

## Методы лечения острой стадии болезни Кавасаки

*Джейн Бернс*

Существует много разных подходов к терапии у пациентов с болезнью Кавасаки (БК), резистентных к иммуноглобулину для внутривенного введения (ИГВВ). Множество подходов возникает из-за фундаментального непонимания того, каким образом ИГВВ так эффективно подавляет воспаление при этом заболевании. В статье дан обзор современных вариантов лечения. Чтобы разобраться в том, какие терапевтические подходы дают наилучшие результаты, крайне необходима комплексная характеристика иммунологических реакций организма хозяина до и после терапии ИГВВ. Маловероятно, что в будущем будут проведены рандомизированные клинические испытания для ответа на эти вопросы, в связи с чрезмерно высокой стоимостью подобных исследований. Таким образом, врачи должны выбрать метод лечения из имеющихся терапевтических средств с целью контроля воспаления у своих ИГВВ-резистентных пациентов.

## Treatment Options in Acute Kawasaki Disease

*Jane C. Burns*

There are many different therapeutic approaches to treatment of resistant Kawasaki disease. This plethora of approaches results from the fact that there is a fundamental lack of understanding of how intravenous immunoglobulin (IVIG) suppresses inflammation so effectively in this disease. The current therapeutic options will be reviewed here. What is badly needed is a comprehensive immunologic characterization of the host response before and after IVIG therapy so that we can better understand which therapeutic approaches are likely to yield the best results. It is unlikely that randomized, clinical trials will be done in the future to answer these questions due to the prohibitive costs of such trials. Therefore, clinicians must choose from available therapies in an attempt to control inflammation in their IVIG resistant patients.

**Джейн Бернс**

Kawasaki Disease Research Center  
Rady Children's Hospital San Diego and  
UCSD School of Medicine, Dept. of Pediatrics

РЕПРИНТ СТАТЬИ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# Доктор.Ру

№ 9 (87), 2013

**И**ммуноглобулин для внутривенного введения (ИГВВ) в целях лечения пациентов с болезнью Kawasaki (БК) впервые использовали в Японии [2] (Furusho и соавт., 1984). Клинические испытания, проведенные в США в 1980-х годах, доказали эффективность ИГВВ в снижении воспаления и лихорадки [7, 8] (Newburger и соавт., 1986; Newburger и соавт., 1991). Стандартное лечение БК включает введение ИГВВ (2 г/кг) в одной инфузии в течение 10–12 часов в сочетании с аспирином [9] (Newburger и соавт., 2004). Эта схема, назначенная в первые 10 дней после начала лихорадки, снижает риск образования аневризм коронарных артерий с 25% до 5% [7] (Newburger и соавт., 1991). Лечение больных за пределами 10-дневного «окна» может быть оправданно при наличии продолжающегося воспаления, о чем свидетельствует повышенная СОЭ, или если при Эхо-КГ выявлены расширение или аневризмы коронарных артерий. Хотя стандартная схема лечения быстро приводит к снижению лихорадки, маркеров воспаления и к уменьшению клинических проявлений заболевания у большинства пациентов, приблизительно у 10–20% больных отмечается персистирующая или возобновляющаяся лихорадка в течение не менее 36 часов после окончания инфузии ИГВВ. Этих больных называют резистентными к ИГВВ [17] (Tremoulet и соавт., 2008).

У пациентов с резистентностью к ИГВВ применяли разные способы лечения, включая повторные инфузии ИГВВ, инфликсимаб, метилпреднизолон [1, 15, 20] (Sundel и соавт., 1993; Wright и соавт., 1996; Burns и соавт., 2008). Однако необходимость большого объема выборки и связанные с этим затраты на проведение проспективного рандомизированного клинического исследования не позволили до настоящего времени создать научно обоснованные рекомендации по лечению ИГВВ-резистентных пациентов. В США было проведено ретроспективное исследование, в котором сравнивали лечение ИГВВ-резистентных пациентов в двух крупных медицинских центрах [14] (Son и соавт., 2011). В одном центре больные с резистентностью к ИГВВ получали инфликсимаб в дозе 5 мг/кг в одной инфузии в течение 2 часов. В другом центре пациенты получали повторную инфузию ИГВВ в дозе 2 г/кг. Пациенты обеих групп — ИГВВ (n = 86) и инфликсимаба (n = 20) — не различались по демографическим данным, числу дней лихорадки на момент установления диагноза и размерам коронарных артерий к началу исследования. По окончании 6 недель исследования размеры коронарных артерий были сходны по данным как унивариантного, так и мультивариантного анализа. В группе пациентов, получивших инфликсимаб, продолжительность лихорадки была меньше: медиана составила 8 дней против 10 дней (p = 0,028), а по данным мультивариантного анализа период лихорадки был короче на 1,2 дня (p = 0,033). Группы значимо не различались по количеству нежелательных событий (0% против 2,3%; p = 1,0). Был сделан вывод о менее продолжительной лихорадке и меньшей длительности госпитализации у резистентных к ИГВВ пациентов с БК, получивших инфликсимаб. Изменения коронарных артерий и нежелательные эффекты были сходными, хотя исследование имело ограниченную статистическую мощность.

