

Г.А. Лыскина, К.А. Нескородова

ИММУНОГЛОБУЛИН ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА КАВАСАКИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Кафедра детских болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, университетская детская клиническая больница, Москва, РФ

Lyskina G.A., Neskorodova K.A.

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN THE TREATMENT OF KAWASAKI SYNDROME: EFFICACY AND THE PROBLEM OF RESISTANCE

Department of Childhood Deceases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
MSMU Children Clinical Hospital, Moscow, Russia

Иммуноглобулинами для внутривенного введения (ИГВВ) называют очищенные и концентрированные препараты γ -глобулиновой фракции сывороточных белков, содержащие высокие титры антител. Препараты иммуноглобулинов были разработаны в 50-х годах и использовались первоначально в качестве заместительной терапии иммунодефицитов. Позже стало очевидно, что эффект препарата выходит за рамки заместительной терапии, что послужило стимулом к изучению его противовоспалительной и иммуномодулирующей активности. Многообразие заболеваний, при которых эффективен ИГВВ, свидетельствует о наличии одновременно множества разнонаправленных механизмов действия препарата. В последнее время особый интерес представляет открытие салирированной фракции IgG. Данная фракция обладает выраженным противовоспалительным действием, что делает привлекательным разработку в будущем более эффективных препаратов, содержащих гиперсалирированные молекулы IgG. В схему лечения синдрома Кавасаки (СК) иммуноглобулины были введены в 1984 г. Применение препаратов этой группы приводит к быстрому снижению температуры тела, улучшению самочувствия и сокращению периода нормализации лабораторных показателей воспалительной активности, достоверно уменьшает риск формирования аневризм коронарных артерий (с 25 до 5–3,8%). В то же время медицина столкнулась с фактом резистентности к терапии ИГВВ. При этом частота поражения коронарных артерий в группе резистентных больных значительно выше (достигает 30–80%). Большинство пациентов, не ответивших на первую инфузию ИГВВ, отвечают на второе введение препарата в той же дозе (2 г/кг). Другими возможными способами терапии резистентных больных является использование глюкокортикоидов, антагонистов TNF α (инфликсимаб, этанерцепт), ингибиторов кальциневрина и других иммуносупрессивных агентов.

Ключевые слова: синдром Кавасаки, васкулит, резистентность, аневризмы коронарных артерий, иммуноглобулин для внутривенного введения.

Intravenous immunoglobulin (IVIG) is a purified and concentrated gamma-globulin fraction of serum proteins, containing high titers of antibodies. The immunoglobulin medications were developed in 1950s and were used primarily as a replacement therapy for immune deficiencies. Later it has become obvious that the effect of the medication goes beyond the framework of

Контактная информация:

Лыскина Галина Афанасьевна – д.м.н., проф. каф. детских болезней ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ
Адрес: Россия, 119435 г. Москва, ул. Большая Пироговская, 19
Тел.: (499) 246-73-57, E-mail: glyskina@mail.ru
Статья поступила 18.03.14, принята к печати 24.09.14.

Contact information:

Lyskina Galina Afanasyevna – Ph.D., Prof. of Department of Childhood Deceases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia 119435 Moscow, Bol'shaya Pirogovskaya street, 19
Tel.: (499) 246-73-57, E-mail: glyskina@mail.ru
Received on March 18, 2014; submitted for publication on Sept. 24, 2014.

the replacement therapy, which has motivated the study of its anti-inflammatory and immune modulation activity. The variety of diseases, when IVIG has shown its efficacy, indicates the simultaneous multidirectional mechanisms of action. Recently, the discovery of sialylated IgG fractions is of particular interest. This fraction has a pronounced anti-inflammatory action, encouraging the elaboration of more effective drugs with hypersialylated IgG molecules. IVIG were introduced into the therapeutical regimen of Kawasaki syndrome (KS) in 1984. The use of IVIG results with a rapid decrease in body temperature, improving health and reducing the period of laboratory parameters of inflammatory activity normalization, significantly reduces the risk of developing coronary artery aneurysms (from 25 to 5–3,8%). On the other hand, medicine faced with the fact of the IVIG therapy resistance. The incidence of coronary arteries damage is significantly higher (up to 30–80%) in patients with IVIG resistance. Most patients, who do not respond to the primary IVIG infusion, do respond to the second infusion at the same dose (2 g/kg). Other possible methods of management of therapy-resistant patients include the use of steroids, TNF α agonists (infliximab, etanercept), calcineurin inhibitors and other immunosuppressive agents.

Key words: Kawasaki syndrome, vasculitis, resistance, coronary artery aneurysms, intravenous immunoglobulin.

