

УДК 615.37:547.962: 615.032 – 027.45

DOI: 10.14427/jipai.2018.4.6

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения: показания, эффективность и безопасность клинического применения

М.П. Потапнев, Ф.Н. Карпенко

Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, г. Минск, Беларусь

Human normal immunoglobulin for intravenous administration: indications, effectiveness and safety of clinical application

M.P. Potapnev, F.N. Karpenko

Republican Center for Transfusiology & Medical BioTechnologies, Dolginovsky tract, 160, Minsk 220053, Belarus

Аннотация

В обзоре литературы рассмотрены вопросы клинического применения ВВИГ, в том числе как с заместительной целью, так и связанные с иммуномодулирующим действием препарата. Основным показанием для применения ВВИГ является первичные иммунодефицитные состояния гуморального иммунитета, связанные прежде всего с дефицитом содержания IgG и риском инфекций. Более 50% показаний к применению ВВИГ в настоящее время связаны с оказанием иммуномодулирующего действия. Это септические состояния, трансплантация органов и тканей, онкологические, неврологические, ревматические, аллергические заболевания, системные васкулиты, коагулопатии, невынашивание беременности и другие заболевания человека. В обзоре описаны результаты клинической эффективности ВВИГ при основных заболеваниях человека. Важный раздел – профилактика побочных реакций и осложнений, возникающих у 5-15% пациентов после введения препарата. Перечислены основные меры профилактики, включающие прогнозирование возможных осложнений на основе оценки анамнеза и объективного состояния пациента, индивидуализацию дозы, применение подкожного введения, премедикацию, мониторинг пациента после введения препарата. Сделан вывод о соблюдении баланса между клинической эффективностью и риском возникновения побочных реакций и осложнений при все расширяющихся показаниях к применению ВВИГ.

Ключевые слова

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения, заместительная терапия, иммуномодулирующая терапия, побочные реакции, осложнения, профилактика

Summary

Normal human immunoglobulin for intravenous administration (IVIG) is widely used in medical practice. First indication for IVIG application was primary immunodeficiency with hypogammaglobulinemia and risk of infection. More than 50% indications for IVIG use are related recently with its immunomodulatory effects. They are sepsis and septic conditions, tissue and organ transplantation, oncological, neurological, rheumatoid, allergic diseases, systemic vasculitis, coagulopathy, recurrent spontaneous abortion and others. Results of efficiency and safety of IVIG use in different disease state are described. Adverse effects of IVIG clinical applications have a frequency of 5-15% of patients. Their classifications, frequency, predisposing factors, measures for preventive measures are presented. To decrease frequency and severity of adverse effects of IVIG subcutaneous route of administration were used instead of intravenous. This and others measures are considering now as essential to save clinical efficacy and decrease adverse effects of IVIG clinical use.

Keywords

Normal human immunoglobulin for intravenous administration, indications for use, clinical efficiency, adverse reactions and complications, preventive measures

Клиническое применение препаратов нормального иммуноглобулина человеческого для внутривенного введения (ВВИГ) разнообразно. Первоначальное предназначение препаратов ВВИГ, установленное в 1980-х годах – лечение первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС). Несмотря на редкую встречаемость ПИДС – 6 на 100 000 населения, они остаются основным общепринятым показанием для применения ПИДС [1, 2]. Наиболее распространенные формы ПИДС, требующие назначения ВВИГ представлены в таблице 1. Лечение ПИДС с использованием ВВИГ с заместительной целью проводится каждые 3-4 недели с введением препарата в дозе 0,3–0,6 г/кг веса. При этом препарат вводится внутривенно медленно в течение 2-4 часов с помощью инфузomата со скоростью сначала от 0,5 мг/кг веса в минуту с возрастанием (при хорошей переносимости) до 2,5 мг/кг веса в минуту [1]. Стандартно оцениваемый результат – это достижение содержания IgG в сыворотке крови 5-6 г/л. Вводимый препарат обычно поддерживает достаточный уровень IgG в периферической крови в течение 3-4 недель с учетом времени полувыведения около 35 дней [3]. Клиническая эффективность оценивается по отсутствию серьезных инфекций у пациента в течение года. Международные рекомендации по применению ВВИГ базируются прежде всего на категории доказательности клинического эффекта. Так, наибольшую из степеней доказательности (I-IV) и рекомендации к приме-

нению (A-D) имеют профилактика неонатального сепсиса (степень доказательности Ia и уровень рекомендации A), профилактика бактериальной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей (Ib и A), хронический лимфолейкоз со сниженным уровнем IgG и периодическими инфекциями, ПИДС и отсутствием В клеток (IIb и B), ПИДС с гипогаммаглобулинемией и нарушенной продукцией специфических антител (IIb и B) [2]. При ПИДС введение препаратов ВВИГ является необходимой для сохранения жизни, хотя и не для всех пациентов. Существуют дополнительные клинико-лабораторные показания, повышающие или понижающие необходимость применения ВВИГ. Несмотря на то, что более 250 различных ПИДС описаны в настоящее время, не все из них досконально изучены и не для всех определена патогенетическая терапия. Применение ВВИГ базируется в таком случае на 1) подтвержденном дефекте гуморального звена иммунитета (IgG, антител), в том числе при вакцинации дифтерийно-столбнячным анатоксином или пневмококковой полисахаридной вакциной; 2) наличии повторных инфекций, подтвержденных микробиологическим контролем (даже при отсутствии выявляемого звена/механизма иммунного дефицита) [2]. ВВИГ может быть применен при синдромальных иммунодефицитах, связанных с низкой или вариабельной продукцией IgG, при других заболеваниях с генетическими дефектами кроветворения (β -талассемии, синдроме Швахмана-Даймонда, мальабсорбции фолиевой кислоты и т.д.), роста

Таблица 1. Применение препаратов ВВИГ при первичных иммунодефицитных состояниях [2]

Иммунодефицитные состояния	Нозологические формы
1. Дефициты антител	Х-сцепленная агаммаглобулинемия общая вариабельная иммунная недостаточность гипер- IgM- синдром транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия дефицит отдельных классов и подклассов IgG нарушение синтеза антител
2. Комбинированные иммунодефициты	все типы тяжелой комбинированной иммунной недостаточности
3. Другие хорошо известные синдромы с иммунодефицитом	Тромбоцитопеническая пурпура с экземой (синдром Wiskott-Aldrich) телеангиэктазии с мозжечковой атаксией (синдром Lois-Bar) синдром неймегеновского повреждения (синдром Neijmegen) синдром Ди Джорджи (синдром Di-George) первичный дефицит CD4 IFC (chronic intravascular coagulation) синдром
4. Болезни иммунной дисрегуляции	Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром

(дефект сигналинга гормона роста, синдром Кабуки и т.д.), желудочно-кишечного тракта (семейная интестинальная полиатрезия и т.д.), кожи (синдром Омена, врожденный дискератоз и т.д.), нервной системы (миотоническая дистрофия и т.д.); врожденными метаболическими нарушениями (врожденные нарушения гликозилирования и т.д.), хромосомной нестабильностью/нарушением восстановления ДНК (синдром Неймеген, синдром Блума и т.д.); синдромом дефицита количества и/или структуры хромосом (трисомия 21 (синдром Дауна и т.д.)) [2].

