

*И.В. Гребенникова¹, Н.Б. Юдина², О.А. Жданова¹,
М.В. Белянская², М.А. Соловьева², Г.В. Трубникова²,
Д.А. Скоробогатова², Е.А. Орлова², Ю.С. Овчинникова²*

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКООЧИЩЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ В ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

¹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,
каф. патофизиологии, каф. клинической фармакологии; ²БУЗ ВО ВОДКБ №1

Резюме. Одним из современных препаратов крови, все более широко применяемым в педиатрии, является иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения. В статье отражен практический опыт использования внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) в детской онкогематологии. Данные препараты применяли для лечения аутоиммунных заболеваний (иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия), заместительной терапии первичных и вторичных иммунодефицитных состояний, профилактики инфекционных осложнений и лечения сепсиса. Показано, что использование ВВИГ в детской практике безопасно и эффективно. Однако, необходимо дальнейшее совершенствование технологии производства и очистки ВВИГ с целью минимизации побочных реакций, а так же разработка и внедрение новых фармацевтических форм (подкожные и пэгилированные формы).

Ключевые слова: внутривенные иммуноглобулины, дети, злокачественные новообразования, иммунодефицитные состояния, сепсис.

Актуальность. Иммуноглобулины (ИГ) для внутривенного введения являются наиболее часто используемыми препаратами, изготовленными из плазмы крови доноров. Потребность в препаратах в течение последних 15–20 лет неуклонно растет, а показания к применению с учетом современных высокотехнологических методов производства и очистки расширяются [5].

ВВИГ широко применяются в клинической практике для лечения пациентов с гемолитической болезнью новорожденных, острыми инфекционными и аутоиммунными заболеваниями, а также в терапии первичных и вторичных иммунодефицитных состояний (ПИД и ВИД) [1, 2, 4-10]. Пассивная иммунотерапия с использованием неспецифических антител (АТ) приобретает особую значимость в лечении злокачественных новообразований (ЗН), так как позволяет значительно снизить риск возникновения угрожающих жизни инфекционных осложнений при проведении высокоинтенсивной химиотерапии (ХТ) [2].

В настоящее время предпочтение отдают высокоочищенным иммуноглобулинам 4-го поколения высокой концентрации (10%), которые содержат более 95% иммуноглобулинов класса G (IgG) с физиологическим распределением по подклассам, с активным Fc фрагментом в своей молекуле [5-7]. Рекомендовано применять ВВИГ именно в той стране, где проживают доноры плазмы, так как спектр антител в препаратах ИГ может быть различен и должен соответствовать тем заболеваниям, которые встречаются в данном регионе [5, 6]. В 2007 г. ВВИГ были включены ВОЗ в формуляр жизненно необходимых лекарственных препаратов для детей [6].

В Воронежской областной детской клинической больнице №1 (ВОДКБ №1) высокоочищенные ВВИГ используются с 1998 года в отделениях онкогематологии, реанимации и интенсивной терапии, кардиоревматологическом отделении, отделениях патологии новорожденных.

Цель исследования: анализ эффективности и безопасности использования ВВИГ для лечения пациентов в отделении детской онкогематологии.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, получавших препараты ВВИГ 5-10% концентрации в онкогематологическом отделении химиотерапии ВОДКБ №1 в период 2014-2016 гг. Всего иммуноглобулин человека нормальный в указанный период времени назначался 113 пациентам, из них 48 детей (42,5%) получали препараты, содержащие более 95% IgG и 65 пациентов (57,5%) – ИГ, содержащие IgG+IgM+IgA. Показания и режим дозирования препаратов соответствовали инструкциям по медицинскому применению, а также действующим клиническим рекомендациям [3, 4].

Полученные результаты и их обсуждение. Иммуноглобулин человека нормальный, содержащий не менее 95% IgG, пациенты получали в первой линии терапии острой иммунной тромбоцитопении (ИТП), а также с заместительной целью при ПИД и ВИД (табл. 1).

Таблица 1.