В попытке предотвратить, а не лечить уже состоявшуюся резистентность к ИГВВ исследователи изучили раз-

личные стратегии интенсификации стартовой терапии в трех разных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаниях. Использование однократной пульс-терапии метилпреднизолоном в дополнение к стандартной терапии не уменьшало резистентность к ИГВВ и медиану Z-баллов коронарных артерий [6] (Newburger и соавт., 2007). Однако стандартная терапия в сочетании с внутривенным и последующим пероральным применением метилпреднизолона продолжительностью до 4 недель у японских пациентов с высоким риском формирования резистентности к ИГВВ, отобранных по шкале оценки риска резистентности, привела как к значительному сокращению числа случаев неэффективности лечения, так и к уменьшению Z-баллов коронарных артерий в группе пациентов, леченных стероидами [4] (Kobayashi и соавт., 2012). К сожалению, утвержденная в Японии шкала оценки риска резистентности к ИГВВ имеет низкую чувствительность у пациентов других этнических групп, а попытки создать ее альтернативу оказались неудачными [13, 17] (Tremoulet и соавт., 2008; Sleeper и соавт., 2011). В третьем клиническом испытании добавление инфликсимаба к стандартной терапии привело к более быстрому снижению маркеров воспаления, лихорадки и уменьшению Z-баллов коронарных артерий, но не предотвратило развития резистентности к ИГВВ [18] (Tremoulet и соавт., подано в печать).

Лечение пациентов с высокой резистентностью к терапии может включать применение циклоsporина, плазмафереза и цитотоксических агентов, таких как метотрексат и циклофосфамид. Хотя научно обоснованных рекомендаций по лечению этой группы пациентов не существует, клиническое испытание, недавно выполненное в Японии, а также опубликованные наблюдения, проведенные в США, позволяют полагать, что циклоспорин может быть безопасным и эффективным средством лечения пациентов с высокой резистентностью к ИГВВ [3, 16, 19] (Suzuki и соавт., 2011; Hamada и соавт., 2012; Tremoulet и соавт., 2012). Выбор ингибиторов кальциневрина, таких как циклоспорин, поддерживается генетическими исследованиями, показавшими влияние сигнального пути NFAT (ядерного фактора активированных T-клеток)/кальциневрина на предрасположенность как к заболеванию БК, так и к образованию аневризм коронарных артерий [11] (Onouchi и соавт., 2008). Эти данные были подтверждены для разных этнических групп, по-видимому, указанный генетический фактор риска БК является высоконадежным [5, 10, 12] (Onouchi, 2012; Kuo и соавт., 2013; Onouchi и соавт., 2013).

В Центре изучения БК в Сан-Диего в Калифорнии лечатся около 80 новых пациентов с БК ежегодно. Для стандартизации лечения этих пациентов мы разработали алгоритм «наилучшей практики», который, с нашей точки зрения, представляет разумную интерпретацию имеющихся в настоящее время данных (табл.).

Мы надеемся, что новые данные о патофизиологии этого васкулита и механизме действия ИГВВ позволят найти надежную и менее дорогую альтернативу ИГВВ. Необходимо помнить, что многие дети живут в странах с ограниченными экономическими возможностями, где ИГВВ недоступен.

