

Применение внутривенных иммуноглобулинов в детской гематологии-онкологии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: свойства и показания – опыт федеральных центров

К.И. Киргизов^{1,2}, Т.В. Шаманская¹, Е.А. Пристанскова², В.В. Константинова²,
Н.В. Сидорова², Д.Ю. Качанов¹, С.Р. Варфоломеева¹, Е.В. Скоробогатова²

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва;

²ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва

Контакты: Кирилл Игоревич Киргизов podgo@yandex.ru

В данной статье представлена информация о структуре молекул иммуноглобулинов, а также функциях каждой из них, дана информация о содержании в плазме крови. Даны основные требования к безопасности препаратов внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) и показания к их применению в гематологии-онкологии, а также при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Для ряда заболеваний даны указания доз, режимов введения и возможных побочных реакций. Кроме того, в статье представлен опыт применения 10 % ВВИГ в федеральном центре, приведены краткие клинические примеры по эффективности применения данных препаратов.

Ключевые слова: внутривенные иммуноглобулины, дети, гематология-онкология, трансплантация, безопасность

Use of intravenous immunoglobulins in pediatric hematology/oncology and hematopoietic stem cell transplantation: Properties and indications (federal centers' experience)

*K.I. Kirgizov^{1,2}, T.V. Shamanskaya¹, E.A. Pristanskova², V.V. Konstantinova²,
N.V. Sidorova², D.Yu. Kachanov¹, S.R. Varfolomeeva¹, E.V. Skorobogatova²*

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow

This paper gives information on the structure of immunoglobulin molecules and the functions of each of them, as well as on the plasma levels of immunoglobulins. It provides basic requirements for the safety of intravenous immunoglobulins (IVVGs) and indications for their use in hematology/oncology and hematopoietic stem cell transplantation. Their doses, regimens, and possible adverse reactions are shown for a number of diseases. Moreover, the paper describes the experience with 10 % IVVGs in the federal center and gives brief clinical examples of the efficiency of using these agents.

Key words: intravenous immunoglobulins, children, hematology/oncology, transplantation, safety

Введение

Врачи различных специальностей часто сталкиваются с трудностями в лечении аутоиммунных заболеваний при проведении адекватной заместительной терапии, лечении инфекционных осложнений различной природы. Зачастую одной из основных причин тяжелого течения многих заболеваний являются врожденные или приобретенные нарушения в иммунном ответе, преимущественно в системе гуморального звена. Антитела (АТ), специфически взаимодействующие с антигенами, были обнаружены во фракции гамма-глобулинов сыворотки крови. Позднее было идентифицировано семейство иммуноглобулинов и разработаны технологии получения их препаратов, которые в насто-

ящее время широко и с успехом используются в комплексном лечении различных заболеваний.

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) широко применяются при лечении и профилактике аутоиммунных, воспалительных заболеваний и иммунодефицитных состояний детей и подростков [1].

История применения внутривенных иммуноглобулинов в гематологии-онкологии

Первые работы по применению ВВИГ в гематологии-онкологии появились в 80-х годах XX столетия. Тогда группа исследователей под руководством J. Fehr показала эффективность ВВИГ в лечении острой иммунной тромбоцитопении (ИТП) [2].

Впервые при злокачественных заболеваниях ВВИГ применили в 1989 г., когда группа исследователей представила данные по эффективности профилактического применения данных препаратов при лечении детей с острым лимфобластным лейкозом. Было показано, что применение ВВИГ совместно с антибактериальной терапией приводило к статистически значимому сокращению периода фебрильной нейтропении и улучшению исхода заболевания [3].

Первые работы по применению ВВИГ при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

были проведены в 1990 г. При профилактическом применении ВВИГ в дозе 0,5 г/кг массы тела пациента в неделю было показано значимое снижение рисков: острой реакции «трансплантат против хозяина», интерстициальной пневмонии и других [4].