Препараты иммуноглобулинов были разработаны в 50-х годах и использовались в основном для заместительной терапии иммунодефицитов. В начале 80-х годов швейцарский врач Пауль Имбах впервые опубликовал случаи эффективного применения иммуноглобулина с иммуномодулирующей целью. Пациентам с тромбоцитопенической пурпурой в течение 5 последовательных дней проводились инфузии иммуноглобулина в курсовой дозе 2 г/кг [1]. Лечение привело к быстрому нарастанию числа тромбоцитов у всех больных. Стало очевидно, что эффект препарата выходит за рамки заместительной терапии, что послужило стимулом к изучению его противовоспалительной и иммуномодулирующей активности. В настоящее время клинический эффект препаратов иммуноглобулина доказан при многих патологических состояниях (табл. 1). Иммуноглобулин для внутривенного введения (ИГВВ) входит в стандартные схемы терапии первичных и вторичных иммунодефицитов, в т.ч. ВИЧ-инфекции у детей, состояний после

трансплантации костного мозга и почек, хронической лимфоцитарной лейкемии, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии и мультифокусной моторной нейропатии [2]. Кроме того, при множестве других аутоиммунных, гематологических, неврологических и инфекционных заболеваниях использование ИГВВ одобрено при неэффективности или противопоказаниях к общепринятым методам лечения [3].

Первые сообщения об эффективности ИГВВ при синдроме Кавасаки (СК) были опубликованы в 1984 г. в Японии. С этого момента у врачей появилась реальная возможность влиять на исход заболевания. СК – острый системный некротизирующий васкулит, встречающийся преимущественно у детей до 5 лет. Возможное поражение коронарных артерий вследствие СК – основа формирования ишемической болезни сердца (ИБС) и основная причина инфаркта миокарда (ИМ) в детском и молодом возрасте. Применение ИГВВ сопровождалось снижением

Таблица 1

Заболевания, при которых эффективно введение ИГВВ

<p>Показания, одобренные министерством здравоохранения США:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Первичный иммунодефицит • Хроническая лимфоцитарная лейкемия • ВИЧ у детей • Болезнь Кавасаки • Аллогенная трансплантация костного мозга • Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия • Трансплантация почек у пациентов с высоким титром антител или при несовместимости с донором по системе АВО • Моторная мультифокальная нейропатия
<p>Прочие состояния с доказанным эффектом:*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нейромышечные заболевания: синдром Гийена–Барре, миастения гравис, рефрактерный полимиозит, полирадикулонейропатия, синдром Ламберта–Итона, рефрактерный дерматомиозит; • Гематологические нарушения: аутоиммунная гемолитическая анемия, тяжелая анемия, ассоциированная с парвовирусом В19, аутоиммунная нейтропения, неонатальная аутоиммунная тромбоцитопения, тромбоцитопения, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, реакция трансплантат против хозяина; • Дерматологические нарушения: буллезный пемфигоид, буллезный эпидермолиз, синдром Стивенса–Джонсона, некротизирующий фасциит

*Критерии назначения включают подтвержденный диагноз, неэффективность стандартных способов лечения, противопоказания к стандартным способам лечения, быстрое прогрессирование или обострение, документированное прогрессирование заболевания, несмотря на увеличение доз стандартных препаратов.

ем риска формирования патологии коронарных артерий в 5 и более раз, что является основной проблемой течения СК. В то же время медицина столкнулась с фактом резистентности к терапии ИГВВ. Целью настоящего обзора является представление современной информации по эффективности использования ИГВВ у пациентов с СК и основных проблемах, возникающих при использовании препарата. В частности, рассмотрены возможность резистентности к ИГВВ и способы ее преодоления.

Состав препарата. ИГВВ является препаратом высокоочищенных глобулинов, который получают из плазмы крови тысячи здоровых доноров [2]. Стандарты изготовления препарата были разработаны ВОЗ в 1982 г. Соблюдение их обеспечивают не только необходимое разнообразие антигенов, но и безопасность. Согласно стандартам любой препарат ИГВВ должен содержать не менее 90% интактного IgG, не образующего агрегаты, минимальное количество IgA, должен быть очищен от инфекционных агентов [4]. Также в нем присутствуют небольшие количества IgM и IgE и другие иммунные факторы (растворимые CD4 и CD8, детерминанты HLA I и II классов) [3]. Тем не менее не все препараты, присутствующие на рынке, эквивалентны друг другу. Они отличаются по содержанию сахара, концентрации натрия, осмолярности, концентрации и содержанию IgA. Сахар (мальтоза, сорбитол, глюкоза, фруктоза) и кислая среда (pH 4–4,5) препятствуют образованию агрегатов IgG [4]. У пациентов с исходным дефицитом IgA существует риск развития анафилаксии. Аллергические реакции связаны с образованием IgE и чаще проявляются при повторном введении препарата. Однако концентрация IgA в современных препаратах настолько мала, что даже пациенты с исходным дефицитом IgA в большинстве случаев хорошо их переносят [5]. По содержанию иммуноглобулинов препараты можно разделить на 3 группы: стандартные иммуноглобулины для внутривенного введения (Интрагект, Интраглобин, Октагам, Габриглобин и др.), обогащенные IgM иммуноглобулины для внутривенного введения (Пентаглобин) и специфические иммуноглобулины для внутривенного введения (Неоцитотект, Неогепафект и др.) [6]. Для лечения СК предпочтительно использовать стандартные ИГВВ.

