

**И.В. Кондратенко<sup>1</sup>, А.Л. Заплатников<sup>2</sup>, А.А. Бологов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Российская детская клиническая больница, Москва

<sup>2</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

## **Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? (Лекция)**

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) занимают одну из ведущих позиций среди всех иммунобиологических лекарственных средств, зарегистрированных и разрешенных к применению у детей. Для обеспечения наилучших результатов терапии необходим рациональный выбор препарата с учетом особенностей содержания разных классов иммуноглобулинов, специфических антител и параметров, влияющих на безопасность ВВИГ. В лекции подробно описаны особенности, показания к применению и требования к безопасности разных групп ВВИГ.

**Ключевые слова:** *внутривенные иммуноглобулины, дети.*

**Контактная информация:** *Кондратенко Ирина Вадимовна, д.м.н., профессор.*

*E-mail: ikondratenko@rambler.ru*

© Коллектив авторов, 2010

**О**дну из ведущих позиций среди всех иммунобиологических лекарственных средств, зарегистрированных и разрешенных к применению у детей, занимают внутривенные иммуноглобулины. Опыт использования антител в составе лечебных сывороток для профилактики и лечения инфекционных заболеваний имеет более чем 100-летнюю историю. В то же время практическое применение непосредственно иммуноглобулинов стало возможным только в 50-е годы XX столетия после разработки *E.J. Kohn* (1952) метода спиртового фракционирования плазмы крови. Благодаря этому открытию появилась возможность не только выделять в чистом виде и в большом количестве гамма-глобулины из нормальной плазмы, но и готовить из них лечебные препараты, содержащие антитела в высокой концентрации.

Вначале иммунобиологическая фарминдустрия наладила выпуск иммуноглобулинов для внутримышечного введения (ИГВМ). Они характеризуются низкой скоростью поступления молекул иммуноглобулина в системный кровоток и высоким уровнем их разрушения в месте введения. Предпринимавшиеся попытки внутривенного введения препаратов ИГВМ оказались крайне неудачными, так как сопровождались выраженными побочными эффектами. В дальнейшем было показано, что серьезные побочные эффекты при внутривенном введении ИГВМ обусловлены мощной стимуляцией системы комплемента агрегатами, состоящими из молекул иммуноглобулина. Оказалось, что в процессе производства ИГВМ происходит активация Fc-фрагмента иммуноглобулина, что приводит к образованию иммуноглобулиновых

**I.V. KONDRATENKO, A.L. ZAPLATNIKOV, A.A. BOLOGOV**

### **Intravenous immunoglobulins: the what and when? (Lecture)**

Intravenous immunoglobulins (IVIGs) rank high among all immunobiological medications registered and authorised for use in children. To ensure the best therapeutic outcomes a rational choice of IVIG preparation is required based on the peculiar contents of different classes of immunoglobulins, specific antibodies and parameters impacting on IVIGs safety. The lecture dwells at length on peculiar features of different groups of IVIGs, indications for use and safety requirements.

**Key words:** *intravenous immunoglobulins (IVIGs), children.*

агрегатов. Только после разработки и внедрения в практику специальных методов обработки плазмы, препятствующих активации Fc-фрагмента молекулы антитела, появилась возможность производства безопасных препаратов иммуноглобулина для внутривенного введения (H.E. Schultze, G. Schwick, 1962; S. Barandum, et al., 1962). В 70–80-е годы были внедрены технологии, позволившие создать внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), открывшие новую эру в лечении иммунной недостаточности и аутоиммунных заболеваний.

Недостаточность иммуноглобулинов и связанные с этим нарушения противоинфекционной резистентности возникают при первичных (генетически детерминированных) и вторичных иммунодефицитах, возникающих под воздействием неблагоприятных факторов на организм: химио- и радиотерапии злокачественных новообразований, иммуносупрессивной терапии в трансплантологии, потери белков плазмы и иммунокомпетентных клеток при кровопотерях, операциях, ожоговой болезни, воздействии эндотоксинов при некоторых инфекционных и паразитарных заболеваниях.

