

Т.В. Слепцова¹, Е.И. Алексеева^{1, 2}, Т.М. Бзарова¹, Р.В. Денисова¹, К.Б. Исаева¹, М.А. Солошенко¹, О.Л. Ломакина¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Высокая эффективность иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного введения у пациента с синдромом Кавасаки, диагностированным в поздние сроки

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 15.08.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

В статье описан случай поздней диагностики слизисто-кожного лимфонулярного синдрома (синдром Кавасаки). На момент начала терапии у ребенка отмечались лихорадка, конъюнктивит, стоматит, сыпь, плотные отеки кистей и стоп, коронарит с развитием аневризм. Описано успешное применение иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного введения в дозе 2 г/кг массы тела на курс в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозе 80 мг/кг в сут. Через 3 сут лечения у ребенка исчезла сыпь; значительно уменьшились отеки конечностей и проявления конъюнктивита, нормализовались значения лабораторных показателей активности болезни (скорость оседания эритроцитов, концентрация С-реактивного белка). Через 3 мес купировалось воспаление в коронарных артериях. Через 6 мес зафиксирован регресс аневризм коронарных артерий. Нежелательных явлений на фоне терапии иммуноглобулином не отмечалось.

Ключевые слова: дети, синдром Кавасаки, иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения.

(Для цитирования: Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Солошенко М.А., Ломакина О.Л. Высокая эффективность иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного введения у пациента с синдромом Кавасаки, диагностированным в поздние сроки. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (4): 401–404. doi: 10.15690/vsp.v15i4.1593)

Tatyana V. Sleptsova¹, Ekaterina I. Alekseeva^{1, 2}, Tatyana M. Bzarova¹, Rina V. Denisova¹, Kseniya B. Isaeva¹, Margarita A. Soloshenko¹, Olga L. Lomakina¹

¹ Scientific Center of Children Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

High Efficiency of Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration in a Patient with Kawasaki Syndrome Diagnosed in the Later Stages

The article describes a case of late diagnosis of mucocutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki syndrome). At the beginning of the therapy, the child had fever, conjunctivitis, stomatitis, rash, solid swelling of hands and feet, and coronaritis with the development of aneurysms. The article describes the successful use of normal human immunoglobulin for intravenous administration at a dose of 2 g/kg body weight per course in combination with acetylsalicylic acid at the dose of 80 mg/kg per day. After 3 days of treatment, the rash disappeared; limb swelling and symptoms of conjunctivitis significantly reduced; and laboratory parameters of disease activity became normal (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein concentration). After 3 months, inflammation in the coronary arteries was stopped. After 6 months, a regression of coronary artery aneurysms was recorded. No adverse effects during the immunoglobulin therapy were observed.

Key words: children, Kawasaki syndrome, normal human immunoglobulin for intravenous administration.

(For citation: Sleptsova Tatyana V., Alekseeva Ekaterina I., Bzarova Tatyana M., Denisova Rina V., Isaeva Kseniya B., Soloshenko Margarita A., Lomakina Olga L. High Efficiency of Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration in a Patient with Kawasaki Syndrome Diagnosed in the Later Stages. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (4): 401–404. doi: 10.15690/vsp.v15i4.1593)

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Кавасаки (слизисто-кожный лимфонулярный синдром) представляет собой одну из ведущих причин заболеваний сердца у детей, прежде всего развития патологии коронарных артерий, которая в ряде случаев приводит к ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда в детском и молодом возрасте [1]. Синдром Кавасаки — острое системное заболевание, при котором преимущественно поражаются средние и мелкие артерии, и развивается деструктивно-пролиферативный васкулит. Клинически проявляется лихорадкой, выраженными изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов; иногда поражаются коронарные и другие висцеральные артерии [2].

При несвоевременной диагностике и, соответственно, неадекватно подобранном лечении до 25% детей развивают коронарные аневризмы, которые впоследствии приводят к разрыву аневризмы коронарных сосудов и коронарному тромбозу. Однако терапия с использованием иммуноглобулина человека для внутривенного введения в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, назначенная в первые 10 дней заболевания, снижает этот риск до 3–5% [3, 4].

С целью продемонстрировать высокую эффективность комбинированного лечения препаратами иммуноглобулина человека нормального и ацетилсалициловой кислоты представим историю болезни пациента в возрасте 2 лет с синдромом Кавасаки.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больной А., возраст 2 года, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей (Москва) в течение 1,5 лет. Мальчик родился от 1-й беременности, протекавшей физиологически, срочных родов. Масса тела при рождении составила 3010 г, длина — 51 см. В раннем периоде физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по национальному календарю. Наследственный анамнез по ревматическим болезням не отягощен.

