

Т.В. Слепцова<sup>1</sup>, Е.И. Алексеева<sup>1, 2</sup>, Т.М. Бзарова<sup>1</sup>, Р.В. Денисова<sup>1</sup>, К.Б. Исаева<sup>1</sup>, Е.Г. Чистякова<sup>1, 2</sup>, А.Н. Фетисова<sup>1</sup>, О.Л. Ломакина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

## Диагностика синдрома Кавасаки и опыт применения иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения

### Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

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

Статья поступила: 17.06.2014 г., принята к печати: 21.07.2014 г.

В статье представлен случай поздней диагностики слизисто-кожного лимфодулярного синдрома (синдрома Кавасаки). У ребенка отмечались лихорадка, поражение слизистых оболочек (конъюнктивит, стоматит), сыпь, плотные отеки кистей и стоп, артрит, коронарит. Инициальная терапия оказалась неэффективна. При подтверждении диагноза назначена патогенетическая терапия с хорошим эффектом. Авторы представляют успешное применение иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения в дозе 2 г/кг массы тела на курс в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозе 80 мг/кг в сут. Уже через 1 сут лечения температура у ребенка снизилась до субфебрильных цифр, уменьшились боли в стопах. Через 1 нед купировались лихорадка, сыпь, стоматит, конъюнктивит; значительно уменьшились отеки конечностей и явления артрита, нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ). Через 3 нед купировалось воспаление в коронарных артериях. Нежелательных явлений на фоне терапии иммуноглобулином у ребенка не отмечалось.

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

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (4): 97–102)

Синдром Кавасаки (слизисто-кожный лимфодулярный синдром) — остро протекающее системное заболевание: морфологически характеризуется преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, идентичного узелковому полиартерииту, а клинически — лихорадкой, изменениями слизистых оболочек,

кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий.

Синдром Кавасаки чаще встречается у пациентов до 5-летнего возраста и признан ведущей причиной приобретенных заболеваний сердца у детей — прежде всего, патологии коронарных артерий, которая, в ряде случаев, может сохраняться у пациента всю жизнь, при-

T.V. Sleptsova<sup>1</sup>, E.I. Alexeyeva<sup>1, 2</sup>, T.M. Bzarova<sup>1</sup>, R.V. Denisova<sup>1</sup>, K.B. Isayeva<sup>1</sup>, E.G. Chistyakova<sup>1, 2</sup>, A.N. Fetisova<sup>1</sup>, O.L. Lomakina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Experience of Intravenous Injection of Normal Human Immunoglobulin in a Patient with Kawasaki Syndrome

The article presents a case of late diagnosis of cutaneomucosal lymphonodular syndrome (Kawasaki syndrome). The child featured fever, mucosal lesion (conjunctivitis, stomatitis), rash, thick edemas on arms and feet, arthritis and coronaritis. Initial therapy proved ineffective. Pathogenetic therapy, which proved to be rather effective, was prescribed after diagnosis was confirmed. The authors present a case of successful use of normal human immunoglobulin for intravenous injections in the dose of 2 g/kg of body weight per course in combination with acetylsalicylic acid in the dose of 80 mg/kg per day. Body temperature decreased down to subfebrile figures and foot pain attenuated as early as after 1 day of treatment. Fever, rash, stomatitis and conjunctivitis terminated, edemas of limbs and arthritic manifestations attenuated considerably and laboratory parameters of disease activity normalized after 1 week (ESR and CRP). Inflammation of coronary arteries terminated after 3 weeks. No adverse events in the setting of immunoglobulin therapy were observed.

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

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (4): 97–102)

водя к ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда в детском и молодом возрасте [1].

Этиология заболевания неизвестна. В патогенезе большую роль может играть иммунная активация, что подтверждают, в частности, выявлением отложенных иммунных комплексов в пораженных тканях и развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Предполагают, что в ответ на воздействие токсина или инфекционного агента активированные Т клетки, моноциты и макрофаги секретируют разные цитокины, которые вызывают клинические проявления болезни. В острой фазе цитокиновая стимуляция приводит к пролиферации В клеток и индуцирует эндотелиальные клетки к экспрессии антигенов гистосовместимости II класса. Индукция ICAM-1, IL 1, TNF  $\alpha$  и IFN  $\gamma$  приводит к притоку воспалительных клеток, потенцирующих повреждение мелких и средних артерий [2].