Так как основное показание для применения ВВИГ – повторяющиеся инфекции, то его активно пытаются использовать в терапии сепсиса. Так, применение ВВИГ в адъювантной терапии сепсиса в течение 3 дней (при курсовой дозе 30 г) снизило уровень летальности. В контрольной группе он составил 24%, а у получавших препарат ВВИГ, содержащий IgG он упал до 21,3% и далее до 17,6% в подгруппе получавших препарат ВВИГ IgG + IgM + IgA [4]. Средний возраст пациентов составлял 51,3 (19 – 66) года. При этом сократилась и продолжительность размещения пациентов в ОРИТ. Соответственно подгруппам, она составила $13,5 \pm 3,9$, $8,1 \pm 3,4$ и $7,9 \pm 2,4$ дней. На фоне адъювантной терапии у пациентов с сепсисом отмечено снижение тяжести состояния, выраженности органной дисфункции и уровня прокальцитонина к 10-м суткам наблюдения. Как видно из данного наблюдения, наличие всех классов иммуноглобулинов (IgG + IgM + IgA) может иметь некоторое преимущество по сравнению с очищенными IgG. В другом исследовании анализ результатов применения препаратов ВВИГ (0,3 г/кг веса, 5 г в день в течение 3 дней) у 653 тяжелых пациентов с сепсисом или септическим шоком показал отсутствие различий по уровню общей и внутрибольничной летальности по сравнению с пациентами, не получавшими ВВИГ [5]. Следует отметить, что возраст пациентов - от 61 до 81 года (в среднем 70-лет - для получавших ВВИГ, 73 года – для не получавших ВВИГ), а тяжесть состояния по шкале APACHE II – 24 и 22 балла соответственно. Недостаточное количество данных не позволяет утверждать о доказанном благотворном эффекте от применения ВВИГ при некротизирующих инфекциях кожи, мягких тканей, фасций. Тем не менее, он был включен в алгоритм лечения пациентов при клинической неэффективности антибиотикотерапии с иммуномодулирующей, в меньшей степени заместительной целью [6]. Токсический эпидермальный некролиз и синдром Стименса-Джонсона,

являющиеся тяжелыми заболеваниями кожи и слизистых, сопровождающиеся изъязвлениями и красной сыпью кожи, протекающие тяжело, с лихорадкой, иногда со смертельным исходом. Заболевание неясной этиологии, может быть вызвано (или ассоциируется с) бактериальной инфекцией и иммунопатологией с вовлечением ЕК и Т клеток. Комплексная терапия антибиотиками, кортикостероидами, инфликсимабом (моноклональными антителами к анти-ФНО- α), ВВИГ и плазмаферезом оказывает положительный клинический эффект с продолжительной ремиссией заболевания [7]. Применение ВВИГ (вместе с кортикостероидами) оказалось эффективным (у 53% пациентов – полный клинический ответ, у 88% пациентов – полный или частичный клинический ответ) при лечении 49 пациентов с рефрактерной гангренозной пиодермией в течение (в среднем) 5,9 месяцев лечения. При этом отмечались слабые побочные реакции на введение ВВИГ (тошнота, головная боль – у 24,5% пациентов) [8].

ВИЧ – инфекция у детей. ВВИГ применяется с заместительной целью как адъювантная терапия при дефиците выработки антител против бактерий (особенно пневмококков) независимо от уровня IgG в крови пациентов на фоне сниженного уровня CD4+ Т клеток (200/мкл). ВВИГ назначают в дозе 400 мг/кг веса каждые 28 дней, что позволяет снизить частоту бактериальной инфекции и сроки госпитализации. При нормализованном уровне Т клеток и использовании НААРТ антиретровирусной терапии потребность в препаратах ВВИГ снижается, так как дополнительный терапевтический эффект не наблюдается [2].

Недоношенные дети. При наличии риска неонатальной инфекции, особенно у недоношенных или новорожденных с низким весом тела, применение ВВИГ обосновано. Профилактическое введение препарата не дает существенного эффекта, в то время как клиническое применение ВВИГ способно снизить частоту развития сепсиса и эпизодов серьезной инфекции. Несмотря на отсутствие убедительных данных мультицентровых исследований, препараты ВВИГ успешно используют для профилактики и лечения инфекционных осложнений у новорожденных с низкой массой тела и недоношенных [2].

Применение ВВИГ при вторичных иммунодефицитных состояниях базируется не на только на заместительном, а на иммуномодулирующем действии. В первую очередь рассматривается его

эффективность у взрослых и детей с онкогематологическими заболеваниями.

Хронический лимфолейкоз. Заместительная терапия с использованием препаратов ВВИГ показана взрослым пациентам при наличии гипогаммаглобулинемии (менее 50% нормального уровня IgG) и повторяющихся эпизодах бактериальных инфекций. Стандартно вводят 0,4 мг/кг веса препарата каждые 3 недели в течение года наблюдения. Проведенные мультицентровые исследования показали более высокую выживаемость пациентов, получавших ВВИГ на фоне проводимой химиотерапии хронического лимфолейкоза. В то же время благотворный эффект может быть связан не столько с противоопухолевым, сколько с преимущественно гомеостатическим и антиинфекционным действием ВВИГ, проявляющимся в сокращении частоты эпизодов «больших» инфекций в 2,5 раза при некотором удлинении сроков выживания пациентов [2, 9].

Множественная миелома. Так как инфекционные осложнения вследствие развивающейся вторичной недостаточности антител являются основной причиной смертности при множественной миеломе (ММ), это может быть основанием для применения ВВИГ в комплексном лечении пациентов [10]. Это было подтверждено в многочисленных исследованиях по профилактике сепсиса и серьезных инфекционных осложнений у пациентов с ММ, получавших дополнительно ВВИГ. В то же время прием ВВИГ не оказал влияние на смертность от основного заболевания. Применение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (трансплантация аутоГСК) в комплексе лечения пациентов с ММ, как показано, требует профилактического применения ВВИГ в дозе 0,25 – 0,4 г/кг веса (в среднем 24 г/пациента) на стадии стабилизации заболевания. При этом частота инфекционных осложнений значительно сократилась [11]. Применение ВВИГ на других стадиях заболевания не всегда оказывало терапевтический эффект [2].

Достаточно широкое применение получили препараты ВВИГ в профилактике/лечении инфекционных осложнений онкогематологических заболеваний у детей. Так, показано, что при остром лимфобластном лейкозе и остром миелобластном лейкозе у детей в период миелотоксического агранулоцитоза, связанного с химиотерапией основного заболевания, с целью профилактики септических состояний назначали ВВИГ. Препарат назначали в дозе 0,2 г/кг веса/сутки в течение 1-7 дней, обычно после назначения антибиотиков широкого спектра (цефа-

лоспорины II – IV поколения) и отсутствии от них эффекта в течение суток. Положительный клинический эффект от применения ВВИГ наблюдался в 92,3% случаев. У пациентов, которым ВВИГ назначался более 3 дней, наблюдалось повышение сывороточного содержания IgG. Клинически положительный эффект проявлялся снижением повышенной температуры тела через 1-3 дня у 65% пациентов, улучшением состояния ребенка, нормализацией показателей крови [12]. Препараты ВВИГ, используемые в высоких дозах, получили широкое применение при лечении детских острых лейкозах при нейтропении, других осложнениях, особенно - при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и при вирусных осложнениях.

Лечение пневмоний и пневмонитов, возникших в результате тяжелых вирусных инфекций (цитомегаловирусы, респираторно-синцитиальный вирус, другие) также может быть основанием для применения ВВИГ при развитии иммунодефицитного состояния, особенно в комбинации с противовирусной терапией химиопрепаратами и/или моноклональными антителами. Пероральное применение ВВИГ у детей с ротавирусным гастроэнтеритом в дозе 300 мг/кг веса приводит к значительному снижению длительности диареи, вирусной персистенции, сроков госпитализации [13]. Аналогичный положительный эффект был получен при гастроэнтеральной инфекции, вызванной *Campylobacter jejuni*. В то же время не было подтверждено терапевтический эффект ВВИГ, введенного внутривенно при инфекции, вызванной *Clostridium difficile*. Вызванный энтеровирусами менингоэнцефалит может быть успешно лечен ВВИГ при внутривенном или интратекальном введении во многих случаях [2]. В патогенезе болезни Kawasaki (системный васкулит) в качестве этиологического фактора часто рассматривают вирусную инфекцию, а применение ВВИГ для его лечения оказалось успешным в большинстве случаев. Это дает основание для широкого использования препаратов ВВИГ при инфекционных процессах на фоне развития иммунодефицитных состояний, связанных с ранним или пожилым возрастом пациентов, длительным лечением, наличием генетических дефектов. При этом следует отметить, что Управление по контролю качества лекарственных средств и питания (Food and Drug Administration) США определило как наиболее доказанным применение ВВИГ при лечении неонатального сепсиса (Ia), аденовирусного пневмонита у реципиентов органов трансплантатов (Ib).