Механизм действия ИГВВ при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. Многообразие заболеваний, при которых эффективен ИГВВ, не позволяет представить единый способ действия препарата. Предложены разные и не исключающие друг друга механизмы. Потенциальная противовоспалительная и иммуномодулирующая активность IgG может быть связана с Fab- и с Fc-фрагментом IgG (табл. 2).

Работы Пауля Имбаха привели к формированию первой гипотезы механизма действия ИГВВ – функциональной блокады стимулирующих

рецепторов (FcγR). Согласно этой теории IgG ИГВВ и патологические аутоантитела конкурируют за связывание с FcγR на фагоцитах. При этом меньшее количество аутоантител связывается с рецепторами [4]. Вторым возможным механизмом действия считается восстановление баланса в системе идиотип–антиидиотип. Работа данной системы направлена на ограничение любого иммунного ответа организма. В ходе аутоиммунных заболеваний ответ одного или нескольких клонов лимфоцитов перестает быть самоограничивающимся. В результате синтезируется большое количество патологических аутоантител. В соответствии с этой теорией IgG ИГВВ играют роль антиидиотипов. Они связываются с аутоантителами и поверхностными иммуноглобулинами В-клеток. Это приводит к подавлению аутореактивного клона лимфоцитов, секретирующего аутоантитела [7]. Длительность циркуляции иммуноглобулинов в крови регулируется неонатальным Fc рецептором (FcRn). Данный рецептор обнаруживается во многих тканях, включая кожу, мышечную ткань, эпителий кишечника и эндотелий сосудов. Он тормозит распад иммуноглобулинов, предотвращая их деградацию лизосомами и возвращая обратно в кровяное русло. После введения больших доз ИГВВ развивается состояние гипергаммаглобулинемии, которое сопровождается насыщением FcRn. При этом усиливается распад патологических антител [2, 4]. Кроме того, ИГВВ тормозит активацию компонентов комплемента, препятствуя оседанию C3b и C4b на клетках-мишенях [2, 4].

В последние годы существенно изменились представления о противовоспалительном действии ИГВВ. Важнейшим стало открытие разделения IgG на сialiрированную и несialiрированную фракции. Сialiрированная фракция составляет не более 3–5% всего пула IgG. Ее противовоспалительное действие реализуется с помощью белка DC-SIGN (неинтегрин, связывающий фактор

Таблица 2

Потенциальная противовоспалительная и иммуномодулирующая активность IgG

Fab-регулируемая активность:
Подавление или нейтрализация аутоантител
Подавление или нейтрализация цитокинов
Нейтрализация активированных компонентов комплемента
Восстановление идиотипической цепи
Блокада связывания молекул адгезии лейкоцитов
Прицельное действие на поверхностные клеточные рецепторы
Регулирование созревания и функционирования дендритных клеток
Fc-регулируемая активность:
Блокада FcRn
Блокада активирующих рецепторов FcγR
Стимуляция тормозных рецепторов FcγRIIB
Противовоспалительный эффект за счет сialiрирования IgG

межклеточной адгезии-3). Этот белок экспрессируется на поверхности дендритных клеток. Связывание с ним сиалярированного IgG запускает каскад реакций, приводящих к увеличению тормозных рецепторов (FcγR) [2, 4, 8]. Повышение экспрессии тормозных рецепторов на поверхности макрофагов приводит к ослаблению воспаления. На моделях артрита у мышей доказано, что введение ИГВВ в больших дозах подавляет воспаление в суставах. Однако, если мышам вводить ИГВВ, очищенный от остатков сиаловой кислоты, то противовоспалительный эффект не развивается. И наоборот, если вводить ИГВВ, обогащенный сиаловой кислотой, наблюдается 10-кратное усиление противовоспалительного эффекта [9]. Это делает привлекательным разработку в будущем более эффективного ИГВВ, содержащего гиперсиалярированные молекулы IgG [4].

При СК введение ИГВВ приводит к стиханию лихорадки и последующему снижению маркеров воспаления [10, 11]. Одним из объяснений являются снижение продукции провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ1α, ИЛ6) и повышение синтеза противовоспалительных цитокинов, в частности ИЛ10 [2, 12]. ИЛ10 признан основным противовоспалительным медиатором при СК. Считается, что в процессе заболевания расширяется клон регуляторных Т-клеток (Трег), секретирующих данный интерлейкин. Однако у пациентов с поражением коронарных артерий концентрация ИЛ10 в ответ на введение ИГВВ не повышается [12]. Таким образом, нарушения процесса синтеза ИЛ10 может быть причиной развития поражений коронарных артерий.

