



УДК 615.373.3.032:615.015.004.14+616-053

МОКИЯ-СЕРБИНА С.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

## ВНУТРИВЕННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИИ

**Резюме.** Данный обзор посвящен анализу доступных клинических исследований и сообщений, касающихся оценки эффективности и безопасности применения внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) при различных заболеваниях у детей. Внутривенные иммуноглобулины являются препаратами со строго регламентированными показаниями и доказанной эффективностью и безопасностью. Наиболее часто их применяют для коррекции гипогаммаглобулинемии, являющейся результатом первичного или вторичного иммунодефицитного состояния (ИДС).

На сегодняшний день накоплена обширная, однако неоднородная доказательная база эффективности применения стандартных ВВИГ при сепсисе у детей различных возрастных групп.

Потребление ВВИГ растет в связи с тем, что во многих случаях препараты назначают вне регламентированных показаний. ВВИГ стали чаще применяться при аутоиммунных и системных воспалительных заболеваниях. Однако в рандомизированных клинических исследованиях хороший эффект был достигнут только при болезни Кавасаки и иммунной тромбоцитопенической пурпуре. Современные клинические руководства сузили показания к назначению ВВИГ, ограничивают их применение при сепсисе. Заместительная терапия иммуноглобулинами рекомендуется детям с физиологической задержкой производства своего иммуноглобулина только при наличии повторных инфекций, которые нельзя проконтролировать или предотвратить с помощью антибиотиков. При вторичном ИДС заместительную терапию разрешается проводить, если причина гипогаммаглобулинемии не может быть устранена или устранение противопоказано, а также при ассоциации с  $\beta$ -клеточными онкозаболеваниями, при которых тяжелые инфекции, вызванные инкапсулированными бактериями, персистируют, несмотря на проведение профилактической антибиотикотерапии.

**Ключевые слова:** дети, иммуноглобулин, заместительная, иммуномодулирующая терапия.

Сегодня по всему миру доступны более 25 препаратов внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ), которые были одобрены различными органами управления [1]. Все применяемые иммуноглобулиновые препараты представляют собой полиспецифические, преимущественно IgG, изготовленные из плазмы здоровых доноров. Вследствие большого числа доноров препараты ВВИГ имеют широкий спектр антител против часто встречающихся чужеродных антигенов и естественные аутоантитела. В стандартных поливалентных ВВИГ определяются антитела к 17 бактериальным антигенам, 21 антигену вирусов, 6 антигенам грибов и простейших [2]. В зависимости от страны, где проживают доноры плазмы, спектр антител в препаратах ВВИГ может быть различен.

Идеальный препарат IgG должен содержать только мономерную формулу молекулы [3].

Важным в процессе производства ВВИГ является сохранение естественного распределения подклассов Ig ( $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$ ), которые отличаются по своим функциональным свойствам, периоду распада и способности к активации комплемента. IgG<sub>1</sub> (43–75 %) участвуют в формировании антител

Адрес для переписки с автором:

Мокия-Сербина С.А.

E-mail: viktorija0208@mail.ua

© Мокия-Сербина С.А., 2016

© «Здоровье ребенка», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

против полисахаридной оболочки вирусов, усиливают клеточный иммунитет, действуют в синергизме с иммунными лимфоцитами. IgG<sub>2</sub> (16–48 %) отвечают за иммунный ответ на полисахаридные антигены бактерий и не обладают кожно-сенсibiliзирующими свойствами. IgG<sub>3</sub> являются короткоживущими (T<sub>1/2</sub> — 7–8 дней), имеют высокое сродство к белковым антигенам, в том числе к фрагментам вирусов и эндотоксичных грамположительных микроорганизмов, и наиболее сильно активируют комплемент. IgG<sub>4</sub> (0,8–11,7 %) участвуют в аллергических реакциях и не способны к фиксации комплемента. Использование ВВИГ, обогащенных различными подклассами IgG, позволяет проводить целенаправленную патогенетически обоснованную терапию. Использование ВВИГ, обогащенного подклассами IgG<sub>2</sub> (интратект, И.Г. Вена Н.И.В.), позволяет после трансфузии увеличить количество антиполисахаридных антител, разрушающих оболочку микроорганизмов, вызывающих синопульмональные инфекции, особенно бактериальный синусит. Препараты ВВИГ, содержащие повышенное количество IgG<sub>3</sub>-антител, имеют вирус-нейтрализующую активность (иммуновенин, габриглобин). Особенностью препарата веноглобулин (фирма Merieux, Франция) является наличие нерасщепленного IgG<sub>4</sub>, который обладает свойством блокирующих антител, в связи с чем его назначение весьма эффективно при аллергических заболеваниях [4].

