

Терапия внутривенными иммуноглобулинами в детской гематологии-онкологии и при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

К.И. Киргизов^{1,2}

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;
²ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Кирилл Игоревич Киргизов kirill.kirgizov@fnkc.ru

В обзоре литературы представлены основные сведения по использованию препаратов внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) в детской гематологии-онкологии и в контексте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в исторической перспективе и на современном этапе. Показаны основные требования к ВВИГ, которые заключаются в использовании безопасных и качественных растворов с высоким содержанием иммуноглобулинов, которые несут минимальные риски для пациентов. Автор представляет основные показания, которые включают патогенетическую терапию аутоиммунных и вирусных заболеваний (осложнений) и заместительную терапию в целях коррекции вторичного иммунодефицита на фоне химио- и таргетной терапии.

Ключевые слова: внутривенные иммуноглобулины, дети, гематология-онкология, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, безопасность, очистка

DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-32-39

Therapy with intravenous immunoglobulins in pediatric hematology-oncology and transplantation of hematopoietic stem cells

K.I. Kirgizov^{1,2}

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia;

²Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

The review of the literature presents the basic information on the use of intravenous immunoglobulins (IVIg) in pediatric hematology-oncology and in the context of hematopoietic stem cell transplantation in the historical perspective and at the present stage. The main requirements for IVIg are shown, which consist in the use of safe and quality solutions with a high content of immunoglobulins, which bear minimal risks for patients. The author presents the main indications, which include pathogenetic therapy of autoimmune and viral diseases (complications) and substitution therapy for the purpose of correction of secondary immunodeficiency against chemotherapy and targeted therapy.

Key words: intravenous immunoglobulins, children, hematology-oncology, hematopoietic stem cell transplantation, safety, purification

Введение

Сегодня иммунотерапия с применением внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) является рутинной практикой, но для ее повсеместного применения потребовался более чем полувековой путь для постепенного совершенствования препаратов и уточнения показаний и схем применения.

Заместительная терапия иммуноглобулинами — историческая справка

Опыт заместительной и патогенетической терапии с использованием лечебных сывороток для профилактики и лечения инфекционных заболеваний и других состояний имеет более чем 100-летнюю историю. Традиционными затруднениями при использовании данного метода являлись выраженные побоч-

ные эффекты и опасность передачи инфекционных агентов. В связи с этим перед учеными встал вопрос о возможности выделения глобулинов из сыворотки с последующей их очисткой. Первые подобные работы относятся к 1940-м годам, когда группа под руководством Е.Ж. Коэн разработала метод спиртового фракционирования плазмы крови, благодаря которому появилась возможность выделения в чистом виде и большом количестве гамма-глобулинов из нормальной плазмы человека для приготовления лекарственных средств с содержанием высоких концентраций антител (АТ) [1]. Это ознаменовало разработку первого поколения иммуноглобулинов.

Эти достижения сразу же нашли свое активное применение в 1950-х годах для заместительной терапии. Так, в 1952 г. был впервые описан случай агам-

маглобулинемии у ребенка, где в качестве терапии предлагалось использовать выделенные фракционированием по Кону препараты иммуноглобулинов [2].

В работах 1950–1960-х годов использовались препараты внутримышечных иммуноглобулинов, введение которых было болезненным, а возможные аллергические реакции, связанные с наличием в препаратах высокомолекулярных агрегатов (происходила мощная стимуляция комплемента), серьезно ограничивали варианты терапии с использованием высоких доз препаратов – требовалось решение вопроса о налаживании процесса высокой степени очистки препарата. Следующим шагом стала разработка методов очистки плазмы для получения ВВИГ, производство которых началось в 1970-е годы [3]. Эти препараты относятся ко второму поколению иммуноглобулинов.

Третье поколение препаратов появилось в 1980-х годах, характеризовалось высокой степенью очистки и представляло собой 5 % раствор, растворенный в воде с 10 % мальтозой. Данное поколение препаратов имело на 90 % меньший риск активации комплемента, что значительно снижало опасность побочных реакций [4].

