



Человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения в лечении рассеянного склероза у детей: практическая неврология и доказательная медицина

Д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН, д.м.н., проф. Л.М. КУЗЕНКОВА,
к.м.н. Л.А. ПАК, к.м.н. В.И. ШЕЛКОВСКИЙ

В статье рассматривается собственный и международный опыт применения человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения при лечении рассеянного склероза (РС). Отражены особенности использования этого средства иммунотерапии у детей с РС. Рассматриваются потенциальная роль и перспективы применения человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения в превентивной терапии РС ремиттирующе-рецидивирующего течения у детей.

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое, этиологически мультифакториальное прогрессирующее демиелинизирующее заболевание ЦНС, при котором появление склерозирующих бляшек в головном и/или спинном мозге характеризуется обострениями и ремиссиями [1]. РС – мультигенное заболевание с вовлечением локусов, имеющих разное значение в этнически вариабельных группах [1–4]. До 10%

случаев дебюта РС приходится на детский возраст (до 18 лет) [5–9]. По типу течения выделяют следующие виды РС: первичный (первично-прогредиентный, или первично-прогрессирующий), вторичный (вторично-прогредиентный, или вторично-прогрессирующий), ремиттирующий, прогрессирующий с обострениями [2, 3]. Истинная этиология РС неизвестна, а патогенез болезни в на-

стоящее время изучается. РС – заболевание, при котором происходит дегенерация миелина. Этот процесс включает демиелинизацию не только белого вещества, но и коры и глубоких ядер серого вещества мозга, а также диффузное поражение белого вещества. Атрофия серого вещества мозга не зависит от специфичных для РС повреждений; она приводит преимущественно к нарушениям физических функций, утомляемости, а также к когнитивным расстройствам [1–9]. В этиологии РС выделяют 2 группы важнейших факторов: наследственные (генетически обусловленные) и внешние (инфекционные и др.). Наследственная предрасположенность к РС определяется набором генов, как связанных, так и не связанных с иммунным ответом. В странах Европы РС часто ассоциируется с гаплотипом DR2 системы HLA



2-го типа; вероятно участие других локусов (гены Т-клеточного рецептора, фактора некроза опухолей, вариабельных участков иммуноглобулинов и др.). Возможно одновременное присутствие различных генов. Среди внешних факторов имеют значение следующие: частота перенесенных инфекций; воздействие патогенных возбудителей инфекций (вирус кори, вирус Epstein – Barr, другие герпесвирусы – особенно тип 6, парамиксовирусы, ретровирусы, вирус Canine Distemper и другие вирусные агенты, Mycoplasma pneumoniae, стафилококки, стрептококки, грибки и др.); контакты с домашними животными; контакты с токсическими веществами (острая и хроническая интоксикация CO, As, Pb, Zn, Mn и др.); экологическая обстановка в месте проживания пациента (уровень инсоляции и др.); особенности питания и построения пищевого рациона (интенсивное мясоедение с повышенным потреблением животных жиров, дефицит ряда витаминов – D, B₁₂ и др., минеральных веществ, пищевой энергии и др.); другие внешние факторы (травмы головы разной степени тяжести и локализации, психоэмоциональный стресс). Понимание этиологии РС улучшилось после выделения из мозга и В-лимфоцитов пациентов с РС персистирующего специфического РС-ассоциированного ретровируса (РСАРВ), характерного только для этого вида демиелинизирующей патологии [1–9]. Основные патогенетические механизмы РС включают нарушения со стороны иммунной системы; функциональные нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ); воспалительный компонент (вне ГЭБ); демиелинизацию; потерю аксонов; «скаринг»-процесс [2–4].

Значимую роль в патогенезе аутоиммунного воспалительного процесса при РС играют провоспалительные цитокины. Развитию воспалительной реакции в ЦНС предшествует активация клеток иммунной системы с по-

следующим их проникновением через ГЭБ. В патогенезе РС важная роль принадлежит развитию нейроаллергической реакции «антиген – антитело» в сочетании с деструкцией нервных и глиальных клеток, а также с нарушениями нормального метаболизма нервных клеток. Разрушение миелиновой оболочки носит локальный, но многоочаговый характер. Т-лимфоциты утрачивают способность различать «свои» и «чужие» антигены и распознают неповрежденные части ЦНС в качестве инородных. В результате запускаются воспалительные процессы с одновременной стимуляцией других клеток иммунной системы, а также цитокинов и антител [3].

