

# Внутривенная иммуноterapia и ее эффективность в ревматологии

В последние годы во всем мире увеличивается использование в лечении широкого спектра заболеваний аутоиммунной природы препаратов иммуноглобулинов (ИГ), полученных из сыворотки большого количества доноров. Первые результаты использования этого метода были опубликованы в 1983 году. На первых этапах внедрения иммунотерапии в клиническую практику ее чаще применяли при аутоиммунных неврологических заболеваниях (синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, мультифокальная моторная нейропатия и некоторые другие состояния).

Общность патологических механизмов и неудовлетворенность получаемыми результатами заставила ревматологов обратить внимание на внутривенную иммуноterapia как на перспективный метод лечения, особенно в случаях рефрактерности к стандартной терапии, и полученный опыт оказался успешным. Внедрению данного метода способствовала также его высокая безопасность и развитие высокотехнологичных методов очистки препаратов крови, в связи с чем риск заражения больных гепатитами или вирусом иммунодефицита человека был практически сведен к нулю. Доказательные исследования показали возможность и успешность такой терапии у пациентов со многими ревматическими заболеваниями.

Более широкому внедрению внутривенной иммунотерапии в ревматологическую практику способствует также увеличение числа пациентов со множественными коморбидными и иммунодефицитными состояниями, при которых использование стандартной базисной терапии и иммунобиологических препаратов ограничено. Как показывает практика, в таких случаях можно успешно использовать внутривенное введение ИГ.

Настоящая статья представляет собой краткий критический обзор опыта современного применения внутривенной иммунотерапии в ревматологии.

## Механизмы действия концентрированных ИГ крови при ревматических заболеваниях

Хотя механизм действия ИГ до конца не изучен, считается, что эффекты этих препаратов опосредуются четырьмя путями:

1. Активация Fc-рецепторов иммунных клеток пациента через взаимодействие с Fc-фрагментом ИГ (модуляция или блокада рецепторов моноцитов и макрофагов).

2. Связывание компонента больного Fc-фрагментом ИГ с ингибированием комплементарного каскада и предупреждением образования так называемого мембранолитического атакующего комплекса (что особенно важно при миозитах).

3. Присутствие цитокинов, цитокиновых рецепторов и молекул (главного комплекса гистосовместимости) в лекарственном препарате.

4. Действие через антигенсвязывающие фрагменты – Fab (нейтрализация аутоантител).

## Приоритеты использования в ревматологии

В последнее десятилетие департаменты здравоохранения некоторых стран (США, Великобритании, Канады, Австралии, Уэльса) опубликовали рекомендации по применению внутривенной иммунотерапии, основанные на данных доказательной медицины и открытых нерандомизированных исследований,

а также на мнениях экспертов. В соответствии с этими рекомендациями были определены «цветные» показания-индикаторы для каждого диагноза, с которыми врачи должны «сверять» свои намерения по использованию ИГ при ревматических заболеваниях. Соответственно, «красные» индикаторы имеют наивысший приоритет, «синие» индикаторы – следующий (чуть более низкий) уровень приоритета. «Серые» индикаторы имеют еще более низкий приоритет и указывают на те случаи, при которых отсутствуют доказательства эффективности ИГ, поэтому их использование рассматривается и поддерживается только в исключительных обстоятельствах и на индивидуальной основе (табл. 1).

**Таблица 1. Некоторые показания к применению ИГ при ревматических заболеваниях**

<b>«Красный» (высокий) приоритет</b> Болезнь Kawasaki Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия Синдром Гийена-Барре
<b>«Синий» (средний) приоритет</b> Воспалительные миопатии (дерматомиозит, полимиозит) Поражение сердца при неонатальной волчанке Аутоиммунная гемолитическая анемия (при системной красной волчанке – СКВ)
<b>«Серый» (низкий) приоритет</b> СКВ (случаи без вторичной иммуноцитопении) Инсульт при антифосфолипидном синдроме (АФС) Катастрофический АФС Системные васкулиты и ANCA-ассоциированные заболевания Васкулит центральной нервной системы
<b>«Черный» приоритет (нет прямых показаний)</b> Ревматоидный артрит Синдром хронической усталости

«Черный» индикатор указывает на отсутствие доказательств эффективности в настоящий момент и отсутствие оснований для применения.