#### Практическая классификация иммуноглобулинов ВВИГ

- *Стандартные иммуноглобулины* для внутривенного введения (Интрафект, Интраглобин, Октагам, Гамунекс, иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения и др.).

- *Обогащенные иммуноглобулины* для внутривенного введения – препараты ВВИГ, содержащие антитела класса IgG и обогащенные антителами классов IgM и IgA (Пентаглобин).

- *Специфические, или гипериммунные, иммуноглобулины* для внутривенного введения – препараты ВВИГ, содержащие антитела класса IgG, при этом их концентрация против определенных возбудителей значительно выше, чем в стандартных иммуноглобулинах (Неоцитотект, Неогепатект и др.).

**Первая группа** – стандартные поливалентные иммуноглобулины класса IgG – самая значительная. Это все отечественные иммуноглобулины (Имбио, Габриглобин и т.д.) и зарегистрированные в России иммуноглобулины зарубежных производителей – Интрафект, Интраглобин, Октагам, Гамунекс, Игвена и др. Все эти препараты имеют единое международное непатентованное название – **иммуноглобулин человека нормальный**. Согласно типовому формуляру ВОЗ (основан на 16-й редакции перечня жизненно важных лекарственных средств ВОЗ, март 2009) в статье «**иммуноглобулин человека нормальный**» указано: «Препараты различных производителей различаются и не могут рассматриваться как эквивалентные» («Formulations from different manufacturers vary and should not be regarded as equivalent»). Препараты

иммуноглобулина человека нормального *не являются дженериками*, так как у них разные: способ производства, состав, содержание IgA и IgM, состав подклассов IgG, способы и количество стадий инактивации и элиминации вирусов.

Процесс производства иммунобиологических препаратов влияет на их качество. Поэтому **важно правильно выбрать препарат** в конкретной клинической ситуации, чтобы быть уверенным в его эффективности и безопасности.

Вирусную безопасность препарата ВВИГ обеспечивает вирусная безопасность плазмы и совершенство технологии производства. Контроль плазмы осуществляется путем обследования доноров в донорских центрах, карантинизации с обязательным контрольным обследованием доноров в этот период. В процессе производства обязательны вирусная очистка и вирусная инактивация. Вирусная очистка включает:

- фракционирование этанолом по Кону (уменьшает концентрацию вирусного загрязнения, физически удаляя вирусные частицы);
- методы фильтрации и ультрафильтрации (удаляют вирусы: оболочечные – гепатиты В, С, ВИЧ и безоболочечные – гепатит А, парвовирус В19).

Методы, используемые для вирусной инактивации, варьируют у разных производителей: сольвент/детергентный метод, инкубация с низким рН, обработка бета-пропиолактоном, адсорбция на аэросиле, обработка октановой (каприловой) кислотой. Необходимо использовать не менее двух методов и обратить особое внимание на гарантии элиминации парвовируса В19.

В отличие от здоровых людей, у которых парвовирусная инфекция манифестирует в виде инфекционной эритемы или полиартропатии, у пациентов группы риска парвовирус В19 может вызвать серьезные нарушения кроветворения, в особенности эритропоэза. В группу риска входят иммунокомпрометированные пациенты, так как вследствие нарушений гуморального иммунитета и недостаточной способности к элиминации вируса может возникнуть персистирующая инфекция с хронически протекающей парциальной красноклеточной аплазией костного мозга, поражением других органов и систем. Это касается пациентов с врожденным или приобретенным иммунодефицитом, лимфопролиферативными заболеваниями во время и после химиотерапии и пациентов с ятрогенной иммуносупрессией (например, после высокодозовой химиотерапии и трансплантации стволовых клеток вследствие аутоиммунных заболеваний, после трансплантации органов). Специфической противовирусной терапии в

отношении парвовируса B19 не существует. В этом случае инфицирования приходится прерывать терапию иммунодепрессантами или цитостатиками. В качестве методов лечения следует применять иммуноглобулины, предварительно убедившись, что сами они не контаминированы парвовирусом (обычные методы вирусинактивации неэффективны) и имеют специфические антитела против парвовируса.