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Широкое применение этой лечебной технологии при онкологических, гематологических, аутоиммунных заболеваниях и при иммунодефицитах также потребовало изучения возможностей использования ВВИГ в качестве лекарственного средства сопутствующей терапии. ВВИГ при ТГСК выступает как профилактическое и средство лечения инфекционных осложнений, а также как иммуномодулирующее средство лечения острой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ). Именно снижение риска РТПХ и цитомегаловирусной инфекции, особенно при гипогаммаглобулинемии ($IgG < 4,0$ г/л) является основным благоприятным терапевтическим эффектом применения ВВИГ в дозе от 0,6 до 5 г/кг веса и более при ТГСК [14]. В 2000-х годах ВВИГ оправдывал возлагаемые надежды (степень доказательности Ib) и был рекомендован к широкому применению при аллогенной ТГСК. В настоящее время с расширением перечня лекарственных средств специального назначения при различных осложнениях ТГСК показания к применению ВВИГ ограничили до глюкокортикоид-резистентной цитопении, отдельных категорий пациентов с хронической РТПХ с повторяющимися серьезными бактериальными инфекциями. Основным показанием остается приобретенная гипогаммаглобулинемия как последствие онкологического заболевания или его лечения [2].

Органная трансплантация. Пересадка органов и тканей за последние 30-40 лет широко используется для оказания медицинской помощи пациентам с фатальным прогнозом заболевания и неэффективности консервативной терапии. Длительная персистенция чужеродных антигенов при аллогенной трансплантации ассоциируется с появлением и поддержанием высокого уровня анти-НЛА антител. Их блокирование/нейтрализация в 1990-х годах эффективно осуществлялась препаратами ВВИГ. В настоящее время это достигается совместным применением низких доз ВВИГ и лечебным плазмаферезом, или высоких доз ВВИГ и ритуксимаба, блокирующего образование В клетками новых антител [2]. Прямым показанием для назначения ВВИГ в дозе 300-400 мг/кг веса/в месяц при органной трансплантации сердца, печени, почек являются развивающаяся в посттрансплантационном периоде гипогаммаглобулинемия (уровень IgG в сыворотке крови менее 6,0 г/л) в сочетании с тяжелыми инфекционными осложнениями. Применение ВВИГ позволило снизить частоту пациентов с

реинфекцией с 78,6% в группе контроля, получавшей стандартную антимикробную терапию, до 28,1%, а частоту смертельных случаев с 35,7% в группе контроля до 12,5% в группе пациентов, получавших ВВИГ [15].

Иммуномодулирующее действие препаратов ВВИГ оказалось полезным при органной трансплантации сердца или легких (но не почек) у пациентов с высокой степенью НЛА-сенсibilизации, что может привести к легочной патологии и даже смерти. Для терапии таких состояний применяют высокие дозы ВВИГ с или без ритуксимаба (возможен вариант применения низких доз ВВИГ + плазмаферез) в посттрансплантационном периоде при появлении высокого титра анти-НЛА антител [2].

Специального рассмотрения заслуживает применение ВВИГ при аутоиммунных заболеваниях. При этом в качестве ведущих механизмов действия рассматривают вызванное ВВИГ повышенная экспрессия ингибиторного рецептора $Fc\gamma RIIb$ на поверхности аутоиммунных В клеток, что повышает их чувствительность к апоптозу. Другой возможный механизм – подавление под действием ВВИГ активации рецепторов TLR7 и TLR9, что блокирует продукцию цитокинов воспаления и активацию Т лимфоцит – опосредованного воспалительного ответа [16]. Один из наиболее радикальных подходов к лечению аутоиммунных заболеваний в настоящее время – Ahmed протокол, предполагающий удаление В клеток (B-cell depletion therapy) с использованием ритуксимаба и ВВИГ [17]. Она обеспечивает быструю клиническую ремиссию у 70-80% пациентов с продолжительностью эффекта от однократного введения препаратов в течение 9-18 месяцев. Протокол предполагает ежемесячные (в течение 5 месяцев) введения ВВИГ (2 г/кг веса) с 8-кратным введением ритуксимаба (375 мг/м²) после первой инъекции ВВИГ под контролем содержания В клеток в периферической крови, которое снижается после первого введения до 0%. В последующем ритуксимаб вводится на фоне введения ВВИГ, что обеспечивает практически полное подавление образования аутоантител. Протокол апробирован и оказался эффективным при вульгарной пузырчатке, пемфигоиде слизистой оболочки и других кожных заболеваний. Данный протокол был также эффективен при иммунной тромбоцитопенической пурпуре (ИТП), рассеянном склерозе, сахарном диабете 1 типа.

Включение ВВИГ в другие протоколы лечения аутоиммунных заболеваний было наиболее доказательным по клинической эффективности

при лечении ИТП (категория доказательности – Ia, степень рекомендации – A), офтальмопатии Грейвса (Ib, A), ювенильном идиопатическом артрите (Ia, A), антифосфолипидном синдроме (АФС) у беременных (Ib, B), при дерматомиозите (IIa, B), тяжелом ревматоидном артрите (РА) (IIb, B) [2].

ИТП встречается у взрослых и детей. У детей часто наблюдается спонтанное выздоровление, в то же время у детей группы высокого риска требуется лечение кортикостероидами, анти-D – иммуноглобулином, ВВИГ, плазмаферезом, ритуксимабом или их комбинацией. Применение ВВИГ (в высоких дозах) вызывает однозначное повышение количества тромбоцитов в периферической крови пациентов, особенно при одновременном применении кортикостероидов или анти-D иммуноглобулина. Эти препараты входят в первую линию лечения ИТП [18]. Аналогично ВВИГ эффективен в высоких дозах при неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении (в первые дни после рождения) и посттрансфузионной пурпуре, связанной с тромбоцитопенией, развивающейся после переливания содержащих тромбоциты компонентов крови под действием антитромбоцитарных и анти-HLA антител реципиента. Препаратом выбора является ВВИГ при аутоиммунной нейтропении, аутоиммунной гемолитической анемии, приобретенной гемофилии [2].

Среди ревматических заболеваний дерматомиозит рассматривается в первую очередь как объект применения высоких доз ВВИГ наряду с рефрактерным ювенильным дерматомиозитом, системным миозитом и другими миопатиями воспалительного генеза.

Ревматоидный артрит (РА). Применение высоких доз ВВИГ, но не низких доз препарата оказывает благоприятный клинический эффект. Как считают Асеева Е.А. и Соловьев С.К. [19], обоснованием для применения ВВИГ в дозах 400 мг/кг веса в течение 3 дней и повторно ежемесячно в течение 6-12 месяцев является неэффективность базисной противовоспалительной терапии, появление системных проявлений (полинейропатия, аутоиммунная анемия, тромбоцитопения), а также инфекционные осложнения с развитием иммунодефицита. То же касается пациентов с ювенильным хроническим артритом [2].

Системная красная волчанка (СКВ). Как показали ранние исследования, до 65% пациентов с СКВ имели выраженный клинический улучшение при применении ВВИГ [20]. Позднее было показано, что высокие дозы препарата оказались эффективны в комплексном лечении волчаноч-

ного нефрита, волчаночного миокардита, СКВ с гемофагоцитарным синдромом или тромбоцитопенией; антифосфолипидного синдрома, ассоциированного с СКВ; полирадикуллопатии, подавления костномозгового кроветворения, синдрома полиорганной недостаточности. Введение ВВИГ наиболее эффективно при тяжелых формах СКВ, предотвращая случаи смерти и развития тяжелых осложнений [2]. Не являясь препаратом первой линии, ВВИГ показан пациентам, получающим ритуксимаб, с целью уменьшения риска вторичной инфекции на фоне иммунодефицита образования IgG и антител [19].

