

Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины



Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии

Авторы:

А.Г. Антонов, Н.В. Ашиткова, Т.В. Бирюкова, Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, Г.М. Дементьева, Н.В. Евтеева, А.Л. Заплатников, И.Г. Козлов, А.П. Продеус, Г.А. Самсыгина, И.Г. Солдатова, А.Ю. Щербина

1. Актуальность проблемы

Препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ) занимают все более заметное место в практической педиатрии и, в частности, в неонатологии. Необходимо подчеркнуть, что основная сфера применения ИГВВ – первичные иммунодефициты и тяжелые инфекционные заболевания – не исчерпывает их терапевтические возможности.

Данная группа объединяет препараты, которые представляют собой высокоочищенные нормальные иммуноглобулины (Ig) человека. ИГВВ получают из так называемой пулированной сыворотки, полученной от 10–20 тысяч здоровых доноров с помощью спиртового фракционирования. Несмотря на доказанную эффективность ИГВВ при целом ряде иммунопатологий, их клиническое применение ограничивается из-за высокой стоимости терапии.

Со времени принятия в 1999 г. обновленной Объединенной Европейской Фармакопейной Статьи по производству высокоочищенных вирусинактивированных препаратов, имеющих высокое содержание мономерных, функционально активных молекул IgG (более 95%) и обладающих иммуномодулирующим эффектом, сфера применения ИГВВ значительно расширилась.

При первичных и вторичных иммунодефицитах применение ИГВВ можно рассматривать, прежде всего, как замести-

тельную терапию в условиях нарушения гуморального иммунного ответа и синтеза эндогенных антигенспецифических антител. Основным механизмом иммуностимулирующего действия ИГВВ является нейтрализация антигена за счет имеющегося в препаратах естественного титра антител против стандартного набора патогенов и вырабатываемых ими токсинов. Кроме того, по механизму отрицательной обратной связи ИГВВ способны сдвигать Тх1–Тх2 баланс в сторону активации клеточного иммунного ответа.

В настоящее время наряду с первичными иммунодефицитами и тяжелыми гнойно-воспалительными заболеваниями препараты ИГВВ также широко используются при тяжелых, особенно генерализованных, вирусных инфекциях (герпесвирусная, цитомегаловирусная, НВс-вирусная), в том числе и врожденных. Другая, не менее значимая область применения ИГВВ – иммунные цитопении, такие, как иммунная нейтропения, тромбоцитопения, анемия. Расширяются показания к использованию препаратов ИГВВ и при других иммунопатологических и аутоиммунных состояниях (неонатальная миастения, тяжелая экссудативная энтеропатия, системная красная волчанка).

ИГВВ могут применяться как в обычных терапевтических, так и в повышенных дозах. Так, увеличение доз ИГВВ практикуется для достижения клинического эффекта, при иммунных цитопениях, болезни Кавасаки и т.д. Это, в свою очередь, может сопровождаться появлением новых побочных проявлений и нежелательных эффектов препаратов, что необходимо учитывать в практике их применения.

Тем не менее, наиболее частым поводом для применения данной группы препаратов в неонатологии остаются тяжелые

Для корреспонденции:

Исполком РАСПМ

Адрес: 103287, Москва, 4-й Вятский переулок, 39, ГБ №8, кафедра неонатологии ФУВ РГМУ, профессору Д.Н. Дегтяреву
E-mail: glav_neolog@yahoo.com; raspm2004@mail.ru; raspm2005@mail.ru

инфекционно-воспалительные заболевания бактериальной, вирусной и смешанной этиологии. Несмотря на постоянное совершенствование антибактериальной терапии, уровень смертности при неонатальном сепсисе остается высоким. Это диктует необходимость поиска новых способов лечения тяжелых инфекционных заболеваний бактериальной и смешанной этиологии у новорожденных и детей раннего возраста.

Развитию бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний у новорожденных и, особенно, недоношенных детей способствуют следующие **онтогенетические особенности их иммунной системы**:

1. малая трансплацентарная передача материнских IgG до 35–36 нед гестации;
2. трансплацентарная передача только IgG₁ и IgG₃ субклассов;
3. неспособность В-лимфоцитов плода и новорожденного к реаранжировке генов и изотипическому переключению синтеза иммуноглобулинов с класса IgM на IgG;
4. повышенное потребление иммуноглобулинов в раннем периоде адаптации при колонизации кожи и слизистых оболочек микрофлорой окружающей среды;
5. отсутствие клеток иммунной памяти;
6. апоптоз неонатальных В-лимфоцитов при массивной микробной инвазии.

Таким образом, применение препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в комплексной терапии тяжелых неонатальных инфекционных заболеваний бактериальной, вирусной и смешанной этиологии является патогенетически обоснованным.

Цель формуляра – повысить эффективность лечения и профилактики тяжелых инфекционных заболеваний у новорожденных и детей раннего возраста посредством патогенетически обоснованного включения в комплексную терапию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения; сформулировать четкие показания и правила применения препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения при патологии неонатального периода.

Область применения методических рекомендаций: Неонатология. Данный формуляр может являться частью фармакологического раздела протоколов диагностики и лечения конкретных нозологических форм инфекционных заболеваний бактериальной, вирусной и смешанной этиологии у новорожденных и детей раннего возраста.

2. Иммуноглобулины для внутривенного введения: историческая справка и современные возможности заместительной и иммунокорректирующей терапии у новорожденных

Механизм действия и фармакологические эффекты. Препараты ИГВВ являются комплексными. Их фармакологическое действие обусловлено наличием в их составе большого количества антител, направленных против наиболее часто встречающихся патогенов, а также присутствием в препаратах блокирующих антител.

Механизмы действия ИГВВ представлены в табл. 1.