Терапия ВВИГ в онкогематологическом отделении химиотерапии

Показания для применения	Препараты	Пациенты n (%)
Острая ИТП	ВВИГ IgG (0,8-1 г/кг 2 дня)	23 (20,4)
АИГА (аутоиммунная гемолитическая анемия)	ВВИГ IgG (1 г/кг 2 дня)	2 (1,8)
Лимфома (ВИД при терапии ритуксимабом)	ВВИГ IgG (0,4 г/кг)	10 (8,8)
Первичный иммунодефицит	ВВИГ IgG (стартовая 0,8 г/кг, затем 0,4 г/кг)	13 (11,5)
Гемобластозы, солидные опухоли, опухоли ЦНС (терапия сепсиса)	ИГ, содержащие IgG+IgM+IgA 5 мл/кг - 3-5 дней	65 (57,5)

С ПИД было 13 детей (27,1%), после подтверждения диагноза в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева они получали ВВИГ в стартовой дозе 0,8 г/кг, затем 0,4 г/кг (каждые 3-4 недели). Среди ПИД с агаммаглобулинемией было 4 детей (30,8%), с X-сцепленным синдромом 2 детей (15,4%), с хронической гранулематозной болезнью – 3 (23,1%) и по 1 (7,7%) случаю с синдромом Ди Джорджи, ОВИН, гипер-IgE синдромом и IgG4 ассоциированным синдромом.

ИГ, содержащий IgG+IgM+IgA назначался 65 (57,5%) детям с заместительной целью исключительно при септическом состоянии, возникшем вследствие ВИД на

фоне гемобластозов, солидных опухолей, опухолей центральной нервной системы, в дозе 5 мл/кг в течение 3-5 дней.

В настоящее время подавляющее большинство экспертов говорят о необходимости назначения ВВИГ для профилактики инфекционных эпизодов, связанных с гипогаммаглобулинемией (менее 500 мг/дл) [6, 7]. В нашем исследовании всем детям еженедельно контролировался уровень Ig сыворотки крови. Пациентам с ПИД поддерживали уровень IgG >5г/л. Своевременное начало лечения предотвращает развитие гнойно-воспалительных инфекций различной локализации, снижает процент инвалидизации, улучшает качество и продолжительность жизни [5].

ВВИГ нецелесообразно применять при аплазии кроветворения после высокодозной ХТ, так как отсутствуют клеточные мишени для проявления иммуномодулирующих свойств IgG. В то же время у больных, получивших ХТ умеренной интенсивности и находящихся в состоянии иммуносупрессии (например, у больных острым лимфобластным лейкозом), применение ВВИГ может уменьшить риск развития инфекций (в том числе грибковых и вирусных), поскольку в основе патогенеза повторных инфекций у таких пациентов может лежать низкая активность дендритных клеток вследствие низкого титра циркулирующих АТ, однако серьезные исследования в этой области отсутствуют [6]. Кроме того, трансфузия ВВИГ позволяет пополнить антительный состав больного или заменить его функционально неполноценные ИГ высокоактивными аналогами, присутствующими в препарате. Например, использование ИГ, обогащенных подклассами IgG2 и IgG3, повышает восприимчивость реципиентов к кортикостероидам [5].

Использование в современных протоколах лечения ЗН моноклональных АТ, в частности ритуксимаба, направленного против CD20-антигена В-лимфоцитов, приводит к более длительному нарушению иммунной системы. Ритуксимаб применяется в лечении В-клеточных лимфом как во взрослой, так и в педиатрической практике, при этом описаны случаи возникновения гипогаммаглобулинемии, сопровождающейся повторными инфекционными эпизодами и, следовательно, требующей заместительной терапии ВВИГ [2]. Мы так же применяли ВВИГ в дозе 0,4 г/кг каждые 3-4 недели на фоне лечения ритуксимабом лимфом у детей.

Оценка эффективности проводимой терапии ВВИГ показала, что полный (100%) ответ получен у всех пациентов с: АИГА (2 человека) и лимфомами (10 детей), с острой ИТП - у 15 (65,2%) детей (табл. 2).

У 11 детей с ПИД (84,6%) терапия ВВИГ была эффективной и предотвращала развитие инфекционных осложнений заболевания, однако у 2 пациентов (15,4%) выявлена неэффективность проводимой терапии ВВИГ в виде присоединения инфекционного процесса и госпитализации в соответствующий стационар.

Таблица 2.

Эффективность проводимой ВВИГ терапии

Нозология	Пациенты (n)	Эффективность терапии, n (%)
-----------	--------------	------------------------------

Острая ИТП	23	15 (65,2) – полный ответ
АИГА	2	2 (100) – полный ответ
Лимфома (ВИД при терапии ритуксимабом)	10	10 (100,0) – получен ответ, но у 9 длительная стойкая ремиссия, 1 – смерть от прогрессии основного заболевания
Первичный иммунодефицит (регулярная заместительная терапия)	13	11 (84,6) – терапия эффективна 2 (15,4) – инфекционные осложнения заболевания (неэффективность терапии)
Злокачественные новообразования – интенсивная ХТ - сепсис	65	63 (96,9) – купирование проявлений сепсиса, ремиссия заболевания, 2 (3,1) – неэффективность терапии (смерть от неконтролируемого сепсиса)

63 (96,9%) ребенка с сепсисом и ЗН после интенсивной ХТ достигли ремиссии, 2 (3,1%) погибли от неконтролируемого сепсиса.

