

## ИММУНОГЛОБУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ. ОБЗОР

*Мальцев Д.В.*

*Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина  
dmaltsev@ukr.net*

Рецензенты: проф. Бичкова Н.Г., проф. Курченко А.И.

**Актуальность.** Целесообразность назначения иммунотерапии при пересадке солидных органов до сих пор является предметом дискуссий среди трансплантологов.

**Цель.** Анализ ключевых клинических испытаний, посвященных изучению различных аспектов эффективности и безопасности внутривенной иммуноглобулинотерапии у реципиентов аллогенных солидных органов с рассмотрением возможных показаний к применению иммунотерапии в трансплантологической практике согласно текущей доказательной базе.

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ литературы глубиной в 20 лет (1996-2016) в наукометрических базах PubMed, Scholar. Рассматривались разные подходы, разные иммуномодулирующие стратегии (монотерапия, комбинации), разные области применения (трансплантология, иммунодефицитные состояния).

**Результаты.** На данный момент накоплена определенная доказательная база эффективности и безопасности внутривенной (в/в) иммуноглобулинотерапии в режиме монотерапии или в комбинации с другими иммуномодулирующими стратегиями, такими как плазмаферез и ритуксимаб, для профилактики и лечения реакций отторжения аллогенной почки в случаях наличия донор-специфических антител. Также показано, что в/в иммунотерапия компенсирует вторичный гуморальный иммунодефицит у реципиентов аллогенного сердца, благодаря чему резко снижает риск связанных с иммуносупрессией тяжелых инфекций и повышает выживаемость пациентов. Представляют интерес исследования, посвященные изучению эффективности специфических иммуноглобулинов в трансплантологии.

**Вывод.** Хотя в случае пересадки солидных органов имеется меньшая доказательная база эффективности иммунотерапии, чем у реципиентов аллогенного костного мозга, благодаря накопленным ныне доказательствам нормальный в/в иммуноглобулин человека может с успехом использоваться для лечения и профилактики различных инфекционных и иммунозависимых осложнений в отдельных субгруппах пациентов с трансплантатами внутренних органов или в нестандартных клинических случаях в рамках персонализированной медицины.

**Ключевые слова:** иммуноглобулинотерапия, трансплантация, реакция отторжения.

FDA одобрила применение в/в иммуноглобулина у реципиентов аллогенного костного мозга для профилактики оппортунистических инфекций и реакции трансплантат против хозяина. Тем не менее, целесообразность назначения иммунотерапии при пересадке солидных органов до сих пор является предметом дискуссий среди трансплантологов. В данном обзоре проводится анализ ключевых клинических испытаний, посвященных изучению различных аспектов эффективности и безопасности в/в иммуноглобулинотерапии у реципиентов аллогенных солидных органов с рассмотрением возможных показаний к применению иммунотерапии в трансплантологической практике согласно текущей доказательной базе.

Как известно, в/в иммуноглобулин обладает полимодальными иммуномодулирующими свойствами, благодаря чему применяется для лечения ряда аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний человека, включая синдром Кавасаки, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, идиопатическую иммунную тромбоцитопению и токсический эпидермальный некролиз/синдром Стивенса-Джонсона. Кроме того, иммунотерапия благодаря иммунозаместительному

эффекту используется как базисное лечение при первичных гуморальных иммунодефицитах, таких как болезнь Брутона, аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия, общий вариабельный иммунодефицит и избирательный дефицит субклассов IgG. У реципиентов аллогенных солидных органов отмечается как иммуносупрессия, обусловленная приемом цитостатических препаратов для подавления реакций иммунного отторжения, так и иммунопатологические реакции, отражающие известные усилия иммунной системы организма-хозяина отторгнуть генетически чужеродный трансплантат в рамках поддержания антигенного гомеостаза. Поэтому поливалентный в/в иммуноглобулин человека как средство, ранее хорошо себя зарекомендовавшее при лечении иммунодефицитов и тяжелых иммуновоспалительных осложнений, до сих пор является привлекательной терапевтической стратегией в трансплантологии [2].

