

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616-08+616.832-004.2

Дорошенко О.О.

**Аналіз ефективності застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в лікуванні розсіяного склерозу за даними міжнародних досліджень**

Кафедра неврології (зав. каф. - Гриб В.А.) Івано-Франківського національного медичного університету

**Резюме.** Внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ) протягом декількох років успішно застосовуються в лікуванні різноманітних аутоімунних захворювань. Це наштовхнуло вчених на думку використовувати внутрішньовенне введення імуноглобулінів в якості альтернативної імуномодуючої терапії в лікуванні розсіяного склерозу (РС). Як свідчать останні публікації, практика використання внутрішньовенних імуноглобулінів у лікуванні розсіяного склерозу як препаратів довготривалої терапії, що практично не мають побічних ефектів, останнім часом все більш поширюється. ВВІГ в терапії РС згідно з даними міжнародних клінічних досліджень дозволяє уповільнити прогресування захворювання, зменшити кількість рецидивів, відстрочити настання важкої інвалідизації.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, внутрішньовенні імуноглобуліни.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** Розсіяний склероз (лат. Sclerosis disseminata (SD)) - це хронічне демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи. Найімовірніше, це захворювання має аутоімунну природу. На сьогоднішній день точної причини виникнення розсіяного склерозу не знайдено. Фахівці з великою часткою ймовірності припускають, що РС є аутоімунним захворюванням. Однак, поряд з цією теорією, існують ще три основні теорії щодо природи виникнення розсіяного склерозу. Таким чином, РС розглядається як поліетіологічне захворювання. Тому причиною виникнення РС прийнято вважати взаємодію чотирьох факторів: «збій» в імунній системі, вплив навколишнього середовища, інфекційні захворювання і генетична схильність [1].

**Мета роботи:** провести аналіз отриманих результатів міжнародних досліджень застосування ВВІГ в лікуванні різних форм розсіяного склерозу. Показати доцільність та ефективність його залежно від фази захворювання.

Для виготовлення препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну використовується плазма здорових донорів, в якій не були виявлені антитіла до ВІЛ типів 1 і 2, вірусу гепатиту С та поверхневий антиген вірусу гепатиту В, а активність трансаміназ не перевищують нормального значення.

Препарати ВВІГ широко використовуються при імунодефіцитних станах, а також при деяких аутоімунних захворюваннях.

Використання ВВІГ у лікуванні розсіяного склерозу має здатність пригнічувати аутоімунний процес, завдяки:

- зв'язуванню з активним фрагментом (C3b) C3 комплексу [2] запобігає перетворенню активованих C3 молекул в C5 конвертазу [3], що призводить до зниження комплемент-залежного пошкодження тканин;
- зниженню утворення і збільшується елімінації циркулюючих імунних комплексів;
- зв'язуванню аутоантитіл, аутоантигенів і, як наслідок, зниження стимуляції В-лімфоцитів і пригнічення продукції вироблення аутоантитіл [4];
- утруднення прикріплення аутоантитіл до клітин-мішеней [23];
- зниженню продукції TNF- $\alpha$  [5];
- блокуванню Fc-рецепторів на фагоцитарних клітинах і макрофагах з гальмуванням фагоцитозу і зниженням вмісту в крові активованих лімфоцитів;
- пригніченню прозапальних Th1 імунних реакцій і функціональної перебудови імунної системи у бік переважання

протизапальних Th2 реакцій;

- гальмуванню апоптозу олигодендроцитів шляхом індукції антиапоптотичного сигналу в них, зниження активності каспази-3 та експресії гена каспаз [6].

ВВІГ представляє 100 % біологічний препарат крові і є досить безпечним методом терапії. Дозволено його введення дітям, вагітним і годуючим жінкам. Небажані явища при застосуванні ВВІГ фіксуються в 1 - 15 % випадків. Найчастіше це генералізована реакція: міалгія, біль у спині, головний біль, лихоманка, озноб, діарея, блювота, зміни артеріального тиску, тахікардія, відчуття здавлювання в грудях, задуха.