История применения ВВИГ в гематологии-онкологии, а также в контексте трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) относится к 1970-м и началу 1980-х годов, когда в исследованиях были впервые продемонстрированы преимущества препаратов ВВИГ перед стероидами при иммунной тромбоцитопении (ИТП) [5–6]. К концу 1980-х годов этот метод стал широко распространенным и рекомендовал себя как один из наиболее эффективных и безопасных [7]. Применение ВВИГ при ИТП послужило поводом к более активному применению данной группы препаратов в гематологии-онкологии и при ТГСК – был выпущен ряд работ, демонстрирующих эффективность у пациентов с нейтропениями и другими осложнениями при остром лимфобластном лейкозе и при ТГСК [8–9]. Так, например, было показано, что профилактическое применение ВВИГ в дозе 0,5 г/кг массы тела пациента значимо снижало риски развития острой реакции «трансплантат против хозяина», интерстициальной пневмонии и других инфекций. Для конца 1980-х годов также характерны первые работы с попытками анализа экономической эффективности проводимой терапии, где впервые говорится о необходимости применения препарата в целях сокращения затрат на лечение инфекционных осложнений [10].

В 1990-х годах основной задачей в контексте использования ВВИГ стало формирование четких показаний для данной группы препаратов и решение вопроса об их применении в качестве 1-й линии терапии при гематологических и онкологических заболеваниях у детей. Одной из первых работ,

описывающих преимущество ВВИГ над стероидами у детей с ИТП, стало рандомизированное исследование, показавшее необходимость использования иммунотерапии как 1-й линии [11]. Все чаще ВВИГ стали применяться для лечения других гематологических заболеваний аутоиммунной природы у детей [12].

Особой проблемой на рубеже 1990–2000-х годов стали вирусные инфекции у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями, которые зачастую поддавались лечению только с использованием высоких доз ВВИГ [13, 14]. Активное изучение солидных злокачественных новообразований у детей показало высокую важность своевременной диагностики и лечения паранеопластических синдромов с использованием ВВИГ [15]. Исследования продемонстрировали успех в применении высоких доз (2 г/кг) ВВИГ для успешного ведения пациентов с синдромом опсоклонус-миоклонус (ОМС) [16].

Новым вызовом в 2000-х годах стало активное применение моноклональных АТ, самым известным из них является моноклональное анти-CD20-АТ ритуксимаб, при применении которого зачастую требуется заместительная терапия ВВИГ [17]. В этот же период стали активно применяться препараты 4-го поколения. От предыдущих поколений они в первую очередь отличались более высоким содержанием иммуноглобулинов класса G (IgG) (более 95 %) с распределением по подклассам, близким к плазме крови. Кроме того, благодаря системе очистки молекулы иммуноглобулина сохраняют высокую активность Fc-фрагмента. Использование аминокислот в качестве стабилизатора позволило значительно снизить количество агрегатов иммуноглобулина в препарате, тем самым минимизировалась вероятность развития нежелательных явлений при их использовании. Сегодня в России для лечения пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями доступны 10 % ВВИГ последнего поколения, которые успешно применяются для заместительной и патогенетической терапии.

С каждым годом показания для их применения все больше расширяются, в том числе в детской гематологии-онкологии и при ТГСК. В контексте данного обзора речь пойдет о ВВИГ с высоким содержанием неспецифических IgG.

Что такое внутривенные иммуноглобулины?

Известно, что ВВИГ – это препараты, полученные из донорской плазмы, содержащие в основном IgG, предназначенные для внутривенного введения. Необходимо напомнить, что на сегодняшний день известны 5 основных классов иммуноглобулинов – IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, имеющих различное значение для организма. В структуре молекул всех иммуноглобулинов выделяют 2 фрагмента – Fab и Fc, которые определя-