**Методы лечения детей с острой стадией болезни Kawasaki (БК) в Центре исследования БК детской больницы Реди в Сан-Диего**

Клинические показания	Лечение	Комментарии
Острая БК в первые 10 дней от начала лихорадки	ИГВВ 2 г/кг в течение 10 часов, аспирин 30–50 мг/кг/сут в 4 приема каждые 6 часов до исчезновения лихорадки, затем 3–5 мг/кг/сут до нормализации СОЭ и количества тромбоцитов	Доза аспирина соответствует дозам, используемым в Азии и Западной Европе, но ниже, чем рекомендовано в действующем руководстве Американской ассоциации сердца
Острая БК после 10-го дня, если СОЭ > 30 мм/ч или диаметр коронарных артерий ≥ 2,5 Z-балла	ИГВВ 2 г/кг в течение 10 часов, аспирин 3–5 мг/кг/сут	Не существует научно обоснованных рекомендаций, тактика лечения основывается на здравом смысле
Острая БК с персистирующей или возобновившейся лихорадкой в течение 36 часов после окончания инфузии ИГВВ	Инфликсимаб 5 мг/кг внутривенно в течение 2 часов; премедикация за 30 минут до инфузии: ацетаминофен 15 мг/кг и дифенгидрамин 1 мг/кг внутривенно	Безопасность инфликсимаба при БК установлена в многочисленных клинических испытаниях в США и Японии
Острая БК с персистирующей или возобновившейся лихорадкой в течение 24 часов после окончания инфузии инфликсимаба	Циклоспорин внутривенно в соответствии с протоколом Tremoulet	Ссылка: Tremoulet и соавт. Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. <i>J Pediatr.</i> 2012; 161: 506–512

**Литература**

- Burns, J. C., B. M. Best, et al. (2008). "Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease." *J Pediatr* 153 (6): 833–838.
- Furusho, K., T. Kamiya, et al. (1984). "High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease." *Lancet* 2 (8411): 1055–1058.
- Hamada, H., H. Suzuki, et al. (2012). "Inflammatory cytokine profiles during Cyclosporin treatment for immunoglobulin-resistant Kawasaki disease." *Cytokine* 60 (3): 681–685.
- Kobayashi, T., T. Saji, et al. (2012). "Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial." *Lancet* 379 (9826): 1613–1620.
- Kuo, H. C., Y. W. Hsu, et al. (2013). "A Replication Study for Association of ITPKC and CASP3 Two-Locus Analysis in IVIG Unresponsiveness and Coronary Artery Lesion in Kawasaki Disease." *PLoS ONE* 8 (7): e69685.
- Newburger, J. W., L. A. Sleeper, et al. (2007). "Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease." *N Engl J Med* 356 (7): 663–675.
- Newburger, J. W., M. Takahashi, et al. (1991). "A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome." *N Engl J Med* 324 (23): 1633–1639.
- Newburger, J. W., M. Takahashi, et al. (1986). "The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin." *N Engl J Med* 315 (6): 341–347.
- Newburger, J. W., M. Takahashi, et al. (2004). "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." *Circulation* 110 (17): 2747–2771.
- Onouchi, Y. (2012). "Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know." *Circ J* 76 (7): 1581–1586.
- Onouchi, Y., T. Gunji, et al. (2008). "ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms." *Nat Genet* 40 (1): 35–42.
- Onouchi, Y., Y. Suzuki, et al. (2013). "ITPKC and CASP3 polymorphisms and risks for IVIG unresponsiveness and coronary artery lesion formation in Kawasaki disease." *The pharmacogenomics journal* 13 (1): 52–59.
- Sleeper, L. A., L. L. Minich, et al. (2011). "Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance." *The Journal of Pediatrics* 158 (5): 831–835 e833.
- Son, M. B., K. Gauvreau, et al. (2011). "Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study." *The Journal of pediatrics* 158 (4): 644–649 e641.
- Sundel, R. P., J. C. Burns, et al. (1993). "Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease." *J Pediatr* 123 (4): 657–659.
- Suzuki, H., M. Terai, et al. (2011). "Cyclosporin A Treatment for Kawasaki Disease Refractory to Initial and Additional Intravenous Immunoglobulin." *Pediatr Infect Dis J.*
- Tremoulet, A. H., B. M. Best, et al. (2008). "Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease." *J Pediatr* 153 (1): 117–121.
- Tremoulet, A. H., S. Jain, et al. (Submitted). "Phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease."
- Tremoulet, A. H., P. Pancoast, et al. (2012). "Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease." *J Pediatr* 161 (3): 506–512 e501.
- Wright, D. A., J. W. Newburger, et al. (1996). "Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids." *J Pediatr* 128 (1): 146–149. ■