Структурно в молекуле всех иммуноглобулинов выделяют два фрагмента — Fab и Fc, которые определяют различные функции иммуноглобулинов. Fab-фрагмент IgG отвечает за связывание молекулы с антигеном (опсонизация) на поверхности бактерий или вирус-инфицированной клетки. Fc-фрагмент — за реализацию механизма клеточного иммунного ответа (фагоцитоз, НК-токсичность), а также гуморального иммунного ответа — активации системы комплемента по классическому пути. Важным считается ограничение комплемент-активирующей активности и концентрации агрегантов IgG, количества IgA, поскольку они являются основной причиной нежелательных лекарственных реакций. Установлено, что ингибирование комплемента ВВИГ основывается на механизме конкурентного связывания некоторых фракций экзогенного IgG с C<sub>1q</sub>-компонентом комплемента [5].

Правильно выбранная величина pH лекарственной формы обуславливает не только обеспечение высокой безопасности препарата, связанной с низкой антикомплементарной активностью, но и высокое содержание мономерного IgG, так как при таких значениях pH сохраняется максимальная стабильность иммуноглобулина [6].

Современные препараты ВВИГ подразделяются на три группы:

1. Стандартные препараты, содержащие в основном IgG.
2. Стандартные специфические (гипериммунные) препараты также содержат в основном IgG, но

имеют более высокое содержание противовирусных антител.

3. Обогащенные препараты ВВИГ, содержащие антитела классов IgG, IgM, IgA против патогенных вирусов и бактерий.

В настоящее время все большее внимание украинских исследователей и врачей привлекает ВВИГ Биовен Моно (ЧАО «Биофарма», Украина), относящийся к ВВИГ четвертого поколения. Препарат представляет собой концентрат антител, обладающих специфической активностью в отношении различных антигенов — вирусов бактерий, токсинов и аутоантител. IgG на 98–99 % представлен функциональной целостной молекулой. Механизм его действия обусловлен структурно-функциональными участками.

Соотношение подклассов IgG соответствует физиологической молекуле, Fab- и Fc-фрагментам. Низкие значения pH (4,0–7,4) позволяют обеспечить целостность молекулы IgG, сохранить ее в мономерной форме и способной длительное время циркулировать в крови. Низкие показатели pH, а также другие особенности технологического процесса дают возможность максимально сохранить весь спектр антител, присутствующих в крови доноров.

Отсутствие побочных отрицательных реакций при внутривенных инфузиях обеспечивает низкая антикомплементарная активность, отсутствие пирогенных субстанций, низкое содержание IgA и изоагглютининов. Биовен Моно по всем параметрам полностью отвечает требованиям ВОЗ, предъявляемым к препаратам иммуноглобулина человека для внутривенного введения [7].

Содержание IgG в сыворотке крови после инфузии ВВИГ возрастает более чем в 5 раз, затем снижается в течение 72 часов на 5 % и возвращается к исходному уровню через 21–28 дней. Выраженное начальное снижение IgG отражает его внесосудистое распределение. Содержание IgG в спинномозговой жидкости в течение первых 48 часов после инфузии увеличивается в 2 раза, так как IgG легко проникает через гематоэнцефалический барьер, и возвращается к нормальным значениям через неделю [8].

Незначительные побочные реакции (головная боль, озноб, миалгия, чувство дискомфорта в груди) отмечаются у 10–12 % больных, связаны они чаще всего с нарушением режима дозирования, скорости введения препаратов, наличия в них примесей, повышенного уровня цитокинов и вазоактивных веществ, активации комплемента. После остановки инфузии нежелательные эффекты исчезают, после чего введение можно возобновить через 30 минут, но с меньшей скоростью [9].

- Показания к использованию препаратов ВВИГ:
- заместительная терапия у пациентов с нарушением гуморального звена иммунитета врожденного или приобретенного характера;
  - иммуномодулирующая терапия.

Заместительная терапия у пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) и различными нарушениями антителообразования является основным и наиболее изученным методом лечения. К основным формам заболевания относятся: наследственная гипогаммаглобулинемия (X-сцепленная, или болезнь Брутона; аутосомно-рецессивная); иммунодефицит с повышенным содержанием IgM; селективный дефицит подклассов; общая переменная иммунная недостаточность; преходящая (транзиторная, младенческая) гипогаммаглобулинемия детей; комбинированные иммунодефициты всех типов. Целью заместительной терапии является достижение посттрансфузионного уровня IgG в сыворотке крови более 5 г/л. Заместительная терапия иммуноглобулинами проводится в дозе 0,4 г/кг с интервалом 4 недели или в дозе 0,3 г/кг — 3 недели [10].