В настоящее время к полноценной элиминации парвовируса B19 приводит только включение в производственный процесс нанофильтрации на фильтрах 20 нм (рис.). Все остальные способы вирусинактивации способны инактивировать данный вирус лишь ограниченно. Это отмечено в инструкции по применению, например, препарата Октагам. По открытым данным о производстве препаратов, иммуноглобулины Имбио и Габриглобин проходят только одну стадию вирусной инактивации, данных об элиминации парвовируса B19 нет. В настоящее время в РФ зарегистрирован препарат иммуноглобулина человека Интрафект, в процесс производства которого наряду с традиционными стадиями инактивации/элиминации вирусов включена нанофильтрация.

Эффективность и переносимость ВВИГ обеспечивают:

- ▶ 100%-ная сохранность Fc-фрагмента;
- ▶ общее содержание IgG > 95%;
- ▶ содержание мономеров и димеров > 90%;
- ▶ отсутствие фрагментов;
- ▶ распределение подклассов IgG, соответствующее распределению в нормальной плазме: IgG1 – 66%; IgG2 – 23%; IgG3 – 7%; IgG4 – 4%.

Всего пять производителей препаратов плазмы в мире (Биотест и др.) имеют сертификат QSEAL

(*Quality Standards of Excellence Assurance and Leadership*), выданный «За твердые гарантии стандартов качества и лидерство» Международной ассоциацией терапии белками плазмы PPTA (*Plasma Protein Therapeutics Association; www.pptaglobal.org*).

**Основные показания к применению стандартных иммуноглобулинов – IgG**

1. *Профилактика или заместительная терапия.* Механизм действия заместительной терапии заключается в связывании и нейтрализации микробного антигена, блокировании присоединения вирусов и бактерий к клетке-мишени, опсонизации и инициации поглощения и переваривания вирусов и бактерий фагоцитами, наличии нейтрализующих антител против суперантигенов. Стандартные дозы ВВИГ для заместительной терапии – 400–500 мг/кг массы тела пациента 1 раз в 3–4 недели (период полураспада IgG). Необходимо, чтобы претрансфузионный уровень сывороточного IgG был не менее 4–5 г/л. Хорошее состояние пациента и нормальный претрансфузионный уровень IgG не являются показанием для уменьшения дозы вводимого ВВИГ и/или увеличения интервалов между трансфузиями. Для заместительной терапии используют **только препараты** стандартных иммуноглобулинов. Применение Пентаглобина нерационально и может вызвать серьезные побочные реакции в связи с активацией комплемента и образованием IgM содержащих иммунных комплексов.

Больные, у которых применяют заместительную терапию:

- ▶ пациенты с первичными иммунодефицитами с нарушениями продукции антител (со сниженным или нормальным содержанием общего IgG);

Рисунок

Размеры некоторых возможных вирусов-контаминантов

ВИЧ	EBV	HCV	HBV	BVDV	Poliovirus	HAV	Parvovirus	Фильтр
								
80-110	> 80	> 45	>42	> 40	28-30	22-30	20-22 нм	20нм

ВИЧ – вирус иммунодефицита; EBV – вирус Эпштейн-Барра; HCV – вирус гепатита С; HBV – вирус гепатита В; BVDV – вирус диареи крупного рогатого скота; Poliovirus – вирус полиомиелита; HAV – вирус гепатита А; Parvovirus – парвовирус

- ▶ при СПИДе у детей с повторяющимися инфекциями;
- ▶ при аллогенной трансплантации костного мозга;
- ▶ при развитии гипогаммаглобулинемии на фоне иммуносупрессии.

