

Перспективы применения внутривенного иммуноглобулина при аутоиммунных ревматических заболеваниях

Е.А. Асеева, С.К. Соловьев

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Проанализированы данные литературы об эффективности внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) при аутоиммунных ревматических заболеваниях (РЗ). ВВИГ является препаратом выбора при болезни Kawasaki, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, дерматомиозите и др. Применение ВВИГ у больных с РЗ целесообразно при иммунодефиците, инфекционных осложнениях, неэффективности глюкокортикоидов и цитостатиков в случае развития аутоиммунной цитопении, поражении ЦНС и васкулите. При антифосфолипидном синдроме ВВИГ может быть эффективным при угрозе потери плода и отсутствии эффекта антикоагулянтов.

Ключевые слова: внутривенный иммуноглобулин; болезнь Kawasaki; дерматомиозит; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; аутоиммунные ревматические заболевания.

Контакты: Елена Александровна Асеева; eaaseeva@mail.ru

Для ссылки: Асеева ЕА, Соловьев СК. Перспективы применения внутривенного иммуноглобулина при аутоиммунных ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2014;(1):45–52.

Intravenous immunoglobulin: prospects in patients with autoimmune rheumatic diseases

E.A. Aseeva, S.K. Solov'ev

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoye shosse 34A, Moscow, 115522 Russia

The published data on efficiency of intravenous immunoglobulin (IVIg) in patients with autoimmune rheumatic diseases (RD) are analyzed. IVIg is the drug of choice in patients with Kawasaki disease, idiopathic thrombocytopenic purpura, dermatomyositis, etc. It is reasonable to use IVIg in RD patients with immune deficiency, infectious complications, ineffectiveness of glucocorticoid and cytostatic treatment in patients with developing autoimmune cytopenia, central nervous system dysfunction, and vasculitis. In patients with antiphospholipid syndrome, IVIg can be effective in case of the risk of miscarriage and ineffective anticoagulant therapy.

Keywords: intravenous immunoglobulin; Kawasaki disease; dermatomyositis; idiopathic thrombocytopenic purpura; vasculitis; autoimmune rheumatic diseases.

Contacts: Elena Aseeva; eaaseeva@mail.ru

Reference: Aseeva EA, Solov'ev SK. Intravenous immunoglobulin: prospects in patients with autoimmune rheumatic diseases. Modern Rheumatology Journal. 2014;(1):45–52.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-45-52>

Первое использование антител в составе лечебных сыроворотков для профилактики и лечения инфекционных заболеваний относится к началу XX в., а первые сообщения о терапевтическом применении иммуноглобулина — к 50-м годам прошлого столетия, когда Е.И. Кohn разработал метод спиртового фракционирования плазмы крови, позволивший выделять γ -глобулины из плазмы и готовить из них высококонцентрированные лечебные препараты [1]. На первых этапах производства препаратов оказалось, что внутримышечный иммуноглобулин недостаточно эффективен из-за быстрого разрушения в месте введения и низкой скорости поступления в кровь, а внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) вызывает серьезные побочные реакции вследствие активации Fc-фрагмента иммуноглобулина в процессе производства с образованием иммуноглобулиновых агрегатов и последующей мощной стимуляцией ими компонентов комплемента. Только в 70–80 годы прошлого столетия после создания специальных методов обработки плазмы, которые не вызывали активации Fc-фрагмента иммуноглобулина [2, 3], появились безопасные препараты ВВИГ. В настоящее

время они активно используются для лечения иммунодефицитных состояний и аутоиммунных заболеваний.

Препараты иммуноглобулина изготавливаются из плазмы 3000–10 000 здоровых доноров и имеют широкий спектр противовирусных и противобактериальных антител, свойственных здоровым людям, которые синтезируются плазматическими клетками человека, и небольшое количество естественных аутоантител [4]. ВВИГ содержит преимущественно IgG (с распределением субклассов соответственно профилю нормальной сыворотки) и небольшое количество IgA и IgM. В его состав входят также растворимые рецепторы CD4 и CD8, белки главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) и некоторые цитокины [5].

В настоящее время выделяют три группы ВВИГ [1]:

1) стандартные иммуноглобулины для внутривенного введения (октагам, октагам 10%, гамунакс, интраглобин, интратект, габриглобин, имбио и др.). Все эти препараты имеют единое международное непатентованное название — «иммуноглобулин человека нормальный». Основные показания к их применению — профилактика или заместитель-

ная терапия, а также терапия аутоиммунных, в том числе ревматических (РЗ), заболеваний;

2) обогащенные иммуноглобулины для внутривенного введения — препараты ВВИГ, содержащие антитела класса IgG и обогащенные антителами класса IgA и IgM (пентаглобин). Они разработаны для лечения тяжелых бактериальных инфекций, являются «золотым» стандартом лечения сепсиса и септического шока благодаря специфическим функциям, которыми обладают IgA и IgM;

3) специфические, или гипериммунные, иммуноглобулины — препараты ВВИГ, содержащие антитела класса IgG, при этом их концентрация против определенных возбудителей значительно выше, чем в стандартных иммуноглобулинах (неоцитотект — антицитомегаловирусный ВВИГ, неогепатект — ВВИГ с антителами к HBs и др.). Применяются для лечения соответствующих инфекций, у иммунокомпроментированных пациентов, у беременных с целью снижения риска антенатальной передачи вируса, для профилактики манифестации заболевания у инфицированных больных в трансплантологии.

