



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.4.005>
УДК 616.132.2-002.1-085.37.032.14-06]-037-08



Галашевская А.А.¹ ✉, Почкайло А.С.¹, Лазарчик И.В.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Минская областная детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Резистентность к внутривенному иммуноглобулину при болезни Кавасаки: факторы риска, современные подходы к лечению

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн, обзор литературы, написание текста статьи – Галашевская А.А., Почкайло А.С.; концепция и дизайн, редактирование статьи – Лазарчик И.В.

Подана: 21.08.2023

Принята: 20.11.2023

Контакты: ag.minsk.by@gmail.com

Резюме

Болезнь Кавасаки представляет собой острое лихорадочное заболевание неясной этиологии, диагностика которого затруднена даже при манифестации всех его внешних и достаточно ярких симптомов. Редкость встречаемости болезни Кавасаки, неизвестная до настоящего времени ее этиология, преобладание среди заболевших детей раннего возраста, необходимость применения высокодозового лечения внутривенным иммуноглобулином определяют множество клинических проблем, возникающих перед специалистом при ведении такого пациента. Многие из этих аспектов противоречивы и недостаточно исследованы. Резистентность к традиционному лечению внутривенным иммуноглобулином является одной из таких значимых клинических проблем. В статье представлен обзор современных представлений о факторах риска и подходах к прогнозированию резистентности к внутривенному иммуноглобулину у детей с болезнью Кавасаки, а также о принципах их дальнейшего ведения в реальной клинической практике.

Ключевые слова: болезнь Кавасаки, внутривенный иммуноглобулин, предикторы резистентности к внутривенному иммуноглобулину, глюкокортикостероиды, аневризма коронарных артерий

Ala A. Halasheuskaya¹ ✉, Aliaksei S. Pachkaila¹, Igor V. Lazarchyk²

¹ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk Regional Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease: Risk Factors, Modern Approaches to Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design, literature review, text writing – Ala A. Halasheuskaya, Aliaksei S. Pachkaila; concept and design, text editing – Igor V. Lazarchyk.

Submitted: 21.08.2023

Accepted: 20.11.2023

Contacts: ag.minsk.by@gmail.com

Abstract

Kawasaki disease is an acute febrile illness of unknown etiology, the diagnosis of which is difficult even with the manifestation of all its external and rather vivid symptoms. The rarity of the occurrence of Kawasaki disease, the etiology that has not been clarified so far, the prevalence of young children among sick children, the need to use high-dose treatment with intravenous immunoglobulin determine many clinical problems that a specialist faces when managing such a patient. Many of these aspects are controversial and not well researched. Resistance to traditional treatment with intravenous immunoglobulin is one such significant clinical problem. The article provides an overview of current ideas about risk factors and approaches to predicting resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease, as well as the principles of their further management in real clinical practice.

Keywords: Kawasaki disease, intravenous immunoglobulin, predictors of intravenous immunoglobulin resistance, glucocorticosteroids, coronary artery aneurysm

■ ВВЕДЕНИЕ

Слизисто-кожный лимфонулярный синдром (болезнь/синдром Kawasaki, БК) – остро протекающее системное заболевание, характеризующееся морфологически преимущественным поражением средних и мелких артерий с развитием деструктивно-пролиферативного васкулита, а клинически – лихорадкой, изменениями слизистых оболочек, кожи, лимфатических узлов, возможным поражением коронарных и других висцеральных артерий [1].

БК является одним из наиболее распространенных васкулитов детского возраста и к настоящему времени описана на всех континентах, охватывает все расы и этнические группы, однако наиболее часто встречается в Японии, Корее и Тайване, что отражает потенциальную генетическую предрасположенность азиатского населения [2]. Заболевание встречается преимущественно у детей в возрасте до 5 лет и является основной причиной приобретенных поражений сердца у детей в развитых странах мира [3].

Одним из наиболее серьезных осложнений БК является образование аневризм коронарных артерий. Примерно у 25% пациентов при несвоевременно начатом лечении или его отсутствии развиваются изменения коронарных артерий различной степени выраженности – от бессимптомной дилатации до гигантских аневризм с высоким риском последующего их тромбоза и/или стеноза, которые могут привести к ишемии/инфаркту миокарда и внезапной смерти у лиц молодого возраста [3]. Своевременное начало лечения БК в течение первых 7–10 суток от начала заболевания с использованием внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) позволяет снизить риск образования аневризм с 25% до $\approx 4\%$ [3]. Основной целью лечения БК является подавление системного воспаления и минимизация риска развития аномалий коронарных артерий.

