

УДК 616.921.5-036.17-085.37

Голубовская О.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovska O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Применение стандартных внутривенных иммуноглобулинов для лечения тяжелых форм гриппа

The usage of standard immunoglobulin intravenous administration for treatment of severe forms of flu

Резюме

В статье представлена характеристика существующих классов иммуноглобулинов, их влияние на иммунитет и течение некоторых инфекционных заболеваний. Отмечено, что основными показаниями для их применения является заместительная терапия у пациентов с первичными и вторичными (ВИЧ-инфекция) иммунодефицитными состояниями, а также некоторые аутоиммунные заболевания.

Несмотря на то, что опыт применения стандартных внутривенных иммуноглобулинов для лечения инфекционных болезней ограничен, некоторые публикации последних лет отмечают их эффективность при лечении пациентов с сепсисом, внебольничной пневмонией, в том числе и вызванной пандемическим штаммом вируса гриппа, а также высокопатогенным птичьим гриппом. Также в статье представлена общая характеристика течения гриппа сезона 2015–2016 гг., в котором доминировал грипп H1N1 pdm09. Основным осложнением этого гриппа было развитие острого респираторного дистресс-синдрома взрослых, который и послужил основной причиной смерти пациента. У многих пациентов наблюдалась лейко- и лимфопения, нейтрофилез, снижение уровней IgG и IgM. Эти показатели коррелировали с тяжестью течения заболевания. По мнению автора, эти факты свидетельствуют о том, что вирус гриппа A/California/7/2009 (H1N1) pdm09 способен вызывать иммуносупрессивное состояние, с чем связана неэффективность стандартной терапии. Также акцентируется внимание на возможности развития тяжелых осложнений со стороны центральной нервной системы при гриппе. Представлены собственные клинические наблюдения и опыт успешного применения внутривенных иммуноглобулинов у пациентов с тяжелыми формами гриппа.

Ключевые слова: иммуноглобулин, грипп, вирус гриппа A/Калифорния/7/2009 (H1N1).

Abstract

In the article the characteristics of existing immunoglobulin classes and their effect on the immune system and the course of some infectious diseases are presented. It is emphasized that the main indications for their use is substitution therapy in patients with primary and secondary (HIV) immunodeficiency conditions, as well as in patients with some autoimmune diseases.

In spite of the fact that the experience in usage 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 cases caused by pandemic strains of influenza virus, as well as highly pathogenic bird flu.

Also in the article a general characteristic of the course of flu during 2015–2016 seasons, in which H1N1 pdm09 flu dominated, is provided. The main complication of influenza was the development of acute respiratory distress syndrome in adults, which was the main cause of death of patients. Many patients had lymphopenia, low 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 is able to cause immunosuppressive condition which induces ineffectiveness of standard therapy. Also, article focuses on the possibility of severe complications of the central nervous system caused by flu.

Own clinical observations and experience of the successful use of intravenous immunoglobulin administration in patients with severe forms of influenza are presented.

Keywords: immunoglobulin, influenza, influenza virus A/California/7/2009 (H1N1).

Применение иммуноглобулинов в лечебных целях стало возможным только в середине прошлого столетия после разработки Е.Ж. Кohn (1952) метода спиртового фракционирования плазмы крови, в результате чего появилась возможность выделять в большом количестве гамма-глобулины и готовить из них лечебные препараты, содержащие в большом количестве антитела [1, 11]. Попытка внутривенного введения первых препаратов иммуноглобулинов сопровождалась большим количеством побочных явлений, вследствие чего они применялись исключительно внутримышечно; при этом была показана чрезвычайно низкая скорость всасывания в месте введения и инактивация действующего начала. Побочные эффекты при внутривенном введении были связаны с сильной стимуляцией системы комплемента молекулами иммуноглобулина, а именно активация Fc-фрагмента иммуноглобулина, что приводило к образованию специфических комплексов. Безопасные препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения удалось разработать только после внедрения методов специальной обработки плазмы [1, 11].

С практической точки зрения различают следующие виды иммуноглобулинов для внутривенного введения: стандартные иммуноглобулины, содержащие фракции IgG; обогащенные иммуноглобулины, содержащие антитела класса IgG и обогащенные антителами классов IgM и IgA; специфические, или гипериммунные иммуноглобулины, содержащие в значительно большем количестве антитела IgG против определенных возбудителей [1, 2, 11].

