

УДК 616.832-004.2

DOI:

Мальцев Д.В.¹, Евтушенко С.К.²¹Институт экспериментальной и клинической медицины Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина²Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Внутривенная иммуноглобулинотерапия при рассеянном склерозе

Резюме. Несмотря на многообещающие данные фундаментальных исследований, доказательная база клинического применения в/в иммуноглобулина (ВИГ) при рассеянном склерозе (РС) все еще остается достаточно зыбкой и неопределенной. Основываясь на результатах исследований, проведенных до 2008 года, в/в иммуноглобулин рекомендовался экспертами EFNS как лечение второй или даже третьей линии при рецидивирующе-ремиттирующем РС, если другие рекомендованные препараты не переносились или не давали необходимого клинического эффекта. Однако в последнее время расширились и утвердились представления об эффективности и безопасности в/в иммуноглобулина при РС. Результаты недавнего метаанализа рандомизированных контролируемых клинических исследований ($n = 537$), проведенного A. Olyaeetanesh с соавт., показали, что в/в иммуноглобулин достоверно увеличивает количество пациентов без рецидивов и количество случаев улучшения, а также уменьшает число случаев ухудшения клинического состояния пациента при РС по сравнению с плацебо. Эти данные должны укрепить позиции в/в иммуноглобулина как средства терапии второго ряда при рецидивирующе-ремиттирующем РС. Кроме того, при выборе иммунотерапии следует учитывать дополнительные данные, которые могут указать на потенциальные выгоды от применения иммуноглобулина, включая иммунный статус, в частности — наличие гуморального иммунодефицита, вовлечение в патологический процесс периферической нервной системы, наличие оппортунистических инфекций или аутоиммунных реакций как осложнений иммуносупрессивного лечения болезни и состояние беременности. Хотя ВИГ — не первая и не основная терапевтическая стратегия при РС, этот безопасный и эффективный иммуномодулирующий агент может быть незаменим у некоторых пациентов с РС, не отвечающих надлежащим образом на рекомендуемые лечебные вмешательства первой линии.

Ключевые слова: рассеянный склероз; иммунотерапия; в/в иммуноглобулин

Как известно, такие иммуномодулирующие агенты, как глатирамера ацетат и рекомбинантный бета-интерферон человека, являются первой линией терапии, модифицирующей течение рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза (РС) [2]. Тем не менее относительно целесообразности применения при этой болезни нормального в/в иммуноглобулина (ВИГ) человека, который часто используется в мировой клинической практике для лечения аутоиммунных заболеваний, все еще продолжают дискуссии в научных

кругах. В данной статье сконцентрировано внимание на доказательствах эффективности и безопасности в/в иммуноглобулинотерапии при РС у людей, основываясь на результатах как классических исследований, вошедших в хорошо известный анализ экспертов EFNS 2008 года, до сих пор являющийся авторитетным ориентиром для применения иммунотерапии в неврологии в странах Европейского союза [14], так и ряда новых клинических испытаний, данные которых опубликованы после выхода известных европейских рекомендаций.

На данный момент преобладают представления об аутоиммунной природе рассеянного склероза. Предполагается нарушение как механизмов центральной иммунной толерантности в тимусе, так и периферической толерантности в слизистых оболочках и регионарных лимфатических узлах, опосредованной активностью так называемых регуляторных Т-лимфоцитов (Т-рег), а в роли триггеров рассматривается ряд оппортунистических вирусных агентов, включая герпесвирусы, и некоторые бактерии, в том числе микоплазма пневмония. Эти микроорганизмы могут провоцировать развитие аутоиммунной реакции при помощи механизма молекулярной мимикрии, однако реализоваться тот может преимущественно в условиях иммуносупрессии, при которой нарушен контроль над оппортунистическим агентом и несостоятельны иммунные реакции по поддержанию толерантности к антигенам собственного организма [12].

Среди целого ряда известных иммунных механизмов при этой болезни основными считают три пути аутоагрессии [2]. Во-первых, речь идет о гуморальной иммунной реакции, связанной с продукцией аутоантител к основному белку миелина, опосредующей первые рецидивы болезни [7]. Эта реакция опосредована Т-хелперами 2-го типа (Th2), сопровождается продукцией интерлейкина-4 и приводит к повреждению оболочек и осевых цилиндров аксонов путем комплемент-опосредованного лизиса или антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, в которой эффекторными клетками выступают моноциты/макрофаги и естественные киллеры [12]. Во-вторых, реализуется клеточная иммунная реакция, набирающая обороты по мере прогрессирования болезни. Она опосредована Т-хелперами 1-го типа (Th1), продукцией интерлейкина-2 и гамма-интерферона и связана с формированием миелин- и нейрон-специфических CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, уничтожающих мишени путем индукции иммунного апоптоза или некроза [24]. В последнее время большое внимание уделяют третьему механизму аутоиммунитета при РС, ассоциированному с активностью так называемых Т-хелперов 17 (Th17), продукцией интерлейкина-17 и накоплением в нервной ткани нейтрофилов, сенсibilизированных к мозговым антигенам [6] (рис. 1).