ют различные функции иммуноглобулинов. Fab-фрагмент IgG обладает высокоспецифичной антигенсвязывающей функцией и способствует преципитации молекулярных антигенов, агглютинации клеточных антигенов. 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. IgG — основной класс иммуноглобулинов (75–80 % всего пула иммуноглобулинов), они являются высокоспецифичными АТ, обладают высоким сродством к антигенам, выполняют эффекторные и регуляторные функции, обеспечивая защиту организма в первую очередь от вирусов, бактерий, их токсинов и энзимов. IgG опсонизируют патогенные микроорганизмы, нейтрализуют антигены и аутоАТ, стимулируют пролиферацию и созревание иммунных клеток. Опосредованно — через воздействие на активность лимфоцитов и моноцитарных клеток — они контролируют выброс про- и противовоспалительных цитокинов. Выделяют подклассы IgG — IgG₁, IgG₂, IgG₃ и IgG₄, которые различаются по своим функциональным свойствам. Классическими носителями свойств IgG являются IgG₁, на долю которых приходится более 60 % (60–72 %) всего количества сывороточных иммуноглобулинов. Синтезируются IgG в течение длительного времени — 21 день. В связи с этим использование готовых препаратов ВВИГ является крайне актуальным, в особенности в гематологии-онкологии, где зачастую процессы потерь IgG преобладают над процессом их синтеза.

Особо необходимо отметить роль ВВИГ в купировании аутоиммунных реакций. В настоящее время все большая роль в иммунопатологии аутоиммунных состояний отводится антигенпрезентирующим клеткам (АПК), «представляющих» антиген специфичным CD4⁺-клеткам, которые, в свою очередь, способствуют образованию аутоАТ посредством антигенспецифичных В-клеток. АутоАТ связывают аутоантигены в циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), которые, в свою очередь, посредством АПК через Fc-рецепторы повторно презентуются и тем самым формируют «порочный круг». В связи с этим имеются 3 пути, которые позволяют ВВИГ купировать аутоиммунные воспалительные реакции [18]:

- молекулы ВВИГ конкурируют с аутоАТ за Fc-рецепторы;
- молекулы ВВИГ, богатые сиаловой кислотой, усиливают экспрессию ингибиторов Fc-рецепторов;
- молекулы ВВИГ насыщают FcRn-рецепторы, что ведет к деградации аутоАТ.

Среди известных на сегодняшний день ВВИГ можно выделить: неспецифические (поливалентные), содержащие большое число разнообразных АТ, и специфические (гипериммунные), содержащие

преимущественно IgG, но имеющие более высокое содержание специфических АТ к определенному возбудителю. Из поливалентных наибольшее распространение получили ВВИГ, содержащие IgG (стандартные).

Как выбрать препарат внутривенного иммуноглобулина?

В современных условиях при выборе ВВИГ следует отдавать предпочтение препаратам 4-го поколения, которые содержат интактные молекулы IgG с сохраненной высокой активностью Fc-фрагмента и физиологическим распределением по подклассам, широким спектром АТ и желательной высокой концентрацией раствора (10 %).

Крайне нежелательно использование свежзамороженной плазмы, что связано с относительно низкой эффективностью (в связи с низким содержанием мономеров IgG) и определенными рисками нежелательных явлений, ассоциированных с нахождением в плазме ЦИК, эндотоксинов и относительно высоким риском контаминации.

В 2007 г. ВВИГ были включены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в формуляр жизненно необходимых лекарственных препаратов для детей. При этом ВОЗ было особо отмечено, 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 димеров IgG, рН, степенью вирусной безопасности и т. д.

ВОЗ и Европейской фармакопеей определены следующие требования к препаратам ВВИГ, напомним их:

- метод производства содержит стадии удаления и/или инактивации известных возбудителей инфекций в целях обеспечения безопасности препарата в отношении передачи инфекции;
- ВВИГ должен изготавливаться из плазмы более 1000 доноров;
- ВВИГ должен содержать минимум 2 типа АТ (1 вирусное и 1 бактериальное), для которых имеются международные эталоны, концентрация АТ должна быть в 3 раза выше, чем в исходном пуле плазмы;
- АТ к HBsAg не менее 0,5 МЕ на 1 г иммуноглобулина;
- ВВИГ должен иметь функционально неповрежденный Fc-фрагмент;
- распределение подклассов IgG ВВИГ должно быть определено;
- содержание димеров и мономеров IgG должно быть не менее 90 % от общего содержания IgG;
- содержание полимеров и агрегатов должно быть не более 3 % от общего содержания IgG;