Подчеркивается, что эти документы не носят запретительного характера, однако использование ИГ при низком приоритете может рассматриваться и поддерживаться только индивидуально.

## Использование внутривенной иммунотерапии при различных заболеваниях и ее эффективность

### «Красный» (высокий) приоритет применения ИГ

#### Болезнь Kawasaki

Болезнь Kawasaki является одним из наиболее частых васкулитов у детей, и при отсутствии лечения примерно у четверти пациентов развиваются серьезные аневризмы коронарных артерий. Первый успешный отчет об использовании ИГ в лечении болезни Kawasaki у 14 пациентов был получен в 1983 году. Метаанализ

клинических исследований подтвердил, что высокодозная терапия ИГ в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК) весьма эффективна в снижении риска развития аневризм коронарных артерий.

В одном из Кохрановских обзоров были проанализированы 59 исследований и установлено, что даже однократное введение высокой дозы ИГ (2 г/кг) уже через 30 дней приводит к уменьшению количества аневризм коронарных артерий (R.M. Oates-Whitehead et al., 2003), и сделан вывод о важности использования у пациентов с болезнью Kawasaki препаратов ИГ и АСК, особенно в первые 10 дней от момента начала симптомов.

### Иммунная тромбоцитопения (ИТП), хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и синдром Гийена-Барре, ассоциированные с СКВ

Первая публикация об эффективном использовании ИГ у молодого пациента с ИТП появилась в 1981 году: описывался случай, когда после введения



А.М. Гнилорыбов



С.Х. Тер-Вартаньян

ИГ количество тромбоцитов крови неожиданно повысилось (P. Imbach, 1981). Это побудило использовать внутривенную иммуноterapia при других аутоиммунных заболеваниях. В настоящее время Британское общество гематологов предлагает применять ИГ в качестве терапии первой линии у пациентов с ИТП, если количество тромбоцитов достаточно низкое и есть предсказуемый риск кровотечения, а также в неотложных ситуациях. При ИТП, ассоциированной с СКВ, у 65% пациентов, получавших высокие дозы ИГ, наблюдалось увеличение уровня тромбоцитов до >50 г/л, хотя этот эффект был относительно кратковременным. Следовательно, ИГ следует рассматривать в тяжелых и резистентных случаях волчаночной тромбоцитопении, когда восстановление тромбоцитов должно быть достигнуто очень быстро, прежде чем будут приняты долгосрочные меры.

**Таблица 2. Рекомендации по применению ИГ при «красных» индикаторах**

Заболевание	Показания и дозы	Класс и уровень доказательств
Болезнь Kawasaki	Все подтвержденные случаи. Однократная инфузия ИГ в дозе 2 г/кг в течение 8-12 ч с АСК 80-100 мг/кг (в 3-4 приема)	I/A
ИТП при СКВ	ИГ в дозе 1 г/кг/сут в течение 2 дней, если стероиды и другие методы лечения не дали эффекта или были противопоказаны и если количество тромбоцитов необходимо повысить для предупреждения предсказуемого кровотечения, или в неотложных ситуациях	III/C
Синдром Гийена-Барре	5 инфузий в дозе 400 мг/кг/сут	III/C
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Если лечение началось в первые 3 мес, то ежемесячные курсы по 2 г/кг в течение 5 дней	III/C

Примечания. Рекомендации класса А требуют доказательств уровня Ia или Ib; класс В требует результатов клинических исследований, но не обязательно рандомизированных; класс С подразумевает наличие отчетов комитетов экспертов и/или авторитетных органов и обычно указывает на отсутствие достоверных доказательств. Уровни доказательств: Ia – на основании выводов метаанализов; Ib – на основании результатов по меньшей мере одного рандомизированного клинического исследования; IIa включает хорошо проработанные нерандомизированные клинические исследования; IIb – хорошо проработанные экспериментальные исследования; III – базируется на результатах исследований случаев или корреляций; IV – отражает мнение групп экспертов.

