



Городская
клиническая
больница № 12,
Москва

Научно-
практический
психоневрологический
центр, Москва

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения: переносимость и побочные эффекты

Л.В. Брылев

Адрес для переписки: Лев Вадимович Брылев, lev.brylev@gmail.com

Представлены данные о механизме действия внутривенных иммуноглобулинов и показания для их применения в неврологической практике. Охарактеризованы побочные эффекты и методы минимизации риска их развития при введении внутривенных иммуноглобулинов. Сравняется эффективность и переносимость 5%-ного и 10%-ного растворов внутривенных иммуноглобулинов.

Ключевые слова: внутривенные иммуноглобулины, неврологическая практика, побочные реакции

Препарат иммуноглобулинов человека для внутривенного введения (ВВИГ) – это раствор, содержащий поливалентные иммуноглобулины, преимущественно класса G, полученные из плазмы доноров. В терапии аутоиммунных заболеваний используется исключительно высокодозная внутривенная иммунотерапия (суммарная доза составляет 2 г на килограмм массы тела пациента),

которая обычно проводится в течение пяти дней.

Механизм действия ВВИГ основан на способности иммуноглобулинов класса G связываться с Fc-рецепторами на фагоцитах, снижая активность последних, а также на наличии в составе препаратов антиидиотипических антител, которые подавляют активность аутоантител. Кроме того, ВВИГ влияют на популяционный состав Т-лимфоцитов,

ускоряют катаболизм иммуноглобулинов, содержат нейтрализующие антитела к ряду токсинов [1–3].

Благодаря своим противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствам ВВИГ широко применяются в неврологической практике, в том числе они показаны при острой воспалительной демиелинизирующей полинеuropатии (синдроме Гийена – Барре), хронической воспалительной демиелинизирующей полинеuropатии, мультифокальной моторной полинеuropатии, миастении, рассеянном склерозе, воспалительных миопатиях, синдроме ригидного человека [4–7]. ВВИГ назначаются как коротким курсом для снятия обострения заболевания, так и на длительные сроки для замедления течения патологического процесса при аутоиммунных заболеваниях (таблица).



Считается, что эффективность препаратов ВВИГ (5%-ных и 10%-ных растворов) разных производителей не отличается, а выбор препарата основан в первую очередь на оценке вероятности развития тех побочных эффектов, которые зависят от технологического процесса изготовления лекарства.

Современные технологии позволяют очистить препараты от примесей, белковых агрегатов, иммуноглобулинов класса А, сохраняя при этом основные биологические свойства иммуноглобулинов класса G, содержание которых должно превышать 90% от белкового состава препарата [8, 9]. Различия в технологическом процессе приводят к тому, что готовые препараты отличаются стабилизаторами, процентным содержанием иммуноглобулина класса А, осмоляльностью и длительностью хранения.

Пациентам с дефицитом иммуноглобулинов класса А, который свидетельствует о высокой вероятности содержания в крови антител к иммуноглобулинам класса А, следует назначать препарат с низким содержанием иммуноглобулинов класса А, чтобы избежать анафилактической реакции.

При сахарном диабете рекомендовано избегать использования препаратов с содержанием мальтозы в виде растворителя, так как мальтоза искажает результаты глюкометрии. Для пациентов с повышенным риском тромбозов и поражения почек следует выбрать препарат с более низкой осмоляльностью.

Побочные эффекты можно разделить на реакции немедленного типа и отсроченные. К побочным реакциям немедленного типа относятся реакции, имеющие зависимость от скорости введения, истинная анафилаксия, головная боль, а также реакции, ассоциированные с сопутствующей инфекцией.

Гриппоподобный синдром в виде общей слабости, миалгии, лихорадки, тошноты, головной боли обусловлен, по-видимому, взаимодействием введенных антител с инфекционными антигенами пациента. Проведение курса лечения по поводу хронических инфекционных заболеваний перед введением ВВИГ уменьшает риск развития гриппоподобного синдрома.

Анафилактические реакции характеризуются тахикардией, болью в груди и/или пояснице,

тошнотой, тревогой. В отличие от истинной анафилаксии, медиатором которой являются иммуноглобулины класса Е, при повторных инфузиях тяжесть и частота анафилактоидных реакций снижается. Кроме того, при анафилактоидной реакции артериальное давление не падает, а повышается, и начинается такая реакция в середине инфузии, а не в ее начале.