Структура молекул иммуноглобулинов и их свойства

Этот вопрос в настоящее время хорошо изучен. Все иммуноглобулины имеют сходную структуру молекулы, состоящую из 2 идентичных легких (L) и 2 идентичных тяжелых (H) цепей. В зависимости от разновидности H-цепей выделяют 5 основных классов иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, имеющих различное значение для организма. В структуре молекул всех иммуноглобулинов выделяют 2 фрагмента – Fab и Fc, которые определяют различные функции иммуноглобулинов. Fab-фрагмент IgG обладает высокоспецифической антигенсвязывающей функцией, способствует преципитации молекулярных антигенов, агглютинации клеточных антигенов. На основании различий аминокислотных последовательностей H-цепей выделяют субклассы IgG – IgG₁, IgG₂, IgG₃ и IgG₄ [5]. Они различаются по своему значению для организма.

Fc-фрагмент не обладает антигенсвязывающими свойствами, но определяет особенности, специфичные для различных классов иммуноглобулинов. Fc-фрагмент играет роль в иммунном ответе, его взаимодействие с Fc-рецепторами лежит в основе активации NK-клеток, выделения медиаторов воспаления, распознавания, захвата и разрушения опсонизированных антигенов.

Роль иммуноглобулинов различных классов в иммунном ответе и защитных функциях иммунной системы различна. AT класса IgG, на долю которых приходится основная часть (около 80 %) всего пула иммуноглобулинов, являются высокоспецифическими AT, обладают высоким сродством к антигенам, выполняют эффекторные и регуляторные функции, обеспечивая защиту организма в первую очередь от бактерий и токсинов. Они опсонизируют патогенные микроорганизмы, нейтрализуют антигены и ауто-AT, стимулируют пролиферацию и созревание иммунных клеток. Опосредованно – через воздействие на активность лимфоцитов и моноцитарных клеток – они контролируют выброс про- и противовоспалительных цитокинов. Имеются биологические различия субкласса IgG. Классическими носителями свойств IgG являются IgG₁-AT, на долю которых приходится более 50 % всего количества сывороточных иммуноглобулинов. Они наиболее полно проходят фазы созревания аффинитета, обладают высоким сродством к Fc-рецепторам всех типов, и поэтому эти AT опсонизируют бактерии, активируют NK-клетки, макрофаги и комплемент. Аналогичными свойствами обладают IgG₃-AT. В первые годы жизни AT к бактериальным антигенам в основ-

Внутривенные иммуноглобулины – известный и молодой препарат одновременно



Рис. 1. E.J. Kohn

Опыт применения AT в составе лечебных сывороток для профилактики и лечения инфекционных заболеваний имеет более чем 100-летнюю историю. Однако применять именно иммуноглобулины начали только в 50-е годы XX века. Тогда E.J. Kohn (рис. 1) разработал метод спиртового фракционирования плазмы крови, благодаря чему появилась возможность выделения в чистом виде и большом количестве гамма-глобулинов из нормальной плазмы человека и приготовления из них лечебных препаратов, содержащих AT в высокой концентрации.

Первыми доступными препаратами были иммуноглобулины для внутримышечного введения. Однако, несмотря на казалось бы, легкость применения, у данной группы препаратов отмечались выраженные недостатки: низкая скорость поступления молекул иммуноглобулинов в кровотоки и высокий уровень их гибели в месте введения. Предпринимались и попытки введения внутримышечных иммуноглобулинов внутривенно, однако это приводило к развитию серьезных побочных эффектов (происходила мощная стимуляция комплемента). Оказалось, что в процессе производства иммуноглобулинов для внутримышечного введения происходит активация Fc-фрагмента иммуноглобулина, что приводит к образованию иммуноглобулиновых агрегатов. Впервые специальные методы обработки плазмы для формирования ВВИГ появились в 1962 г. (группа H. Shultze и S. Varandum). Затем в 70-е годы технологии были поставлены на промышленные рельсы, что позволило наладить промышленный выпуск препарата.