Наиболее часто в клинической практике используются стандартные иммуноглобулины, содержащие IgG. Все препараты таких иммуноглобулинов имеют единое международное непатентованное название – иммуноглобулин человека нормальный. Стандартно контроль плазмы осуществляется путем обследования доноров, карантинизации крови с повторным обследованием доноров, а в процессе производства используются различные методы, направленные на инактивацию и уничтожение вирусов [1, 5].

Таким образом, важным в процессе производства иммуноглобулинов является сохранение естественного распределения подклассов IgG (G1, G2, G3, G4), которые отличаются по своим функциональным свойствам, периоду распада и способности к активации комплемента. IgG1 (43–75%) участвуют в формировании антител против полисахаридной оболочки вирусов, усиливают клеточный иммунитет, действуют в синергизме с иммунными лимфоцитами. IgG2 (16–48%) отвечают за иммунный ответ на полисахаридные антигены бактерий и не обладают кожно-сенсibiliзирующими свойствами. IgG3 являются короткоживущими (T1/2 – 7–8 дней), имеют высокое сродство к белковым антигенам, в том числе к фрагментам вирусов и грамположительных бактерий, и наиболее сильно активируют комплемент [1, 2, 5].

Основными показаниями к применению стандартных иммуноглобулинов является заместительная терапия у пациентов с первичными иммунодефицитами, при ВИЧ-инфекции 3–4 клинической стадии и других иммунодефицитных состояний, а также для терапии аутоиммунных заболеваний.

Опыт применения иммуноглобулинов при инфекционной патологии несколько ограничен, хотя публикации последних лет свидетельствуют о положительном эффекте этих препаратов, например, у пациентов с сепсисом. В статье речь пойдет о таком распространенном и, казалось бы, безобидном заболевании, как грипп, которое в последние годы характеризуется непредсказуемым течением с достаточно высокой летальностью.

После пандемии гриппа H1N1 pdm09 в сезоне 2009–2010 гг., когда в Украине погибло около 1 200 человек, а в США – 13 000 человек, мы наблюдали некоторый спад заболеваемости и смертности, в связи с чем указанный штамм стали называть «сезонным» гриппом. Ситуация вновь обострилась в прошлом году, когда вновь тяжелые случаи заболевания гриппом H1N1 pdm09 наблюдались во всех возрастных группах, а пик заболеваемости приходился на возрастную группу 15–64 года. Госпитализировались пациенты в возрасте 30–64 года, т.е. на эту возрастную группу приходились максимально тяжелые случаи заболевания по сравнению с предыдущим сезоном (старше 65 лет, младше 5 лет) [3].

Причиной эпидемии 2015–2016 гг. являлся вирус, который циркулировал в 2009–2010 гг. – A/California/7/2009(H1N1) pdm09. Клиническое течение заболевания имело следующую клиническую картину: поражение легких с развитием острого респираторного дистресс-синдрома взрослых (ОРДСВ), являющегося основной причиной смерти. Такое течение первичной гриппозной пневмонии (признаки выраженной интоксикации и дыхательной недостаточности в сочетании с умеренно выраженным катаральным синдромом и скудностью физикальных данных) дезориентирует врача и может быть причиной тяжелых диагностических ошибок уже на догоспитальном этапе, что приводит к поздней госпитализации и несвоевременному назначению этиотропной и патогенетической терапии [3].