В настоящее время общепринятая стандартная схема лечения БК первой линии включает введение ВВИГ в виде однократной непрерывной инфузии в дозе 2 г/кг массы тела ребенка в сочетании с пероральным приемом ацетилсалициловой кислоты [3–9]. Эффект ВВИГ проявляется в снижении повышенной температуры тела в течение 48 часов и имеет профилактическое значение в развитии аномалий коронарных артерий [3]. Однако у 10–20% пациентов ответ на первичное введение ВВИГ отсутствует [3, 7]. Данная клиническая ситуация рассматривается как резистентность к ВВИГ и ассоциирована с повышенным риском возникновения аномалий коронарных артерий. Следует отметить, что определение резистентности к ВВИГ различается в медицинской литературе: некоторые авторы определяют резистентность как рецидив или сохранение лихорадки через 36 часов после завершения инфузии ВВИГ [3], другие используют 24 [4] или 48 часов в качестве точки отсечки [6].

■ ПРЕДИКТОРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ВНУТРИВЕННОМУ ИММУНОГЛОБУЛИНУ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КАВАСАКИ

Раннее выявление пациентов с высоким риском резистентности к ВВИГ имеет важное значение для стратификации алгоритмов лечения БК, позволяя клиницисту рассмотреть вопрос об интенсификации лечения первой линии у пациентов с предсказуемо высоким риском резистентности к ВВИГ, тем самым потенциально минимизируя риск развития аневризм коронарных артерий. В Японии с этой целью было разработано несколько систем оценки для прогнозирования резистентности к ВВИГ, демонстрирующих хорошую чувствительность и специфичность среди пациентов азиатской популяции [4]. Наиболее часто используемые шкалы прогнозирования риска резистентности к ВВИГ при БК представлены в табл. 1 [4].

Однако эти шкалы не смогли продемонстрировать достаточную эффективность вне японской популяции детей [3, 10–15]. Низкая чувствительность указанных выше азиатских шкал по прогнозированию резистентности к ВВИГ и, следовательно, повышенного риска поражения коронарных артерий при БК свидетельствует о необходимости использования критериев, специфичных для разных этнических групп [13].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Испании [16], было установлено, что анемия, гипоальбуминемия, гипонатриемия, повышенный уровень креатинина и прокальцитонина являлись независимыми факторами риска неэффективности первоначального лечения ВВИГ, а длина тела пациента <103 см (вероятно, косвенно связана с возрастом), уровень гемоглобина $<10,2$ г/дл, уровень тромбоцитов $>900 \times 10^9$ /л, максимальная температура тела $<39,5$ °C, общая продолжительность

Таблица 1
Системы оценки для прогнозирования резистентности к ВВИГ у пациентов с болезнью Kawasaki [4]
Table 1
Scoring systems for predicting IVIG resistance in patients with Kawasaki disease [4]

Показатель	Результат	Баллы
Шкала Kobayashi (≥5 баллов; чувствительность – 76%, специфичность – 80%)		
Натрий	≤133 ммоль/л	2
АСТ	≥100 Ед/л	2
Нейтрофилы	≥80%	2
День начала лечения ВВИГ	4-е сутки от начала заболевания или ранее	2
Возраст пациента	≤12 месяцев	1
СРБ	≥10 мг/дл	1
Тромбоциты	≤300×10 ⁹ /л	1
Шкала Egami (≥3 баллов; чувствительность – 78%, специфичность – 76%)		
АЛТ	≥80 Ед/л	2
День начала лечения ВВИГ	4-е сутки от начала заболевания или ранее	1
СРБ	≥8 мг/дл	1
Тромбоциты	≤300×10 ⁹ /л	1
Возраст пациента	≤6 месяцев	1
Шкала Sano (≥2 баллов; чувствительность – 77%, специфичность – 86%)		
АСТ	≥200 Ед/л	1
Общий билирубин	≥0,9 мг/дл	1
СРБ	≥7 мг/дл	1

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок.

лихорадки >10 дней и персистирование лихорадки до момента начала лечения ≥8 дней – независимыми факторами риска развития коронарных аневризм. Авторы данного исследования рекомендуют быть особо внимательными при лечении детей в возрасте до 12 месяцев с анемией и лейкоцитозом и рассмотреть возможность добавления глюкокортикостероидов (ГКС) к первоначальному лечению ВВИГ, особенно если соответствующее лечение ВВИГ не было начато до 8-го дня лихорадки [16].

