

А. С. Тимченко

*Державна установа "Інститут гематології та трансфузіології НАМН України",
04060 Київ*

ВНУТРІШНЬОВЕННІ ІМУНОГЛОБУЛІНИ І ЗАХВОРЮВАННЯ СИСТЕМИ КРОВІ: ПОКАЗАННЯ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ, УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ЇХ ВИКОРИСТАННІ, ВИМОГИ ДО ЯКОСТІ СУЧАСНИХ ВНУТРІШНЬОВЕННИХ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ (огляд літератури і власних досліджень)

(Представлено акад. НАМН України М. Д. Троньком)

Проаналізовано дані літератури і результати власних досліджень ефективності застосування імуноглобулінів при екстремальних станах. Показано, що при масивній крововтраті і розвитку поліорганної патології, зокрема надбаних імунодефіцитів, необхідно в комплексній терапії застосовувати не лише кисневотранспортні компоненти крові, а і сучасні специфічні і неспецифічні внутрішньовенні імуноглобуліни з урахуванням їх дози та інтервалів введення.

Ключові слова: імуноглобуліни, імунокорекція, крововтрата, шок, плазма крові, надбаний імунодефіцит.

Імуноглобуліни (ІГ) плазми крові донорів є біопрепаратами, які часто використовуються при захворюваннях системи крові, масивних крововтратах, надбаних імунодефіцитах, потреба в них постійно зростає, а показання до застосування розширюються [5, 8, 19].

Метою роботи є аналіз ефективності внутрішньовенних імуноглобулінів (ВВІГ) при різних екстремальних станах, імунодефіцитах та пропозиції щодо безпечності використання нормальних і специфічних імуноглобулінів.

Перше покоління біопрепаратів ІГ створювалося у 1950 роках. Вперше препарати ІГ плазми крові донорів почали застосовувати для лікування і профілактики кору, гепатитів, агамаглобулінемії, при різноманітних лихоманках інфекційного походження, при шоці, дисимінованому внутрішньовенному згортанні (ДВЗ-синдромі)[4, 5, 11].

Препарати першого та другого покоління мали низький ступінь очистки і в них були присутні високомолекулярні агрегати, тому при їхньому внутрішньовенному введенні часто виникали озноби, шок, лихоманка, а також розвивався ДВЗ-синдром

[6, 13, 16], що зумовило розвиток технологій виготовлення високоякісних препаратів ІГ та розробку сучасних методів контролю безпеки при їх застосуванні.

Відомо, що питома вага хвороб системи крові більш вагома, ніж прийнято думати. Так, новоутворення системи крові за частотою розповсюдження серед онкозахворювань посідають майже четверте місце і завдають значної шкоди працездатності. Зважаючи на те, що екологічний стан навколишнього середовища не покращується, ядерна енергетика розвивається, хімізація промисловості і сільського господарства підвищується, необхідно визначатись з регулярним гематологічним контролем в цих сферах гематологічного ризику, а також покращувати діагностику і лікування гематологічних захворювань.

Масивна крововтрата (1500–6000 мл) є провідним патологічним синдромом, який визначає не лише ступінь тяжкості отриманої травми, а часто впливає і на розвиток поліорганної недостатності, зумовленої розвитком ДВЗ-синдрому. На теперішній час чисельність постраждалих від крововтрат

у нашій країні істотно більша, ніж хворих на СНІД та туберкульоз. Так, у мирний час 5 % всіх постраждалих потребують проведення кисневотранспортної трансфузійної допомоги, а при військових конфліктах і терористичних актах, проведення інтенсивної трансфузійної терапії збільшується вдвічі [5]. Результати досліджень як вітчизняних, так і зарубіжних авторів свідчать, що при масивній крововтраті різного походження розвиваються надбані вторинні імунodefіцити, які необхідно вчасно корегувати. Так, переливання свіжозамороженої плазми (СЗП), проведене у ранні терміни після масивної крововтрати не тільки травматичного генезу, але і в операційних після виконання широких оперативних втручань, і в акушерсько-гінекологічній практиці суттєво знижують смертність і рівень різних ускладнень.

Показано, що вагоме значення має не тільки об'єм введеної СЗП, але і співвідношення СЗП до еритроцитарної маси (ЕМ). Встановлено, що при співвідношенні СЗП до ЕМ 1:8 смертність сягала 65 %, тоді як при співвідношенні СЗП до ЕМ 1:1,4 — знижувалася до 19 % [5, 6, 19].

Слід зазначити, що при оперативних втручаннях у хворих на гемофілію слід проводити переливання трансфузійних середовищ, але у співвідношенні СЗП до ЕМ 3:1 і використовувати переливання аутологічних еритроцитів, заготовлених попередньо у передопераційному періоді.

Уявляється що, при масивній крововтраті або оперативних втручаннях у хворих на гемофілію-А, а також при масивних крововтратах необхідно сформулювати такі основні положення тактики трансфузійної терапії.

