

УДК 615.2.03:616.9

*Г.Г. Куттыкужанова**, *А.Ж. Танирбергенова*Казахский национальный медицинский университет им. С.Д.Асфендиярова,
г. Алматы, Казахстан**ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ
(ПЕНТАГЛОБИНА)
ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ****АННОТАЦИЯ**

Среди всех иммунобиологических препаратов, только внутривенные иммуноглобулины разрешены к применению у детей для коррекции нарушенной противоиной резистентности. Довольно часто требуется их применение с иммунозаместительной целью у больных с сепсисом или тяжелой бактериальной и вирусной инфекцией. В таких случаях нужна не просто заместительная терапия, а адьювантная терапия бактериальных инфекций. При этом единственным препаратом является пентаглобин, который может применяться в раннем возрасте у детей. Пентаглобин содержит антитела класса IgG и обогащен антителами классов IgM и IgA. Концентрация антител класса IgM в пентаглобине почти в 5 раз выше, чем в плазме крови человека, поэтому высокая концентрация этих антител в сочетании с антибиотиками повышает эффективность терапии тяжелых бактериальных инфекций. Применение пентаглобина достоверно уменьшает риск летального исхода, нежели применение стандартных иммуноглобулинов. Авторы представили собственные данные по применению препарата при инфекционных заболеваниях у детей. Пролечено 36 детей с тяжелой инфекционной патологией: обширные пневмонии, сепсис, гнойные менингиты, острые кишечные инфекции, ВИЧ в стадии СПИД, вирусная инфекция Эпштейн - Барра. Выявлено, что выживаемость детей, которые получили пентаглобин, в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе. Пребывание в стационаре сократилось приблизительно на 4-5 дней.

Ключевые слова: пентаглобин, бактериальные и вирусные инфекции, лечение

Введение. Все чаще стали встречаться у больных, особенно у детей, нарушения противоиной резистентности. Они могут быть при первичных и вторичных иммунодефицитах, при некоторых инфекционных заболеваниях, оперативных вмешательствах, ожоговой болезни, потере белков плазмы и иммунокомпетентных клеток при кровопотерях, воздействии неблагоприятных факторов [1]. Одно из звеньев возникновения таких нарушений – это недостаток иммуноглобулинов в организме. В таких случаях необходима не просто заместительная, а адьювантная терапия бактериальных инфекций [2]. Единственным препаратом в таких случаях является пентаглобин. Все применяющиеся на практике внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) делятся на:

- стандартные иммуноглобулины (интрагект, интраглобин, октагам, гамунекс и др.);
- специфические, или гипериммунные иммуноглобулины: препараты ВВИГ, содержащие антитела класса IgG. При этом их концентрация против определенных возбудителей значительно выше, чем в стандартных иммуноглобулинах

(неоцитотект, неогепатект и др.);

- обогащенные иммуноглобулины: препараты ВВИ, содержащие антитела класса IgG и обогащенные антителами классов IgM и IgA (пентаглобин).

Имуноглобулины, обогащенные антителами классов IgM и IgA, показаны для лечения тяжелых бактериальных инфекций в качестве заместительной терапии, а также при иммунодефицитных состояниях. Причем пентаглобин является единственным иммуноглобулином, разрешенным для лечения таких состояний [1,2]. Концентрация антител класса IgM в пентаглобине приблизительно в 5 раз выше, чем в плазме крови человека, поэтому высокая концентрация этих антител в сочетании с антибиотиками повышает эффективность терапии тяжелых бактериальных инфекций [3,4]. Имеющаяся пентамерная структура антител класса IgM дает возможность более сильной агглютинации с бактериальными антигенами, а также более активно запускается комплемент-зависимый цитолиз бактерий. Применение пентаглобина достоверно уменьшает риск летального исхода, нежели