В настоящей статье мы рассмотрим иммуноглобулины первой группы (иммуноглобулин человека нормальный), которые широко используются для лечения РЗ (табл. 1).

Стандартные IgG представлены отечественными препаратами (имбио, габриглобин) и зарегистрированными в России препаратами зарубежных производителей (октагам, октагам 10%, интрафект, интраглобин, гамунакс, игвена и др.). Все эти препараты не являются дженериками, поскольку имеют различные способы производства, состав, содержание IgA и IgM, состав подклассов IgG, способы и количество стадий инактивации и элиминации вирусов [1]. Эффективность и переносимость ВВИГ обеспечиваются:

- 1) сохранностью Fc-фрагмента, близкой к 100%;
- 2) содержанием IgG >95%;
- 3) содержанием мономеров и димеров IgG >90%;
- 4) отсутствием фрагментов;
- 5) распределением подклассов IgG соответственно нормальной плазме: IgG₁ — 66%, IgG₂ — 22%, IgG₃ — 7%, IgG₄ — 4%.

Так, хорошо известные в России ВВИГ импортного производства содержат не менее 95% IgG с широким спектром антител к инфекционным агентам, а также следовые количества IgA и IgM. Препараты обладают всеми свойствами IgG, характерными для здорового человека. Изготавливаются из пула плазмы не менее 3500 доноров. Распределение подклассов IgG близко к таковому в нативной человеческой плазме. Адекватные дозы этих препаратов могут восстановить патологически низкий уровень IgG до нормального. Молекулы IgG не подвергаются изменению вследствие химического или ферментного воздействия. Активность антител полностью сохранена. Хорошо известный в России и мире препарат октагам* содержит не более 3% полимеров и не менее 90% мономеров и димеров. В составе октагама — широкий спектр антител к различным инфекционным агентам, эндемичным для Европы и Северной Америки.

При производстве современных ВВИГ соблюдаются следующие меры для предотвращения трансфузионного переноса вирусов: каждый донор, каждая порция плазмы и плазменный пул тестируются современными системами на

поверхностный антиген гепатита В (HBsAg); используется только HBsAg-негативная плазма; каждый донор, каждая порция плазмы и плазменный пул аналогично тестируются на наличие антител к ВИЧ1 и ВИЧ2 и вирусу гепатита С (HCV); используются только анти-ВИЧ1 и ВИЧ2 и анти-HCV-негативная плазма, проверенные на аланинаминотрансферазу (АЛТ) порции донорской плазмы, плазма с уровнем АЛТ, не превышающим норму более чем в 2 раза, в соответствии с оптимизированным стандартным методом; в каждой серии препарата определяется уровень антител к гепатиту А, парвовирусу В19 и цитомегаловирусу. Плазма объединяется в минипул, который тестируется с помощью высокоточных методов детекции нуклеиновых кислот вирусов (гепатита А, В, С, ВИЧ и парвовируса В19).

Метод инактивации вирусов чрезвычайно важен для безопасности препаратов крови, так как существует минимальный риск переноса с ними не известных в настоящее время вирусов. При производстве препарата октагам используются обработка С/Д-методом (сольвент/детергентный способ инактивации). Кроме С/Д-метода, дополнительно применяется метод инкубации при низком pH, что значительно увеличивает вирусную безопасность препарата. Повторное тестирование производственного пула происходит перед началом производства октагама.

Механизм действия ВВИГ

Препараты ВВИГ, используемые в профилактических или заместительных целях при различных вариантах гуморального иммунодефицита, зарекомендовали себя как эффективное и безопасное средство. В этом случае механизм действия объясняется компенсацией нехватки иммуноглобулинов. Стандартные дозы ВВИГ для заместительной терапии составляют 400–500 мг/кг 1 раз в 3–4 нед (период полураспада IgG) [1].

При системных и аутоиммунных заболеваниях механизм действия ВВИГ несколько иной. Так, В.М. Аверченков и И.С. Палагин [5] определяют несколько механизмов, базирующихся на взаимодействии Fc-фрагмента инфузиранных ВВИГ с Fc-рецепторами клеток-мишеней или на взаимодействии различных участков экзогенных антител с эндогенными иммуноглобулинами:

1. ВВИГ через Fc-рецепторы макрофагов и моноцитов индуцирует обратимую блокаду рецепторного аппарата фагоцитов; активирует В-лимфоциты и моноциты; поступление в кровь высоких доз экзогенного IgG приводит к увеличению катаболизма эндогенного IgG (в том числе аутоантител) за счет насыщения FcRn [8–10].

