#### Л.К. Хитуова, Ж.Ж. Нургалиева, Д.Б. Елюбаева

Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова

# РОЛЬ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНЫХ ВАРИАНТОВ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

В настоящее время человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения (ИГВВ) рекомендуют в комбинации с генноинженерными биологическими препаратами (ГИБП) с целью достижения лучших результатов в терапии системного варианта ювенильного идиопатического артрит (ЮИА). Лечение и наблюдение проводилось детям, находившиеся в кардиоревматологическом отделении НЦПиДХ г.Алматы. Получены положительные результаты с начала введения ИГВВ: в течение первых 10-14 дней регрессировали системные признаки воспаления; лабораторные признаки: высокие СОЭ-более 40мм/ч, СРБ выше 31мг/л значительно снизились через 3-4недели.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, человеческий иммуноглобулин, генно-инженерные биологические препараты.

Известно, что ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – артрит неустановленной этиологии, длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрастедо 16 лет, при исключении другой патологии суставов (по классификации International League of Associations for Rheumatology, ILAR. МКБ-М08). Заболеваемость ЮИА в целом равна 2-16 на 100000 детского населения до 16 лет в год. Распространённость ЮИА у детей до 18 лет на территории Российской Федерации равна 62,3; первичная заболеваемость 16,2 на 100000. Среди подростков распространенность ЮИА составляет 116,4 на 100000. Мальчики и девочки болеют одинаково часто. Летальность 0,5-1% [1,2].

Клиническая картина ЮИА характеризуется несколькими вариантами проявления: системный, полиартикулярный, олигоартикулярный [1,3]. На долю ЮИА с системным началом приходится 18–20% всех случаев ЮИА. Клинические признаки отличаются многообразием и тяжестью течения (таблица 1).

Таблица 1 - Клинические проявления системного варианта ЮИА

| made 1 remain recente aponessemm enercimeno supranta term   |  |         |  |
|---|--|---------|--|
| Юношеский идиопатический артрит с системным началом (М08.2) |  |         |  |
|   | Синдром Стилла                               |         | Аллергосептический вариант ЮИА           |
| >   | Крупные и мелкие суставы, в том числе шейный | >       | Отсроченность суставных проявлений       |
| отдел позвоночника и височно-нижнечелюстные суставы         |  | >       | Вовлекаются крупные суставы              |
| >   | Фебрильная лихорадка                         | >       | Фебрильная лихорадка в утренние часы     |
| >   | Пятнистая или пятнисто-папулезная экзантема  | >       | «Линейная» сыпь                          |
| >   | Гепатоспленомегалия                          | >       | Гепатомегалия                            |
| >   | Серозит (кардит, пульмонит, нефрит)          | >       | Лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным |
|   |  | сдвигом |  |

Стремительное развитие прикладной иммунологии сопровождается активным внедрением в практику иммунокорректоров. Среди множества видов иммунокоррекции следует отметить препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ). Сегодня ИГВВ зарекомендовал себя как эффективное средство не только в терапии первичных иммунодефицитов, но и в лечении аутоиммунных и воспалительных заболевании. Так, в настоящее время ИГВВ используют в комбинации с генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) с целью достижения лучших результатов в терапии системного варианта ЮИА, но еще имеются нерешенные вопросы [4,5].

Лечение системного варианта ЮИА основано на применении глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров и генно-инженерных биологических препаратов. Несмотря на значительные достижения в терапии системных форм ЮИА с использованием базисных препаратов, 1/3 больных остаются устойчивыми к основной терапии, что требует применения и других патогенетический обоснованных препаратов. Внутривенный иммуноглобулин является препаратам, изготовленным из плазмы крови 3000–10000 здоровых доноров и имеет широкий спектр противовирусных и противобактериальных антител, свойственных здоровым людям, которые синтезируются плазматическими клетками человека, и содержит еще небольшое количество естественных аутоантителдоноров [5,6,7].

В настоящее время в арсенале имеется три группы ВВИГ:

- 1) Стандартные иммуноглобулины, в основе которого содержатся IgG (октагам, октагам 10%, интраглобин, интратект и т.д.). Эти препараты имеют одно международное непатентованное название иммуноглобулин человека нормальный. Показания к назначению профилактика или заместительная терапия при аутоиммунных, ревматических заболеваниях;
- 2) Стандартные специфические ВВИГ, обогащенные антителами класса IgA и IgM (петаглобин). Применяются в лечении тяжелых инфекционных заболеваний, первичных иммунодефицитов.
- 3) Специфические или гипериммунные иммуноглобулины препараты ВВИГ, содержащие специфические IgG против определенных возбудителей (неоцитотект, неогепатект).