Мальчик заболел в возрасте 3 мес, когда на 2-е сут после вакцинации препаратом АКДС наблюдалось повышение температуры до 38,5°C. На фоне приема жаропонижающих препаратов (ибупрофен) сохранялись ежедневные подъемы температуры (1 раз в сут) до фебрильных цифр. На 4-е сут заболевания у ребенка появились кашель, осиплость голоса, явления ринита, на 5-е сут — инъекция склер, диарея, некупируемое повышение температуры. В связи с отсутствием эффекта от приема жаропонижающих препаратов ребенка госпитализировали в педиатрический стационар по месту жительства, где был установлен диагноз кишечной инфекции, проводились антибактериальная терапия цефтриаксоном и симптоматическое лечение. На 2-е сут госпитализации на фоне сохраняющейся лихорадки у мальчика были отмечены отеки лица, кистей, стоп; мелкоочечная, местами сливная сыпь на конечностях, мраморность кожных покровов; сохранялись катаральные явления. Состояние ребенка расценено как тяжелое, пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где была продолжена антибактериальная терапия — без существенного эффекта. На 10-й день болезни у ребенка отмечено выраженное, по типу «чулка», шелушение стоп. В клиническом анализе крови отмечались тромбоцитоз до $954 \times 10^{12}/л$ (норма до 450), лейкоцитоз до $18,3 \times 10^9/л$ (норма до 11), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 50 мм/ч (норма до 20),

концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови до 43 мг/л (норма до 5). На 20-е сут болезни у ребенка впервые был заподозрен синдром Кавасаки. По результатам эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) в левой коронарной артерии был выявлен тромб, доплеровское сканирование коронарных артерий обнаружало картину множественных аневризм. Ребенку был выставлен диагноз «Синдром Кавасаки». Курс терапии включал комбинированный прием иммуноглобулина человеческого нормального в дозе 1,5 г/кг массы тела и ацетилсалициловой кислоты в дозе 15 мг/кг в сут [1].

В течение последующих 3 нед у ребенка отмечались слабость, вялость, мальчик капризничал, отказывался от еды; в анализах крови сохранялись лейкоцитоз, тромбоцитоз.

Учитывая степень тяжести состояния ребенка, а также недостаточный эффект от проводимого лечения, мальчик по экстренным показаниям был направлен на госпитализацию в Научный центр здоровья детей. Через 6 нед от начала заболевания пациент поступил в ревматологическое отделение Центра для уточнения диагноза и лечения.

При поступлении: состояние тяжелое, обусловлено выраженной слабостью, симптомами интоксикации.

При осмотре: бледность кожного покрова, мелкоочечная и папулезная сыпь на лице и туловище, гиперемия слизистой оболочки полости рта, инъекция склер, видимые отеки кистей и стоп.

По результатам электрокардиографии: границы относительной сердечной тупости не изменены, аускультативно тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений 128–152 уд./мин, артериальное давление 75/35 мм рт. ст. По другим органам и системам патологии не выявлено.

В клиническом анализе крови: тромбоцитоз до $934 \times 10^{12}/л$, лейкоцитоз до $17,5 \times 10^9/л$, повышение СОЭ до 46 мм/ч; концентрации СРБ в сыворотке крови до 44 мг/л.

С целью определения антител к кишечным, вирусным инфекциям ребенку выполнены иммуноферментный анализ крови, бактериологическое исследование посева из зева — данных за инфекционный процесс не получено.

По данным ЭхоКГ: выраженное расширение правой коронарной артерии (от 10 до 12 мм), в левой коронарной артерии — аневризмы от 6 до 7 мм, тромб 2×3 мм.

Офтальмологом диагностирован двусторонний конъюнктивит.

С учетом данных анамнеза, клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных обследований ребенку установлен диагноз «Синдром Кавасаки» (рис.) [5].

Учитывая длительность болезни (6 нед), развитие жизнеугрожающих осложнений (аневризмы коронарных артерий), патогенетическая терапия, согласно международным протоколам лечения синдрома Кавасаки, включала «золотой стандарт»: 10% раствор иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного введения (ВВИГ) в дозе 2 г/кг на курс непрерывно в течение 8–12 ч и ацетилсалициловая кислота в дозе 80 мг/кг в сут с целью противовоспалительного эффекта, с последующим снижением до 5 мг/кг в сут с целью антиагрегационного эффекта [1]. Терапия гепарином в дозе 300 ЕД/кг в сут также преследовала цель предотвращения развития артериальных и венозных тромбозов и эмболий.