Фармакокинетика. Препараты ИГВВ являются эндогенными высокомолекулярными белками. В связи с этим их

Характер эффектов	Механизмы
Быстрые	<ul style="list-style-type: none"> • нейтрализация антигена; • нейтрализация циркулирующих антител по механизму идиотип-антиидиотипического взаимодействия; • блокада Fc рецепторов на макрофагах; • блокада классического пути активации комплемента (ингибирование C1q, C3 и C4 компонентов); • элиминация циркулирующих иммунных комплексов, диссоциация их отложений в тканях; • модуляция продукции провоспалительных цитокинов.
Отдаленные	<ul style="list-style-type: none"> • ингибирование синтеза алло- и аутоантител (по механизму обратной связи); • изменение T_H1-T_H2 баланса в сторону T_H1.

фармакокинетика значительно отличается от синтетических и других экзогенных препаратов. Как это следует из названия, основной путь введения этих препаратов внутривенный, реже они используются внутримышечно. При внутривенной инфузии биодоступность приближается к 100%. Продолжительность действия препаратов 3–4 нед, T_{1/2} более 20 дней.

Распределение отдельных компонентов в составе ИГВВ неравнозначно. IgG легко проникают через тканевые барьеры (включая плаценту) и распределяются в экстраваскулярном пространстве. Равновесие достигается в течение 3–5 дней. IgM и IgA преимущественно остаются в кровотоке. Метаболизм препаратов ИГВВ идет по двум основным путям. Большая часть ИГВВ, связавшихся с антигеном, поглощается тканевыми макрофагами или фагоцитами селезенки и подвергается внутриклеточному протеолизу в лизосомах. Свободные Ig (неиспользованные) и часть циркулирующих комплексов попадают в почки, где расщепляются соответствующими протеазами. Конечный продукт расщепления – смесь аминокислот, которые реутилизируются и используются для синтеза эндогенных белков.

Иммуноглобулины для внутримышечного введения (старое название – «гамма-глобулины») не нашли широкого применения при лечении новорожденных детей с тяжелыми формами инфекционно-воспалительных заболеваний и септическим шоком. Это обусловлено тем, что при внутримышечном введении препараты иммуноглобулинов имеют низкую биодоступность и плохую фармакокинетику. Причинами неэффективности препаратов при внутримышечном введении являются низкая скорость поступления иммуноглобулина в системный кровоток и протеолитическое его разрушение в месте инъекции (табл. 2). Для достижения терапевтического эффекта предпринимались попытки введения высоких доз иммуноглобулина – до 3 мл/кг массы тела на одно внутримышечное введение. Однако

<p>1. Медленное повышение концентрации IgG в крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> • разрушение в месте инъекции 40–60% введенных антител под действием протеолитических ферментов; • медленное всасывание из места инъекции.
<p>2. Невозможность введения высоких доз:</p> <ul style="list-style-type: none"> • болезненность инъекции при введении большой дозы; • высокий риск развития асептических абсцессов и инфицированных повреждений тканей в месте инъекции.

*J.M.Dwyer, 1987.

Таблица 3. Иммуноглобулины человека нормальные для внутривенного введения, зарегистрированные и разрешенные к применению в Российской Федерации*

Торговое наименование препарата Фирма-изготовитель	Международное непатентованное название или группировочное название
Стандартные (поливалентные) иммуноглобулины для внутривенного введения: <ul style="list-style-type: none"> • Интраглобин Ф («BIOTEST PHARMA GMBH», Германия) • ИнтРатект («BIOTEST PHARMA GMBH», Германия) • Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения («Имбио», Россия) • Гамимумин Н («TALECRIS BIOTHERAPEUTICS INC», США) • И.Г. ВЕНА Н.И.В. («KEDRION S.p.A.», Италия) • Хумаглобулин («TEVA», Венгрия) • Октагам («OCTAPHARMA AG», АВСТРИЯ) • Иммуновенин (МИКРОГЕН НПО ФГУП («Иммунопрепарат», Россия)) • Габриглобин («АПФ», Россия) • Эндобулин («BAXTER AG», Австрия) 	
Иммуноглобулины для внутривенного введения, обогащенные антителами IgM, IgA:	
Пентаглобин («BIOTEST PHARMA GMBH», Германия)	Иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgM + IgA]
Специфические (гипериммунные) иммуноглобулины для внутривенного введения:	
• Неотитотект («BIOTEST PHARMA GMBH», Германия)	Иммуноглобулин человека против цитомегаловируса
• Неогепатект («BIOTEST PHARMA GMBH», Германия)	Иммуноглобулин человека против гепатита В
*Обращение лекарственных средств, 2006. (www.regmed.ru)	

это нередко приводило к выраженным негативным реакциям и осложнениям в виде развития асептических абсцессов в месте инъекции (Martin Du Pan R., 1959; K.D. Tumpner, 1972).

Предпринимавшиеся попытки внутривенного введения препаратов гамма-глобулина были признаны неудачными из-за серьезных осложнений и тяжелых побочных реакций. Было установлено, что развитие тяжелых побочных эффектов при внутривенном введении гамма-глобулина связано с выраженной антикомплементарной активностью иммуноглобулиновых агрегатов, содержащихся в этих препаратах (S.Barandum et al., 1959). Только после открытия новых специальных технологических методов обработки гамма-глобулина (ферментативной и кислотной), позволяющих избежать образования агрегатов, появилась реальная возможность производства безопасных препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения (H.E.Schultze, G.Schwick, 1962; S.Barandum, et al., 1962).