За 30 лет применения ВВИГ проведено много рандомизированных, контролируемых исследований, которые достоверно доказали снижение частоты и интенсивности инфекционных осложнений при проведении ежемесячной терапии иммуноглобулином IgG в дозе 250–500 мкг/кг массы тела.

**2. Терапия аутоиммунных заболеваний.** Эффект высокодозовой терапии (1–2 г/кг массы тела пациента в течение последовательных 2–3 дней) обеспечивают следующие механизмы:

- ▶ предоставление нейтрализующих антител к неизвестному до сих пор причинному агенту;
- ▶ подавление формирования аутоантител по принципу антиидиотипического действия;
- ▶ блокирование Fc-рецепторов IgG на фагоцитирующих клетках;
- ▶ подавление пролиферации Т-клеток и продукции иммуноглобулинов;
- ▶ взаимодействие с системой комплемента;
- ▶ блокирование активации и действия цитокинов;
- ▶ блокирование экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках.

ВВИГ – препараты первой линии в терапии при следующих заболеваниях: синдром Кавасаки; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; синдром Гийена–Барре; аутоиммунные полинейропатии; энтеровирусные энцефалиты у пациентов с агаммаглобулинемией. Высокодозовая терапия ВВИГ используется также при рассеянном склерозе, миастении гравис, воспалительных миозитах, системных васкулитах, аутоиммунных цитопениях при системной красной волчанке, аутоиммунных дерматитах, в профилактике спонтанных аборт (лечение антифосфолипидного синдрома), аутоиммунных цитопениях (аутоиммунная нейтропения, аутоиммунная гемолитическая анемия, аллоиммунная неонатальная тромбоцитопения и гемолитическая анемия).

**Вторая группа** – поликлональные ВВИГ, обогащенные IgM и IgA, – представлена единственным препаратом, не имеющим аналогов, под торговым названием *Пентаглобин*. Состав препарата: IgG – 76%, IgM – 12% и IgA – 12%. Все положительные эффекты данного препарата связаны с наличием в их структуре иммуноглобулинов классов М и А.

Пентаглобин разработан для лечения распространенных тяжелых бактериальных инфекций за счет специфических функций, которыми обладают иммуноглобулины классов А и М.

Основное показание к клиническому применению Пентаглобина – адьювантная терапия бактериальных инфекций. Преимущество Пентаглобина перед стандартными ВВИГ в терапии сепсиса доказано многочисленными клиническими исследованиями, которые показали преимущество Пентаглобина и подтверждены международными экспертами. Один из ведущих специалистов в области интенсивной терапии профессор *K. Werdan* в 2007 году провел мультицентровое исследование SBITS с целью доказательства эффективности применения *стандартных иммуноглобулинов (IgG)* в лечении сепсиса у взрослых больных. В группу получавших IgG был включен 321 пациент, а в контрольную группу (плацебо альбумин) – 303. Летальность в группе IgG составила 39,3%, а в группе альбумина – 37,3%.

Ожидания исследователей не оправдались: у взрослых пациентов с сепсисом не произошло статистически достоверного снижения летальности. Авторы сделали вывод о том, что *стандартные иммуноглобулины IgG нецелесообразно использовать в качестве адьювантной терапии сепсиса*.

По мнению международных экспертов, это исследование превосходит все проведенные прежде как по качеству, так и по числу включенных пациентов; его следует рассматриваться как знаковое в этой области.

Таким образом, *Пентаглобин* – первый и единственный препарат, который воплощает естественные, природные принципы физиологической защиты организма человека, поскольку:

- ▶ содержит широкий спектр антител против клинически релевантных микроорганизмов, для комплемент-опосредованного уничтожения микроорганизмов и повышения фагоцитарной активности моноцитов/макрофагов и гранулоцитов;
- ▶ модулирует системные чрезмерные реакции воспаления и результате ингибирования провоспалительно действующих цитокинов и стимуляции высвобождения их антагонистов;
- ▶ модулирует воспалительное действие комплемента за счет нейтрализации факторов комплемента C3b и C4b и тем самым комплемент-опосредованного разрушения клеток.