Поначалу аутореактивные клетки располагаются в периферических иммунных органах, и для индукции рецидива необходимо преодоление аутоантителами и миелин-специфическими лимфоцитами гематоэнцефалического барьера. Эта особенность опосредует рецидивирующее течение болезни на ранней стадии у многих пациентов. В дальнейшем происходит формирование лимфоидных фолликулов (третичных иммунных органов) интракратально в мозговых оболочках, что нивелирует защитную функцию гематоэнцефалического барьера и способствует прогрессирующему течению РС.

Эффективность ВИГ при РС связывают со способностью молекул поликлонального IgG-содержащего препарата подавлять аутоиммунную реакцию к мозго-

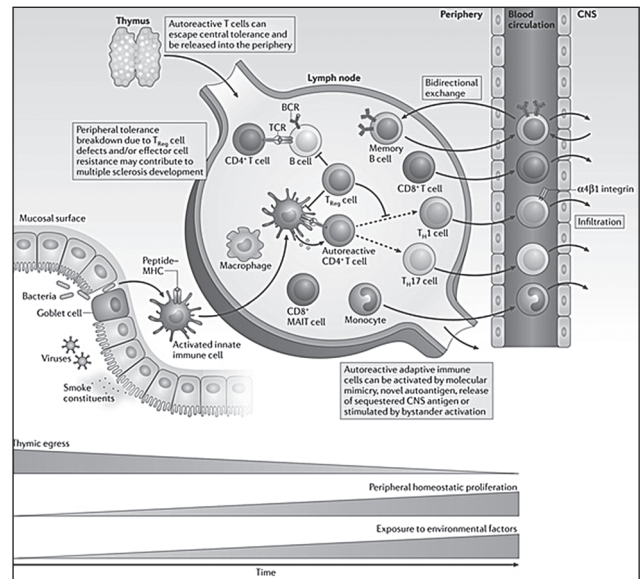


Рисунок 1. Схема патогенеза РС (по Calliope A. Dendrou с соавт.) (объяснение в тексте)

вым антигенам, лежащую в основе патогенеза болезни. Можно выделить экстра- и интрацеребральные иммуномодулирующие эффекты в/в иммуноглобулина. Экстрацеребральные воздействия реализуются в селезенке, лимфатических узлах, лимфе и крови и важны в период ремиссии при ремиттирующе-рецидивирующем течении РС. Как показали S.H. Jorgensen с соавт., в/в иммуноглобулин проникает через гематоэнцефалический барьер при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите и локализуется в очагах воспаления [27]. Благодаря проникновению в ЦНС ВИГ может быть полезен в период обострения болезни и при прогрессирующем течении РС, когда продукция аутоантител и аутореактивных лимфоцитов осуществляется интракратально.

Известно, что экзогенные антидиотипические молекулы IgG могут нейтрализовать аутоантитела к основному белку миелина в сыворотке крови, не допуская их дальнейшее проникновение в ЦНС и обрывая тем самым основной гуморальный механизм аутоиммунитета при РС. Кроме того, введенные IgG способны модулировать функцию В-лимфоцитов путем воздействия на их Fc-рецепторы, снижая активность аутореактивных В-клеток, продуцирующих антимозговые аутоантитела. Экзогенные молекулы IgG могут экранировать собой антигены триггеров и аутоантигены, экспрессированные на клетках нервной ткани, защищая их от взаимодействия с повреждающими аутоантителами эндогенного происхождения [7]. Эти эффекты могут объяснить клиническую пользу от применения в/в иммуноглобулина при рецидивирующе-ремиттирующем РС, когда гуморальные реакции аутоиммунитета являются ведущими в патогенезе болезни.

Помимо воздействия на гуморальный компонент аутоиммунной реакции, ВИГ способен угнетать и клеточные механизмы аутоагрессии при РС. Так, A.D. Janke с соавт. показали, что иммуноглобулин может подавлять опосредованный Т-клетками киллинг нейронов.

