

УДК 616.373+616-08+616.832-004.2



НЕГРИЧ Т.І.<sup>1</sup>

ОРИНЧАК Л.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Івано-Франківська обласна клінічна лікарня, Івано-Франківський національний медичний університет

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ В ТЕРАПІЇ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

**Резюме. Мета дослідження:** визначити ефективність застосування внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ) у хворих на розсіяний склероз (РС) як методу превентивної терапії. **Матеріали та методи.** У період із грудня 2012 до грудня 2013 р. обстежено та проліковано 12 хворих на РС із ремітуючо-рецидивуючим типом перебігу захворювання у стадії ремісії (жителі м. Івано-Франківська та Івано-Франківської області), із них 11 жінок та 1 чоловік із вірогідно підтвердженим діагнозом РС. Усім хворим призначали людський імуноглобулін нормальний рідкий для внутрішньовенного введення Біовен моно по 50,0 мл в/в краплинно 1 раз на день по 3 інфузії перший місяць, у наступні 5 місяців — по 50,0 мл в/в краплинно 1 раз на місяць. Проведено неврологічний огляд пацієнтів, перевірено бал за шкалою інвалідизації EDSS на початку та в кінці лікування. МРТ головного мозку із внутрішньовенним контрастуванням було проведено всім пацієнтам перед початком терапії та після її завершення. Група контролю в рамках цього дослідження не була передбачена. **Результати дослідження.** Після проведеного 6-місячного курсу лікування ВВІГ у дозі 50,0 мл 1 раз на місяць у хворих на РС відбулося вірогідне зниження середнього бала за шкалою інвалідизації EDSS. У вірогідно більшій кількості пацієнтів, які отримували лікування ВВІГ упродовж 6 місяців, спостерігали тривалу ремісію патологічного процесу. У групі хворих на РС без загострень РС за час лікування був вірогідно нижчий середній бал за EDSS після лікування порівняно з балом до початку терапії на відміну від пацієнтів, які мали рецидив РС. При МРТ-дослідженні у вірогідно найбільшого відсотка осіб не виявили МРТ-динаміки порівняно з кількістю пацієнтів, у яких зафіксували зменшення обсягу старих вогнищ. **Висновок.** Таким чином, ВВІГ можна вважати цінним методом альтернативного превентивного лікування ремітуючо-рецидивуючого РС. Довгострокове лікування ВВІГ сприяє тривалим ремісіям демієлінізуючого процесу, клінічній стабілізації стану хворих, а також зменшує прояви інвалідності в пацієнтів, хворих на РС, що проявляється зниженням бала за шкалою EDSS.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, лікування, внутрішньовенний імуноглобулін.

Адреса для листування з авторами:

Оринчак Л.Б.

76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

E-mail: lidiasened@gmail.com, ifnmu@ifnmu.edu.ua

© Негрич Т.І., Оринчак Л.Б., 2015

© «Міжнародний неврологічний журнал», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

## Вступ

Розсіяний склероз (РС) — найбільш поширене захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що є причиною стійкої інвалідизації осіб молодого працездатного віку [7, 8]. Дані численних клінічних досліджень доводять, що чим раніше розпочати адекватне лікування запальної та автоімунної складової патогенезу РС, тим рідшими й з більш м'яким перебігом будуть загострення цього захворювання [7]. В останні роки увагу дослідників привертає імуноглобулін для внутрішньовенного введення (ВВІГ) як засіб патогенетичного лікування РС. Спочатку ВВІГ застосовували як метод замісної терапії при лікуванні хворих із вродженими імунодефіцитами, що перебігають з ураженням гуморальної ланки імунної системи. У подальшому ВВІГ почали з успіхом використовувати в комплексній терапії системних та автоімунних захворювань [1]. У неврологічній практиці його призначають із метою лікування загострень і максимального подовження ремісій при ремітуючому типі перебігу РС (Гусев Е.І. та співавт., 1997; Лисяний М.І., 2003; Соколова Л.І., 2002) [5, 8].

ВВІГ — це поліспецифічні імуноглобуліни, переважно IgG (90–95 %) та невелика кількість IgA та IgM, виготовлені з плазми здорових донорів [1, 6]. Завдяки великій кількості донорів (від 3000 до 100 000) препарати ВВІГ мають широкий спектр антитіл, що синтезуються плазматичними клітинами людини в результаті активації адаптивного імунітету проти чужорідних антигенів, які часто зустрічаються, а також природніх автоантитіл. Крім імуноглобулінів, у їх складі містяться розчинні рецептори — CD4 та CD8, білки головного комплексу гістосумісності людини (HLA) і деякі цитокіни [3]. Період напіввиведення інфузійних ВВІГ — близько 3 тижнів. Багато позитивних ефектів ВВІГ може бути досягнуто при взаємодії ВВІГ із моноцитами та макрофагами [1].

