

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

**ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА В
ТЕРАПИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2014

УДК 616.831: 616.853-053.3(075.9)

ББК 56.12_я73

В 18

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
УМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 2 от 27.03. 2014г.

Авторы:

Шалькевич Л.В. к.м.н., доцент, зав. кафедрой детской неврологии БелМАПО

Ивашина Е.Н. к.м.н., доцент кафедры детской неврологии БелМАПО

Хлебус Н.А. врач невролог Пинской детской центр. районной поликлиники

Жевнеронок И.В. ассистент кафедры детской неврологии БелМАПО

Рецензенты:

лаборатория проблем здоровья детей и подростков РНПЦ «Мать и дитя»

руководитель неврологического отдела РНПЦ «Неврологии и
нейрохирургии», главный невролог МЗ РБ, д.м.н., профессор Лихачёв С.А.

В 18

Возможности использования человеческого иммуноглобулина
в терапии неврологических заболеваний: уч-метод пособие /Л.В.
Шалькевич, Е.Н. Ивашина, [и др.].-Минск.: БелМАПО, 2014

ISBN 978-985-499-806-0

Пособие содержит обзор современной литературы по использованию человеческого иммуноглобулина в лечении ряда заболеваний нервной системы, таких как синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, мультифокальная моторная нейропатия, парaprотеинемические демиелинизирующие neuropathии, паранеопластические синдромы, воспалительные миопатии, миастения, рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит, синдром ригидного человека, эпилепсия. Обсуждаются особенности различных вариантов введения иммуноглобулинов-внутривенного и подкожного.

Предназначено для неврологов, врачей общей практики, студентов медицинских ВУЗов республики.

УДК 616.831: 616.853-053.3(075.9)

ББК 56.12_я73

ISBN 978-985-499-806-0

© Шалькевич Л.В., [и др.], 2014

© Оформление БелМАПО, 2014

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ.....	5
ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИРАДИКУЛОНЕЙРОПАТИЯ.....	7
МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ МОТОРНАЯ НЕЙРОПАТИЯ.....	9
ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ НЕЙРОПАТИИ.....	11
ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	12
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МИОПАТИИ.....	12
МИАСТЕНИЯ.....	13
РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ.....	15
ОСТРЫЙ РАССЕЯННЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ.....	17
СИНДРОМ РИГИДНОГО ЧЕЛОВЕКА.....	17
ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНЫЕ ЭПИЛЕПСИИ.....	19
ПОДКОЖНАЯ ФОРМА ИММУНОГЛОБУЛИНА.....	20
ЛИТЕРАТУРА.....	24

ВВЕДЕНИЕ

Человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения (ВВИГ) представляет собой раствор нормального иммуноглобулина (класса G) с широким спектром антител к возбудителям различных инфекций. Препарат производится из пулированной плазмы, полученной от не менее 3500 доноров, и содержит антитела, присутствующие в плазме здоровых людей. Молекулы иммуноглобулина G не подвергаются изменению вследствие химического или ферментативного воздействия, и активность антител полностью сохранена. Распределение подклассов иммуноглобулина G в нем близко к таковому в нативной человеческой плазме.

Механизм действия сложен и до конца не изучен. Клинический эффект ВВИГ реализуется через иммунные и неиммунные механизмы, причем достоверно неизвестно какой из них изолированно или их комбинация имеют решающее значение. Прямые иммуномодулирующие эффекты и неиммунный механизм ВВИГ оказывают существенное влияние на течение неврологической аутоиммунной патологии. Под действием препарата подавляется синтез эндогенного иммуноглобулина и дифференцировка В-клеток, ускоряется катаболизм иммуноглобулина G. ВВИГ влияет на предшественники олигодендроцитов, что способствует процессам ремиелинизации в экспериментах, хотя не исключаются и альтернативные механизмы этого феномена. При введении ВВИГ снижается пролиферация Т-клеток, подавляется активность провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухолей, интерлейкин 1, индуцируется апоптоз лимфоцитов и моноцитов. Терапевтические иммуноглобулины в Fc-регионе ингибируют продукцию антител, а также модулируют антиидиотипические сети, жизненно важные для иммунотолерантности. Кроме того, антиидиотипы ВВИГ связывают и нейтрализуют аутоантитела, имеющие значение в развитии GM1-связанных нейропатий и, возможно, синдрома Гийена-Барре. Наконец, вызывая цитопатические иммунные эффекты, ВВИГ вмешивается в работу

системы комплемента, уменьшая комплемент-зависимое повреждение тканей, подавляя функции макрофагов, снижая фагоцитарную активность.

Ниже представлены возможности иммуноглобулинов в терапии некоторых неврологических заболеваний.

СИНДРОМ ГИЙЕНА-БАРРЕ

Синдром Гийена — Барре (СГБ) — острая аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия, проявляющаяся вялыми парезами, нарушениями чувствительности, вегетативными расстройствами. Различают следующие клинические варианты СГБ: острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия — наиболее частая, классическая форма; острая моторная аксональная невропатия; острая моторно-сенсорная аксональная невропатия; синдром Миллера-Фишера — сочетание арефлексии, мозжечковой атаксии, офтальмоплегии при слабовыраженных парезах.