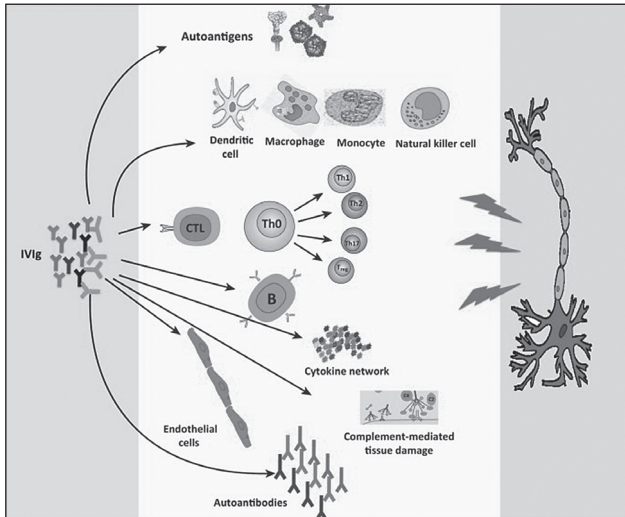


Рисунок 2. Предполагаемые механизмы иммуномодулирующего воздействия ВИГ при РС у людей (по Mathias Buttmann с соавт.) (объяснения в тексте)

Этот эффект связан с блокированием активационных молекул LFA-1 на поверхности Т-лимфоцитов и нарушением взаимодействия в системе Fas : FasL, запускающей иммунный апоптоз нервных клеток [26]. Такое воздействие может оказаться полезным при первично- и вторично-прогрессирующих формах РС, когда на первый план в патогенезе выходят клеточные механизмы самоповреждения.

Известно также модулирующее влияние ВИГ на клеточное звено врожденного иммунитета, связанное с сатурацией Fc-рецепторов макрофагов, нейтрофилов и естественных киллеров и выведением этих клеток из реакций антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Это так называемое перевооружение фагоцитов, когда с Fc-рецепторами последних связываются не аутоагрессивные антитела, являющиеся продуктом аутоиммунной реакции, а нормальные иммуноглобулины здоровых доноров.

Несмотря на многообещающие данные фундаментальных исследований, доказательная база клинического применения в/в иммуноглобулина при РС все еще остается достаточно зыбкой и неопределенной.

До 2008 года было проведено лишь четыре рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследования, результаты которых показали благоприятное воздействие ВИГ на активность болезни при ремиттирующем РС у людей [16, 29, 41]. Все эти исследования были оценены II классом доказательности из-за ограничений в методологии или размере выборки. Применение ВИГ в низкой дозе 0,15–0,2 г/кг каждые 4 недели в течение 2 лет привело к явной редукции рецидивов в двух плацебо-контролируемых исследованиях: на 59 % — в исследовании Fazekas с соавт. [16] и 63 % — в исследовании Achion с соавт. В самом большом 2-летнем исследовании с участием 150 пациентов ВИГ оказал достоверное благоприятное воздействие на показатели EDSS по сравнению с плацебо

($P = 0,008$) [56]. Небольшое исследование двух различных доз ВИГ, 0,2 или 0,4 г/кг каждые 4 недели, показало редукцию рецидивов по сравнению с плацебо, но отсутствие отличий в клинических исходах между двумя дозами препарата [29]. Пересекающееся исследование с участием пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС продемонстрировало благоприятное воздействие ВИГ в высокой дозе 2,0 г/кг каждые 4 недели по отношению к профилактике новых накапливающих гадолиний поражений на МР-томограммах по сравнению с плацебо [41].

Метаанализ четырех рандомизированных клинических исследований показал достоверное сокращение ежегодного уровня рецидивов (величина эффекта, разделенная на 0,5; $P = 0,00003$) и торможение прогрессирования болезни (величина эффекта, разделенная на 0,25; $P = 0,04$) (признак класса I) [39].

На основе этих исследований ВИГ рекомендовался экспертами EFNS как лечение второй или даже третьей линии при рецидивирующе-ремиттирующем РС, если другие рекомендованные препараты не переносились или не давали необходимого клинического эффекта [14]. Препарат не мог быть включен в перечень методов лечения первой линии из-за ограниченной клинической эффективности и отсутствия установленной оптимальной дозы.

Испытание по профилактике рецидивов РС при помощи ВИГ (PRIVIG) привело к переоценке эффектов препарата в дозе 0,2 и 0,4 г/кг ежемесячно. Эффект на количество пациентов без рецидивов и активности на МР-томограммах в плацебо-контролируемом исследовании, охватывающем 127 больных с рецидивирующе-ремиттирующим РС, не был подтвержден [17]. Таким образом, это исследование не поддержало более ранние наблюдения, свидетельствующие о благоприятном воздействии ВИГ при РС.

В исследовании, охватывающем 91 пациента с клинически изолированным синдромом, ВИГ значительно снизил риск трансформации в определенную клиническую форму РС ($P = 0,03$) и уменьшил частоту новых поражений на T2-взвешенных МР-снимках по сравнению с плацебо (признак класса II) [4].