ИГВВ имеют существенные преимущества по сравнению с гамма-глобулинами, т.к. их применение не только позволяет в кратчайшие сроки создавать в крови эффективные концентрации функционально активных антител, но и значительно реже приводит к развитию нежелательных реакций и осложнений. ИГВВ лишены многих побочных эффектов, характерных для внутримышечных иммуноглобулинов.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован и разрешен к применению в неонатологии целый ряд препаратов ИГВВ.

В таблице 3 представлены препараты ИГВВ, зарегистрированные и разрешенные к применению в России, и их производители.

Для практических целей может быть использована классификация ИГВВ, в основу которой положена особенность антител, содержащихся в составе препаратов. Принято выделять следующие группы препаратов ИГВВ.

- *Стандартные (поливалентные) иммуноглобулины.* Это препараты, содержащие антитела класса IgG различных специфичностей.

- *Препараты, содержащие антитела класса IgG и обогащенные антителами классов IgM и IgA.*

- *Гипериммунные препараты.* Это IgG-содержащие препараты, имеющие значительно более высокие концентрации специфических антител класса IgG против определенных инфекционных возбудителей.

3. Стандартные (поливалентные) иммуноглобулины для внутривенного введения

Термином «стандартные (поливалентные) иммуноглобулины для внутривенного введения» обозначают препараты иммуноглобулинов, содержащие, в основном, антитела класса IgG. Эти препараты содержат функционально активные антитела против широкого круга наиболее часто встречающихся инфекционных возбудителей.

3.1. Механизм иммунокорректирующего действия стандартных (поливалентных) иммуноглобулинов для внутривенного введения

IgG составляют до 75% от общего количества иммуноглобулинов в плазме крови. IgG представлены антителами к широкому спектру вирусных, микробных и других чужеродных антигенов.

В молекуле иммуноглобулина различают «антигенсвязывающие участки» (Fab-фрагменты) и «хвостовую область» (Fc-фрагмент). Fab-фрагменты иммуноглобулинов взаимодействуют с антигенами. Fc-фрагмент обуславливает эффекторные функции иммуноглобулинов и, в частности, присоединение данной молекулы к клеткам иммунной системы (нейтрофилам, лимфоцитам, моноцитам и т.д.). При взаимодействии Fab-фрагментов со строго специфичным для них антигеном генерируется активность Fc-фрагмента, что и обеспечивает проведение сигнала от иммуноглобулина к эффекторным клеткам. Наличие Fc-рецепторов на различных клетках организма обуславливает взаимодействие Fc-фрагмента иммуноглобулина с этими клетками с последующими эффекторными реакциями (фагоцитоз, распознавание и представление антигена, цитотоксичность).

Основной биологической функцией иммуноглобулинов является специфическое распознавание и элиминация антигена. Эта задача выполняется благодаря следующим эффектам: опсонизации, агглютинации, преципитации, нейтрализации, активизации комплемент-зависимого лизиса и стимуляции клеточных эффекторных механизмов.

Опсонизацией обозначают процесс прикрепления антител к антигенам на поверхности патогена и последующего прикрепления опсонизированных возбудителей к фагоцитам, сопровождающийся запуском и усилением фагоцитоза.

Преципитацией называют выпадение в осадок растворимого антигена при взаимодействии с антителом. Благодаря специфическому взаимодействию иммуноглобулина с антигеном образуется нерастворимый комплекс, выпадающий в осадок и элиминируемый организмом.

Агглютинацией принято обозначать склеивание под действием антител и выпадение в осадок взвешенных частиц (бактерий, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и пр.)

При непосредственном участии антител осуществляется **комплемент-зависимый лизис** комплекса «антиген-антитело».

Кроме того, антитела обладают выраженным иммунорегулирующим действием. При иммунных цитопениях у новорожденных (например, иммунных тромбоцитопениях, иммунной гемолитической анемии, иммунной нейтропении) терапевтический эффект ИГВВ обусловлен взаимодействием Fc-фрагмента иммуноглобулина и растворимых Fc γ -рецепторов с мембранными Fc-рецепторами на циркулирующих моноцитах и клетках ретикуло-эндотелиальной системы. Быстрое купирование ИГВВ иммунной цитопении обусловлено конкуренцией вводимых с препаратом нормальных иммуноглобулинов с «аутоиммунными» за связь с клетками-мишенями (тромбоцитами, эритроцитами или нейтрофилами). Кроме того, применение ИГВВ сопровождается и благоприятными отсроченными эффектами, связанными с иммуномодулирующим действием нормальных антител на Т- и В-лимфоциты и макрофаги, снижается интенсивность повреждения мембран клеток фрагментами системы комплемента. В результате комплексного иммунорегуляторного действия ИГВВ при иммунных цитопениях не только предотвращается дальнейшее патологическое разрушение форменных элементов крови, но и достигается нормализация ее клеточного состава.

Таким образом, IgG являются важнейшими компонентами врожденного и адаптивного механизмов иммунитета, биологические функции которых направлены на своевременное распознавание чужеродной информации в виде антигена, специфическое взаимодействие с ним и последующую его элиминацию. Важным биологическим свойством IgG является регуляция клеточных эффекторных механизмов иммунного ответа.

3.2. Показания к назначению стандартных (поливалентных) иммуноглобулинов для внутривенного введения у новорожденных детей

В неонатологии препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения **обязательны** к применению в комплексной терапии:

1. первичных иммунодефицитов;
2. иммунной тромбоцитопении неонатального периода (Seidel H.M., Rosenstein B.J., Pathak A., 1993; Cloherty J.P., Eichenwald E.C., Stark A.R., 2004).

Среди **допустимых (но не обязательных) показаний** к использованию стандартных ИГВВ существуют два основных направления:

- **заместительная терапия** для обеспечения иммунной защиты детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями бактериальной и смешанной этиологии при наличии сниженных уровней антител или их функциональной недостаточности,

в том числе у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении;

- **регуляция или модуляция иммунитета** при заболеваниях, в основе которых лежат иммунопатологические механизмы (иммунные тромбоцитопении (аллоиммунные трансплацентарные, гаптеносные), неонатальная миастения).