Склеродермия. При этом заболевании ВВИГ используется как иммуномодулирующее и антифибротическое средство в дозах около 2 г/кг веса/ цикл лечения в течение 2-4 дней (в среднем пациенты прошли 14,5±18,2 цикла лечения каждые 4 недели). Проведенные клинические исследования показали, что его применение у 50% пациентов было успешным. Это сопровождалось благоприятными изменениями у всей группы пациентов при сравнении клинико-лабораторных показателей до начала лечения и после последнего цикла лечения ВВИГ. Так, применение ВВИГ значительно снизило мышечную боль (74% и 20%, $p < 0,0001$) и мышечную слабость (45% и 21%, $p < 0,01$), боли в суставах (44% и 19%, $p = 0,02$), уровень креатинкиназы (1069 ± 1552 МЕ и 288 ± 449 МЕ, $p < 0,0001$), С-реактивного белка ($13,1 \pm 17,6$ мг/л и $9,2 \pm 16,6$ мг/л, $p < 0,0001$). Наконец, ежедневная доза кортикостероидов была снижена к концу лечения ($13,0 \pm 11,6$ мг/день и $8,9 \pm 10,4$ мг/л, $p = 0,01$). Отмечено два случая тяжелых осложнений (один случай тромбоза глубоких вен и один случай диффузного отека синдрома), потребовавших отмену ВВИГ. Легкие осложнения были однократными и включали 3 случая лихорадки и озноба, 3 случая покраснения кожи, 3 случая головной боли [21]. Среди других ревматических болезней наиболее эффективным оказался ВВИГ в высоких дозах при системных васкулитах (геморрагический васкулит, гранулематоз Вегенера, гигантоклеточный артериит, болезнь Такаясу, другие васкулиты) и при системных воспалительных процессах (болезни Стилла, синдром Фелти, синдром активации макрофагов при ювенильном идиопатическом артрите). ВВИГ не входит в первую линию лечения этих заболеваний, хотя в тяжелых случаях он выступает как эффективный препарат предотвращения смерти и тяжелых осложнений.

Опыт успешного использования ВВИГ отмечен и при органоспецифических аутоиммунных

заболеваниях. Так, он оказался эффективным только у части пациентов с сахарным диабетом, но значительно эффективен при тиреоид-ассоциированной орбитопатии (офтальмопатии Грейвса). При последнем проведенные сравнительные исследования системного введения пациентам кортикостероидов или ВВИГ (1 г/кг веса 2 дня каждые 3 недели) показали одинаковую клиническую эффективность, но при значительно меньшей частоте осложнений при применении ВВИГ [22]. Также ВВИГ был эффективен при фармакорезистентном аутоиммунном увеите у 53,8% пациентов при использовании в течение 6 месяцев (1,6 г/кг веса каждые 4 месяца с перерывами через 6-8 месяцев) [23]. Отмечена возможность применения ВВИГ при аутоиммунном гепатите и болезни Крона, а также бронхиальной астмы (для снижения дозы кортикостероидов), крапивницы, атопическом дерматите.

Наиболее интересные данные были получены при лечении пациентов с иммуноопосредованной нейропатологией (таблица 2). При таком состоянии, как хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (с характерными потерей чувствительности и арефлексией), применение ВВИГ (0,4 г/кг веса/день в течение 5 дней) эффективно улучшает состояние у 54% пациентов в течение 2-6 недель наблюдения. Повторные курсы лечения применяют каждые 2-6 недель в течение 6 месяцев [24]. Клиническая эффективность ВВИГ аналогична кортикостероидам. Синдром Джулиана-Барре – это полирадикулопатия с прогрессирующим ос-

лаблением моторики конечностей, мускулатуры лица, дисфункцией сенсорной чувствительности. Синдром связан с иммуноопосредованным разрушением миелина и швановских клеток периферической нервной системы. Применение ВВИГ (0,4 г/кг веса/день в течение 5 дней) эффективно замещает применение кортикостероидов, особенно у детей.

Мультифокальная моторная нейропатия (ММН) – хроническое воспалительное заболевание, сопровождающееся повреждением моторных нервов. Следует отметить, что терапия кортикостероидами неэффективна при ММН. ВВИГ в дозе 0,4-0,5 г/кг веса/день в течение 5 дней оказался эффективным средством лечения ММН, при котором более 80% пациентов демонстрируют клиническое улучшение при оценке по шкалам самооценки. При этом не наблюдалось прямого влияния введения ВВИГ на титры антител типа IgM к ганглиозиду М1. В то же время показано его благотворное действие на ремиелинизацию и реиннервацию. Длительное наблюдение за пациентами с ММН показало, что в течение 4-8 лет применение поддерживающей терапии с использованием ВВИГ оказывает положительный эффект на мышечную силу и подвижность верхних конечностей [25]. Подкожное введение ВВИГ оказалось таким же эффективным как и внутривенное введение препарата. Тяжелых осложнений применения ВВИГ не наблюдали, а реакции на введение хорошо купировались.

Миастения гравис (МГ). Терапия с использованием ВВИГ в дозе 0,4 г/кг веса/день в течени-

Таблица 2. Применение препаратов ВВИГ при патологии нервной системы иммунного генеза [2]

Нозологические формы	Категория доказательности	Уровень рекомендации
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Ia	A
Рассеянный склероз с повторяющимися рецидивами	Ia	A
Демиелинизирующая нейропатия, ассоциированная с моноклональным IgM	Ib	A
Адренолейкодистрофия	Ib	A
Мультифокальная моторная нейропатия	Ib	B
Синдром Джулиана-Барре	Ib	B
Миастения гравис	Ib	B
Периферическая нейропатия, ассоциированная с IgM парапротеином против миелин-ассоциированного гликопротеина	Ib	B
Миастенический синдром Ламберт-Итона (LEMS)	Ib	B
Синдром Стифф-персона	Ib	B
Тяжелая эпилепсия детского возраста	Ia	B
Синдром постполиомиелита	Ib	B

ем 3-5 дней оказался эффективным средством лечения МГ наряду с применением кортикостероидов. Наиболее показано применение ВВИГ при миастеническом кризисе, ювенильной миастении, при подготовке пациента с миастенией к операции. Эскалация дозы ВВИГ с 1 до 2 г/кг веса не выявило различий в клинической эффективности препарата. В ряде клинических испытаний не выявили различий в применении ВВИГ или метилпреднизолона, в других случаях был эффективнее метилпреднизолон [2]. Миастенический синдром Ламберт-Итона (LEMS) является редким пресинаптическим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся слабостью проксимальной мускулатуры, ослаблением и дисфункцией сухожильных рефлексов. Применение ВВИГ (1 г/кг веса/день в течение 2 дней) приводило к клиническому улучшению в течение 2-4 недель с ослаблением эффекта через 8 недель. Поэтому ВВИГ рассматривают как препарат выбора при неэффективности других подходов к терапии LEMS.

Рассеянный склероз (РС). Клиническое применение ВВИГ оказалось эффективным в среднем у 34% пациентов по сравнению с 15% пациентов, получавших стандартную терапию. Даже низкие дозы ВВИГ (0,15 – 0,2 г/кг веса) были эффективны, в то время как более высокие дозы (1 г/кг веса в течение 2 дней с 4 недельными интервалами) давали клинический эффект (отсутствие обострения заболевания в течение 6 месяцев) у 65% пациентов по сравнению с 35% у пациентов контрольной группы, не получавших ВВИГ. Отмечено, что лечение пациентов с обострением РС с помощью дополнительного введения ВВИГ в дозе 0,4 – 0,5 г/кг веса/в день в течение 5 дней давало аналогичный эффект по сравнению с метилпреднизолоном. На этом основании ВВИГ рассматривается как препарат второй линии терапии РС [26].

