

Голубовська О.А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Golubovska O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Застосування стандартних внутрішньовенних імуноглобулінів для лікування важких форм грипу

The use of standard immunoglobulin for intravenous administration to treat severe flu

Резюме

В статті надана характеристика існуючих класів імуноглобулінів та їх вплив на імунітет та перебіг деяких інфекційних захворювань. Наголошено, що основними показами для їх застосування є замісна терапія у хворих із первинними та вторинними (ВІЛ-інфекція) імунодефіцитними станами, а також деякі автоімунні захворювання.

Незважаючи на те, що досвід застосування стандартних внутрішньовенних імуноглобулінів для лікування інфекційних хвороб є обмеженим, деякі публікації останніх років наголошують на їх ефективності для лікування хворих на сепсис, негоспітальні пневмонії, у тому числі і такі, що викликані пандемічними штамами вірусу грипу, а також високопатогенним пташиним грипом.

Також в статті надана загальна характеристика перебігу грипа сезону 2015-2016 рр., в якому домінував грип H1N1 pdm09. Основним ускладненням цього грипу був розвиток гострого респіраторного дистресс-синдрому дорослих, який і був основною причиною смерті хворих. У багатьох хворих спостерігалась лейко-та лімфопенія, нейтрофіліоз, зниження рівнів IgG та IgM. Ці показники коррелювали з тяжкістю перебігу захворювання. На думку автора, ці факти свідчать про те, що вірус грипу A/California/7/2009(H1N1) pdm09 здатен визивати імуносупресивний стан, з чим пов'язана неефективність стандартної терапії. Також акцентується увага на можливість розвитку тяжких ускладнень з боку центральної нервової системи при грипі.

Надані власні клінічні спостереження та досвід успішного застосування внутрішньовенних імуноглобулінів у хворих із тяжкими формами грипу.

Ключові слова: імуноглобулін, грип, вірус грипу А / Каліфорнія / 7/2009 (H1N1)

Abstract

In the article the characteristic immunoglobulin existing classes and its effect on the immune system and the course of some infectious diseases. Emphasized that the main indications for its use is replacement therapy in patients with primary and secondary (HIV) immunodeficiency conditions, as well as some autoimmune disease.

In spite of the fact that the experience of the immunoglobulin for intravenous administration for the treatment of infectious diseases is limited, some publications of recent years emphasize its effectiveness for the treatment of sepsis, community acquired pneumonia, including caused by pandemic strains of influenza virus, as well as highly pathogenic bird flu.

Also in the article provided a general characteristic of the flu season 2015-2016, in which dominated flu H1N1 pdm09. The main complications of influenza were the development of acute respiratory

distress syndrome adults, which was the main cause of death of patients. Many patients had lymphopenia, lower levels of IgG and IgM. These changes correlated with the severity of the disease. According to the author, these facts suggest that the influenza virus A / California / 7/2009 (H1N1) pdm09 able to cause immunosuppressive condition which is associated with ineffectiveness of standard therapy. Also focuses on the possibility of severe complications of the central nervous system with the flu.

Available own clinical observations and experience of the successful use of intravenous immunoglobulin in patients with severe forms of influenza.

Key word: immunoglobulin, flu, influenza virus A / California / 7/2009 (H1N1)

Застосування імуноглобулінів в лікувальних цілях стало можливим тільки в середині минулого століття після розробки *EJ Kohn* (1952) методу спиртового фракціонування плазми крові, в результаті чого з'явилася можливість виділяти в великій кількості гамма-глобуліни і готувати з них лікувальні препарати, що містять у великій кількості антитіла [1,11]. Спроба внутрішньовенного введення перших препаратів імуноглобулінів супроводжувалася великою кількістю побічних явищ, внаслідок чого вони застосовувалися виключно внутрішньом'язово; при цьому була показана надзвичайно низька швидкість всмоктування в місці введення і інактивація діючого фактору. Побічні ефекти при внутрішньовенному введенні були пов'язані з найпотужнішою стимуляцією системи комплементу молекулами імуноглобуліну, а саме: активація Fc-фрагмента імуноглобуліну, що призводило до утворення специфічних комплексів. Безпечні препарати імуноглобулінів для внутрішньовенного введення вдалося розробити тільки після впровадження методів спеціальної обробки плазми [1,11].