Основним лімітуючим моментом застосування ВВІГ є їх висока вартість, яка обумовлена складним процесом виробництва препаратів. На початковому етапі необхідно зібрати плазму крові від 20-100 тисяч здорових донорів. Далі проводиться її хімічна обробка і виділення імуноглобулінів. Залежно від патології разова доза становить 200-2000 мг/кг маси тіла пацієнта. Зазвичай вводиться 400 мг/кг маси тіла 5 днів поспіль, потім 400 мг/кг маси тіла 1 раз на місяць.

На першому етапі дослідження препарату на тваринах було отримано позитивні результати. Зокрема регрес неврологічної симптоматики та зменшення запальних явищ в нервовій системі.

На основі відкритого плацебоконтрольованого дослідження німецькою консенсусною групою було розроблено рекомендації щодо застосування ВВІГ у пацієнтів з ремітуючим (РТ) РС. На рівні з копаксоном та бета-інтерферонами було рекомендовано застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в превентивній терапії при неможливості застосування чи неефективності останніх [7, 8, 9].

На теперішній час проведено кілька рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, що оцінюють здатність ВВІГ запобігати загостренням, прогресуванню захворювання, знижувати МРТ-активність при різних типах перебігу РС, а також здатність ВВІГ стимулювати ремієлінізацію в ЦНС і відновлювати втрачені функції при розсіяному склерозі.

В одному із плацебо-контрольованих досліджень, в якому брали участь 150 пацієнтів з РТ РС було продемонстровано зниження частоти загострень у пацієнтів, які отримували ВВІГ в дозі 150-200 мг/кг ваги, порівняно з плацебо ( $p = 0,004$ ) на 59% [10]. У групі пацієнтів з ВВІГ кількість загострень за 2 роки спостерігалася значно рідше ( $p = 0,03$ ). В іншому дослідженні (40 пацієнтів) пацієнти отримували 400 мг/кг 5 днів поспіль, а потім 400 мг/кг раз на два місяці. Частота загострень РС знижувалася на 63% ( $p = 0,0006$ ) порівняно з плацебо [11]. Інші дослідження, в яких змінювалося дозування препарату ВВІГ, не показали суттєвої різниці від попередніх результатів [12, 13]. Мета-аналіз досліджень продемонстрував значуще зниження частоти загострень у пацієнтів з РТ РС при лікуванні ВВІГ ( $p = 0,00003$ ) [14].

Однак, в іншому великому дослідженні (PRIVIG, 128 пацієнтів) було показано, що ВВІГ не впливає суттєво на частоту загострень у пацієнтів РТ РС, хоча суттєво зменшує ймовірність початку захворювання у пацієнтів з достовірним РС ( $p = 0,03$ ) [15, 16].

Три великих дослідження, які вивчали ефективність застосування ВВІГ у пацієнтів із вторинно-прогресуючим (ВІ) РС не виявили різниці в частоті загострень між пацієнтами, які отримували ВВІГ (1,0 г/кг або 400 мг/кг) або плацебо

протягом 24 місяців [17, 18, 19].

Унікальність препаратів ВВІГ заключається в тому, що його можна вводити під час вагітності та годування груддю. Проводилися дослідження можливості запобігання загострень після пологів за допомогою введення ВВІГ. 9 жінок, які перенесли загострення після попередніх пологів, отримували ВВІГ протягом 5 днів після пологів та на 6-ому і 12-ому тижні. В жодній пацієнтки не було загострень протягом 6 місяців після пологів [20]. У відкритому дослідженні ВВІГ у сумарній дозі 60 мг/кг призначалися протягом трьох днів після пологів 34 жінкам. Вісімнадцяти пацієнткам з активним перебігом РС до вагітності додатково призначали 10 мг/кг ВВІГ щомісяця протягом 3 місяців. Частоту загострень порівнювали з 227 жінками, які беруть участь у Європейському дослідженні вагітності при РС. У пацієнок, які отримували ВВІГ, частота післяпологових загострень знижувалася на 33 %, порівняно з нелікованими жінками [21]. Ретроспективне вивчення даних застосування ВВІГ протягом вагітності та після пологів показало, що частота загострень на тлі ВВІГ знижується [22].

У двох невеликих дослідженнях [10, 12] показано, що застосування ВВІГ сповільнює темпи прогресування захворювання РС. Натомість, не було отримано сповільнення наростання симптоматики у пацієнтів з ВП РС [17].