Таким образом, в основе синдрома Кавасаки лежит системный васкулит с преимущественным поражением артерий среднего калибра (коронарных, почечных) и развитием их аневризм. Обычно явления артериита сочетаются с воспалительными изменениями во внутренних органах.

Расширение (эктазия) или аневризмы коронарных артерий развиваются у 25% детей, которым не проводилась адекватная терапия ацетилсалициловой кислотой и иммуноглобулином. Использование иммуноглобулина для внутривенного введения в первые 10 дней заболевания снижает этот риск до 3–5%. В то же время отклонение от протоколов лечения, поздняя диагностика и неадекватная терапия приводят к развитию коронарных аневризм, а в дальнейшем — к разрыву аневризм коронарных сосудов, коронарному тромбозу, стенозу и окклюзии [3]. Летальность при синдроме Кавасаки составляет 0,1–0,5%. Пик летальных исходов приходится на период 15–45 дней от начала заболевания [4].

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Представляем историю болезни мальчика со слизисто-кожным лимфодулярным синдромом с целью продемонстрировать высокую эффективность иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

Больной С., возраст 5 лет, наблюдается в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей в течение 3 мес. Мальчик родился от 1-й беременности, протекавшей физиологически, срочных родов. Масса ребенка при рождении составила 3050 г, длина тела — 50 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 4 лет 9 мес, через 3 нед после перенесенной ветряной оспы. В дебюте заболевания отмечались лихорадка до 38,5°C, боли в животе, полиморфная сыпь на туловище. Состояние ребенка было расценено как течение кишечной инфекции, проводилась симптоматическая терапия. Через 7 дней болезни появилась отечность стоп, полиморфная сыпь распространилась на нижние конечности. В клиническом анализе крови отмечались тромбоцитоз до  $600 \times 10^{12}/л$ , лейкоцитоз до  $13 \times 10^9/л$ . По месту жительства был

установлен диагноз: «Геморрагический васкулит» и назначены преднизолон для внутривенного введения, антибактериальная терапия. В течение последующих 1,5 мес у ребенка отмечались слабость, вялость. Через 2 мес после отмены преднизолона у мальчика появились пятнистая сыпь на теле, резкие боли в стопах, отечность стоп и кистей, повышение температуры до 38,5°C; ребенок перестал ходить. Состояние было расценено как развитие острой крапивницы. По месту жительства были назначены преднизолон внутримышечно в дозе 20 мг, антигистаминные препараты, сорбенты. На фоне лечения состояние ребенка ухудшалось: беспокоили выраженные боли в стопах и кистях, сыпь распространилась на туловище, лицо; ребенок плакал, отказывался от еды, не вставал с постели.

Учитывая недостаточный эффект от проводимого лечения, через 8 нед пациент был направлен на госпитализацию в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей для уточнения диагноза и лечения.

При поступлении состояние ребенка расценивалось как тяжелое, обусловленное болью в стопах и кистях, лихорадкой до 38,5°C. При осмотре отмечались бледность кожных покровов, множественные элементы пятнистой сыпи на туловище и лице, инъекция склер, гиперемия слизистой оболочки полости рта (рис. 1, 2). Были выявлены плотные отеки кистей и стоп с резкой болезненностью и ограничением подвижности пальцев (рис. 3), боль и припухлость в локтевых, лучезапястных суставах. Границы относительной сердечной тупости не изменены, аускультативно тоны сердца звучные, ритмичные, ЧСС 110 уд./мин, АД 90/50 мм рт. ст. По другим органам и системам патологии не обнаружено. При обследовании в клиническом анализе крови отмечались тромбоцитоз до  $577 \times 10^{12}/л$ , лейкоцитоз до  $11 \times 10^9/л$ , повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 46 мм/ч; в иммунологическом анализе — повышение сыровоточного уровня С-реактивного белка (СРБ) до 7,4 мг/л (норма до 5).