3.2.1. Режим дозирования стандартных ИГВВ при использовании в лечебных целях:

При терапии ИГВВ следует строго соблюдать правила подготовки и введения этих препаратов:

- в случае использования лиофилизированной формы раствор для введения должен быть свежеприготовленным, иметь температуру не ниже комнатной и не должен содержать твердых частиц;
- нельзя смешивать растворы ИГВВ с другими лекарствами;
- введение препарата должно быть медленным, желательно с использованием системы фильтров;
- во избежание бактериального загрязнения неиспользованную часть препарата необходимо выбрасывать.

Суточная доза – 0,4–1,0 г/кг.

Способ введения – внутривенное введение с помощью инфузионного насоса или капельно.

Скорость введения:

- не более 1 мл/кг/час в первые 15–30 мин введения. При отсутствии симптомов анафилаксии скорость дальнейшего введения можно увеличить не более:
- 2 мл/кг/час для недоношенных детей;
- 2,5 мл/кг/час для доношенных новорожденных детей.

Продолжительность курса и кратность введения:

- при тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваниях: 3–5 введений ежедневно или через день (курсовая доза 1–2 г/кг);
- при инфекционно-воспалительных заболеваниях, развившихся у новорожденных с критически низким уровнем содержания IgG в сыворотке крови, – до достижения концентрации IgG не ниже 4–6 г/л при наличии практической возможности контроля за уровнем IgG в сыворотке крови;
- при иммунных цитопениях (тромбоцитопения, нейтропения, гемолитическая анемия) ежедневное введение в течение 2–5 дней (средняя суточная доза – не менее 0,4 г/кг; курсовая доза – до 2 г/кг).

Своевременное включение препаратов стандартных ИГВВ в комплексное лечение неонатального сепсиса сопровождается выраженным терапевтическим эффектом.

3.2.2. Профилактическое назначение стандартных ИГВВ может быть патогенетически обоснованным:

1. у новорожденных детей с критически низким уровнем содержания IgG в сыворотке крови (3 г/л и ниже), в первую очередь, у недоношенных и маловесных детей (Avery G.B. et al., 1999; Stiehm E.R., et al, 2004);

2. у недоношенных детей с дыхательными нарушениями неинфекционного генеза (болезнь гиалиновых мембран, бронхо-легочная дисплазия, ателектазы, массивная аспирация околоплодными водами), составляющими группу высокого риска по развитию бактериальной пневмонии или нозокомиальной инфекции другой локализации, а также генерализации инфекционного заболевания (Avery G.B., Fletcher M.A., MacDonald M.G., 1999).

Режим дозирования стандартных ИГВВ для использования в профилактических целях:

Суточная доза – 0,4-0,5 г/кг.

Способ введения – внутривенное введение с помощью инфузионного насоса или капельно.

Скорость введения:

- не более 1 мл/кг/час в первые 15-30 минут введения. При отсутствии симптомов анафилаксии дальнейшее введение осуществляется со скоростью:
- 2 мл/кг/час у недоношенных детей;
- 2,5 мл/кг/час у доношенных новорожденных детей.

Продолжительность курса и кратность введения:

1–3 введения ежедневно или через день. Далее детям с экстремально низкой массой тела при рождении, а также детям, страдающим заболеваниями легких (бронхо-легочная дисплазия), однократные введения повторяют каждые 7–14 дней до достижения ими веса 1800 г или до выписки из стационара (Fanaroff A., Wright E., Korones S. et al., 1992).

Существуют превентивные схемы введения препаратов стандартных ИГВВ недоношенным детям с массой тела при рождении менее 1200 г 1 раз в неделю в течение первого месяца жизни. При этом первое введение осуществляется в первые 72 часа жизни ребенка, независимо от наличия или отсутствия у него клинико-лабораторных признаков инфекционного заболевания (Tamella et al, 1993; Fanaroff A., Wright E., Korones S. et al., 1992).

При наличии лабораторной возможности контроля за уровнем иммуноглобулинов в сыворотке крови заместительная иммунотерапия ИГВВ осуществляется у новорожденных детей с критически низким уровнем содержания IgG для достижения и поддержания концентрации IgG не ниже 4–6 г/л.

При профилактическом назначении внутривенных иммуноглобулинов детям с массой тела при рождении менее 1500 г, по данным некоторых авторов, отмечается снижение частоты

возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний и летальности (Kinney J. et al (1991); Magny J.F. et al (1991); Baker C.J. et al (1992); Fanaroff A.A. et al (1994); Sidiropoulos D. et al (1986); Haque K.N. et al (1988, 1992, 1995); Weisman L.E. et al (1992) и др.).

4. Иммуноглобулин для внутривенного введения, обогащенный антителами классов IgM и IgA (Пентаглобин)

Пентаглобин – единственный представитель данной группы иммуноглобулиновых препаратов для внутривенного введения – содержит антитела всех важнейших циркулирующих классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA). Пентаглобин – поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека, обогащенный антителами класса IgM.