Незважаючи на широке використання ВВІГ, дослідники ще не до кінця розшифрували всі механізми їх дії [3]. Основними шляхами терапевтичної дії ВВІГ при автоімунних захворюваннях є нейтралізація патологічних автоантитіл антиідіотиповими антитілами, що містяться в препараті, зниження продукції власних автоантитіл, пригнічення продукції прозапальних цитокінів моноцитами, стимуляція продукції протизапальних цитокінів моноцитами та макрофагами, зміна властивостей Fc-рецепторів фагоцитів і втручання в Fc-опосередкований фагоцитоз, інгібування зв'язування комплексу і запобігання утворенню мембраноатакуючих комплексів, транзиторна лімфопенія, зменшення рівня природних кілерів і пригнічення експресії LFA-1 на поверхні Т-лімфоцитів [1–4].

Використання ВВІГ як методу превентивного лікування РС довело його диференційовану ефективність з урахуванням типу та характеру перебігу захворювання, а також активності демієлінізуючого процесу. Показали, що ВВІГ у хворих на ремітуючо-рецидивуючий РС (PPPC) може знижувати частоту загострень, уповільнювати

прогресування захворювання [5, 6, 8, 10, 16, 24], зменшувати кількість підслених гадолінієм вогнищ при МРТ-дослідженні, затримувати розвиток атрофії мозку [11], а також сприяє тривалим повноцінним ремісіям і ліквідує незначні рецидиви, викликаючи частковий регрес неврологічної симптоматики [6]. Очевидно, що проведених досліджень щодо вивчення ефективності ВВІГ набагато менше за такі при тестуванні бета-інтерферону та глатирамеру ацетату, а оптимальна доза імуноглобулінів для лікування РС потребує детального вивчення [24].

Припустили, що ВВІГ може посилювати процеси ремієлінізації шляхом стимуляції проліферації олігодендроцитів, що прискорює синтез мієліну [6]. Провели дослідження на тваринах і виявили, що ВВІГ може сприяти ремієлінізації, хоча на людях не виявили клінічно значущого поліпшення [26].

Обстежили пацієнтів, хворих на РС, які отримували ВВІГ у дозі 0,2 мг/кг маси тіла щодня 4–5 разів, а потім 1 раз на місяць протягом року. Виявили, що у хворих на PPPC бал за шкалою EDSS знизився із 3,7 до 3,1. В осіб із помірними та повільними темпами прогресування патологічного процесу відзначили тривалу стабілізацію захворювання. Водночас у всіх обстежених пацієнтів зі швидкими темпами прогресування РС не спостерігали стабілізації стану, а отже, ефективність ВВІГ у цих випадках виявилася низкою [6].

Провели дослідження (Achiron A. et al., 2004), у якому 91 пацієнт одразу ж після встановлення діагнозу РС отримував ВВІГ одноразово кожні 6 тижнів протягом року. У результаті у всіх хворих було повільніше прогресування РС, а також у них зменшилися кількість та обсяг вогнищ у T2-режимі при МРТ-дослідженні порівняно із групою плацебо [10].

Однак інше подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження пацієнтів із PPPC, які отримували лікування ВВІГ (0,2 і 0,4 г/кг на місяць кожні 4 тижні протягом 48 тижнів), що включало МРТ-контроль, не показало позитивних результатів (Fazekas F., 2008) при добрій переносимості препарату [17].

У великому плацебо-контрольованому дослідженні обстежили хворих на РС (Pöhlau et al., 2007) із первинно- та вторинно-прогресуючим перебігом. Отримані результати показали, що лікування ВВІГ було ефективним при первинно-прогресуючому РС, чого не виявлено при вторинно-прогресуючому типі демієлінізуючого процесу [16].

У дослідженні ESIMS обстежили 318 пацієнтів із вторинно-прогресуючим РС. Хворі були випадковим чином розподілені на дві групи: перша група отримувала ВВІГ 1 г/кг на місяць, друга — плацебо протягом 27 місяців. Провели МРТ головного мозку через 12 і 24 місяці, але не виявили істотних відмінностей між досліджуваними групами [22]. Зробили висновок, що ВВІГ не уповільнює прогресування захворювання при вторинно-прогресуючому РС а отже, не може бути рекомендований для цієї групи пацієнтів [18, 22, 27].

У зарубіжній літературі існують дані щодо позитивного впливу препаратів даної групи на динаміку перебігу оптичного невриту при демієлінізуючих захворюваннях (Achuron A. et al., 1998; Fasekas F. et al., 1999; Mouthon L. et al., 1996). Проведені клінічні дослідження в Україні у 2007 р. довели, що використання імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в лікуванні оптичного невриту при ремітуючому типі РС сприяє відновленню зорових функцій у хворих у період загострення захворювання, стабілізує їх стан і запобігає повторним загостренням оптичного невриту до 2 років [5].

Протилежні результати отримали інші вчені (Roed H.G. et al., 2005), які не виявили позитивного впливу ВВІГ на зорові функції у хворих на РС на фоні лікування ВВІГ (0,4 г/кг маси тіла) протягом 4 тижнів після початку гострого невриту зорового нерва [23].