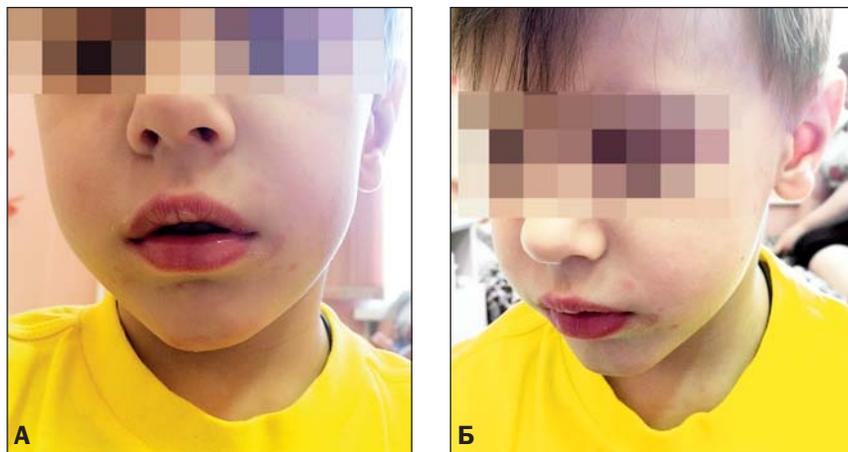
Ребенку проведены иммуноферментный анализ крови для определения антител к кишечным и вирусным инфекциям, а также бактериологическое исследование носоглоточной слизи. Данных за инфекционный процесс не получено. При проведении ультразвукового исследования сердца определялось утолщение и уплотнение стенок левой коронарной артерии. Мальчик консультирован офтальмологом, диагностирован двусторонний неэкссудативный конъюнктивит.

На основании данных анамнеза, клинической картины, а также результатов лабораторного и инструментального обследований ребенку был установлен диагноз: «Слизисто-кожный лимфодулярный синдром» (синдром Кавасаки; табл.) [5].

Учитывая достоверный диагноз синдрома Кавасаки, было принято решение о назначении патогенетической терапии.

Основной метод лечения синдрома Кавасаки заключается в сочетании иммуноглобулина для внутривенного введения (ВВИГ) и ацетилсалициловой кислоты. Иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения — важнейший препарат для лечения слизисто-кожного лимфодулярного синдрома, который, согласно современным протоколам, признан «золотым стандартом» терапии [1].

**Рис. 1 А, Б.** Поражение слизистых оболочек, сыпь на коже лица у пациента С. с синдромом Kawasaki до терапии иммуноглобулином



**Рис. 2.** Пятнистая сыпь на коже спины у пациента С. с синдромом Kawasaki до терапии иммуноглобулином



**Рис. 3 А–В.** Плотные отеки стоп у пациента С. с синдромом Kawasaki до терапии иммуноглобулином



**Таблица.** Диагностические критерии синдрома Kawasaki (EULAR/PreS, 2006)

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

В связи с высоким риском развития ишемической болезни у детей с типичными эхокардиографическими изменениями (расширение коронарных артерий, аневризмы) и наличием двух из пяти критериев синдрома Kawasaki может быть установлен диагноз неполного синдрома Kawasaki (Американская ассоциация сердца, АНА)

В соответствии с международными рекомендациями пациенту был назначен иммуноглобулин человеческого нормальный в дозе 2 г на 1 кг массы тела на курс (однократно) непрерывно в течение 8–12 ч [1].

Учитывая длительность болезни (2 мес), наличие коронарита, лихорадки, высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений, необходимость быстрого введения больших доз иммуноглобулина, препаратом выбора стал 10% раствор иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения. Для достижения противовоспалительного эффекта мальчику была назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 80 мг/кг массы тела в сут в течение 14 дней с последующим снижением до 5 мг/кг в сут для обеспечения антитромботического эффекта.

Уже через 1 сут лечения температура у ребенка снизилась до субфебрильных цифр, уменьшились боли в сто-

пах. Через 2 дня у мальчика уменьшились отеки стоп и кистей, появился аппетит. По данным эхокардиографического исследования отрицательной динамики не отмечалось. Через 1 нед терапии купировались лихорадка, сыпь, стоматит, конъюнктивит; значительно уменьшились отеки конечностей и явления артрита (рис. 4, 5); ребенок стал самостоятельно вставать на ноги; нормализовались лабораторные показатели активности болезни (СОЭ и СРБ). Через 3 нед состояние ребенка было удовлетворительным, жалоб не отмечалось, мальчик мог самостоятельно ходить, бегать. По данным инструментальных методов обследования отмечена положительная динамика: нормализовалась толщина стенок левой коронарной артерии. Нежелательных явлений на фоне терапии иммуноглобулином не зарегистрировано. В динамике через 2 и 3 мес терапии по данным эхокардиографии патоло-

Рис. 4 А–В. Купирование сыпи и гиперемии слизистых оболочек у пациента С. с синдромом Kawasaki на фоне терапии иммуноглобулином