Впервые при злокачественных заболеваниях ВВИГ применили в 1989 г., когда группа исследователей представила данные по эффективности профилактического применения данных препаратов при лечении детей с острым лимфобластным лейкозом. Было показано, что применение ВВИГ совместно с антибактериальной терапией приводило к статистически значимому сокращению периода фебрильной нейтропении и улучшению исхода заболевания [3].

Первые работы по применению ВВИГ при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)

ном принадлежат к IgG₁, в последующем их заменяют IgG₂, обладающие более сильным аффинитетом. По способности организма осуществлять иммунный ответ за счет синтеза IgG₂ судят о степени созревания иммунной системы. Для IgG₄-АТ свойственно слабое связывание комплемента, они не взаимодействуют с белком А золотистого стафилококка. У здоровых людей разрушение и синтез IgG находятся в равновесии, причем стадией, определяющей скорость катаболизма, является связывание Fc-фрагмента с соответствующими рецепторами [6].

АТ класса IgM, которые составляют около 10 % от общего пула иммуноглобулинов, имеют высокое значение, так как образуются сразу после контакта с антигеном. Благодаря своей структуре, размеру и пространственной форме, они обладают выраженными свойствами, однако и выраженной реакцией организма на них. IgA составляют около 10–15 % общего числа иммуноглобулинов, причем в плазме содержится только малая их часть, основная же часть находится в секретах слизистых оболочек, выполняя функцию их специфической защиты. Сывороточные АТ класса IgA служат преимущественно для нейтрализации вирусных и бактериальных токсинов. Связываясь с Fc-рецепторами, АТ класса IgA могут стимулировать синтез С3-компонента комплемента и модулировать высвобождение цитокинов [7].

IgE у здоровых людей присутствует в очень небольшом количестве и составляет менее 1 % общего содержания иммуноглобулинов. Они участвуют в защите от паразитов и простейших, являются главным фактором и/или свидетелем аллергической реакции гипер-

чувствительности немедленного типа, что связано с их родством к рецепторам тучных клеток. Биологическое значение IgD (1 % от популяции иммуноглобулинов) до настоящего времени неизвестно.

Важно отметить, что для синтеза иммуноглобулина необходим определенный период времени. Например, для синтеза IgM необходимо всего 7 дней, а для синтеза IgG уже 21 день. В связи с этим использование готовых препаратов ВВИГ является крайне актуальным, в особенности в гематологии-онкологии, где зачастую процессы потери IgG преобладают над процессом его синтеза.

Все известные на сегодня ВВИГ можно разделить на неспецифические (поливалентные), содержащие большое число разнообразных АТ, и специфические, обладающие высоким титром АТ против определенного возбудителя. Из поливалентных наибольшее распространение получили сейчас ВВИГ, содержащие IgG [1].

Безопасность внутривенных иммуноглобулиновых препаратов

Еще в 2007 г. ВВИГ были включены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в формуляр жизненно необходимых лекарственных препаратов для детей. При этом особо ВОЗ отметила то, что ВВИГ различных производителей не могут считаться эквивалентными. Кроме различий в составе действующего и вспомогательных веществ ВВИГ отличаются технологией производства и очистки, наличием агрегатов и фрагментов IgG, рН, степенью вирусной безопасности и др. ВОЗ сформировала требования к препаратам ВВИГ:

- метод производства содержит стадии удаления и/или инактивации известных возбудителей инфекций с целью обеспечения безопасности препарата в отношении передачи инфекции;
- ВВИГ должен готовиться из плазмы более 1000 доноров;
- ВВИГ обязан иметь функционально неповрежденный Fc-фрагмент;
- ВВИГ предусматривает распределение субклассов IgG, соответствующее физиологическому;
- содержание димера и мономера IgG должно быть не менее 90 % от общего содержания IgG;
- содержание полимеров и агрегатов должно быть менее 3 % от общего содержания IgG;
- ВВИГ должен обладать высокой переносимостью;
- ВВИГ не должен содержать консервант;
- стабильность ВВИГ должна быть доказана соответствующими исследованиями во время разработки препарата;
- осмоляльность не менее 240 мОсмоль/кг;
- отсутствие гемолизина.