В публикациях прошлого года уже отмечались некоторые особенности течения гриппа, вызванного штаммом A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, который доминировал в сезоне 2015–2016 гг. и обусловил высокую летальность в стране (391 пациент только по данным официальной статистики). Так, при исследовании общего анализа крови у многих пациентов наблюдалась выраженная лейкопения или нормоцитоз. Кроме того, отмечалась также лимфопения, сдвиг формулы влево вплоть до юных форм, что не характерно для вирусных инфекций в принципе и не являлось характерным для подобного гриппа в сезоне 2009–2010 гг. Эти показатели коррелировали со степенью тяжести заболевания. Также у ряда пациентов наблюдалось резкое снижение уровней IgG и IgM. Этот факт свидетельствует о том, что вирус гриппа A/California/7/2009(H1N1) pdm09 способен вызывать серьезное иммуносупрессивное состояние у изначально иммунокомпетентных лиц и с этим явлением может быть связана неэффективность стандартной терапии [3]. Известно, что в лечении таких пациентов важную роль играет ранняя постановка диагноза со своевременным назначением ингибиторов вирусной нейраминидазы. Каких-либо признаков уменьшения чувствительности к таким ингибиторам нейраминидазы, как озельтамивир и занамивир, пока что не наблюдается, и циркулирующие в настоящее время вирусы гриппа A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, гриппа А (H3N2) и гриппа В должны быть чувствительны к обоим противовирусным препаратам. К сожалению, позднее обращение пациентов за медицинской помощью, отсутствие настороженности врачей первичной медико-санитарной помощи к гриппу и группам риска, отсутствие препаратов в аптечной сети зачастую приводят к упущению времени и несвоевременной госпитализации, когда эффективность вышеуказанных лекарственных средств значительно ниже.

Другим тяжелым осложнением гриппа можно считать поражение ЦНС в виде менингитов, менингоэнцефалитов. Так, несмотря на то, что сезон гриппа 2016–2017 гг. характеризуется гораздо более мягким течением и обусловлен в основном гриппом А (H3N2), почти у половины

госпитализированных пациентов наблюдается развитие гнойных осложнений, преимущественно полисинуситов, требующих в ряде случаев оперативного вмешательства, а также вторичных негоспитальных пневмоний. Приблизительно у 3% пациентов развивались тяжелые поражения ЦНС в виде менингитов и менингоэнцефалитов.

При развитии тяжелых осложнений гриппа необходимо искать другие методы повышения эффективности терапии, а значит, и выживаемости пациентов. Один из наиболее действенных методов – применение стандартных иммуноглобулинов в комплексной терапии пациентов.

Эффективность применения стандартных иммуноглобулинов у пациентов с тяжелыми и осложненными формами гриппа, вероятно, обусловлена как развитием относительного иммунодефицитного состояния, сопровождающегося лейко- и лимфопенией, так и формированием аутоиммунного компонента при поражении ЦНС. Это подтверждается некоторыми зарубежными исследователями. Так, Notarangelo L.D. с соавт. считают, что при тяжелых формах гриппа возникает, с одной стороны, неконтролируемый воспалительный процесс и неадекватная активация цитокинового профиля, с другой стороны – недостаточный иммунный ответ [2, 4, 7]. У таких пациентов выявляли низкие уровни иммуноглобулинов, особенно при возникающих повторно пневмониях [6, 7, 9]. Положительные результаты лечения пациентов с гриппом N1N1 отмечали также австралийские ученые во время пандемии 2009–2010 гг. У пяти пациентов, находившихся на ИВЛ, был выявлен дефицит субкласса IgG2. После назначения внутривенного иммуноглобулина трое из них выздоровели. Основанием для применения такого метода лечения стал опыт пандемии испанского гриппа, когда при лечении довольно успешно использовалась сыворотка пациентов, выздоровевших от этого недуга [8]. Также метод такой пассивной иммунотерапии использовался для лечения пациентов, инфицированных высокопатогенным птичьим гриппом [2, 9]. Обзор исследований последних лет позволяет считать применение внутривенного иммуноглобулина как инновационный метод лечения тяжелых форм гриппа, используемый для подавления «цитокинового шторма» и воздействия на таргетные иммунологические механизмы вирусной инфекции [2, 10, 11]. Подавление аутоиммунных реакций при применении иммуноглобулинов в высоких дозах (1–2 г/кг/сут три дня подряд), вероятно, обеспечивается представлением нейтрализующих антител к неизвестному до сих пор причинному агенту, а также ингибированием формирования аутоантител по принципу антиидиотипического действия, блокированием Fc-рецепторов IgG на фагоцитирующих клетках, пролиферацией Т-клеток и т.д. [1, 11].