Причинами возникновения этих побочных эффектов могут быть активация комплемента, наличие кининов и калликреинов в составе ВВИГ, стимуляция секреции простагландинов и эйкозаноидов моноцитами. Риск развития этих побочных эффектов зависит от скорости инфузии. Прекращение введения препарата с последующим возобновлением на более низкой скорости позволяет в большинстве случаев купировать гриппоподобный синдром и анафилактоидные реакции, дополнительно может быть назначена симптоматическая терапия. Истинная анафилаксия со снижением артериального давления и дыхательной недостаточностью – это жизнеугрожающее состояние, которое вызвано реакцией циркулирующих в крови

Таблица. Область применения ВВИГ в неврологической практике

Нозология	Эффект	Длительность использования		Уровень доказательности
		Короткий курс	Длительный курс	
Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия	Ускорение восстановления	✓		A
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия	Улучшение неврологического статуса	✓	✓	A
Мультифокальная моторная полиневропатия	Улучшение неврологического статуса	✓	✓	B
Миастения	Ускорение восстановления при обострении	✓		B
Рассеянный склероз	Замедление течения заболевания		✓	B
Дерматомиозит	Улучшение неврологического статуса у пациентов, не ответивших на другие методы лечения	✓		C
Синдром ригидного человека	Снижение мышечного тонуса		✓	A



антител к иммуноглобулинам с ВВИГ. Как было сказано выше, для профилактики анафилактической реакции пациентам с низким собственным уровнем иммуноглобулинов класса А следует выбрать препарат с низким содержанием иммуноглобулинов класса А, а также провести биологическую пробу с введением 1 и 10 мл препарата и подготовить набор для оказания помощи при анафилактическом шоке. При однократном развитии анафилаксии дальнейшее внутривенное введение иммуноглобулинов противопоказано.

Наиболее частой побочной реакцией немедленного типа является головная боль, которую отмечают как минимум однажды в процессе курса лечения ВВИГ 30% пациентов [10]. Головная боль обычно развивается в течение 48 часов от начала инфузии (в большинстве случаев после окончания введения препарата) и купируется приемом анальгетиков. Головная боль при длительных курсах терапии может принимать мигренозный характер [11, 12]. В редких случаях она может сопровождаться менингеальными знаками и лимфоцитарным цитозом в ликворе, что указывает на развитие асептического менингита. Частота и выраженность головных болей в большинстве случаев снижаются по мере увлечения суммарной дозы ВВИГ в рамках курса лечения.

К отсроченным побочным реакциям относятся тромботические осложнения, почечные осложнения, гемолиз и кожные реакции. К тромботическим осложнениям относятся острые инсульт и инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен ног, тромбоз эмболия легочной артерии. По данным Y.A. Rajabally и соавт., среди 63 пациентов, получивших 616 инфузий в течение двух лет, только семь человек имели тромботические осложнения [13]. Согласно другому исследованию, частота тромботических осложнений ниже и составляет 1 на 10 тысяч курсов ВВИГ по 100 г каждый [14].

Риск тромбозов возрастает при увеличении дозы препарата, при быстром введении, при наличии ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета и гиперлипидемии. Для снижения риска тромбозов рекомендуется восстановить водно-электролитные нарушения до введения ВВИГ, выбрать препарат с низкой осмоляльностью, снизить скорость введения, рассмотреть целесообразность назначения антиагрегантных препаратов пациентам из группы риска.

Острое повреждение почек – редкое осложнение, встречается менее чем в 1% всех инфузий [15, 16]. Клинические проявления варьируют от асимптомного повышения уровня креатинина до анурии, однако в большинстве случаев признаки повреждения регрессируют в течение десяти дней после инфузии. К группе риска относятся пациенты пожилого возраста с хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом и дегидратацией. Для профилактики повреждения почек следует нормализовать водно-электролитный баланс и использовать препараты с низкой осмоляльностью.

Гемолиз является основным гематологическим осложнением введения ВВИГ. Случаи гемолитической анемии крайне редки и обусловлены, по-видимому, наличием изогемагглютининов в составе ВВИГ [14]. Вероятность развития гемолиза возрастает у пациентов со второй и третьей группой крови. При длительных курсах терапии ВВИГ следует регулярно контролировать общий анализ крови.

Среди дерматологических осложнений выделяют экзематозный дерматит и дисгидроз [17].

В неврологическом отделении городской клинической больницы № 12 Департамента здравоохранения города Москвы в 2013 г. проходили лечение шесть пациентов, получивших в общей сложности восемь курсов ВВИГ. Это были пациенты с синдро-

мом Гийена – Барре, синдромом Миллера – Фишера, с хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией, мультифокальной моторной невропатией и миастенией. У двух из шести пациентов была отмечена головная боль, у двух развилась гриппоподобная реакция, которые купировались снижением скорости инфузии. У одной пациентки появилась кожная сыпь в области ладоней, разрешившаяся после назначения топических стероидов. Серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было, что позволило провести курс высокодозной внутривенной иммунотерапии в полном объеме.