### **Современные иммунотерапевтические вмешательства при трансплантации солидных органов**

В недавнем фундаментальном обзоре рассматриваются доступные иммунотерапевтические вмеша-

тельства при трансплантации внутренних органов [10]. Как указывают авторы, на данный момент достигнут прогресс в доказательной базе эффективности иммунотерапии не только при пересадке аллогенного костного мозга, но и при трансплантации некоторых внутренних органов. Так, сенсibilизация к антигенам HLA является серьезной преградой к проведению успешной пересадки аллогенной почки. Аллоиммунные антитела к чужеродным молекулам HLA повышают заболеваемость и смертность у реципиентов аллогенной почки, увеличивают частоту отторжений и потребность в иммуносупрессивной терапии и диализе. В/в иммуноглобулин прошел ряд рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых продемонстрировал способность угнетать вызванные аллоиммунными антителами иммуновоспалительные осложнения как при пересадке недостаточно подходящей по антигенам HLA почки, так и при трансплантации хорошо подобранного органа в условиях чрезвычайно высокой степени сенсibilизации. Авторы подчеркивают необходимость тройного подхода к терапии в тяжелых клинических случаях путем использования плазмафереза, изымающего аллоиммунные антитела и провоспалительные цитокины из сыворотки крови, в/в иммуноглобулина, оказывающего иммунозаместительный эффект и иммуномодулирующее воздействие на аллореактивные иммунокомпетентные клетки, и ритуксимаба, приводящего к В-клеточной деплеции посредством воздействия на молекулу CD20. Обнадеживающими могут быть стратегии с использованием бортезомиба (средства против плазматических клеток) и эколизумаба (ингибитора системы комплемента), однако эти подходы пока еще не имеют достаточной доказательной базы эффективности и безопасности [10].

#### **Иммунотерапия при трансплантации аллогенной почки**

**Предшествующие антитела.** Как известно, продукция донор-специфических антител после пересадки ассоциирована с более высокой частотой и большей тяжестью реакции хронического отторжения у реципиентов аллогенной почки, а наличие аналогичных предшествующих иммуноглобулинов является причиной сверхострого отторжения трансплантата. В/в иммуноглобулин может как нейтрализовать циркулирующие аллоантитела, так и подавить их продукцию путем супрессивного влияния на иммунокомпетентные клетки [2].

Апробировались различные режимы иммунотерапии у сенсibilизированных реципиентов аллогенной почки: предтрансплантационный (при наличии предшествующих аллоантител), посттрансплантационный (для подавления продукции аллоантител у ранее несенсibilизированных пациентов) и периоперативный (для совокупной оценки терапевтического воздействия препарата).

Так, было проведено специально спланированное контролируемое клиническое исследование с участием 235 реципиентов аллогенной почки с целью установить, влияет ли в/в иммуноглобулинотерапия на элиминацию донор-специфических антител, возникновение донор-специфических антител *de novo* и улучшение общего исхода пересадки органа. Всех респондентов разделили на 3 группы наблюдения. В первую вошли лица с отсроченной функцией трансплантата  $\leq 1,0$  пункта, получающие лишь стандартную иммуносупрессивную терапию при помощи плазмафереза. Во вторую – пациенты с отсроченной функцией трансплантата на уровне 2 пунктов, которым применялся в/в иммуноглобулин. А в третью – реципиенты с отсроченной функцией трансплантата  $\geq 3$  пунктов на комбинированном лечении (иммуноглобулин + стандартная терапия). В/в иммуноглобулин применялся в высокой дозе (1,5 г/кг/мес) в режиме периоперативного лечения. Показано, что отторжение трансплантата почки происходило чаще среди недесенситизированных лиц, а подавление продукции аллоантител было сопряжено с лучшим приживлением аллогенного органа. Общая эффективность лечения оказалась одинаковой во всех группах, однако выше, чем в историческом контроле ( $p < 0,05$ ). Комбинированное лечение при помощи плазмафереза, а затем – в/в иммуноглобулина было более эффективным по отношению к элиминации предшествующих донор-специфических антител, чем режимы монотерапии (67 % против 33 %,  $p < 0,05$ ), однако ни один подход не позволил добиться профилактики возникновения аллоантител *de novo* [19].