Применение ВВИГ также оказалось эффективным в ряде исследований при трудно поддающейся лечению детской эпилепсии, диссеминированном энцефаломиелите, аутоиммунном энцефалите, болезни Альцгеймера, особенно в комбинации с лечебным плазмаферезом. Показана возможность применения ВВИГ (0,4 г/кг веса/день в течение 5 дней) для купирования эпилептического статуса у 33 пациентов с рефрактерной эпилепсией различного генеза с полным (42,4%) или частичным (3%) клиническим ответом [27].

Среди гематологических заболеваний применение ВВИГ оказалось эффективным при лече-

нии приобретенного синдрома фон Виллебранда и антифосфолипидного синдрома.

Имеется положительный опыт применения ВВИГ (2 г/кг веса в течение 3 дней затем однократно 400 мг/кг веса ежемесячно) для лечения андрогенной алопеции (облысения у мужчин) [28].

Достаточное внимание привлекает применение ВВИГ при патологии беременности, в том числе при спонтанных абортах и невынашивании беременности. Прямым показанием для применения ВВИГ при патологии беременных является обнаружение иммунологических отклонений в периферической крови, проявляющихся повышенным содержанием ЕК клеток (более 16,1%) и их активности (цитотоксическая активность более 34,3% при соотношении эффекторных и клеток - мишеней как 50:1), повышенное содержание Th1 и Th17 клеток на фоне снижения содержания Th2 и Т-регуляторных клеток, а также наличие антифосфолипидного синдрома [29, 30]. Применение ВВИГ у таких беременных женщин позволяет достичь уровня 84,7% успешных родов, что характерно для беременных женщин при отсутствии патологии беременности (89,7% успешных родов). В другом исследовании ВВИГ использовали как препарат профилактики невынашивания беременности у женщин с антифосфолипидными антителами. Сравнение двух групп женщин, подвергнутых экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО), показало, что применение ВВИГ (трижды стомиллилитровыми инфузиями (по 5г) внутривенно капельно с интервалом 5-7 дней до переноса эмбрионов в полость матки и в последующем в I триместре беременности при регистрации (по данным ультразвукового исследования) плодного яйца [31]. Частота клинической беременности была выше на 18% у женщин, получавших ВВИГ по сравнению с женщинами, получавшими только базовую терапию (37,66% и 19,61%, $p=0,025$). Частота невынашивания до 10 нед. была на одну пятую ниже у получавших ВВИГ ($p>0,05$). Интересно, что применение повторного курса терапии ВВИГ в I триместре беременности привело к тому, что частота успешных родов составила 83,3% по сравнению с 50% ($p>0,05$) у женщин, получавших ВВИГ только в протоколе ЭКО. Другим показанием к применению ВВИГ у беременных является ИТП, осложняющая течение и исход беременности. Препаратами первой линии являются глюкокортикостероиды (преднизолон – 1 мг/кг веса внутрь в течение 2-4 недель) и ВВИГ (2 г/кг веса/ курс лечения в

течение 2 или 5 дней), что обеспечивает благоприятное течение беременности [32].

Новой областью применения ВВИГ становится противоопухолевая терапия моноклональными антителами (МКА) и клеточная терапия онкологических заболеваний, когда массовое разрушение опухолевых клеток провоцирует «цитокиновый шторм» и стерильные менингиты и энцефалиты. Применение ВВИГ (в том числе вместе с МКА к ИЛ-6/ siltuximab) в таких случаях преследует цели блокирования/ослабления «цитокинового шторма», вызванного гиперактивацией клеток под действием МКА, профилактику последствий гипогаммаглобулинемии, вызванной терапевтическими МКА к В клеткам [33]. Вызванная введением CD19- или CD22- специфических ХАРТ/CART клеток (Т клеток с химерным антиген-специфическим рецептором) или CD20-специфических МКА (ритуксимаб) гипогаммаглобулинемия (IgG = 4,0 – 6, 0 г/л) требует введения ВВИГ каждые 3-4 недели для профилактики бронхитов, синуситов, пневмоний, энтеровирусных менингоэнцефалита [34-36]. В случае применения МКА к фактору некроза опухолей-альфа, широко используемых в ревматологии, нередко встречаются неврологические демиелинизирующие осложнения, которые хорошо купируются введением ВВИГ (2 г/кг веса в течение 5 дней) [16, 34].

Побочные реакции и осложнения.

Важным разделом клинического применения ВВИГ является профилактика и лечение осложнений, связанных с введением препарата. Они обычно являются преходящими, нетяжелыми, встречаются при 5-15 % введений ВВИГ (таблица 3) [2, 12, 37, 38]. Побочные реакции встречаются у 6,9% пациентов, ранее принимавших ВВИГ или имеющих инфекционной (воспалительное) заболевание бактериального генеза, хотя чаще встречаются при первичном введении ВВИГ (16,2%) [39]. Побочные реакции связывают с образованием комплемент-зависимых иммунных комплексов и Fc- зависимой активацией миелоидных клеток, секретирующих цитокины воспаления.

Основные факторы риска осложнений приведены в таблице 4. Среди них есть реакции, связанные с присутствием в препарате антител или имеющих дефицит IgA. Тромбоэмболии могут быть связаны с присутствием факторов свертывания крови (фактора XIa) в препаратах ВВИГ. Побочные реакции на введение ВВИГ могут быть связаны с более высокой концентрацией вводимого препарата (при введении

ВВИГ в дозах выше 2 г/кг веса), использованием лиофилизированного препарата, высокой скоростью введения препарата. Среди факторов риска возникновения осложнений после введения ВВИГ, связанных с пациентом, значатся сердечно-сосудистые заболевания, возраст более 65 лет, почечная недостаточность различного генеза, сахарный диабет, нестабильный уровень глюкозы, индивидуальную переносимость веществ, используемых в качестве стабилизатора в препарате ВВИГ.

По скорости развития побочные реакции разделяются на реакции немедленного типа и реакции замедленного типа [38]. Реакции немедленного типа – это гриппоподобный синдром, кожные реакции, аритмия, гипотензия, TRALI. Среди реакций немедленного типа гриппоподобный синдром встречается наиболее часто (более чем в 80% всех случаев побочных реакций) и может протекать в мягкой, средней интенсивности и тяжелой форме. Он развивается в течение 1 часа (может развиваться в течение первых 24 часов) с момента введения препарата и определяется присутствием в препарате ВВИГ цитокинов интерлейкина-6, фактора некроза опухолей- альфа, активатора прекалликреина, калликреина. Реакции, протекающие в мягкой форме, включают обычно легкую головную боль, повышение температуры, озноб, слабость и купируются прекращением введения препарата или приемом антигистаминных и нестероидных противовоспалительных препаратов. Реакции средней интенсивности включают загрудинную боль, затрудненное дыхание, рвоту, артралгию, сильную головную боль. Они купируются прекращением введения препарата ВВИГ и введением антигистаминных и нестероидных противовоспалительных препаратов. Тяжелые побочные эффекты введения ВВИГ включают прекращением введения препарата и адресной медицинской помощью [39]. Мерами профилактики осложнений введения ВВИГ рассматривается прием нестероидных противовоспалительных препаратов, ацетаминофена (15 мг/кг веса), дифенгидромина (1 мг/кг веса) или альтернативно - неседативные антигистаминные препараты или гидрокортизон (6 мг/кг веса, максимально 100 мг) за 1 час до введения ВВИГ. Обильное питье.