У двох дослідженнях (Sorensen PS, Lewanska et al) було достовірно показано зниження кількості нових вогнищ, що накопичують контрастну речовину ( $p = 0.002$ ) [12, 13]. У дослідженні Fazekas F et al. (2008) застосування ВВІГ призводило до уповільнення зменшення обсягу мозкової паренхіми протягом 48 тижнів [14]. Схожі результати були отримані й у пацієнтів з ВП РС – ВВІГ приводили до уповільнення зменшення обсягу мозку, не впливаючи суттєво на активність і появу нових вогнищ демієлінізації. У дослідженні Kocer B et al. (2004) було показано уповільнення наростання обсягу T2 вогнищ у пацієнтів, які отримували терапію ВВІГ [23].

Застосування ВВІГ під час загострень РС не показало значущих позитивних результатів. У дослідженні 76 пацієнтів, які отримували 1,0 г/кг маси тіла ВВІГ або плацебо, а потім через 24 години метилпреднізолон по 1 грамові 3 дні поспіль, не було виявлено статистично значущих відмінностей у рівні відновлення на 1, 12 і 24 тижнях [24]. В іншому дослідженні 19 пацієнтів отримували ВВІГ 400 мг/кг або плацебо 4 дні поспіль, а потім метилпреднізолон за стандартною схемою. Не було виявлено значущих відмінностей у швидкості настання ремісії [25].

Використовуючи результати ряду проведених досліджень, метою яких було визначення впливу ВВІГ на процеси ремієлінізації, суттєвого впливу на відновлення втрачених функцій у пацієнтів з РС отримано не було [26, 28].

## Висновки

Результати вивчення ефективності ВВІГ при РС суперечні. Після чотирьох досліджень, що продемонстрували ефективність лікування пацієнтів з ремітуючим РС ВВІГ і мета-аналізу, що підтвердив цю ефективність, в подальших дослідженнях відмінності у показниках пацієнтів, які отримували ВВІГ і плацебо не досягали статистичної значущості.

Не отримано чітких переконливих даних, які б свідчили про ефективність застосування ВВІГ у пацієнтів з вторинно-прогресуючим та первинно-прогресуючим перебігом РС, а також вплив на процеси ремієлінізації.

Необхідні більш репрезентативні дослідження, в тому числі з використанням сучасних нейровізуалізаційних методик, які зможуть підтвердити нейропротективну і ремієлінізуючу дію ВВІГ.

ВВІГ залишаються єдиним дозволеним препаратом для лікування РС при вагітності та під час годування груддю.

Згідно з Керівництвом Європейської Федерації Неврологічних наук [25], ВВІГ рекомендовані як 2-а або 3-я лінія

терапії у пацієнтів з РТ РС при непереносимості іншої терапії, а також при вагітності та годуванні груддю, коли іншої дозволеної терапії не існує.

