, мали дещо коротший початковий період госпіталізації (P=0,05), нижчу швидкість осідання еритроцитів (P=0,02) та тенденцію до нижчого рівня С-реактивного білка (P=0,07). Проте в обох групах була однакова кількість днів у лікарні, кількість днів лихоманки та кількість побічних ефектів. Однак автори дослідження не дають остаточних рекомендацій щодо ефективності додавання єдиної імпульсної дози внутрішньовенного метилпреднізолону до звичайної терапії ВВІГ для планової первинної терапії дітей з ХК [13].

Крім використання глюкокортикоїдів для лікування рефрактерних випадків, використовується імунобіологічна терапія.

Інфліксімаб являє собою гібридні мишино-людські (IgG1) моноклональні антитіла, що з високою афінністю зв'язують як розчинні, так і трансмембранні форми фактора некрозу пухлини-α (TNF-α), який відіграє важливу роль у розвитку аутоімунних і запальних захво-

рювань. Інфліксимаб швидко утворює стабільні комплекси з людським TNF- $\alpha$ , причому відбувається зниження біоактивності TNF- $\alpha$ . Інфліксимаб діє специфічно відносно TNF $\alpha$  і не здатний нейтралізувати лімфотоксин- $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

В Україні інфліксимаб представлений під торговою назвою «Ремикейд» (виробник «Сентокор Б.В./Мерк Шарп» і «Доум Інтернешнл ГмбХ», Нідерланди/Сінгапур). Згідно з анотацією, він протипоказаний до використання у педіатричній практиці.

У дослідженні J.C. Burns та співавт. (2008) визначали ефективність та безпеку використання інфліксимабу та повторного введення ВВІГ у дозі 2 г/кг у пацієнтів з ХК, які не відповідали на первинне введення ВВІГ та мали високий ризик розвитку аневризми коронарних артерій. Відмічався швидкий терапевтичний ефект від проведеної терапії. У дітей, що приймали інфліксимаб, не спостерігалось жодних побічних реакцій на введення препарату. Лихоманка зменшувалась протягом 24 годин, клінічні та лабораторні показники поверталися в норму. Час, проведений у стаціонарі, у двох групах був однаковим [10].

У дослідженні Могу та співавт. (2013) у 20 дітей, що не відповідали на первинне введення ВВІГ та мали ознаки аневризми коронарних артерій, було використано препарат ФНП- $\alpha$  (інфліксимаб). У пацієнтів спостерігалось швидке покращання запальних симптомів та нормалізація запальних маркерів. Протягом наступних 30 днів спостереження ехокардіографічні показники регресували до нормальних значень. У жодного пацієнта, що отримував інфліксимаб, не виникало побічних явищ, таких як анафілаксія, серцева недостатність, важкі інфекційні захворювання чи туберкульоз.

Moises Rodriguez-Gonzales та співавт. описують випадок важкої форми ХК у хлопчика семи років, у якого на тлі дворазового введення ВВІГ та пульстерапії стероїдами розвинулась застійна серцева недостатність та гігантська аневризма коронарних артерій. Було прийнято рішення розпочати введення інфліксимабу. Також проводилась терапія застійної серцевої недостатності. Протягом першої доби після застосування інфліксимабу спостерігали зменшення запальних симптомів та покращання стану пацієнта. Однак через вісімнадцять місяців після виписки пацієнта при ехокардіографічному обстеженні виявили персистенцію

тих самих кардіографічних уражень, що і під час хвороби, у зв'язку з чим пацієнт тривало отримував антикоагулянти [11].

Етанерцепт (торгова марка в Україні Енбрел, виробник «Пфайзер», США) — химерний білок рецептора фактора некрозу пухлин людський та р75Fc, отриманий за технологією рекомбінантної ДНК із використанням клітин ссавців (клітин яєчника китайського хом'ячка) у якості системи експресії.

Етанерцепт є конкурентним інгібітором зв'язування ФНП із його поверхневими клітинними рецепторами, а отже він пригнічує біологічну активність ФНП. Фактор некрозу пухлини та лімфотоксин — прозапальні цитокіни, які зв'язуються із двома окремими клітинними поверхневими рецепторами фактора некрозу пухлин (РФНП): 55 кДа (р55) та 75 кДа (р75). Обидва РФНП існують в організмі у мембранозв'язаній та розчинній формах. Розчинні РФНП регулюють біологічну активність ФНП.

Фактор некрозу пухлини та лімфотоксин існують переважно у вигляді гомотримерів, а їх біологічна активність залежить від перехресного зшивання рецепторів ФНП, що знаходяться на поверхні клітини. Димерні розчинні рецептори, такі як етанерцепт, мають більшу афінність до ФНП, ніж мономерні рецептори, а тому є значно потужнішими конкурентними інгібіторами зв'язування ФНП з його клітинними рецепторами. Крім того, використання області Fc імуноглобуліну як елемента зв'язування в структурі димерного рецептора подовжує період напіввиведення препарату із сироватки крові.