В Украине на сегодняшний день зарегистрировано крайне мало случаев ПИД — всего около 200. По данным украинских иммунологов, предположительное количество больных ПИД в Украине должно составлять порядка 3000. Такие низкие цифры по сравнению с другими странами не отражают реальную картину заболеваемости, а демонстрируют крайне низкий уровень диагностики данной патологии [11].

Следовательно, заместительную терапию получает ограниченное число детей с ПИД.

Заместительная терапия у пациентов с приобретенными иммунодефицитами вследствие повышенного катаболизма или нарушения синтеза иммуноглобулинов может быть профилактической и неотложной.

Трансфузия ВВИГ позволяет пополнить антигеновый состав больного или заменить функционально неполноценные иммуноглобулины высококачественными аналогами, что и будет способствовать профилактике инфекционных заболеваний [12].

Недоношенные новорожденные склонны к сепсису из-за относительной недостаточности гуморального иммунитета, которая зависит от снижения трансплацентарной передачи материнских Ig (она начинается на 8–10-й неделе гестации и увеличивается к третьему триместру). Метаанализ позволил сравнить экзогенное введение ВВИГ с частотой сепсиса у недоношенных новорожденных. Было отмечено значительное снижение неонатального сепсиса, особенно у недоношенных с низкой массой тела при рождении. При рассмотрении стоимости лечения Н. Jehson и соавт. пришли к выводу, что рутинное профилактическое назначение ВВИГ у недоношенных нерентабельно и не должно рекомендоваться, однако, так как их применение связано со значительным снижением процента заболеваемости неонатальным сепсисом, их нужно назначать как стандартное лечение совместно с антибиотиками у недоношенных детей с сепсисом [13]. Этот вопрос остается открытым, так как остальные исследова-

ния потерпели крах при оценке пользы ВВИГ при неонатальном сепсисе.

Определена профилактическая эффективность использования Биовена Моно у детей с тяжелой термической травмой в остром периоде ожоговой болезни. Применение препарата со 2–3-х суток после травмы на протяжении 3–4 суток в дозе 5 мл (0,3 г) на 1 кг массы тела ребенка обеспечивает улучшение клинического течения ожоговой болезни, уменьшает количество септических осложнений на 20 %, снижает клинические проявления полиорганной недостаточности на 30 % и летальность в группе детей с ожогами очень тяжелой степени на 20 % в сравнении с референтной группой [14].

Целью неотложной заместительной терапии при развитии тяжелых гнойно-септических осложнений и сепсиса является элиминация возбудителей инфекции и их токсинов и ограничение общей воспалительной реакции организма, лежащей в основе синдрома ПОН при сепсисе и инфекционно-токсическом шоке. Данная терапия имеет патогенетическое обоснование, так как базируется на современных представлениях о механизме развития системной воспалительной реакции, роли конкретных метаболитов и способности иммунной системы поддерживать равновесие или восстанавливаться после повреждения [15, 16].

За последние пятнадцать лет точка зрения на применение стандартных ВВИГ при сепсисе и септическом шоке у детей постоянно менялась. Показания к их назначению то расширялись, то сужались, и до настоящего времени не удалось добиться определенного компромисса в решении этого вопроса.

Метаанализ оценки сопроводительной терапии при сепсисе и септическом шоке у детей, проведенный К. Kreutmann и соавт. и включивший 12 (358 детей) рандомизированных контролируемых исследований, показал, что назначение стандартных ВВИГ способствовало достоверному и значительному снижению (на 37 %) летальности при сепсисе и септическом шоке у новорожденных, но более эффективным при этом является пентаглобулин, так как его использование способствовало снижению летальности на 50 % [17].

Согласно результатам клинических исследований, проведенных В.В. Алексеевой, ВВИГ должны назначаться в максимально ранние сроки после постановки диагноза и в достаточном объеме. Использование ВВИГ на первой неделе заболевания вызывало улучшение в 57 % случаев, на 3–5-й неделе — в 32–34 %. При суммарной дозе вводимого препарата 0,25–0,3 г/кг массы тела эффект от терапии отмечался у 33–40 % больных, при дозе 0,45–0,5 г/кг массы тела достоверного эффекта не было [18]. Вероятно, это связано со способностью высоких доз ВВИГ угнетать продукцию интерлейкинов и снижать уровень экспрессии рецепторов к IL-2 вследствие наличия в препарате соответствующих антител, а также блокировать Fc-рецепторы фагоцитов [19].