Не виявили суттєвого покращення в групі пацієнтів, які отримували ВВІГ як допоміжну терапію разом із метилпреднізолоном для лікування загострень (Sorensen P.S. et al., 2004; Visser L.H. et al., 2004) [19, 27].

Актуальним є дослідження можливості використання ВВІГ у вагітних жінок, оскільки загострення можуть ускладнити перебіг вагітності та післяпологовий період. ВВІГ є єдиним методом терапії для зниження частоти післяпологових рецидивів РС, також він може бути використаний під час вагітності, у період лактації та в дітей, тоді як імуномодуючі препарати протипоказані при вагітності і в період лактації. Особливо це актуальне для жінок, які хочуть годувати груддю, а також для пацієток із частими рецидивами та клінічним прогресуванням хвороби [2, 12, 14, 20]. Припустили, що ВВІГ можна використовувати з перших тижнів вагітності, але з точки зору доказової медицини він не може бути рекомендований [12].

Дослідили, що ВВІГ може запобігати післяпологовим рецидивам РС (Achiron 2004; Haas J., 2000; Stangel M., Gold R.) [13, 25, 27]. У жінок, хворих на РС, які отримували ВВІГ у післяпологовому періоді, зафіксовано зниження частоти рецидивів порівняно із хворими без такого лікування [13].

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні обстежили вагітних жінок, хворих на РС із ремітуючо-рецидивуючим типом ( $n = 173$ ), які отримували різні дози ВВІГ у післяпологовому періоді. І група отримала ВВІГ 150 мг/кг маси тіла в 1-й день, а потім плацебо — на 2-й і 3-й день. ІІ група отримала 450, 300 і 150 мг/кг маси тіла в 1, 2 і 3-й день відповідно. У подальшому обидві групи отримували препарат у дозі 150 мг/кг маси тіла один раз на чотири тижні 5 місяців. Кількість пацієнтів без загострень протягом перших 3 місяців після пологів істотно не відрізнялася в обох групах (81,5 % — у групі ІІ порівняно з 75,6 % — у групі І) [15].

Було показано, що ВВІГ можна призначати дітям 1 раз на 3–6 місяців протягом 3–5 років [2].

Зазвичай терапія ВВІГ добре переноситься [9, 10, 13, 15–18, 21]. Небажані явища при застосуванні ВВІГ

були зафіксовані лише в 1–15 % випадків. Найчастіше це генералізовані реакції, такі як міалгія, біль у спині, головний біль, лихоманка, озноб, діарея, блювота, зміни артеріального тиску, тахікардія, відчуття стискання в грудях, задиха [1, 21]. Побічні дії зазвичай не тяжкі, швидко зникають при зниженні дози або припиненні введення. Добрий ефект справляють нестероїдні протизапальні засоби та антигістамінні препарати [1].

Таким чином, застосування ВВІГ можна вважати цінним методом альтернативного лікування РРРС, але аж ніяк не засобом першого вибору. Лікування ремітуючо-рецидивуючого РС за допомогою ВВІГ можливе в пацієнтів, які не переносять або не хочуть застосовувати патогенетичні препарати (як бета-інтерферон, глатірамеру ацетат) [12, 14, 24–27], а також при вагітності і годуванні груддю, коли іншої дозволеної терапії не існує [2, 9, 12, 14]. Результати різних досліджень неоднозначні, а часто протилежні, у зв'язку з чим необхідне подальше вивчення цього перспективного напрямку терапії РС [8].

**Мета дослідження** — визначити ефективність застосування ВВІГ у хворих на РС як методу превентивної терапії.

## Матеріали та методи

У період із жовтня 2012 року по листопад 2013 року на базі неврологічного відділення Івано-Франківської ОКЛ було обстежено та проліковано 12 хворих на РС, жителів м. Івано-Франківська та Івано-Франківської області, із них 11 жінок та один чоловік із вірогідно підтвердженим діагнозом РС згідно з критеріями Мак-Дональда (2010) із ремітуючо-рецидивуючим перебігом у стадії клінічної ремісії. У табл. 1 подано демографічні та клінічні характеристики обстежених хворих на РС, які пройшли курс лікування ВВІГ.

**Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих на РС**

Демографічні та клінічні характеристики хворих на РС ( $n = 12$ )	Середні значення досліджуваних показників
Вік, роки	$32,33 \pm 2,32$
Чоловіки, %	8,33
Жінки, %	91,67
Середня тривалість захворювання, роки	$7,90 \pm 2,06$
Середня частота загострень за рік	$1,33 \pm 0,19$
Шкала EDSS, бали	$4,25 \pm 0,23$

Як видно з табл. 1, тривалість захворювання в обстеженій нами групі пацієнтів виявилася досить значною —  $7,90 \pm 2,06$  року. Звертає на себе увагу і те, що середній бал інвалідизації також був високим —  $4,25 \pm 0,23$ , тобто всі пацієнти мали середній ступінь тяжкості РС.