Схема лечения дебюта СК. Для лечения СК ИГВВ был впервые применен в 1984 г. За прошедшие годы использовали различные дозы и режимы введения. Стандартом признана схема терапии ИГВВ в дозе 2 г/кг в виде 10–12-часовой инфузии в сочетании с терапией ацетилсалициловой кислотой в течение первых 7–10 дней заболевания [10, 13]. Ацетилсалициловую кислоту назначают в острый лихорадочный период с противовоспалительной целью в высоких дозах и затем – в случае поражения коронарных артерий для профилактики тромбоза в низких дозах [13]. Мета-анализ, проведенный в 1991 г., доказал преимущество однократной инфузии ИГВВ в высокой дозе над 4-дневным режимом введения препарата [14]. Критическим моментом являются установление диагноза и начало терапии до 10-го дня, так как в эти сроки нарушается целостность внутренней эластической мембраны и резко повышается риск развития коронарных аневризм. ИГВВ назначают и при установлении диагноза после 10-го дня болезни, если у ребенка продолжается немотивированная лихорадка, имеется поражение коронарных артерий (диаметр коронарных артерий $\geq 2,5$ Z-баллов), или сохраняются признаки системного воспаления (СОЭ > 30 мм/ч, повышение титра СРБ) [10, 13].

Использование ИГВВ в лечении больного с СК приводит к быстрому (через 1–2 сут после введения) снижению температуры тела, улучшению самочувствия и сокращению периода нормализации лабораторных показателей воспалительной активности; достоверно уменьшает риск формирования аневризм коронарных артерий (с 25 до 5–3,8%) [10, 11, 13].

Нежелательные эффекты. ИГВВ вводится подогретым до комнатной температуры, медленно (начальная скорость введения не должна превышать 20 кап в мин). Продолжительность инфузии в среднем 10–12 ч. При соблюдении правил введения использование ИГВВ является относительно безопасным. Основной причиной нежелательных эффектов является нарушение правил введения препарата [13]. Большинство побочных эффектов незначительные и зачастую связаны с превышением скорости введения препарата (табл. 3). К частым нежелательным реакциям (1–10%) относятся чувство жара, лихорадка, миалгии, артралгии, боль в спине, головокружение, головная боль, тошнота и рвота. В зависимости от степени их выраженности необходимо либо замедлить скорость введения, либо временно прекратить инфузию. После разрешения симптомов можно возобновить введение препарата в более медленном темпе [4]. К опасным нежелательным реакциям относятся анафилактическая реакция, острая почечная недостаточность, тромботические осложнения, которые могут развиваться у пациентов с исходной сопутствующей патологией и в педиатрической практике практически не встречаются. Риск тромботических осложнений можно снизить, вводя препараты более низкой концентрации в медленном темпе [4, 5]. При использовании любого продукта, получаемого из плазмы крови, существует потенциальный риск передачи инфекции. В 1990-х годах офи-

Таблица 3

Нежелательные реакции на введение ИГВВ

Частые побочные эффекты:
Головная боль
Тошнота, боль в животе
Миалгии, артралгии
Крапивница или другая сыпь
Ощущение дискомфорта в грудной клетке, тахикардия
Незначительный подъем температуры тела, озноб
Гиперемия
Опасные для жизни побочные эффекты:
Асептический менингит
Острая почечная недостаточность
Тромбоэмболия
Инфаркт миокарда
Анафилаксия
Другие редкие побочные эффекты:
Сывороточная болезнь
Гемолитическая анемия
Лейкопения, нейтропения
Отек легких

циально доложено о нескольких случаях острого гепатита С после инфузии ИГВВ. В результате были приняты меры по снижению риска передачи инфекции, включающие тщательную проверку и отбор доноров, разработку эффективных методов тестирования сыворотки и элиминации инфекционных агентов. Применение метода осаждения холодным этиловым спиртом, а также использование наночастиц позволяют эффективно инактивировать и удалять вирусные агенты. За последнее время не было сообщений ни об одном случае передачи гепатита С, так же как и ВИЧ-инфекции [15].

Пациентам, получившим ИГВВ, следует отложить проведение вакцинации. Циркулирующие в крови IgG ИГВВ будут подавлять приобретение активного иммунитета, предотвращая репликацию живых вирусных вакцин. Согласно официальным рекомендациям, вакцинация должна проводиться не ранее, чем через 11 месяцев с момента введения ИГВВ [16]. Кроме того, следует решить вопрос о вакцинации от ветряной оспы детей, не болевших данным заболеванием и вынужденных длительное время принимать аспирин.

Резистентность к ИГВВ. Резистентностью к ИГВВ считается сохранение лихорадки (≥ 38 °C, измеренной ректально или орально) либо развитие лихорадки вновь после афебрильного периода ($T < 37,5$ °C) через 36 ч, но не более 7 дней после завершения инфузии ИГВВ (2 г/кг) [10].