З практичної точки зору розрізняють наступні види імуноглобулінів: для внутрішньовенного введення: *стандартні імуноглобуліни*, що містять фракції IgG, *збагачені імуноглобуліни*, що містять антитіла класу IgG і збагачені антитілами класів IgM і IgA і *специфічні*, або *гіперімунні імуноглобуліни*, що містять в значно більшій кількості антитіла IgG проти певних збудників. (1,2,11).

Найбільш часто в клінічній практиці використовуються стандартні імуноглобуліни, що містять IgG. Всі препарати таких імуноглобулінів мають єдину міжнародну непатентовану назву – **імуноглобулін людини нормальний**. Стандартно контроль плазми здійснюється шляхом обстеження донорів, карантинізації крові з повторним обстеженням донорів, а в процесі виробництва використовуються різні методи, спрямовані на інактивацію і знищення вірусів [1,5].

Таким чином, важливим в процесі виробництва імуноглобулінів є збереження природного розподілу підкласів Ig G (G1, G2, G3, G4), які відрізняються за своїми функціональними властивостями, періоду розпаду і здатності до активації комплементу. IgG1 (43-75%) беруть участь у формуванні антитіл проти полісахаридної оболонки вірусів, підсилюють клітинний імунітет, діють у синергізмі з імунними лімфоцитами. IgG2 (16-48%) відповідають за імунну відповідь на полісахаридні антигени бактерій і не мають шкірно-сенсibiliзуючих властивостей. IgG3 є короткоживучими (T1 / 2 - 7-8 днів), мають високу спорідненість до білкових антигенів, в тому числі до фрагментів вірусів і грампозитивних бактерій, і найбільш сильно активують комплемент [1,2,5].

Основними показаннями до застосування стандартних імуноглобулінів є замісна терапія у хворих з первинними імунодефіцитами, при ВІЛ-інфекції 3-4 клінічної стадії та інших імунодефіцитних станів, а також для терапії аутоімунних захворювань.

Досвід застосування імуноглобулінів при інфекційній патології дещо обмежений, хоча публікації останніх років свідчать про позитивний ефект цих препаратів, наприклад, у хворих із сепсисом. У нашій статті мова піде про таке поширене і, здавалося б, нешкідливе захворюван-

ня, як грип, яке в останні роки характеризується непередбачуваним перебігом з досить високою летальністю.

Після пандемії грипу H1N1 pdm09 в сезоні 2009-2010 року, коли в Україні загинуло близько 1200 чоловік, в США - 13 000 чоловік, ми спостерігали деякий спад захворюваності і смертності, в зв'язку з чим зазначений штам стали називати «сезонним» грипом. Ситуація знову загострилася в минулому році, коли знову тяжкі випадки захворювання на грип H1N1 pdm09 спостерігалися у всіх вікових групах, а пік захворюваності припадав на вікову групу 15-64 роки. Госпіталізувалися пацієнти у віці 30-64 років, тобто на цю вікову групу припадали максимально тяжкі випадки захворювання, у порівнянні з попереднім сезоном (старше 65 років, молодше 5 років) [3].

Так як причиною епідемії 2015-2016 рр. був вірус, який циркулював в 2009-2010 рр. - A / California / 7/2009 (H1N1) pdm09, клінічній перебіг захворювання мав подібну клінічну картину - ураження легень з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому дорослих (ГРДСД), що є основною причиною смерті хворих. Незвичайність перебігу такої первинної грипозної пневмонії (ознаки вираженої інтоксикації і дихальної недостатності в поєднанні з дуже помірним катаральним синдромом і мізерністю фізикальних даних) дезорієнтують лікаря і можуть бути причиною тяжких діагностичних помилок вже на догоспітальному етапі, що ведуть до пізньої госпіталізації і пізнього призначенням етіотропної і патогенетичної терапії (3).