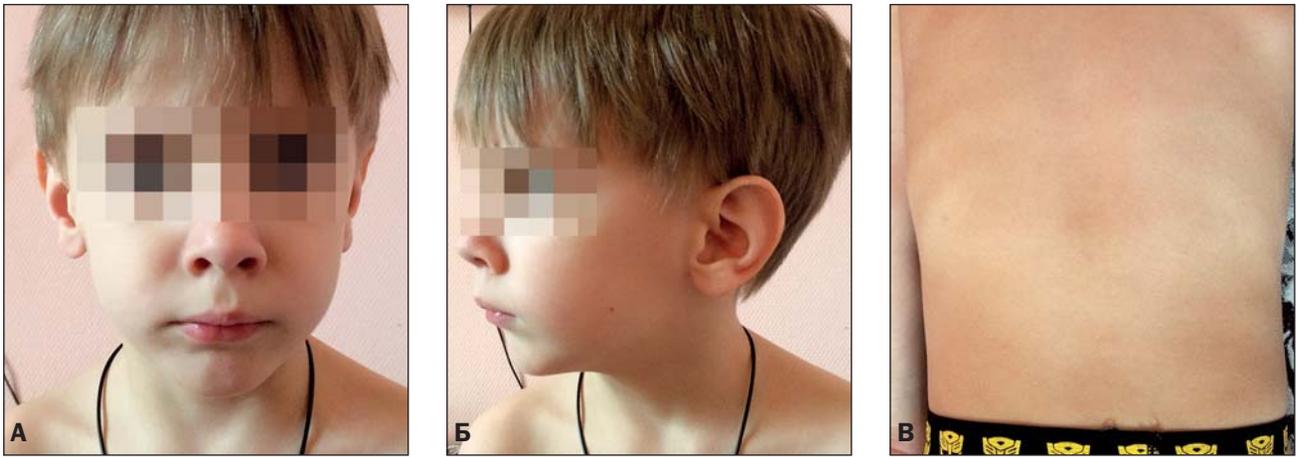


Рис. 5 А–В. Исчезновение отеков стоп у пациента С. с синдромом Kawasaki на фоне терапии иммуноглобулином



гических изменений со стороны коронарных артерий не выявлялось.

Анализ представленного клинического случая демонстрирует успешное применение иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения в дозе 2 г/кг массы тела на курс в сочетании с ацетилсалициловой кислотой для лечения слизисто-кожного лимфодулярного синдрома, а также высокую безопасность препарата. Терапия иммуноглобулином нормальным человеческим для внутривенного введения в дозе 2 г/кг массы тела на курс позволила не только купировать лихорадку, артрит, ангионевротические отеки кистей и стоп, болевой синдром, но и явления коронарита, а также предотвратить развитие аневризмы коронарных артерий.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай тяжелого течения синдрома Kawasaki свидетельствует о высокой эффективности терапии нормальным человеческим иммуноглобулином в сочетании с ацетилсалициловой кислотой для купирования острого воспалительного процесса. Анализ анамнеза болезни ребенка, а именно: возраст дебюта заболевания, наличие лихорадки длительностью более 5 дней, ангионевротические отеки кистей и стоп, поражение слизистых оболочек, коронарит, кожный и суставной синдром, позволили поставить диагноз слизисто-кожного лимфодулярного синдрома. Длительность болезни на момент поступления в отделение составила 8 нед. Диагностические ошибки и позднее распознавание заболевания обусловлено многими объективными

и субъективными причинами, в том числе недостаточной осведомленностью врачей-педиатров об этой патологии. В России до сих пор заболевание малоизвестно широкому кругу врачей и нередко проходит под «маской» других, более распространенных патологий. Заболеваемость синдромом Kawasaki гораздо выше, чем частота реально диагностируемых случаев: так, в Москве диагноста ставится практически только у детей раннего возраста при «полном» синдроме Kawasaki, а основой для диагностики болезни часто является факт поражения сердца [6].

На современном этапе ВВИГ позиционируется как первая линия терапии синдрома Kawasaki [1]. Доказательная база терапевтического подхода соответствует уровню А, что определяется наличием достаточного числа двойных слепых плацебоконтролируемых проспективных исследований [7]. При своевременном назначении иммуноглобулина — еще до развития коронарита — появляется возможность изменить прогноз заболевания, предотвратить развитие коронарных аневризм, снизить риск развития раннего атеросклероза и инфаркта миокарда [8].