Таблица 1. Распределение подклассов IgG в сравнении с плазмой крови человека

Table 1. Distribution of subclasses of IgG in comparison with human plasma

Показатель Parameter	Плазма Plasma	Гамунекс-С® Hamunex-C®	Октагам® 10 % Octagam® 10 %	Привиджен® Privigen®
IgG ₁	60–72 %	62,8 %	60 %	67,8 %
IgG ₂	19–31 %	29,7 %	32 %	28,7 %
IgG ₃	5–8 %	4,8 %	7 %	2,3 %
IgG ₄	1–4 %	2,7 %	4 %	1,2 %

- ВВИГ должен обладать хорошей переносимостью;

- ни на этапе фракционирования, ни на финальной стадии раствора в процесс производства ВВИГ не должны добавляться antimicrobial консерванты;

- стабильность ВВИГ должна быть доказана соответствующими исследованиями во время разработки препарата;

- содержание IgA должно быть указано и быть не больше заявленного;

- препарат не должен проявлять тромбогенную (прокоагулянтную) активность;

- антикомплементарная активность: связывание комплемента не более 50 % (1 гемолитическая единица СН50 на 1 мг иммуноглобулина);

- активатор прекалликреина не более 35 МЕ/мл;

- титр анти-А/В изогемагглютининов менее 1:64;

- осмоляльность не менее 240 мОсмоль/кг;

- рН 4,0–7,4.

Таким образом, выбираемые ВВИГ должны строго соответствовать этим правилам, но многие препараты, которые сегодня доступны на рынке, превосходят эти требования. Выделяют следующие критерии, по которым определяется безопасность и эффективность: содержание IgG в препарате; распределение подклассов; форма выпуска; концентрация ВВИГ; содержание натрия; содержание IgA; стабилизатор/уровень рН; очистка препарата; титры изогемагглютининов.

Содержание IgG в препарате, распределение подклассов

Среди ВВИГ, зарегистрированных в России, наибольшее содержание IgG (более 98 %) имеют такие препараты, как Гамунекс и Привиджен. Следует также отметить, что не рекомендуется применять препараты, в инструкциях которых не содержится четких сведений о содержании IgG, ввиду невозможности точного расчета их терапевтической дозы. Как упоминалось ранее, АТ, относящиеся к различным подклассам IgG, имеют специфическую направленность действия в отношении определенных патогенных возбудителей, в связи с чем сохранение физиологическо-

го соотношения подклассов IgG является одним из условий обеспечения оптимального терапевтического эффекта. Распределение IgG по подклассам в плазме и в препаратах иммуноглобулина человека 10 % представлено в табл. 1.

Форма выпуска

Предпочтительнее использовать готовый раствор, что связано со значительным снижением рисков, связанных с возможностью контаминации при приготовлении раствора, неправильным приготовлением раствора (неточное дозирование, получение гиперосмоляльного раствора).

Концентрация внутривенных иммуноглобулинов

Выбор в пользу более концентрированных препаратов продиктован тем, что использование растворов с высокой концентрацией позволяет снизить объем инфузии и таким образом снизить нагрузку объемом. Применение 10 % ВВИГ позволяет снизить нагрузку объемом в 2 раза по сравнению с 5 % растворами, что имеет решающее значение в педиатрической практике, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями почек, риском тромбоземболии, у беременных, пожилых и в других случаях, требующих ограничения объема инфузии. Кроме того, используя более концентрированные растворы иммуноглобулина, существенно экономится время инфузии. Также использование 10 % раствора снимает ограничения по количеству препарата, допустимого для введения за сутки (что часто является значимым ограничением при введении 5 % препаратов).