До 2010 года было проведено 10 контролируемых исследований клинической эффективности ВВИГ при лечении бактериальных инфекций у 378 новорожденных. Выявлено значительное снижение летальности на границе статистической достоверности. Крупномасштабное международное рандомизированное исследование было проведено в 113 больницах 9 развитых стран мира. В исследовании принимали участие 3493 ребенка различного гестационного возраста с массой тела меньше 1500 г, которые получали антибиотики в связи с подозрением или установленным диагнозом «сепсис». Стандартные поливалентные иммуноглобулины начинали вводить в возрасте 3–17 дней (две инфузии в дозе 500 мг/кг с интервалом 48 часов). Суммарный анализ результатов этих исследований показал, что назначение ВВИГ не влияет на результаты лечения сепсиса у новорожденных. Однако анализ результатов подгруппы новорожденных со сроком гестации 26–29 недель (1493 ребенка) свидетельствует о статистически достоверном эффекте назначения ВВИГ этим детям. Положительный эффект от назначения ВВИГ отсутствовал у наиболее незрелых детей (< 26 недель) и новорожденных со сроком гестации > 30 недель, что можно объяснить особенностью их иммунных функций, сроками введения, потребностью в других дозах и продолжительности курса лечения и др. [20].

Применение стандартного ВВИГ (Биовен Моно) при вторичном иммунодефицитном состоянии, развившемся на фоне сепсиса у детей раннего возраста с ВИЧ-инфекцией (III клиническая категория), приводит к сокращению курса интенсивных мероприятий в ОРИТ на 2,1 дня, антибиотикотерапии — на 3,7 дня, снижению риска развития грибковой инфекции в 2,4 раза. При отдаленном наблюдении в течение 6 месяцев развитие рецидивирующих бактериальных заболеваний снизилось в 4,2 раза. Заместительная терапия проводилась путем внутривенного введения Биовена Моно в дозе 8–10 мл/кг (0,4–0,5 г/кг) с интервалом 3–4 недели. Финансовое обоснование применения ВВИГ у детей на фоне септического процесса с учетом лишь затрат на медикаменты, амортизацию оборудования и оплату труда персонала составило 23 % экономии [21].

При анализе состава препаратов ВВИГ различные метаанализы показали, что выживаемость выше у пациентов, принимавших IgM, обогащенные ВВИГ (пентаглобин), по сравнению с препаратами, содержащими только IgG [22]. Так как молекула эндотоксина представляет собой мишень для IgM, этот эффект очевиден у пациентов с грамотрицательной инфекцией [23]. Образующиеся из IgM и бактерий иммунные комплексы лучше фиксируют комплемент, улучшают опсонизацию бактерий и повышают фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов и гранулоцитов. Фагоцитоз, индуцированный IgM-антителами, в 1000 раз активнее, чем при стимуляции IgG-антителами [24, 25]. IgM- и IgA-антитела являются мощными ингибиторами

суперантигенов, вызывающих шоковый синдром [26]. Использование пентаглобулина у 343 детей с неонатальным сепсисом привело к снижению летальности с 20–26 до 3–7 %. Пентаглобин назначался в дозе 0,25 г/кг в сутки ежедневно в течение 3 дней. Необходимость повторного курса зависела от течения болезни [27]. Более высокую эффективность пентаглобина связывают с наличием в препарате IgM- и IgA-антител, что особенно актуально на начальных стадиях развития сепсиса и инфекционно-токсического шока.

ВВИГ обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектом при введении более высоких доз, и на данный момент более 300 воспалительных и аутоиммунных заболеваний лечатся с помощью ВВИГ [28]. Иммуномодулирующее действие ВВИГ заключается в нейтрализации аутоантител антиидиотипическими антителами, содержащимися в препарате; снижении продукции аутоантител [29]; угнетении провоспалительных цитокинов [30]; ингибировании активности суперантигенов; связывании комплемента [31]; изменении свойств Fc-рецепторов фагоцитов [32]; угнетении функции CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, конкуренции за антиген с антигенраспознающими рецепторами лимфоцитов, молекулами CD4, CD8 и HLAII (блокирующий эффект) [33, 34].

В 1990 году эксперты Consensus Development Conference, организованной Национальным институтом здоровья, рекомендовали использовать ВВИГ при иммунной тромбоцитопенической пурпуре и синдроме Кавасаки у детей. Доказательная база терапевтического подхода соответствует уровню А.

ВВИГ являются препаратами первой линии терапии болезни Кавасаки и назначаются в дозе 1,6–2 г/кг массы тела однократно или в виде распределения курсовой дозы в течение 2–5 дней. При этом при двухдневных инфузиях достигается более высокая концентрация препарата во внесосудистом пространстве, что повышает эффективность терапии.

ВВИГ показал себя как более эффективное средство восстановления количества тромбоцитов и снижения риска геморрагий, нежели высокодозовая терапия метилпреднизолоном. Назначение ВВИГ в дозе 1–2 г/кг массы тела в течение 102 дней у 173 детей с иммунной тромбоцитопенической пурпурой привело к достижению гематологического ответа у 94 % больных. Полный гематотоксический ответ отмечался в 72 % случаев, гематологическая ремиссия более 6 месяцев сохранялась у 57 % пациентов [35]. У 55,4 % детей, резистентных к кортикостероидной терапии, сохранялась длительная гематологическая ремиссия [36].