Кроме того, во время работы с препаратами ВВИГ в детской гематологии-онкологии были сформулированы дополнительные важные свойства данных препара-

Какой препарат выбрать: ВВИГ с IgG или с повышенным содержанием IgM и IgA?



Комментарий специалиста – д.м.н. Е.В. Скоробогатова:
«Сегодня в практике отделения трансплантации костного мозга мы широко применяем ВВИГ. Это препараты, содержащие IgG. Важно знать, что именно эти препараты применяются для эффективной заместитель-

ной терапии и лечения алло- и аутоиммунных заболеваний. Препараты, обогащенные IgM и IgA, должны применяться строго по показаниям, например, при септических состояниях. В настоящее время мы применяем их крайне редко».

ратов: высокое содержание АТ к различным возбудителям, высокая концентрация раствора (10 %), отсутствие сахара и солей, а также оптимальная переносимость. Особо стоит отметить, что высокая концентрация раствора не только снижает нагрузку на организм пациента (при почечной и сердечной недостаточности) [8] при введении, но и способствует экономии времени медицинского персонала за счет более быстрого введения препарата.

Показания к применению

В настоящее время ВВИГ широко применяются в клинической иммунологии для заместительной терапии, в неврологии при лечении аутоиммунных состояний и во многих других областях медицины, в том числе в гематологии-онкологии и при ТГСК. Сегодня ВВИГ используются как по показаниям, так и вне их (так называемый «off-label use»). Зарегистрированными показаниями, согласно критериям FDA для применения данных препаратов в гематологии-онкологии, являются: хронический лимфолейкоз, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), ИТП, терапия иммунодефицитных состояний (первичных и вторичных).

Кроме того, препараты ВВИГ могут применяться и в режиме «off-label use» при апластических анемиях, парциальной крупноклеточной аплазии, анемии Даймонда–Блекфана, аутоиммунной гемолитической анемии, гемолитической болезни новорожденных, иммунной нейтропении, рефрактерной тромбоцитопении, гемолитико-уремическом синдроме, при инфекционных осложнениях терапии, отторжении трансплантата костного мозга, наследственном дефиците фактора VIII.

Особо необходимо отметить роль ВВИГ в купировании аутоиммунных реакций. В настоящее время все большая роль в иммунопатологии аутоиммунных состояний отводится антиген-презентирующим клеткам (APC), «представляющим» антиген специфичным CD4⁺-клеткам, которые, в свою очередь, способствуют образованию ауто-АТ посредством антиген-специфичных В-клеток [7]. Ауто-АТ связывают аутоантигены в циркулирующие иммунные комплексы, которые, в свою очередь, посредством APC через Fcγ-рецепторы повторно презентуются и тем самым формируют «порочный круг». В данном контексте существуют 3 теории механизма действия ВВИГ, вовлекающих APC и Fcγ-рецепторы (рис. 2).