Считается, что провоспалительный статус резистентных пациентов обусловлен генетиче-

ски. В исследовании, проведенном Shohei Ogata и соавт. [17], у 20 пациентов с СК (10 ответивших на лечение и 10 резистентных) измерялся уровень эндогенного IgG, обогащенного сиаловой кислотой. Измерения проводились в острую фазу заболевания до инфузии препарата и через год. Оказалось, что у пациентов, нечувствительных к терапии, уровень эндогенного сиалированного IgG в обоих измерениях был значительно ниже, чем у чувствительных к терапии. Концентрация фермента ST6GAL1, отвечающего за сиалирование IgG, также была снижена. В настоящее время авторами проводится анализ генетических вариаций фермента ST6GAL1. Кроме того, планируется длительное наблюдение за когортой резистентных больных для оценки влияния генетически провоспалительного статуса на дальнейшее качество жизни.

Распространенность резистентности при СК составляет около 10–20% [10]. При этом частота поражения коронарных артерий в группе резистентных больных значительно выше (достигает 30–80%) [18–22]. Согласно исследованиям резистентность чаще встречается у пациентов, получивших ИГВВ в ранние сроки (особенно в течение первых 4 дней заболевания), у детей первого года жизни, при высоких значениях СРБ. Это способствовало разработке различных предикторов и шкал оценки резистентности (табл. 4). Предполагалось, что, используя оценочную шкалу, можно будет выявлять пациентов с высоким риском резистентности и на более ранних сроках использовать у них дополнительную

Таблица 4

Шкалы предварительной оценки резистентности

Шкала	Kobayashi T. et al. [18]	Sano T. et al. [19]	Egami K. et al. [20]	Fukunishi M. et al. [21]	Tremoulet A.H. et al. [22]
Страна	Япония	Япония	Япония	Япония	США
Количество детей	546	112	320	82	362
Из них резистентных	112 (21%)	–	41 (13%)	13 (16%)	9,8–38,3%
Критерии	Na \leq 133 ммоль/л (2 балла), лихорадка до начала терапии \leq 4 дней (2 балла), АСТ \geq 100 Ме/л (2 балла), с/я нейтрофилы \geq 80% (2 балла), СРБ \geq 10 мг/дл (1 балл), возраст \leq 12 мес (1 балл), количество тромбоцитов \leq 300 · 10 ⁹ /л (1 балл)	АСТ \geq 200 Ме/л (1 балл), СРБ \geq 7 мг/дл (1 балл), общий билирубин \geq 0,9 мг/дл (1 балл)	АЛТ \geq 80 Ме/л (2 балла), лихорадка до начала терапии \leq 4 дней (1 балл), СРБ \geq 8 мг/дл (1 балл), возраст \leq 6 мес (1 балл), тромбоциты \leq 300 · 10 ⁹ /л (1 балл)	СРБ $>$ 10 мг/дл, ЛДГ $>$ 590 МЕ/л, Hgb $<$ 10 г/дл	п/я нейтрофилы \geq 20% (2 балла), лихорадка \leq 4 дней (1 балл), ГГТП \geq 60 МЕ/л (1 балл), Hgb (Z-коэф.) \leq -2 (1 балл)
Высокий риск резистентности, баллы	\geq 4	\geq 4	\geq 3	\geq 2	\geq 2
Чувствительность, %	86	–	78	–	73,3
Специфичность, %	67	–	76	–	61,9

Hgb – гемоглобин.

терапию. Наиболее известная шкала была разработана японскими исследователями (Kobayashi T. и соавт. [18]) для предварительной оценки резистентности в японской популяции. При применении японских шкал в когорте североамериканских больных была продемонстрирована их относительно высокая специфичность, но низкая чувствительность [23]. Авторами исследования был сделан вывод, что при высокой оценке у неамериканского больного (например, ≥ 5 баллов по шкале Kobayashi) вероятность резистентности высока, однако исключить риск развития резистентности при отрицательном результате нельзя.

Лечение больных, резистентных к ИГВВ. Около 80% пациентов, не ответивших на первую инфузию ИГВВ, отвечают на второе введение препарата в той же дозе (2 г/кг) [24]. Другими возможными способами терапии резистентных больных является использование глюкокортикоидов (ГК), антагонистов TNF α (инфликсимаб, этанерцепт), ингибиторов кальциневрина и других иммуносупрессивных агентов [10, 25].