Уже через 1 сут лечения у ребенка видимо уменьшились отеки стоп и кистей, появился аппетит. По данным

Диагностика синдрома Kawasaki

Лихорадка длительностью не менее 5 дней в сочетании с 4 из 5 признаков, приведенных ниже:

- 1) изменения дистальных отделов конечностей: отек, покраснение, шелушение;
- 2) полиморфная экзантема;
- 3) двусторонний конъюнктивит;
- 4) изменения слизистой оболочки полости рта и губ (гиперемия губ и ротоглотки, малиновый/клубничный цвет языка с выраженными сосочками или трещины губ);
- 5) шейная лимфаденопатия

Диагностика неполного синдрома Kawasaki

В соответствии с критериями Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, AHA), в связи с высоким риском развития ишемической болезни диагноз неполного синдрома Kawasaki может быть установлен у детей с типичными эхокардиографическими изменениями (расширение коронарных артерий, аневризмы) и наличием любых 2 из 5 критериев синдрома Kawasaki

ЭхоКГ сердца отрицательной динамики не отмечалось. На 3-и сут терапии купировалась сыпь, значительно уменьшились явления конъюнктивита, нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ). Через 3 нед ребенок жалоб не предъявлял, его состояние было удовлетворительным. По данным инструментальных методов обследования отмечена положительная динамика: уменьшились размеры тромба, нормализовалась толщина стенок левой коронарной артерии. В этой связи был отменен гепарин, доза ацетилсалициловой кислоты постепенно снижена до анти-тромботической (5 мг/кг массы тела/сут). Нежелательных явлений на фоне терапии иммуноглобулином не зарегистрировано.

При контрольных визитах через 3, 6 и 12 мес терапии по данным ЭхоКГ сердца патологических изменений со стороны коронарных артерий не выявлялось. Значения лабораторных показателей активности болезни в норме. Ребенок растет и развивается соответственно возрасту, самочувствие не страдает, жалоб нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ представленного клинического случая демонстрирует успешное применение иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения в дозе 2 г/кг на курс в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, а также высокую безопасность выбранного протокола лечения синдрома Kawasaki, диагностированного у ребенка в поздние сроки. Терапия ВВИГ в дозе 2 г/кг на курс позволила не только купировать лихорадку, сыпь, ангионевротические отеки кистей и стоп, болевой синдром, но и обеспечила регресс аневризм коронарных артерий, значительно снизив риск развития жизнеугрожающих симптомов.

Анализ анамнеза болезни ребенка, а именно возраст дебюта заболевания, наличие длительной лихорадки, сыпи, поражения слизистых оболочек, ангионевротических отеков кистей и стоп, коронарита, тробоа коронарных артерий, позволили поставить диагноз синдрома Kawasaki. Длительность болезни на момент поступления в отделение составила 6 нед. Диагностические ошибки и позднее распознавание заболевания обусловлено ранним дебютом (в возрасте 3 мес), недостаточной осведомленностью врачей о заболевании. Основанием для диагностики болезни и назначения патогенетической терапии являлось поражение коронарных артерий [6].

В патогенезе заболевания основную роль играет иммунная активация с отложением иммунных комплек-

сов в пораженных тканях и развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. В ответ на воздействие провоцирующего агента (токсин, вирус или бактерия) активированные Т клетки, моноциты и макрофаги секретируют цитокины. В острой фазе цитокиновая стимуляция приводит к пролиферации В клеток и индуцирует эндотелиальные клетки к экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex, МНС) II класса. Индукция молекулы клеточной адгезии (ICAM-1) и провоспалительных цитокинов (IL 1, TNF α , IFN γ) приводит к притоку клеток, потенцирующих повреждение мелких и средних артерий [2]. ВВИГ регулирует иммунный и воспалительный ответ, блокирует IgG Fc-рецепторы, нейтрализует микробные антигены, индуцирует выведение иммунных комплексов, предотвращает адгезию тромбоцитов на эндотелии. Для достижения нужного эффекта требуется быстрое введение высоких доз чужеродного белка, содержащегося в ВВИГ. С целью исключения нежелательных реакций и побочных эффектов целесообразно назначать безопасные, высокоочищенные препараты.

На данный момент ВВИГ позиционируется как «золотой стандарт» терапии слизисто-кожного лимфодулярного синдрома [1]. Доказательная база терапевтического подхода основана на достаточном числе двойных слепых плацебоконтролируемых проспективных исследований [7]. Более 20 рандомизированных исследований доказывают эффективность ВВИГ у пациентов с болезнью Kawasaki. При своевременном назначении иммуноглобулина (до развития коронарита) можно предотвратить развитие коронарных аневризм, изменить прогноз заболевания, снизить риск развития жизнеугрожающих осложнений [8].

