

гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

2011 • том 10 • №1

Научно-практический журнал

В номере:

- Первичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз: результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- Фотохимическая обработка и γ -облучение тромбоконцентрата
- Изменение иммунофенотипа бластных клеток в результате терапии острого лимфобластного лейкоза
- Внутривенные иммуноглобулины в сепкологии
- Выбор препарата для лечения железодефицитной анемии
- Помощь больным с ингибиторной формой гемофилии

On-line версия журнала

<http://www.phdynasty.ru>

Внутривенные иммуноглобулины в онкологии (обзор литературы)

Д.Ю.Качанов^{1,2}, Р.Т.Абдуллаев^{2,3}, К.В.Добренков², С.Р.Варфоломеева^{1,2}

¹Российский государственный медицинский университет Росздрава, Москва;

²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России, Москва;

³Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития челюстно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения Москвы

В обзоре представлены данные по использованию внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) у пациентов с онкологическими заболеваниями. Клинические ситуации, при которых ВВИГ применяют в онкологической практике, могут быть самыми разнообразными. Наиболее часто ВВИГ применяют для коррекции гипогаммаглобулинемии, являющейся результатом первичного иммунодефицитного состояния (ИДС) и усугубляющейся в процессе химиотерапии, или вторичного ИДС, возникающего вследствие течения онкологического заболевания или проведения противоопухолевой терапии. Целью заместительной терапии ВВИГ у пациентов с гипогаммаглобулинемией является уменьшение частоты и тяжести бактериальных инфекций. ВВИГ также используют в лечении паранеопластических синдромов, развивающихся у пациентов с онкологическими заболеваниями, и в лечении острой неконтролируемой токсичности химиопрепаратов.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, иммунодефицитные состояния, гипогаммаглобулинемия, паранеопластические синдромы, цитотоксичность, внутривенные иммуноглобулины

Intravenous immunoglobulin in oncology (Review of literature)

D.Yu.Kachanov^{1,2}, R.T.Abdullaev^{2,3}, K.V.Dobrenkov², S.R.Varfolomeeva^{1,2}

¹Russian State Medical University, Moscow;

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow;

³Research Center for the Treatment of Children with Craniofacial and Neurological Disorders, Moscow

The paper discusses the use of intravenous immunoglobulins (IVIg) in patients with cancer. Intravenous immunoglobulins are most often used for correction of hypogammaglobulinemia resulting from primary immunodeficiency (ID) and augmenting in the course of chemotherapy, or of secondary ID developing as a result of cancer or antitumor therapy. The aim of substitution IVIg therapy in patients with hypogammaglobulinemia is to reduce the incidence and severity of bacterial infections. Other indications for this therapy are the paraneoplastic syndromes developing in cancer patients and acute uncontrolled drug toxicity.

Key words: cancer, immunodeficiency, hypogammaglobulinemia, paraneoplastic syndromes, cytotoxicity, intravenous immunoglobulins

Использование иммунотерапии (ИТ) в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями стало рутинной практикой. В настоящее время применяется несколько видов ИТ. Активная ИТ направлена на выработку специфического иммунного ответа организма в отношении опухоли. Пассивная ИТ проводится с использованием иммунных клеток-эффекторов или антител (АТ), которые могут быть

специфическими по отношению к антигенам, экспрессируемым на опухолевых клетках, или неспецифическими, в последнем случае основной задачей является не подавление опухолевого процесса, а коррекция иммунодефицитного состояния (ИДС), вызванного самой опухолью или противоопухолевой терапией. Пассивная ИТ с использованием неспецифических АТ приобретает особую значимость в лечении злокачественных новообразований (ЗН), так как позволяет значительно снизить риск возникновения угрожающих жизни инфекционных осложнений при проведении высокоинтенсивной химиотерапии.