Роль глюкокортикоидов. ГК считаются эффективным средством терапии других васкулитов, однако ранние ретроспективные анализы (Н. Kato, 1979) пациентов с СК показали, что применение ГК повышает риск поражения коронарных артерий. Последующие исследования имели противоречивые результаты. Недавно S. Chen и соавт. [26] опубликовали мета-анализ 9 клинических исследований эффективности ГК в составе стартовой терапии пациентов с тяжело протекающим заболеванием и высоким риском резистентности по шкале Kobayashi. Общее количество пациентов составило 1011 человек: 536 получили комбинированную стартовую терапию ИГВВ и ГК, 475 – только ИГВВ. Было обнаружено, что у пациентов, получающих комбинированную терапию, реже развивается поражение коронарных артерий по сравнению с пациентами, получающими монотерапию ИГВВ (7,6% против 18,9%; OR: 0,3; 95% CI 0,2–0,46) [26]. Данный мета-анализ показал, что комбинированная стартовая терапия ИГВВ и ГК у тяжелых больных СК снижает риск поражения коронарных артерий. Однако исследование не дает ответов о том, все ли пациенты должны получать комбинированную терапию, в какой дозе и как долго должны применяться ГК. Кроме того, 7 из 9 исследований, входящих в состав мета-анализа, были выполнены в Японии и только два – в США, что делает сомнительным возможность практического применения этих результатов в неамериканской популяции. Определенное значение имеют различия в дозировании и режиме назначения ГК, что можно проиллюстрировать с помощью двух наиболее методологически сильных исследований: Американского педиатрического общества (American Paediatric Heart Network study) [27] и японского исследования RAISE [28]. В американском исследовании оценивали однократную внутривенную инфузию метилпреднизолона (30 мг/кг) в общей группе

больных СК. В исследовании RAISE пациенты получали внутривенно преднизолон в более низких дозах (2 мг/кг) в течение 5 дней с последующим переводом на пероральный прием преднизолона с контролем СРБ, после нормализации которого препарат постепенно отменяли. Более того, в исследование включались только пациенты с высоким риском резистентности по шкале Kobayashi. Неудивительно, что результаты исследований оказались противоречивыми: не был продемонстрирован положительный эффект от ГК в американском исследовании и, напротив, показана высокая эффективность ГК в исследовании RAISE.

В английских рекомендациях по ведению больных СК [29] представлены показания к использованию ГК при СК: 1) при развитии резистентности через 48 ч после первой инфузии ИГВВ, одновременно с введением второй дозы ИГВВ; 2) пациентам с наиболее тяжело протекающим заболеванием, в частности, детям младше одного года, при высоком уровне маркеров воспаления, печеночных ферментов, гипоальбуминемии, при развитии вторичного гемофагocитарного лимфогистиоцитоза и/или шока; 3) пациентам с признаками поражения коронарных артерий в течение первых 10 дней заболевания. Однако исследование, проведенное канадскими учеными, ставит под сомнение эффективность ГК при наличии поражения коронарных артерий. Проведен ретроспективный анализ 80 пациентов, 19 из которых получали системную терапию ГК в острой фазе. Для оценки эффективности лечения проводилось трехкратное измерение коронарных артерий: при постановке диагноза, через 2–3 мес и через год с момента начала заболевания. Оказалось, что у пациентов, не получавших ГК, диаметр сосудов постепенно восстанавливался, в отличие от пациентов, получавших ГК, у которых изменения прогрессировали. Кроме того, при назначении ГК наблюдалась большая продолжительность лихорадки (17 дней против 11 дней в группе пациентов, получивших только ИГВВ). Авторами сделан вывод, что использование ГК в острой фазе СК у пациентов с поражением коронарных артерий ассоциировано с усугублением патологических изменений и нарушением процессов ремоделирования сосудов [30]. В итоге, несмотря на большое количество исследований, место ГК в терапии СК остается неясным. Нет обоснованного подхода к способам введения препарата, дозированию и срокам терапии. Использование ГК допустимо у пациентов, не отвечающих на первичную терапию ИГВВ. Однако необходимо учитывать, что при вовлечении в процесс коронарных артерий применение ГК может усугубить поражения и нарушить процесс восстановления сосудистой стенки.

Роль антагонистов TNF α . В острой стадии СК в крови пациентов повышается уровень провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли α (TNF α). Особенно высокий уровень TNF α наблюдается у пациентов с поражением

коронарных артерий [31]. Это послужило основанием изучения эффективности антагонистов TNF α (инфликсимаб, этанерцепт) при резистентном СК [31–33]. Инфликсимаб представляет химерные моноклональные антитела класса IgG, созданные на основе генно-инженерной технологии. Безопасность и эффективность применения инфликсимаба при ИГВВ-резистентном СК доказана во многих исследованиях [31–34]. Использование препарата приводит к быстрому снижению температуры тела и нормализации маркеров воспаления у большинства больных, получивших две инфузии ИГВВ. Также имеются описания клинического случая эффективного купирования панкреатита, осложнившего течение резистентного СК, при использовании инфликсимаба [34]. В японском исследовании использование инфликсимаба в дозе 5 мг/кг привело к быстрой нормализации температуры тела и маркеров воспаления в крови у 18 из 20 ИГВВ-резистентных пациентов [33]. Кроме того, было доказано, что инфликсимаб может применяться на более ранних сроках вместо второй инфузии ИГВВ. В ретроспективном обзоре M.V. Son и соавт. [35] резистентные пациенты получали в качестве дополнительной терапии либо вторую инфузию ИГВВ в дозе 2 г/кг (n=86), либо инфликсимаб в дозе 5 мг/кг (n=20). Было продемонстрировано, что у пациентов, получивших инфликсимаб, меньше продолжительность лихорадки (8 дней по сравнению с 10), короче период госпитализации, однако частота поражения коронарных артерий была одинаковой [35].