## Література

1. Волошина Н.П. Обґрунтування лікування розсіяного склерозу / Н.П. Волошина // Міжнародний неврологічний журнал. — 2006. — № 4. — С. 91-98.
2. Гусев Е.И. Рассеянный склероз: достижения десятилетия / Е.И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии. — 2007. — № 4. — С. 4-15.
3. High doses of immunoglobulin G attenuate immune aggregate-mediated complement activation by enhancing physiologic cleavage of C3b in C3bn-IgG complexes / H.U.Lutz, P.Stammler, E.Jelezarova and others // *Blood*. — 1996. — Vol. 88(1). — p. 184-93.
4. Basta M. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. / M.Basta, M.C. Dalakas // *Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 94(5). — p.1729-35.
5. Kazatchkine M.D. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin (IVIg) / M.D.Kazatchkine, B.Bellon, S.V. Kaveri // *Mult Scler.* — 2000. — Vol. 6. — Suppl. 2. — p.24-6.
6. Darville T. Intravenous immunoglobulin inhibits staphylococcal toxin-induced human mononuclear phagocyte tumor necrosis factor alpha production. / T.Darville, L.B.Milligan, K.K. Laffoon // *Infect. Immun.* — 1997. — Vol. 65(2). — p. 366-72.
7. Antiapoptotic signaling by a remyelination-promoting human anti-myelin antibody / C.L.Howe, A.J.Bieber, A.E. Warrington and others // *Neurobiol Dis.* — 2004. — Vol. 15(1). — p. 120-31.
8. Sorensen P.S. Treatment of multiple sclerosis with IVIg: potential effects and methodology of clinical trials / P.S.Sorensen // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1994. — Vol. 57. — p.62-4.
9. Haas J. Intravenous immunoglobulins in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis—results of a retrospective multicenter observational study over five years / J.Haas, M.Maas-Enriquez, H.P. and others // *Hartung Mult Scler.* — 2005. — Vol. 11(5). — p. 562-7.
10. Rieckmann P. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. Austrian-German-Swiss Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group [MSTCG] / P.Rieckmann, K.V. Toyka // *Eur Neurol.* — 1999. — Vol.42(3). — p. 121-7.
11. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group / F. Fazekas, F. Deisenhammer, S. Strasser-Fuchs and others // *Lancet.* — 1997. — Vol.349(9052). — p. 589-93.
12. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses / A. Achiron, U.Gabbay, R.Gilad // *Neurology.* — 1998. — Vol. 50(2). — p. 398-402.
13. LewaDaska M. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment / M.LewaDaska, M.Siger-Zajdel, K. // *Selma Eur J Neurol.* — 2002. — Vol. 9(6). — p.565-72.
14. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis / P.S.Sorensen, B.Wanscher, C.V.Jensen and others // *Neurology.* — 1998. — Vol. 50(5). — p.1273-81.
15. Sorensen P.S. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis / P.S.Sorensen, F.Fazekas, M.Lee // *Eur J Neurol.* — 2002. — Vol. 9(6). — p. 557-63.
16. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial / F.Fazekas, F.D.Lublin, D.Li // *Neurology.* — 2008. — Vol.71(4). — p. 265-71.
17. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / A.Achiron, I.Kishner, I.Sarova-Pinhas // *Arch Neurol.* — 2004. — Vol. 61(10). — p.1515-20.
18. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomized placebo-controlled trial / O.R.Hommes, P.S.Sorensen, F.Fazekas and others // *Lancet.* — 2004. — Vol. 364(9440). — p. 1149-56.
19. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study / D. Puhlau, H.Przuntek, M.Sailer and others // *Mult Scler.* — 2007. — Vol. 13(9). — p. 1107-17.
20. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis / H.G. Roed, A. Langkilde, F. Sellebjerg and others // *Neurology.* — 2005. — Vol. 64(5). — p. 804-10.
21. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of child-birth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study /

A.Achiron, Z.Rotstein, S.Noy and others // J. Neurol. – 1996. – Vol. 243(1). – p.25-8.

22. Haas J. High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS / J. Haas // Mult Scler. – 2000. – Vol. 6. – Suppl 2. – p.18-20.

23. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis / A.Achiron, I.Kishner, M.Dolev and others // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251(9). – p. 1133-7.

24. The role of qualitative and quantitative MRI assessment of multiple sclerosis lesions according to their in evaluating the efficacy of intravenous immunoglobulin G / B.Козер, S.Yildirim-Гьрел, E.T.Tali and others // Neuroradiology. – 2004. – Vol. 46(4). – p. 287-90.

25. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS / P.S.Sorensen, J.Haas, F. Sellebjerg and others // Neurology. – 2004. – Vol. 63(11). – p. 2028-33.

26. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i.v. immune globulins in combination with i.v. methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS / L.H. Visser, R.Beekman, C.C.Tijssen and others // Mult Scler. – 2004. – Vol. (1). – p. 89-91.

27. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis / J.H. Noseworthy, P.C. O'Brien, T.M. Pettersen and others // Neurology. – 2001. – Vol. 56(11). – p. 1514-22.

28. Placebo controlled pilot trial to study the remyelinating potential of intravenous immunoglobulins in multiple sclerosis / M.Stangel, F.Boegner, C.H. Klatt and others // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2000. – Vol. 68(1). – p. 89-92.

29. Reversible stenosis of large cerebral arteries in a patient with combined Sjogren's syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder / Y.Ii, A.Shindo, R.Sasaki and others // Rheumatol. Int. – 2008. – Vol. 28(12). – p. 1277-80.

*Дорошенко А.А.*

**Аналіз ефективності застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в ліченні розсіяного склерозу за даними міжнародних досліджень**

Кафедра неврології (зав. каф. - Гриб В.А.)