Раннее назначение ВВИГ при неонатальных тромбоцитопениях обеспечивает нарастание количества форменных элементов, снижает риск геморрагий и связанных с ними осложнений, помогает избежать использования стероидов [37]. Рекомендуемая автором доза ВВИГ составляет 2–5 г/кг массы в течение 2–5 дней.

По данным Г.А. Лыскиной, использование ВВИГ в схемах лечения детей с системной красной волчанкой, системными васкулитами, дерматомиозитом помогает купировать основные симптомы заболевания и способствует полноценной ремиссии и более быстрому снижению суточной дозы кортикостероидов. В активной стадии заболевания ВВИГ назначаются в дозе 0,8–1 г/кг в сутки в течение 1–2 дней с одновременным приемом кортикостероидов и цитостатиков. В стадии ремиссии препарат назначается в дозе 0,2–0,4 г/кг массы тела каждые 3–4 недели [38]. Иммуноглобулин медленнее, чем иммуносупрессанты, купирует симптомы воспалительной реакции, однако лучше переносится, может индуцировать пролонгированные ремиссии, помогает преодолеть резистентность, предотвращает формирование тяжелых отдаленных проявлений. Для уменьшения активности аутоиммунного процесса используются только стандартные ВВИГ [39].

Результаты клинических исследований, проведенных Н.В. Скрипниченко, показали, что раннее включение ВВИГ в комплексную терапию энцефалитов инфекционного генеза у детей (0,2–0,4 г/кг массы тела в сутки в течение 3–4 дней) снижает частоту развития и степень выраженности резидуального дефицита на 25,5 % и частоту остаточных изменений на МРТ головного мозга через 6 месяцев на 40 % ( $p < 0,05$ ) за счет подавления аутоиммунных процессов и оказания ремиелинизирующего воздействия. Ни у одного ребенка с подострым течением энцефалита, получавшего курс ВВИГ, не было выявлено трансформации в рассеянный склероз, в контрольной группе (без терапии ВВИГ) трансформация отмечалась в 28,6 % случаев [40].

Проведенные клинические исследования показали, что назначение ВВИГ у новорожденных с тяжелой энтеровирусной инфекцией позволило добиться более быстрого клиренса виремии. Для достижения лучшего клинического исхода рекомендовано введение ВВИГ при уровне сывороточного АСТ выше 1000 МЕ/л в течение первых трех дней после начала заболевания. Авторы не отметили значительной разницы в общей дозе у выживших и умерших новорожденных [41].

Клиницисты должны назначать препараты ВВИГ, если их эффективность подтверждена доказательной медициной. ВВИГ имеют всего лишь несколько доказанных показаний и много потенциальных. На сегодняшний день в США FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) принято шесть клинических показаний [42]:

- лечение первичных иммунодефицитов;
- предотвращение бактериальных инфекций у пациентов с гипогаммаглобулинемией и рецидивирующих инфекций в результате  $\beta$ -клеточного хронического лимфолейкоза;
- предотвращение аневризмы коронарной артерии при болезни Кавасаки;

— предотвращение инфекций, пневмонии, острой реакции «трансплантат против хозяина» после пересадки костного мозга;

— снижение количества серьезных бактериальных инфекций у детей с ВИЧ;

— увеличение количества тромбоцитов при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре для предотвращения или контроля кровотечения.

Обзор исследований, проведенных в 2010 году в Соединенном Королевстве Великобритании, на основании диагнозов пациентов поднял важный вопрос об использовании ВВИГ без регламентированных показаний (более 13 % от объема использованных). В связи с этим в принятом в 2012 году в Шотландии клиническом руководстве по использованию иммуноглобулинов подтверждена необходимость следования критериям отбора перед назначением, что позволяет избежать принятия местных решений и снизить акцент на оценке исхода заболевания. Во вновь принятом клиническом руководстве не рекомендованы ВВИГ при таких заболеваниях у детей: вторичный иммунодефицит при детской ВИЧ-инфекции; аутотрансплантация костного мозга; неонатальный сепсис (предупреждение или лечение); сепсис в ОИТ, не вызванный специфическими токсинами или *Cl.difficile*; астма; ревматоидный артрит; рассеянный склероз; невропатия критических состояний; синдром хронической усталости.

Заместительная терапия иммуноглобулинами показана детям с физиологической задержкой образования иммуноглобулина (вторичная гипогаммаглобулинемия раннего детского возраста) при повторных серьезных инфекциях, которые нельзя проконтролировать или предотвратить с помощью антибиотиков. Заместительная терапия иммуноглобулинами проводится до нормализации эндогенного образования антител (класс рекомендаций С, III уровень доказательности).