Установлено, что пентамерная структура антител класса IgM способствует их более сильной агглютинации с бактериальными антигенами. IgM также обладает более выраженной преципитирующей и опсонизирующей активностью. Комплексы «IgM + бактерии» значительно легче распознаются фагоцитами и быстрее элиминируются. Доказано, что фагоцитоз при индуцировании IgM в 1000 раз активнее, чем при опосредовании IgG (Seifert J., 1988). Антитела класса IgM также значительно активнее запускают комплемент-зависимый цитолиз бактерий (Borsos T., 1965) и имеют более высокую способность ингибирования и утилизации продуктов расщепления комплемента, что предотвращает повреждение собственных тканей. Одна молекула IgM способна уничтожить одну бактерию, тогда как для достижения такого же результата требуется не менее 2000 молекул IgG (Opferkuch W., 1985). Кроме этого, антитела к грам-отрицательным возбудителям и эндотоксину грам-отрицательных бактерий сконцентрированы в иммуноглобулиновой фрак-

Таблица 4. Характеристика отдельных препаратов стандартных (поливалентных) иммуноглобулинов для внутривенного введения

Препарат. Фирма-изготовитель.	Форма выпуска.	Способ хранения.
Интраглобин («BIOTEST PHARMA GMBX», Германия) Интралект («BIOTEST PHARMA GMBX», Германия)	Раствор для инфузий 50 мг/мл в ампулах 10,0 и 20,0 мл, или во флаконах 50,0, 100 мл. Раствор для инфузий 50 мг/мл, флаконы 20,0, 50,0, 100 и 200 мл.	Хранить при температуре от +2°C до +8°C, не замораживать. Срок хранения – 2 года Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C, не замораживать! Срок хранения 2 года
Иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения («ИМБИО», Россия)	5% раствор для инъекций (бутыли): 10 мл, 25 мл, 50 мл.	Хранить при температуре от +2°C до +8°C
Гамимун Н («TALECRIS BIOTHERAPEUTICS INC», США)	Раствор для в/в введения 10%, во флаконах 10, 25, 50, 100 или 200 мл.	Хранить при температуре от +2°C до +8°C (не замораживать)
И.Г. ВЕНА Н.И.В. («KEDRION S.p.A.», Италия)	Раствор для инфузий 50 мг/мл, во флаконах по 20, 50, 100 и 200 мл	Хранить при температуре от +2°C до +8°C
Хумаглобин («TEVA», Венгрия)	Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инфузий, по 2,5; 5; 10; 25 и 50 г во флаконах по 5, 10, 20, 50 или 100 мл, в комплекте с переходной иглой и 5, 10, 20, 50, 100 мл растворителя соответственно.	Хранить при температуре от +2°C до +8°C
Октагам («OCTAPHARMA, GMBX», Австрия)	5% раствор для инфузий (флаконы): 50 мл; 100 мл; 200 мл.	Хранить в защищенном от света месте. Срок хранения – 2 года при температуре от +2°C до +25°C и 3 года при температуре от +2°C до +8°C. Не замораживать.
Иммуновенин МИКРОГЕН НПО ФГУП («Иммунопрепарат», Россия)	Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для в/в введения, (флаконы): 0,5 г; 1,0 г; 3,0 г; 6,0 г; 12,0 г в комплексе с растворителем, бутылки 25 мл, 50 мл	Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше +25°C. Не замораживать. Срок хранения – 4 года.
Эндобулин С/Д («BAKTER AG», Австрия)	Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для внутривенного введения (флаконы): 0,5 г/10 мл; 1,0 г/20 мл; 2,5 г/50 мл; 5,0 г/100 мл; 10,0 г/200 мл в комплексе с растворителем	Хранить при температуре от + 2°C до + 8°C. Срок хранения – 2 года.
Габриглобин («АФП», Россия)	5% раствор для инъекций (бутыли): 50 мл, 100 мл.	Хранить при температуре от +2°C до +8°C

ции класса IgM (Ziegler E.J. et al, 1982; Baumgartner J.D., 1985). Это особенно важно учитывать у новорожденных детей, т.к. в антенатальный период плоду через плаценту от матери передаются только антитела класса IgG. Антитела класса IgM через плаценту не проходят, что наряду с низкой способностью новорожденного синтезировать собственные иммуноглобулины способствует недостаточной его защищенности от грам-отрицательных возбудителей (Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев, 1996).

Вследствие перечисленных выше особенностей Пентаглобин содержит более высокие концентрации антител против основных бактериальных антигенов (*E. Coli*, *Pseudomonas aerug.*, *Klebsiella pneum.*, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Strept. viridans*, *Strept. pyogenus*, β-гемолитический стрептококк, легионелла, йерсиния и др.) по сравнению со стандартными поливалентными препаратами иммуноглобулина человека. Пентаглобин содержит достоверно более высокие концентрации антиэндотоксиновых антител. Например, содержание антител против эндотоксина *E. Coli* G5 в Пентаглобине составляет 2560 ЕД по гемагглютинационному тесту, а в стандартных препаратах ИГВВ – 640 ЕД. Содержание антител против токсоплазмы в Пентаглобине составляет 1 : 286 по иммуноферментному тесту.

Помимо антибактериальных антител в составе Пентаглобина находятся в высоких титрах нейтрализующие антитела и к вирусам группы герпеса (1 : 42 200), вирусу Эпштейна–Барр (1 : 286), краснухи (1 : 128), парвовирусу В19 (1 : 1000), вирусам парагриппа 1, 2, 3 типов, ветряной оспы, вирусам Коксаки В1-В5, вирусам полиомиелита 1, 2 и 3 типов, аденовирусам, вирусам гепатита А и В, к вирусу цитомегалии (15–20 ЕД/мл, в НеоЦитотекте – 100 ЕД/мл) и др.

Пентаглобин характеризуется улучшенной вирусинактивацией, соответствующей международным требованиям. В процесс производства Пентаглобина включены следующие методы инактивации вирусов:

1. фракционирование этанолом на холоду;
2. обработка γ -пропиолактоном;
3. адсорбция на азросиле;
4. наночелювчквация;

Показания к назначению Пентаглобина:

- тяжелые инфекции бактериальной, вирусной и смешанной этиологии;
- сепсис у новорожденных и детей раннего возраста;
- профилактика инфекций у больных с иммунодефицитными состояниями и высоким риском развития гнойно-септических заболеваний;
- заместительная терапия при первичных и вторичных иммунодефицитах.