В Украине в последние годы также появляются публикации инфекционистов об эффективности лечения гриппа с помощью внутривенных иммуноглобулинов. Так, в Днепре в клинике кафедры инфекционных болезней Днепропетровской государственной медицинской академии был проведен сравнительный анализ по оценке эффективности и безопасности отечественного препарата Биовен, 10%-й раствор для внутривенных инфузий, и зарубежного аналога. В исследование вошло 60 пациентов с подтвержденным диагнозом «грипп H1N1». У 95% пациентов были явления дыхательной недостаточности разной степени выраженности, у 15 – развился ОРДСВ, у 20% – отмечались явления почечной недостаточности. Все пациенты были разделены на две группы по 30 человек, основная группа получала Биовен по 0,4 г/кг/сут в течение 4-х дней, контрольная – зарубежный аналог при одинаковой дозировке и длительности. Полученные в результате исследования данные свидетельствуют об эффективности применения иммуноглобулинов в обеих группах, при этом отечественный препарат показал сходные результаты переносимости и эффективности по сравнению с зарубежными аналогами [2].

В клинике инфекционных болезней НМУ имени А.А. Богомольца в период активации эпидемии гриппа сезонов 2015–2016 гг. и 2016–2017 гг. была показана высокая эффективность применения стандартных иммуноглобулинов у пациентов с тяжелыми осложнениями со стороны легких и ЦНС.

Всего за сезон гриппа 2015–2016 гг. на стационарном лечении находилось 420 пациентов с гриппом. В среднем пациенты поступали на 3–5-й день от начала заболевания. У 172 (40,1%) развилась внегоспитальная полисегментарная пневмония, у 28 из них развился ОРДСВ, двое

пациентов погибли от нарастающей дыхательной недостаточности. У 52 (12,4%) пациентов наблюдалось торпидное течение заболевания с отсутствием положительной динамики в течение первой недели от начала первых клинических симптомов; у всех этих пациентов в общем анализе крови наблюдалась выраженная лейкопения (количество лейкоцитов менее $3,5 \times 10^9/\text{л}$), у 14 из них лейкопения сочеталась с лимфопенией.

Внутривенный иммуноглобулин был назначен 9 пациентам с вирусной пневмонией и одному с тяжелым течением заболевания на фоне лейко- и лимфопении. Пациенты с пневмонией поступали на 3–6-й день болезни, средняя сатурация при поступлении была в пределах 65–75%. Положительная динамика в течение первых суток введения наблюдалась у всех пациентов с пневмонией, у 2 – состояние стабилизировалось. Пациенты отмечали улучшение общего самочувствия, объективно отмечалось повышение сатурации крови. Пациент с лейко- и лимфопенией уже на следующий день после введения препарата отмечал снижение слабости и улучшение общего самочувствия. Показатели гемограммы улучшались на третий день после начала терапии внутривенными иммуноглобулинами. Клиническое выздоровление отмечено у всех пациентов.

Приведем краткое описание применения стандартного иммуноглобулина для лечения осложненного тяжелого гриппа А (H3N2) в сезоне 2016–2017 гг.

В одну из частных клиник Киева на 4-й день болезни поступила женщина 53 лет с диагнозом «грипп». При поступлении жаловалась на слабость в конечностях, выраженную головную боль, дома однократно была рвота. Температура тела при поступлении – 39 °С, кашель с отхождением скудной слизисто-гноющей мокроты. Умеренно выраженный менингеальный симптомокомплекс. В общем анализе крови: лейкоцитоз – $10,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез, лимфомонопения, гемоглобин – 125 г/л. На обзорной рентгенографии органов грудной полости – двухсторонняя полисегментарная негоспитальная пневмония, сатурация при поступлении – 92%. Пациентке назначен цефтриаксон 1,0×2 раза в сут. в/м и левофлоксацин 500 мг 2 раза в сут. в/в, озельтамивир 150 мг 2 раза в сут.; проведена спинномозговая пункция. В ликворе: плеоцитоз – 267 клеток, лимфоциты – 80%, белок – 0,3 г/л. В последующие несколько дней состояние пациентки ухудшалось в основном за счет поражения ЦНС – постепенно сопор сменился комой 1–2, снизился мышечный тонус, в основном в верхних конечностях. Пациентка переведена на ИВЛ, проведено МРТ головного мозга – признаки менингоэнцефалита. На 8-й день пребывания в стационаре на фоне отсутствия стабилизации состояния было решено добавить к проводимой терапии внутривенный иммуноглобулин в дозе 0,8 г/кг/сут. Пациентка получала препарат в течение 4 дней. На фоне проводимого лечения состояние ее стабилизировалось, постепенно восстановился объем сознания, повысился мышечный тонус. В настоящее время пациентка проходит реабилитацию.