Клинические проявления при РС чрезвычайно разнообразны и многочисленны. Они включают поражения пирамидного пути, симптомы поражения мозжечка и его связей; признаки поражения черепных нервов; нарушения глубокой и поверхностной чувствительности; расстройства температурной чувствительности и болевой синдром; нарушения функций тазовых органов; зрительные расстройства; нейропсихологические симптомы и др. [1–9].

Ремиттирующий РС протекает с чередованием обострений и ремиссий, с полным или частичным восстановлением неврологических функций в периоды между обострениями. В периоде ремиссий при ремиттирующем РС отсутствует нарастание выраженности имеющихся симптомов. У 75–85% больных РС именно описываемое течение отмечается в начале болезни [2].

Этиотропной терапии РС не существует, а все лечебные мероприятия являются патогенетическими (предупреждение деструкции мозговой ткани активированными клетками иммунной системы и токсическими агентами) и симптоматическими (поддержание и коррекция поврежденных функций нервной системы и компенсация имеющихся нарушений) [1–10].

В последнем выпуске Федерального руководства по лекарственному лечению (формулярная система) (2011) указывается, что «при невозможности использовать [при РС] препараты первой линии можно применить человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения».

В Федеральном руководстве по лекарственному лечению (2011) предусмотрено использование в терапии РС следующих препаратов и методов лечения: 1) при обострении – глюкокортикоиды (метилпреднизолон и др.) и препараты АКТГ (его синтетический аналог – тетракозактид), плазмаферез; 2) для предупреждения обострений и прогрессирования инвалидности – интерферон бета (ИФН-β), глатирамера ацетат, цитостатики, человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения [10].

Глатирамера ацетат в детском возрасте не используется. Другие инновационные препараты для лечения РС (кладрибин, финголомод, линомид, натализумаб и др.) противопоказаны пациентам в возрасте до 18 лет [11–14].

В периоде ремиссии и стабилизации РС (превентивная терапия при ремиттирующем и ремиттирующе-прогрессирующем течении болезни) применяются препараты ИФН-β (для подкожного и внутримышечного введения) или человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения [11–16]. Последние считаются препаратами второго выбора для патогенетического лечения РС (после препаратов ИФН-β) и сравнительно широко используются в терапии РС у детей (в больших дозах) [17]. Режимы дозирования человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения при РС ремиттирующе-прогрессирующего течения (вне обострения) вариабельны: 0,4 г/кг



Проведенный нами предварительный анализ назначения иммуноглобулина для внутривенного введения (Интраглобин фирмы «Биотест Фарма», Германия, доза 0,2 г/кг 1 раз в месяц) детям с ремиттирующе-рецидивирующим течением РС в 2010–2011 гг. (10 пациентов) позволяет сделать вывод, что описываемая терапия способствует предупреждению клинических обострений РС (даже при наличии новых активных очагов демиелинизации при МРТ-исследовании).

(за 3 внутривенных введения) ежемесячно в течение 11 месяцев; 0,15–0,2 г/кг ежемесячно в течение 2 лет; 1,0 г/кг (в течение 2 дней подряд) ежемесячно в течение 6 месяцев. Наиболее распространен режим применения человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения, предложенный А. Achiron и соавт. (1995, 1996, 1997, 1998, 2005): 0,4 г/кг (через день в течение 5 дней), затем – 0,4 г/кг каждые 2 месяца в течение 2 лет [18–22].

С. Repoux и соавт. (2007) и другие исследователи считают, что при РС с началом в детском возрасте формирование стойкой инвалидности занимает больше времени, но это происходит в более юном возрасте, чем у больных с РС, дебютировавшим в периоде совершеннолетия [23, 24].