2. Экзогенный ВВИГ связывает через акцепторные сайты тиозиферы молекул С3- и С4-компонентов комплемента; частично конкурентно связывает С1q-компонент комплемента, ингибируя его функции [11].

3. ВВИГ снижает продукцию Т-клеточных лимфокинов: интерлейкина (ИЛ) 2, 3, 4, 10, 5, фактора некроза опухоли (ФНО) α, GMPCSF, не влияя на монокины (интерферон γ и ФНОα). ВВИГ подавляет выработку ИЛ6, активирует синтез ИЛ1α, TGFβ, который вызывает супрессию Т-клеток при введении ВВИГ [5].

4. ВВИГ подавляет формирование антител по принципу антиидиотипического воздействия за счет фрагмента F(ab)2 [1, 5], который снижает функциональную активность или блокирует связывание аутоантител с соответствующими аутоантигенами.

*Octapharma (Австрия).

О Б З О Р Ы

Таблица 1. *Заболевания, сопровождающиеся воспалительными и иммунными нарушениями, при которых применяется ВВИГ [5–7]*

Заболевания	Рекомендации по применению
Цитопения	
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура*	Первая линия
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура с признаками кровотечения	Первая или вторая линия
Приобретенная иммунная тромбоцитопения	То же
Синдром Фишера — Эванса	« »
Аутоиммунная нейтропения	« »
Тромбоцитопения при СПИДе с кровотечением	Параллельно с лечением СПИДа
Посттрансфузионная пурпура	Первая или вторая линия
У беременных с целью предотвращения неонатального гемохроматоза	Первая линия
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Вторая линия
Аутоиммунная эритробластопения	То же
Эритроаплазия, связанная В19-парвовирусом	Первая линия
Заболевания нервной системы	
Синдром Гийена — Барре*	Первая линия
Хроническая демиелинизирующая* воспалительная полинейропатия	То же
Мультифокусная моторная нейропатия	« »
Тяжелая миастения*	Вторая линия
Синдром мышечной скованности (Stiff person syndrome)	То же
Миастенический синдром Ламберта — Итона	« »
Болезнь Альцгеймера	Проводятся исследования
Рассеянный склероз	Вторая линия
Заболевания кожи	
Синдром Стивенса — Джонсона	Первая или вторая линия
Пузырчатка: вульгарная эксфолиативная рубцовая	То же « » Первая или вторая линия, стероид-сберегающий эффект
Хроническая крапивница	Первая или вторая линия
Другие заболевания	
Болезнь Kawasaki*	Первая линия
Трансплантация почек или костного мозга	Как сопутствующая терапия
Аутоиммунный увеит	Первая или вторая линия
Аутоиммунные заболевания печени	Эффективен у некоторых пациентов
Повторные спонтанные аборт	Первая линия
Стероид-зависимая бронхиальная астма	Стероид-сберегающий эффект
Инсулин-зависимый СД	Эффективен у некоторых пациентов

ОБЗОРЫ

Заболевание	Рекомендации по применению
Аутоиммунные синдромы, связанные с антителами к VIII фактору свертывания крови	Вторая линия
Приобретенный вариант болезни Виллебранда	То же

Ревматические заболевания

Полимиозит/дерматомиозит	Первая или вторая линия
СКВ	Эффективен у некоторых пациентов
РА	То же
ЮХА	« »
Синдром Фелти	« »
АФС	« »
Болезнь Крона*	« »
Васкулиты	« »

Примечание. * — заболевания, при которых эффективность ВВИГ доказана в контролируемых исследованиях. СД — сахарный диабет, СКВ — системная красная волчанка, РА — ревматоидный артрит, ЮХА — ювенильный хронический артрит, АФС — антифосфолипидный синдром.

5. ВВИГ взаимодействует с В-лимфоцитами, увеличивая порог их активации и усиливая апоптоз [12]. В связи с этим весьма перспективной представляется возможность комбинирования анти-В-клеточной терапии и ВВИГ у больных СКВ, рефрактерных к ритуксимабу (РТМ).

ВВИГ при аутоиммунных РЗ обычно применяется в дозе 2 г/кг в месяц, 1 г/кг на протяжении 2 последующих дней или 0,4 г/кг в течение 5 последующих дней. Курсы лечения повторяют ежемесячно, так как период полужизни ВВИГ составляет от 4 до 6 нед [1, 7, 13].

Системная красная волчанка

СКВ — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. В основе терапии СКВ лежит назначение глюкокортикоидов (ГК), цитостатиков (ЦТ), гидроксихлорохина, а в последнее время и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП; анти-В-клеточная терапия, РТМ и анти-BLyS-терапия, белимуаb). В Medline опубликовано более 630 случаев эффективного применения ВВИГ при различных проявлениях СКВ: панцитопении, тромбоцитопении, поражении ЦНС, плеврите, перикардите, васкулите, гематофагоцитарном синдроме, мембранозном волчаночном нефрите [14]. В последних публикациях описаны случаи использования ВВИГ в сочетании с РТМ при рефрактерном нейрولюпусе и Нурорothrombinemia-Lupus Anticoagulant Syndrome (HLAS) [15, 16]. При ГК-резистентности и неэффективности ЦТ рекомендуют назначать ВВИГ в дозе 2 мг/кг в течение 2–5 дней при сочетании поражения ЦНС с наличием антифосфолипидных антител; плазмаферез до 6 процедур в течение 2 нед и/или РТМ при поперечном миелите или нейроваскулите [15].