- На всіх етапах транспортування постраждалих важливим є переливання СЗП та ЕМ для забезпечення достатнього рівня плазмових білків та факторів згортання крові.
- Слід, у першу чергу, забезпечити компенсацію гіповолемії, попередити розвиток гіпокоагуляційної фази ДВЗ-синдрому, стабілізувати гемодинаміку для забезпечення доставки достатньої кількості кисню тканинам і підтримки адекватного кровотоку.
- Трансфузійна терапія починається з моменту першого контакту медпрацівника, поліцейського, співробітника служби порятунку і не припиняється на всіх етапах транспортування до медичного стаціонару.
- Для попередження розвитку синдрому поліорганної недостатності необхідно переливати СЗП на догоспітальних етапах [4, 19].
- Бригади невідкладної трансфузіологічної допомоги мають адекватно забезпечуватися СЗП і ЕМ. Переливання сольових розчинів

не має перевищувати 1500-2000 мл, особливо при появі метаболічного ацидозу та з метою попередження дилуційної тромбоцитопенії.

Серед специфічних білкових структур, що утворюються у відповідь на дію різних антигенів, краще за інші вивчені циркулюючі в крові білкові антитіла. У теперішній час можна стверджувати, що зрілий лімфоцит посідає центральне місце у специфічних імунологічних реакціях, як попередник антитілоутворюючих клітин, носій імунологічної пам'яті, ефектор деяких специфічних реакцій (трансплантаційний імунітет, алергічна гіперчутливість), і як передавач імунологічної інформації від одного лімфоїдного органа до інших. Це особливе положення лімфоцитів пов'язане з різноспрямованим морфологічним потенціалом і, можливо, з іншими, ще недостатньо вивченими особливостями [3, 5].

Нормальні і специфічні ІГ плазми крові донорів є білковими препаратами, які широко використовуються, оскільки вони беруть активну участь в регуляції різних імунних реакцій, у формуванні протиінфекційної резистентності організму, стимуляції фагоцитозу, нейтралізації бактеріальних токсинів, зниженні продукції і активності прозапальних цитокінів [5, 13, 14, 16], факторів некрозу пухлин (ФНП), попереджають комплемент-залежне пошкодження тканин внаслідок зв'язування компонентів комплементу (C_3b , C_4b), сприяють запобіганню додаткових вірусних інфекцій і легко проникають через гематоенцефалічний бар'єр [6, 8, 11, 13].

Останнім часом, завдяки використанню сучасних технологій для отримання внутрішньовенних ІГ (хроматографія, нанофільтрація, тотальна вірусінактивация із застосуванням різних фотосенсибілізаторів та ін.) отримують більш високоякісні ІГ, що сприяє істотному зниженню розвитку ризиків побічних ефектів при інфузійній терапії.

Імуномодуюча терапія внутрішньовенними ІГ показана при аутоімунних гемолітичних анеміях, крововтратах, гемобластозах, інгібіторній гемофілії, ревматоїдних артритих, запальних міозитах, хворобі Крона, поліартритах, менінгітах, сепсисі та ін. [1, 6, 15].

У пацієнтів з набутими імунodefіцитами застосовують ІgG з розрахунку 0,2-0,4 г/кг маси тіла з інтервалом 2-4 тижні. Використання полівалентного ВВІГ сприяє зниженню смертності при сепсисі і септичному шоку. Показано, що більш ефективним був Пентаглобін, який сприяв зниженню смертності від 20-26 % до 3-7 % [21].

При формуванні вторинних імунodefіцитів використання ВВІГ можливо як у режимі насичення (0,4 - 0,8 г/кг маси тіла), так і підтримуючої тера-

пії (0,2 - 0,4 г/кг маси тіла). Використання сумарної дози ІГ 0,5 - 0,7 г/кг маси тіла один раз на тиждень при лікуванні сепсису та інфекційно-токсичного шоку у 70 % хворих мало задовільний ефект [5].

У хворих з гострими інфекційними захворюваннями, загостренні тяжких хронічних інфекцій, при широких хірургічних втручаннях, масивних крововтратах можливе підвищення дози біопрепаратів ІГ до 0,7 - 0,9 г/кг маси тіла один раз на тиждень у залежності від клінічної ситуації протягом одного місяця. Високі дози ІГ не завжди сприяли підвищенню ефективності лікування інфекційно-токсичного шоку. Можливо, це було пов'язано з пригніченням продукції інтерлейкінів (ІЛ) і зниженням рівня експресії рецепторів до ІЛ₂ внаслідок присутності у препаратах відповідних антитіл, а також блокади Fc рецепторів. Присутність у препаратах ВВІГ біологічно активних протеїнів типу CD₄, CD₈ та антигену комплексу гістосумісності (HLA) 2-го класу також сприяє пригніченню реалізації імунної відповіді [4, 19].