Заболевание характеризуется относительно симметричными вялыми парезами, развивающимися первоначально в проксимальных отделах мышц ног и через несколько часов или дней распространяющимися на руки. Часто слабость сопровождается парестезиями пальцев стоп и кистей. Реже слабость в первую очередь возникает в руках или одновременно в руках и ногах. Повышается содержание белка в спинномозговой жидкости (начиная со 2-й недели заболевания). В тяжелых случаях возникают параличи дыхательных и краниальных мышц, главным образом мимических и бульбарных. Нередки боли в спине, плечевом и тазовом поясе, иногда иррадиирующие по ходу корешков, симптомы натяжения. Часто отмечаются выраженные вегетативные нарушения: повышение или падение артериального давления, ортостатическая гипотензия, синусовая тахикардия, брадиаритмия, преходящая задержка мочи. Достигнув пика, симптоматика стабилизируется (фаза плато длится 2-4 недели), а затем начинается восстановление, которое может продолжаться от нескольких недель до 1-2 лет. Смерть возможна от дыхательной недостаточности, связанной с параличом дыхательного и/или бульбарного

центров, пневмонии, тромбоэмболии лёгочных артерий, остановки сердца, сепсиса.

Аутоиммунный механизм в развитии синдрома Гийена-Барре обуславливает иммунотерапию этого заболевания. До ее использования 10% пациентов погибали, а у 20% сохранялись серьезные последствия в виде нарушения стато-динамических функций. Сравнение эффективности ВВИГ и плазмафереза в целом показало сходные результаты, но ВВИГ был более результативен у пациентов с СГБ, которые не могли передвигаться без посторонней помощи, имевших выраженные нарушения стато-динамических функций, и которым ВВИГ был назначен в первые 2 недели после появления слабости. В то же время эффективность плазмафереза была более выражена у пациентов с менее тяжелыми нарушениями и получавших лечение в течение первых 4 недель от начала клинических проявлений. Сравнительная эффективность применения изолированного плазмафереза и плазмафереза в сочетании с ВВИГ показала одинаковый результат. Возможно достижение быстрого эффекта при СГБ в результате использования высоких доз метилпреднизолона в сочетании с ВВИГ, хотя сами по себе кортикостероиды и не улучшают исход заболевания. Что касается долгосрочной перспективы, то результаты использования изолированного ВВИГ и примерно сопоставимы. В то же время ни ВВИГ, ни плазмаферез или какой – либо другой метод лечения не снижает показатель смертности, который колеблется от 5% до 15% при данном заболевании. Обычная схема применения ВВИГ составляет 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней. На сегодняшний день нет единого мнения о сроках введения курсовой дозы 2 г/кг ВВИГ - за 2 дня или за 5 дней, однако имеются сообщения о том, что при введении курсовой дозы ВВИГ за 2 дня, доля пациентов с рецидивами возрастает. К сожалению, недостаточно информации о тактике ведения пациентов, у которых после использования ВВИГ или плазмафереза возникло ухудшение состояния или отсутствовала положительная динамика. Обычно у пациентов со стабилизацией или улучшением, при рецидивах вновь используется ВВИГ или плазмаферез. Есть

указания на то, что при остром начале хронической воспалительной демиелинизирующей нейропатии рецидивы после применения ВВИГ наступают через 9 недель. Существуют так же рекомендации даже при отсутствии улучшения через 2-3 недели проводить повторный курс лечения ВВИГ, но пока нет доказательств эффективности данного метода. В литературе отсутствуют сведения об эффективности лечения пациентов с легкими проявлениями СГБ и пациентов с синдромом Миллера-Фишера, а также насколько оправдан повторный курс ВВИГ у пациентов с хорошими результатами лечения от первого курса.

Обобщая вышесказанное, можно сделать следующие выводы: как ВВИГ в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней, так и плазмаферез, могут использоваться как терапия первого выбора, поскольку одинаково эффективны при СГБ. Не рекомендуется проведение курса ВВИГ после плазмафереза. Комбинация высоких доз внутривенного метилпреднизолона и ВВИГ может иметь быстрый, но краткосрочный эффект. У пациентов, положительно отвечающих на первый курс ВВИГ, при рецидиве следует использовать повторный курс этого препарата. Использование ВВИГ повторно у пациентов, не имевших улучшения от первого курса терапии, не оправдано, т.к. эффективность такой тактики не доказана. При СГБ у детей также рекомендуется ВВИГ и плазмаферез в качестве терапии первого выбора. Однако, учитывая, что ВВИГ имеет меньше побочных эффектов, имеет меньшее количество противопоказаний, не требует центрального венозного доступа и наличия специального оборудования, этот метод является более предпочтительным.

ХРОНИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩАЯ ПОЛИРАДИКУЛОНЕВРОПАТИЯ

Хроническая демиелинизирующая полирадикулоневропатия (ХВДП) — гетерогенная группа приобретенных демиелинизирующих невропатий аутоиммунного генеза. Болезнь может развиваться в любом возрасте, включая детский. При ХВДП неврологическая симптоматика нарастает медленно,

обычно в течение нескольких месяцев. Начальные симптомы - слабость в дистальных или проксимальных отделах ног, атаксия либо онемение и парестезии в кистях и стопах. Выраженный болевой синдром встречается нечасто. В дальнейшем парезы захватывают как дистальные, так и проксимальные отделы конечностей, но не сопровождаются атрофией, даже при длительном существовании. Полирадикулоневропатия обычно имеет сенсомоторный характер, изредка отмечается чисто моторная или чисто сенсорная симптоматика. В 10% случаев чувствительные нарушения преобладают над двигательными. Спонтанные ремиссии обычно не возникают, а для предупреждения рецидивов приходится длительное время принимать иммуносупрессивные средства. ХВДП является относительно редкой причиной полинейропатий у детей и составляет от 9 до 12% среди всех других видов полинейропатий. Начало ХВДП более острое и тяжелое по сравнению с взрослыми. Намного более часто, чем у взрослых, встречаются нарушения походки. Однако в целом, по своей клинической картине, характеру течения, изменению соответствующих лабораторных и инструментальных тестов заболевание у детей принципиально не отличается от такового у взрослых. Методом выбора при лечении ХВДП в настоящее время являются иммуноглобулины класса G, кортикостероиды и/или плазмаферез. Реже используются также циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат.

Стандартная курсовая доза ВВИГ 2 г/кг с продолжительностью курса в течение 2 или 5 дней в многочисленных исследованиях доказала свою эффективность в сравнении с группой плацебо и показало сопоставимые результаты в сравнении с преднизолоном и плазмаферезом. Исследования по изучению эффективности комплекса «Плазмаферез + ВВИГ» по сравнению с комплексом «Преднизолон + ВВИГ» не выявили значительных краткосрочных различий. В большинстве исследований указывается на эффективность глюкокортикостероидов (ГКС), за исключением чисто моторной ХВДПН, при которой ГКС иногда вызывают отрицательное

воздействие. В долгосрочных исследованиях у большинства пациентов с ХВДПН, у которых наступило значительное улучшение от применения ВВИГ, в дальнейшем развилась стойкая ремиссия. ХВДПН в детском возрасте встречается редко, и первичная симптоматика у них, в отличие от взрослых, проявляется интенсивней, в то же время дети значительно более восприимчивы к начальной терапии и имеют лучший прогноз, чем взрослые. Доза поддерживающей терапии иммуноглобулином зависела от степени тяжести заболевания и составляла 0,4–1,2 г/кг в течение 1-3 дней. Инфузии проводились 1 раз в 3-4 недели до достижения стойкой ремиссии.

В целом, пациенты с ХВДПН и слабо выраженной клинической симптоматикой, не препятствующей или незначительно ограничивающей повседневную деятельность, могут наблюдаться без лечения. Лечение должно проводиться пациентам с умеренными или тяжелыми нарушениями. В качестве терапии первого выбора при сенсомоторной ХВДПН должен использоваться ВВИГ в дозе 2 г/кг за 2-5 дней или ГКС в дозе 1 мг/кг или 60 мг в сутки ежедневно. На выбор метода лечения должно влиять наличие относительных противопоказаний к альтернативному методу лечения. При «чисто моторной» ХВДПН ВВИГ должен быть терапией первого выбора.

МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ МОТОРНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Мультифокальная моторная невропатия (ММН) в типичных случаях клинически проявляется асимметричной мышечной слабостью, атрофиями и фасцикуляциями преимущественно верхних конечностей, с отсутствием или минимальной выраженностью чувствительных расстройств. В ее основе лежит избирательная демиелинизация моторных волокон, вызванная аутоиммунной атакой против миелина преимущественно в области перехвата Ранвье. ММН клинически характеризуется прогрессирующей асимметричной слабостью в конечностях с минимальными сенсорными нарушениями(или без них). У большинства больных слабость выражена дистально и в большей степени в руках, чем в ногах, лишь у 10% больных слабость более выражена в

проксимальных отделах или только нижних конечностях. Атрофии мышц выявляются часто, но могут отсутствовать на ранних стадиях болезни. Фасцикуляции и крампи наблюдаются в большинстве случаев. Характерно медленное прогрессирование заболевания с возможными спонтанными ремиссиями.