Неблагоприятные побочные реакции ВВИГ развили 29 (25,7%) детей, из них незначительные побочные реакции отмечались у 21 (18,6%) пациентов виде аллергической сыпи – у 1 ребенка, в форме гипертермической реакции (температура >38°C) во время введения – у 2 детей с лимфомами на фоне терапии ритуксимабом и у 5 детей с ОЛЛ после введения ИГ, содержащего IgG+IgM+IgA. Жалобы на головную боль, которая носила преходящий характер, предъявляли только дети с острой ИТП (табл. 3).

Таблица 3.

Неблагоприятные побочные реакции на фоне применения ВВИГ

Осложнения	Пациенты, n (%)	Нозология
Серьезные побочные реакции у 8 пациентов (7,1%) из 113		
асептический менингит	7 (24,1)	Острая ИТП
судороги	1 (3,4)	Острая ИТП
Незначительные побочные реакции у 21 пациента (18,6%) из 113		
аллергическая реакция	1 (3,4)	Острая ИТП
гипертермическая реакция (во время введения)	7 (24,1)	ОЛЛ, Неходжкинская лимфома
цефалгия	13 (44,8)	Острая ИТП

Серьезные побочные реакции отмечались у 8 (7,1%) пациентов с острой ИТП и заключались в развитии асептического менингита у 7 детей (24,1%); судорожного синдрома у 1 (3,4%) ребенка (возможно, это была индивидуальная реакция, так как судороги развились в конце инфузии и купировались самостоятельно).

При введении ВВИГ с заместительной целью у пациентов с ПИД побочных реакций не отмечалось.

По литературным данным ВВИГ обычно хорошо переносятся, неблагоприятные побочные реакции регистрируются лишь у 5–15% пациентов. Чаще всего данные реакции связаны с нарушением режима дозирования, скорости введения препаратов, наличием в них примесей - агрегантов иммуноглобулина, которые активируют комплемент, а также димеров IgG, активирующих макрофаги и нейтрофилы, с действием стабилизаторов, находящихся в препаратах, повышенного уровня цитокинов и вазоактивных веществ [4-6].

В исследованиях, проводимых другими авторами (Е.К. Донюш 2011, А.Г. Румянцев и др. 2018, Р. Laguna 2015), наблюдались случаи развития асептического менингита при применении ВВИГ. После отмены препаратов симптомы менингита регрессировали в течение нескольких дней, наступала ремиссия без последствий. Развитие менингита чаще наблюдали на фоне применения высоких доз ВВИГ (2 г/кг массы тела). В нашем исследовании указанное осложнение отмечалось только у детей с ИТП (доза ВВИГ 0,8-1 г/кг) младше 7 лет, у всех пациентов отмечена связь с перенесенной сопутствующей инфекцией. Эта реакция была быстро купирована введением глюкокортикостероидов.

Выводы. Применение ВВИГ в детской гематологии, онкологии является важным и необходимым компонентом лечения, в случаях первичного иммунодефицита - это пожизненная заместительная терапия. Использование ВВИГ в детской практике безопасно и эффективно, частота серьезных побочных реакций не превышает 7,1%. С целью минимизации побочных реакций при использовании ВВИГ необходимы совершенствование технологии их производства и очистки, разработка новых фармацевтических форм (подкожные и пэгилированные формы).

Литература.

1. Внутривенные иммуноглобулины в адъювантной терапии сепсиса / В.Б. Шуматов [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. - №2. - С. 42–45.
2. Внутривенные иммуноглобулины в онкологии / Д.Ю. Качанов [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2011. - Т. 10, №1. - С. 27–31.
3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
4. Детская гематология. Клинические рекомендации / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. – Москва. ГЕОТАР-Медиа.2015. – 656 с.
5. Донюш Е.К. Использование внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике / Е.К. Донюш // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т.10, №2. – С. 49-63.
6. Иммуноглобулины для внутривенного введения: практические аспекты применения / под ред. А.Г. Румянцева, А.Ю. Щербины. – Москва: Практическая медицина, 2018. – 256 с.
7. Киргизов К.И. Терапия внутривенными иммуноглобулинами в детской гематологии-онкологии и при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / К.И. Киргизов // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2018. - Т.5-2. – С. 32-39.
8. Лазанович В.А. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы терапевтических эффектов / В.А. Лазанович, Е.В. Просекова // Медицинская Иммунология –2014. - Т. 16, № 4. – С. 311-322.
9. Immunoglobulins and their use in children / P. Laguna [et al.] // Clin. Exp. Med. - 2015. - №24 (1).– P. 153–159.