Альтернативным препаратом может быть этанерцепт (растворимые рецепторы TNF α), безопасность и хорошая переносимость которого доказана в исследовании N.F. Choueiter [36]. Препарат вводился в качестве стартовой терапии совместно с ИГВВ 15 пациентам: 5

пациентам в дозе 0,4 мг/кг в неделю для первичной оценки безопасности, 10 пациентам в дозе 0,8 мг/кг в неделю в течение 3 недель. В исследуемой группе пациентов серьезных побочных эффектов не наблюдалось, случаев резистентности, поражений коронарных артерий не было. Таким образом, применение этанерцепта у больных СК безопасно, но эффективность его необходимо доказать в плацебо-контролируемых исследованиях [36].

Роль ингибиторов кальциневрина. Среди возможных способов терапии стойкого резистентного СК, обсуждается использование циклоспорина, такролимуса. Считается, что предрасположенность к СК связана с наличием дефектного аллеля в гене *ITPKC* (инозитол-1,4,5-трифосфат-3-киназа C) [25, 37], что приводит к повышению активности сигнального пути кальциневрин/NFAT (нуклеарный фактор активации T-лимфоцитов) [37]. Ингибиторы кальциневрина тормозят работу данного сигнального пути, уменьшая продукцию провоспалительного ИЛ2 [25]. В исследовании A. Tremoulet [25] представлены результаты лечения циклоспорином и такролимусом 10 пациентов со стойким резистентным СК. До терапии ингибиторами кальциневрина все дети получили по две инфузии ИГВВ (2 г/кг), трое – пульс-терапию метилпреднизолоном (30 мг/кг в/в), 4 – инфузию инфликсимаба (5 мг/кг в/в). Однако у пациентов сохранялись лихорадка и повышение СРБ. Внутривенное введение циклоспорина привело к клиническому улучшению в течение 24 ч у 6 из 7 больных. При пероральном назначении препарата эффект развивался медленнее. Длительность лечения составила от 2 нед до 3 мес. В связи со случаями гипомagneмией у первых пациентов в последующем циклоспорин назначали совместно с препаратами магния. Авторами были подтверждены безо-

Таблица 5

Протокол использования циклоспорина при стойком резистентном СК*

Исходные лабораторные исследования	АЛТ, мочевины, креатинин, Mg, Ca, K, СРБ
Рекомендуемые дозы	В/в циклоспорин: 3 мг/кг/сут, в два введения с интервалом в 12 ч Перевод на пероральный прием при отсутствии лихорадки >24 ч Циклоспорин per os: 10 мг/кг/сут, в два приема
Инструкции по использованию	Необходимы системы для в/в инфузий без ПВХ; препарат должен быть в стеклянных или полиэтиленовых контейнерах (при контакте с пластиком снижается эффективность препарата) Препарат должен приниматься в одно и то же время суток
Мониторинг	Исходная концентрация циклоспорина в крови: определяется перед 3-м внутривенным введением или 3-м пероральным приемом препарата, целевое значение в крови 50–150 нг/мл Концентрация через 2 ч после приема: определяется после 3-го внутривенного введения или 3-го перорального приема препарата, целевое значение в крови 300–600 нг/мл Магний: контроль концентрации в крови каждые 3 дня в течение госпитализации; прием препаратов магния одновременно с началом терапии циклоспорином СРБ: контроль показателя каждые 1–2 дня в течение госпитализации
Снижение дозы	Снижать дозу можно после нормализации температуры тела, улучшения клинического состояния, при уровне СРБ \leq 1 мг/дл на 10% каждые 3 дня в течение 1 месяца

*По данным [25].

пасность и эффективность использования циклоsporина при стойком резистентном СК, а также разработан алгоритм его применения (табл. 5). В исследовании Н. Намада и соавт. [38] также было доказано, что лечение циклоспоринем приводит к выраженному снижению уровня провоспалительных цитокинов в крови. Препарат (4 мг/кг/сут перорально 14 дней) назначали 19 резистентным больным после второй инфузии ИГВВ. У 14 из 19 детей температура тела нормализовалась в течение 5 дней, у 5 пациентов, не ответивших на лечение циклоспоринем, сохранялся высокий уровень ИЛ6 и рецепторов к ИЛ2.