Клиническое руководство рекомендует проводить заместительную терапию иммуноглобулинами при вторичном дефиците гуморального иммунитета, если причина гипогаммаглобулинемии не может быть устранена или устранение противопоказано, а также при ассоциации с  $\beta$ -клеточными онкозаболеваниями, когда тяжелые инфекции, вызванные инкапсулируемыми бактериями, персистируют, несмотря на проведение профилактической антибиотикотерапии (класс рекомендаций С, III уровень доказательности). Инфекции, ассоциированные с низким уровнем антител, не характерны для вторичного дефицита гуморального иммунитета, за исключением гипогаммаглобулинемии, связанной с гематологическими злокачественными заболеваниями, дефицитом, ассоциированным с лекарствами, и редко с нефротическим синдромом [43].

L.T. Col, A.N. Prasad и соавт. рекомендуют использовать ВВИГ у новорожденных и детей при таких состояниях: первичные иммунодефицитные состояния; болезнь Кавасаки; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; синдром Гийе-

на — Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия; снижение риска серьезной бактериальной инфекции у детей с ВИЧ; гемолитическая болезнь новорожденных по Rh при ABO-несовместимости, неонатальная аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, бактериальный сепсис у недоношенных [44].

Представленные рекомендации содержат весьма противоречивые данные о регламентированных показаниях к назначению ВВИГ с нарушениями гуморального иммунитета приобретенного характера у детей различной возрастной категории, отсутствуют показания к применению при аутоиммунных и системных воспалительных заболеваниях.

Таким образом, препараты ВВИГ зарекомендовали себя как эффективные и безопасные средства при лечении ряда заболеваний у детей с различными видами патологии. Однако, несмотря на потенциальные преимущества, иммунотерапия все еще остается недостаточно востребованной в клинической практике. В современных клинических руководствах сужаются показания к их назначению в качестве заместительной терапии при вторичных иммунодефицитных состояниях, отсутствуют регламентированные показания к применению при аутоиммунных и системных воспалительных заболеваниях, что, вероятно, обусловлено малой доказательной базой из-за низкого качества и недостаточного количества проведенных клинических исследований. Недочет пациентов с врожденными нарушениями синтеза IgG приводит к значительному снижению потребления ВВИГ детьми с ПИД. Это диктует необходимость обязательного проведения скрининговых иммунологических исследований у детей с частыми и тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями, повторными инфекциями с поражением кожи и мягких тканей, с задержкой физического развития. Необходимы дополнительные клинические исследования, которые могли бы укрепить позиции препаратов ВВИГ, зарегистрированных в Украине и отечественного производства (Биовен Моно), а также расширить спектр показаний к их клиническому применению в педиатрии.

## Список литературы

1. Späth P.J. Structure and function of immunoglobulins // *Sepsis*. 1999; 3: 197-218.
2. Schwartz R. Overview of the biochemistry and safety of a new native intravenous gammaglobulin, IGIV, pH 4,25 // *Amer. J. Med.* 1987; 83(4A): 46-52.
3. Клиническое применение иммуноглобулина для внутривенного введения Габриглобин: Пособие для врачей / Под ред. Алешкина В.А., Лютова А.Г. — М., 2006. — 20 с.
4. Онищенко Г.Г., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Поспелова В.В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 608.
5. Simoens S. The use of intravenous immunoglobulins in Belgium // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010; 154(2): 173-176.
6. Анастасиев В.В. Иммуноглобулин для внутривенного введения. — Н. Новгород: НГМА, 2000. — 168.
7. Биовен Моно иммуноглобулин человека нормальный жидкий для внутривенного введения: информация для профессио-

нальной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов о лекарственном средстве. — К., 2012. — 4.

8. Заплатников А.Л. Специфические иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике // *Педиатрическая фармакотерапия*. 2007; 4(1): 48-50.

9. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике: Пособие для врачей. — М., 2003. — 109.

10. Алгоритм надання медичної допомоги хворим на первинні імунodefіцити: Методичні рекомендації / За ред. В.В. Чоп'як, Л.В. Костюченко, Я.Ю. Романишина. — К., 2012. — 82.

11. Первичные иммунодефициты // Актуальные проблемы диагностики и лечения: материалы конференции «Здоровье ребенка». 2015; 4(66): 24-28.

12. Донош Е.К. Использование внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике // *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10(12): 49.

13. Jenson H.B., Pollock B.H. The role of intravenous immunoglobulin for the prevention and treatment of neonatal sepsis // *Semin. Perinatol.* 1998; 22: 50-63.