Кожные проявления после введения ВВИГ встречаются в 6% случаев побочных реакций и включают крапивницу, папулы, экзему, дисгидроз, дерматит, десквамацию эпителия на поверхности кожи рук и ног. Кожные реакции развиваются обычно в течение 2 недель после

Таблица 3. Частота встречаемости побочных реакций у пациентов на введение ВВИГ [2]

Частота	Побочные реакции
Наиболее часто встречающиеся	слабость, озноб, головную боль, боли в животе или туловище, миалгию, артралгия, озноб, усталость, небольшое повышение температуры тела, тошнота, рвота, понижение или повышение артериального давления, тахикардия
Нечасто встречающиеся	загрудинная боль, затрудненное дыхание, сильная головная боль, асептический менингит, тромбоэмболии (церебральная ишемия, инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен, эмболия легких, почечная недостаточность), гемолитические реакции, анафилактические реакции
Редко встречающиеся	анафилаксия, связанная с антителами класса IgE и IgG к IgA в препарате ВВИГ; прогрессирующая нейродегенерация; артрит; нарушение ритма сердца; трансфузионно-обусловленное острое повреждение легких (TRALI); нейтропения; увеит; неинфекционный гепатит; кожные реакции (зуд, аллопеция, крапивница, эритема, экзематозные высыпания)

Таблица 4. Факторы риска развития побочных реакций на введение ВВИГ [2, 38]

Группы факторов	Характеристика факторов риска
Связанные с производством препарата	высокая концентрация IgA (> 15 мкг/мл), высокая концентрация изогемагглютининов системы АВ0 и анти-PhD антител, присутствие коагуляционных факторов (фактор XIa), гиперосмолярность
Связанные с пациентом	дефицит IgA, почечная недостаточность (стабилизатор сахараза), сахарный диабет (стабилизатор глюкоза), нестабильность уровня глюкозы (стабилизатор мальтоза), непереносимость фруктозы (стабилизатор сорбит), сердечно-сосудистые заболевания, гипертоническая болезнь, сепсис, парапротеинемия, возраст более 65 лет

введения ВВИГ и у пациентов с неврологическими расстройствами. Лечатся кортикостероидами, иногда требуют госпитализации. Аритмия, суправентрикулярная тахикардия, брадикардия после введения ВВИГ встречаются редко, обычно у пациентов с болезнями сердца. Такие пациенты требуют мониторинга, применения кардиопрепаратов. TRALI после введения ВВИГ встречается редко, обычно у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Пациенты с TRALI требуют срочного оказания медицинской помощи, искусственной вентиляции легких.

Побочные реакции замедленного типа – это тромбозы, неврологические расстройства, почечная недостаточность, гематологические расстройства (гемолитические реакции, нейтропению), нарушение электролитного баланса, инфекции [2, 14, 38]. Они встречаются менее чем у 1% пациентов, получавших ВВИГ. Среди них 80% занимают инсульт и инфаркт миокарда, развивающиеся в результате тромбоза кровеносных сосудов в течение 24 часов после введения ВВИГ. Обычно встречается у пациентов старше 45 лет, имевших склонность тромбозам на фоне

атеросклероза, ИТГ. Введение ВВИГ в дозе более 35 г в день связано с увеличением вязкости периферической крови и повышением риска таких осложнений. Мониторинг свертывающей системы крови до и после введения ВВИГ, прием тромболитических препаратов необходимы для предотвращения этих тяжелых осложнений.

Неврологические расстройства, ассоциированные с введением ВВИГ, включают головные боли, асептический менингит, задний реверсивный энцефалопатический синдром (PRES), судорожные припадки, паралич VI черепномозгового нерва [2, 38]. Головные боли являются достаточно частыми побочными реакциями на введение ВВИГ, встречаются у 50% пациентов, развиваются через 6-12 часов и могут наблюдаться в течение 24 – 72 часов после введения препарата. Часто связаны с высокими дозами вводимого ВВИГ. Лечатся нестероидными противовоспалительными препаратами. Асептический менингит является редким осложнением (0,6-1% всех пациентов), развивается в течение 48 часов после введения высоких доз ВВИГ (1-2 г/кг веса), обычно у пациентов, страдающих мигре-

нию. Задний реверсивный энцефалопатический синдром (PRES) – редкое осложнение введения ВВИГ, наблюдающееся у пациентов с синдромом Миллера-Фишера и проявляющееся головной болью, генерализованными судорогами, снижением остроты зрения и показателей психического статуса. Такое состояние требует немедленного прекращения введения ВВИГ. Судорожные припадки и развивающийся паралич VI черепномозгового нерва являются редкими осложнениями введения ВВИГ, являются преходящими после прекращения введения препарата.

Почечная недостаточность является редким, но опасным осложнением, развивающимся в течение 10 дней после введения ВВИГ [2, 38]. Механизмы развития включают осаждение иммунных комплексов в почечных клубочках, осмотический нефрит, почечную тубулярную обструкцию продуктами гемолиза, сосудистую ишемию. Наиболее опасны препараты ВВИГ, содержащие в качестве стабилизатора сахарозу. Наличие у пациентов сахарного диабета и заболеваний почек часто предшествует такому виду осложнений. Лечение – прекращение введения препарата, при жизнеугрожающих ситуациях – гемодиализ.

Гематологические расстройства после введения ВВИГ включают реакции гемолитического типа (встречаются у 1,6% пациентов) и нейтропению. Реакции гемолитического типа не имеют выраженной клинической картины, но диагностируются на основании падения уровня гемоглобина периферической крови в срок от 12 часов до 10 дней после введения ВВИГ [40]. Это способствует введению обычно высоких доз ВВИГ (1,75 г/кг веса и более), наличие анти-А и/или анти-В изогемагглютининов в препарате), А(II) или АВ (IV) группа крови реципиента. Лечение такого осложнения предполагает, при необходимости, переливание крови (донорских эритроцитов) при обязательном учете результатов прямой и непрямой реакций Кумбса, которые должны быть отрицательными. Нейтропения как побочная реакция на введение ВВИГ встречается редко, является преходящей, может быть предотвращена (особенно при повторном применении ВВИГ) приемом кортикостероидов.

Дисбаланс электролитов после введения ВВИГ встречается редко, протекает без клинических признаков, и оценивается по снижению уровня натрия (и магния), а также повышению уровня калия в периферической крови. Роль дисбаланса электролитов крови резко возрастает у пациентов с заболеваниями почек, или развивших

почечную недостаточность при лечении (применении ВВИГ) [41].

Риск передачи с ВВИГ инфекционных агентов существовал в 1990-х годах, после чего в технологии получения препарата в обязательном порядке были включены 2-3 стадии вирусинактивации. Среди установленных случаев передачи инфекции были гепатит В, гепатит С. С препаратом ВВИГ возможна передача антител к инфекционным агентам, что может дать ложноположительные результаты тестирования крови реципиентов после применения препарата.

Столь существенный список возможных побочных реакций и осложнений, возникающих после применения ВВИГ, требует выработки мер их профилактики до, во время и после введения препарата (таблица 5). Существует отработанная стратегия применения ВВИГ у пациентов, в том числе входящих в группу риска возникновения осложнений введения препарата на основе собранных анамнестических данных и результатов объективного клинического и лабораторного исследования пациента. Так, предварительное введение метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг веса за 20 минут до введения ВВИГ значительно снижало частоту и тяжесть побочных реакций у детей с гипогаммаглобулинемией с необходимостью прерывания постоянного введения препарата у 1 пациента, в то время как у пациентов, не получивших метилпреднизолон, прерывать внутривенное введение препарата пришлось у 8 из 10 детей [42]. В другом исследовании, включавшем 276 пациентов с неврологическими заболеваниями иммунного генеза, проведение премедикации антигистаминными препаратами, кортикостероидами, нестероидными противовоспалительными препаратами снизило частоту побочных реакций немедленного типа на введение ВВИГ с 27,1% до 18,4% ($p=0.04$) [43]. Стандартная терапия развивающихся побочных реакций на ВИГ у детей также включает противовоспалительные и антигистаминные препараты после прекращения введения препарата [44].