З метою лікування обраної нами когорти пацієнтів використали Біовен моно 5% (виробництво ПрАТ

EDSS на початку лікування та в кінці терапії, а також через три та шість місяців після завершення лікування ВВІГ.

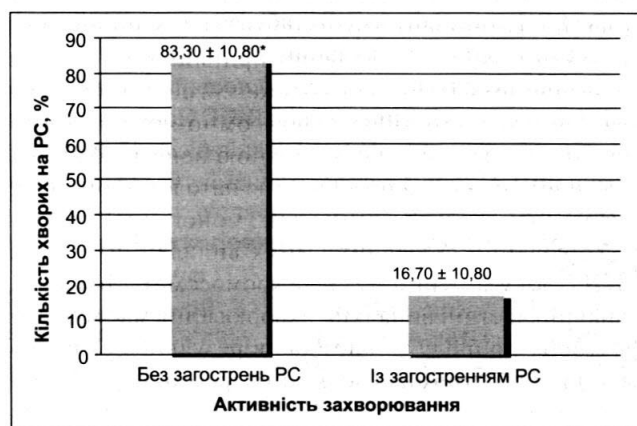
Виявили статистично вірогідну різницю при порівнянні бала за шкалою інвалідизації до початку та через 3 місяці після закінчення лікування ВВІГ ( $4,25 \pm 0,23$  бала проти  $3,38 \pm 0,28$  бала відповідно,  $t = 2,42$ ,  $p < 0,05$ ). Через 6 місяців після завершення терапії ВВІГ утримувався також вірогідно нижчий середній бал EDSS порівняно з балом до початку лікування ( $3,42 \pm 0,29$  бала проти  $4,25 \pm 0,23$  бала відповідно,  $t = 2,28$ ,  $p < 0,05$ ).

Протягом 6 місяців спостереження після завершення лікування у 2 хворих на РС було зафіксовано загострен-



**Рисунок 1. Вплив лікування ВВІГ на показники за шкалою інвалідизації EDSS у хворих на РС на початку та в кінці лікування, а також через 3 та 6 місяців після завершення лікування ВВІГ**

**Примітка:** \* —  $p < 0,05$  — порівняно з балом EDSS на початку лікування.



**Рисунок 2. Зменшення кількості загострень завдяки терапевтичному впливу ВВІГ**

**Примітка:** \* —  $p < 0,05$  — порівняно з кількістю хворих із загостреннями РС.

**Таблиця 4. Динаміка вираженості неврологічного дефіциту за шкалою EDSS на фоні лікування ВВІГ у хворих на РС, які не мали загострень**

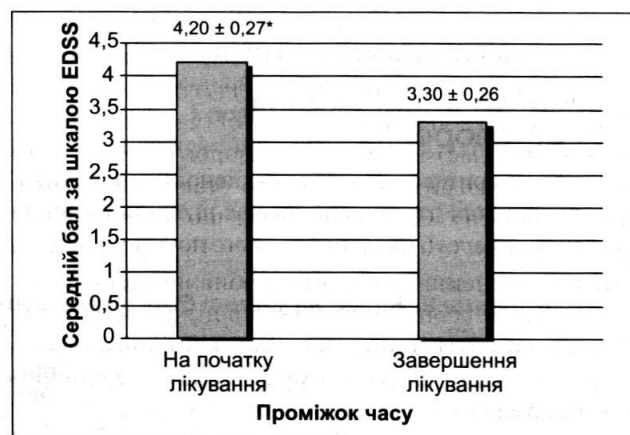
Хворі на РС, які не мали загострень РС протягом 6 місяців лікування	Кількість обстежених у групі (n)	Середній бал за шкалою EDSS та його стандартні похибки ( $M \pm m$ )	Коефіцієнт Стюдента (t)	Вірогідність різниці (p)
На початку лікування	10	$4,20 \pm 0,27$	—	—
Після завершення лікування	10	$3,30 \pm 0,26$	2,40	$< 0,05^*$

**Примітка:** \* — статистично вірогідна відмінність.

ня патологічного процесу. Клінічні загострення РС спостерігалися у 2 пацієнтів під час терапії ВВІГ та у 2 осіб протягом 6 місяців після завершення лікування. Варто зазначити, що в одного пацієнта спостерігався рецидив РС двічі — під час та після закінчення лікування. В інших хворих відзначалася тривала стабілізація демієлінізуючого процесу.