14. Козинець Г.П., Осадча О.І., Боярська Г.М., Коваленко О.М., Циганков В.П. Особливості використання препаратів доведених імуноглобулінів у дітей з термічною травмою в гострому періоді опікової хвороби // *Медицина неотложных состояний*. 2013; 55(8): 49-53.

15. Hoffman J.N., Fertmann J.M., Vollmar B. et al. Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulins reduce leukocyte-endothelial cell interactions and attenuate microvascular perfusion in normotensive endotoxemia // *Shock*. 2008; 20: 133-139.

16. Luzi G., Bongiorno F., Paparo Barbaro S. and Bruno G. Intravenous IgG: biological modulating molecules // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2009; 23: 1-9.

17. Kreymann K.G., de Heer G., Nierhaus A. et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock // *Crit. Care Med.* 2007; 35: 2677-2685.

18. Алексеева В.В. Инфекции ЦНС с затяжным течением у детей первого года жизни. Клинико-иммунологическая характеристика и иммунотерапия: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2000. — 22.

19. Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 747-755.

20. Добрянський Д.О. Сучасні підходи до діагностики і лікування сепсису у новонароджених // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2013; 10(4): 106-117.

21. Говорун Е. Анализ заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами при вторичных иммунодефицитных состояниях у детей // *Consilium medicum Ukraina*. 2012; 10(8): 22-24.

22. Neilson A.R., Burchardi H., Schneider H. Cost-effectiveness of immunoglobulin M-enriched immunoglobulin (Pentaglobin) in the treatment of severe sepsis and septic shock // *J. Crit. Care*. 2005; 20: 239-50.

23. Norby-Teglund A., Hqgue K.N., Hammarstrum L. Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis // *J. Intel. Med.* 2006; 260: 509-516.

24. Werdan K. Intravenous Immunoglobulins for prophylaxis and therapy of sepsis // *Curr. Opin. Crit. Care*. 2001; 7: 354-61.

25. Maury E., Blanchard H.S., Cahuvin P. et al. Circulating endotoxin and antiendotoxin antibodies during severe sepsis and septic shock // *J. Crit. Care*. 2003; 18: 115-20.

26. Leung D.Y.M. Interaction of intravenous immunoglobulin with superantigens and superantigen-induced lymphocyte activation. Intravenous immunoglobulin: research and therapy // *Bath. UK*. 1996: 43-48.

27. Haque K.N. Intravenous immunoglobulins versus sepsis // *Pediatrics*. 2000; 105 (5): 1173-1174.

28. Leong H., Stachnik J. and Bonk M.E. Unlabeled uses of intravenous immune globulin // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2008; 65: 1815-1824.

29. Kazatchkine M., Dietrich G., Hurez V. Region-mediated selection of autoreactive repertoires by intravenous immunoglobulins // *Immunol. Rev.* 1994; 139: 79-107.

30. Anderson U., Bjork L., Skansen-Saphir U., Andersson J. Pooled human IgG modulates cytokine production in lymphocytes and monocytes // *Immunol. Rev.* 1994; 139: 21-42.

31. Takei S., Arora Y., Walker S. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory of activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens // *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 602-607.

32. Mollnes T., Hogasen K., Hoas B., Michaelsen T., Garred P., Harboe M. Inhibition of complement-mediated red cell lysis by immunoglobulins is dependent on the Ig isotype and its C1 binding properties // *Scand. J. Immunol.* 1995; 41: 449-456.

33. Diegel M., Rankin B., Bolen J., Dupuis P., Kiener P. Cross linking of Fc receptor to surface immunoglobulin on E cells provides an inhibitory signal that closes the plasma membrane calcium channel // *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 11409-11416.

34. Teeling J., Bleeker W., Rigter G., van Rooijen N., Kuijpers T., Hack C. Intravenous immunoglobulin preparations induce mild activation of neutrophils in vivo via triggering of macrophages. Studies in a rat model // *Br. J. Haematol.* 2001; 112: 1031-1041.

35. Агеевкова Э.В., Петров В.Ю., Донуш Е.К., Сосков Г.И. Эффективность применения внутривенного иммуноглобулина при иммунной тромбоцитопенической пурпуре у детей // Материалы IX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». — М., 2010. — 324.

36. Донуш Е.К., Сосков Г.И., Агеевкова Э.В. и др. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура у детей: десятилетний опыт работы гематологического отделения Измайловской ДГКБ // Сборник научных трудов РГМУ им. Н.И. Пирогова. — М., 2011. — 47-52.

37. Донуш У.К., Рюкерт У.Н., Анисимов В.В. и др. Опыт лечения иммунных неонатальных тромбоцитопений // Материалы IV Всероссийской конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии». — М., 2009. — 150-151.

38. Лыскина Г.А. Роль иммуноглобулинов для внутривенного введения в лечении системных заболеваний соединительной ткани у детей // *Педиатрическая фармакология.* 2003; 1: 36-41.