Режим дозирования и форма выпуска Пентаглобина:

Независимо от характера заболевания Пентаглобин назначается из расчета:

- новорожденные и грудные дети – 5 мл/кг массы тела в сут.

Продолжительность курса терапии и режим введения:

- пентаглобин вводится ежедневно в течение 3 дней или через день.

Необходимость повторного введения зависит от клинического течения болезни.

Обязательным условием правильного применения Пентаглобина является соблюдение рекомендуемой скорости введения препарата.

Пентаглобин вводится внутривенно *со следующей скоростью:*

- новорожденные и грудные дети – не более 1,7 мл/кг массы тела в час с помощью инфузионного насоса.

Форма выпуска: Пентаглобин выпускается в виде раствора для инфузий 50 мг/мл в ампулах по 10 и 20 мл, а также во флаконах по 50 и 100 мл.

Правила хранения: Хранить необходимо в защищенном от света месте при температуре от +2°C до +8°C. Не замораживать!

Срок хранения – 2 года.

5. Специфические (гипериммунные) ИГВВ

В данную группу входят препараты, содержащие высокие титры антител IgG против определенных антигенов. Технология приготовления этих препаратов заключается в том, что для их получения отбираются доноры с естественными высокими титрами антител против определенных возбудителей (цитомегаловирус, вирус гепатита В), либо доноры, заранее иммунизированные против определенного микроорганизма (стафилококк), а не за счет искусственного обогащения препаратов необходимыми иммуноглобулинами.

Как уже указывалось выше, в России зарегистрированы и разрешены к применению следующие гипериммунные (специфические) иммуноглобулины для внутривенного введения: противцитомегаловирусный (НеоЦитотект) («BIOTEST PHARMA GMBH», Германия), против гепатита В (Неогепатект) («BIOTEST PHARMA GMBH», Германия).

5.1. Специфический противцитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения (НеоЦитотект)

Долгие годы терапия тяжелых форм внутриутробной цитомегаловирусной инфекции строилась только по синдромологическому принципу, т.к. эффективные анти-ЦМВ виростатики (ганцикловир, фоскарнет, цидофовир) обладают выраженной токсичностью и запрещены для использования в неонатологии. НеоЦитотект существенно отличается от виростатиков отсутствием токсичности и хорошей переносимостью, что позволяет использовать его как этиотропное лекарственное средство в комплексной терапии острой ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста.

Показания к назначению НеоЦитотекта у детей:

- острая цитомегаловирусная инфекция у недоношенных, новорожденных и грудных детей;
- профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей с первичными и вторичными иммунодефицитами;
- профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у серонегативных детей-реципиентов после трансплантации костного мозга или внутренних органов.

Режим дозирования и форма выпуска НеоЦитотекта:

НеоЦитотект является препаратом иммуноглобулинов человека, полученным из плазмы доноров с высоким титром анти-ЦМВ антител. Содержание антител к вирусу цитомегалии в НеоЦитотекте не менее 100 ЕД/мл. Необходимо подчеркнуть большую активность препарата НеоЦитотект по сравнению с классическим Цитотектом (100 МЕ нейтрализующей активности в 1 мл вместо 50 МЕ). Распределение под-

классов IgG соответствует физиологической норме. НеоЦитотект характеризуется улучшенной вирусинактивацией.

Перед введением НеоЦитотект нужно визуально проверить. Раствор должен быть прозрачным или слегка опалесцировать. Непрозрачный или содержащий осадок раствор применять запрещается.

Перед введением препарат надо подогреть до комнатной температуры. НеоЦитотект предназначен для внутривенной инфузии.

При манифестных формах цитомегаловирусной инфекции НеоЦитотект назначается из расчета по 1 мл/кг/сутки с введением через 1 день до исчезновения клинико-лабораторной симптоматики острой ЦМВИ, минимальный курс – 3–5 введений.

Начальная скорость инфузии детям с массой тела более 5 кг должна составлять 0,1 мл /кг массы тела/час. Для новорожденных и недоношенных детей начальная скорость введения составляет 0,3–0,5 мл/кг/час, но не более 1 мл/час. Через 10 мин, при хорошей переносимости препарата, скорость можно постепенно увеличить максимум до 0,8 мл/кг массы тела/час и сохранять ее до конца введения.

Препарат не подлежит предварительному разведению. НеоЦитотект нельзя смешивать с другими лекарственными средствами. Однако, принимая во внимание малый объем раствора НеоЦитотекта, используемый для разовой инфузии, необходимо учитывать наличие препарата в «мертвом пространстве» катетера, иглы, инфузионной системы и проводить последующую инфузию небольшого объема физиологического раствора или 5% раствора глюкозы для обеспечения попадания НеоЦитотекта в циркуляцию пациента.

Открытый флакон следует сразу же использовать. Из-за риска бактериального загрязнения неиспользованный раствор надо выбросить.

Следует также отметить, что хотя НеоЦитотект считается антицитомегаловирусным гипериммунным препаратом, в его составе содержатся в высоких титрах нейтрализующие антитела и к другим вирусам группы герпеса (HSV, EBV). Кроме этого, НеоЦитотект содержит приблизительно в 10 раз больше противовирусных антител по сравнению со стандартными иммуноглобулинами.

НеоЦитотект выпускается в виде раствора для инфузий 50 мг/мл, во флаконах по 10 мл, 20 мл и 50 мл.

Хранить его следует в защищенном от света месте при температуре – от +2°C до +8°C. Не замораживать! Срок хранения – 3 года.