Содержание натрия

Содержание натрия в препаратах ВВИГ широко варьирует — от следовых до 0,9 %. Введение растворов с высоким содержанием натрия может потребовать коррекции электролитного баланса и повышает риск тромбоземболических осложнений. Применение ВВИГ с низким содержанием натрия и осмоляльностью, близкой к физиологической, позволяет минимизировать риски развития нежелательных явлений.

Таблица 2. Осмоляльность 10 % растворов ВВИГ

Table 2. Osmolality of 10 % IVIg solutions

Показатель Parameter	Плазма Plasma	Гамунекс-С® Hamunex-C®	Октагам® 10 % Octagam® 10 %	Привиджен® Privigen®
Осмоляльность, мОсмоль/кг Osmolality, mOsmol/kg	275–295	258	≥ 240	320

Таблица 3. Содержание IgA в 10 % растворах ВВИГ

Table 3. IgA content in 10 % IVIg solutions

Показатель Parameter	Гамунекс-С® Hamunex-C®	Октагам® 10 % Octagam® 10 %	Привиджен® Privigen®
IgA	0,046 мг/мл	0,4 мг/мл	0,025 мг/мл

Следует помнить, что использование растворов с высокой осмоляльностью увеличивает риски развития нарушения функции почек, тромботических осложнений, нарушения электролитного баланса. Рекомендуется использование растворов, близких к плазме крови (табл. 2).

Содержание IgA

Наличие в препарате ВВИГ IgA может спровоцировать серьезные анафилактические реакции у пациентов с врожденным дефицитом IgA. Это связано с наличием анти-IgA-АТ в сыворотке крови пациентов [19]. Таким образом, рекомендуется использовать ВВИГ с минимальным содержанием IgA, которые сегодня доступны на рынке и среди 10 % растворов (табл. 3).

Стабилизатор/уровень pH

В качестве стабилизатора в препаратах ВВИГ используются различные вещества (сахароза, мальтоза, глицин, L-пролин и др.). Для многих пациентов желательно воздерживаться от применения препаратов с содержанием сахаров, так как имеются данные, что до 90 % ВВИГ-ассоциированных нарушений функции почек было связано с применением препаратов, содержащих сахарозу [20]. Необходимо учитывать, что при использовании препаратов, содержащих мальтозу возможно ложноположительное повышение концентрации глюкозы, определяемой с помощью некоторых тест-наборов, в связи с чем возможны неоправданное назначение инсулина с развитием гипогликемии у пациента или маскировка уже существующей гипогликемии. Наиболее безопасными стабилизаторами в настоящее время считаются натуральные аминокислоты: глицин и L-пролин. При низком уровне pH препарата не требуется стабилизация сахарами для поддержания стабильности молекул IgG. Оптимальное же сочетание уровня pH и стабилизато-

ра позволяет минимизировать образование агрегатов и димеров, ухудшающих переносимость терапии.

Очистка препарата

Для длительного и безопасного применения препаратов ВВИГ специалисты должны быть уверены в их высокой степени очистки. Поэтому наряду с тщательным отбором доноров одним из важнейших этапов производства ВВИГ является очистка препаратов от всех потенциально опасных патогенов и примесей. Только препарат, удовлетворяющий всем современным стандартам патогенной безопасности, будет безопасным и эффективным средством в лечении различных групп пациентов. Технологии производства ВВИГ продолжают совершенствоваться, препараты последнего поколения обладают высокой степенью вирусной безопасности благодаря многоступенчатому методу очистки. Современным стандартом очистки 10 % ВВИГ являются 4 этапа инактивации и удаления вирусов, включая нанопольтрацию, а также анионообменную хроматографию, применение которой благодаря бережной очистке от примесей позволяет достичь содержания IgG ≥ 98 % и сохранить оптимальное распределение подклассов IgG, соответствующее нормальному распределению в плазме крови.