**Профилактика сенсibilизации к аллоантигенам трансплантата.** В большинстве клинических исследований изучались посттрансплантационные режимы иммунотерапии у реципиентов аллогенной почки для профилактики сенсibilизации к чужеродным антигенам трансплантата. Было проведено проспективное контролируемое исследование с участием 63 человек, в котором изучили способность высокодозовой в/в иммуноглобулинотерапии (1,5 г/кг/мес) предотвращать формирование донор-специфических антител у пациентов, прошедших нефрэктомии аллографта почки по медицинским показаниям. Показано, что у пациентов, не имеющих донор-специфических антител накануне нефрэктомии, иммунотерапия оказывала профилактический эффект по отношению к сенсibilизации к антигенам системы HLA на протяжении первых 12 месяцев после операции [12]. Был показан хороший исход спустя 1 год после пересадки аллогенной почки у реципиентов из подгруппы высокого иммунологического риска с положительной комплемент-зависимой цитотоксичностью по результатам *crossmatch* ( $n=30$ ) и донор-специфическими антителами против антигенов HLA ( $n=14$ ) при назначении вы-

сокодозовой иммуноглобулинотерапии (2 г/кг) на 0, 21, 42 и 63 сутки после трансплантации [1]. Было проведено рандомизированное контролируемое клиническое исследование с участием 41 пациента, в котором показали, что курс высокодозовой в/в иммуноглобулинотерапии в дозе 2 г/кг (5 дней подряд по 500 мг/кг/день), проведенный сразу после повторной пересадки аллогенной почки, оказывает долгосрочный положительный эффект по отношению к десенсибилизации к антигенам системы HLA с улучшением 5-летней выживаемости пациентов [13].

**Регуляторные антитела.** Как известно, наличие предрасполагающих регуляторных иммуноглобулинов, которые подавляют иммунную реакцию к аллоантигенам, связано с лучшим приживлением трансплантата в случае пересадки аллогенной почки. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 50 реципиентов аллогенной почки показано, что введение 70 г в/в иммуноглобулина в посттрансплантационный период не только компенсировало вторичную гипоиммуноглобулинемию, но и приводило к возрастанию сывороточной концентрации регуляторных антител, оказывающих протективное влияние на реакции отторжения трансплантата [20].

**Высокодесенсибилизированные реципиенты.** Предпринимались также попытки апробации предтрансплантационных режимов иммуноотерапии у высокодесенсибилизированных потенциальных реципиентов аллогенной почки. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с участием 101 респондента показано, что высокодозовая в/в иммуноглобулинотерапия (2 г/кг/мес) на протяжении 4 месяцев подряд снижает сывороточный уровень антител к молекулам HLA и улучшает приживляемость аллогенного трансплантата при дальнейшей пересадке у пациентов с конечной стадией болезни почек и высокой степенью десенсибилизации к антигенам гистосовместимости [9].

Описана серия случаев десенсибилизации под влиянием 3-месячной высокодозовой в/в иммуноглобулинотерапии у потенциальных кандидатов на трансплантацию аллогенной почки с предрасполагающими антителами к чужеродным молекулам HLA, что позволило провести немедленную успешную пересадку органа без развития реакции иммунного отторжения [5].

**Комбинированная терапия.** Накопленные данные позволяют считать, что добавление других иммуномодулирующих стратегий может усилить благоприятные эффекты в/в иммуноглобулина у реципиентов аллогенной почки. Сообщалось о 12 случаях успешной трансплантации несовместимой по антигенам систем HLA и ABO аллогенной почки при проведении тройной иммуномодулирующей те-