Івано-Франківського національного медичного університету

**Резюме.** Внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВИГ) в течение

нескольких лет успешно применяются в лечении различных аутоиммунных заболеваний. Это натолкнуло ученых на мысль использовать внутривенное введение иммуноглобулинов в качестве альтернативной иммуномодулирующей терапии в лечении рассеянного склероза (РС). Как свидетельствуют последние публикации – практика использования внутривенных иммуноглобулинов в лечении рассеянного склероза, как препаратов длительной терапии и тех, которые практически не имеют побочных эффектов – в последнее время все более распространяется. ВВИГ в терапии РС по результатам международных клинических исследований позволяет замедлить прогрессирование заболевания, уменьшить количество рецидивов, отсрочить наступление тяжелой инвалидизации и облегчить некоторые симптомы рассеянного склероза.

**Ключевые слова:** *рассеянный склероз, внутривенные иммуноглобулины.*

*O.O. Doroshenko*

**Analysis of the Effectiveness of the Intravenous Immunoglobulin use in the Treatment of Multiple Sclerosis According to the International Studies**

Department of Neurology, head of the department Gryb V.A., Ivano-Frankivsk National Medical University

**Summary.** For several years intravenous immunoglobulin was successfully used in the treatment of various autoimmune diseases. This led scientists to use intravenous immunoglobulin - as an alternative immune-modulating therapy in the treatment of multiple sclerosis. According to recent publications, the practice of using intravenous immunoglobulins in the treatment of multiple sclerosis, as long-term therapy medicines, which have little or no side effects, recently became more common. The use of IVIG in the treatment of MS according to international clinical research can slow the progression of the disease, reduce the number of relapses, delay the onset of severe disability and relieve some of the symptoms of multiple sclerosis.

**Keywords:** *multiple sclerosis, intravenous immunoglobulin.*

Надійшла 14.10.2013 року.

УДК 616-071+616-002.5+616.233-002

*Мельник О.П., Островський М.М.*

**Особливості клініко-функціональних та патогенетичних порушень у хворих на інфільтративний туберкульоз легень, поєднаний із хронічним бронхітом**

Кафедра фізіотерапії і пульмонології з курсом професійних хвороб (зав. каф. - Островський М.М.)

ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”

**Резюме.** У статті представлений огляд літератури щодо етіопатогенезу, патоморфології, клініки інфільтративного туберкульозу легень та хронічного бронхіту. Поєднання інфільтративного туберкульозу легень і хронічного бронхіту є прикладом інтерферуючої синтропії захворювань, за якої хвороби не лише взаємопов'язані, а й здатні обтяжувати перебіг одна одної. Туберкульоз може передувати хронічному неспецифічному захворюванню органів дихання або ж виникати на його фоні. Хронічні неспецифічні захворювання органів дихання зустрічаються як у хворих на активний туберкульоз, так і в осіб із залишковими посттуберкульозними змінами. На сьогоднішній день існують дані стосовно імунологічних, біохімічних, морфологічних проявів поєднаного захворювання. Однак до цього часу не розроблені методи ранньої діагностики хронічного бронхіту при туберкульозі легень, що важливо знати для обрання випереджувальної тактики лікуванні такої поєднаної патології.

**Ключові слова:** *інфільтративний туберкульоз, хронічний бронхіт.*

Туберкульоз - одна з найдавніших хвороб, яка може вра-

жати всі органи і системи, і на жаль, щорічно забирає життя мільйонів.

За останні десятиріччя відбулися суттєві зміни в епідеміології, клініці, структурі клінічних форм, ускладнень і супутньої патології туберкульозу легень [4, 5, 6, 27]. Збільшилася кількість хворих з ускладненнями та патологією бронхів, створюючи передумови для виникнення більш тяжких форм туберкульозу, порушень функції зовнішнього дихання і зниження ефективності лікування [6, 7, 11, 18]. Вивчення особливостей патогенезу туберкульозного процесу в умовах епідемії, стрімка еволюція функціональної та ендоскопічної діагностики, збільшення частки обстежених хворих за допомогою даних методів у фізіотерапевтичних закладах дозволило звернути увагу лікарів на нову особливість його перебігу — бронхообструкцію [4, 12, 18]. Високо оцінюючи результати досліджень вітчизняних авторів, слід відзначити, що не всі питання цієї проблеми вирішені. Доцільно було б вивчити стан бронхіального дерева при різних типах туберкульозного