При вторично-прогрессирующей форме РС в большом плацебо-контролируемом исследовании с участием 318 пациентов ВИГ в дозе 1 г/кг ежемесячно не показал благоприятного воздействия на частоту рецидивов, показатели EDSS и объем поражений на T2-взвешенных снимках (признак класса I). Единственным благоприятным воздействием было уменьшение выраженности атрофии мозга [23]. Другое плацебо-контролируемое исследование ВИГ в дозе 0,4 г/кг ежемесячно- в течение 2 лет с участием 231 пациента с первично ($n = 34$) или вторично-прогрессирующим ($n = 197$) РС показало пограничную достоверную задержку нарастания симптомов по EDSS ($P = 0,04$), хотя эффект наблюдался только у пациентов с первично-прогрессирующим РС (признак класса II) [36].

Малые исследования с историческими контрольными группами позволили предположить, что ВИГ

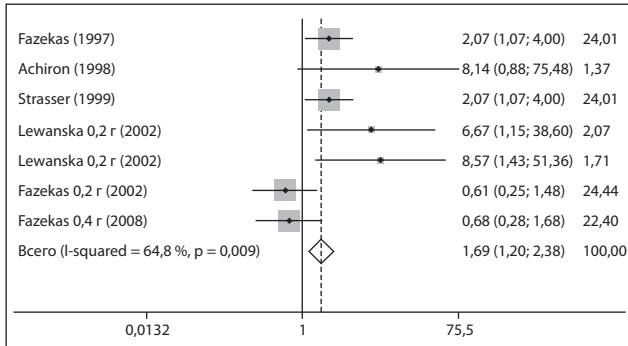


Рисунок 3. Увеличение количества пациентов с РС без рецидивов болезни под влиянием ВИГ по сравнению с плацебо (по данным метаанализа A. Olyaeemanesh с соавт.)

может снизить частоту рецидивов РС после рождения ребенка (признак класса IV) [5, 19, 20]. Два исследования, охватывающие 76 и 19 пациентов с обострениями, показали, что ВИГ не приводил к положительному эффекту в восстановлении после рецидивов при назначении в качестве дополнения к в/в метилпреднизолону (признак класса II) [40, 46]. Хронический дефицит остроты зрения или постоянная мышечная слабость не были мишенью воздействия ВИГ (признак класса I) [31, 32, 43].

Однако в последнее время расширились и утвердились представления об эффективности и безопасности в/в иммуноглобулина при РС. Результаты недавнего метаанализа рандомизированных контролируемых клинических исследований ($n = 537$), проведенного A. Olyaeemanesh с соавт., показали, что в/в иммуноглобулин достоверно увеличивает число пациентов без рецидивов (OR = 1,693; 95% CI 1,205–2,380) и количество случаев клинического улучшения (OR = 2,977; 95% CI 1,769–5,010; $p = 0,0001$), а также уменьшает число случаев ухудшения (OR = 0,522; 95% CI 0,330–0,827; $p = 0,006$) при РС по сравнению с плацебо (рис. 3). Помимо этого, достигается уменьшение количества обострений болезни (SMD = $-0,218$; 95% CI 0,412... $-0,024$; $p = 0,028$). Однако не получено положительной динамики по балльной оценке согласно шкале EDSS. Согласно результатам данного метаанализа, в/в иммуноглобулин рекомендуется как средство терапии второго ряда или адъювантного лечения при рецидивирующе-ремиттирующем РС. Отмечены отдельно также такие положительные особенности иммунотерапии, как клиническая безопасность и редкие введения через большие интервалы времени [35].

В соответствии с результатами указанного метаанализа данные последнего систематического обзора, подготовленного A. Zare-Shahabadi с соавт., указывают на потенциальное положительное влияние в/в иммуноглобулина на замедление утраты объема головного мозга по данным МРТ у пациентов с РС [47].

Проведен ряд новых небольших клинических испытаний в/в иммуноглобулинотерапии при РС. Так, результаты обсервационного клинического исследования M. Stangel с соавт. показывают эффективность в/в

иммуноглобулинотерапии при рецидивирующе-ремиттирующем РС у людей [42]. Представляют интерес данные исследования T. Berger с соавт. по функциональной геномике при РС, посвященного поиску иммунологических параметров, позволяющих заранее отделить отвечающих от не отвечающих на ВИГ среди пациентов с РС [9].

В ретроспективном исследовании U. Katz с соавт. проведен анализ 9281 инфузии препарата и показана безопасность кратко- и долгосрочной терапии в/в иммуноглобулином при РС, от 3-месячного до 10-летнего периода лечения. Иммуноглобулин назначался в высокой инициальной насыщающей дозе 2 г/кг/мес (по 400 мг/кг 5 последовательных дней) и низкой поддерживающей дозе 400 мг/кг каждые 6 недель [28].

Эффективность курсового введения внутривенного иммуноглобулина при первично-прогрессирующем рассеянном склерозе у детей представлена в ряде работ С.К. Евтушенко [1, 3].