Структура IgGтакова, что он реагируют на аутоиммунные антитела, такие как антинейтрофильные цитоплазматические и антигола, определяющих активность ИЛ-1,6 и α-ΦΗΟ.При системных и аутоиммунных заболеваниях механизм действия ВВИГ основывается на взаимодействии Fc-фрагмента инфузированных ВВИГ с Fc-рецепторами клеток-мишеней или навзаимодействии различных участков экзогенных антителэндогенных иммуноглобулинов (рисунок 1).

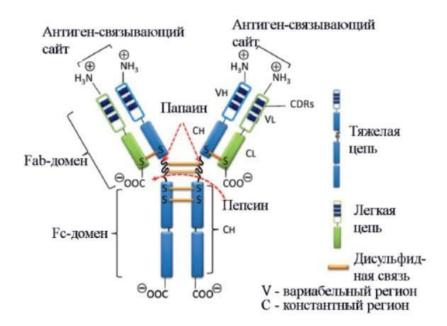


Рис. 1. Схематическое строение иммуноглобулина G. Обработка пепсином приводит к расщеплению в участке молекулы на С-концевой стороне, за дисульфидной связью, соединяющей две тяжелые цепи вариабельного участка IgG. В результате образуются один сдвоенный F(ab')-фрагмент [F(ab')2] и один Fc-фрагмент. Расщепление IgG папаином происходит в N-концевом участке, непосредственно перед дисульфидной связью, в результате образуются два одинаковых Fab-фрагмента и один Fc-фрагмент

**Целью исследования** явилось оценка эффективности внутривенного человеческого иммуноглобулина в комплексном лечении детей с системными вариантами ЮИА.

#### Задачи исследования:

- 1) Оценить динамику клинико-лабораторных признаков системных форм ЮИА при лечении ВВИГ и без него.
- 2) Исследовать влияние ВВИГ на динамику сопутствующих инфекционных заболеваний (очагов инфекции).

Материалы и методы исследования. На базе Научного центра педиатрии и детской хирургии МЗ РК в кардиоревматологическом отделении под непрерывным наблюдением находилось 9 детей с ЮИА, трое из них имели сопутствующие очаги инфекции. Всем детям наряду с базисными препаратами назначался Октагам (ВВИГ) в дозе 0,5-1,0г/кг сеансами в 2-3дня, с повторениями курсов через 3 месяца. Контролем служили 4 больных ЮИА, которым не назначался Октагам. Всем детям проведены клинические методы исследования (сбор анамнеза, оценка физического развития, объективного статуса), лабораторно оценивались показатели ОАК, уровни СРБ; инструментальные исследования (рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ).

Результаты лечения и обсуждение. У 4 из 9 больных результаты с начала введения ИГВВ были положительными: в течение первых 10-14 дней подвергались обратному развитию системные признаки воспаления (уменьшение активности суставного синдрома, поражения внутренних органов). Клинические проявления – кардит, пульмонит, лихорадка и кожные высыпания значительно уменьшились, затем полностью исчезли; лабораторные признаки: высокие уровени СОЭ – более 40мм/ч, СРБ выше 31мг/л значительно снизились через 1-2 недели, лейкоцитоз с нейтрофилезом полностью исчезли (рисунок 2). Однако 4 больным ЮИА с синдромом Стилла, получавшим преднизолон и метотрексат, из-за недостаточной эффективности назначили тоцилизумаб, у которых на фоне одновременного лечения октагамом признаки системного заболевания также уменьшились до минимума. В контрольной группе (4 больных ЮИА), лечившихся без ИГВВ темпы снижения активности заболевания были ниже и не полностью (рентгенографические, ЭхоКГ, уровни СОЭ). Большие темпы улучшения состояния больных и клинико-лабораторных признаков активности заболевания в основной группе больных можно объяснить при равных условиях предотвращением образования мембран-атакующих комплексов Fс-фрагментами IgG, имеющихся в составе октагама.

Второй важный факт: динамика инфекционных проявлений у больных с ЮИА на фоне лечения ВВИГ. У 3-х детей с хронической стрептококковой и стафилококковой инфекцией (отиты) и у одной девочки ЮИА с тяжелым рецидивирующим воспалением век (с блефаритом) на фоне лечения ВВИГ наступила полная санация. Также у 6 пациентов на фоне комплексной терапии удалось достичь снижения дозы глюкокортикостероидов.