рапии, включающей нормальный в/в иммуноглобулин человека, ритуксимаб и плазмаферез как дополнение к стандартной терапии такролимусом [15]. В соответствии с этим, проведено открытое проспективное контролируемое исследование с участием 36 пациентов, в котором показано, что тройная иммуномодулирующая терапия с применением в/в иммуноглобулина в высокой дозе (2 г/кг/мес), ритуксимаба однократно в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> и бортезомиба четырежды в дозе 1,3 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела улучшает исходы пересадки аллогенной почки у людей. Успешное приживление трансплантата без развития клинически значимых реакций отторжения в исследуемой группе, получающей иммуномодулирующие вмешательства, отмечалось в 42,1 % случаев, тогда как в группе сравнения – только в 23,5 % случаев. Мультивариативный время-вариативный ковариантный анализ с использованием Cox-регрессии показал усиление эффекта десенсибилизации к донор-специфическим антигенам под влиянием иммуномодулирующего лечения (HR=46,895; 95 % CI = 3,468-634,132; p = 0,004) [8].

**Профилактика осложнений.** Иммуноотерапия может быть полезна не только в профилактике иммунозависимых осложнений, но и в лечении реализующейся реакции иммунного отторжения трансплантата. По данным ретроспективного исследования, комбинированное лечение с применением плазмафереза, а затем – нормального в/в иммуноглобулина человека в дозе 1–2 г/кг/мес позволяет устранить острую гуморальную реакцию отторжения трансплантата аллогенной почки в 70 % случаев [7]. Удалось остановить антитело-опосредованную реакцию отторжения трансплантата у несовместимого по системе ABO реципиента аллогенной печени при помощи высокодозовой в/в иммуноглобулинотерапии [21].

#### **Иммуноотерапия при трансплантации аллогенного сердца**

Благодаря проведению иммунологических исследований, установили, что гипоиммуноглобулинемия является фактором риска тяжелых, потенциально летальных инфекций у реципиентов аллогенного сердца [18]. В связи с этим, в контролируемом клиническом исследовании была изучена эффективность в/в иммуноглобулинотерапии у реципиентов аллогенного сердца с вторичной гипоиммуноглобулинемией. Препарат нормального 5 % в/в иммуноглобулина вводили по схеме: первые 2 введения в дозе 200 мг/кг на 0 и 14 сутки исследования, а затем в дозе 300 мг/кг на 30, 60, 90, 120, 150 сутки, если сывороточная концентрация IgG была ниже уровня 7,5 г/л. Показано, что коррекция вторичной гипоиммуноглобулинемии обеспечила снижение случаев тяжелых бактериальных, грибковых инфекций и эпизодов реактивации цитомегаловируса (22,2 % в группе иммуноглобулина и 66,6 %

в группе сравнения с персистирующей гипоиммуноглобулинемией,  $p = 0,15$ ). Повторные госпитализации и пролонгированные курсы стационарного лечения чаще отмечались именно в группе сравнения. Выживаемость на протяжении 6 месяцев наблюдения была одинаковой в обеих группах, что, по-видимому, было связано с неоднократным дополнительным приемом антимикробных химиопрепаратов в группе сравнения. Серьезных побочных эффектов в/в иммуноглобулина зарегистрировано не было. Гуморальные реакции отторжения трансплантата совсем не развивались у пациентов, принимающих иммунотерапию, хотя таковые регистрировались у некоторых лиц группы сравнения, что требовало увеличения доз иммуносупрессивных лекарств [16]. В более раннем контролируемом клиническом исследовании показали полное восстановление сывороточной концентрации IgG у реципиентов аллогенного сердца со вторичным гуморальным иммунодефицитом, что коррелировало со снижением частоты тяжелых инфекций [3]. В связи с этим, рекомендуют применять в/в иммуноглобулин как дополнительную стратегию профилактики инфекционных осложнений в послетрансплантационный период в подгруппе реципиентов аллогенного сердца со вторичной гипоиммуноглобулинемией [4, 14].