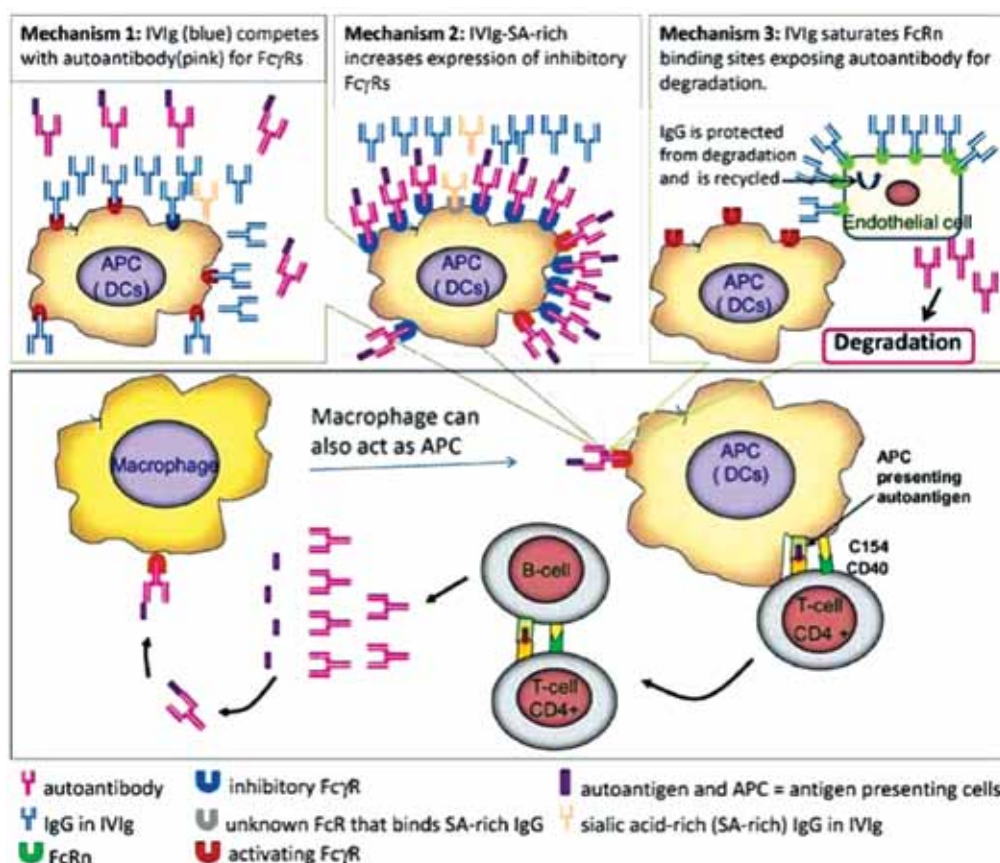


Рис. 2. Механизмы эффективности препаратов ВВИГ при аутоиммунных заболеваниях. Механизм 1: молекулы ВВИГ (голубого цвета) конкурируют с ауто-АТ за Fcγ-рецепторы. Механизм 2: молекулы ВВИГ, богатые сиаловой кислотой, усиливают экспрессию ингибиторов Fcγ-рецепторов. Механизм 3: молекулы ВВИГ насыщают FcRn-рецепторы, что ведет к деградации ауто-АТ

Иммунная тромбоцитопения

Одним из классических и хорошо изученных показаний для применения ВВИГ в детской гематологии-онкологии является лечение ИТП. При этом заболевании тромбоцитопения является следствием образования антитромбоцитарных АТ или иммунных комплексов. При ИТП лечение ВВИГ показано при терапии острых эпизодов. В данных ситуациях назначают 1 г/кг массы тела пациента. В ряде случаев может применяться и 2 г/кг. В некоторых исследованиях было показано, что эффективность подобной терапии достигает 90–95 % уже в течение 7 дней после ее начала. Успешно растворы ВВИГ применяются и в Российской Федерации. Согласно рекомендациям, адаптированным к возможностям гематологической практики в РФ, показано применение ВВИГ в 1-й линии терапии. В настоящее время у детей введение ВВИГ является стандартным подходом. Рекомендуемая дозировка ВВИГ согласно мировым стандартам: 0,4 г/кг в сутки в течение 5 дней (при плохой переносимости) или 1 г/кг/сут за 1–2 дня. При этом в 80 % случаев достигался хороший ответ, время ответа составляло от 24 ч до 2–4 дней [8].

Кроме того, высокая эффективность применения ВВИГ показана и при синдроме Фишера–Эванса, парциальной красноклеточной аплазии (ПККА) — при данных состояниях вводят ВВИГ в дозе 2 г/кг. Клинический пример иллюстрирует эффективность ВВИГ при ПККА после ТГСК.

Клинический пример

Девушка, 15 лет, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, апластическая анемия. Аллогенная ТГСК от родственного донора (9/10).