За последние десятилетия точки зрения на применение пассивной ИТ в клинической практике постоянно менялись. Показания к ее назначению неоправданно расширились и сужались, лишь в настоящее время удалось добиться определенного компромисса в решении этого вопроса. Основным

Для корреспонденции:

Качанов Денис Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и гематологии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета Росздрава; старший научный сотрудник отделения детской и подростковой онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
E-mail: totti111@list.ru

Статья поступила 28.11.2010 г., принята к печати 21.03.2011 г.

препаратом со строго регламентированными показаниями к применению и доказанной эффективностью является внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ).

Следует отметить, что потребление ВВИГ растет, при этом во многих случаях препарат назначают вне регламентированных показаний (off-label) [1–3]. Так, в 2007 г. в 47 госпиталях Бельгии было проведено исследование, в задачи которого входил анализ применения ВВИГ при различных заболеваниях и соответствии его назначения регламентируемым показаниям [3]. В исследование были включены 9629 пациентов. Частота использования ВВИГ в соответствии с регламентированными показаниями для всей когорты больных составила 54%. У больных ЗН доля случаев, при которых ВВИГ назначался вне регламентированных показаний, составила 3%.

Цель данной статьи – обсуждение показаний к назначению ВВИГ пациентам со ЗН.

ВВИГ в онкологической практике назначают в следующих клинических ситуациях [2, 4–8]:

- в качестве сопроводительной терапии при лечении ЗН, развившихся в результате первичных ИДС (атаксия-телеангиэктазия, синдром Ниймеген, синдром Вискотта–Олдрича и др.);
- при вторичных ИДС у больных со ЗН: острая гипогаммаглобулинемия вследствие ЗН (хронический лимфоцитарный лейкоз – ХЛЛ, множественная миелома – ММ);
- для лечения ИДС, развивающихся вследствие противоопухолевой терапии: посттрансплантационные ИДС (реакция «трансплантат против хозяина» – РТПХ), ИДС, связанные с использованием моноклональных АТ против CD20⁺- и CD19⁺-клеток;
- в терапии ЗН, сопровождающихся паранеопластическим синдромом (миастенический синдром Ламберта–Итона и др.);
- для лечения острой неконтролируемой токсичности химиопрепаратов (высокие дозы метотрексата – HD-MTX).

Использование ВВИГ в качестве сопроводительной терапии при лечении ЗН, развившихся в результате первичных ИДС

Многие первичные ИДС, сопровождающиеся нарушением гуморального звена иммунитета, ассоциированы с развитием ЗН. Так, риск развития ЗН у больных с атаксия-телеангиэктазией в 100 раз выше, чем в общей популяции [9]. При синдроме Ниймеген, для которого характерны иммунодефицит, микроцефалия и хромосомная нестабильность, ЗН развились у 22 из 55 пациентов, включенных в регистр данного заболевания [10]. Преимущественными ЗН, описанными у данных пациентов, являются лейкозы и лимфомы. Первичные ИДС, сопровождающиеся нарушением гуморального звена иммунитета, являются абсолютным показанием к проведению пожизненной заместительной терапии ВВИГ [4]. При этом в случае развития ЗН у таких больных степень выраженности нарушений иммунитета может существенно возрасти в результате проведения противоопухолевой терапии. Цель терапии ВВИГ у данной категории больных – коррекция гипогаммаглобулинемии и предотвращение инфекционных осложнений. Стандартной дозой ВВИГ при первичных ИДС является доза 0,4–0,6 г/кг каждые