Существует большое количество работ, в которых авторы всесторонне отражают эффективность иммуноглобулинов для внутривенного введения при ремиттирующе-рецидивирующем РС, но в литературе представлены всего 4 исследования с адекватным дизайном [25–36]. Все они относятся ко второму классу доказательности (вследствие методологических и когортных ограничений) [37, 38].

В исследованиях, проведенных Ф. Fazekas и соавт. (1997),

лечение РС с ремиттирующе-рецидивирующим течением препаратами человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения в дозе 0,15–0,2 г/кг при введении с интервалами по 4 недели в течение 2 лет приводило к выраженному снижению частоты обострений болезни на 59% [29]. В работе А. Achiron и соавт. (1998) эффективность описываемой терапии была еще более выраженной; частота обострений рассеянного склероза снижалась на 63% [21]. Оба цитируемых исследования были плацебоконтролируемыми.

В дополнение к этому Ф. Fazekas и соавт. (1997) продемонстрировали статистически значимое улучшение состояния пациентов по шкале EDSS (англ. extended disability scale score) по сравнению с группой плацебо (на контингенте из 150 пациентов) [29]. Эффект от применения человеческого иммуноглобулинов для внутривенного введения в разных дозах (варьирующих от 0,2 до 0,4 г/кг) в исследованиях М. Lewanska и соавт. (2002) был положительным (по сравнению с плацебо), но одинаковым (отсутствие дозозависимости) [32].

В наблюдениях Р.С. Sorensen и соавт. (1998) применение человеческого иммуноглобулинов для внутривенного введения в дозе 0,2 г/кг (1 раз в 4 недели) при ремиттирующе-рецидивирующем течении РС сопровождалось уменьшением числа новых, усиленных гадолинем, бляшек при МРТ-исследовании (в сравнении с группой плацебо) [36].

Метаанализ цитируемых исследований, проведенный Р.С. Sorensen и соавт. (2002), позволил констатировать значительное снижение числа ежегодных обострений ($p = 0,00003$) и замедление прогрессирования РС ($p = 0,04$ – доказательность 1-го класса) [37]. Как указывают Р. Rieckmann и соавт. (2004), на основании этих данных человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения были рекомендованы в качестве терапии второй линии

выбора при ремиттирующе-рецидивирующем течении РС (с оговоркой «если терапия первой линии препаратами для подкожного или внутримышечного введения плохо переносится») [33].

К сожалению, в своем большинстве указанные исследования преимущественно были представлены до 2000-х гг. Тем не менее А. Clegg и соавт. (2000) приводят в своем систематическом обзоре терапии человеческими иммуноглобулинами для внутривенного введения при РС в качестве одного из средств для предотвращения прогрессирования и снижения частоты обострений болезни [27]. В более позднем систематическом обзоре О. Gray и соавт. (2003) признают определенную доказательность пользы применения человеческого иммуноглобулинов для внутривенного введения в превентивном лечении обострений при ремиттирующе-рецидивирующем РС [31]. В свою очередь, Р.С. Sorensen (2003) называет внутривенные иммуноглобулины «ценной альтернативой» в лечении РС [38].

Появление в середине 1990-х гг. препаратов интерферона бета в определенной степени препятствовало дальнейшему продвижению иммуноглобулинов для внутривенного введения в качестве приоритетного средства для терапии РС. Несмотря на это обстоятельство, за рубежом и в Российской Федерации имеется многолетний положительный опыт применения человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения при РС. Ранее внутривенные иммуноглобулины также успешно применяли в лечении РС сотрудники Научного центра здоровья детей – О.В. Быкова (2002), Л.М. Высоцкая (2007) и А.Н. Платонова (2010), что задокументировано в их диссертационных работах и в соответствующих публикациях в медицинской периодике [39–41]. Более того, применение человеческого иммуноглобулинов для внутривенного введения при РС в нашей стране предусмотрено в



Внутривенные иммуноглобулины могут применяться в лечении детей любого возраста. У детей с РС воспалительный компонент болезни преобладает над демиелинизирующим процессом (адекватная мишень для внутривенных иммуноглобулинов). Как указывает S.N. Tenenbaum (2010), до трети пациентов с педиатрическим РС не реагируют на терапию ИФН- β (и глатирамера ацетатом), вследствие чего им требуется лечение второй линии выбора (внутривенные иммуноглобулины).