*Куттыкужанова Г.Г. beibas.ata@mail.ru

применение стандартных иммуноглобулинов [2]. Семь мета-анализов, проведенных в течение 5 лет, доказывают преимущество адьювантной терапии пентаглобином у септических больных [2,5,6]. Так, по данным Кокрановского и SBITS-исследований при менингококцемии, сепсисе новорожденных и детей, выживаемость была в 2 раза выше при лечении пентаглобином сравнительно с другими иммуноглобулинами [6]. В настоящий период в развитии септических заболеваний у новорожденных чаще присутствуют грамотрицательные возбудители. В данном случае применение именно пентаглобина важно, так как у новорожденных уровень синтеза иммуноглобулинов класса IgM очень низкий, а через плаценту и с грудным молоком передаются только материнские антитела IgG. Тогда как в иммуноглобулиновой фракции IgM у пентаглобина сконцентрированы антитела к грамотрицательным возбудителям и эндотоксину грамотрицательных бактерий [4,8]. Поэтому пентаглобин предпочтительнее в лечении тяжелых бактериальных инфекций, так как содержит более высокие концентрации антител против основных бактериальных антигенов по сравнению со стандартными ВВИГ, таких, как: *Pseudomonas aeruginosa*, *E. Coli*, *Staph. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Strept. viridans*, *Strept. pyogenes*, *Strept. pneumoniae*, бета-гемолитический стрептококк, легионелла [1,8]. Назовем следующие преимущества этого препарата по сравнению со стандартными иммуноглобулинами, содержащими антитела класса IgG:

- в 1000 раз большую опсонизирующую активность;
- в 400 раз большую способность активации специфического комплемента;
- в 100 раз большую силу агглютинации;
- в 100 раз большую фагоцитарную активность.

За счет таких выдающихся свойств пентаглобин многократно усиливает нейтрализацию бактериальных токсинов, модулирует цитокиновую регуляторную сеть [9,10]. Например, в пентаглобине содержание антител против эндотоксина *E. Coli* составляет 2560 ед. по сравнению со стандартными иммуноглобулинами, где этот тест равен 640 ед. [1]. Установлена способность пентаглобина оказывать действие на полирезистентные штаммы *Staph. aureus* (MRSA) [11]. Кроме антибактериальных свойств, пентаглобин содержит в высоких титрах нейтрализующие

противовирусные антитела. Так, к вирусам простого герпеса они составляют 1:42000, к вирусу Эпштейна - Барра – 1:286, парвовирусу В 19 - 1:1000, краснухи – 1:128, к цитомегаловирусу, вирусам гепатита А и В, вирусам гриппа, ветряной оспы, вирусам Коксаки, аденовирусам, полиомиелита - 15-20 ед./мл. Одна молекула IgM имеет способность уничтожить одну бактерию, тогда как для этого же требуется не менее 2000 молекул стандартного иммуноглобулина, т. е. IgG. По данным Б.Р. Гельфанд, применение пентаглобина при тяжелых инфекциях и сепсисе показано не только как заместительная терапия, но и с целью иммуномодулирующего действия на цитокины, неспецифический и клеточный иммунитет [12]. Такая комбинация иммуноглобулинов (А,М,Г) в этом препарате активно влияет на клеточный иммунитет, модулируя воспалительную реакцию и предотвращая прогрессирование воспалительного каскада [4,9,10]. По данным М. Mohretal, пентаглобин предотвращает развитие полинейропатий при септических состояниях, сокращает сроки пребывания на ИВЛ, предотвращает развитие эмболии легочной артерии, тромбозов глубоких вен, пневмонии и в целом уменьшает длительность пребывания в стационаре [11]. По данным М.В. Дегтяревой с соавторами, применение пентаглобина снизило уровень летальности при раннем неонатальном сепсисе с 7,7 до 2,63 %, а при бактериально-токсическом шоке – с 20 до 7,1 %, способствовало быстрому купированию очагов инфекции и признаков полиорганной недостаточности [13]. Пентаглобин повышал уровень IgG, М, А в сыворотке крови у детей с ранним неонатальным сепсисом, но это повышение было транзиторным, поэтому при тяжелых инфекционных заболеваниях возможны повторные курсы лечения пентаглобином [14]. Для достижения максимального эффекта принципиально важным условием является раннее включение в терапию пентаглобина [15].