ВВИГ назначают в высокой курсовой дозе (2 г/кг массы тела ребенка), непрерывно в виде одной инфузии, желательнее в первые 7–10 дней болезни — до начала формирования аневризм коронарных артерий [9]: такая терапевтическая схема снижает риск повреждения коронарных артерий в 5 и более раз, а летальных исходов — более чем в 4 раза. ВВИГ назначают и после 10-х сут болезни детям, у которых ранее диагноз не был поставлен, если у них сохраняются показатели системного воспаления (повышенные СОЭ/СРБ) или обнаружены коронарные аневризмы [1, 10]. При недостаточном эффекте после первого курса терапии ВВИГ показана повторная схема лечения [9]: доказано, что введение ВВИГ в дозе 2 г/кг однократно непрерывно в течение 8–12 ч более эффективно предупреждает формирование коронарных аневризм, чем ежедневное использование иммуноглобу-

лина по 0,4 г/кг в течение 5 сут [11]. Преимущество дозы ВВИГ 2 г/кг по сравнению с 1 г/кг также имеет доказательную базу [12].

Благодаря использованию ВВИГ быстро (в течение 1–2 сут) купируется лихорадка, улучшается самочувствие, снижаются лабораторные показатели воспалительной активности, достоверно уменьшается риск формирования аневризм коронарных артерий [7].

Анализ анамнеза болезни ребенка, а также мирового опыта применения иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенных инфузий с учетом быстрого введения высокой дозы дали основание назначить ребенку препарат в дозе 2 г/кг однократно непрерывно в течение 12 ч. Выбор тактики лечения был оправдан. Введение препарата ребенок перенес хорошо, аллергической реакции не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай тяжелого течения поздно диагностированного синдрома Kawasaki демонстрирует высокую эффективность и безопасность терапии иммуноглобулином человеческим нормальным для внутривенного введения в комбинации с ацетилсалициловой кислотой у ребенка раннего возраста. Анализ терапевтической эффективности показал, что у пациента с длительностью болезни 6 нед назначение иммуноглобулина позволило быстро снизить активность воспаления,

а через 3 мес — купировать воспалительные изменения в коронарных артериях, обеспечить регресс аневризм, вернуть ребенка к полноценной жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Е. И. Алексеева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Abbott, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Centocor, Novartis.

Т. В. Слепцова — получение исследовательских грантов от фармацевтической компании Centocor.

Т. М. Бзарова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Pfizer.

Р. В. Денисова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Centocor, Novartis.

К. Б. Исаева — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Roche, Novartis.

М. А. Солошенко, О. Л. Ломакина — отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Е. И. Алексеева <http://orcid.org/0000-0002-3874-4721>

Т. В. Слепцова <http://orcid.org/0000-0003-2827-3812>

Р. В. Денисова <http://orcid.org/0000-0002-1317-9914>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004; 114(6):1708–1733. doi: 10.1542/peds.2004-2182.
- Baranov AA, Alexeeva EI, Gaedicke G. *Paediatric Rheumatology Atlas*. Moscow: Reed Elsevier; 2011. 248 p.
- JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008) digest version. *Circ J*. 2010;74(9):1989–2020. doi: 10.1253/circj.10-74-0903.
- Cassidy J, Petty R. *Textbook of paediatric rheumatology*. 6th ed. Elsevier Saunders; 2010. 794 p.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PRReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):936–941. doi: 10.1136/ard.2005.046300.
- Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфодулярный синдром (синдром Kawasaki). *Диагностика и лечение*. — М.: Видар-М; 2008. — 144 с. [Lyskina GA, Shirinskaya OG. *Slizisto-kozhnyi limfonodulyarnyi sindrom (sindrom Kawasaki)*. *Diagnostika i lechenie*. Moscow: Vidar-M; 2008. 144 p. (In Russ.)]
- Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004000. doi: 10.1002/14651858.CD004000.
- Weng KP, Hsieh KS, Huang SH, et al. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Kaohsiung J Med Sci*. 2012;28(1):23–29. doi: 10.1016/j.kjms.2011.09.002.
- Provan D, Nokes TJC, Agrawal S, et al. *Clinical guidelines for the use of intravenous immunoglobulin*. Department of Health. London; 2007.
- Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014;99(1):74–83. doi: 10.1136/archdischild-2012-302841.
- Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1633–1639. doi: 10.1056/NEJM19910603242305.
- Sakata K, Hamaoka K, Ozawa S, et al. A randomized prospective study on the use of 2 g-IVIG or 1 g-IVIG as therapy for Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2007;166(6):565–571. doi: 10.1007/s00431-006-0280-3.