**Таблица 3. Рекомендации по применению ИГ при «синих» индикаторах**

Заболевание	Показания и дозы	Класс и уровень доказательств
Дерматомиозит/полимиозит	Резистентные случаи дерматомиозита, или для понижения дозы глюкокортикоидов, или в качестве терапии первой линии у лиц с опасным для жизни дерматомиозитом в дозе 2 г/кг/мес в течение 2-5 дней по меньшей мере 6 мес	IIa/B
Миозит с включениями	Лечение ИГ не рекомендовано	Ib/A
Анемия при СКВ	Лечение ИГ не рекомендовано	IIb/B
Врожденная блокада сердца при неонатальной волчанке	Может рассматриваться как профилактика при иммуномодулирующей дозе (2 г/кг) у Ro/La-положительных матерей, которые ранее имели беременность с врожденной блокадой сердца	IIa/C



# Внутривенная иммуноterapia и ее эффективность в ревматологии

Продолжение. Начало на стр. 74.

положительные отчеты публикуют чаще, чем отрицательные, и поэтому результаты отчетов о случаях, когда ИГ используются в качестве последнего средства с успехом, следует интерпретировать с осторожностью.

Два клинических испытания протестировали эффективность ИГ при СКВ; кроме того, опубликованы четыре открытых и одно ретроспективное исследования. Эти исследования включили в общей сложности 150 пациентов. В последней работе исследовали реакцию беременных женщин с СКВ на введение ИГ в сравнении с применением только преднизолона и нестероидных противовоспалительных средств. Пациенты в группе лечения получали в общей сложности 11 инфузий ИГ (500 мг/кг каждые 3 нед до 33-й недели гестации). Активность волчанки во время лечения в исследуемой группе значительно снизилась (с 0,72 до 0,13), тогда как значительных изменений в контроле не было (с 0,88 до 0,66). Также не зарегистрированы серьезные побочные эффекты. Авторы пришли к заключению, что применение ИГ улучшает исход беременности и снижает активность СКВ.

Во всех неконтролируемых открытых испытаниях сообщается о положительных результатах от применения ИГ. На основании полученных результатов можно предположить, что ИГ может быть полезным при острых «вспышках» СКВ, причем наибольшая выгода наблюдается в наиболее тяжелых случаях. Показано, что введение ИГ способствует уменьшению усталости, лихорадки и болевых синдромов.

Наконец, Shergar и соавт. провели ретроспективное исследование с участием пациентов с СКВ, получавших ИГ. Симптоматика у больных была разнообразной: язвы слизистых оболочек, лихорадка, сыпи, плевриты и перикардиты. В ходе лечения применяли однократное введение ИГ в дозе 500 мг/кг. При этом отмечен очень хороший результат, свидетельствующий о выраженном противовоспалительном эффекте: индекс SLEDAI снизился в среднем с 15 до 5. В целом результаты этого испытания оказались весьма многообещающими, хотя, к сожалению, авторы не предоставили информации о точном режиме дозирования ИГ в каждом отдельном случае и о других методах лечения, которые пациенты получали одновременно с ИГ.

## Антифосфолипидный синдром

АФС может приводить к ранним срывам беременности, мертворождениям или артериальным/венозным тромбозам. В мае 2012 года министерство здравоохранения Великобритании создало Национальную программу управления спросом (NDMP) и обновило клинические рекомендации, согласно которым больше не разрешено использование ИГ у беременных с АФС, хотя данный метод по-прежнему разрешен при катастрофическом АФС и инсульте.