Авторами проанализировано включение в комплексную терапию пентаглобина у детей с различной инфекционной патологией (Детская инфекционная клиническая больница г. Алматы, главный врач К.Д. Тосекбаев). Преимущественно получали препарат дети, пролеченные в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), так как именно здесь находились наиболее тяжелые больные, и единичные больные в профильных отделениях. За период 2015 –

5 мес. 2016 г. пентаглобином лечились 36 детей (основная группа) в возрасте от 8 дней до 5 лет. Средний возраст составил $12,6 \pm 3,1$ мес., 61 % пациентов – дети в возрасте до 1 года. Нозологические формы болезни у больных были следующие:

- тяжелые формы пневмонии со сливными очагами инфекции; (у 2; деструкция очага инфекции) – у 17 детей, микст-поражения в виде пневмонии и острой кишечной инфекции; у 6 – сочетание острой респираторной инфекции с острой кишечной инфекцией – у 3, сепсис; у 3, гнойные менингиты – у 4, стадия СПИД заболевания у ВИЧ больной (1), Эпштейна - Барра вирусная инфекция – у 2 больных. Лечение пентаглобином осуществлялось технически согласно инструкции к препарату, т. е. дети получали этот препарат в дозе 5 мл/кг массы тела ежедневно 3-5 раз. В особо тяжелых случаях повторяли введение препарата через неделю. Побочных реакций не было.

Результаты лечения пентаглобином

Показатель	Основная группа больных: n = 36		Контрольная группа больных: n = 40	
	абс. числа	в %	абс. числа	в %
Летальность	6	16,7	10	25,0
Продолжительность пребывания в стационаре	$18,1 \pm 2,4$		$23,2 \pm 2,8$	

Для сравнительного анализа были выбраны 40 больных детей (контрольная группа, сопоставимая с основной группой по возрасту, полу, нозологическим формам и тяжести процесса).

В основной группе погибали, как правило, те больные, у которых была глубокая иммунная депрессия с полиорганными поражениями (например, СПИД), а также когда основное заболевание разворачивалось на фоне тяжелых врожденных пороков развития (порок сердца, головного мозга и др.). Судя по данным таблицы, выживаемость детей, получивших пентаглобин, в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе, пребывание в стационаре сократилось приблизительно на 4-5 дней.

Выводы

1. В комплексной терапии тяжелых бактериальных и вирусных инфекций показаны иммуноглобулины с содержанием в составе IgA, M, G (пентаглобин), так как только такая комбинация иммуноглобулинов активно влияет на клеточный иммунитет, модулируя воспалительную реакцию и предотвращая прогрессирование воспалительного каскада.

2. Пентаглобин отвечает всем требованиям безопасности и может применяться с периода новорожденности.

3. Благоприятный исход возможен лишь при наиболее раннем применении пентаглобина.

4. Терапия детей с инфекционной патологией пентаглобином оказалась экономически результативной.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Кондратенко И.В., Заплатников А.Л., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? // Детская больница. – 2010. – № 4. – С. 56-60.
- 2 Kreymann K.G., de Heer G., Nierhaus A., Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock // Crit. Care Med. 2007. – № 35. – P. 2677-2685.
- 3 Stephan W.: investigations to demonstrative the antibacterial and antitoxic efficacy of an Ig M enriched intravenous immunoglobulin preparation in Immune Congreces of Trauma, Shock and Sepsis. Spinger – Verlag, Heidelberg, 1985. – P. 501-507.
- 4 Heinemann M., Trautmann M. Sepsis und Antibiotika - induzierte Freisetzung von Endotoxinen // Chemotherapie J. – 1999. – № 8(5). – P. 176-182.
- 5 Neilson A.R., Burchardi H., Schneider H. Cost - effectiveness of immunoglobulin M-enriched immunoglobulin (Pentaglobin) in the treatment of severe sepsis and septic scock // J. Crit. Care. – 2005. – № 20(3). – P. 239-249.
- 6 Norrby-Teglund A., Haque K.N., Hammarstrom L. Intravenous polyclonal Ig M-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation ot microbiological aetiologiyand severity of sepsis. J. of internal. Medicine, 2006; 260: 509-516.