Согласно Европейским консенсусным рекомендациям по диагностике и лечению БК [6] факторы, повышающие риск развития резистентности к ВВИГ, включают следующие:

- возраст пациента до 1 года;
- низкий уровень натрия в сыворотке крови;
- высокая активность АЛТ;
- низкий уровень альбумина;
- высокий уровень билирубина;
- высокий уровень СРБ;
- низкий уровень тромбоцитов;
- снижение гемоглобина;
- признаки синдрома активации макрофагов (гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза) и шока.

В последние годы исследования показали, что устойчивость к ВВИГ у пациентов с БК может быть связана с генетическими факторами, включая полиморфизмы генов HMGB1 и SAMD9L [17, 18].

При определении риска резистентности к ВВИГ практикующим врачам следует придерживаться прагматичного подхода и с учетом всей совокупности клинических признаков и лабораторных показателей представлять и анализировать общую картину тяжести заболевания [6].

■ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДСКАЗУЕМО ВЫСОКИМ РИСКОМ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ВНУТРИВЕННОМУ ИММУНОГЛОБУЛИНУ

У пациентов с предсказуемо высоким риском резистентности к ВВИГ большинством национальных профессиональных сообществ в настоящее время в качестве начальной терапии рекомендовано введение ВВИГ в сочетании с ГКС [8]. Предлагаются различные схемы введения ГКС, включающие как применение высоких доз метилпреднизолона (10–30 мг/кг/сут) в виде пульс-терапии однократно или в течение 3 суток подряд, так и применение ГКС в низких дозах: метилпреднизолон (0,8–2 мг/кг/сут) или преднизолон (1–2 мг/кг/сут). ГКС в низких дозах обычно назначают в течение более длительного времени с постепенным снижением дозы (в течение 2–3 недель) после нормализации СРБ и купирования симптомов [8]. В табл. 2 представлены некоторые схемы лечения первой линии пациентов с предсказуемо высоким риском резистентности к ВВИГ.

Таблица 2
Рекомендуемые схемы лечения пациентов с высоким риском резистентности к ВВИГ
Table 2
Recommended treatment regimens for patients at high risk of IVIG resistance

Источник	Рекомендации
Европейские консенсусные рекомендации по диагностике и лечению БК – инициатива SHARE (2019 г.) [6]	Схема 1: ВВИГ в дозе 2 г/кг + метилпреднизолон в дозе 0,8 мг/кг 2 раза в сутки внутривенно в течение 5–7 суток или до нормализации СРБ с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут и прекращением приема в течение 2–3 недель
	Схема 2: ВВИГ в дозе 2 г/кг + метилпреднизолон в дозе 10–30 мг/кг/сут (максимальная доза 1 г/сут) внутривенно один раз в сутки в течение 3 суток с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут до 7 суток или до нормализации СРБ и прекращением приема в течение 2–3 недель
Рекомендации Итальянского общества педиатрии по общему ведению пациентов с БК (2021 г.) [7]	ВВИГ в дозе 2 г/кг + метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг/сут внутривенно один раз в сутки однократно. В случае неэффективности лечения следует провести дополнительную инфузию ВВИГ в дозе 2 г/кг + пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 30 мг/кг/сут в течение 3 суток, затем преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут с постепенным снижением дозы
Рекомендации Американского колледжа ревматологии / Фонда васкулита по ведению пациентов с БК (2021 г.) [19]	ВВИГ в дозе 2 г/кг + преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут) с постепенным снижением дозы в течение 15 суток

Таблица 3
Рекомендуемые схемы лечения резистентных к ВВИГ пациентов с БК [3]
Table 3
Recommended treatment regimens for IVIG-resistant patients with Kawasaki disease [3]

Лекарственные препараты	Режим дозирования
ВВИГ (повторное введение)	2 г/кг в виде однократной внутривенной инфузии
ВВИГ + ГКС	ВВИГ в дозе 2 г/кг + внутривенное введение преднизолона 2 мг/кг/сут, разделенные на 3 введения (каждые 8 часов) до нормализации температуры с последующим переходом на пероральный прием до нормализации уровня СРБ и постепенным снижением дозы в течение 2–3 недель
Инфликсимаб	5 мг/кг в виде однократной внутривенной инфузии в течение 2 часов

■ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ВНУТРИВЕННОМУ ИММУНОГЛОБУЛИНУ

Для лечения пациентов с резистентностью к ВВИГ используют различные схемы лечения второй линии, среди которых наиболее распространенными являются: повторная инфузия ВВИГ, повторная инфузия ВВИГ в сочетании с внутривенным введением ГКС (метилпреднизолон, преднизолон) или однократная внутривенная инфузия инфликсимаба [3–9, 19]. В табл. 3 представлены основные подходы к лечению пациентов с БК при резистентности к ВВИГ, согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца (2017 г.) [3].