Утвердились представления об эффективности в/в иммуноглобулинотерапии при прогрессирующем РС, которые ранее представлялись сомнительными. Более того, показано, что в/в иммуноглобулинотерапия не только снижает частоту и тяжесть рецидивов РС в ранней фазе болезни, но и предотвращает трансформацию рецидивирующего течения РС в прогрессирующее. Так, результаты плацебо-контролируемого исследования H. Tedholm с соавт. показывают, что раннее назначение ВИГ снижает риск обездвиженности пациента в будущем и отсрочивает момент развития прогностически неблагоприятного вторично-прогрессирующего течения РС [44].

Считается, что в/в иммуноглобулин неэффективен при лечении обострения РС. Результаты небольшого сравнительного клинического исследования I. Elovaara с соавт. показывают, что ВИГ в высокой дозе (2 г/кг, по 400 мг/кг 5 последовательных дней) не уступает по эффективности в/в метилпреднизолону в дозе 1000 мг/сутки 3 дня подряд при обострении болезни. Авторы утверждают, что иммунотерапия может быть использована при обострении РС у отдельных пациентов, у которых имеются противопоказания к стероидам и плазмаферезу [15].

Результаты проспективного контролируемого клинического исследования с участием 124 беременных, проведенного K. Hellwig с соавт., показали снижение частоты и тяжести рецидивов РС в послеродовом периоде при переводе пациентки на ВИГ сразу после рождения ребенка [21]. Тем не менее данные испытания Y.D. Fragoso с соавт. не подтвердили профилактический эффект иммунотерапии в подобных случаях [18]. Однако результаты последнего ретроспективного клинического исследования E. Brandt-Wouters с соавт. вновь указали на очевидную пользу от применения в/в иммуноглобулина для профилактики обострений РС в послеродовом периоде [10].

A. Cortese с соавт. в специально подготовленном обзоре указывают на недостаточную эффективность конвенционной терапии в случаях комбинированной

центральной и периферической демиелинизации [13]. Результаты недавнего клинического исследования К.Р. Sharma с соавт. указывают, что в случае развития признаков хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии у пациента с РС очаги как периферической, так и центральной демиелинизации одинаково высокочувствительны к ВИГ [39].

Как известно, РС может быть проявлением первичного иммунодефицита, включая общий вариабельный иммунодефицит [37] и селективные дефициты иммуноглобулинов классов А [25] и Е. В таких случаях возникают дополнительные показания к назначению в/в иммуноглобулина, так как иммунотерапия используется в качестве базисного лечения гуморальных иммунодефицитных болезней человека.

Д. Краус с соавт. сообщили о высокой эффективности в/в иммуноглобулина у 11-летней девочки с синдромом Шильдера [29]. Тем не менее в очередной раз доложили о неудаче иммунотерапии при прогностически неблагоприятном марбургском варианте РС [32]. Хотя рекомендации EFNS 2008 года не поддерживают применение ВИГ при оптическом неврите [14], результаты небольшого контролируемого клинического исследования А. Tselis с соавт. показали очевидную пользу от применения иммунотерапии при резистентном к стероидам аутоиммунном поражении зрительного нерва [45].

Как известно, иммуносупрессивные препараты, используемые для лечения РС, могут приводить к развитию тяжелых оппортунистических инфекций и аутоиммунных осложнений, а ВИГ, обладая известной противомикробной и иммуномодулирующей активностью, может иметь определенные преимущества в таких случаях. Так, Z. Calic с соавт. сообщили об эффективности применения ВИГ для лечения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и синдрома иммунной реконституции у пациента, принимавшего ранее натализумаб и переведенного на терапию финголимодом [11]. М. Obermann с соавт. с успехом применили ВИГ для лечения аутоиммунной тромбоцитопении и аутоиммунного тиреоидита, развившихся вследствие использования алемтузумаба для лечения РС [34].

Иммуноглобулинотерапия все еще остается обнадеживающей перспективой эффективного и безопасного рутинного лечения РС у людей, однако недостаточность текущей доказательной базы существенно ограничивает применение иммуноглобулина в современной клинической практике неврологов. Проблемы, связанные с имеющимися исследованиями в области иммунотерапии РС, хорошо охарактеризованы в обзоре J. Ваугу с соавт., в котором речь идет от малом количестве участников проведенных испытаний, гетерогенности включенных пациентов, недостаточной стандартизации используемых доз и режимов введения препаратов, длительности терапии и рамок лечебного окна [8]. Действительно, экстрацеребральные иммуномодулирующие эффекты ВИГ, достаточные при рецидивирующе-ремиттирующем течении болезни, могут быть реализованы при назначении низких или