HLAS описан около 50 лет назад и возникает у взрослых и детей с СКВ на фоне лечения антикоагулянтами. Этот синдром встречается редко, его основное проявление — ге-

моррагический диатез. HLAS связан с наличием антител к протромбину. R.D. Paschal и соавт. [16] сообщают об успешном лечении пациентки с СКВ и HLAS ВВИГ в дозе 1 мг/кг в течение 4 последующих дней и РТМ в дозе 375 мг/м² в неделю в течение 4 последующих недель после неудачной терапии высокими дозами преднизолона (до 60 мг/сут).

Первые наблюдения быстрого достижения эффекта ВВИГ опубликованы в 1989 г.: 3 пациентам со средней степенью активности СКВ назначали ВВИГ в дозе 300–500 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении 4 нед [17].

Несколько рандомизированных исследований также продемонстрировали относительную эффективность ВВИГ при СКВ. Так, W.P. Maier и соавт. [18] описали 7 больных СКВ с тромбоцитопенией, у которых инфузии ВВИГ привели к быстрому повышению числа тромбоцитов, а при развитии рецидива повторные курсы ВВИГ были неэффективны. По некоторым данным, ВВИГ у больных СКВ с тромбоцитопенией более эффективен при отсутствии антител к тромбозину и гликопротеину GPIIb/IIIa. Попытки комбинированной терапии ВВИГ и высокими дозами ГК у больных СКВ с аутоиммунной тромбоцитопенией оказались более удачными. В другом большом неконтролируемом исследовании у 17 из 20 пациентов с СКВ применение ВВИГ (1–9 инфузий) привело к существенному снижению индекса активности (SLAM). Наиболее чувствительными к терапии ВВИГ оказались лихорадка, артрит, тромбоцитопения и нейропсихические проявления СКВ [19]. Похожие результаты получены и в других исследованиях, как правило, эффект достигался после 2 курсов ВВИГ, длительность его не превышала 2 нед, что требовало проведения повторных курсов [20]. Уменьшение клинической активности СКВ после инфузий ВВИГ сопровождалось снижением уровня антител к ДНК, нормализацией уровня комплемента и СОЭ [21, 22]. Практический интерес представляют данные об эффективности ВВИГ при волчаночном нефрите. В исследовании С. Lin и соавт. [23] из 8 пациентов с IV типом волчаночного нефрита, резистентных к терапии ГК и ЦТ, у 3 отмечено значительное клиническое улучшение после применения ВВИГ. Улучше-

ние сопровождалось уменьшением протеинурии и депозиции IgG в клубочках при повторной биопсии. У 5 пациентов достигнуто частичное улучшение, ни в одном случае не зафиксировано прогрессирования и ухудшения функции почек. В другом исследовании, применение нескольких курсов ВВИГ у 7 больных с мембранозным и мембранозно-пролиферативным волчаночным нефритом привело к снижению протеинурии в течение 6 мес наблюдения [24]. Циклофосфамид (ЦФ) — один из наиболее эффективных препаратов для лечения волчаночного нефрита, тем более интересно, что в рандомизированном исследовании [25] инфузии ВВИГ, проводимые в течение 18 мес у больных с III/IV классом волчаночного нефрита, оказались столь же эффективны, как и ЦФ, в отношении протеинурии и клиренса креатинина.

В исследовании эффективности ВВИГ при СКВ [26] проанализировано 62 больных СКВ, получивших 2–12 курсов ВВИГ в низких дозах (не более 0,5 г/кг) с интервалами между курсами 3–7 нед. Было установлено, что курсы низких доз иммуноглобулина оказались эффективны у 93–100% больных с лихорадкой и язвенным стоматитом, у 75% с эритематозными высыпаниями, у 60–70% с плевритом и перикардитом, у 57–88% пациентов наблюдалось уменьшение цилиндрурии и гематурии. Снижение активности СКВ на фоне терапии ВВИГ подтверждалось 2–3-кратным уменьшением SLEDAI (по сравнению с исходными показателями) через 2 и 8 мес.

Ж.-М. Kim и соавт. [27] сообщили об успешном применении ВВИГ у 7 из 15 больных СКВ с гемофагоцитарным синдромом. Как известно, при гемофагоцитарном синдроме наблюдаются лихорадка, цитопения, гепатоспленомегалия, изменение печеночных ферментов, коагулопатия с развитием гипофибриногенемии, значительное повышение уровня ферритина в сыворотке крови и высокий уровень триглицеридов. Среди аутоиммунных заболеваний этот синдром чаще всего (0,9–2,4%) встречается при СКВ.