Использование ВВИГ при мультифокальной моторной нейропатии (ММН) представляет наиболее перспективный метод лечения, поскольку ни стероиды, ни плазмаферез не оказывают эффекта на ММН, а состояние пациентов может даже ухудшаться при использовании этих методов лечения. Эффективность иммуноглобулинов подтверждена на сегодняшний день 4 рандомизированными плацебо контролируемыми исследованиями. Повышенный уровень антител к ганглиозиду GM1 и наличие блоков проведения коррелируют с положительным ответом на ВВИГ. Примерно треть пациентов имеет устойчивую ремиссию (более 12 месяцев) после одного курса ВВИГ, примерно половина пациентов нуждается в повторном курсе ВВИГ, а половина из них — в дополнительном иммуносупрессивном лечении. Снижение эффективности ВВИГ в течение длительного лечения, даже на фоне повышения дозы связано, вероятно, с продолжающейся аксональной дегенерацией. Тем не менее, в одном из ретроспективных исследований было показано, что лечение ВВИГ в дозах выше средних (1,6-2 г/кг в течение 4-5 дней) способствует реиннервации и уменьшению блоков проведения, предотвращает аксональную дегенерацию. Поскольку нет других методов лечения ММН с доказанной эффективностью, ВВИГ рекомендуется (в дозе 2 г/кг в течение 2-5 дней) как терапия первого выбора. Большинство пациентов при этом заболевании нуждаются в длительной терапии, но в ходе лечения желательно сделать попытку снижения дозы, чтобы выяснить, действительно ли пациент по-прежнему нуждается в ВВИГ. Кроме того, частота поддерживающей терапии должна соответствовать индивидуальной переносимости. Типичная схема лечения: 1 г/кг каждые 2-4 недели или 2 г/кг каждые 4-8 недель.

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ НЕЙРОПАТИИ

Парапротеинемия известна также как моноклональная гаммапатия, характеризующаяся наличием в крови аномального иммуноглобулина (М-протеина), производимого клетками костного мозга. Доброкачественные парапротеинемии, как правило, называют моноклональными неутонченными гаммапатиями. Парапротеины обнаруживаются у 10% пациентов с периферическими нейропатиями, которые не являются вторичными по отношению к другому первичному заболеванию. Примерно у 60% пациентов с неутонченной моноклональной гаммапатией парапротеин принадлежит к подклассу Ig M. У 50% пациентов с Ig M неутонченной моноклональной гаммапатией и периферической нейропатией, протеин M реагирует на миелин-связанный гликопротеин. Наиболее распространенной Ig M неутонченной моноклональной гаммапатией, связанной с поражением периферических нервов, является дистальная симметричная демиелинизирующая нейропатия. Пациенты с Ig A, G парапротеинемическими нейропатиями имеют проксимальную и дистальную мышечную слабость, чувствительные нарушения. Клинически парапротеинемические полинейропатии напоминают ХВДПН с преимущественно сенсорными нарушениями: парестезиями, гипестезиями. Двигательные нарушения чаще всего выражены умеренно. Течение парапротеинемических полиневропатий прогрессирующее в отличие от ремиттирующего при ХВДП. В ряде рандомизированных плацебо-контролируемых перекрестных исследованиях с применением ВВИГ, у пациентов с IgM- парапротеинемической демиелинизирующей нейропатией показана относительная безопасность и положительный эффект данного вида лечения с заметным улучшением повседневной активности. В руководстве EFNS использование ВВИГ при IgM парапротеинемической демиелинизирующей нейропатии рекомендовано только пациентам со значительными признаками инвалидности и пациентам с быстрым ухудшением состояния. В исследованиях больных с IgG-неутонченной

моноклональной нейропатией, получивших ВВИГ, в половине случаев отмечался положительный эффект. В целом, в большинстве рекомендаций, ВВИГ следует использовать в качестве стартового лечения демиелинизирующей IgM парапротеинемической нейропатии. Регулярное использование ВВИГ не может быть рекомендовано пациентам с незначительными функциональными нарушениями. Но у пациентов с выраженными нарушениями или с быстрым прогрессированием заболевания введение ВВИГ обосновано.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В связи с редкостью иммунологически опосредованных паранеопластических заболеваний, существует очень мало проспективных, рандомизированных, двойных слепых и плацебо контролируемых исследований на эту тему. Наилучшие результаты иммунносупрессивной терапии получены при лечении паранеопластических синдромов с поражением периферической нервной системы, таких как миастенический синдром Ламберта-Итона и нейромиотония. Имеются данные, что при использовании ВВИГ нивелируются симптомы паранеопластического опсоклонус-атаксического синдрома у детей с нейробластомой.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МИОПАТИИ

Исследования по использованию ВВИГ проводились при следующих видах воспалительных миопатий: дерматомиозит, полимиозит, спорадический миозит с включениями. Так, в нескольких исследованиях проведено изучение эффективности ВВИГ у пациентов с дерматомиозитом, клиническое улучшение было отмечено в 82% случаев. Существуют рекомендации по использованию ВВИГ в качестве терапии второго выбора в комбинации с преднизолоном для пациентов с дерматомиозитом, у которых не получено должного эффекта от применения монотерапии ГКС. ВВИГ может применяться так же в сочетании с иммунносупрессивными препаратами с

целью снижения дозы стероидов у данной категории больных. В тяжелых и угрожающих жизни состояниях при дерматомиозите ВВИГ может рассматриваться в качестве терапии первого выбора вместе с другим иммуносупрессивным лечением. В трех рандомизированных контролируемых исследованиях с малым количеством пациентов со спорадическим миозитом с включениями не было получено достоверного улучшения при введении ВВИГ, в связи с чем, его применение не рекомендовано в терапии данной патологии. Что касается полимиозита, то в отдельных нерандомизированных контролируемых исследованиях с использованием ВВИГ показано значительное клиническое улучшение в виде увеличения мышечной силы, функциональной активности мышц, снижения уровня креатинкиназы у более чем половины пациентов, доза стероидов при этом могла быть снижена. Таким образом, ВВИГ может быть рассмотрен как вариант лечения пациентов с полимиозитом, не реагирующих на иммуносупрессивную терапию первого выбора.