Титры изогемагглютининов

Согласно требованиям Европейской фармакопеи, допускается титр анти-А/В-изогемагглютининов менее 1:64. Считается, что содержащиеся во ВВИГ анти-А/В-изогемагглютинины доноров (АТ к антигенам групп крови) могут играть основную роль в развитии нежелательных гемолитических реакций (положительная прямая проба Кумбса, реже – гемолиз). Возникновение гемолитических реакций после применения ВВИГ является редким класс-специфичным нежелательным явлением, большинство зарегистрированных случаев были субкли-

ническими и обратимыми, но встречались и единичные сообщения о тяжелых случаях [21]. Современным способом борьбы с подобными осложнениями является программа анти-А-скрининга донорской плазмы, позволяющая при помощи исключения ~5 % доноров с высокими титрами анти-А-изоагглютинаина снизить титр изогемагглютининов в конечном продукте на 1–2 шага.

Каждое из требований, предъявляемых к выбору препарата ВВИГ, исходя из его качественных характеристик, потенциально влияющих на эффективность и безопасность, продиктовано клинической практикой. Во время работы с препаратами ВВИГ в детской гематологии-онкологии были сформулированы требования к оптимальному современному стандартному поливалентному ВВИГ, который должен обладать соответствующими качественными характеристиками и быть максимально физиологичным: должен иметь высокую концентрацию раствора (10 %); наибольшее содержание IgG с физиологическим соотношением подклассов IgG; минимальное содержание IgA; низкое содержание натрия; осмоляльность, близкую к физиологической; оптимальный стабилизатор и уровень pH, а также высокий уровень вирусной безопасности. Особо хотелось бы отметить, что высокая концентрация раствора не только снижает нагрузку объемом на организм пациента, что крайне важно для определенных групп пациентов, но и способствует экономии времени медицинского персонала за счет более быстрого введения препарата.

Показания к применению внутривенных иммуноглобулинов на современном этапе

Основным показанием для ВВИГ в детской гематологии-онкологии является заместительная терапия при снижении сывороточных IgG. С патогенетической точки зрения ВВИГ используются в терапии ИТП, аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) и парциальной красноклеточной аплазии (ПККА), а также при паранеопластических синдромах, ассоциированных с опухолью, и при вирусных инфекциях [22, 23].

ИТП – хорошо изученное показание для ВВИГ в детской гематологии-онкологии. В последние годы ВВИГ стали препаратами 1-й линии терапии острой ИТП [24] и используются в дозе 2 г/кг. В настоящее время у детей введение ВВИГ является стандартным подходом 1-й линии [25]. В этом исследовании положительный результат достигался в 80 % случаев, время ответа составляло от 24 ч до 2–4 дней.

Кроме того, высокая эффективность применения ВВИГ показана и при синдроме Фишера–Эванса и ПККА – при данных состояниях ВВИГ вводят в режиме 2 г/кг. При АИГА ВВИГ являются препаратами 1-й линии с курсовой дозой 2–5 г/кг.

Кроме того, вызывает большой интерес и использование ВВИГ при терапии паранеопластических синдромов, ассоциированных с опухолью. Как правило, эти синдромы фиксируются у пациентов с нейробластомой. Есть отдельные сообщения об использовании ВВИГ при паранеопластических синдромах, таких как паранеопластический энцефаломиелит, лимбический энцефалит, дегенерация мозжечка, периферическая нейропатия, ОМС. Поражение ЦНС 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, эффективность ВВИГ была показана в рандомизированных исследованиях [26].

Особое место в лечении пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями и после ТГСК занимают заместительная терапия и терапия инфекционных осложнений. ВВИГ в контексте профилактики и лечения инфекционных осложнений способствуют коррекции индуцированного иммунодефицитного состояния, которое может являться как следствием основного заболевания, так и проводимой химиотерапии, лечению 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 (менее 500 мг/дл) [27]. 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 высокого риска побочных реакций. Одним из наиболее ярких примеров необходимости заместительной терапии препаратами ВВИГ является применение ритуксимаба [28]. Показано, что данный препарат ведет к быстрому и глубокому снижению концентрации сывороточных иммуноглобулинов. В связи с этим при применении данного препарата 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. Зачастую данная группа препаратов является единственно возможной опцией. И если в терапии в контексте лечения цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр 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 [29].