У публікаціях минулого року ми вже відзначали деякі особливості перебігу грипу, викликаного штамом A / California / 7/2009 (H1N1) pdm09, який домінував в сезоні 2015-2016 і зумовив високу летальність в країні - 391 хворий тільки за даними офіційної статистики. Так, при дослідженні загального аналізу крові у багатьох хворих спостерігалася виражена лейкопенія або нормоцитоз. Крім того, звертала увагу також лімфопенія, зсув формули вліво аж до юних форм, що не характерно для вірусних інфекцій в принципі і не було характерним для подібного грипу в сезоні 2009-2010 рр. Ці показники корелювали зі ступенем тяжкості захворювання. Також у ряді пацієнтів спостерігалася різке зниження рівнів IgG та IgM. Цей факт свідчить про те, що вірус грипу A / California / 7/2009 (H1N1) pdm09 здатний викликати серйозний імуносупресивний стан у імунокомпетентних осіб і з цим явищем може бути пов'язана неефективність стандартної терапії [3].

Відомо, що в лікуванні таких пацієнтів найважливішу роль відіграє рання постановка діагнозу зі своєчасним призначенням інгібіторів вірусної нейрамінідази. Будь-яких ознак зменшення чутливості до таких інгібіторів нейрамінідази, як озельтамівір і занамівір, поки що не спостерігається і циркулюючі в даний час віруси грипу A / California / 7/2009 (H1N1) pdm09, грипу A (H3N2) та грипу B повинні бути чутливі до обох противірусних препаратів. Однак, на жаль, пізні звернення пацієнтів за медичною допомогою, відсутність настороженості лікарів первинної медико-санітарної допомоги до грипу та груп ризику, неможливість придбати препарати в аптечній мережі часто призводять до втрачання часу і несвоєчасної госпіталізації, призначенням, коли ефективність вищевказаних лікарських засобів значно нижча.

Іншим важким ускладненням грипу можна вважати ураження ЦНС у вигляді менінгітів, менингоенцефалітів, що розвинулися приблизно у 3% хворих. Незважаючи на те, що сезон грипу 2016-2017 рр. характеризується набагато більш м'яким перебігом і обумовлений в основному грипом A (H3N2), ми спостерігаємо майже у половини госпіталізованих пацієнтів розвиток гнійних ускладнень, переважно полісинуситу, що вимагають в ряді випадків оперативного втручання, а також вторинних негоспітальних пневмоній.

При розвитку тяжких ускладнень грипу необхідно шукати інші методи підвищення ефективності терапії, а, значить, і виживання хворих. Одним з найбільш діючих методів ми вважаємо застосування стандартних імуноглобулінів у комплексній терапії хворих.

Ефективність застосування стандартних імуноглобулінів у хворих з тяжкими ускладненими формами грипу, ймовірно, обумовлена як розвитком відносного імунодефіцитного стану, що супроводжується лейко- і лімфопенією, так і формуванням автоімунного компонента

при ураженні центральної нервової системи. Це підтверджується деякими зарубіжними дослідниками. Так, Notarangelo LD з співавт. вважають, що при важких формах грипу виникає, з одного боку, неконтрольований запальний процес і неадекватна активація цитокинового профілю, з іншого боку - недостатня імунна відповідь [2,4,7]. У таких хворих виявляли низькі рівні імуноглобулінів, особливо при повторно виникаючих пневмоніях [6,7,9]. Позитивні результати лікування імуноглобулінами хворих з грипом N1N1 відзначали також австралійські вчені під час пандемії 2009-2010 рр. У 5 хворих, які перебувають на ШВЛ, був виявлений дефіцит субкласу IgG2. Після призначення внутрішньовенного імуноглобуліну троє з них одужали. Підставою для застосування такого методу лікування став досвід пандемії «іспанського» грипу, коли в лікуванні хворих досить успішно використовувалася сироватка пацієнтів, що видужали від цієї недуги. (8). Також метод такої пасивної імунотерапії використовувався для лікування хворих, інфікованих високопатогенним пташиним грипом [2,9]. Огляд досліджень останніх років дозволяє вважати використання внутрішньовенного імуноглобуліну як інноваційний метод лікування важких форм грипу, який використовується для пригнічення «цитокинового шторму» і впливу на цільні імунологічні механізми вірусної інфекції [2, 10, 11]. Пригнічення автоімунних реакцій при застосуванні імуноглобулінів в високих дозах (1-2 г / кг / добу три дні поспіль), ймовірно, забезпечується наданням нейтралізуючих антитіл до невідомого досі причинного агента, пригнічення формування автоантитіл за принципом антиїдотипічної дії, блокуванням Fc-рецепторів IgG на фагоцитуючих клітинах, пригнічення проліферації Т-клітин і т.д. [1,11].