Незважаючи на те, що в ряді наукових праць висвітлюються питання про зниження специфічної і неспецифічної реактивності організму і необхідності захисту від інфекцій після оперативних втручань і масивних крововтрат, у наших власних обстеженнях таких хворих на 14-28 добу були виявлені набуті імунодефіцити, що потребує своєчасно підключати до комплексного основного лікування супровідне лікування ІГ у стимулюючих дозах, як це показано в роботах, при комбінованій гіпоксії, що виникає при пневмонії [12, 17]. В лабораторії

проф. В. Т. Антоненка (КМАПО) було доведено, що нормалізація функціональної активності і кількості T-розеткоутворюючих клітин, T-активних лімфоцитів, відсоток бластних клітин в групах без проведення заміщення крововтрати і при заміщенні її поліглюкіном спостерігається на 28-у добу, а при використанні кисневотранспортних компонентів і препаратів плазми крові з введенням антитимокітарного гамма-глобуліну у стимулюючих дозах — на 7-14 добу [12, 17].

Отже, одним із провідних патогенетичних механізмів дефіциту клітинного і гуморального імунітету в постгеморагічному періоді шоку є комбінована тканинна гіпоксія, корекція якої за допомогою кисневотранспортних препаратів і своєчасного введення гамма-глобулінів у стимулюючих дозах нормалізує величини гемодинамічних показників та прискорює відновлення функціональної активності клітин лімфоїдної системи [17].

На жаль, не всі виробники ВВІГ в інструкціях описують способи виготовлення і характеристики біопрепаратів. Натепер постійно використовують більш якісні ВВІГ третього та четвертого поколінь (табл. 1).

Слід відзначити, що вимоги до властивостей ВВІГ досить жорсткі. Вони включають такі основні показники якості:

- ВВІГ мають виготовлятися із плазми більше ніж 1000 донорів,
- проходити комбіновану противірусну очистку,

Таблиця 1

Порівняльна характеристика стандартних внутрішньовенних імуноглобулінів

Препарат	Ph	Концентрація IgA, мг/л	Форми випуску і режим зберігання	Допоміжні речовини та стабілізатори
Ендобулін (Австрія)	6,8	0,05	Ліофілізат, холодильник	Глюкоза, ПЕГ, хлорид натрію
Флебогамма-5 % (Іспанія)	5,5	0,05	Рідкий, кімнатна t°	5 % сорбітол, ПЕГ
Хумаглобін (Венгрія)	7,0	0,05	Ліофілізат, холодильник	Гліцин, декстроза
Інтраект – 5 % (Німеччина)	4,9	< 2,0	Рідкий, кімнатна t°	Гліцин
Габриглобін (РФ)	4,25	0,3	Ліофілізат, холодильник	Мальтоза
Імбіоглобулін (РФ)	4,85	0,1	Рідкий, холодильник	Мальтоза
Імуновенін (РФ)	7,0	0,2	Ліофілізат, холодильник	Декстроза
Інтраглобін – 5 % (Німеччина)	6,8	<2,5	Рідкий, холодильник	Глюкоза, хлорид натрію
І. Г. Вена Н. І. В. (Італія)	4,75	0,05	Рідкий, холодильник	Мальтоза
Гамунекс 10 % (США)	4,25	0,05	Рідкий, кімнатна t°	Гліцин
Гамімум Н-10 % (РФ)	4,25	0,1	Рідкий, холодильник	Гліцин
Веноглобулін (Франція)	4,25	0,3	Рідкий, холодильник	Гліцин
Біовен Моно (Україна)	4,0-7,4	1,0-2,5	Рідкий, холодильник	Гліцин
Октагам 5 % (Австрія)	5,1-6,0	<100	Рідкий, холодильник	Мальтоза
Пентаглобін (Німеччина)		Значний вміст IgG — 76 %, IgA — 12 %, IgM — 12 %;	Рідкий, холодильник	Глюкоза, гліцин
Сандоглобулін (Швейцарія)	5,5	0,05-0,3	Ліофілізат, холодильник	Сахароза
Гаммагард (США)	4,0-5,0	0,05	Ліофілізат, холодильник	Альбумін, глюкоза, гліцин

- визначення антикомплементарної активності < 1,0 CH50/1 мг білка,
- мати мінімальний вміст IgA, коли необхідне застосування у пацієнтів з вродженим дефіцитом IgA,
- дані про відсутність гемолізінів, титри АВ-антитіл не більше 1:8,
- декларацію титрів антитіл для кожної партії,
- розподіл IgG за підкласами згідно з вмістом у плазмі крові,
- відсутність або малий вміст макроагрегатів (менше 1 % загального вмісту IgG),
- препарати мають бути стерильними, апірогенними, стабільними при зберіганні.