Европейский форум по антифосфолипидным антителам создал Реестр случаев катастрофического АФС с целью помощи в разработке стратегий лечения. Реестр показал, что пациенты, получающие

антикоагулянты, глюкокортикоиды, плазмаферез, препараты ИГ, имеют наилучшую выживаемость (75%), тогда как среди пациентов, принимающих только антикоагулянты и глюкокортикоиды, выживаемость составляет 20%. К сожалению, введение ИГ изредка сопровождается тромбоэмболиями (частота – до 2%). Большинству пациентов, у которых развивалась тромбоэмболия, назначали высокие дозы ИГ с быстрыми темпами введения, и они имели множество других факторов риска. Поэтому было высказано предположение, что большую дозу (2 г/кг) ИГ следует вводить в течение 5 дней и продолжительность каждой инфузии должна составлять минимум 8 ч, поскольку эти меры снижают риск развития тромбоэмболии.

## ANCA-ассоциированные васкулиты

Гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Churg-Strauss) составляют группу ассоциированных с ANCA васкулитов. Индукцию ремиссии обычно проводят с помощью циклофосфида в сочетании с высокими дозами глюкокортикоидов. Однако применение циклофосфида ассоциируется с риском овариальной недостаточности и бесплодия, даже в случае курсового лечения. Ритуксимаб не уступает циклофосфамиду по частоте индукции ремиссии при лечении ANCA-ассоциированного васкулита (исследование RAVE). Поддерживающая терапия обычно включает глюкокортикоиды, а также азатиоприн, метотрексат или лефлуномид.

В силу высокой токсичности перечисленных препаратов ИГ рассматривали

среди альтернативных вариантов лечения. В 1991 году Jayne и соавт. сообщили о положительных результатах применения ИГ у 7 пациентов с рефрактерностью к лечению, у которых на фоне применения ИГ симптомы улучшались в течение 2 дней – 3 нед. В другом открытом исследовании тех же авторов у 13 из 26 больных гранулематозом с полиангиитом была достигнута полная ремиссия, а у 13 из 26 – частичная ремиссия через 8 нед терапии, которая сохранялась на протяжении 12 мес после начала лечения. Напротив, Richter и соавт. обнаружили, что только 6 из 15 пациентов частично ответили на ИГ через 4 нед, при этом ни у одного не было полной ремиссии. Тонкие различия между респондентами и не ответившими в этом исследовании привели авторов к гипотезе о том, что введение ИГ внутривенно может оказывать влияние на васкулит, но не на гранулематозный компонент заболевания. В первом исследовании, в котором изучали эффекты ИГ при персистирующем системном васкулите, был продемонстрирован значимый ответ через 3 мес, при этом снижение активности заболевания более чем на 50% отмечено у 14 из 17 пациентов.

Современное руководство Британского общества ревматологов и Британских специалистов здравоохранения в области ревматологии рекомендует рассматривать лечение ИГ при ANCA-ассоциированных васкулитах как альтернативную терапию у пациентов, рефрактерных к лечению, или у тех, кому стандартная терапия противопоказана, например, при наличии тяжелых инфекций, у тяжелобольных или во время беременности. Таким образом,

ИГ может быть важной и безопасной «мост-терапией» при тяжелом активном васкулите с наличием выраженной иммуносупрессии.

Резюме показаний к применению ИГ при «серых» индикаторах можно найти в таблице 4.

## «Черный» приоритет применения ИГ

В Великобритании NDMP не одобряет использование ИГ для лечения ревматоидного артрита и синдрома хронической усталости. Это связано с тем, что имеются достаточно эффективные методы лечения этих состояний, тогда как эффект ИГ не доказан. В случае ревматоидного артрита влияние ИГ на продукцию цитокинов противоречиво, а доказательства улучшения течения болезни основаны на неофициальных сообщениях. Аналогичным образом в 1990-е годы поначалу наблюдался определенный интерес к использованию ИГ в лечении синдрома хронической усталости, однако в 1997 году в хорошо спланированном двойном слепом рандомизированном исследовании у 99 пациентов не было установлено отчетливых преимуществ ИГ над плацебо (1% раствором альбумина).