2–4 нед [4, 11]. При первичных ИДС, не сопровождающихся агаммаглобулинемией, возможен индивидуальный подбор дозы препарата, достаточной для контроля инфекционных осложнений. Вопрос о длительности интервала между введениями ВВИГ до конца не решен. Изучению дозовых режимов применения ВВИГ посвящено большое количество исследований, однако прямого сравнения режимов с различной длительностью интервалов между введениями препарата не проводилось. Доза препарата может быть модифицирована для достижения концентрации иммуноглобулина G (IgG) в сыворотке крови не менее 500 мг/дл перед следующим введением и клинического эффекта в виде отсутствия инфекционных осложнений. Учитывая тот факт, что в России наблюдается недоучет пациентов с первичными ИДС, отсутствует налаженная система регистрации таких больных, показано обследование детей со ЗН для исключения первичных ИДС [12]. Это в первую очередь относится к детям с частыми инфекционными эпизодами в процессе лечения ЗН. Особая осторожность в плане возможности выявления первичного ИДС требуется в отношении тех пациентов, у которых в процессе лечения ЗН или по данным тщательного собранного анамнеза жизни регистрируются повторные инфекции с поражением кожи и мягких тканей, включая панариции и паронихии, а также детей с частыми инфекциями с поражением желудочно-кишечного тракта. При выявлении различных форм первичного ИДС всем пациентам показана пожизненная терапия ВВИГ.

Использование ВВИГ при вторичных ИДС у больных со ЗН

Многие виды ЗН ассоциированы с нарушением продукции АТ. Наиболее значимыми при рассмотрении заместительной терапии ВВИГ являются ХЛЛ и ММ [13]. Развитие гипогаммаглобулинемии может усиливаться при проведении противоопухолевой терапии. Дополнительными факторами, увеличивающими риск развития инфекционных осложнений, являются такие побочные эффекты противоопухолевой терапии, как нейтропения и дисфункция Т-лимфоцитов. Систематический обзор литературы, проведенный группой экспертов, выявил 7 рандомизированных контролируемых клинических исследований, посвященных профилактическому использованию ВВИГ у взрослых пациентов со ЗН [5]. В 4 исследования были включены больные с гипогаммаглобулинемией, развившейся на фоне ХЛЛ, в 2 – больные с ММ, в 1 – больные с этими двумя заболеваниями. В 5 исследованиях было показано статистически значимое уменьшение количества инфекций, требующих назначения антибактериальной терапии, в группе больных, получавших ВВИГ, в 2 исследованиях эти данные не подтвердились.

С учетом данных литературы, эксперты рекомендуют взрослым пациентам назначать ВВИГ для профилактики инфекционных эпизодов, связанных с гипогаммаглобулинемией на фоне ЗН или с дисфункциональной гаммаглобулинемией, при наличии недавнего эпизода опасной для жизни инфекции; текущего эпизода клинически значимой инфекции (например, пневмонии) [5]. Рекомендуемая доза ВВИГ для взрослых пациентов составляет 0,4 г/кг каждые 3 нед с переоценкой показаний каждые 4–6 мес.

Представляет интерес анализ эффективности применения ВВИГ у детей с острыми лейкозами. В одном исследовании было продемонстрировано статистически значимое уменьшение количества инфекционных эпизодов в течение 1 года при профилактическом применении ВВИГ [14]. В двух других исследованиях было показано, что использование ВВИГ наряду с антибактериальной терапией приводило к статистически значимому сокращению длительности фебрильной лихорадки у больных с острой инфекцией по сравнению с аналогичным показателем у пациентов, получавших только антибактериальную терапию [15, 16].

Учитывая описанные выше исследования, комитет экспертов пришел к выводу о недостаточности доказательной базы для того, чтобы рекомендовать рутинное использование ВВИГ у детей со ЗН, поскольку все упомянутые выше исследования были выполнены на небольших группах больных детей [5]. Исключением могут являться:

- дети с гемобластомами и острой гипогаммаглобулинемией и тяжелой инфекцией в анамнезе или в случае пневмонии и синусита. ВВИГ в этих случаях можно считать препаратом выбора согласно рекомендациям для взрослых;
- дети с гемобластомами, если назначение ВВИГ входит в национальные протоколы лечения и показано при гипогаммаглобулинемии даже при отсутствии инфекций.