Таким образом, не существует единого подхода к терапии СК, резистентного к ИГВВ. Схема, разработанная американскими исследователями (J. Burns и соавт.), заключается во введении инфликсимаба (5 мг/кг в/в в течение 2 ч) с премедикацией за 30 мин до инфузии ацетаминофеном 15 мг/кг и дифенгидраминам 1 мг/кг в/в пациентам с персистирующей или возобновившейся лихорадкой в течение 36 ч после окончания инфузии ИГВВ. Если лихорадка сохраняется или возникает вновь в течение 24 ч после инфузии инфликсимаба, рекомендовано использование циклоспорина по схеме, представленной в табл. 5 [25]. В британских рекомендациях при сохранении или возобновлении лихорадки через 48 ч после первой инфузии ИГВВ рекомендуется начать терапию ГК одновременно со второй инфузией ИГВВ (2 г/кг). При неэффективности рекомендовано использование одной или двух доз инфликсимаба (6 мг/кг внутривенно). При

введении двух доз инфликсимаба перерыв должен составлять 2 недели [29]. В нашей стране в терапии резистентных больных с СК принято раннее (через 36–48 ч) повторное введение ИГВВ в дозе 2 г/кг в виде однократной инфузии за 12 ч [39]. Применение инфликсимаба затруднено из-за необходимости обоснования назначения препарата, не разрешенного в раннем возрасте, при использовании которого необходимо информированное согласие родителей пациента и этического комитета.

Заключение

ИГВВ для лечения СК применяется уже более 30 лет. За это время разработана эффективная схема лечения, позволяющая не только улучшить состояние больного, но и повлиять на исход заболевания. Продолжаются работы по исследованию иммуномодулирующего и противовоспалительного действия ИГВВ, что даст возможность в будущем проводить адекватный отбор пациентов для терапии, разработать более эффективные препараты. Одной из актуальных проблем остается возможность резистентности пациентов с СК к ИГВВ. Имеющиеся исследования ограничиваются небольшим числом наблюдений, недостаточным для разработки единого подхода к терапии резистентных пациентов. Несмотря на уже достигнутые результаты, для решения этой проблемы требуется проведение крупных централизованных клинических испытаний. Исследование свойств ИГВВ важно не только для ревматологической, но и современной клинической медицинской практике в целом.

Литература

1. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004; 364: 533–544.
2. Erwin W, Gelfand MD. Intravenous Immune Globulin in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 2015–2025.
3. Лыскина Г.А., Дронов И.А., Ширинская О.Г. Место иммуноглобулинов для внутривенного введения в лечении системных заболеваний соединительной ткани. Инновационные технологии в педиатрии: достижения и перспективы: сборник статей I педиатрического форума. Якутск: Издательский дом Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, 2011; 187–196.
4. Eveline W, Michael M, Frank M. The Mystery of IVIg. *The Rheumatologist*. 2012; URL: http://www.therheumatologist.org/details/article/1532121/The_Mystery_of_IVIg.html
5. Ballou M. Safety of IGIV therapy and infusion-related adverse events. *Immunol. Res.* 2007; 38 (1–3): 122–132.
6. Кондратенко И.В., Заплатников А.Л., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины. *Детская больница*. 2010; 4: 56–60.
7. Ballou M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 315–323.
8. Anthony RM, Wermeling F, Karlsson MC, et al. Identification of a receptor required for the antiinflammatory activity of IVIg. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105: 19571–19578.
9. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. Antiinflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science*. 2006; 313: 670–673.
10. 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: 1708–1733.
11. Imbach P, d'Apuzzo V, Hirt A, et al. High-dose intravenous immunoglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1981; 1: 1228–1231.
12. Burns JC, Song Y, Bujold M, et al. Immune-monitoring in Kawasaki disease patients treated with infliximab and intravenous immunoglobulin. *Clin. Exp. Immunol.* 2013; 174 (3): 337–344.
13. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Клиническая картина, диагностика и лечение синдрома Кавасаки: известные факты и нерешенные проблемы. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 63–73.
14. 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: 1633–1639.
15. Foroughipour M, Jabbari AF, Farid HR, et al. Outcome of Intravenous Immunoglobulin-Transmitted HTLV-I, Hepatitis B, Hepatitis C, and HIV infections. *Iran. J. Basic. Med. Sci.* 2013; 16 (3): 221–224.
16. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика-2011. М.: ИПК Континент-пресс, 2009; 2011: 198.
17. Ogata S, Shimizu C, Franco A, et al. Treatment response in Kawasaki disease is associated with sialylation levels of endogenous but not therapeutic intravenous immunoglobulin γ . *PLoS One*. 2013; 8 (12): e81448.
18. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*. 2006; 113: 260612.
19. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al. Prediction of nonresponsiveness to standard highdose gammaglobulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur. J. Pediatr.* 2007; 166: 1317.