МИАСТЕНИЯ

Миастения – аутоиммунное заболевание, при котором в большинстве случаев вырабатываются аутоантитела к антигенам постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса, ацетилхолиновых рецепторов, в 5% - к специфической мышечной тирозин-киназе, а еще в 5% случаев - к неопределенному антигену. К основным проявлениям миастении относятся мышечная слабость и повышенная утомляемость поперечно-полосатой мускулатуры. Выраженность мышечной слабости в большинстве случаев коррелирует с уровнем аутоантител. Однако плазмаферез оказывает выраженный терапевтический эффект даже при серонегативной миастении. Уменьшение мышечной слабости при миастении вследствие лечения ВВИГ было показано в пяти контролируемых проспективных исследованиях, при этом существенное улучшение количественных показателей тяжести миастении при использовании ВВИГ было получено у пациентов с более

тяжелым течением заболевания. Эффект лечения в виде существенного улучшения обычно проявляется через 2 недели и продолжается 4 недели. При обострениях миастении ВВИГ и плазмаферез демонстрируют одинаковую эффективность, однако эффект ВВИГ развивается несколько медленнее, хотя и побочных явлений вызывает меньше. Не получено существенных отличий при использовании ВВИГ в дозе 2г/кг в течение 2 дней по сравнению с дозой 1 г/кг однократно, но отмечено незначительное превосходство более высоких дозировок. Следует отметить, что эти положительные результаты не сопровождались статистически значимым изменением титра антител к ацетилхолиновым (АХ) рецепторам. Нарастание силы во всех мышечных группах у больных миастенией наступает через 3-6 дней после применения курса ВВИГ. Кроме того, при применении ВВИГ также отмечается улучшение у пациентов, не имеющих антител к АХ-рецепторам. В руководстве Европейской федерации неврологических обществ и последних Кохрановских обзорах резюмировано, что краткосрочное применение ВВИГ имеет доказанную эффективность при обострении миастении и при тяжелом её течении. В то же время плазмаферез при обострениях миастении оказывает более быстрый эффект, чем ВВИГ, но в пользу данного утверждения нет убедительных доказательных контролируемых исследований. После достижения ремиссии побочных эффектов от лечения ВВИГ обычно не выявляется. В мировой практике ВВИГ рекомендован для подготовки больных с миастенией к тимэктомии и к другим хирургическим вмешательствам. Это особенно важно тем пациентам, у которых отмечается выраженная слабость, бульбарные нарушения, нарушение дыхательной функции на фоне тимомы. Положительный эффект ВВИГ получен также при обострениях и в послеоперационном периоде. В ряде исследований доказана эффективность ВВИГ и плазмафереза перед операцией тимэктомии или для контроля миастенических кризов при ювенильной миастении. ВВИГ широко рекомендуется при тяжелой миастении или обострении миастении во время беременности и перед родами. Отчасти это связано с его влиянием на

мышечную силу, отчасти – с его относительной безопасностью. Также ВВИГ может применяться у новорожденных с транзиторной миастенией. Показанием к назначению иммуноглобулинов при миастении принято считать отсутствие эффекта от применения других методов лечения и/или плохая переносимость проводимой терапии. Дозировка препарата не ниже 0,2-0,4 г/кг в количестве 5-7 трансфузий обеспечивает устойчивый положительный эффект при тяжелых формах миастении. Таким образом, ВВИГ является эффективным методом лечения обострений миастении и краткосрочного лечения тяжелой миастении. Эффекты ВВИГ относительно схожи с эффектом плазмафереза. Это лечение безопасно для детей, беременных женщин, пациентов пожилого возраста с миастенией и сопутствующей патологией.

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

Рассеянный склероз (РС) относится к демиелинизирующе-дегенеративным заболеваниям с мультифакториальной этиологией, в развитии которого важную роль отводят особому варианту иммунного ответа. В последние годы для его лечения стали применять ВВИГ. В двойных слепых рандомизированных исследованиях показан положительный эффект ВВИГ, за счет влияния на активность процесса при ремитирующем течении РС. Так, в плацебо-контролируемых работах установлено, что введение ВВИГ в дозе 1,5-2 г/кг каждые 4 недели в течение 2 лет приводит к выраженному сокращению частоты рецидивов. Положительный эффект введения ВВИГ у пациентов с РС заключается в отсутствии возникновения новых изменений на МРТ по сравнению с плацебо. Сравнение различных доз ВВИГ - 0,2 и 0,4 г/кг каждые 4 недели, привело к уменьшению рецидивов по сравнению с группой плацебо, но не выявило отличий эффекта в зависимости от дозы ВВИГ. Мета – анализ четырех исследований с применением ВВИГ доказал значительное снижение рецидивов за год и замедление прогрессирования заболевания. На основании этих исследований ВВИГ был рекомендован в качестве препарата второго выбора при терапии ремитирующего РС. Он не был включен в препараты