Зазначені вимоги сформульовані з урахуванням основних побічних реакцій, зумовлених компонентами, що входять до складу препаратів. Агрегати IgG викликають тахікардію, задишку, висипання на шкірі, неспецифічну активацію системи комплемента. Наявність гемолізінів, активаторів прекалікреїна, консервантів, активованих ензимів та інших токсичних речовин призводить до тяжких анафілактоїдних реакцій. Присутність в препаратах IgA у пацієнтів із дефіцитом IgA провокує розвиток істинної анафілаксії [3, 21].

У структурі молекул усіх ІГ виділяють 2 фрагменти — Fab та Fc, які визначають їх різноманітні функції. Fab-фрагмент IgG володіє високеспецифічною антигензв'язуючою функцією, сприяє преципітації молекулярних антигенів, аглютинації клітинних антигенів. На основі розбіжностей амінокислотних послідовностей Н-ланцюгів виділяють такі субкласи IgG: IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ та субкласи IgA — IgA₁ та IgA₂. Субкласи ІГ відрізняються своїм фізіологічним значенням для організму.

Fc-фрагмент не має антигензв'язуючих властивостей, але визначає властивості, специфічні для різноманітних класів імуноглобулінів. Fc-фрагмент відіграє велику роль в імунній відповіді, його взаємодія з Fc-рецепторами лежить в основі активації NK-клітин, виділення медіаторів запалення, розпізнавання, захоплення та руйнування опсонізованих антигенів та ін. [6].

У стандартних полівалентних ВВІГ визначаються антитіла до 17 бактеріальних антигенів, 21 антигену вірусів, 6 антигенів грибків та найпростіших. У залежності від країни, де проживають донори плазми, спектр антитіл в препаратах ВВІГ може розрізнятися і відповідати тим захворюванням, які зустрічаються у даному регіоні [3, 7, 20, 21].

ВВІГ IV покоління, що з'явилися на фармацевтичному ринку в 1990-і роки (наприклад, Октагам (Octapharma, Австрія), Інтраект (Biotest Pharma, Німеччина), Гаміун Н (Talecris, США)) — це готові високоочищені вірусінактивовані розчини

для інфузій, в яких повністю збережена функція Fc-фрагмента, а руйнування молекул ІГ мінімальне, що не призводить до виникнення спонтанної антикомплементарної активності (АКА). Це досягається такою комбінацією технологічних прийомів, у результаті яких цільовий білок під час всього виробничого процесу знаходиться в сорбованому чи розчиненому стані в щадних умовах. Крім того, препарати даної групи характеризуються на порядок нижчим вмістом IgA, що забезпечує зменшення кількості анафілактичних реакцій при їх застосуванні. Розподіл підкласів IgG (IgG₁-G₄) у ВВІГ IV покоління максимально наближений до такого у плазмі крові людини, а в деяких препаратах збільшений вміст підкласу IgG₃ (вірусінактивуючі антитіла), тому вони ефективні не лише при бактеріальних, але і при генералізованих вірусних та вірусно-бактеріальних інфекціях [12].

На сьогодні у світі існує багато методів отримання ВВІГ, в яких застосовуються різноманітні технологічні процеси збереження нативності IgG [2, 7, 9, 17, 18, 20, 22, 23, 25]. Так, у роботі М. Radosevich та співавт. наведені приклади виробничих схем отримання ВВІГ, що широко використовуються світовою фарміндустрією. Незважаючи на різні підходи виробників до технології виготовлення ВВІГ, первинним процесом їх отримання є фракціонування плазми за методом Кона, який за кордоном більш відомий як метод спиртового фракціонування плазми за Коном-Онклі (Cohn & Oncley) [6, 11]. Цей метод понад сімдесят років (хоч і дещо модифікований) все ще залишається "золотим стандартом" у виробничій трансфузіології отримання препаратів плазми крові

Для підвищення ефективності виробництва шляхом збільшення кількості виходу ІГ з одиниці об'єму первинної сировини, його стабільності при збереженні, а також для забезпечення високого ступеня очищення від баластних речовин і, тим самим, підвищення безпечності клінічного застосування, виробники ВВІГ змушені постійно удосконалювати технологічний процес їх отримання. Для цього застосовуються сучасні схеми хроматографічного виділення плазмових білків, обов'язковим є включення до виробничого процесу стадій інактивації або/та елімінації інфекційних агентів, мінімальне використання речовин-стабілізаторів тощо. Крім того, всі методи, які застосовуються у сучасній виробничій трансфузіології для очищення ВВІГ, спрямовані на стабілізацію природної структури імуноглобулінів, на попередження утворення та/або видалення їх агрегатів [3].

Відомо, що амінокислота гліцин у концентрації 5 мг/мл викликає інтерференцію, тобто збільшує кольоровість з протеїном на 50 %, тому при дослі-

дженні за методом Лоурі можуть бути завищені показники масової частки білка, що відзначено у наших дослідженнях промислових серій ВВІГ (табл.2).