В Україні в останні роки також з'являються публікації інфекціоністів про ефективність лікування грипу застосуванням внутрішньовенних імуноглобулінів. Так, у Дніпрі в клініці кафедри інфекційних хвороб Дніпропетровської державної медичної академії був проведений порівняльний аналіз за оцінкою ефективності і безпеки вітчизняного препарату Біовен, 10% розчин для внутрішньовенних інфузій і зарубіжного аналога. У дослідження увійшло 60 хворих з підтвердженим діагнозом грип H1N1, у 95% хворих були явища дихальної недостатності різного ступеня виразності, у 15% розвинувся ГРДСД, у 20% хворих були явища ниркової недостатності. Хворі були поділені на дві групи по 30 чоловік, основна група отримувала Біовен по 0,4 г / кг / добу протягом 4-х днів, контрольна - зарубіжний аналог в такому ж дозуванні і такої ж тривалості. Отримані в результаті дослідження дані свідчать про ефективність застосування імуноглобулінів в обох групах, при цьому вітчизняний препарат показав подібні результати переносимості і ефективності, у порівнянні з зарубіжними аналогами [2].

У нашій клініці інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця в період активації епідемії грипу сезонів 2015-2016 рр. і 2016-2017 рр. була показана висока ефективність застосування стандартних імуноглобулінів у пацієнтів з важкими ускладненнями з боку легенів і ЦНС.

Всього в сезон грипу 2015-2016 рр. знаходилося на стаціонарному лікуванні 420 хворих на грип. У середньому хворі надходили на 3-5 день від початку захворювання. У 172 (40,1%) розвинулася позагоспітальна полісегментарна пневмонія, у 28 з них розвинувся ГРДСД, двоє хворих загинули від наростаючої дихальної недостатності. У 52 (12,4%) хворих спостерігалася торпідний перебіг захворювання з відсутністю позитивної динаміки протягом першого тижня від початку перших клінічних симптомів; у всіх цих хворих в загальному аналізі крові спостерігалася виражена лейкопенія (кількість лейкоцитів менше $3,5 \times 10^9 / \text{л}$), у 14 з них лейкопенія поєднувалася з лімфопенією.

Внутрішньовенний імуноглобулін був застосований у 9 хворих з вірусною пневмонією і у одного хворого з важким перебігом захворювання на тлі лейко- і лімфопенії. Хворі з пневмонією надходили на 3-6 день хвороби, середня сатурація при надходженні була в межах 65-75%. Позитивна динаміка протягом першої доби введення спостерігалася у всіх хворих з пневмонією, у 2 пацієнтів стан стабілізувався. Хворі відзначали поліпшення загального самопочуття, об'єктивно відзначалося підвищення сатурації крові. Пацієнт з лейко- і лімфопенією відзначав вже на наступний день після введення зниження слабкості і поліпшення загального самопо-

чуття, загальний аналіз крові поліпшувалися на третій день після початку терапії внутрішньовенними імуноглобулінами. Клінічне одужання відзначено у всіх пацієнтів.

Наводимо також короткий опис вдалого застосування стандартного імуноглобуліну для лікування ускладненого важкого грипу А (H3N2) в сезон цього року.