первого выбора в связи с недостаточным, по мнению многих исследователей, количеством доказательств его клинической эффективности, а так же отсутствием четких рекомендаций по оптимальной дозировке. При клинически изолированных синдромах ВВИГ значительно снижает риск преобразования имеющейся симптоматики в клинически достоверный РС и сокращает возникновение новых T2-очагов поражения на МРТ. Плацебо-контролируемое исследование эффективности ВВИГ в дозе 1 г/кг ежемесячно, не установило значительного влияния на число рецидивов и изменений в объеме T2 очагов поражения, однако было отмечено положительное влияние такой схемы лечения на замедление атрофических процессов мозга. Другое плацебо - контролируемое исследование эффективности ВВИГ в дозе 0,4 г/кг ежемесячно в течение 2 лет у пациентов с первично прогрессирующим и вторично прогрессирующим РС показало значительное замедление прогрессирования только у пациентов с первично прогрессирующим РС. Имеются указания на то, что ВВИГ может снизить частоту рецидивов РС в послеродовом периоде. В целом, несмотря на противоречивость данных по использованию ВВИГ при РС, его можно рассматривать в качестве терапии второго выбора при ремитирующем РС в случаях, если иммуномодулирующая терапия не показана в связи с наличием побочных эффектов или сопутствующих заболеваний, особенно во время беременности, либо когда другие методы лечения не могут быть использованы. Особенно он эффективен при наличии осложнений, таких как затяжные инфекции мочевыводящих путей, пролежни, остеомиелит и другие воспалительные процессы. Рекомендуемая схема использования препарата 0,2-0,4 г/кг массы в течение 3-5 дней с повторением курса 1 раз в 1-2 месяца в течение 6-12 месяцев.

Имеются сообщения о применении ВВИГ при других тяжелых демиелинизирующих заболеваниях, таких как оптикомиелит Девика и концентрический склероз Балло. Эти заболевания относятся к редкой патологии и считаются особыми тяжелыми формами рассеянного склероза. Ежемесячное введение ВВИГ способно приостановить прогрессирование

заболевания при оптикомиелите Девика, значительно снизив число рецидивов. Применение ВВИГ в сочетании с бета-1а интерфероном в послеродовом периоде приводит к улучшению неврологического статуса при концентрическом склерозе Балло.

ОСТРЫЙ РАССЕЯННЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ

Острый рассеянный энцефаломиелит относится к острым аутоиммунным демиелинизирующим заболеваниям ЦНС. Болезнь стартует с симптомов, напоминающих респираторную инфекцию. Могут быть выражены общемозговые симптомы, часто развиваются менингеальные знаки. На их фоне через несколько дней присоединяются очаговые симптомы, указывающие на локализацию поражения в головном или спинном мозге. Развиваются центральные парезы, возникают расстройства чувствительности по проводниковому типу и нарушения функций тазовых органов. В процесс вовлекаются черепные нервы, мозжечок. Обычно характерно острое течение, реже наблюдается подострый вариант течения. Прогноз обычно благоприятный, редко остаются остаточные явления. Стандартным лечением является применение высоких доз стероидов. Использование ВВИГ (0,4 г/кг/сут в течение 5 дней или 1г/кг/сут в течение 2 дней) может быть эффективным в качестве терапии второго выбора, особенно у пациентов, которые не могут получать или не отвечают на стероидную терапию. Кроме того, существуют комбинации, оказывающие положительный эффект при этой патологии, особенно на ранних стадиях заболевания: «Стероиды + ВВИГ», «Стероиды + ВВИГ + плазмаферез».

СИНДРОМ РИГИДНОГО ЧЕЛОВЕКА

К числу аутоиммунных заболеваний ЦНС относится также синдром ригидного человека. Заболевание неясной этиологии, характеризующееся прогрессирующей ригидностью и болезненными мышечными спазмами в аксиальной мускулатуре и проксимальных отделах конечностей, связанное с

гиперактивностью двигательных единиц. Особенностью синдрома является достаточно выраженная боль, появляющаяся при движениях в напряженных мышцах, что приводит к ограничению подвижности. Напряжение мышц уменьшается во время сна. В настоящее время установлено, что при данном заболевании происходит выработка аутоантител, наиболее часто – против декарбоксилазы глутаминовой кислоты (ДГК). Проведенное рандомизированное исследование включало 16 пациентов с синдромом ригидного человека, которые получали либо ВВИГ в дозе 2 г/кг, разделенную на 2 дня, т.е. 1г/кг/сут, либо плацебо в течение 3 месяцев. После выведения препарата через месяц испытуемые переходили на альтернативное лечение в течение 3 месяцев. Все они наблюдались не менее 3 месяцев после инфузии. Результаты испытания показали значительное снижение степени ригидности у ВВИГ-рандомизированных пациентов от 1 до 4 месяцев и ухудшение после перехода на плацебо. Степень ригидности в плацебо-рандомизированной группе оставалась постоянной в течение 1-4 месяцев и значительно снизилась после перехода на ВВИГ. В итоге, 11 из 16 пациентов после ВВИГ стали ходить без посторонней помощи. Продолжительность эффекта варьировала от 6 до 12 недель или до года. Сывороточный титр анти-ДГК – антител снизился в группе ВВИГ, но не в группе плацебо. Это исследование доказало, что ВВИГ является безопасным и эффективным методом лечения пациентов с синдромом ригидного человека. Это подтверждено также в ряде других исследований, отметивших улучшение качества жизни и клиническое улучшение после ВВИГ у пациентов с синдромом ригидного человека. Таким образом, пациентам с синдромом ригидного человека, при отсутствии эффекта от применения симптоматических средств (диазепам, баклофен), с выраженными признаками инвалидности, частым падением, нуждающимся в трости или ходунках из-за ригидности, можно рекомендовать ВВИГ (2г/кг в течение 2-5 дней).