средних доз препарата (200–600 мг/кг/мес), однако достижение интрацеребральной иммуномодуляции, необходимой при обострении и прогрессирующем течении РС, невозможно без применения высоких доз ВИГ (1–2 г/кг/мес). Нельзя не согласиться с замечаниями О.Р. Hommes с соавт. о том, что использование альбумина в качестве плацебо в некоторых исследованиях по изучению иммунотерапии при РС могло ошибочно снизить результаты оценки эффективности ВИГ из-за перекрещивающихся лечебных эффектов обоих препаратов [22]. Без сомнения, необходимо проведение дальнейших клинических исследований в этом направлении с исправлением существующих недостатков. Обнадеживающими представляются результаты последнего метаанализа А. Оуаеманеш с соавт., которые должны укрепить позиции ВИГ как средства терапии второго ряда при рецидивирующе-ремиттирующем РС. Кроме того, при выборе иммунотерапии следует учитывать дополнительные данные, которые могут указывать на потенциальные выгоды от применения иммуноглобулина, включая иммунный статус, в частности — наличие гуморального иммунодефицита, вовлечение в патологический процесс периферической нервной системы, наличие оппортунистических инфекций или аутоиммунных реакций как осложнений иммуносупрессивного лечения болезни и состояние беременности. Хотя ВИГ — не первая и не основная терапевтическая стратегия при РС, этот безопасный и эффективный иммуномодулирующий агент может быть незаменим у некоторых пациентов с РС, не отвечающих надлежащим образом на рекомендуемые лечебные вмешательства первой линии.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Евтушенко С.К. Рассеянный склероз у детей: 25-летний опыт диагностики и лечения // *Международный неврологический журнал*. — 2006. — № 3(7). — С. 29-37.
2. Мальцев Д.В. Нерешенные проблемы и перспективы исследований рассеянного склероза: вирусологические, иммунологические и терапевтические аспекты // *Врачебное дело*. — 2014. — № 5–6. — С. 3-19.
3. Евтушенко С.К., Москаленко М.А. Рассеянный склероз у детей (клиника, диагностика, лечение): Руководство для врачей. — К., 2009. — 254 с.
4. Achiron A., Kishner I., Sarova-Pinhas I. et al. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Archives of Neurology*. — 2004. — Vol. 61. — P. 1515-1420.
5. Achiron A., Rotstein Z., Noy S. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in the prevention of childbirth-associated acute exacerbations in multiple sclerosis: a pilot study // *Journal of Neurology*. — 1996. — Vol. 243. — P. 25-28.
6. Alvarenga-Filho H., Salles M., Hygino J. et al. Fatigue favors in vitro Th1 and Th17-like cell expansion and reduces corticoid sensitivity in MS patients // *J. Neuroimmunol.* — 2016. — pii: S0165-5728(16)30393-9.