Препараты специфических антител при трансплантации солидных органов

При трансплантации солидных органов имеют свои терапевтические ниши не только препараты нормального иммуноглобулина, но и препараты специфических антител. Так, показано, что иммуноглобулин против вируса гепатита В позволяет добиться профилактики реинфекции трансплантата у реципиентов аллогенной печени, получивших пересадку в связи с вирус-индуцированными циррозом органа и/или гепатоцеллюлярной карциномой [6, 23]. В контролируемом клиническом исследовании продемонстрировали эффективность комбинированного лечения с применением ганцикловира и гипериммунного иммуноглобулина против цитомегаловируса как профилактической стратегии по отношению к рецидивам реактивированной цитомегаловирусной инфекции у реципиентов аллогенного сердца, принимающих цитостатическую терапию для предотвращения иммунного отторжения трансплантата [17]. Провели рандомизированное контролируемое сравнительное исследование, в котором показали одинаковый профилактический эффект по отношению к эпизодам CMV-антигенемии у сероположительных реципиентов аллогенного сердца при применении ганцикловира и специфического иммуноглобулина человека против цитомегаловируса [22]. Тем не менее, профилактику цитомегаловирусной инфекции у реципиентов солидных органов можно проводить и препаратами нормального иммуноглобулина человека, так как в сыворотке

здоровых доноров обычно содержится достаточно большое количество специфических антител к этому убиквитарному патогену. Так, в рандомизированном сравнительном клиническом исследовании показали, что добавление месячного курса ганцикловира в дозе 5 мг/кг массы тела дважды в сутки не усиливает достигаемый профилактический эффект нормального в/в иммуноглобулина человека по отношению к эпизодам реактивированной цитомегаловирусной инфекции у детей-реципиентов аллогенной печени, принимающих стандартный режим иммуносупрессивного лечения [11].

## ВЫВОДЫ

Накоплена определенная доказательная база эффективности и безопасности в/в иммуноглобулино-терапии в режиме монотерапии или в комбинации с другими иммуномодулирующими стратегиями, такими как плазмаферез и ритуксимаб, для профилактики и лечения реакций отторжения аллогенной почки в случаях наличия донор-специфических антител.

Показано, что в/в иммунотерапия компенсирует вторичный гуморальный иммунодефицит у реципиентов аллогенного сердца, благодаря чему резко снижает риск связанных с иммуносупрессией тяжелых инфекций и повышает выживаемость пациентов.

Нормальный в/в иммуноглобулин человека может использоваться для лечения и профилактики инфекционных и иммунозависимых осложнений у пациентов с трансплантатами внутренних органов или в нестандартных клинических случаях в рамках персонализированной медицины.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет, что не имеет конфликта интересов, который может восприниматься таким, что может нанести вред беспристрастности статьи.

**Источники финансирования.** Эта статья не получила финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Anglicheau D., Loupy A., Suberbielle C. et al. Post-transplant prophylactic intravenous immunoglobulin in kidney transplant patients at high immunological risk: a pilot study // *Am. J. Transplant.* 2007. Vol. 7, No. 5. P. 1185-1192.
2. Barahona Afonso A.F., Joro C.M. The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin // *Biomolecules.* 2016. Vol. 6, No. 1. P. 15.
3. Carbone J., Sarmiento E., Del Pozo N. et al. Restoration of humoral immunity after intravenous immunoglobulin replacement therapy in heart recipients with post-transplant antibody deficiency and severe infections // *Clin. Transplant.* 2012. Vol. 26. E. 277-283.