Надо отметить, что побочные эффекты 5%-ного и 10%-ного растворов ВВИГ по частоте и структуре не отличаются. Вопреки расхожему мнению последний не сопряжен с увеличением рисков, связанных с применением более концентрированного белкового раствора, а также с достаточно высокой допустимой скоростью введения. Одинаковый уровень безопасности позволяет использовать преимущества 10%-ного раствора ВВИГ, главным образом возможность уменьшить объем и продолжительность инфузии. Это нашло применение у пациентов с большой массой тела, сердечной и почечной недостаточностью, злокачественной или недостаточно откорректированной артериальной гипертензией. Даже в педиатрической практике предпочтительнее использовать 10%-ный раствор ВВИГ, что можно делать без излишних опасений, используя общие подходы к профилактике осложнений внутривенной иммунотерапии. Таким образом, при назначении ВВИГ у 20–40% пациентов, по данным литературы, может развиваться целый ряд побочных эффектов. Однако лишь у 3,6% неврологических пациентов эти нежелательные явления заставляют отказаться от продолжения высокодозной иммунотерапии. К группе риска относятся паци-



енты пожилого возраста, а также больные с дефицитом иммуноглобулинов класса А, предшествующей патологией почек и сердечно-сосудистой системы, дегидратацией. В целом можно считать высокодозную внутривенную иммунотерапию достаточно

безопасным методом лечения. Для минимизации риска развития побочных реакций рекомендуется перед каждым курсом проводить обследование больного, включающее общий и биохимический анализы крови, коагулограмму, анализ крови на ВИЧ и гепатиты,

определение уровня иммуноглобулинов класса А. Восстановление водно-электролитного баланса, определение скорости инфузии, подбор препарата и скорости введения позволят существенно уменьшить риск осложнений. *

Литература

1. Orange J.S., Hossny E.M., Weiler C.R. et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol. 117. № 4. Suppl. P. 525–553.
2. Kessel A., Ammuri H., Peri R. et al. Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. № 8. P. 5571–5575.
3. Gelfand E.W. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 21. P. 2015–2025.
4. Patwa H.S., Chaudhry V., Katzberg H. et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders // *Neurology.* 2012. Vol. 78. № 13. P. 1009–1015.
5. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases // *Eur. J. Neurol.* 2008. Vol. 15. № 9. P. 893–908.
6. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М.: Горячая линия-Телеком, 2013.
7. Супонева Н.А., Никитин С.С., Пирадов М.А. Тяжелые острые демиелинизирующие полиневропатии: некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения // *Русский медицинский журнал.* 2003. № 25. С. 1377–1380.
8. Requirements for the collection, processing, and quality control of blood, blood components, and plasma derivatives // *WHO technical Report Series.* 1989. 39th Report. № 786. Annex 4. P. 94–176.
9. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice: memorandum from an IUIS/WHO meeting // *Bull World Health Organ.* 1982. Vol. 60. № 1. P. 43–47.
10. Singh-Grewal D., Kemp A., Wong M. A prospective study of the immediate and delayed adverse events following intravenous immunoglobulin infusions // *Arch. Dis. Child.* 2006. Vol. 91. № 8. P. 651–654.
11. Scribner C.L., Kapit R.M., Phillips E.T. et al. Aseptic meningitis and intravenous immunoglobulin therapy // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 121. № 4. P. 305–306.
12. Sekul E.A., Cupler E.J., Dalakas M.C. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 121. № 4. P. 259–262.
13. Rajabally Y.A., Kearney D.A. Thromboembolic complications of intravenous immunoglobulin therapy in patients with neuropathy: a two-year study // *J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 308. № 1–2. P. 124–127.
14. Funk M.B., Gross N., Gross S. et al. Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment // *Vox Sang.* 2013. Vol. 105. № 1. P. 54–64.
15. Fakhouri F. Intravenous immunoglobulins and acute renal failure: mechanism and prevention // *Rev. Med. Interne.* 2007. Vol. 28. Spec. № 1. P. 4–6.
16. Welles C.C., Tambra S., Lafayette R.A. Hemoglobinuria and acute kidney injury requiring hemodialysis following intravenous immunoglobulin infusion // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 55. № 1. P. 148–151.
17. Gerstenblith M.R., Antony A.K., Junkins-Hopkins J.M. et al. Pompholyx and eczematous reactions associated with intravenous immunoglobulin therapy // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012. Vol. 66. № 2. P. 312–316.

Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration: Tolerability and Side Effects

L.V. Brylev

Moscow Municipal Clinical Hospital No 12
Moscow Scientific and Practical Psychoneurological Center

Contact person: Lev Vadimovich Brylev, lev.brylev@gmail.com

The data about mode of action for intravenous immunoglobulins as well as indications for their use in neurological practice are presented. Side effects caused by administration of intravenous immunoglobulins as well as ways to minimize risk of their development are characterized. A comparative efficacy and tolerability study is discussed.

Key words: intravenous immunoglobulins, neurological practice, side effects

Неврология