Осложнения раннего посттрансплантационного периода: фебрильная нейтропения, мукозит. Восстановление гемопоэза на +20-й день (замедленное восстановление эритроидного роста).

На +60-й день — трансплантат функционирует (лейкоциты — 4,0 тыс./мкл, гемоглобин — 82 г/л, тромбоциты — 145 тыс./мкл).

На +65-й день — падение показателей гемограммы (гипофункция) — гемоглобин 78 г/л, тромбоциты — 34 тыс./мкл (химеризм — 99,9 % клеток имеют донорское происхождение). По результатам обследования — ПККА. Начало терапии глюкокортикостероидами — парциальный ответ.

На +72-й день — введение препарата Гамунекс 10 % 2 г/кг.

На +77-й день в гемограмме: лейкоциты — 3,4 тыс./мкл (без стимуляции), гемоглобин — 96 г/л, тромбоциты — 86 тыс./мкл.

Имеются сведения и об эффективности ВВИГ при посттрансфузионной пурпуре — редком осложнении, когда после гемотрансфузии проявляется тромбоцитопения вследствие образования специфических анти-

тромбоцитарных АТ. Терапией выбора при данном состоянии является ВВИГ в дозе 1 г/кг ежедневно в течение 2 дней [9].

Кроме того, вызывает большой интерес и использование ВВИГ при терапии паранеопластических синдромов, ассоциированных с опухолью. Есть отдельные сообщения об использовании ВВИГ при паранеопластических синдромах, таких как паранеопластический энцефаломиелит, лимбический энцефалит, дегенерация мозжечка, периферическая нейропатия, синдром опсоклонус–миоклонус (ОМС). Поражение центральной нервной системы при паранеопластических синдромах не связано непосредственно с инвазией структур мозга опухолью или метастазами, а обусловлено иммунологическими механизмами, при которых выработка АТ в организме направлена не только на опухолевые клетки, но и на клетки нервной системы [6]. В зависимости от ответа на терапию ВВИГ все паранеопластические неврологические синдромы могут быть разделены на 2 группы. К 1-й группе относятся заболевания, при которых ответ на терапию ВВИГ отмечается достаточно часто (миастенический синдром Ламберта–Итона, синдром Гийена–Барре и др.), ко 2-й — синдромы, при которых ответ на терапию ВВИГ отмечается значительно реже (синдромы, ассоциированные с анти-Hu АТ). У пациентов с заболеваниями 2-й группы ВВИГ используются в качестве терапии 2-й линии в случае отсутствия ответа на терапию глюкокортикостероидами [10]. Из-за редкости паранеопластических синдромов роль ВВИГ в лечении этих состояний изучена недостаточно. Наилучшие результаты в виде улучшения неврологического статуса показаны при терапии ОМС. ОМС наиболее часто ассоциирован с нейрогенными опухолями у детей (нейробластомой (НБ), ганглионейробластомой). В 50 % случаев у пациентов с ОМС выявляется НБ. Редко ОМС бывает у больных лимфомой Ходжкина, гепатобластомой [11, 12]. ВВИГ при лечении ОМС, ассоциированного с НБ, могут применяться самостоятельно или в сочетании со стероидными гормонами [13, 14].

В опыте наших центров было и применение ВВИГ при острой неконтролируемой токсичности химиотерапии. Применение ВВИГ при осложнениях терапии высокими дозами метотрексата (2 г/м²) может приводить к улучшению состояния при сильном поражении кожи (метотрексатовые «ожоги») и нейротоксичности проводимой терапии в виде развития парезов. Возможный режим терапии ВВИГ — 0,5 г/кг в течение 5 дней. При развитии нейротоксичности — подключение нейротрофической терапии [15].