Відомо, що нейродегенеративні процеси, що розвиваються в мозку при РС, є однією з основних причин інвалідності в цих хворих. Саме тому проаналізували дегенеративні зміни в обстежених хворих на початку та в кінці лікування, використовуючи МРТ-дослідження. Визначали атрофію головного мозку та мозолистого тіла, вогнища лейкоареозу. У результаті виявили, що найбільша частка оглянутих осіб ( $33,33 \pm 13,61$  %) мали атрофічні зміни кори головного мозку, переважно верхніх відділів рухових ділянок передцентральної закрутки, дещо менший відсоток пацієнтів ( $25,00 \pm 12,50$  %) — атрофію мозолистого тіла, а найменша кількість хворих ( $16,67 \pm 10,76$  %) — прояви лейкоареозу. При порівнянні даних груп хворих між собою статистично вірогідних відмінностей не виявлено ( $p > 0,05$ ). Таким чином, дані наших досліджень показали, що в оглянутих хворих на РС відбувалися процеси нейродегенерації. Після 6-місячного курсу лікування ВВІГ вказані зміни залишилися на попередньому рівні.

У табл. 5 подано порівняння кількості вогнищ у головному мозку у хворих на РС згідно з даними МРТ-дослідження.



**Рисунок 3. Зниження бала за шкалою інвалідизації EDSS у хворих на РС без загострень патологічного процесу завдяки терапевтичному впливу ВВІГ**

**Примітка:** \* —  $p < 0,05$  — порівняно з середнім балом за EDSS після лікування.



Таблиця 5. Порівняння кількості вогнищ у головному мозку у хворих на РС згідно з даними МРТ-дослідження

Локалізація вогнищ демієлінізації		Кількість обстежених у групі (n)	Середня кількість хворих на РС та стандартні похибки (M ± m)	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно із групою хворих, які мали вогнища у спинному мозку	Вірогідність різниці порівняно із групою хворих, які мали вогнища у спинному мозку (p)	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно із групою хворих, які мали вогнища у мозочку	Вірогідність різниці порівняно із групою хворих, які мали вогнища у мозочку (p)	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно із групою хворих, які мали «пальці Доусона»	Вірогідність різниці порівняно із групою хворих, які мали «пальці Доусона» (p)	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно із групою хворих, які мали вогнища перивентрикулярно	Вірогідність різниці порівняно із групою хворих, які мали вогнища перивентрикулярно (p)	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно із групою хворих, які мали вогнища у серединних структурах	Вірогідність різниці порівняно із групою хворих, які мали вогнища у серединних структурах (p)	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно із групою хворих, які мали вогнища у довгастому мозку, мості	Вірогідність різниці порівняно із групою хворих, які мали вогнища у довгастому мозку, мості (p)	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно із групою хворих, які мали вогнища у мозолистому тілі	Вірогідність різниці порівняно із групою хворих, які мали вогнища у мозолистому тілі (p)	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно із групою хворих, які мали вогнища юстакортикально	Вірогідність різниці порівняно із групою хворих, які мали вогнища юстакортикально (p)	
Спинний мозок (верхній шийний відділ)	3	25,00 ± 12,50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Мозочок	2	16,67 ± 10,76	0,51	> 0,05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
«Пальці Доусона»	3	25,00 ± 12,50	0,00	> 0,05	0,51	> 0,05	< 0,01*	3,54	< 0,01*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Перивентрикулярно	10	83,33 ± 10,76	3,54	< 0,01*	4,38	< 0,01*	3,54	< 0,01*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Серединні структури	3	25,00 ± 12,50	0,00	> 0,05	0,51	> 0,05	0,00	> 0,05	3,54	< 0,01*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Довгастий мозок, міст	1	8,33 ± 7,98	1,12	> 0,05	0,62	> 0,05	1,12	> 0,05	5,60	< 0,01*	1,12	> 0,05	-	-	-	-	-	-	-	-
Мозолисте тіло	7	58,33 ± 14,23	1,76	> 0,05	2,34	< 0,05*	1,76	> 0,05	1,40	> 0,05	1,76	> 0,05	3,06	< 0,01*	-	-	-	-	-	-
Юстакортикально	6	50,00 ± 14,43	1,31	> 0,05	1,85	> 0,05	1,31	> 0,05	1,85	> 0,05	1,31	> 0,05	2,53	< 0,05*	0,41	> 0,05	-	-	-	-
Нижня мозку	2	16,67 ± 10,76	0,51	> 0,05	0,00	> 0,05	0,51	> 0,05	4,38	< 0,01*	0,51	> 0,05	6,10	< 0,01*	2,34	< 0,05*	1,85	> 0,05	-	-

Примітка: \* — статистично вірогідна відмінність.

За даними табл. 5, різниця між хворими з перивентрикулярними вогнищами демієлінізації була статистично вірогідно вищою порівняно з особами, у яких виявили ділянки демієлінізації в шийному відділі спинного мозку ( $t = 3,54, p < 0,01$ ), мозочку ( $t = 4,38, p < 0,01$ ), серединних структурах ( $t = 3,54, p < 0,01$ ), довгастому мозку, мості ( $t = 5,60, p < 0,01$ ), ніжках мозку ( $t = 4,38, p < 0,01$ ) і «пальці Доусона» ( $t = 3,54, p < 0,01$ ). Також вірогідно більша кількість пацієнтів мали патологічні осередки в мозолистому тілі порівняно з тими, у кого вогнища були в мозочку та ніжках мозку ( $t = 2,34, p < 0,05$ ), довгастому мозку, мості ( $t = 3,06, p < 0,01$ ). Кількість хворих із вогнищами РС юкстакортикально ( $t = 2,53, p < 0,05$ ) та в ніжках мозку ( $t = 6,10, p < 0,01$ ) статистично вірогідно перевищувала частку пацієнтів із такими вогнищами в ділянці довгастого мозку та моста.