10. Wong P.H. Impact of Immunoglobulin Therapy in Pediatric Disease: a Review of Immune Mechanisms / P.H. Wong, K.M. White // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2016. - №51 (3). – P.303–14.

Abstract.

I.V. Grebennikova, N.B. Yudina, O.A. Zhdanova, M.V. Belyanskaya, M.A. Solovyova, G.V. Trubnikova, D.A. Skorobogotova, E.A. Orlova, Yu.S. Ovchinnikova

USE OF HIGH-PURITY INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN PEDIATRIC ONCOHEMATOLOGY

Voronezh State Medical University, dep. Pathophysiology, dep. Clinical Pharmacology, Voronezh Regional Children 's Hospital № 1

Human normal immunoglobulin is one of the up-to-date blood preparation which is widely used in pediatrics for intravenous administration. The paper concerns the practice of intravenous immunoglobulins in pediatric oncohematology. Such preparations were used for autoimmune diseases treatment (immune thrombocytopenia, autoimmune hemolytic anemia), for the replacement therapy of primary and secondary immunodeficiency states, for the prevention of infectious complications and for sepsis treatment.

It is stated that the use of intravenous immunoglobulins in pediatric oncohematology is safe and effective. However, further improvement of production technology and purification of intravenous immunoglobulins is necessary to minimize adverse reactions as well as introduction of new dosage forms (subcutaneous and pegylated forms).

Keywords: intravenous immunoglobulins, pediatric patients, malignant neoplasms, immunodeficiency states, sepsis.

References.

1. Intravenous immunoglobulins in adjuvant therapy for sepsis / V.B. Shumatov [et al.] // Pacific Medical Journal. - 2017. - №2. - P. 42–45.

2. Intravenous immunoglobulins in oncology / D.Yu.Kachanov [et al.] // Questions of hematology / oncology and immunopathology in pediatrics. - 2011. - Vol. 10, N 1. - P. 27–31.

3. The state register of medicines [Electronic resource]. - Access Mode: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

4. Rumyantsev A.G. Pediatric hematology. Clinical recommendations / A.G. Rumyantsev, A.A. Maschan, E.V. Zhukovsky. – Moscow: GEOTAR-Media, 2015. - 656 p.

5. Donush E.K. Use of intravenous immunoglobulins in clinical practice / E.K. Donush // Current Pediatrics. - 2011. - Vol.10, №2. – P.. 49-63.

6. Immunoglobulins for intravenous administration: practical aspects of the use / ed. A.G. Rumyantseva, A.Yu. Shcherbiny. - Moscow: Practical medicine, 2018. - 256 p.

7. Kirgizov K.I .Therapy with intravenous immunoglobulins in pediatric hematology-oncology and transplantation of hematopoietic stem cells / K.I. Kirgizov // Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. - 2018. - Vol.2. - P. 32-39.

8. Lazanovich V.A., Prosekova E.V. Intravenous immunoglobulins: mechanisms of therapeutic effects / V.A. Lazanovich, E.V. Prosekov // Medical Immunology 2014. - Vol. 16, N 4. - P. 311-322.

9. Immunoglobulins and their use in children / P. Laguna [et al.] // Clin Exp Med. - 2015. - №24 (1). –P. 153–159.

10. Wong P.H., White K.M. Impact of Immunoglobulin Therapy in Pediatric Disease: a Review of Immune Mechanisms / P.H.Wong, K.M.White // Clin Rev Allergy Immunol. – 2016. - №51 (3). – P.303–14.

Сведения об авторах: Гребенникова Ирина Валерьевна кандидат медицинских наук доцент кафедры патологической физиологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Irina_voronezh@inbox.ru; Юдина Наталья Борисовна БУЗ ВО ВОДКБ №1 ru; Жданова Ольга Александровна ВГМУ им. Н.Н. Бурденко olga.vr9@yandex.ru; Белянская Марина Вячеславовна – БУЗ ВО ВОДКБ № 1; Соловьева Марина Аркадьевна БУЗ ВО ВОДКБ №1; Трубникова Галина Васильевна БУЗ ВО ВОДКБ №1, Орлова Екатерина Александровна БУЗ ВО ВОДКБ №1; Овчинникова Юлия Сергеевна БУЗ ВО ВОДКБ № 1.

Цитировать:

Применение высокоочищенных иммуноглобулинов для внутривенного введения в детской онкогематологии / И. В. Гребенникова, Н. Б. Юдина, О. А. Жданова, М. В. Белянская, М. А. Соловьева, Г. В. Грубникова, Д. А. Скоробогатова, Е. А. Орлова, Ю. С. Овчинникова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 33–39.