Таким чином, етанерцепт перешкоджає виникненню клітинної відповіді, опосередкованої ФНП, за рахунок біологічної інактивації ФНП. Етанерцепт також здатний модулювати біологічні відповіді, що контролюються додатковими молекулами, які передають сигнал у низхідному напрямку (наприклад, цитокіни, адгезивні молекули або протеїнази), та стимулюються або регулюються ФНП.

У дослідженні Т. Oharaseki та ін. (2013) використовували два анти-TNF- $\alpha$  препарати (етанерцепт та інфліксимаб) для лікування викликаної *Candida albicans* моделі хронічного васкуліту у мишей. Було досліджено гістопатологічні зміни з точки зору частоти васкуліту, обсягу уражень та ступеня запалення. Отримані в результаті дослідження результати показують, що введення етанерцепту мишам зменшило не тільки частоту васкулітів, але й ступінь ураження та ступінь запалення [9].

У проспективному дослідженні, проведеному в Каліфорнії у 2010 році групою вчених на чолі з N.F. Choueier, було досліджено ефективність та безпеку використання препарату етанерцепт у 17 дітей з встановленим діагнозом ХК. Пацієнти отримували стандартну терапію ВВІГ та аспірин. Через декілька годин після завершення введення ВВІГ пацієнти отримали ін'єкцію препарату етанерцепт у дозі 0,4 мг/кг, а згодом щотижня двічі. У всіх зменшилася лихоманка та клінічна симптоматика. Жоден з пацієнтів не мав повторного виникнення лихоманки та не потребував другого введення ВВІГ. Також не виявили прогресування дилатації коронарних артерій чи виникнення аневризми. Побічних явищ від прийому етанерцепту не зафіксовано. Вчені висловили думку про ефективність та безпеку використання препарату у дітей, хворих на ХК [12].

Етанерцепт використовується для лікування ювенільного ревматоїдного артрити та має найбільший досвід використання серед інших імунобіологічних препаратів. Етанерцепт був першим препаратом в педіатричній кардіоревматології, ефект якого досліджували в багаточисельному рандомізованому клінічному дослідженні при лікуванні поліартикулярного варіанту ЮРА в США у 1999 р., у Європі у 2000 р. (L. Breda та спіавт., Mc L. Cann, 2009; D.J. Lovell та спіавт., 2006, 2003, 2008) [2].

Крім імунобіологічних препаратів для лікування ХК використовують плазмаферез. Група вчених, яку очолював М. Mori, у 2004 р. опублікували результати свого дослідження, де проводили оцінку ефективності використання плазмаферезу та третьої дози ВВІГ у дітей з рефрактерністю до стандартної схеми ліку-

вання ХК. У дослідження увійшли 105 дітей, що не мали клінічного ефекту від отриманих двох доз ВВІГ. Було прийнято рішення провести плазмаферез 46 дітям, решта дітей отримали третю дозу ВВІГ. Отримані результати показали, що у групі, де проводився плазмаферез, у 8 (17,3%) дітей із 46 зберігалися клінічні симптоми ХВ, водночас в другій групі у 24 (40,7%) дітей із 59, які отримали третій курс ВВІГ, зберігалась симптоматика хвороби. Вчені зробили висновок, що раннє проведення плазмаферезу є ефективним методом лікування дітей, у яких після першого курсу ВВІГ не настає клінічного ефекту та спостерігається наростання запальних маркерів крові [8].

Тим не менш, з огляду на ризики, пов'язані з плазмаферезом [7], а також очевидну ефективність анти-ФНО-терапії та відсутність інформації, датованої останніми роками, про поширеність використання плазмаферезу, це метод слід розглядати тільки для дітей з активним васкулітом, незважаючи на багаторазові дози IVIG, внутрішньовенний метилпреднізолон чи введення препаратів-інгібіторів ФНП- $\alpha$ .

Таким чином, на даний час не існує єдиного стандарту лікування резистентних до ВВІГ випадків ХВ, незважаючи на те, що проведено багато досліджень та ретроспективних аналізів щодо використання різних методів терапії. Однак жодне з них не дає чіткої інформації щодо єдиної тактики лікування. Залишаються відкритими питання, чому в одних пацієнтів настає швидкий клінічний ефект від першого введення ВВІГ, а у інших навіть при комбінації декількох методів зберігається клінічна симптоматика.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бережний В.В. Хвороба Кавасаки у дітей. Особливості діагностики та лікування (лекція) / В.В. Бережний, Х.М. Совтус, Ю.І. Бондарець // Современная педиатрия. — 2017. — №3(83). — С. 38—44.
2. Бережной В. Эффективность использования иммунобиологического препарата Этанерцепт у детей с ревматоидным артритом / В. Бережной // Современная педиатрия. — 2015. — №1(65). — С.72—82; DOI 10.15574/SP.2015.65.72
3. Йокота С. Последние достижения педиатрической ревматологии в Японии: провоспалительные цитокины как терапевтическая мишень при болезни Кавасаки, ювенильном идиопатическом артрите и криопирин-ассоциированном периодическом синдроме / С. Йокота, К. Нишиока // РМЖ. — 2017. — №5. — С. 380—386.
4. Майданник В.Г. Болезнь Кавасаки в детском возрасте. Научное издание / В.Г. Майданник, И.А. Митюраева-Корнейко. — Киев: Логос, 2015. — С. 293—295.
5. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association / Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol.110. — P.2747.
6. Efficacy and limitation of Infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: Report of an open-label cases series / Mori M., Imagawa T., Hara R. [et al.] // J. Rheumatol. — 2012. — Vol.39. — P.864—7.



7. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial / T. Kobayashi, T. Saji, T. Otani [et al.] // Lancet. — 2012. — Vol.379. — P.1613—1620.
8. Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin / Mori M., Imagawa T., Katakura S. [et al.] // Mod Rheumatol. — 2004. — Vol.14(1). — P.43—7.
9. Etanercept suppresses arteritis in a murine model of kawasaki disease: a comparative study involving different biological agents / Ohashi R., Fukazawa R., Watanabe M. [et al.] // Int. J. Vasc. Med. — 2013. — Vol.2013. — P.43141.
10. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease / Burns J.C., Best B.M., Mejias A. [et al.] // Pediatr. — 2008. — Vol.153. — P.833—8.
11. Moises Rodriguez-Gonzalez Infliximab as rescue therapy in refractory Kawasaki disease / Moises Rodriguez-Gonzalez, Miguel A Matamala-Morillo, Antonio Segado-Arenas // Ann Pediatr Cardiol. — 2014. — Vol.7(1). — P.74—75.
12. Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for kawasaki disease / Choueiter N.F., Olson A.K., Shen D.D., Portman M.A. // J. Pediatr. — 2010. — Vol.157(6). — P.960—966.
13. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease / Newburger J.W., Sleeper L.A., McCrindle B.W. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol.356. — P.663—675.
14. Re-treatment for immune globulin-resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy / Hashino K., Ishii M., Iemura M. [et al.] // Pediatr Int. — 2001. — Vol.43. — P.211—217.

### Сведения об авторах:

**Бережной Вячеслав Владимирович** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-16-70.

**Совтус Кристина Николаевна** — клин. ординатор каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел.: (044) 201-32-17

**Бондарец Юлия Ивановна** — лаборант каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика.

Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел.: (044) 201-32-17.

Статья поступила в редакцию 15.06.2017 г.

### НОВОСТИ

#### **Медики рассказали, почему малышам нужно спать подальше от родителей** *Ученые развенчали давний стереотип*

Малыши, которые спят в отдельной комнате от своих родителей, раньше отходят ко сну, быстрее погружаются в сон и больше спят. К такому выводу пришли эксперты из Детского госпиталя Филадельфии, информирует Health.

Для повышения качества сна ребенку нужно спать в отдельной комнате от своих родителей. Речь идет о самых маленьких, которых мамы обычно укладывают рядом с собой, чтобы быстрее успокоить ночью. Выяснилось, что младенцы, которые спят в отдельной комнате от своих родителей, отходят ко сну раньше. Им требуется меньше времени для того, чтобы заснуть, а общая продолжительность сна возрастает. Более того, родители подобных малышей также сообщают о более высоком качестве сна. Таким образом, сон в отдельной комнате повышает уровень ночного отдыха не только у малышей, но и у их пап и мам.

Результаты этого исследования полностью противоречат ныне действующим рекомендациям Американской академии педиатрии, в которых говорится,

что ребёнку в первые 6 месяцев жизни лучше спать в одной комнате с родителями для снижения риска синдрома внезапной детской смерти. Свои выводы американские ученые сделали на основе опросов родителей 6 236 малышей в возрасте от 6 до 12 месяцев. Эти результаты также были дополнены опросом 3 798 родителей из Австралии, Бразилии, Канады, Великобритании и Новой Зеландии. Выяснилось, что у малышей, которые спят отдельно от родителей, не только повышается качество сна, но им также реже требуется ночное кормление.

Сами исследователи говорят о том, что существует несколько возможных причин, объясняющих этот факт. Скорей всего, дети просто быстрее успокаиваются, если спят в отдельной комнате. Между тем, эксперты Американской академии педиатрии подчеркивают, что если речь идет только о качестве сна ребенка, то отдельный сон может быть оправдан. Но совместный сон в первые 6 месяцев предназначен, прежде всего, для профилактики синдрома внезапной детской смерти, точные причины которого до сих пор не установлены наукой.

**Источник:** <https://novosti-n.org/ukraine/read/173386.html>