Внедрение подкожного введения ВВИГ вместо внутривенного приобрело за последние годы все возрастающий характер. Для этого применяются те же препараты ВВИГ, хотя за последние годы начато производство специальных препаратов поливалентных иммуноглобулинов для подкожного введения (Cuvitru, Hizentra, Hyqvia) [2]. Период их полувыведения из периферической крови составляет 18-46 дней, поэтому уровень иммуноглобулинов контролируется не реже чем 1 раз в 3 месяца. Одобрением FDA показанием для

Таблица 5. Меры профилактики побочных реакций и осложнений на введение ВВИГ [2, 38]

Группы	Факторы контроля
Оценка риска побочных реакций	возраст (старше 65 лет), сбор анамнестических данных: применение ВВИГ ранее, наличие заболеваний: сахарный диабет, сердечно-сосудистые и заболевания почек, склонность к образованию тромбов, аллергия, аутоиммунные заболевания, сепсис, применение диуретиков, контрацептивов
Предварительное лабораторное исследование	Общий анализ крови, группа крови, функции почек и печени
Премедикация	Предварительное введение антигистаминных препаратов, кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов группы риска. Предварительное введение 250-500 мл изотонического раствора хлорида натрия.
Порядок и путь введения ВВИГ	Медленное введение, при необходимости – прерывание введения препарата. Подкожное введение препарата вместо внутривенного
Мероприятия по мониторингу состояния пациента после введения ВВИГ	Клиническое наблюдение в течение 30-60 минут после введения, а также в сроки 24 и 48 часов, через 1 и 2 недели Лабораторное исследование периферической крови: общий анализ крови, коагулограмма, анализ мочи через 24 часа и через неделю после введения препарата (+ по показаниям)

применения подкожного иммуноглобулина являются первичные иммунодефицитные состояния [2]. Его вводят обычно со скоростью 10-35 мл/час местно с помощью насоса с общим объемом около 14-40 мл/одно место введения [45]. Для повышения объема вводимого подкожно препарата FDA одобрило применение рекомбинантной человеческой гиалуронидазы, что позволяет снизить время и частоту проведения процедуры. Считается, что внутривенный и подкожный путь введения иммуноглобулинов равноэквивалентны по эффективности профилактики инфекций, если достигается нормальный уровень IgG в периферической крови. Как и для внутривенного введения, доза вводимого подкожно препарата должна начинаться с 100-200 мг/кг веса. Для пациентов, уже получавших ВВИГ, суммарно вводимая подкожно доза иммуноглобулинов увеличивается на 1,37 (для 16% препарата) или 1,53 (для 20% препарата) [46]. Подкожное введение ВВИГ дешевле и больше подходит взрослым с плохими венами для введения, в том числе в домашних условиях [47]. Оно показано пациентам, имеющим анти-IgA антитела, или имеющим дефицит IgA. Особенно широко подкожное введение ВВИГ применяется у пациентов группы высокого риска побочных реакций и осложнений на внутривенное введение ВВИГ. Подкожное

введение ВВИГ пациентам с ХВДП/СІDР имеет сниженный на 28% риск системных и побочных реакций средней интенсивности по сравнению с внутривенным при такой же (ежемесячной) частоте введения препарата [48]. Подкожное введение ВВИГ в дозе 400 мкг/кг веса было более эффективно по сравнению с дозой 200 мг/кг веса и группой контроля у пациентов с ХВДП/СІDР. Обострение заболевания или отмена ВВИГ из-за неэффективности наблюдалась у 33%, 39% и 63% пациентов соответственно [49]. По сравнению с внутривенным подкожный путь введения препарата обеспечивает пациентам более высокий уровень качества жизни и меньше затрат на медицинское обслуживание, практически полное отсутствие осложнений в виде почечной недостаточности. В то же время подкожное введение требует технического обучения пациентов (или других лиц) для его проведения.

Побочные реакции на подкожное введение ВВИГ встречаются реже, они протекают мягче, не требуют премедикации лекарственными препаратами, за исключением обезболивающих кремов для нанесения на кожу у детей. Наиболее часто встречается местная реакция на введение препарата. Такой путь введения позволяет широко использовать ВВИГ в амбулаторных условиях, в том числе на дому. Подкожное введение препаратов

ВВИГ пока еще не имеет достаточного объема исследований для многих нозологий, при которых уже есть практика внутривенного введения ВВИГ.

В качестве альтернативы внутривенного введения также рассматривается пероральное введение препарата ВВИГ, но еще требуются доказательства ее эффективности и большей безопасности [38].

Заключение

История клинического применения препаратов ВВИГ связана прежде всего с заместительной терапией дефицита IgG в периферической крови пациентов с первичным иммунодефицитным состоянием. Расширение клинических показаний к применению ВВИГ за последние годы связано с его использованием при вторичных иммунодефицитных состояниях и аутоиммунной патологии, особенно в случаях фармакорезистентных форм заболеваний человека. Это септические состояния, трансплантация органов и тканей, онкологические, неврологические, ревматические, аллергические заболевания, системные васкулиты, коагулопатии, невынашивание беременности и другие заболевания человека. При этом необходимая для оказания иммуномодулирующего действия эскалация доз вводимого

препарата ставит вопрос о повышении мер безопасного применения ВВИГ с целью снижения частоты и интенсивности побочных реакций и осложнений. Расширение применения подкожного введения препарата стало одним из ведущих мер профилактики осложнений, связанных с ВВИГ. Соблюдение баланса между ожидаемым терапевтическим эффектом применения ВВИГ и возможными побочными реакциями и осложнениями является основной врачебной тактикой в отношении данного лекарственного средства. По мере продвижения к персонализированной медицине подход к применению ВВИГ становится все более индивидуальным в отношении подбора дозы препарата, учета анамнестических данных и результатов объективного исследования пациента для прогнозирования побочных реакций и осложнений, проведение премедикации, соблюдение щадящих режимов введения препарата, обязательного мониторинга клинико-лабораторных данных пациента для оценки эффективности и безопасности введенного ВВИГ.

Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения Республики Беларусь (НИР госрегистрации 20170021).

Конфликт интересов, связанных с опубликованием статьи, у авторов отсутствует.

Литература

1. Белан Э.Б., Панина А.А., Кляусов А.С. Заместительная терапия синдрома агаммаглобулинемии при первичных иммунодефицитах. *Лекарственный вестник*. 2017; 11 (3): 33-41.
2. Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F., et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J. Allergy and Clin Immunology*. 2017; 139 (3 suppl.): S1-S46. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.023>
3. Schroeder H.W., Dougherty C.J. Review of intravenous immunoglobulin replacement therapy trials for primary humoral immunodeficiency patients. *Infection*. 2012; 40 (6): 601 – 11. DOI 10.1007/s15010-012-0323-9
4. Шуматов В.Б., Лазанович В.А., Павлов Н.Д. и соавт. Внутривенные иммуноглобулины в адьювантной терапии сепсиса. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; 2: 42 – 5.
5. Iizuka Y., Sanui M., Sasabuchi Y., et al. Low-dose immunoglobulin G is not associated with mortality in patients with sepsis and septic shock. *Critical Care*. 2017; 21: 181. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1764-4>
6. Burnham J.P., Kollet M.H. Treatment of severe skin and soft tissue infections: a review. *Curr. Opin. Infect Disease*. 2018; 31(2) : 113-9. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000431>
7. Schneider J.A., Cohen P.R. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures. *Adv. Therapy*. 2017; 34: 1235 – 44. DOI 10.1007/s12325-017-0530-y
8. Song H., Lahood N., Mostaghimi A. Intravenous immunoglobulin as adjunct therapy for refractory pyoderma gangrenosum: systemic review of cases and case series. *Brit. J Dermatol*. 2018; 178 (2): 363 – 8. <https://doi.org/10.1111/bjd.15850>
9. Visentin A., Compagno N., Cinetto F. Et al. Clinical profile associated with infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. Protective role of immunoglobulin replacement therapy. *Haematologica*. 2015; 100: e515. DOI: 10.3324/haematol.2015.126763
10. Jolles S., Sewell W.A.C., Misbah S.A. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clinical & Experimental Immunology*. 2005; 142(1): 1-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02834.x>
11. Khalafallah A., Maiwald M., Coz A. et al. Effect of immunoglobulin therapy on the rate of infections in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation or treated with immunomodulatory agents. *Mediterr. J Hematol Infect Dis*. 2010; 2(1): e2010005. DOI 10.4084/MJHID.2010.005
12. Ташенова Г.Т., Боранбаева Р.З., Имамбаева Т.М., Нургулиева Ж.Ж. Использование внутривенных иммуноглобулинов в детской онкогематологической практике. *Вестник Каз НМУ*. 2017; 4: 478 – 80.
13. Melamed, I., Griffiths, A.M., and Roifman, C.M. Benefit of oral immune globulin therapy in patients with immunodeficiency and chronic diarrhea. *J. Pediatr*. 1991; 119: 486 – 9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)82070-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82070-0)
14. Ahn H., Tay J., Shea B. et al. Effectiveness of immunoglobulin prophylaxis in reducing clinical complications of hematopoietic stem cell transplantation: a systemic review and meta-analysis. *Transfusion*, 2018; 58 (10): 2437-52. DOI :10.1111/trf.14656