действующем Протоколе ведения больных с РС (2006), утвержденном Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации [42]. Проведенный нами предварительный анализ назначения иммуноглобулина для внутривенного введения (Интраглобин фирмы «Биотест Фарма», Германия, доза 0,2 г/кг 1 раз в месяц) детям с ремиттирующе-рецидивирующим течением РС в 2010–2011 гг. (10 пациентов) позволяет сделать вывод, что описываемая терапия способствует предупреждению клинических обострений РС (даже при наличии новых активных очагов демиелинизации при МРТ-исследованиях). В дальнейшем предполагается проведение сравнительного исследования различных методов иммуномодулирующей терапии РС (в том числе человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения). S. Schwarz и соавт. (2009) подчеркивают, что человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения – это безопасная терапия второй линии выбора при РС, хотя оптимальные дозы этого средства иммуногемотерапии пока не уточнены [34].

Признавая роль иммуноглобулинов для внутривенного введения в качестве лечения ремиттирующе-рецидивирующего РС второй линии выбора, P.S. Sorensen (2008) указывает, что для их превращения в терапевтическое средство первой линии выбора необходимо подтверждение положительного эффекта в ходе крупномасштабных плацебо-контролируемых исследований (или в ходе исследований, сопоставляющих эффективность уже одобренных лекарственных средств для лечения РС с человеческими иммуноглобулинами для внутривенного введения – с использованием адекватных клинических и МРТ-критериев) [35]. Аналогичная точка зрения приводится в работе И.Д. Фесенко (2007) [44].

Отнесение применения человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения при РС доказательной медициной к категории С не означает признание его низкой эффективности, а лишь отражает отсутствие адекватной доказательной базы (не уточнена максимально эффективная доза Ig и рекомендуемая продолжительность такого лечения). В лечении РС внутривенные иммуноглобулины занимают почетное место рядом с плазмаферезом (эффективность последнего в лечении РС в настоящее время также соответствует доказательствам категории С).

В последнем выпуске Федерального руководства по лекарственному лечению (формулярная система) (2011) указывается, что «при невозможности использовать препараты первой линии можно применить человеческие иммуноглобулины для внутривенного введения» [10].

Внутривенные иммуноглобулины могут применяться в лечении детей любого возраста, а самой юной пациентке в наших наблюдениях к моменту дебюта РС (достоверного) было менее четырех лет. Для сравнения: препараты интерферона-бета-1a можно назначать с 12 лет (для Авонекса с 2011 г.); глатирамера ацетат (Ко-

паксон), интерферон-бета-1b (Ронбетал, Бетаферон, Экставиа), натализумаб (Тисабри), кладрибин (Мовектро) и финголимод (Гиления) – с 18 лет. Фактически отказ от применения человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения означает половинное обеднение терапевтических средств, доступных детским неврологам при РС.

Если использование всех известных препаратов интерферона бета и даже натализумаба (Тисабри) сопряжено с проблемой формирования нейтрализующих антител (НАТ), что препятствует эффективной терапии РС, то о подобном феномене при использовании человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения не сообщается.

Одним из преимуществ человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения является отсутствие необходимости в частом их введении (ИФН- β вводятся через день); внутривенные иммуноглобулины достаточно вводить 1 раз в месяц.

Выделение специалистами «педиатрического РС» (с недавнего времени) как состояния, имеющего ряд отличий от РС у совершеннолетних пациентов, также предполагает особую роль человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения в детском возрасте. В частности, речь идет о преобладании воспалительного компонента болезни над демиелинизирующим процессом (адекватная мишень для внутривенных иммуноглобулинов). Как указывает S.N. Tenenbaum (2010), до трети пациентов с педиатрическим РС не реагируют на терапию ИФН- β (и глатирамера ацетатом), вследствие чего им требуется лечение второй линии выбора (внутривенные иммуноглобулины) [45].

Сравнительная безопасность терапии РС препаратами человеческих иммуноглобулинов для внутривенного введения косвенно подтверждается недавно сложившейся тенденцией к их назначению беременным пациенткам, страдающим РС. ❀