5.2. Специфический иммуноглобулин для внутривенного введения против гепатита В (Неогепатект)

Учитывая высокие темпы роста распространенности гепатита В, Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) в 1992 году поставила задачу включить иммунопрофилактику данного заболевания в национальные программы иммунизации. Решением Всемирной Ассамблеи по Здравоохранению (1994) национальные органы охраны здоровья должны предпринять все необходимые профилактические меры для снижения числа вирусносителей гепатита В среди детей на 80%.

При этом особое внимание должно уделяться новорожденным, родившимся у матерей-носительниц вируса гепати-

та В. Согласно рекомендациям ВОЗ (1994), наиболее эффективной стратегией иммунопрофилактики гепатита В является активно-пассивная иммунизация новорожденных (одновременное применение вакцины против гепатита В и введение специфического иммуноглобулина против гепатита В). При этом если иммуноглобулин и вакцина вводятся детям не позднее 12 ч после рождения, то эффективность иммунопрофилактики при разных схемах вакцинации составляет 97,6–100% (Y.Poovorowan et al., 1992).

В тех случаях, когда ребенок, рожденный у матери-носительницы вируса гепатита В, из-за тяжести состояния не может быть вакцинирован против гепатита В сразу после рождения, показано как можно более раннее введение специфического иммуноглобулина против гепатита В (**NB! Не позднее 12 ч после рождения**) с обязательным проведением активной иммунизации при стабилизации состояния (Red Book, 1994).

Показаниями для применения Неогепатекта у новорожденных детей являются:

- профилактика гепатита В у новорожденных, родившихся у матерей-носительниц HBsAg, с использованием наряду с иммуноглобулином противогепатитной вакцины (активно-пассивная иммунизация);
- экстренная профилактика гепатита В при ранениях инфицированными медицинскими инструментами или непосредственном контакте слизистых с инфицированными биологическими жидкостями (слюна, моча, кровь и т.д.).

Режим дозирования:

Содержание антител к вирусу гепатита В в Неогепатекте – не менее 50 МЕ/мл.

Перед введением Неогепатект нужно визуально проверить, не содержит ли раствор взвешенных частиц и не окрашен ли он. Непрозрачный или содержащий осадок раствор применять запрещается.

Перед использованием Неогепатект надо согреть до комнатной температуры или температуры тела. Неогепатект предназначен для внутривенного введения.

При внутривенном введении Неогепатекта детям с массой тела более 5 кг начальная скорость введения должна составлять 0,1 мл/кг/час. У детей с малой массой тела при рождении допустимо повышение начальной скорости введения до 0,3–0,5 мл/кг/час. При хорошей переносимости препарата через 10 минут после начала введения скорость можно постепенно увеличить до 1 мл/час.

Новорожденным детям для профилактики гепатита В непосредственно после рождения Неогепатект вводится однократно внутривенно медленно в течение 2 ч (через инфузионный насос) в разовой дозе 2 мл независимо от массы тела и гестационного возраста ребенка. Скорость введения новорожденным детям – не более 1 мл/час. В случае проведения активно-пассивной иммунизации против гепатита В новорожденным детям Неогепатект вводят до или одновременно с вакцинацией против гепатита В. Для детей раннего возраста с массой тела более 5 кг разовая доза Неогепатекта составляет 0,4 мл/кг массы тела ребенка, но не менее 2 мл.

Неогепатект нельзя смешивать с растворами электролитов или глюкозы во избежание изменения их активности. Тем не менее, принимая во внимание малый объем раство-

ра Неогепатекта, используемый для разовой инфузии, необходимо учитывать наличие препарата в «мертвом пространстве» катетера, иглы, инфузионной системы и проводить последующую инфузию небольшого объема физиологического раствора или 5% раствора глюкозы для обеспечения попадания Неогепатекта в циркуляцию пациента.

Форма выпуска и способ хранения Неогепатекта:

Неогепатект выпускается в виде раствора для внутривенного введения 100 мг/мл, в ампулах по 2 мл (100 МЕ) или во флаконах по 10 мл (500 МЕ) и 40 мл (2000 МЕ).

Хранить в защищенном от света месте при температуре от +2°C до +8°C. Не замораживать!

Срок хранения – 2 года.

6. Безопасность и переносимость иммуноглобулинов для внутривенного введения, побочные реакции при их использовании

Иммуноглобулины для внутривенного введения являются лекарственными средствами с высоким уровнем безопасности и характеризуются хорошей переносимостью, особенно в неонатальном периоде. Побочные и нежелательные эффекты ИГВВ, суммарно представленные в табл. 5, встречаются крайне редко.

Пирогенные реакции при использовании ИГВВ встречаются, как правило, в изолированном виде. При этом в подавляющем большинстве случаев лихорадка, рвота, головная боль и вазомоторные нарушения связаны либо с индивидуальной непереносимостью компонентов препарата, либо с увеличением скорости введения или нарушением правил хранения препарата. Описанные анафилактические реакции могут иметь истинный атопический генез (IgE-обусловленная анафилаксия) или быть связанными с анти-IgA-антительной реакцией, развивающейся у детей с селективным дефицитом IgA.

В случаях превышения рекомендуемых доз из-за увеличения осмолярности раствора, приготовленного из лиофилизированного концентрата, возможно развитие обратимой почечной недостаточности.

Механизм развития асептического менингита (не путать с инфекционным!) до настоящего времени не уточнен, хотя высказываются предположения о возможном транзиторном влиянии на мозговые оболочки содержащихся в препаратах данной группы растворимых молекул HLA-сис-

темы, цитокинов или специфических аутоантител (Т.Д.Мартин, 1996 и др.)