15. Carbone J., Fernandez-Yanez J., Montanchez J. et al. Intravenous immunoglobulin replacement therapy in solid organ transplantation with severe infections and secondary antibody deficiency: proof of concept. *Transplantation*. 2018; 102 (7S): S84. DOI: 10.1097/01.tp.0000542670.27264.65
16. Lee J.-H., Park J.-S., Park D. Successful IVIG treatment without discontinuation of TNF- α blocker in Guillain-Barre syndrome induced by adalimumab in patient with Crohn's disease. *Neurol Sci*. 2018; 39(3): 595 – 8. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3179-z>
17. Ahmed A.R., Kaveri S. Reversing autoimmunity combination of rituximab and intravenous immunoglobulin. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: art 1189. doi: 10.3389/fimmu.2018.01189
18. Neunert C., Lim W., Crowther M. et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011; 117: 4190–207. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>
19. Асеева Е.А., Соловьев С.К. Перспективы применения внутривенного иммуноглобулина при аутоиммунных ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2014; 1:45 – 52. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-45-52>
20. Meissner M., Sherer Y., Levy, Y. et al. Intravenous immunoglobulin therapy in a patient with lupus serositis and nephritis. *Rheumatol Int*. 2000; 19: 199-201.
21. Sanges S., Riviere S., Mekinian A. et al. Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: data from French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature. *Autoimmune reviews*. 2017; 16 (4): 377 – 84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.02.008>
22. Kahaly G., Pitz S., Muller-Forell W., Hommel G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol*. 1996; 106:197–202. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1996.d01-854.x>
23. Prete M., Dammacco R., Fatone M.C., Racanelli V. Autoimmune uveitis: clinical, pathogenetic, and therapeutic features. *Clin Exp Med*. 2016; 16: 125–36. <https://doi.org/10.1007/s10238-015-0345-6>
24. Mahdi-Rogers M., Rajabally Y.A. Overview of the pathogenesis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulins. *Biologics*. 2010; 4: 45–9.
25. Van den Berg-Vos R.M., Franssen H., Wokke J.H., Van den Berg L.H. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain*. 2002; 125: 1875–86. <https://doi.org/10.1093/brain/awf193>
26. Elovaara I., Kuusisto H., Wu X. et al. Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse. *Clin. Neuropharmacol*. 2011; 34: 84–9. doi: 10.1097/WNE.0b013e31820a17f3
27. Zeiler F.A., Matuszczak M., Teitelbaum J. et al. Intravenous immunoglobulins for refractory status epilepticus, part I: a scoring systematic review of the adult literature. *Seizure*. 2017; 45: 172 –80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.017>
28. Cahil J.A., Hewatt M.I. The effect of hair regrowth with intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. Two cases reports. *J. Dermatol & Dermatol Surgery* 2017; 21: 77-80. <https://doi.org/10.1016/j.jdds.2017.03.003>
29. Чугунова А.А., Зайнулина М.С., Селютин А.В. и соавт. Содержание основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток у беременных с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом при лечении препаратами иммуноглобулинов. *Акушерство и гинекология*, 2012; 2: 30-5.
30. Han A.R., Lee S.K. Immune modulation of i.v. immunoglobulin in women with reproductive failure. *Reprod Med Biol* 2018; 17: 115-24. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12078>
31. Кривонос М.И., Зайнулина М.С. Корнюшина Е.А. и соавт. Опыт применения внутривенного иммуноглобулина в протоколе ЭКО (ЭКО/ИСЦИ) у женщин с бесплодием и носительством антифосфолипидных антител. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (3): 11- 9. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.3.011-019
32. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Чупрынин В.Д. и соавт. Опыт ведения беременных с рефрактерной тромбоцитопенией. *Акушерство и гинекология*, 2017; 2: 49 – 54.
33. Киргизов К.И. Терапия внутривенными иммуноглобулинами в детской гематологии-онкологии и при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Рос. журнал детской гематологии и онкологии*. 2018; 5 (2): 32 – 9. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-32-39
34. Gill C., Rouse S., Jacobson R.D. Neurological complications of therapeutic monoclonal antibodies: trends from oncology to rheumatology. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017; 17: 75. DOI:10.1007/s11910-017-0785-3
35. Doan A., Pulsipher M.A. Hypogammaglobulinemia due to CART- cell therapy. *Pediatric blood & cancer*. 2018; 65: e26914. DOI: 10.1002/pbc.26914
36. Ueda M., Berger M., Gale R.P., Lazarus H. M. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Rev*. 2018; 32: 106 - 15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2017.09.003>
37. Аверченков В.М., Палагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения. *Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия*. 2004. 6 (3); 273 – 81.
38. Guo Y., Wang X., Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Frontiers in immunology*. 2018;9: art.1299. DOI 10.3389/fimmu.2018.01299
39. Dashti-Khavidaki S., Aghamohammadi A., Fashadi F. et al. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19 (2): 139-45.
40. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01721.x>
41. Daphnis E., Stylianou K., Alexandrakis M. et al. Acute renal failure, translocational hyponatremia and hyperkalemia following intravenous immunoglobulin therapy. *Nephron Clin Pract*. 2007; 106(4): 143- 8. <https://doi.org/10.1159/000104424>
42. Robertson D.M., Hosking C.S. Use of methylprednisolone as prophylaxis for immediate adverse infusion reactions in hypogammaglobulinaemic patients receiving intravenous immunoglobulin: a controlled trial. *Aust Paediatr J*. 1988; 24(3): 174- 7. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1988.tb00319.x>
43. Souayah N., Hasan A., Khan H.M. et al. The safety profile of home infusion of intravenous immunoglobulin in patients with neuroimmunologic disorders. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011; 12 (Suppl 4): S1-10. DOI: 10.1097/CND.0b013e3182212589
44. Антонов А.Г. Ашиткова Н.В., Бирюкова Т.В. и соавт. Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии. *Вопросы практической педиатрии*, 2007. 2 (2): 56 – 64.
45. Bonilla F.A. IgG replacement therapy, no size fits all. *Clin Immunol*. 2011; 139:107-9. DOI: 10.1016/j.clim.2011.02.020
46. Berger M., Allen J.A. Optimising IgG therapy in chronic autoimmune neuropathies: a hypothesis driven approach. *Muscle Nerve*. 2015; 51: 315-26. <https://doi.org/10.1002/mus.24526>
47. Dams E.T.M., van der Meer J.W.M. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Lancet*. 1995; 345: 864.
48. Racosta J.M., Sposato L.A., Kimpinski K., Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin for chronic autoimmune neuropathies: a meta-analysis. *Muscle & Nerve*. 2017; 55(6): 802- 9. <https://doi.org/10.1002/mus.25409>

49. Van Schaik I.N., Bril V., van Geloven N. et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a

randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 35 – 46. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30378-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30378-2)

Сведения об авторах:

Потапнев Михаил Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клеточных биотехнологий Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, д.160. Телефон: 8 (017) 289-86-20
E-mail: mprotarnev@yandex.by.

Карпенко Федор Николаевич – кандидат медицинских наук, директор Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, д.160. Телефон: 8 (017) 289-87-45. Email: fedor-doc@tut.by.

Поступила 18.10.2018 г.