- 7 *Murphy K., Travers P., Walpost M.* Janeway's Immunology, Seventh Edition, 2007.
- 8 *Trautmann M., Held T.K., Susa M., Karajan M.A.* et al. Bacterial lipopoly-Saccharide (LPS) - specific antibodies in commercial human immunoglobulin preparation superior antibody content of an Ig M - enriched product // *Clinical and Experim. Immunology.* – 1998. – № 111. – P. 81-90.
- 9 *Ehrenstein M.R., Notley C.A.* The importance of natural Ig M; scavenger, protector and regulator // *Nature Reviews.* – 2010. – № 10. – P.778-786.
- 10 *Cohen S., Poster R.R.* Structure and biological activity of immunoglobulins // *Adv.Immunol.* – 1964. – № 4. – 287 p.
- 11 *Mohr M* et al. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram negative sepsis *Int.CareMed.*,1997; № 23: 1144-1149
- 12 Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине: под ред. Гельфанд Б.Р. – М., 2008; 2007-2014
- 13 *Дегтярева М.В.* с соавт. Клинико-лабораторные особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка эффективности иммунозаместительной терапии пентаглобином // *Педиатрия*, 2008; 1: 87
- 14 *Naque KN*, Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal sepsis: a pragmatic review and analysis. // *J. of Medical Sciences.* 2010; 3(3): 01-08
- 15 *Berlot G, Dimastomatteo G:* Use of Ig M and Ig A - enriched immunoglobulins in the treatment of severe sepsis and septic shock. // *Minerva Anestesiologica.* – 2004. – № 70(10). – p. 739-745.

ТҮЙІН

Барлық иммундық-биологиялық препараттардың арасынан тек тамыр ішілік иммуноглобулиндер балаларда қолдануға рұқсат етілген. Олар жұқпаларға қарсы бұзылған резистенттілікті түзету мақсатымен қолданылады. Оларды жиі сепсис немесе ауыр бактериялы және вирусты инфекцияларда науқастардың иммунитетін түзету мақсатында қолдануын талап етеді. Бұл жағдайларда жай алмастырушы терапия ғана емес, бактериялы инфекциялардың адъювантты емі қажет. Осы мақсатта Пентаглобин жаңа туылған нерестелерді емдеуде қолданылатын дара препарат болып табылады. Пентаглобиннің құрамында IgG антиденелері бар, сонымен қатар ол IgM және IgA антиденелерімен байытылған. Пентаглобинде IgG антиденелердің концентрациясы адам плазмасымен салыстырғанда шамамен 5 есе артық болғандықтан, ауыр бактериялық инфекцияларды антибиотиктермен бірге осы антиденелерді қолдану емдеу тиімділігін арттырады. Стандартты иммуноглобулиндерге қарағанда Пентаглобинді пайдалану өлім-жітім қаупін азайтады. Сонымен қатар, авторлар жұқпалы ауруларды емдеу тәжірибесімен бөлісті. Ауыр жұқпалы аурулармен сырқаттанған барлық бала саны 36: жайылған пневмониялар, сепсис, іріңді пневмониялар, жедел ішек қабыну аурулары, ЖИТС сатысындағы АИВ, Эпштейн-Барр вирусы. Осы дәрілік затты қолдану бақылау тобына қарағанда аурулардың тірі қалуын 1,5 арттырады және ауруханада жату мерзімі 4-5 күнге қысқарады.

Түйінді сөздер: пентаглобин, бактериялы және вирусты инфекциялар, емі.

SUMMARY

Among all immunobiological preparations, intravenous immunoglobulins are the only approved for use in children. They are used to correct impaired anti-infectious resistance. Quite often, it requires their use with the aim of immune replacement therapy in patients with sepsis or severe bacterial and viral infection. In such cases, need not only replacement therapy, also adjuvant treatment of bacterial infections. For these purposes, Pentaglobin is the only drug and it can be used in newborns. Pentaglobin contains antibodies of class IgG and is enriched with antibodies of the IgM and IgA. The concentration of IgM class antibodies in Pentaglobin is higher about 5 times than in human plasma, so a high concentration of these antibodies in conjunction with antibiotics increases the efficiency of therapy for severe bacterial infections. Using Pentaglobin significantly reduces the risk of death, rather than the use of standard antibodies. The authors also shared their experiences on usage of Pentaglobin in infectious diseases in children. They treated 36 children with severe infectious pathologies: extensive pneumonia, sepsis, purulent meningitis, acute intestinal infections, from HIV to AIDS stage, Epstein-Barr virus infection. Because of this preparation showed that the survival of children who were receiving Pentaglobin 1.5 times higher than in the control group, also it decreased hospital stay for about 4-5 days.

Key words: pentaglobin, bacterial and viral infection, treatment.