Гемофагоцитарный синдром может быть первичным или развиваться вследствие инфекции или терапии ЦТ. Назначение ВВИГ в качестве одного из компонентов терапии в комплексе с ГК и ЦТ может помочь в лечении таких пациентов.

Отсутствие полноценных двойных слепых рандомизированных исследований ВВИГ не позволяет рекомендовать этот препарат для лечения СКВ. Однако применение ВВИГ вполне оправдано при развитии тромбоцитопении, сопровождающейся кровотечением. ВВИГ у больных СКВ может использоваться при тяжелом поражении ЦНС, особенно в случаях недостаточной эффективности ГК и ЦФ, при угрозе развития интеркуррентной инфекции на фоне иммунодефицита. В последнее время описаны новые механизмы действия ВВИГ, в частности его возможное влияние на усиление супрессорной функции Т-регуляторных клеток, играющих ключевую роль при СКВ [28]. С. Yildirim-Toguner и B. Diamond [29], обсуждая современную терапию СКВ, делают вывод, что ВВИГ не является препаратом первой линии для лечения этого непростого заболевания, однако его использование необходимо в качестве альтернативы в трудно курабельных случаях, а также у больных сепсисом. Вполне очевидным представляется назначение ВВИГ больным, получающим терапию РТМ, с целью уменьшения риска развития вторичной инфекции на фоне иммунодефицита [30].

Ревматоидный артрит

РА — хроническое воспалительное РЗ, характеризующееся симметричным эрозивным артритом периферических суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов. Терапия РА основана на применении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и ГИБП. В ранних исследованиях продемонстрировано положительное действие ВВИГ у больных с неэффективностью БПВП и НПВП. Так С. Muskat и соавт. [31] назначали ВВИГ 10 больным РА, которые длительно получали преднизолон и БПВП (ауранофин, гидроксихлорохин, пеницилламин). ВВИГ использовали в дозе 400 мг/кг в течение 3 дней и далее в этой же дозе ежемесячно на протяжении года. Было установлено, что к 6-му месяцу терапии у этих пациентов уменьшились интенсивность суставного синдрома и уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

Н.W. Lehmann и соавт. [32] сообщили о 4 случаях успешного лечения ВВИГ больных ЮХА с сопутствующей вирусной инфекцией парвовирусом В19 и антифосфолипидными антителами. ВВИГ назначали в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней. Через 4 нед курс терапии повторяли.

Однако последующие рандомизированные исследования не продемонстрировали значимой эффективности ВВИГ у больных РА. В реальной клинической практике применение ВВИГ при РА может быть обоснованным при появлении системных проявлений (полинейропатии, аутоиммунной анемии и тромбоцитопении), а также при инфекционных осложнениях с развитием иммунодефицита.

Системные васкулиты

ВВИГ — стандартный метод лечения васкулита (болезни) Кавасаки, при котором поражение коронарных артерий с последующим развитием аневризмы является главной причиной смерти. Уже в 1986 г эффективность ВВИГ при болезни Кавасаки была доказана в рандомизированном контролируемом исследовании: раннее назначение ВВИГ (до 10 дней после начала болезни) более чем в 3 раза уменьшало риск развития аневризмы [33].

В литературе имеется множество описаний случаев и небольших пилотных исследований, подтверждающих высокую эффективность инфузий ВВИГ у больных с пурпурой Шенлейна — Геноха, узелковым полиартериитом, грануломатозом Вегенера, микроскопическим полиангиитом, синдромом Черджа—Строс. Как правило, описывается длительная (до 1 года) полная клиническая ремиссия, сопровождающаяся значительным снижением уровня антинейтрофильных цитоплазматических антител и восстановлением функции жизненно важных органов [33–37]. В единственном рандомизированном клиническом исследовании [37] один курс ВВИГ у больных с грануломатозом Вегенера и микроскопическим полиангиитом оказался эффективнее плацебо через 3 мес после начала терапии. Логично предположить, что повторные курсы ВВИГ будут поддерживать эффект, достигнутый при проведении первого курса [38].

Воспалительные миопатии

Воспалительные миопатии — полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ) — как у взрослых, так и у детей в подавляющем большинстве случаев хорошо поддаются терапии высокими дозами ГК и ЦТ (метотрексат, азатиоприн, циклос-

Таблица 2. Схемы введения ВВИГ при РЗ в реальной клинической практике

РЗ	Схема введения
РА	По 0,5–1,0 г/кг 2–3 дня при полинейропатии, тромбоцитопении, инфекции
СКВ	0,5 г/кг 3–5 дней при тромбоцитопении, полинейропатии, поражении ЦНС (судороги, кома, психоз)
Системные васкулиты	Ежемесячно 0,5–1,0 г/кг 2 дня в течение 6 мес при недостаточном эффекте ГК и ЦФ
ДМ/ПМ	1,0–2,0 г/кг ежемесячно при неэффективности/непереносимости больших доз ГК и ЦТ
АФС	0,5 г/кг 2–3 дня ежемесячно при угрозе потери плода
Болезнь Шёгрена	0,5–1,0 г/кг 2–3 дня при развитии полинейропатии