При использовании сверхвысоких доз ИГВВ описаны крайне редко встречающиеся гемолитическая анемия и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, в генезе которых предполагают изоиммунные реакции – влияние анти-RhD-АТ или групповых (АВ0) гемолизин на эритроциты реципиента.

Как следует из представленных данных, подавляющее большинство серьезных реакций возникает из-за нарушения техники введения препаратов (превышение рекомендуемой дозы, скорости введения или повышение концентрации). Учитывая это, препараты, выпускаемые в форме готовых к применению растворов, имеют существенное преимущество перед препаратами-лиофилизатами.

6.1. Неотложная помощь при развитии побочных и нежелательных реакций при использовании препаратов ИГВВ

Во всех случаях необходимо проанализировать соблюдение правил введения препарата, прекратить их введение.

При развитии у новорожденного ребенка пирогенных реакций, связанных с применением ИГВВ, необходимо использовать физические методы охлаждения (распеленать ребенка, обтереть его спиртовым раствором (соотношение вода : спирт – 2 : 1), снизить температуру инкубатора).

При появлении на коже новорожденного, получающего препараты ИГВВ, элементов аллергической сыпи, необходимо использовать один из перечисленных антигистаминных препаратов:

- Димедрол (дифенгидрамин) 1% – 0,05 мл/кг/сут (в 3 приема);
- Супрастин (хлоропирамин) 2% – 0,03 мл/кг – 3 раза в день;
- Пипольфен (прометазин) 2,5% – 0,05 мл/кг – 3 раза в день.

Развитие гемодинамических нарушений (тахикардия, увеличение артериального давления и др.) связано, как правило, с нарушением скорости введения и режима дозирования ИГВВ. Для оказания неотложной помощи необходимо временно приостановить введение препарата. При нормализации гемодинамики и возобновлении введения ИГВВ снизить скорость инфузии до рекомендуемых значений, а также уменьшить объем инфузии.

6.2. Неотложная помощь при развитии анафилактического шока

Развитие анафилактического шока при использовании ИГВВ связано с острой аллергической или псевдоаллергической реакцией на компоненты препарата. Проявлениями шока у новорожденного являются:

- снижение среднего артериального давления менее 30 мм рт. ст.;
- одышка и/или тахипноэ;
- беспокойство, возбуждение ребенка с последующим снижением церебральной активности.

Для купирования анафилактического шока показано:

1. прекращение введения препаратов ИГВВ;
2. смена инфузионной системы;

Таблица 5. Побочные реакции при использовании препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения

<p>1. Связанные с индивидуальными реакциями реципиента на компоненты препарата</p> <ul style="list-style-type: none"> • изолированные пирогенные реакции; • пирогенные реакции + системные проявления; • анафилактические реакции.
<p>2. Связанные с нарушением рекомендуемой скорости введения препарата или повышением концентрации препарата</p> <ul style="list-style-type: none"> • вазомоторные, гемодинамические реакции; • транзиторная почечная недостаточность.
<p>3. Связанные с превышением рекомендуемой дозы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гемолитическая анемия; • ДВС-синдром; • блокада системы мононуклеарных фагоцитов.
<p>4. Асептический менингит.</p>
<p>5. Связанные с риском инфицирования пациента при нарушении технологий приготовления препаратов и инактивации вирусов.</p>

Таблица 6. Алгоритм выбора препаратов ИГВВ в педиатрии.

Клинические показания	Группа ИГВВ	Торговые названия препаратов выбора
<ul style="list-style-type: none"> • Врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния • Иммунопатологические заболевания (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Кавасаки и др.) 	ИГВВ, содержащие антитела класса IgG	Интраглобин, Интратект, Гамимун, Эндобулин, иммуноглобулин нормальный для внутривенного введения и др.
<ul style="list-style-type: none"> • Сепсис и тяжелые бактериальные инфекции у новорожденных и детей раннего возраста • Профилактика инфекций у больных с иммунодефицитными состояниями и высоким риском развития гнойно-септических заболеваний 	ИГВВ, содержащие антитела класса IgG и IgM	Пентаглобин
<ul style="list-style-type: none"> • Острая цитомегаловирусная инфекция у недоношенных, новорожденных и грудных детей; • Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей с первичными и вторичными иммунодефицитами; • Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции у серонегативных детей-реципиентов после трансплантации костного мозга или внутренних органов. 	Специфические ИГВВ, содержащие анти-ЦМВ-антитела класса IgG	НеоЦитотект
<ul style="list-style-type: none"> • Новорожденные у матерей-носителей вируса гепатита В (для пассивно-активной иммунизации) 	Специфические ИГВВ, содержащие АТ класса IgG против гепатита В	Неогепатект

3. одномоментное введение **антигистаминных препаратов** (один из перечисленных):

- Димедрол (дифенгидрамин) 1% – 0,05 мл/кг/сут (в 3 приема);
- Супрастин (хлоропирамин) 2% – 0,03 мл/кг – 3 раза в день;
- Пипольфен (прометазин) 2,5% – 0,05 мл/кг – 3 раза в день;

кортикостероидов (любой из перечисленных):

- Гидрокортизон 5–25 мг/кг;
- Дексаметазон 0,5–1 мг/кг;
- Преднизолон 1–5 мг/кг;

адреналина 0,1% раствор в начальной дозе 0,1 мл/кг массы тела.

Дальнейшее посиндромное лечение проводится по общим правилам интенсивной терапии в неонатологии.

7. Противопоказания для применения препаратов ИГВВ:

- Иммунодефицитные состояния, сопровождающиеся отсутствием или резким снижением концентрации IgA, в связи с возможным наличием аутоантител к IgA в сыворотке крови ребенка.
- Анафилактический шок или тяжелые системные реакции на введение иммуноглобулинов в анамнезе (независимо от способа введения – в/м или в/в).