7. Antel J., Bar-Or A. Roles of immunoglobulins and B cells in multiple sclerosis: from pathogenesis to treatment // *J. Neuroimmunol.* — 2006. — Vol. 180(1–2). — P. 3–8.
8. Bayry J., Hartung H.P., Kaveri S.V. IVIg for relapsing-remitting multiple sclerosis: promises and uncertainties // *Trends Pharmacol Sci.* — 2015. — Vol. 36(7). — P. 419–421.
9. Berger T., Jacobi C., Haas J. et al. Predicting therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIg) in individual patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) by functional genomics // *J. Neuroimmunol.* — 2014. — Vol. 277(1–2). — P. 145–152.
10. Brandt-Wouters E., Gerlach O.H., Hupperts R.M. The effect of postpartum intravenous immunoglobulins on the relapse rate among patients with multiple sclerosis // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2016. — Vol. 134(2). — P. 194–196.
11. Calic Z., Cappelen-Smith C., Hodgkinson S.J. et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab // *J. Clin. Neurosci.* — 2015. — Vol. 22(3). — P. 598–600.
12. Cirone M., Cuomo L., Zompetta C., Ruggieri S., Frati L., Faggioni A., Ragona G. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: a study of T cell cross-reactivity to viral and myelin basic protein antigens // *J. Med. Virol.* — 2002. — Vol. 68(2). — P. 268–272.
13. Cortese A., Franciotta D., Alfonsi E. et al. Combined central and peripheral demyelination: Clinical features, diagnostic findings, and treatment // *J. Neurol. Sci.* — 2016. — Vol. 363. — P. 182–187.
14. 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.
15. Elovaara I., Kuusisto H., Wu X. et al. Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse // *Clin. Neuropharmacol.* — 2011. — Vol. 34(2). — P. 84–89.
16. Fazekas F., Deisenhammer F., Strasser Fuchs S. et al. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 589–593.
17. Fazekas F., Strasser-Fuchs S., Hommes O.R. Intravenous immunoglobulin in MS: promise or failure? // *Journal of the Neurological Sciences.* — 2007. — Vol. 259. — P. 61–66.
18. Fragoso Y.D., Adoni T., Alves-Leon S.V. et al. Postpartum Treatment With Immunoglobulin Does Not Prevent Relapses of Multiple Sclerosis in the Mother // *Health Care Women Int.* — 2015. — Vol. 36(10). — P. 1072–1080.
19. Haas J. High dose IVIG in the post partum period for prevention of exacerbations in MS // *Multiple Sclerosis.* — 2000. — Vol. 6(2). — P. 18–20.
20. Haas J., Hommes O.R. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis.* — 2007. — Vol. 13. — P. 900–908.
21. Hellwig K., Beste C., Schimrigk S., Chan A. Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* — 2009. — Vol. 2(1). — P. 7–11.
22. Hommes O.R., Haas J., Soelberg-Sorenson P., Friedrichs M. IVIG trials in MS. Is albumin a placebo? // *J. Neurol.* — 2009. — Vol. 256(2). — P. 268–270.
23. Hommes O.R., Sorensen P.S., Fazekas F. et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2004. — Vol. 364. — P. 1149–1156.
24. Hong J., Zang Y.C., Li S., et al. Ex vivo detection of myelin basic protein-reactive T cells in multiple sclerosis and controls using specific TCR oligonucleotide probes // *Eur. J. Immunol.* — 2004. — Vol. 34(3). — P. 870–881.
25. Iwasaki Y., Kinoshita M., Uchida A. A case of multiple sclerosis demonstrating ossification of anterior, posterior longitudinal ligament, thickening of the skull, and selective IgA deficiency // *Rinsho Shinkeigaku.* — 1987. — Vol. 27(9). — P. 1122–1126.
26. Janke A.D., Giuliani F., Yong V.W. IV Ig attenuates T cell-mediated killing of human neurons // *J Neuroimmunol.* — 2006. — Vol. 177(1–2). — P. 181–188.
27. Jorgensen S.H., Storm N., Jensen P.E. et al. IVIG enters the central nervous system during treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis and is localised to inflammatory lesions // *Exp. Brain. Res.* — 2007. — Vol. 178(4). — P. 462–469.
28. Katz U., Kishner I., Magalashvili D. et al. Long term safety of IVIg therapy in multiple sclerosis: 10 years experience // *Autoimmunity.* — 2006. — Vol. 39(6). — P. 513–517.
29. Kraus D., Konen O., Straussberg R. Schilder's disease: non-invasive diagnosis and successful treatment with human immunoglobulins // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* — 2012. — Vol. 16(2). — P. 206–208.
30. Lewanska M., Zajdal M. S., Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: Clinical and MRI assessment // *European Journal of Neurological.* — 2002. — Vol. 9. — P. 565–572.
31. Noseworthy J.H., O'Brien P.C., Petterson T.M. et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis // *Neurology.* — 2001. — Vol. 56. — P. 1514–1522.
32. Noseworthy J.H., O'Brien P.C., Weinshenker B.G. et al. IV immunoglobulin does not reverse established weakness in MS // *Neurology.* — 2000. — Vol. 55. — P. 1135–1143.
33. Nozaki K., Abou-Fayssal N. High dose cyclophosphamide treatment in Marburg variant multiple sclerosis. A case report // *J. Neurol. Sci.* — 2010. — Vol. 296(1–2). — P. 121–123.
34. Obermann M., Ruck T., Pfeuffer S. et al. Simultaneous early-onset immune thrombocytopenia and autoimmune thyroid disease following alemtuzumab treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Mult. Scler.* — 2016. — Vol. 22(9). — P. 1235–1241.
35. Olyaeemanesh A., Rahmani M., Goudarzi R., Rahimdel A. Safety and effectiveness assessment of intravenous immunoglobulin in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis // *Med. J. Islam. Repub. Iran.* — 2016. — Vol. 30. — P. 336.
36. Pohlau D., Przuntek H., Sailer M. et al. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study // *Multiple Sclerosis.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1107–1117.
37. Resnick E.S., Moshier E.L., Godbold J.H., Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades // *Blood.* — 2012. — Vol. 119(7). — P. 1650–1657.
38. Sharma K.R., Saadia D., Facca A.G. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with multiple sclerosis // *J. Clin. Neuromuscul Dis.* — 2008. — Vol. 9(4). — P. 385–396.

39. Sorensen P.S., Fazekas F., Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis // *European Journal of Neurology*. — 2002. — Vol. 9. — P. 557-563.

40. Sorensen P.S., Haas J., Sellebjerg F. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS // *Neurology*. — 2004. — Vol. 63. — P. 2028-2033.

41. Sorensen P.S., Wanscher B., Jensen C.V. et al. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis // *Neurology*. — 1998. — Vol. 50. — P. 1273-1281.

42. Stangel M., Baumann U., Borte M. et al. Treatment of neurological autoimmune diseases with immunoglobulins: first insights from the prospective SIGNS registry // *J. Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 33(1). — P. 567-71.