порин А, ЦФ). В то же время у части больных наблюдается рефрактерность к стандартной терапии или развиваются побочные эффекты, не позволяющие проводить адекватное лечение ГК и ЦТ. Описано много случаев и небольших пилотных наблюдений, в которых курсы ВВИГ оказывают быстрый эффект и приводят к увеличению мышечной силы, исчезновению поражения кожи, нормализации уровня ферментов и способствуют уменьшению дозы преднизолона [39–46]. В единственном двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании М.С. Dalakas [47] было убедительно доказано преимущество ВВИГ перед плацебо у больных ДМ. Эффективность ВВИГ считается доказанной, а его назначение обоснованным у взрослых больных ДМ. В то же время, несмотря на многочисленные сообщения об эффективности ВВИГ, вопрос о его назначении при ювенильном ДМ или ПМ остается открытым. Необходимо проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований, позволяющих в полной мере оценить его эффективность и безопасность как у взрослых, так и у детей. В реальной клинической практике ВВИГ назначают при неэффективности/непереносимости больших доз ГК по 1 мг/кг 3–5 дней подряд и далее ежемесячно вплоть до достижения эффекта (табл. 2).

Антифосфолипидный синдром

ВВИГ используется для лечения как первичного, так и вторичного АФС, ассоциированного с СКВ. Одной из основных задач терапии АФС является предотвращение выкидыша в ранние сроки беременности. Первое сообщение об успешном применении ВВИГ опубликовано в 1988 г.: L.O. Carreras и соавт. [48] сообщили о ежемесячном применении инфузий ВВИГ у женщины с позитивным *lupus anticoagulant* и привычным выкидышем. В дальнейшем многочисленные работы, посвященные описаниям случаев или небольших серий пациентов, в целом подтверждали рекомендации этих авторов, однако применение ВВИГ, как правило, сочеталось с подкожным введением гепарина и назначением аспирина. Двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование (ВВИГ+аспирин+гепарин по сравнению с плацебо+аспирин+гепарин) проведено T. Varbu и соавт. [49] у 16 больных с привычным выкидышем, которых разделили на 2 группы. Результаты исследования показали высокую эффективность как стандартной терапии, так и ежемесячных инфузий иммуноглобулина. Доказательств преимуществ ВВИГ по сравнению со стандартной терапией при АФС не получено, однако только последующие исследования с большим количеством больных могут

дать окончательный ответ на вопрос о целесообразности применения ВВИГ при АФС с невынашиванием беременности. Одно из последних исследований [50], проведенное в Китае у 60 у женщин с АФС и невынашиванием беременности, подтверждает высокую эффективность инфузий ВВИГ.

Другие ревматические заболевания

В литературе имеются единичные сообщения о высокой эффективности ВВИГ при системной склеродермии [51], синдроме Стилла [52] и болезни Шёгрена [53].

Нежелательные явления при терапии ВВИГ

ВВИГ обычно хорошо переносится, нежелательные явления (НЯ) регистрируются лишь у 1–15% пациентов [5]. Как и для любого белкового препарата, для ВВИГ наиболее характерны инфузионные реакции, которые появляются через 30–60 мин после начала введения и не являются тяжелыми: гриппоподобный синдром, лихорадка, головная боль, миалгии, тошнота, головокружение, зудящая сыпь, колебания артериального давления.

Иногда появляются удушье и чувство сдавления в груди. Подобные эффекты быстро купируются после прекращения инфузии или снижения дозы препарата. Для устранения описанных симптомов могут быть использованы антигистаминные препараты, НПВП, в крайнем случае — ГК. В.М. Аверченков и И.С. Палагин [5] считают, что данные реакции связаны с наличием в препаратах ВВИГ агрегантов иммуноглобулина, которые активируют комплемент, а также димеров IgG, которые активируют макрофаги и нейтрофилы.

Значительно реже встречается анафилаксия, связанная с врожденным IgA-дефицитом, который определяется в популяции с частотой 1:700. Тем не менее уровень IgA необходимо исследовать до назначения ВВИГ. Еще реже могут наблюдаться острая почечная недостаточность и асептический менингит, механизм развития которых недостаточно изучен. В ряде работ отмечено, что почечная недостаточность чаще наблюдается при использовании препаратов, содержащих в качестве стабилизатора сахарозу.

Заключение

Препараты ВВИГ являются безопасным и эффективным средством комплексной терапии РЗ. В ряде случаев (тяжелые формы СКВ, воспалительные миопатии, инфекционные осложнения) ВВИГ становится препаратом выбора в борьбе за жизнь пациента.