Таким образом, лечение гриппа остается серьезной проблемой медицины. Несмотря на наличие специфического лечения в виде ингибиторов вирусной нейраминидазы, часто в широкомасштабной клинической практике наблюдается позднее его назначение, и в связи с этим снижение эффективности. Связано это с разными причинами – недооценка степени тяжести на догоспитальном этапе, отсутствие препаратов в аптечной сети и т.д. Учитывая поздние средние сроки поступления в стационар (по нашим данным, в начале прошлого сезона в связи с отсутствием настороженности врачей – в среднем 6–10-й день, в разгаре сезона благодаря широкомасштабной информационной политике – 3–5-й день болезни), его эффективность сомнительна, поскольку у пациентов к этому времени уже развиваются тяжелые поражения органов и систем, вызванные вирусом. Поэтому продолжаются поиски повышения эффективности и, следовательно, выживаемости тяжелых больных при этом заболевании. Перспективным в этом направлении, по нашему мнению, является внутривенное введение стандартных иммуноглобулинов, которые заслуживают более широкого применения в клинической практике для лечения осложненных форм гриппа.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Kondratenko I., Zaplatnikov A., Bologov A. (2010) Vnutrivennie immunoglobulini: chto i kogda? (Lektsiya) [Intravenous immunoglobulins: what and when? (Lecture)]. *Detskaya bol'nitsa*, vol. 4, pp. 56–60.
2. Shostakovich-Korets'ka L., Chernets' A. (2017) Vnutrishn'ovennii imunoglobulin u likuvanni gripu ta pnevmonii (oglyad mizhnarozhnykh doslidzhen' ta vlasni dani) [Intravenous immunoglobulin in the treatment of influenza and pneumonia (overview of international studies and own data)]. *Novosti meditsini i farmatsii v Ukraine*, vol. 1, no 600, pp. 8–1.
3. Golubovskaya O.A., Shkurba A.V., Goroshko O.N., Artemov A.E. Osobennosti epidemiologii i klinicheskogo techeniya gripa v Ukraine v sezon 2015–2016 gg. [Features of epidemiology and clinical course of flu season 2015–2016 in Ukraine. Clinical case]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, vol. 5, no 1, pp. 114–124.
4. Kumar A., Zarychanski R., Pinto R. (2009) Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA*, vol. 302, pp. 1872–1879.
5. Perez-Padilla R., de la Rosa-Zamboni D., Ponce de Leon S. (2009) Pneumonia and respiratory failure from swine origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med*, vol. 361, pp. 680–689.
6. Prina E. (2016) New aspects in the management of pneumonia. *Critical Care*, vol. 20, pp. 267. doi:10.1186/s13054-016-1442-y.
7. Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S., Casanova J.L., Chapel H., Conley M.E. (2009) Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.*, vol. 124, pp. 1161–78.
8. Gordon C.L., Langan K., Charles P.G.P. (2011) Pooled human immunoglobulin therapy in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A (H1N1) pneumonitis and immunoglobulin G2 subclass deficiency. *Clin Infect Dis*; 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 C.L., Johnson P.D., Permezel M. (2010) Association between severe pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection and immunoglobulin G(2) subclass deficiency. *Clin Infect Dis.*, vol. 50, pp. 672–678.
10. Hong D.K., Tremoulet A.H., Burns J.C. (2011) Cross-reactive neutralizing antibody against pandemic 2009 H1N1 influenza A virus in intravenous immunoglobulin preparations. *Pediatr Infect Dis J.*, vol. 30, pp. 67–69.
11. Qiang Liu, Yuan-Hong Zhou and Zhan-Qiu Yang. (2015) The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cellular & Molecular Immunology*, vol. 13, pp. 3–10; doi:10.1038/cmi.2015.74; published online 20 July 2015.

Поступила / Received: 01.03.2017
Контакты / Contacts: suinf@mail.ru