К альтернативным методам лечения БК у пациентов с резистентностью к ВВИГ относят применение циклоспорина, анакинры, метотрексата, циклофосамида и плазмафереза [3, 10]. Однако согласно Европейским консенсусным рекомендациям по диагностике и лечению БК [6] данные лекарственные препараты и методы лечения не могут быть рекомендованы для рутинного использования в клинической практике, их назначение следует рассматривать в индивидуальном порядке.

Важно подчеркнуть, что при отсутствии ответа на первичное введение ВВИГ многие эксперты рекомендуют повторное введение второй дозы ВВИГ [3–9]. Пациенты, которые не реагируют на вторую дозу ВВИГ, представляют собой уникальную проблему, поскольку нет четких рекомендаций по соответствующему режиму лечения в этой небольшой группе рефрактерных пациентов с БК [10]. Эффективность различных вариантов лечения при резистентности к ВВИГ в настоящее время изучается исследователями во многих странах, в том числе и в Республике Беларусь [20–22], но данные остаются ограниченными из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований. Еще больше усложняет оценку эффективности любого лечения тот факт, что во многих описанных исследованиях использовались разные схемы лечения второй линии [23].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БК является редким заболеванием, диагностика которого сложна даже при манифестации всех его внешних и достаточно ярких симптомов. Редкость встречаемости БК, не уточненная до настоящего времени ее этиология, преобладание среди заболевших детей раннего возраста, необходимость применения достаточно высокодозового лечения ВВИГ определяют широкий спектр клинических проблем, возникающих перед врачом-специалистом при ведении такого пациента. Одной из важных и противоречивых клинических проблем является резистентность к традиционному

лечению ВВИГ. Результаты проведенных к настоящему времени исследований сравнительно немногочисленные и противоречивые, тем не менее позволяют врачу-специалисту с определенной точностью прогнозировать недостаточную эффективность применения ВВИГ при БК, опираясь на совокупность выявленных у пациента факторов риска. На сегодняшний день также предложены альтернативные схемы и комбинации лекарственных препаратов, которые могут быть применены в случае резистентности пациента к традиционной терапии первой линии. Принятие любого клинического решения, включая подобные ситуации, несомненно, определяется особенностями течения заболевания и его ответом на проводимое лечение у конкретного пациента с учетом индивидуальных особенностей его организма.