4. Di Rosa R., Pietrosanti M., Luzi G. et al. Polyclonal intravenous immunoglobulin: an important additional strategy in sepsis? // *Eur. J. Intern. Med.* 2014. Vol. 25. P. 511-516.
5. Glotz D., Antoine C., Julia P. et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg) // *Am. J. Transplant.* 2002. Vol. 2, No. 8. P. 758-760.
6. Hulstaert E., Verhelst X., Geerts A., Van Vlierberghe H. Intramuscular hepatitis B immunoglobulins for reinfection control after liver transplantation: a cost-saving alternative // *J. Comp. Eff. Res.* 2015. Vol. 8. P. 1-7.
7. Ibernyn M., Gil-Vernet S., Carrera M. et al. Therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral rejection in kidney transplantation // *Transplant. Proc.* 2005. Vol. 37, No. 9. P. 3743-3745.
8. Jeong J.C., Jambaldorj E., Kwon H.Y. et al. Desensitization Using Bortezomib and High-dose Immunoglobulin Increases Rate of Deceased Donor Kidney Transplantation // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, No. 5. e2635.
9. Jordan S.C., Tyan D., Stablein D. et al. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15, No. 12. – P. 3256-3262.
10. Jordan S.C., Choi J., Kahwaji J., Vo A. Progress in Desensitization of the Highly HLA Sensitized Patient // *Transplant. Proc.* 2016. Vol. 48, No. 3. P. 802-805.
11. King S.M., Superina R., Andrews W. et al. Randomized comparison of ganciclovir plus intravenous immune globulin (IVIg) with IVIG alone for prevention of primary cytomegalovirus disease in children receiving liver transplants // *Clin. Infect. Dis.* 1997. Vol. 25, No. 5. P. 1173-1179.
12. Matignon M., Leibler C., Moranne O. et al. Anti-HLA sensitization after kidney allograft nephrectomy: changes one year post-surgery and beneficial effect of intravenous immunoglobulin // *Clin. Transplant.* 2016. Vol. 30, No. 6. P. 731-740.
13. Peraldi M.N., Akposso K., Haymann J.P. et al. Long-term benefit of intravenous immunoglobulins in cadaveric kidney retransplantation // *Transplantation.* 1996. Vol. 62, No. 11. P. 1670-1673.
14. Rankin J.S., Oguntolu O., Binford R.S. et al. Management of immune dysfunction after adult cardiac surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011. Vol. 142. P. 575-580.
15. Rostaing L., Karam B., Congy-Jolivet N. et al. Successful Transplantation in ABO- and HLA-Incompatible Living Kidney Transplant Patients: A Report on 12 Cases // *Ther. Apher. Dial.* 2016. Vol. 20, No. 5. P. 507-516.
16. Sarmiento E., Arraya M., Jaramillo M. et al. Intravenous immunoglobulin as an intervention strategy of risk factor modification for prevention of severe infection in heart transplantation // *Clin. Exp. Immunol.* 2014. Vol. 178, Suppl. 1. P. 156-158.
17. Sarmiento E., Fernandez-Yбсез J., Mucoz P. et al. Hypogammaglobulinemia after heart transplantation: use of intravenous immunoglobulin replacement therapy in relapsing CMV disease // *Int. Immunopharmacol.* 2005. Vol. 5, No. 1. P. 97-101.
18. Sarmiento E., Rodriguez-Molina J.J., Fernandez-Yanez J. et al. IgG monitoring to identify the risk for development of infection in heart transplant recipients // *Transpl. Infect. Dis.* 2006. Vol. 8. P. 49-53.
19. Sharma A., King A., Kumar D. et al. Perioperative Desensitization Improves Outcomes Among Crossmatch Positive Recipients of Deceased Donor Renal Transplants // *Prog. Transplant.* 2016. Vol. 26, No. 2. P. 157-161.
20. Staak A., Renner F., Suesal C. et al. Immunoglobulin induction therapy in renal transplant recipients: Effects on immunoglobulin and regulatory antibody levels // *Transplant Proc.* 2006. Vol. 38, No. 10. P. 3483-3485.
21. Urbani L., Mazzoni A., De Simone P. et al. Treatment of antibody-mediated rejection with high-dose immunoglobulins in ABO-incompatible liver transplant recipient // *Transpl. Int.* 2007. Vol. 20, No. 5. P. 467-470.
22. Vrtovec B., Thomas C.D., Radovancevic R. et al. Comparison of intravenous ganciclovir and cytomegalovirus hyperimmune globulin pre-emptive treatment in cytomegalovirus-positive heart transplant recipients // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2004. Vol. 23, No. 4. P. 461-465.
23. Yi N.J., Lee K.W., Kong S.Y. et al. Outcome of various treatments for posttransplant hepatitis B virus recurrence // *World J. Surg.* 2013. Vol. 37, No. 4. P. 812-819.