Рисунок 2 - Динамика снижения показателей крови (СОЭ, СРБ) у больных на фоне лечения

При сравнении с контрольной группой достигнутые результаты лечениябыли значительно выше в основной. Это объясняется тем, что при равных условиях предотвращения образования мембран, атакующих комплексов Fc-фрагментами, IgG, имеющихся в составе октагама, подавляет продукцию аллерген специфических и ауто-антител за счет воздействия антиидиотипических антител и предупреждение комплемент-зависимого повреждения тканей за счет связывания C3b и C4b компонентов комплемента. Выводы: Лечение ВВИГ у больных ЮИА с системным началом способствовало более быстрым темпам подавления генерализованного воспаления. Одновременно была достигнута полная санация сопутствующих инфекционных процессов – блефарита и отита среднего уха. ИГВВ переносился детьми хорошо и не сопровождался нежелательными побочными эффектами.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Баранова А.А., Алексеевой Е.И. «Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров». Детская ревматология // Педиатр. М.: 2013. С. 120-130.
- 2 Алексеева Е.И. «Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение» // Вопросы современной педиатрии. М.: 2015. С. 45-52.
- 3 Хабижанов Б.Х., Хамзин С.Х. Педиатрия. Учебник. Алматы: 2012. Т.1. 594 с.
- 4 Супотницикий М.В., Елапов А.А. с соавт. «Иммуноглобулины для внутривенного ведения в аспекте показателей качества, эффективности и безопасности» // Медико-биологические науки. М.: 2015. С. 18-26.
- 5 Асеева Е.А., Соловьев С.К. «Перспективы применения внутривенного иммуноглобулина при аутоиммунных ревматологических заболеваниях» // Современная ревматология. М.: 2014. С. 12-19.
- 6 Середавкина Н.В. Решетняк Т.М. «Место внутривенного иммуноглобулина при ревматических заболеваниях» // Современная ревматология. М.: 2015. С. 89-94.
- 7 Каратеев Д.Е. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты // Научно–практическая ревматология.- 2009. № 5. С. 4–12.

#### Л.К. Хитуова, Ж.Ж. Нургалиева, Д.Б. Елюбаева

С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

# ЮВЕНИЛДЫ ИДИОПАТИЯЛЫҚ АРТРИТ, ЖҮЙЕЛІ ВАРИАНТЫНЫҢ ЕМІНДЕГІ АДАМ ИММУНОГЛОБУЛИНІНІҢ ОРНЫ

Түйін: Қәзіргі кезде тамырішілік адам иммуноглобулинін (ТІАИ) ювенильді идиопатиялық артриттің (ЮИА) жүйелік вариантын емдеуде жақсы нәтижеге қол жеткізу үшін генно-инженерлік биологиялық препараттармен бірге қолдануды жарамды деп санайды. БХ және П ҒО кардиоревматология бөлімінде ем қабылдаған балалар бақыланған. ТІАИ енгізгеннен кейін бірден оң нәтиже берді: алғашкы 10-14 күнде қабынудың жүйелік көріністері кері дамуға ұшырады, клиникалық көріністері айтарлықтай төмендеді, кейін толығымен жойылды; лабораторлық көрсеткіштер: жоғары ЭТЖ 40 мм/сағат жоғары, СРБ 31мг/л көп 3-4 аптадан кейін төмендеді.

**Түйінді сөздер:** балалар, ювенильді идиопатиялық артрит, тамырішілік адам иммуноглобулині, генно-инженерлік биологиялық препарат.

### L.K. Khituova, Zh.Zh. Nurgalieva, D.B. Yelubaeva

Asfendiyarov Kazakh national medical university

# HUMAN IMMUNOGLOBULIN IN THE COMPLEX TREATMENT OF SYSTEMIC VARIANTS OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

**Resume:** Nowadays, human immunoglobulin for intravenous administration is used in combination with genetically engineered drugs to achieve better results in the therapy of a systemic version of juvenile idiopathic arthritis. Treatment and observation was carried out in children who were in the cardiorheumatology department of NCP and PS, Almaty. Positive results were obtained with the human immunoglobulin administration: during the first 10-14 days the systemic signs of inflammation developed back, the clinical manifestations decreased, then completely disappeared, the soy and high C- reactive protein decreased after 3-4 weeks. **Keywords:** children, juvenile idiopathic arthritis, human immunoglobulin, genetically engineered drugs.