Собственный опыт

Одним из наиболее длительных опытов в применении 10 % ВВИГ обладает ФГБУ «РДКБ» Минздрава России, где с 2010 г. в отделениях гематологии и трансплантации костного мозга применяется препарат Гамунекс. Показаниями служила заместительная терапия в дозе 0,4–0,5 г/кг и патогенетическое лечение в дозе 1–2 г/кг в целях профилактики и лечения осложнений ТГСК (профилактика инфекций у пациентов с гипогаммаглобулинемией < 500 мг/дл, профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции, парвовируса В19, ПККА, синдрома Фишера–Эванса, профилактика и лечение реакции «трансплантат против хозяина» в составе комбинированной терапии). До настоящего времени ни у одного пациента не развилось тяжелых побочных явлений. Редко наблюдались головная боль, головокружение и гиперемия кожных покровов.

В ходе работы нами были выработаны критерии для назначения терапии препаратами ВВИГ:

- рутинное исследование уровня IgG (еженедельно);
- контроль виремии с помощью метода полимеразной цепной реакции (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:

- заместительную или иммуномодулирующую терапию препаратами ВВИГ назначают строго при ее необходимости (важно учитывать режим “off-label use”), ее начало не должно откладываться;
- применение ВВИГ должно быть строго регламентировано и документировано;
- пациентам с гематологическими и онкологическими заболеваниями, а также после ТГСК желательно проводить терапию поливалентными ВВИГ с низким содержанием IgM и IgA;

- необходимо строго придерживаться рекомендованной скорости введения препаратов. При первом введении возможна премедикация, в частности при повышенном риске тромбозов необходима надлежащая гидратация и применение антиагрегантов [20].

Заключение

В современных условиях применение ВВИГ в детской гематологии-онкологии и в контексте ТГСК является рутинным методом патогенетической и сопроводительной (заместительной) терапии. Из года в год происходит расширение перечня показаний к применению ВВИГ, а сами растворы становятся безопаснее благодаря постоянному совершенствованию технологий. Сегодня в нашем арсенале имеются ВВИГ с физиологическими по распределению подклассов, интактными молекулами IgG и хорошим профилем безопасности.

Для достижения успеха в терапии необходим правильный подбор дозы, которая обеспечит должный лечебный эффект. Кроме того, для достижения наилучшего результата рекомендуется учитывать все особенности пациентов при выборе препарата, тем самым сводя к минимуму возможные риски нежелательных явлений, улучшая переносимость и повышая эффективность терапии. Наш опыт применения данной группы препаратов показал, что использование современных физиологических 10 % ВВИГ безопасно и эффективно как в контексте терапии основного заболевания, так и в контексте контроля осложнений.

Конфликт интересов/Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование/Financing

Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Berger M. A history of immune globulin therapy, from the Harvard crash program to monoclonal antibodies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2(5):368–78. PMID: 12165202.
2. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9(6):722–8. PMID: 14929630.
3. Eibl M.M. History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28(4):737–64, viii. doi: 10.1016/j.iac.2008.06.004.
4. McCue J.P., Hein R.H., Tenold R. Three generations of immunoglobulin G preparations for clinical use. *Rev Infect Dis* 1986; 8 Suppl 4:S374–81. PMID: 3092303.
5. 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. doi: 10.1056/NEJM198205273062102.
6. Imbach P., Barandun S., Baumgartner C. et al. High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Helv Paediatr Acta* 1981;36(1):81–6. PMID: 6785258.
7. Lusher J.M., Warrier I. Use of intravenous gamma globulin in children and adolescents with idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. *Am J Med* 1987;83(4A):10–6. PMID: 3118703.
8. Sumer T., Abumelha A., al-Mulhim I., al-Fadil M. Treatment of fever and neutropenia with antibiotics versus antibiotics plus intravenous gammaglobulin in childhood leukemia. *Eur J Pediatr* 1989;148(5):401–2. PMID: 2493376.
9. Sullivan K.M., Kopecky K.J., Jocom J. et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;323(11):705–12. doi: 10.1056/NEJM199009133231103.
10. Yap P.L. The use of intravenous immunoglobulin for the treatment of infection: an overview. *J Infect* 1987;15 Suppl 1:21–8. PMID: 3117897.
11. Blanchette V., Imbach P., Andrew M. et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344(8924):703–7. PMID: 7915773.
12. Charles R.J., Sabo K.M., Kidd P.G., Abkowitz J.L. The pathophysiology of pure red cell aplasia: implications for therapy. *Blood* 1996;87(11):4831–8. PMID: 8639856.
13. Kavaliotis J., Loukou I., Trachana M. et al. Outbreak of varicella in a pediatric oncology unit. *Med Pediatr Oncol* 1998;31(3):166–9. PMID: 9722899.
14. McNall R.Y., Head D.R., Pui C.H., Raz-zouk B.I. Parvovirus B19 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia during induction therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(5):309–11. PMID: 11464989.
15. Pranzatelli M.R. Paraneoplastic syndromes: an unsolved murder. *Semin Pediatr Neurol* 2000;7(2):118–30. PMID: 10914413.
16. Mitchell W.G., Davalos-Gonzalez Y., Brumm V.L. et al. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002;109(1):86–98. PMID: 11773546.
17. Heath J.A., Broxson E.H. Jr, Dole M.G. et al. Epstein-Barr virus-associated lymphoma in a child undergoing an autologous stem cell rescue. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(2):160–3. PMID: 11998794.
18. Durandy A., Kaveri S.V., Kuijpers T.W. et al. Intravenous immunoglobulins—understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2009;158 Suppl 1:2–13. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04022.x.
19. Burks A., Sampson H., Buckley R. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 1986;314(9):560–4. doi: 10.1056/NEJM198602273140907.
20. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am J Nephrol* 2013;38(4):275–84. doi: 10.1159/000354893.
21. Daw Z., Padmore R., Neurath D. et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion* 2008;48(8):1598–601. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01721.x.
22. Laguna P., Gołębiowska-Staroszczyk S., Trzaska M., Grabarczyk M., Matysiak M. Immunoglobulins and their use in children. *Adv Clin Exp Med* 2015;24(1):153–9. doi: 10.17219/acem/28626.
23. Wong P.H., White K.M. Impact of Immunoglobulin Therapy in Pediatric Disease: a Review of Immune Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51(3):303–14. doi: 10.1007/s12016-015-8499-2.
24. Boruchov D.M., Gururangan S., Driscoll M.C., Bussel J.B. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2007;110(10):3526–31. doi: 10.1182/blood-2007-01-065763.
25. Масчан А.А., Ковалева Л.Г., Румянцев А.Г., Савченко В.Г. Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания совета экспертов). Санкт-Петербург, май 2010 г. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2010;9(4):5–14. [Maschan A.A., Kovaleva L.G., Rumyantsev A.G., Savchenko V.G. Modern methods for diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (summing up the Expert Council meeting). St. Petersburg, May 2010. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Questions of Hematology, Oncology and Immunopathology in Pediatrics 2010;9(4):5–14. (In Russ.)].
26. de Alarcon P.A., Matthay K.K., London W.B. et al. Intravenous immunoglobulin with prednisone and risk-adapted chemotherapy for children with opsoclonus myoclonus ataxia syndrome associated with neuroblastoma (ANBL00P3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2(1):25–34. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30130-X.
27. 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. doi: 10.1200/JCO.2008.16.8450.
28. Casulo C., Maragulia J., Zelenetz A.D. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13(2):106–11. doi: 10.1016/j.clml.2012.11.011.
29. Crabol Y., Terrier B., Rozenberg F. et al.; Groupe d'experts de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus B19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2013;56(7):968–77. doi: 10.1093/cid/cis1046.

Статья поступила в редакцию: 14.02.2018. Принята в печать: 04.03.2018.

Article was received by the editorial staff: 14.02.2018. Accepted for publication: 04.03.2018.