1. Кондратенко ИВ, Заплатников АЛ, Бологов АА. Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? (Лекция). Детская больница. 2010;4:56–60. [Kondratenko IV, Zaplatnikov AL, Bologov AA. Intravenous immunoglobulins: the what and when? (Lectur). Detskaya bol'nitsa. 2010;4:56–60.]
2. Schultze HE, Schwick G. On new possibilities of intravenous gamma globulin administration. Dtsch Med Wochenschr. 1962 Aug;24(87):1643–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1113997>.
3. Barandun S, Kistler P, Jeunet F, Isliker H. Intravenous administration of human gamma-globulin. Vox Sang. 1962;7:157–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1423-0410.1962.tb03240.x>.
4. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. N Engl J Med. 2001 Sep 6;345(10):747–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra993360>.
5. Аверченков ВМ, Палагин ИС. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения. Клиническая микробиологическая и антимикробная химиотерапия. 2004;6(3):273–81. [Averchenkov VM, Palagin IS. Vnutrivennye immunoglobuliny: mekhanizmy deistviya i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya. Klinicheskaya mikrobiologicheskaya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2004;6(3):273–81.]
6. Imbach P. Treatment of immune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin and insights for other diseases. Swiss Med Wkly. 2012;142:w13593. DOI: <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2012.13593>.
7. Соловьев СК. Внутривенный иммуноглобулин в ревматологической практике. Специальный выпуск. Доктор.Ру. 2012;20–25. Доступ по ссылке: http://www.pharmapf.ru/downloads/Doctor_ru_chel_i_lek_2012.pdf. [Colov'ev SK. Vnutrivennyi immunoglobulin v revmatologicheskoi praktike. Spetsial'nyi vypusk. Doktor.Ru. 2012;20–25. Available from: http://www.pharmapf.ru/downloads/Doctor_ru_chel_i_lek_2012.pdf.]
8. Fridmann W. Regulation of B-cell activation and antigen presentation by Fc receptors. Curr Opin Immunol. 1993;5(5):355–60. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0952-7915\(93\)90053-U](http://dx.doi.org/10.1016/0952-7915(93)90053-U).
9. Yu Z, Lennon V. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. N Engl J Med. 1999;340(3):227–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901213400311>.
10. Bleeker W, Teeling J, Hack C. Accelerated autoantibody clearance by intravenous immunoglobulin therapy experimental models to determine the magnitude and time course of the effect. Blood. 2001;98(10):3136–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V98.10.3136>.
11. Mollnes T, Hogasen K, Hoass B, et al. Inhibition of complement-mediated red cell lysis by immunoglobulins is dependent on the Ig isotype and its C1 binding properties. Scand J Immunol. 1995;41(5):449–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.1995.tb03591.x>.
12. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High dose intravenous gammaglobulins for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet. 1981;1(8232):1228–30. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)92400-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(81)92400-4).
13. Aschermann S, Lux A, Baerenwaldt A, et al. The other side of immunoglobulin G: suppressor of inflammation. Clin Exp Immunol. 2010 May;160(2):161–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04081.x>.
14. Wenderfer SE, Thacker T. Intravenous Immunoglobulin in the Management of Lupus Nephritis. Autoimmune Dis. 2012;2012:589359. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/589359>. Epub 2012 Sep 27.
15. Popescu A, Kao AH. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Curr Neuropsychopharmacol. 2011 Sep;9(3):449–57. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/157015911796557984>.
16. Paschal RD, Neff AT. Resolution of Hypoprothrombinemia-Lupus Anticoagulant Syndrome (HLAS) after multidrug therapy with rituximab: a case report and review of the literature. Haemophilia. 2013 Mar;19(2):e62–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/hae.12027>. Epub 2012 Sep 19.
17. Ballou M, Parke A. The uses of intravenous immune globulin in collagen vascular disorders. J Allergy Clin Immunol. 1989;84(4 Pt 2):608–12. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(89\)90198-X](http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(89)90198-X).
18. Maier WP, Gordon DS, Howard RF, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus associated thrombocytopenia. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1233–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330825>.
19. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2006;45(7):851–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei010>. Epub 2006 Jan 17.
20. Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in lupus nephritis. Semin Arthritis Rheum. 2000;29(5):321–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172\(00\)80018-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(00)80018-9).
21. Francioni C, Galeazzi M, Fioravanti A, et al. Long term IVIG treatment in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol. 1994;12(2):163–8.
22. Schroeder JO, Zeuner RA, Euler HH, Löfler H. High dose intravenous gamma-globulins in systemic lupus erythematosus: clinical and serological results of a pilot study. J Rheumatol. 1996;23(1):71–5.
23. Lin C, Hsu HC, Chiang H. Improvement of histological and immunological change in steroid and immunosuppressive drug-resistant lupus nephritis by high dose intravenous gamma globulin. Nephron. 1989;53(4):303–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000185772>.
24. Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in lupus nephritis. Semin Arthritis Rheum. 2000;29(5):321–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172\(00\)80018-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-0172(00)80018-9).
25. Bolitis JN, Ioannidis JP, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. Lancet. 1999;354(9178):569–70. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01575-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01575-5).
26. Sherer Y, Kuechler S, Jose Scali J, et al. Low dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: analysis of 62 cases. Isr Med Assoc J. 2008 Jan;10(1):55–7.
27. Kim J-M, Kwok SK, Ju JH, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult Korean patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study and literature review. J Rheumatol. 2012 Jan;39(1):86–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110639>. Epub 2011 Dec 15.
28. Kessel A, Ammuri H, Peri R, et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. J Immunol. 2007;179(8):5571–5.
29. Yildirim-Toruner C, Diamond B. Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. J Allergy Clin Immunol. 2011 Feb;127(2):303–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.1087>.
30. Gobert D, Bussell JB, Cunningham-Rundles C, et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. Br J Haematol. 2011;155(4):498–508. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08880.x>.