В одну з приватних клінік Києва на 4 день хвороби поступила жінка 53 років з діагнозом «грип». При надходженні скаржилася на слабкість в кінцівках, виражений головний біль, вдома одноразово було блювання. Температура тіла під час надходження - 39 С, кашель з відходженням мізерної кількості слизово-гнійного мокротиння. Помірно виражений менінгеальний симптомокомплекс. В загальному аналізі крові - лейкоцитоз - $10,5 \times 10^9 / л$, нейтрофілоз, лімфо-монопенія, гемоглобін - 125 г / л. На оглядовій рентгенографії органів грудної порожнини - двостороння полісегментарна негоспітальна пневмонія, сатурація при надходженні - 92%. Хворій призначений цефтриаксон 1,0х2 рази на добу в / м і левофлоксацин 500 мг х 2 рази на добу в / в, озельтамівір 150 мг х 2 рази на добу; проведена спинномозкова пункція. У лікворі - плеоцитоз 267 клітин, 80% - лімфоцитів, білок - 0,3 г / л. У наступні кілька днів стан хворої погіршувався в основному за рахунок ураження ЦНС - поступово сонор змінився комою 1 - 2, знизився м'язовий тонус, переважно у верхніх кінцівках. Хвора переведена на ШВЛ, проведено МРТ головного мозку - ознаки менінгоенцефаліту. На 8-й день перебування в стаціонарі на тлі відсутності стабілізації стану було вирішено додати до проведеної терапії внутрішньовенний імуноглобулін в дозі 0,8 г / кг / добу, хвора отримувала препарат протягом 4-х днів. На тлі проведеного лікування стан хворої стабілізувався, поступово відновився обсяг свідомості, підвищився м'язовий тонус. В даний час проходить реабілітацію.

Таким чином, лікування грипу залишається серйозною проблемою медицини. Незважаючи на наявність специфічного лікування у вигляді інгібіторів вірусної нейрамінідази, часто в широкомасштабній клінічній практиці ми бачимо пізні його призначення, а, отже, зниження ефективності. Пов'язано це з різними причинами - недооцінка ступеня тяжкості на догоспітальному етапі, відсутність препарату в аптечній мережі і т.д. З огляду на пізні середні терміни надходження в стаціонар (за нашими даними, на початку минулого сезону в зв'язку з відсутністю настороженості лікарів в середньому 6-10 день, в розпалі сезону завдяки широкомасштабній інформаційної політики - 3-5 день хвороби), його ефективність є сумнівною, оскільки у хворих до цього часу вже розвиваються важкі ураження органів і систем, викликані вірусом. Тому тривають пошуки підвищення ефективності і, отже, виживання тяжких хворих при цьому захворюванні. Вельми перспективним в цьому напрямку ми вважаємо внутрішньовенне введення стандартних імуноглобулінів, які заслуговують ширшого застосування в клінічній практиці для лікування ускладнених форм грипу.

■ ЛІТЕРАТУРА

1. И.В. Кондратенко, А.Л. Заплатников, А.А. Бологов – Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? (Лекция) – детская больница - №4 – 2010 – с.56-60.
2. Л.Р. Шостакович-Корецька, А.В. Чернець. Внутрішньовенний імуноглобулін у лікуванні грипу та пневмоній (огляд міжнародних досліджень та власні дані) – Новости медицины и фармации в Украине - №1(600) - 2017 – с. 8 – 1.
3. О.А. Голубовская, О.Н. Горошко. Грипп А/California/7/2009(H1N1) pdm09 в 2015-2016 гг. Клинический случай. – Клиническая инфектология и паразитология.
4. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. JAMA 2009; 302:1872-1879.
5. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009; 361:680-689.

6. Prina E. et al. //New aspects in the management of pneumonia *Critical Care* (2016) 20:267 DOI 10.1186/s13054-016-1442-y.
7. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1161–78.
8. Gordon CL, Langan K, Charles PGP, et al. Pooled human immunoglobulin therapy in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A (H1N1) pneumonitis and immunoglobulin G2 subclass deficiency. *Clin Infect Dis* 2011; first published online December 16, 2010 doi:10.1093/cid/ciq082. <http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2010/12/16/cid.ciq082.full>. Accessed January 4, 2011.
9. Gordon CL, Johnson, PD, Permezel M, et al. Association between severe pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection and immunoglobulin G(2) subclass deficiency. *Clin Infect Dis* 2010; 50:672–678.
10. Hong DK, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Cross-reactive neutralizing antibody against pandemic 2009 H1N1 influenza A virus in intravenous immunoglobulin preparations. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:67–69.
11. Qiang Liu, Yuan-hong Zhou and Zhan-qiu Yang/The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy//*Cellular & Molecular Immunology* (2015) 13, 3–10; doi:10.1038/cmi.2015.74; published online 20 July 2015

Надішла / Received: 01.03.2017
Контакти / Contacts: suinf@mail.ru

Передрук з видання «Клиническая инфектология и паразитология» 2017, том 6, № 1 стр. 38–44
Переклад Подолук Ольга Олександрівна