ВВИГ регулирует иммунный и воспалительный ответ, блокирует или связывает IgG Fc-рецепторы, нейтрализует микробные антигены или суперантигены, индуцирует выведение иммунных комплексов, негативно влияет на секрецию В лимфоцитами иммуноглобулинов, предотвращает адгезию тромбоцитов на эндотелии. Высокие дозировки чужеродного белка, содержащегося в ВВИГ, необходимы для достижения нужного эффекта, и в силу этого целесообразно применять безопасные, высокоочищенные препараты с целью исключения нежелательных

реакций и побочных эффектов. Использование ВВИГ в лечении больного с синдромом Kawasaki привело к быстрому (через 1–2 сут после введения) снижению высокой температуры, улучшению самочувствия и сокращению периода нормализации лабораторных показателей воспалительной активности, достоверно уменьшило риск формирования аневризм коронарных артерий [7]. Применение ВВИГ в первые 10 дней болезни снижает риск повреждения коронарных артерий в 5 и более раз, а летальных исходов — более чем в 4 раза. ВВИГ назначают в высокой курсовой дозе (2 г на кг массы тела ребенка) в одной инфузии, желательнее в первые 7–10 дней болезни, пока не начали формироваться аневризмы коронарных артерий [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 иммуноглобулина по 0,4 г/кг в течение 5 дней [10]. Доказано также преимущество дозы ВВИГ 2 г/кг по сравнению с 1 г/кг [11]. ВВИГ назначают и после 10-го дня болезни детям, у которых ранее диагноз не был поставлен, если у них продолжается немотивированная лихорадка или обнаружены коронарные аневризмы и сохраняются показатели системного воспаления (увеличение СОЭ или СРБ) [1].

Анализ анамнеза болезни ребенка (возраст дебюта заболевания, наличие лихорадки более 5 дней, ангионевротические отеки кистей и стоп, поражение слизистых оболочек, коронарит, кожный и суставной синдромы), а также мировой опыт применения нормального человеческого иммуноглобулина для внутривенных инфузий дали основание назначить ребенку препарат в дозе 2 г/кг однократно непрерывно в течение 12 ч. Аллергической реакции на введение иммуноглобулина у пациента не было.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай тяжелого течения синдрома Kawasaki демонстрирует высокую эффективность терапии нормальным человеческим иммуно-

глобулином для внутривенного введения в сочетании с ацетилсалициловой кислотой для купирования воспалительных изменений в артериях, предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений.

Выбор тактики лечения был оправдан. Анализ терапевтической эффективности показал, что у мальчика с длительностью болезни 8 нед назначение иммуноглобулина позволило уже через несколько дней значительно снизить активность воспаления, а через 3 нед — купировать воспалительные изменения в коронарных артериях. Использование иммуноглобулина обеспечило восстановление функций в большинстве пораженных суставов, нормализацию лабораторных показателей активности, возвращение ребенка к полноценной жизни. Результаты лечения больного С. позволяют сделать вывод, что назначение иммуноглобулина в адекватной дозе, а также правильный выбор режима введения помогают достичь выздоровления у больных с тяжелым течением синдрома Kawasaki.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

**Слепцова Т.В.** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Centocor.

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

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

**Чистякова Е.Г.** — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

**Фетисова А.Н.** — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

**Ломакина О.Л.** — отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. 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: 1708–33.
- Baranov A.A., Alekseeva E.I., Gaedicke G. Paediatric Rheumatology. Atlas. Reed Elsevier LLC (Russia). 2011.
- JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease 2008. *Circ J*. 2010; 74: 1989–2020.
- Cassidy J., Petty R. Textbook of paediatric rheumatology, 6th ed. Elsevier Saunders. 2010.
- Ozen S., Ruperto N., Dillon M.J. et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 936–41.
- Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Слизисто-кожный лимфодулярный синдром (синдром Kawasaki). Диагностика и лечение. Москва: Видар-М. 2008.

- Oates-Whitehead R.M., Baumer J.H., Haines L. et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003. CD004000.
- Weng K.-P., Hsieh K.-S., Huan S.-H., Ou S.-F., Ma C.-Y., Ho T.-Y., Lai C.-R., Ger L.-P. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2012; 28: 23–29.
- Provan D., Nokes T.J.C., Agrawal S., Winer J.B., Wood P. Clinical guidelines for the use of intravenous immunoglobulin. *Department of Health, London*. 2007.
- Newburger J.W., Takahashi M., Beiser A.S. 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.
- Sakata K., Hamaoka K., Ozawa S.-I., Niboshi A., Yoshihara T., Nishiki T., Nakagawa Y., Kazuta K., Morimoto Y., Kamiya Y., Yamamoto T., Horii Y., Kido S. 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: 565–571.