*Отримано: 26.01.2018*

## ІМУНОГЛОБУЛІНОТЕРАПІЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ОРГАНІВ І ТКАНИН. ОГЛЯД

*Мальцев Д.В.*

*Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна*

**Актуальність.** Доцільність призначення імунотерапії при пересадці солідних органів досі є предметом дискусій серед трансплантологів.

**Ціль.** Аналіз ключових клінічних випробувань, присвячених вивченню різних аспектів ефективності та безпеки внутрішньовенної іммуноглобулінотерапії у реципієнтів алогенних солідних органів з розглядом можливих показань до застосування імунотерапії в трансплантологічній практиці згідно поточної доказової бази.

**Матеріали та методи.** Ретроспективний аналіз літератури глибиною в 20 років (1996-2016) в наукометричних базах PubMed, Scholar. Розглядалися різні підходи, різні імунomodуючі стратегії (монотерапія, комбінації), різні сфери застосування (трансплантологія, імунodefіцитні стани).

**Результати.** На даний момент накопичена певна доказова база ефективності і безпечності в/в іммуноглобулінотерапії в режимі монотерапії або в комбінації з іншими імунomodуючими стратегіями, такими як плазмаферез і ритуксімаб, для профілактики і лікування реакцій відторгнення алогенної нирки у випадках наявності донор-специфічних антитіл. Також показано, що в/в імунотерапія компенсує вторинний гуморальний імунodefіцит у реципієнтів алогенного серця, завдяки чому різко знижує ризик пов'язаних з імуносупресією важких інфекцій і підвищує витривалість пацієнтів. Становлять інтерес результати досліджень, присвячених вивченню ефективності специфічних іммуноглобулінів в трансплантології.

**Висновки.** Хоча в разі пересадки солідних органів є менша доказова база ефективності імунотерапії, ніж у реципієнтів алогенного кісткового мозку, завдяки накопиченим нині доказам нормальний в/в іммуноглобулін людини може з успіхом використовуватися для лікування і профілактики різних інфекційних і іммунозалежних ускладнень в окремих субгруп пацієнтів з трансплантатами внутрішніх органів або в нестандартних клінічних випадках в рамках персоналізованої медицини.

**Ключові слова:** іммуноглобулінотерапія, трансплантація, реакція відторгнення.

## IMMUNOGLOBULIN THERAPY IN TRANSPLANTATION OF ORGANS AND TISSUES. REVIEW

*Maltsev D.V.*

*Institute of Experimental and Clinical Medicine O.O.Bogomolets NMU, Kyiv, Ukraine*

**Relevance.** The expediency of prescribing immunotherapy for the transplantation of solid organs is still the subject of discussions among transplantologists.

**Objective.** An analysis of key clinical trials devoted to the study of various aspects of the efficacy and safety of intravenous immunoglobulin therapy in allogeneic solid organ recipients with consideration of possible indications for the use of immunotherapy in transplant practice according to the current evidence base.

**Materials and methods.** Retrospective analysis of the literature in depth in 20 years (1996-2016) in science-based databases PubMed, Scholar. Different approaches, different immunomodulating strategies (monotherapy, combination), different fields of application (transplantology, immunodeficiency states) were considered.

**Results.** Currently accumulated evidence is determined the efficacy and safety i/v immunoglobulin therapy in monotherapy or in combination with other immunomodulatory strategies such as plasmapheresis and rituximab for the prevention and treatment of rejection reactions of allogeneic kidney, where present donor-specific antibodies. It also shows that i/v immunotherapy compensates secondary humoral immunodeficiency in recipients of allogeneic heart, thereby sharply reducing the risk associated with immunosuppression severe infections and increases the survival of patients. Of interest are studies on the efficacy of specific immunoglobulins in a transplantology.

**Conclusions.** Although in the case of transplantion of solid organs, there is less evidence base of immunotherapy efficacy than in recipients of allogeneic bone marrow, through the now accumulated evidence that normal i/v human immunoglobulin can be used advantageously for the treatment and prevention of various infectious and immune-dependent complications in certain subgroups of patients with internal organs transplants or in nonstandard clinical cases as part of personalized medicine.

**Key words:** immunoglobulin therapy, transplantation, rejection reactions.