39. Мальцев Д.В. Показания к применению иммуноглобулинотерапии в ревматологии // *Consilium medicum Ukraina.* 2012; 8(4): 6-12.

40. Скрипченко Н.В. Внутривенные иммуноглобулины при нейроинфекциях у детей: Пособие для врачей. — СПб., 2008. — 18.

41. Mend-Hsiu Ven, Vhu-Ehering Huand, Min-Chi-Chen et al. Effect of intravenous immunoglobulin for neonates with severe enteroviral with emphasis on the timing of administration // *Journal of Clinical Virolog.* 2015: 6492-6496.

42. Orange J.S., Hossny E.M., Weiler G.R. et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the primary immunodeficiency committee of the American immunodeficiency committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 525-553.

43. *Clinical Guidelines for Immunoglobulin Use. Second Edition Update Scotland.* 2012: 32.

44. Prasad A.N., Chaudhary Sanjay. Intravenous immunoglobulin in pediatrics: A review // *Medical Journal Armed forces, India.* 2014; 70(3): 277-280.

Получено 13.01.16 ■

Мокія-Сербіна С.О.

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

#### ВНУТРІШНЬОВЕННІ ІМУНОГЛОБУЛІНИ: МЕХАНІЗМ ДІЇ І МОЖЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ПЕДІАТРІЇ

**Резюме.** Даний огляд присвячений аналізу доступних клінічних досліджень і повідомлень, що стосуються оцінки ефективності та безпеки застосування внутрішньовенних імуноглобулінів (ВВІГ) при різних захворюваннях у дітей. Внутрішньовенні імуноглобуліни є препаратами зі строго регламентованими показаннями і доведеною ефективністю і безпекою. Найбільш часто їх застосовують для корекції гіпогаммаглобулінемії, що є результатом первинного чи вторинного імунодефіцитного стану (ІДС).

На сьогодні накопичена велика, однак неоднорідна доказова база ефективності застосування стандартних ВВІГ при сепсисі в дітей різних вікових груп.

Споживання ВВІГ зростає у зв'язку з тим, що в багатьох випадках препарати призначають поза регламентованих показань. ВВІГ почали частіше застосовуватися при аутоімунних і системних запальних захворюваннях. Однак у рандомізованих клінічних дослідженнях хороший ефект був досягнутий тільки при хворобі Кавасакі та імунній тромбоцитопенічній пурпурі. Сучасні клінічні керівництва звузили показання до призначення ВВІГ, обмежують їх застосування при сепсисі. Замісна терапія імуноглобулінами рекомендується дітям із фізіологічною затримкою вироблення свого імуноглобуліну тільки при наявності повторних інфекцій, які не можна проконтролювати або запобігти їм за допомогою антибіотиків. При вторинному ІДС замісну терапію дозволяється проводити, якщо причина гіпогаммаглобулінемії не може бути усунена або усунення протипоказано, а також при асоціації з β-клітинними онкозахворюваннями, при яких тяжкі інфекції, викликані інкапсульованими бактеріями, персистують, незважаючи на проведення профілактичної антибіотикотерапії.

**Ключові слова:** діти, імуноглобулін, замісна, імуномодуюча терапія.

Mokii-Serbina S.O.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

#### INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS: Mechanism of Action and Limitations of Clinical Application in Pediatrics

**Summary.** This review deals with an analysis of the available clinical studies and reports concerning the evaluation of the effectiveness and safety of intravenous immunoglobulins (IVIG) in various diseases in children. Intravenous immunoglobulins are drugs with a strictly regulated indications and proven efficacy and safety. Most often they are used for the correction of hypogammaglobulinemia, which is the result of a primary or secondary immunodeficiency (ID).

To date, a large, but heterogeneous evidence base on the effectiveness of the standard IVIG in sepsis in children of different age groups is accumulated.

IVIG consumption is increasing due to the fact that in many cases the drugs are being used off-label. IVIG were more likely to be used in autoimmune and systemic inflammatory diseases. However, in randomized clinical trials, a good effect was achieved only in Kawasaki disease and immune thrombocytopenic purpura. Current clinical guidelines narrowed the indications for IVIG, limiting their use in sepsis. Immunoglobulin replacement therapy is recommended for children with physiological delay of immunoglobulin production only in repeated infections, which can not be controlled or prevented with antibiotics. In secondary ID, replacement therapy must be carried out if the cause of hypogammaglobulinemia can not be eliminated or elimination is contraindicated, as well as in association with β-cell cancers, in which severe infections caused by encapsulated bacteria persist despite preventive antibiotic therapy.

**Key words:** children, immunoglobulin, replacement, immunomodulatory therapy.