Очевидно, что от врача первичного звена оказания медицинской помощи, врача-специалиста приемного отделения стационара, встречающих пациента на ранней стадии заболевания, их информированности и настороженности в отношении этой проблемы напрямую зависит правильность и своевременность установления диагноза, а последующее раннее применение ВВИГ способно в большинстве случаев успешно купировать заболевание, снизить риск развития фатальных для пациента осложнений. Еще большего уровня компетенции, клинического опыта, постоянного его сопоставления с обновляемыми в глобальном масштабе данными по проблеме требуют ситуации ведения пациентов в особых случаях, включая лечение детей с БК, манифестировавшей в грудном возрасте, а также лечение пациентов с резистентностью к применяемым лекарственным препаратам первой линии. Существующий уровень и доступность оказания медицинской помощи детскому населению на современном этапе, включая доступность необходимых лекарственных препаратов, позволяют достичь ранней диагностики и успешного излечения от этого тяжелого заболевания в подавляющем большинстве случаев, включая особые ситуации, ассоциированные с резистентностью к лекарственным препаратам.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Halasheuskaya A., Pachkaila A., Lazarchyk I. [Kawasaki syndrome in children: current problems of diagnostics and treatment]. *Paediatrics. Eastern Europe*. 2020;8(1):58–73. DOI: 10.34883/PL2020.8.1.007 (In Russ.)
2. Lin M.T., Wu M.H. The global epidemiology of Kawasaki disease: Review and future perspectives. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2017;2017(3):e201720. DOI: 10.21542/gcsp.2017.20.
3. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W. et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927–e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484.
4. Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology, Cardiac Surgery Committee for Development of Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatr Int*. 2014;56(2):135–158. DOI: 10.1111/ped.12317.
5. Miura M., Ayusawa M., Fukazawa R. et al. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease (2020 revised version). *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*. 2021;5(1):41–73. DOI: 10.24509/jpcsc.0501G1.
6. De Graeff N., Groot N., Ozen S. et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(4):672–682. DOI: 10.1093/rheumatology/key344.
7. Marchesi A., Rigante D., Cimaz R. et al. Revised recommendations of the Italian Society of Pediatrics about the general management of Kawasaki disease. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):16. DOI: 10.1186/s13052-021-00962-4.
8. Scherler L., Haas N.A., Tengler A. et al. Acute phase of Kawasaki disease: a review of national guideline recommendations. *Eur J Pediatr*. 2022;181(7):2563–2573. DOI: 10.1007/s00431-022-04458-z.
9. Mucocutaneous lymphonodular syndrome [Kawasaki] (Kawasaki syndrome / disease) in children: clinical recommendations. The Union of Pediatricians of Russia. 2016. Available at: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/index.php> (accessed 29.12.2022).
10. Song M.S. Predictors and management of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2019;62(4):119–123. DOI: 10.3345/kjp.2019.00150.
11. Fabi M., Andreozzi L., Corinaldesi E. et al. Inability of Asian risk scoring systems to predict intravenous immunoglobulin resistance and coronary lesions in Kawasaki disease in an Italian cohort. *Eur J Pediatr*. 2019;178(3):315–322. DOI: 10.1007/s00431-018-3297-5.

12. Davies S., Sutton N., Blackstock S. et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2015;100(4):366–368. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307397.
13. Fabi M., Andreozzi L., Corinaldesi E. et al. Inability of Asian risk scoring systems to predict intravenous immunoglobulin resistance and coronary lesions in Kawasaki disease in an Italian cohort. *Eur J Pediatr*. 2019;178(3):315–322. DOI: 10.1007/s00431-018-3297-5.
14. Kaya Akca U., Arslanoglu Aydin E., Aykan H.H. et al. Comparison of IVIG resistance predictive models in Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2022;91(3):621–626. DOI: 10.1038/s41390-021-01459-w.
15. Sánchez-Manubens J., Antón J., Bou R. et al. Role of the Egami score to predict immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among a Western Mediterranean population. *Rheumatol Int*. 2016;36(7):905–910. DOI: 10.1007/s00296-016-3499-y.
16. Fernandez-Cooke E., Barrios Tascón A., Sánchez-Manubens J. et al. Epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in Spain over 5 years and risk factors for aneurysm development. (2011–2016): KAWA-RACE study group. *PLoS One*. 2019;14(5):e0215665. DOI: 10.1371/journal.pone.0215665.
17. Ahn J.G., Bae Y., Shin D. et al. HMGB1 gene polymorphism is associated with coronary artery lesions and intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):770–775. DOI: 10.1093/rheumatology/key356.
18. Kim J.J., Yun S.W., Yu J.J. et al. Identification of SAMD9L as a susceptibility locus for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease by genome-wide association analysis. *Pharmacogenomics J*. 2020;20(1):80–86. DOI: 10.1038/s41397-019-0085-1.
19. Gorelik M., Chung S.A., Ardalan K. et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Kawasaki Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(4):538–548. DOI: 10.1002/acr.24838.
20. Batsian G., Sukalo A., Hrynchak V. Kawasaki Disease in Children: Eight Years of Experience in Treatment and Dispensary Observation. *Clinical infectology and parasitology*. 2019;8(4):614–622. (In Russ.).
21. Halasheuskaya A.A., Pachkaila A.S., Lazarchyk I.V. *Kawasaki syndrome: modern approaches to diagnosis, treatment and management of the patient*. Minsk: Professional Editions; 2020. 44p. (In Russ.).
22. Lazarchyk I.V., Halasheuskaya A.A., Pachkaila A.S. Features of Kawasaki syndrome in children of the first year of life. *Forcipe*. 2022;5(52):296–297. (In Russ.).
23. Duignan S., Doyle S.L., McMahon C.J. Refractory Kawasaki disease: diagnostic and management challenges. *Pediatric Health Med Ther*. 2019;10:131–139. DOI: 10.2147/PHMT.S165935.