Epub 2011 Oct 8

31. Muscat C., Bertotto A, Ercolani R, et al. Long term treatment of rheumatoid arthritis with high doses of intravenous immunoglobulins: effects on disease activity and serum cytokines. *Ann Rheumatic Dis.* 1995;54(5):382–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.54.5.382>.
32. Lehmann HW, Plentz A, Von Landenberg, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of four patients with juvenile polyarticular arthritis associated with persistent parvovirus B19 infection and antiphospholipid antibodies. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(1):R1–R6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1011>. Epub 2003 Oct 10.
33. Newburger JW. The treatment of Kawasaki disease with intravenous immunoglobulin. *N Engl J Med.* 1986;315:341–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198608073150601>.
34. Boman S, Ballen JL, Seggev JS. Dramatic responses to intravenous immunoglobulin in vasculitis. *J Intern Med.* 1995;238(4):375–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.1995.tb01213.x>.
35. Jayne DR, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol.* 1996;35(11):1150–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.11.1150>.
36. Jayne DR, Davies MJ, Fox CJ, et al. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet.* 1991;331(8750):1137–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92797-6](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)92797-6).
37. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM.* 2000;93(7):433–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/93.7.433>.
38. Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Serological and clinical response to treatment

- systemic vasculitis and associated autoimmune disease with intravenous immunoglobulin. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;119(3):231–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000024199>.
39. Lang BA, Laxer RM, Murphy G, et al. Treatment of dermatomyositis with intravenous gammaglobulin. *Am J Med.* 1991 Aug;91(2):169–72. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90010-U](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(91)90010-U).
40. Collet E, Dalac S, Maerens B et al. Juvenile dermatomyositis: treatment with intravenous gammaglobulin. *Br J Dermatol.* 1994 Feb;130(2):231–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb02906.x>.
41. Barron KS, Sher MR, Silverman ED, et al. Intravenous immunoglobulin therapy: magic or black magic. *J Rheumatol Suppl.* 1992 Apr;33:94–7.
42. Sansome A, Dubowitz V. Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis—four year review of nine cases. *Arch Dis Child.* 1995 Jan;72(1):25–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.72.1.25>.
43. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Dec;62(12):1748–55. DOI: [10.1002/acr.20325](http://dx.doi.org/10.1002/acr.20325).
44. Cherin P. Current therapy for polymyositis and dermatomyositis. *Rev Med Interne.* 2008 Jun; 29 Spec No 2:9–14.
45. Cherin P. Treatment by IgIV of polymyositis and dermatomyositis: literature review. *Rev Med Interne.* 2004 Dec;25 Spec No 3:6–9.
46. Cherin P, Grivel T. Immunoglobulins: multiple potential therapeutic proteins for use in autoimmune disorders. *Rev Med Interne.* 2010 Dec;31(9 Suppl):H12–6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663\(10\)70008-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663(10)70008-4).

47. Dalakas MC. Inflammatory myopathies: management of steroid resistance. *Curr Opin Neurol.* 2011 Oct;24(5):457–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0b013e32834a9589>.
48. Carreras LO, Perez GN, Vega HR, Casavilla F. Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss: successful treatment with gammaglobulin. *Lancet.* 1988 Aug 13;2(8607):393–4. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92859-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92859-0).
49. Barbui T, Finazzi G, Falanga A, Cortelazzo S. Intravenous gammaglobulin, antiphospholipid antibodies, and thrombocytopenia. *Lancet.* 1988 Oct 22;2(8617):969. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92642-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92642-6).
50. Sun XG, Liu XY, Zhu R, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy in treating unexplained recurrent spontaneous abortion and its effect on the level of serum soluble human leucocyte antigen G. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2010 Oct;32(5):483–7. DOI: [10.3881/j.issn.1000-503X.2010.05.002](http://dx.doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.2010.05.002).
51. Baleva M, Nikolov K. The role of intravenous Immunoglobulin Preparations in the Treatment of Systemic Sclerosis. *Int J Rheumatol.* 2011;2011:829751. DOI: [10.1155/2011/829751](http://dx.doi.org/10.1155/2011/829751).
52. Bennet P, Peterson P, Sangle S, et al. Adult Still disease and collapsing glomerulopathy: successful treatment with intravenous immunoglobulin and mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(6):795–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh172>. Epub 2004 Mar 23.
53. Kizawa M, Mori K, Iijima M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in painful sensory neuropathy without sensory ataxia associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(8):967–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.084533>.