РЕЗИСТЕНТНЫЕ ЭПИЛЕПСИИ

Эпилепсия считается фармакорезистентной при отсутствии удовлетворительного контроля над припадками при наличии не менее двух попыток лечения потенциально эффективными антиконвульсантами в виде моно- или политерапии в максимальных дозах, не вызывающих непереносимые побочные эффекты. К терапевтически резистентным эпилепсиям детского возраста относится ряд тяжелых заболеваний, таких как синдром Ландау-Клерфнера, синдром Уэста, синдром Леннокса-Гасто, раннюю миоклоническую эпилептическую энцефалопатию и др. Стандартное лечение резистентной эпилепсии включает назначение противосудорожных средств, высоких доз кортикостероидов и кортикотропин. Безуспешность применения традиционных методов лечения требует поиска инновационных подходов к лечению этой тяжелой патологии. Исследование противомозговых аутоантител в сыворотке крови детей с эпилептическими припадками показало корреляцию диагностически значимых титров с высокой судорожной готовностью головного мозга и прогрессивным характером течения заболевания. Полученные данные свидетельствуют об участии аутоиммунных процессов в патогенезе наиболее тяжелых форм эпилепсии и дают основание для разработки новых патогенетических методов лечения с использованием ВВИГ. В ряде исследований ВВИГ у детей с синдромом Уэста и синдромом Леннокса-Гасто была показана его эффективность в виде сокращения количества приступов и улучшения показателей ЭЭГ. Возможно использование ВВИГ даже в качестве монотерапии после безуспешного лечения антиконвульсантами и гормональными препаратами. При синдроме Расмуссена у пациентов, рефрактерных к противосудорожной терапии, стероидам и плазмаферезу, внутривенная иммунотерапия приводила к сокращению числа приступов. Таким образом, ВВИГ может успешно использоваться в лечении резистентной эпилепсии у пациентов детского

возраста в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 4-5 последовательных дней с возможным повторением аналогичного курса через 2-6 недель.

На сегодняшний день ВВИГ широко используется в лечении иммунодефицитных состояниях, болезней крови, бактериальных и вирусных инфекций, системных заболеваниях соединительной ткани и др. Его хорошая переносимость у пациентов различных возрастных групп, включая новорожденных и детей грудного возраста, позволяет применять его при лечении дизиммунных заболеваний нервной системы не только у взрослых, но и у детей.

ПОДКОЖНАЯ ФОРМА ИММУНОГЛОБУЛИНА

Перспективным представляется возможность использования в терапии неврологических заболеваний иммуноглобулинов для подкожного введения. Первое описание такого вида иммуноглобулинов относится к 1952 году.

Терапия иммуноглобулинами для подкожного введения (ПКИГ) имеет ряд преимуществ перед терапией иммуноглобулинами для внутривенного введения (ВВИГ).

Наступление максимальной концентрации Ig в сыворотке крови после подкожного введения препаратов ПКИГ происходит в 2–3 раза медленнее, чем после введения ВВИГ, однако медленное поступление и постепенная абсорбция поддерживают более постоянный, более физиологический и равномерный безопасный уровень сывороточного Ig, соответствующий таковому у практически здоровых доноров, что обеспечивает выраженное иммуномодулирующее действие.

Кроме того, следует учитывать различные профили побочных явлений у внутривенных и подкожных форм иммуноглобулина: у внутривенных они чаще связаны с системными нарушениями, такими как головная боль, тошнота, утомляемость, тогда как у подкожных они, как правило, отсутствуют или носят локальный характер. Частота системных побочных реакций при

использовании ПКИГ реже, чем при введении ВВИГ (0,1–0,9% и 2,5–27% соответственно). Побочные реакции при подкожном введении иммуноглобулинов, как правило, легкие и средние по тяжести и проявляются болью, припухлостью, уплотнением, зудом, сыпью, побледнением и гематомой в области введения. Все нежелательные явления носят кратковременный характер и исчезают в течение 6–24 ч.