Препарати ВВІГ зарекомендували себе як ефективні та безпечні засоби для тривалого лікування хворих з імунодефіцитами гуморального типу. Крім того, їх все частіше застосовують у терапії широкого спектра аутоімунних та системних запальних захворювань, що протікають з вираженими порушеннями імунної системи. Проте в рандомізованих клінічних дослідженнях позитивний ефект під час застосування ВВІГ спостерігався лише при кількох захворюваннях. Для більшості імунних розладів немає переконливих доказів ефективності препарату і недостатньо даних про те, які схеми терапії є оптимальними.

Відомо, що при первинних імунодефіцитах вплив ВВІГ зумовлений компенсацією нестачі імуноглобулінів. Але при системних і аутоімунних розладах лікувальний ефект ВВІГ пояснити не просто. В теперішній час доведено існування кількох механізмів, що базуються на взаємодії між Fc-фрагментом інфузованих ВВІГ та Fc-рецепторами клітин-мішеней або на взаємодії різноманітних ділянок екзогенних антитіл з ендogenous імуноглобулінами. При цьому імуномодельючий ефект базується на профілактиці чи зниженні активності аутоімунного захворювання після введення донорських імуноглобулінів.

Головну роль в патогенезі запальних і аутоімунних захворювань відіграють цитокіни. Ефективність терапії таких хвороб з використанням ВВІГ заснована на здатності екзогенних імуноглобулінів регулювати продукцію цитокінів. При лікуванні гострих запальних захворювань, наприклад, синдрому Кавасакі, основним механізмом дії ВВІГ є гальмування продукції прозапальних цитокінів моноцитами.

Таким чином, застосування препаратів ВВІГ у комплексній терапії хворих з системними і аутоімунними захворюваннями є ефективним та безпечним методом лікування. Клінічні наукові дослідження, а також застосування сучасних технологій виробництва і очистки препаратів дають змогу звести до мінімуму небажані реакції на ліки при інфузіях ВВІГ.

Роль ІГ різних класів в імунній відповіді та захисних функціях імунної системи різна. Антитіла (АТ) класу IgG, на які припадає основна частка (біля 80 %) усього пулу ІГ, є високо специфічними АТ, володіють високою спорідненістю до антигенів, виконують ефекторні та регуляторні функції, забезпечуючи захист організму, в першу чергу, від бактерій та їх токсинів. Вони опсонізують патогенні мікроорганізми, нейтралізують антигени і ауто-АТ, стимулюють проліферацію і визрівання імунокомпетентних клітин. Опосередковано (через вплив на активність лімфоцитів та моноцитарних клітин) вони контролюють викид про- та антизапальних цитокінів. Є біологічні розбіжності у субкласах IgG. Класичним носієм властивостей IgG є IgG₁-антитіла, на яких припадає біля 50 % усієї кількості сироваткових ІГ. Вони найповніше проходять фази дозрівання афінітета, володіють високою спорідненістю з Fc-рецепторами усіх типів, тому ці АТ опсонізують бактерії, активують NK-клітини, макрофаги та комплемент. Аналогічними властивостями володіють IgG₃-АТ. У перші роки життя АТ до бактеріальних антигенів належать, в основному, IgG₁, у подальшому їх заміняють IgG₂, що володіють ще сильнішим афінітетом. За здатністю організму здійснювати імунну відповідь за рахунок синтезу IgG₂ судять про ступінь дозрівання імунної системи. Для IgG₄-АТ властиве слабше зв'язування комплекта, вони не взаємодіють з білком А золотистого стафілокока. У здорових людей руйнування і син-

Таблиця 2

Характеристика фізико-хімічних властивостей імуноглобуліну «Біовен» для внутрішньовенного введення

Показник	Серія ІГВВ						Нормальні значення за АНД*
	I	II	III	IV	V	VI	
Прозорість, од. опт. щільності	0,007	0,006	0,007	0,006	0,003	0,005	0,165
Кольоровість, од. опт. щільності	0,039	0,038	0,041	0,038	0,013	0,020	0,350
pH	4,57	4,55	4,58	4,56	4,40	4,22	4,2 - 4,7
Рівень білка, мг/мл:							
- метод К'ельдаля	97,0	94,0	97,7	94,2	49,0	108,0	45,0-55,0*
- метод Лоурі	150,0	170,0	150,0	110,0	95,0	217,0	90,0-110,0**
Рівень мономерів і димерів, %	99,96	99,97	99,94	99,96	99,98	99,97	не менше 90,0
Рівень агрегатів та полімерів, %	0,04	0,03	0,06	0,04	0,02	0,03	не більше 3,0
Атикомплементарна активність, %	24	27	24	27	25	32	не більше 50 (1 CH ₅₀ / мг Іг)
Вміст гліцину, мг/л	1,77	1,77	1,80	1,77	1,45	1,40	1,2 - 1,9

Примітки: *АНД — аналітично-нормативна документація, * — рівень білка за вимогами АНД (метод К'ельдаля) для 5 % розчину ІГВВ, ** — рівень білка за вимогами АНД (метод К'ельдаля) для 10 % розчину ІГВВ.