Було проаналізовано ефективність лікування ВВІГ із використанням МРТ-дослідження головного мозку. У табл. 6 наведено порівняння хворих на РС з активними вогнищами на МРТ головного мозку на початку лікування та через 6 місяців після його завершення.

Дані табл. 6 свідчать про те, що кількість хворих з активними вогнищами на МРТ головного мозку після проведеної терапії ВВІГ незначно зменшилася порівняно з часткою пацієнтів до лікування ( $t = 0,45, p > 0,05$ ).

Таблиця 6. Вплив лікування ВВІГ на появу активних вогнищ у хворих на РС у головному мозку за даними МРТ-обстеження

Активні вогнища на МРТ головного мозку	Кількість обстежених у групі (n)	Відсоток хворих на РС з активними вогнищами та стандартні похибки ( $M \pm m$ ), %	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно із групою хворих до лікування	Вірогідність різниці порівняно із групою хворих до лікування (p)
До лікування	4	$33,33 \pm 13,61$	–	–
Після лікування	3	$25,00 \pm 12,50$	0,45	$> 0,05$

Таблиця 7. Вплив лікування ВВІГ на динаміку вогнищ демієлінізації при МРТ-обстеженні головного мозку у хворих на РС через 6 місяців після початку лікування

Характеристика вогнищ демієлінізації	Кількість обстежених у групі (n)	Відсоток хворих на РС та стандартні похибки ( $M \pm m$ ), %	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно із групою хворих без МРТ-динаміки вогнищ	Вірогідність різниці порівняно із групою хворих без МРТ-динаміки вогнищ (p)	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно із групою хворих, у яких виявили появу нових вогнищ	Вірогідність різниці порівняно із групою хворих, у яких виявили появу нових вогнищ (p)	Коефіцієнт Стюдента (t) порівняно із групою хворих, у яких виявили зменшення кількості старих вогнищ	Вірогідність різниці порівняно із групою хворих, у яких виявили зменшення кількості старих вогнищ (p)
Без динаміки вогнищ	7	$58,33 \pm 14,23$	–	–	–	–	–	–
Поява нових вогнищ	4	$33,33 \pm 13,61$	1,27	$> 0,05$	–	–	–	–
Зменшення кількості старих вогнищ	3	$25,00 \pm 12,50$	1,76	$> 0,05$	0,45	$> 0,05$	–	–
Зменшення об'єму старих вогнищ	2	$16,67 \pm 10,76$	2,34	$< 0,05^*$	0,96	$> 0,05$	0,51	$> 0,05$

Примітка: \* – статистично вірогідна відмінність.

Було досліджено динаміку вогнищ демієлінізації при МРТ-обстеженні головного мозку хворих на РС через 6 місяців після початку лікування (табл. 7).

Як видно з табл. 7, була виявлена статистично вірогідна різниця між кількістю пацієнтів, у яких не було зафіксовано позитивної МРТ-динаміки, та числом хворих, у яких зареєстровано зменшення обсягу старих вогнищ ( $58,33 \pm 14,23$  % проти  $16,67 \pm 10,76$  % відповідно,  $t = 2,34, p < 0,05$ ) (рис. 4).



Рисунок 4. Вплив лікування ВВІГ на динаміку вогнищ демієлінізації у хворих на РС після 6 місяців від початку лікування

Примітка:  $p < 0,05$  – порівняно з кількістю хворих, у яких зафіксовано зменшення обсягу старих вогнищ.

## Висновки

1. Після проведеного 6-місячного курсу лікування ВВІГ (Біовеном моно) у дозі 50,0 мл 1 раз на місяць у хворих на РС відбулося вірогідне зниження середнього бала за шкалою інвалідизації EDSS ( $p < 0,05$ ).

2. У вірогідно більшої кількості пацієнтів, які отримували лікування ВВІГ упродовж 6 місяців, спостерігали тривалу ремісію патологічного процесу.

3. У групі хворих на РС, у яких не було загострень РС за час лікування, виявили вірогідно нижчий середній бал за EDSS після лікування порівняно з балом до початку терапії, чого не було відзначено в пацієнтів, які мали рецидиви РС.

4. У вірогідно більшого відсотка осіб не виявлено МРТ-динаміки при обстеженні порівняно з пацієнтами із зменшенням обсягу старих вогнищ.

Таким чином, застосування ВВІГ можна вважати цінним методом альтернативного превентивного лікування ремітуючо-рецидивуючого РС. Довгострокове лікування ВВІГ (Біовеном моно) сприяє тривалим ремісіям демієлінізуючого процесу, клінічній стабілізації стану хворих, а також зменшує прояви інвалідності в пацієнтів, хворих на РС, що проявляється зниженням бала за шкалою EDSS.