Особую роль в терапии пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями и после ТГСК занимает заместительная терапия и терапия инфекционных осложнений. ВВИГ в контексте профилактики и терапии инфекционных осложнений способствуют

коррекции индуцированного иммунодефицитного состояния, которое может являться следствием как основного заболевания, так и проводимой химиотерапии, лечения таргетными препаратами и длительной иммуносупрессии после ТГСК. В настоящее время подавляющее большинство экспертов говорят о необходимости назначения ВВИГ для профилактики инфекционных эпизодов, связанных с гипогаммаглобулинемией (ниже 500 мг/дл) [16]. При септическом шоке показано применение только ВВИГ, содержащих высокие концентрации IgM и IgA. Однако частота применения данной группы препаратов снижается в связи с увеличением спектра применяемых антибактериальных препаратов и высоким риском побочных реакций. Одним из наиболее ярких примеров необходимости заместительной терапии препаратами ВВИГ является применение Ритуксимаба [17]. Показано, что данный препарат ведет к быстрому и глубокому снижению концентрации сывороточных иммуноглобулинов. В связи с этим при его применении пациентам показан контроль уровня IgG и заместительная терапия ВВИГ.

В контексте курации инфекционного статуса в настоящее время наиболее актуальным становится применение ВВИГ именно в профилактике и лечении вирусных инфекций [18]. Зачастую данная группа препаратов является единственно возможной опцией. И если в терапии в контексте лечения цитомегаловируса, Эпштейна–Барр вируса препараты ВВИГ используются в сочетании с противовирусными средствами, то при персистенции парвовируса В19 введение ВВИГ в дозе 1–2 г/кг является ключевым фактором лечения.

Собственный опыт

В РДКБ, а затем и в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева давно и успешно применяется терапия препаратами ВВИГ. С 2010 г. используются 10 % растворы (Гамунекс, Октагам 10 %). Так, в отделении трансплантации костного мозга РДКБ с 2010 г. терапию 10 % ВВИГ получило 204 пациента (аутологичные и аллогенные ТГСК) в дозе 0,4–0,5 г/кг. При этом 27 больных получали терапию препаратами ВВИГ в дозе 1–2 г/кг с целью лечения представленных выше осложнений ТГСК. Ни у одного пациента не развилось тяжелых побочных действий. Редко отмечались головная боль и головокружение, а также гиперемия кожных покровов.

Показания для терапии препаратами ВВИГ:

- заместительная терапия при уровне сывороточных IgG ниже 500 мг/дл;

- профилактика и терапия цитомегаловирусной инфекции: в комбинации с ганцикловиром или фоскавиром;
- терапия парвовируса В19;
- профилактика и лечение РТПХ: комбинированная терапия;
- ПККА;
- синдром Фишера–Эванса.

Нами были выработаны критерии для назначения терапии препаратами ВВИГ:

- рутинное исследование уровня IgG (еженедельно);
- ПЦР-контроль виремии (еженедельно для пациентов после ТГСК);
- диагностика инфекционных агентов в различных средах и тканях организма;
- скрининг на ауто/аллоиммунные осложнения терапии при необходимости.

При назначении препаратов ВВИГ следует помнить, что:

1. Заместительную или иммуномодулирующую терапию препаратами ВВИГ назначают строго при ее необходимости (важно учитывать режим «off-label use»), ее начало не должно откладываться [19].

2. Применение ВВИГ должно быть строго регламентировано и документировано [20].

3. Пациентам с гематологическими и онкологическими заболеваниями, а также после ТГСК желательно проводить терапию поливалентными ВВИГ с низким содержанием IgM и IgA.

4. Необходимо строго придерживаться рекомендованной скорости введения препаратов. При первом введении необходима премедикация. При повышенном риске тромбозов необходима надлежащая гидратация и применение антиагрегантов [21].