тез IgG знаходяться в рівновазі, причому стадією, що визначає швидкість катаболізму, є зв'язування Fc-фрагмента з відповідними рецепторами [5]. Лікарям слід знати, що швидкість катаболізму IgG людини становить 50 % через 20-25 діб в залежності від динамічної системи компонентів комплементу [6, 24].

У зв'язку з розширенням показань до застосування ВВІГ, враховуючи особливості кожного препарату, оцінюючи потенційний ризик можливих ускладнень, можна сформулювати такі принципи лікування:

1. Замісну або імуномодуючу терапію ВВІГ призначають суворо за показаннями, і коли вона необхідна, то починати її потрібно якомога раніше.
2. Введення ВВІГ завжди має бути суворо задокументовано (показання, обґрунтовані дози, протокол переливання).
3. Хворим із відсутністю або зниженим рівнем IgA переливання проводять лише за особливими показниками і використовують препарати ВВІГ з мінімальною концентрацією IgA.
4. Слід ретельно дотримуватися рекомендованої швидкості введення, тому що розвиток деяких тяжких побічних ускладнень може залежати від швидкості введення препарату.

Спочатку імунобіологічною фарміндустрією було налагоджено випуск імуноглобулінів для внутрішньом'язевого введення (ІГВМ). ІГВМ характеризується низькою швидкістю надходження молекул імуноглобуліна в системний кровотік та істотним рівнем їх руйнування у місці введення [24]. Спроби ввести препарати для внутрішньом'язевого введення внутрішньовенним шляхом виявилися вкрай невдалими, бо супроводжувалися вираженими побічними ефектами. У подальшому було показано, що серйозні побічні ефекти при внутрішньовенному введенні ІГВМ зумовлені потужною стимуляцією системи комплементу макроагрегатами, що складаються з молекул імуноглобуліна. Виявилось, що в процесі виробництва ІГВМ відбувається активація Fc-фрагмента імуноглобуліна, що призводить до появи імуноглобулінових агрегатів. Тільки після розробки та впровадження у практику спеціальних методів обробки плазми (хроматографії), що запобігають активації Fc-фрагмента молекули антитіла, з'явилася можливість виробництва безпечних препаратів імуноглобуліна для внутрішньовенного введення [26]. У 70-80-ті роки впроваджені технології, що дозволили створити ВВІГ, які відкрили нову еру в лікуванні імуноної недостатності та аутоімунних захворювань [13].

Недостатність імуноглобулінів, та пов'язані з цим порушення протиінфекційної резистентності виникають при первинних (генетично детермінованих) імунодефіцитах і вторинних імунодефіцитах, які виникають при дії несприятливих факторів на організм. Такими несприятливими факторами можуть бути хіміо- та радіотерапія злоякісних новоутворень, імуносупресивна терапія у трансплантології, втрата білків плазми та імунокомпетентних клітин спостерігається при масивних крововтратах, широких оперативних втручаннях, опіковій хворобі, дії ендотоксинів при деяких інфекційних та паразитарних захворюваннях [12, 17, 18].

Розробка ВВІГ дала змогу забезпечити комплексну високоефективну та безпечну терапію багатьох тяжких захворювань, таких як набуті імунодефіцити, аутоімунні хвороби, сепсис, а також значно знизити ризик виникнення ускладнень, що загрожують життю у трансплантології й гематології.

ВВІГ вводять крапельно з початковою швидкістю 0,5 мл/хв протягом 15 хв (15 крапель на хв), потім 1 мл/хв протягом наступних 15 хв (20 крапель на хв). Кількість препарату, яка залишилася, може бути введена зі швидкістю 1,2–1,5 мл/хв (25–30 крапель на хв) за умови відсутності будь-яких небажаних побічних реакцій. Якщо при цьому не відзначається жодних побічних ефектів, то подальше введення препарату може здійснюватися зі швидкістю 1,5 мл/хв (30 крапель на хв).

При вродженій агаммаглобулінемії чи гіпогаммаглобулінемії, тяжкому комбінованому імунодефіциті, синдромі Віскотта — Олдріча, некласифікованому варіабельному імунодефіциті — по 4–5 мл (0,4–0,5 г/кг), (мінімальна доза — 2 мл 0,2 г/кг, максимальна — 8 мл 0,8 г/кг кожні 3–4 тижні), підбір дози здійснюється індивідуально в залежності від вираженості інфекційного синдрому (оптимальним вважається досягнення рівня сироваткового IgG 5 г/л, але не менше 3–4 г/л) (табл. 3).