## Список літератури

1. Аверченков В.М. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического использования / В.М. Аверченков, И.С. Палагин // Вопросы терапии. — 2004. — Т. 6, № 3. — 273-281 с.
2. Євтушенко С.К. Курсова терапія дітей з розсіяним склерозом з використанням внутрішньовенного імуноглобуліну (Біовен моно) / С.К. Євтушенко, М.А. Москаленко // Міжнародний неврологічний журнал. — 2014. — 4(66). — 80-87 с.
3. Крамарєв С.О. Застосування препаратів імуноглобулінів при інфекційних захворюваннях у дітей / С.О. Крамарєв, О.В. Гововська // Современная педиатрия. — 2005. — 4(9). — 139-144 с.
4. Мальцев Д.В. Ассоциация аутоиммунных демиелинизирующих болезней нервной системы с гуморальными иммунодефицитами: новый ключ к пониманию эффективности иммуноглобулинотерапии / Мальцев Д.В. // Міжнародний неврологічний журнал. — 2014. — 2(64). — 27-31 с.
5. Мельник В.О. Клініко-експериментальне обґрунтування лікування ураження зорового аналізатора при ремітуючому типу розсіяного склерозу / Мельник Володимир Олексійович. — К., 2006.
6. Негреба Т.В. Клінічна ефективність імуноглобуліну при різних типах перебігу розсіяного склерозу / Негреба Т.В. // Український вісник психоневрології. — 2005. — 13(4). — Р. 33-35.
7. Негрич Т.І. Сучасні підходи до патогенетичного лікування розсіяного склерозу з погляду прихильності до терапії / Негрич Т.І. // Міжнародний неврологічний журнал. — 2009. — 3(25). — 99-101 с.
8. Столярова И.Д. Рассеянный склероз / И.Д. Столярова, А.Н. Бойко. — Медкнига «Элби-СПб», 2010. — 52 с.
9. Шмидт Т.Е. Рассеянный склероз: Руководство для врачей. — 2-е изд. / Т.Е. Шмидт, Н.Н. Яхно. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 163 с.
10. Achiron A. Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / Achiron A., Kishner I., Sarova-Pinhas I. et al. // Arch. Neurol. — 2004. — Vol. 61. — P. 1515-1520.
11. Comi G. European Study on Intravenous Immunoglobulin in Multiple Sclerosis. Results of Magnetization Transfer Magnetic Resonance Imaging Analysis / Comi G. // Arch. Neurol. — 2004. — Vol. 61. — P. 1409-1412.
12. Dudesek A. Intravenous immunoglobulins as therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis / A. Dudesek, U. Zettl // J. Neurol. — 2006. — Vol. 253, № 5. — P. 50-8.
13. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis / A. Achiron, I. Kishner, M. Dolev et al. // J. Neurol. — 2004. — Vol. 251, № 9. — P. 1133-7.
14. 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 / I. Elovaara, S. Apostolski, N. Gilhus et al. // Eur. J. Neurol. — 2008. — Vol. 15, № 9. — P. 893-908.
15. Haas J. A dose comparison study of IVIG in postpartum relapsing-remitting multiple sclerosis / Haas J., Hommes O.R. // Mult. Scler. — 2007. — Vol. 13, № 7. — P. 900-8.
16. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study / Pöhlau D., Przuntek H., Sailer M. et al. // Mult. Scler. — 2007. — Vol. 13, № 9. — P. 1107-1117.
17. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial / Fazekas F., Lublin F., Li D. et al. // Neurology. — 2008. — Vol. 71, № 4. — P. 265-71.
18. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial / Hommes O.R., Sorensen P.S., Fazekas F. et al. // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 1149-1156.
19. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS / Sorensen P.S., Haas J., Sellebjerg F. et al. // Neurology. — 2004. — Vol. 63, № 11. — P. 2028-2033.
20. Karger S. Human Immunoglobulins / Karger S. // Transfus. Med. Hemother. — 2009. — Vol. 36, № 6. — P. 449-459.
21. Long term safety of IVIg therapy in multiple sclerosis: 10 years experience / U. Katz, I. Kishner, D. Magalashvili et al. // Autoimmunity. — 2006. — Vol. 39. — P. 513-517.
22. MRI results from the European Study on Intravenous immunoglobulin in Secondary Progressive Multiple Sclerosis (ESIMS) / Fazekas F., Sorensen P.S., Filippi M. et al. // Mult. Scler. — 2005. — Vol. 11. — P. 433-440.
23. Roed H.G. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis / Roed H.G., Langkilde A., Sellebjerg F. // Neurology. — 2005. — Vol. 64, № 5. — P. 804-10.
24. Sorensen P.S. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis /



Sorensen P.S., Fazekas F., Lee M. // *Eur. J. Neurol.* — 2002. — Vol. 9, № 6. — P. 557-63.