**Терапия Пентаглобином** – «золотой стандарт» в лечении сепсиса и септического шока.

**Третья группа** – специфические гипериммунные иммуноглобулины: антицитомегаловирусный ВВИГ–*Неоцитотект* (цитотект) и иммуноглобулин, обога-

ценный антителами к HBs – **Неогепатект**. Оба эти иммуноглобулина готовят из плазмы специально отобранных доноров с исходно более высоким, чем общепопуляционный, титром специфических антител.

Распространенность инфицирования ЦМВ в развитых странах составляет 50–80% у взрослых и 65% – у детей школьного возраста. Риск манифестации симптоматической инфекции возрастает во время беременности, у новорожденных и при иммунной недостаточности (врожденные иммунодефициты, после трансплантации органов и костного мозга).

Показания к применению *Неоцитотекта*: лечение активной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у иммунокомпрометированных пациентов; у беременных женщин с целью снижения риска антенатальной передачи вируса и поражения плода; для лечения активной ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста; для профилактики манифестации заболевания у инфицированных больных в трансплантологии.

Режим дозирования: лечение активной инфекции – 1–2 мл/кг массы тела каждые 48 ч, 3–5 введений или до исчезновения клинических симптомов; профилактика реактивации – 1 мл/кг массы тела 1 раз в триместр у беременных или 6 раз с интервалом 3–4 недели после трансплантации. Использование иммуноглобулинов совместно с виростатическими препаратами дает лучшие результаты.

Применение *Неоцитотекта* предотвращает развитие вирус-индуцированной лимфопротиферации. Результаты ретроспективного анализа более чем у 26000 пациентов с трансплантированной почкой выявили стандартизированную частоту развития опухоли в 1-й год после операции:

- ▶ пациенты после трансплантации почки без профилактики ЦМВ – 26,4;
- ▶ пациенты после трансплантации почки с противовирусной терапией – 24,2;
- ▶ пациенты после трансплантации почки с терапией анти-ЦМВ IgG – 0.

*Неогепатект* применяют для профилактики заражения гепатитом В одновременно с вакцинацией у новорожденных, родившихся от матерей-вирусоносительниц, пациентов, получающих терапию гемодиализом, пациентов, получающих множественные гемотрансфузии; у невакцинированных лиц, при контакте с кровью больного. Неогепатект вводят также лицам, не ответившим на предшествующую вакцинацию при риске заражения.

*Режимы дозирования:*

▶ новорожденные от матерей-носительниц HBs должны получать иммуноглобулин непосредственно после рождения одновременно с первым вакцинированием – 0,4 мл/кг массы тела Неогепатекта; минимально 2 мл;

▶ после возможного заражения в результате контакта с кровью или секретом в течение первых 6 часов одновременно с первым вакцинированием (для всех лиц, которые к моменту возможного заражения не имели антител к HBs) – 0,12–0,20 мл/кг массы тела Неогепатекта; минимально 10 мл;

▶ при продолжительной инфекционной опасности (например, медицинский персонал или пациенты диализных отделений без обнаружения антител к HBs) – 10 мл Неогепатекта, повторение дозы каждые 2 мес.

## ВЫВОДЫ

● Создание ВВИГ позволило обеспечить высокоэффективную и безопасную терапию при многих тяжелых заболеваниях – первичные иммунодефициты, СПИД, аутоиммунные болезни, сепсис – и значительно снизить риск возникновения жизнеугрожающих осложнений в трансплантологии, онкологии.

● В клинической практике следует применять только те ВВИГ, которые полностью соответствуют международным требованиям к безопасности и эффективности. Постоянный прогресс в области технологий производства иммуноглобулинов и терапии непрерывно повышает требования, предъявляемые к биологическим препаратам.

● Максимальной эффективности можно достичь только при рациональном применении ВВИГ с учетом особенностей каждой группы препаратов и четкого соблюдения режима дозирования.