Важным преимуществом является и то, что такой путь введения не требует постоянного венозного доступа. Он достаточно прост в исполнении и позволяет пациентам после короткого обучения делать себе инъекции самостоятельно с помощью специальной помпы. Режим домашней терапии при применении ИГПК улучшает качество жизни пациентов, позволяет вести обычный образ жизни, не мешает качеству нормальной активности, позволяет не пропускать учебу и работу, снижает затраты семьи, связанные с частой госпитализацией.

На сегодняшний день в клинической практике ВВИГ используют для начала лечения вновь выявленных больных, что позволяет быстро создать необходимые терапевтические концентрации IgG в сыворотке крови больного. Подкожный иммуноглобулин используется как продолжение проводимой первичной внутривенной терапии. Существуют различные схемы перехода, но обычно первая подкожная инфузия проводится спустя 1 неделю после последнего внутривенного введения. В дальнейшем среднесуточный уровень иммуноглобулина, достигнутый при внутривенном введении, поддерживается регулярными подкожными инъекциями.

Особенности внутривенных и подкожных форм приведены в таблице.

Таблица. Особенности внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) и подкожного иммуноглобулина (ПКИГ).

Критерии	ВВИГ	ПКИГ
Эффективность Стабильные уровни IgG в сыворотке Пиковый сывороточный уровень IgG Защита от инфекций	Нет Да Да	Да Нет Да
Переносимость Связанные с лечением системные нежелательные явления Связанны с лечением местные реакции	Да Нет или очень редкие	Нет или очень редкие Да
Специфика введения Необходимость венозного доступа Продолжительность инфузии Частота инфузий	Да Несколько часов Один раз в 2-4 недели	Нет В основном 1 час или меньше Обычно 1 раз в неделю
Удобство Самостоятельное введение Применение в домашних условиях Обучение применению в домашних условиях «Гибкость» приема для пациентов Подходит для активного образа жизни (работа, школа, спорт, частые поездки и т.д.)	Технически сложно осуществимо Нет Нет Да (2-4 еженедельных введения необходимо) Да (по выбору некоторых)	Да (предпочтение большинства пациентов, особенно в детском возрасте) Да (предпочитает большинство пациентов) Да (обычно достигается в течение первых 3-4 тренингов) Да (один раз в день, 2-4 раза в неделю, один раз в неделю, раз в 2 недели, при помощи специальной помпы) Да

	пациентов из-за большого промежутка между введениями	
Показания		
Иммунодефициты (показания для «заместительной дозы»)	Да	Да
Аутоиммунные или воспалительные заболевания (показания для высоких доз)	Да	Да, все чаще используется при неврологических показаниях
Начало терапии	Да	Да, оценено при первичных иммундефицитах
Поддерживающая терапия	Да	Да

ЛИТЕРАТУРА

1. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 747-755.
2. Buchwald B, Ahangari R, Weishaupt A, Toyka KV. Intravenous immunoglobulins neutralize blocking antibodies in Guillain-Barre syndrome. *Annals of Neurology* 2002; 51: 673-680.
3. The Guillain-Barre Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1096-1104.
4. Simmons Z, et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in children. I. Presentation, electrodiagnostic studies, and initial clinical course, with comparison to adults *Muscle Nerve* (1997) 20: 1008-1015
5. Van Doorn PA, Dippel DWJ, Vermeulen M. Longterm iv immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System* 2007; 12(Suppl.): 89.
6. Vucic S, Black KR, Chong PST, Cros D. Multifocal motor neuropathy. Decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIG. *Neurology* 2004; 63: 1264-1269.
7. Lunn MPT, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006: CD002827.
8. Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997; 48: 321-328.
9. Nobile-Orazio E, Casellato C, DiTroia A. Neuropathies associated with IgG and IgA monoclonal gammopathy. *Revista de Neurologia (Paris)* 2002; 158:979-987.
10. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996; 47: 678-683.
11. Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002; 109: 86-98.
12. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis—Efficacy and safety. *Journal of Rheumatology* 2000; 27: 2498-2503.
13. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 691-699.
14. Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *European Journal of Neurology* 2002; 9: 557-563.

- 15.Hahn JS, Siegler DJ, Enzmann D. Intravenous gamma-globulin therapy in recurrent acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 1996; 46: 1173-1174.
- 16.Cantinaux S, Azulay JP, Boucraut J, Poget J, Attarian S. Stiff man syndrome: clinical forms, treatment and clinical course. *Revista de Neurologia (Paris)* 2006; 162: 832-839.
- 17.Villani F, Avanzini G. The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy. *Neurological Sciences* 2002; 23(Suppl. 1): s33-37.
- 18.Stephen Jolles et al.: New frontiers in subcutaneous immunoglobulin treatment *Biologic Therapy* 2011 1 (1): 003
- 19.T.Harbo et al.:Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized single-blinded cross-over trial *European Journal of Neurology* 2009 EFNS.

Учебное издание

Шалькевич Леонид Валентинович

Ивашина Елена Николаевна

Хлебус Наталья Александровна

Жевнеронок Ирина Владимировна

**ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА В
ТЕРАПИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Л.В. Шалькевич

Подписано в печать 27.03.2014. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,56. Уч.-изд. л. 1,19. Тираж 150 экз. Заказ 123.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.