Замісна терапія при вторинному імунодефіциті, як правило, потребує введення ВВІГ по 2–4 мл (0,2–0,4 г/кг) кожні 3–4 тижні, протягом 4–6 місяців, а іноді 1–2 роки з інтервалом 1 місяць [7, 11, 15].

Підсумовуючи, слід зазначити, що не дивлячись на значний прогрес в галузі молекулярної патології білка та імунобіологічних білкових лікарських препаратів, отриманих з плазми крові донорів, зареєстрованих і дозволених до застосування, наші знання, не слід абсолютизувати. Жваві дискусії тривають з питань призначення ВВІГ у комплексній терапії хворих з аутоімунними захворюваннями, які є ефективним і безпечним методом лікування при застосуванні імуноглобулінів четвертого покоління.

Таблиця 3

Терапія ВВІГ тяжких захворювань і вторинних імунодефіцитів	
Захворювання	Строки лікування
Тяжкі бактеріально-токсичні і вірусні інфекції	4 мл (0,4 г/кг на добу) протягом 1–4 діб
Діопатична тромбоцитопенічна пурпура	2–4 мл (0,2–0,4 г/кг на добу) протягом 2–5 діб, або 8–10 мл (0,8–1,0 г/кг на добу) — 3–5 діб
Гостра та хронічна лейкемія, апластична анемія після терапії цитостатиками	2–4 мл (0,2–0,4 г/кг на добу) протягом 4–5 діб, або 10 мл (1 г/кг на добу) — 2 доби
Дерматоміозит	10 мл (1 г/кг на добу) протягом 3–5 діб
Ревматоїдний артрит	2–5 мл (0,2–0,5 г/кг на добу) протягом 5 діб
Синдром Кавасаки	10–20 мл (1–2 г/кг на добу) протягом 2–5 діб
При трансплантації кісткового мозку	5 мл (0,5 г/кг на добу) одноразово за 7 діб до трансплантації, потім один раз на тиждень — 3 міс. після трансплантації
Набуті (вторинні) імунодефіцити	2–4 мл (0,2–0,4 г/кг на добу) кожні 3–4 тижні, протягом 4–5 міс., враховуючи показники гуморального і клітинного імунітету

Необхідно продовжити вивчення механізмів дії ВВІГ з позицій визначення імуногематологічної безпеки: зокрема регулюючого впливу на імунну відповідь, загрози виникнення гемолізу еритроцитів через підвищений вміст анти *D*-антитіл. Додаткового вивчення потребують дослідження впливу ВВІГ у пацієнтів з вродженим імунодефіцитом *IgA* при імуносупресивній терапії, нирковій недостатності, сепсисі, нефротичному синдромі та ін. Слід продовжити вдосконалювати технології отримання, очистки і вірусінактивації препаратів,

які дозволять звести до мінімуму небажані лікарські ускладнення при застосуванні ВВІГ. Досягти максимальної ефективності при лікуванні хворих з вродженими чи набутими імунодефіцитами можливо тільки при раціональному застосуванні ВВІГ з урахуванням порівняльних характеристик стандартних імуноглобулінів, збереженні чіткого режиму дозування, інтервалів, об'ємів дози, часу застосування при замісній терапії. Препарати мають відповідати міжнародним вимогам до безпечності та ефективності.