## Выводы

- Внутривенная иммуноterapia с применением концентрированных ИГ крови – перспективный метод лечения аутоиммунных заболеваний, которому, к сожалению, сегодня уделяется незаслуженно мало внимания. В то же время он может быть эффективным инструментом в арсенале современного ревматолога.

- Препараты ИГ высокоэффективны в лечении болезни Кавасаки, идиопатической тромбоцитопении, катастрофического АФС с высоким уровнем доказательств эффективности использования ИГ в качестве препаратов второй линии при дерматомиозите/полимиозите и «мост-терапии» при ANCA-ассоциированных васкулитах.

- Внутривенная иммуноterapia эффективна в некоторых подгруппах пациентов с СКВ, особенно во время обострения болезни.

- Общий профиль безопасности ИГ очень хороший, и в литературе описаны лишь незначительные трансфузионные реакции. Тем не менее в ревматологической практике следует учитывать возможность повышенного риска развития тромбоэмболий, который составляет менее 2% при применении ИГ в высоких дозах. Эффективным методом профилактики тромбоэмболических осложнений является медленная инфузия ИГ с наименьшей доступной концентрацией.

- Учитывая особую важность хорошей переносимости внутривенных ИГ, стоит отметить наличие в Украине высокоочищенного поливалентного IgG-содержащего ИГ для внутривенного введения (препарат Октагам компании Octapharma, Швейцария). Хорошая переносимость препарата Октагам была доказана в ходе 11-летнего проспективного наблюдательного исследования.

- Кроме того, для препарата Октагам характерны высокая максимально допустимая скорость введения (0,08 мл/кг/мин), высокий уровень вирусной безопасности и удобные условия хранения (от +2 до +25 °С).

- Существует очевидная необходимость в дальнейшем изучении эффектов внутривенной иммунотерапии при различных ревматических заболеваниях.

Список литературы находится в редакции.

Таблица 4. Рекомендации по применению ИГ при «серых» индикаторах

Заболевание	Показания и дозы	Класс и уровень доказательств
Обострение СКВ	Лечение рефрактерных случаев, когда другие методы лечения не эффективны (400 мг/кг/5 дней)  Острые тяжелые «вспышки» СКВ, особенно при лихорадке, боли и усталости. Критические больные, не переносящие иммуносупрессию (400 мг/кг/5 дней)	III/C
Катастрофический АФС	У ИГ нет дополнительных преимуществ по сравнению с комбинацией плазмафереза, глюкокортикоидов и антикоагулянтов, за исключением случаев с тяжелой тромбоцитопенией	III/B
Церебральный инфаркт	Нет убедительных свидетельств эффективности ИГ при церебральном инфаркте	IV/C
Системный ювенильный идиопатический артрит	Нет убедительных свидетельств эффективности инициальной терапии ИГ в комбинации с новыми биологическими препаратами	IVb/C
ANCA-ассоциированные васкулиты	ИГ можно рассматривать как альтернативную терапию у пациентов с рефрактерной болезнью или у пациентов, которым противопоказана обычная терапия (500 мг/кг/4 дня в мес). Например, при инфекциях, у тяжелобольных или во время беременности	IIa/B
Волчаночный нефрит	ИГ могут играть роль поддерживающей терапии после индукции (400 мг/кг/мес), хотя необходимы дополнительные исследования с более длительными периодами наблюдения	Ib/A
СКВ во время беременности	Во время беременности ИГ (500 мг/кг/21 день до 33-й недели гестации) можно использовать для уменьшения дозы глюкокортикоидов, особенно у женщин при рецидивирующем срыве беременности	Ib/A