43. Stangel M., Boegner F., Klatt C.H. et al. Placebo controlled pilot trial to study the remyelinating potential of intravenous immunoglobulins in multiple sclerosis // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. — 2000. — Vol. 68. — P. 89-92.

44. Tedeholm H., Skoog B., Hillert J. et al. Early immunotherapy in MS reduces the risk of later disability. The secondary progressive course is delayed, according to a study with virtual placebo // *Lakartidningen*. — 2007. — Vol. 104(22). — P. 1684-1688.

45. Tselis A., Perumal J., Caon C. et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin // *Eur. J. Neurol.* — 2008. — Vol. 15(11). — P. 1163-1167.

46. Visser L.H., Beekman R., Tijssen C.C. et al. 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 // *Multiple Sclerosis*. — 2004. — Vol. 10. — P. 89-91.

47. Zare-Shahabadi A., Rashidian A., Sahraian M.A., Rezaei N. Potential role of immunoglobulin replacement therapy on MRI measures in multiple sclerosis: a systematic review // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 11(12). — P. 1291-1285.

Получено 20.03.2017 ■

Мальцев Д.В.¹, Євтушенко С.К.²

¹Інститут експериментальної і клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Внутрішньовенна імуноглобулінотерапія при розсіяному склерозі

Резюме. Незважаючи на багатообіцяючі дані фундаментальних досліджень, доказова база клінічного застосування в/в імуноглобуліну (ВІГ) при розсіяному склерозі (РС) все ще залишається досить хиткою і невизначеною. Ґрунтуючись на результатах досліджень, проведених до 2008 року, в/в імуноглобулін рекомендувався експертами EFNS як лікування другої або навіть третьої лінії при рецидивуючо-ремітуючому РС, якщо інші рекомендовані препарати не переносилися або не давали необхідного клінічного ефекту. Проте останнім часом розширилися і утвердилися уявлення щодо ефективності і безпеки в/в імуноглобуліну при РС. Результати недавнього метааналізу рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (n = 537), проведеного А. Олуаеєманеш з співавт., показали, що в/в імуноглобулін вірогідно збільшує кількість пацієнтів без рецидивів і кількість випадків поліпшення, а також зменшує число випадків погіршення клінічного

стану пацієнта при РС порівняно з плацебо. Ці дані повинні зміцнити позиції в/в імуноглобуліну як засобу терапії другого ряду рецидивуючо-ремітуючого РС. Крім того, при виборі імунотерапії слід враховувати додаткові дані, що можуть вказати на потенційні вигоди від застосування імуноглобуліну, включаючи імунний статус, зокрема наявність гуморального імунодефіциту, втягнення в патологічний процес периферичної нервової системи, наявність опортуністичних інфекцій або аутоімунних реакцій як ускладнень імуносупресивного лікування хвороби і стан вагітності. Хоча ВІГ — не перша і не основна терапевтична стратегія при РС, цей безпечний і ефективний імуномодулюючий агент може бути незамінним у деяких пацієнтів з РС, що не відповідають належним чином на рекомендовані лікувальні втручання першої лінії.

Ключові слова: розсіяний склероз; імунотерапія; в/в імуноглобулін

Maltsev D.V.¹, Yevtushenko S.K.²

¹Institute of Experimental and Clinical Medicine of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kharkiv State Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Intravenous immunoglobulin therapy in multiple sclerosis

Abstract. Despite the promising findings of fundamental researches, evidence base of clinical application of i/v immunoglobulin (IVIG) in multiple sclerosis (MS) is still quite shaky and uncertain. Based on the results of studies conducted before 2008, EFNS experts recommended IVIG as the treatment of the second or even third line in patients with relapsing-remitting MS, if the other recommended drugs are not tolerated or did not give the desired clinical effect. However, concept of effectiveness and safety of i/v immunoglobulin in MS recently expanded and entrenched. A recent meta-analysis of randomized controlled trials (n = 537), provided by Olyaeemanesh A. et al., have shown that IVIG use significantly increases the number of patients without relapses and number of improvements, and reduces the incidence of deterioration of the clinical status in MS patients compared to placebo.

These findings should confirm the IVIG position as a second line strategy in relapsing-remitting MS. When selecting immunotherapy, you should take into account the additional information, which may indicate potential benefits of an immunoglobulin, including immune status, in particular, the presence of humoral immunodeficiency, peripheral nervous system involvement in the pathological process, the presence of opportunistic infections or autoimmune reactions as a complication of immunosuppressive treatment and pregnancy status. Although IVIG is not the first and not the main therapeutic strategy in MS, this safe and effective immunomodulatory agent can be indispensable in some patients with MS, who do not meet in a proper way the recommended first line therapeutic interventions.

Keywords: multiple sclerosis; immunotherapy; i/v immunoglobulin