Список використаної літератури

1. *Аверченков В. М., Палагин И. С.* Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения // *Клин. микробиол. антимикробная химиотерап.* – 2004. – 6, № 3. – С. 273-281.
2. *Алексеева В. В.* Инфекции GNS с затяжным течением у детей первого года жизни. Клинико-иммунная характеристика и иммунокоррекция. – Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 23 с.
3. *Анастасиев В. В.* Иммуноглобулин для внутривенного введения. – Новгород: НГМА, 2000. – 168 с.
4. *Буланов А. Ю., Шулуто Е. М., Щербакова О. В.* и др. Особенности терапии острой кровопотери в гематологической клинике // *Проблемы гематологии.* – 2006. – № 1. – С. 13.
5. *Городецкий В. М.* Современные принципы трансфузионной терапии при травматической массивной кровопотере // *Гематол. трансфузиол.* – 2012. – 57, № 3. – С. 3-5.
6. *Донюш Е. К.* Использование внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике // *Вопр. совр. педиатр.* – 2011. – 10, № 2. – С. 49-63.
7. *Донюш Е. К., Сосков Г. И., Агеев Э. В.* и др. Иммунная тромбоцитопеническая пурпура у детей – десятилетний опыт работы гематологического отделения Измайловской ДГКБ // *Сб. науч. трудов РГМУ им. Н. И. Пирогова.* – М., 2011. – С. 47-52.
8. *Заплатников А. Л.* Специфические иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике // *Педиатрич. фармакол.* – 2007. – № 4. – С. 48-50.
9. *Коровина Н. А., Заплатников А. Л.* Иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике: Пособие для врачей. – М., 2003. – 109 с.
10. *Кульберг А. Я.* Молекулярная иммунология. – М.: Высшая школа, 1985. – 287 с.
11. *Латышева Т. В.* Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ, IVIG) в клинической практике. – М.: Экон-Информ., 2009. – 40 с.
12. *Онищенко Г. Г., Алешикин В. А., Афанасьев С. С.* и др. Иммунобиологические препараты и перселективы их применения в инфектологии. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
13. *Петров Р. В.* Иммунология. – М.: Медицина, 1987. – 416 с.
14. *Румянцев А. Г.* Основные свойства внутривенных иммуноглобулинов и показания к их применению // *Клин. фармакол. фармакотерап.* – 2011. – 10, № 2. – С. 39-50.
15. *Сергутина С. Ю., Тимченко А. С.* Актуальні питання безпеки імуноглобулінів для внутрішньовенного введення та шляхи попередження ускладнень при їх клінічному застосуванні. – «Гематологія і переливання крові»: міжвідомчий зб. – К.: МПБП «Гордон», 2015. – Вип. 38. – С. 287-294.
16. *Скудицкий А. Е.* Необходимость иммуногематологической безопасности внутривенного иммуноглобулина // *Вестн. службы крови России.* – 2006. – № 4. – С. 12-14.
17. *Тимченко А. С.* Особенности формирования гуморального и клеточного иммунитета при смешанной гипоксии в постгеморагическом периоде шока. – Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии. – Душанбе: 1983. – С. 109-110.
18. *Тимченко А. С., Рибалко С. Л., Порва Ю. І.* та ін. Визначення безпечності та специфічності імуноглобуліну проти вірусу гепатиту С (ВГ С). – «Гематологія і переливання крові»: міжвідомчий зб. – К.: МПБП «Гордон», 2015. – Вип. 38. – С. 469-470.

19. *Borgman M. A., Spinella P. G., Perkins I. G.* et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital // *Trauma.* – 2007. – 63 (4). – P. 805-813.
20. *Halwacs-Baumann C.* The congenital cytomegalovirus infection: Virus-host interaction for defense and transmission // *Curr. Pharmaceut. Biotechnol.*– 2006.– 7.– № 1-10.
21. *Haque K. N.* Intravenous immunoglobulins versus sepsis // *Pediatrics.*– 2009.– 105, № 5:– P. 1173-1174.
22. *Hoffman G. N., Fortmann G. M., Vollmar B.* et al. Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulins reduce leukocyte-endothelial cell interactions and attenuate microvascular perfusion failure in normotensive endotoxemia // *Shock.*– 2008.– 29.– P. 133-139.
23. *Kazatchkine M. D., Kaveri S. V.* Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin // *N. Engl. J. Med.*– 2001.– 345:– P. 747-755.
24. *Martin Du Pan R, Scheidegger J. J., Wenger P.* et al. Behavior of intramuscular, intravenous and oral gamma globulin // *Blut.*– 1959.– 5, № 2.– P. 104-114.
25. *Opelz G., Daniel V., Naujokat C.* et al. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on posttransplant non-Hodgkin lymphoma: A multicentre retrospective analysis // *Lancet. Oncology.*– 2007.– 8: P. 212-218.
26. *Schultze H. E., Schwick G.* On new possibilities of intravenous gamma globulin administration // *Dtsch. Med. Wochenschr.*– 1962.– 87.– S. 1643-1644.

Одержано 23.03.2016

**ВНУТРИВЕННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И ЗАБОЛЕВАНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ:
ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ, ОСЛОЖНЕНИЯ
ПРИ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИИ, ТРЕБОВАНИЯ К КАЧЕСТВУ СОВРЕМЕННЫХ
ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ
(обзор литературы и собственных исследований)**

А. С. Тимченко

Государственное учреждение “Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины”, 04060 Киев.

Представлен анализ данных литературы и результатов собственных исследований эффективности применения иммуноглобулинов при экстремальных состояниях. Показано, что при массивной кровопотере и развитии полиорганной патологии, в частности приобретенных иммунодефицитов, необходимо в комплексной терапии применять не только кислородтранспортные компоненты крови, а и современные специфические и неспецифические внутривенные иммуноглобулины с учетом их дозы и интервалов введения.

**INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS AND DISEASES OF THE SYSTEM OF BLOOD:
INDICATIONS FOR USE, COMPLICATIONS AT THEIR USE, REQUIREMENTS
TO QUALITY OF MODERN INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS
(review of literature and own data)**

A. S. Tymchenko

State institution “Institute of Haematology and Tansfusiology NAMS Ukraine”, 04060 Kyiv

The analysis data of the literature and own studies and the efficacy of immunoglobulins use under extreme conditions are presented. It was shown that in the treatment of the massive blood loss and at development of polyorgan pathology, particularly acquired immunodeficiency, must be used not only blood oxygen transport components, but also modern specific and nonspecific intravenous immunoglobulins taking into consideration their dose and intervals of administration.