25. Stangel M. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of multiple sclerosis / M. Stangel, R. Gold. // *An update. Nervenarzt.* — 2005. — Vol. 76, № 10. — P. 1267, 1269-70, 1272.

26. Stangel M. Intravenous Immunoglobulins in MS / M. Stangel, R. Gold // *Int. MS J.* — 2005. — Vol. 12, № 1. — P. 4, 5-10.

27. Stangel M. New Advances in the Treatment of Neurological Diseases Using High Dose Intravenous Immunoglobulins / Stangel M. // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* — 2008. — Vol. 1, № 2. — P. 52-61.

Отримано 25.12.14 ■

Негрич Т.І.<sup>1</sup>, Оринчак Л.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Івано-Франківська обласна клінічна лікарня, Івано-Франківський національний медичний університет

Nehrych T.I.<sup>1</sup>, Orynychak L.B.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv

<sup>2</sup> Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА В ТЕРАПИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

**Резюме.** Цель исследования: определить эффективность применения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) у больных рассеянным склерозом (РС) как метода превентивной терапии. **Материалы и методы.** В период с декабря 2012 по декабрь 2013 г. обследовано и пролечено 12 больных РС с ремиттирующе-рецидивирующим типом течения РС в стадии ремиссии (жители г. Ивано-Франковска и Ивано-Франковской области), из них 11 женщин и 1 мужчина с достоверно подтвержденным диагнозом РС. Всем больным назначали человеческий иммуноглобулин нормальный жидкий для внутривенного введения Биовен моно по 50,0 мл в/в капельно 1 раз в день по 3 инфузии первый месяц, в последующие 5 месяцев — 50,0 мл в/в капельно 1 раз в месяц. Проведен неврологический осмотр пациентов, проверен балл по шкале инвалидизации EDSS в начале и конце лечения. МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием была проведена всем пациентам перед началом терапии и после ее завершения. Группа контроля в рамках этого исследования не была предусмотрена. **Результаты исследования.** После проведенного 6-месячного курса лечения ВВИГ в дозе 50,0 мл 1 раз в месяц у больных РС произошло достоверное снижение среднего балла по шкале инвалидизации EDSS. У достоверно большего количества пациентов, получавших лечение ВВИГ в течение 6 месяцев, наблюдали длительную ремиссию патологического процесса. В группе больных РС без обострений РС за время лечения был достоверно меньший средний балл по EDSS после лечения по сравнению с баллом до начала терапии в отличие от пациентов, имевших рецидив РС. При МРТ-исследовании у достоверно наибольшего процента лиц не обнаружили МРТ-динамики по сравнению с количеством пациентов, у которых зафиксировали уменьшение объема старых очагов. **Вывод.** Таким образом, ВВИГ можно считать ценным методом альтернативного превентивного лечения ремиттирующе-рецидивирующего РС. Долгосрочное лечение ВВИГ способствует длительным ремиссиям демиелинизирующего процесса, клинической стабилизации состояния больных, а также уменьшает проявления инвалидности у пациентов с РС, что проявляется снижением балла по шкале EDSS.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, лечение, внутривенный иммуноглобулин.

### EFFICACY OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN PREPARATIONS IN MULTIPLE SCLEROSIS THERAPY

**Summary. Objective of the study:** to define therapeutic effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) in patients suffering from multiple sclerosis (MS) as a method of preventive therapy. **Materials and methods.** For the period from December 2012 till December 2013, we have examined and treated 12 patients with inactive relapsing-remitting MS (residents of Ivano-Frankivsk city and Ivano-Frankivsk region): 11 women and 1 man with reliably confirmed diagnosis of MS. All patients were prescribed liquid human normal immunoglobulin for intravenous administration Bioven mono 50.0 ml once a day 3 infusions during the first month, and 50.0 ml once a month for the next 5 months. The patients underwent neurological examination, their score by EDSS was evaluated at the beginning and at the end of treatment. Contrast magnetic resonance imaging of the brain (MRI) was performed to all patients before and after the therapy. The research did not presuppose the control group. **Results of the study.** After 6-month treatment with IVIg at a dose of 50.0 ml once a month, EDSS average score reliably decreased in patients with MS. In a significantly more patients who received IVIg therapy for 6 months we observed a prolonged remission of the pathological process. In the group of patients with MS who had no exacerbations of MS during treatment we revealed a reliably lower average EDSS score after treatment in comparison with the score before therapy that was not found in patients who had MS relapse. MRI examination hadn't revealed MRI dynamics in a significantly greater number of patients compared to those in whom we observed a decline in the volume of old lesions. **Conclusion.** Therefore, IVIg may be considered to be a valuable method of alternative preventive treatment for relapsing-remitting MS. Long IVIg therapy promotes prolonged remissions of demyelinating process, clinical stabilization of the patients' condition, and also reduces the symptoms of disability in patients with MS by reducing EDSS score.

**Key words:** multiple sclerosis, treatment, intravenous immunoglobulin.