Выводы

Таким образом, препараты ВВИГ прочно вошли в клиническую практику. Применение ВВИГ в детской гематологии-онкологии, а также в контексте ТГСК является одним из рутинных методов терапии и профилактики. Применение ВВИГ – обоснованный и достаточно эффективный метод лечения различных состояний – как основных заболеваний, так и их осложнений, а также осложнений проводимой терапии. В настоящее время происходит постоянное расширение перечня показаний, связанное с внедрением в практику таргетных препаратов и дальнейшим возрастанием количества ТГСК. Опыт федеральных центров показал, что использование современных физиологичных 10 % ВВИГ у детей безопасно и эффективно.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Румянцев А.Г. Основные свойства внутривенных иммуноглобулинов и показания к применению. *Вопр гематол/онкол и иммунопатол в педиатрии* 2011;10(2):39–50.
2. Fehr J., Hofmann V., Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1982;306(21):1254–8.
3. Sumer T., Abumelha A., al-Mulhim I., al-Fadil M. Treatment of fever and neutropenia with antibiotics versus antibiotics plus intravenous immunoglobulin in childhood leukemia. *Eur J Pediatr* 1989;148(5):401–2.
4. Sullivan K.M., Kopecky K.J., Jocom J. et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. Source Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA 98104. *N Engl J Med* 1990;323(11):705–12.
5. Klehmet J., Goehler J., Ulm L. et al. Effective treatment with intravenous immunoglobulins reduces autoreactive T-cell response in patients with CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014. pii: jnnp-2014-307708. doi: 10.1136/jnnp-2014-307708. [Epub ahead of print].
6. Kasztalska K., Ciebiada M., Cebula-Obrzut B., Górski P. Intravenous immunoglobulin replacement therapy in the treatment of patients with common variable immunodeficiency disease: an open-label prospective study. *Clin Drug Investig* 2011;31(5):299–307.
7. Durandy A., Kaveri S.V., Kuijpers T.W. et al. Intravenous immunoglobulins – under-
standing properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2009;158 Suppl 1:2–13.
8. Масчан А.А., Ковалева Л.Г., Румянцев А.Г. и др. Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания совета экспертов). *Вопр гематол/онкол и иммунопатол в педиатрии* 2010;9(4):5–14.
9. Hicks L.K., Woods A., Buckstein R. et al. Rituximab purging and maintenance combined with auto-HSCT: long term molecular remission and hypogammaglobulinemia in relapsed follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(9):701–8.
10. Fisher P.G., Wechsler D.S., Singer H.S. Anti-Hu antibody in a neuroblastoma-associated paraneoplastic syndrome. *Pediatr Neurol* 1994;10(4):309–31.
11. Matthay K.K., Blaes F., Hero B. et al. Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma: a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. *Cancer Lett* 2005;228(1–2):275–82.
12. Hero B., Radolska S., Gathof B.S. Opsomyoclonus syndrome in infancy with or without neuroblastoma is associated with HLA DRB1 01(abstract). *Ped Blood Cancer* 2005:45.
13. de Beukelaar J.W., Sillevs Smitt P.A. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist* 2006;11(3):292–305.
14. Antunes N.L., Khakoo Y., Stram D.O. et al. Antineuronal antibodies in patients with neuroblastoma (NBT) and paraneoplastic opsoclonus-myoclonus (POM). *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:315–20.
15. Tezer H., Kuskonmaz B., Kara A. et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of severe methotrexate-induced acral erythema. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(5):391–3.
16. Raanani P., Gafter-Gvili A., Paul M. et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2009;27(5):770–81.
17. Guérin V., Yakouben K., Lescoeur B. et al. Prolonged agammaglobulinemia despite unaltered B-cell lymphopoiesis after peritransplant-rituximab administration in a child. *Transplantation* 2008;86(9):1322–3.
18. Feasby T., Banwell B., Benstead T. et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Neurologic Conditions. *Transfusion Medicine Reviews* 2007;21(2), Suppl 1(April): S57–S107.
19. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am J Nephrol* 2013;38(4):275–84.
20. Darbà J., Restovic G., Kaskens L., de Agustín T. Direct medical costs of liquid intravenous immunoglobulins in children, adolescents, and adults in Spain. *J Clin Pharmacol* 2012;52(4):566–75.
21. Funk M.B., Gross N., Gross S. et al. Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment. *Vox Sang* 2013;105(1):54–64.