Использование ВВИГ для лечения ИДС, развивающихся вследствие противоопухолевой терапии

Терапия ЗН может приводить к развитию гипогаммаглобулинемии. Современные протоколы лечения пациентов со ЗН являются риск-адаптированными, т.е. интенсивность лечения зависит от наличия или отсутствия определенных факторов риска. В связи с этим даже у больных с одним и тем же заболеванием интенсивность терапии может существенно отличаться в зависимости от биологического вида опухоли, распространенности опухолевого процесса и особенностей больного. Выраженность и длительность нарушения иммунитета после проведения терапии стандартными дозами химиопрепаратов могут существенно варьировать в зависимости от использованных комбинаций препаратов и их кумулятивных доз. Наиболее изучены изменения иммунной системы у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), являющимся самым частым ЗН детского возраста. Показано, что в процессе химиотерапии количество В-клеток уменьшается, а через 1 мес от момента окончания терапии регистрируется его увеличение [17]. Развитие гипогаммаглобулинемии, требующей заместительной терапии ВВИГ, как правило, не наблюдается.

Использование в современных протоколах лечения ЗН моноклональных АТ, в частности ритуксимаба, направленного против CD20-антигена В-лимфоцитов, по-видимому, может приводить к более длительному нарушению иммунной системы. Ритуксимаб применяется в лечении В-клеточных лимфом как во взрослой, так и в педиатрической практике, при этом описана возможность возникновения гипогаммаглобулинемии, сопровождающейся повторными инфекционными эпизодами и, следовательно, требующей заместительной терапии ВВИГ [18, 19]. Наиболее часто развитие агаммаглобулинемии и гипогаммаглобулинемии описано при использовании ритуксимаба в сочетании с аутоло-

гичной и аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [20–22]. Как и при лечении первичных ИДС, целью заместительной терапии ВВИГ у пациентов с гипогаммаглобулинемией является уменьшение частоты и тяжести бактериальных инфекций и поддержание концентрации IgG в сыворотке крови более 500 мг/дл. Доза ВВИГ составляет 0,1–0,2 г/кг каждые 3–4 нед. Возможно использование стартовой дозы ВВИГ 0,4 г/кг.

У реципиентов ГСК имеется наиболее глубокое нарушение различных звеньев иммунной системы. Профилактическое применение ВВИГ у этих пациентов представляется на первый взгляд вполне обоснованным. P.Raapani и соавт. [23] провели метаанализ применения ВВИГ у данной группы больных. Всего в метаанализ были включены 30 рандомизированных контролируемых клинических исследований, общее число пациентов составило 4223. Было показана

ПРЕПАРАТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

ФИРМЫ «БИОТЕСТ ФАРМА ГмБХ», Германия

Немецкое качество - залог гарантированной вирусобезопасности и высокой эффективности.



ПЕНТАГЛОБИН

Первый и единственный поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека для внутривенного введения, обогащенный IgM
Эффективная терапия тяжелых бактериальных инфекций
Достоверное снижение летальности при сепсисе и септическом шоке

ИНТРАТЕКТ

Стандартный поливалентный IgG-препарат, 5% раствор для внутривенного введения
Изготовлен с использованием инновационной технологии очистки методом катионообменной хроматографии. Хранится при комнатной температуре

ИНТРАГЛОБИН

Стандартный поливалентный IgG-препарат, 5% раствор для внутривенного введения
Проверенная временем отличная переносимость

НЕОЦИТОТЕКТ / ЦИТОТЕКТ

Имуноглобулин человека против цитомегаловирусной инфекции для внутривенного введения
Единственная возможность терапии и профилактики цитомегаловирусной инфекции у беременных, новорожденных и детей раннего возраста

НЕОГЕПАТЕКТ

Имуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения
Стратегия немедленной защиты от гепатита В

АЛЬБУМИН ЧЕЛОВЕКА БИОТЕСТ

Натуральный коллоид с содержанием альбумина не менее 96%, с уникальными свойствами восстановления ОЦК. Не содержит консервантов и балластных веществ

Представительство «Биотест Фарма ГмБХ» в России:

119334, Москва, улица Вавилова,
дом 5, корпус 3, офис 403
Тел./факс (495) 723-72-52

Biotest
From Nature for Life

но, что профилактическое применение как поливалентного ВВИГ, так и специфического ВВИГ против цитомегаловируса (ЦМВ-ВВИГ) в данной группе больных не приводило к уменьшению летальности независимо от ее причины [относительный риск (ОР) 0,99, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,88–1,12 для поливалентного ВВИГ и ОР 0,86, 95% ДИ 0,63–1,16 для ЦМВ-ВВИГ]. Кроме того, в 5 из 30 исследований, включенных в метаанализ, оценивали частоту развития документированных инфекций в группе больных, получавших поливалентный ВВИГ, и в контрольной группе больных, которым ВВИГ не вводили. Было показано, что частота развития документированных инфекций в группах больных не различалась (ОР 1,00, 95% ДИ 0,90–1,10). Анализ эффективности применения ВВИГ (поливалентного и специфического ЦМВ-ВВИГ) для профилактики ЦМВ-инфекции также не выявил преимуществ их применения. Введение ВВИГ не влияло на течение РТПХ. Более того, введение поливалентного ВВИГ в посттрансплантационном периоде приводило к повышению частоты развития веноокклюзионной болезни (ОР 2,73, 95% ДИ 1,11–6,71). Авторы обзора сделали вывод об отсутствии доказательств эффективности использования ВВИГ у реципиентов ГСК. Несмотря на это, ряд авторов рекомендуют применение ВВИГ при аллогенной трансплантации ГСК для профилактики вызываемого ЦМВ воспаления легких (ЦМВ-пневмонит) и для предупреждения РТПХ при высоком риске ее развития [2]. В нескольких исследованиях показана эффективность применения ЦМВ-ВВИГ у пациентов, которым была выполнена аллогенная трансплантация ГСК, для предотвращения развития ЦМВ-инфекции [24, 25]. Так, H. Einsele и соавт. [24] показали, что при профилактическом применении ЦМВ-ВВИГ и ацикловира перорально ЦМВ-инфекция развилась только у 2 из 93 пациентов. Исследования по изучению эффективности ЦМВ-ВВИГ для профилактики реактивации ЦМВ-инфекции у реципиентов ГСК в настоящее время продолжаются.

Использование ВВИГ в терапии ЗН, сопровождающихся паранеопластическим синдромом

Паранеопластические синдромы являются редким осложнением некоторых видов ЗН [6]. Одним из проявлений паранеопластических синдромов у онкологических больных являются поражения нервной системы, такие как синдром Гийена–Барре, паранеопластические энцефалиты, миастенический синдром Ламберта–Итона. Часто неврологические симптомы служат первым проявлением заболевания, опережая симптомы, обусловленные непосредственно ростом опухоли. В последние годы было показано, что в основе развития большинства подобных синдромов лежит образование АТ, направленных как против антигенов опухолевых клеток, так и против антигенов клеток нервной системы. Необходимо подчеркнуть, что ИТ оказывается эффективной лишь у небольшого числа пациентов. Одним из объяснений этому является раннее и необратимое повреждение структур нервной системы. Несмотря на это, при выявлении паранеопластического синдрома показано проведение ИТ, поскольку у части больных она может приводить к клинически значимому улучшению. Наряду с плазмаферезом и глюкокортикосте-

роидами ВВИГ являются препаратами, наиболее часто используемыми при данных синдромах [6]. В зависимости от ответа на терапию ВВИГ все паранеопластические неврологические синдромы могут быть разделены на 2 группы. К первой группе относятся заболевания, при которых ответ на терапию ВВИГ отмечается достаточно часто (миастенический синдром Ламберта–Итона, синдром Гийена–Барре и др.), ко второй – синдромы, при которых ответ на терапию ВВИГ отмечается значительно реже (синдромы, ассоциированные с анти-Нш АТ) [26]. У пациентов с заболеваниями второй группы ВВИГ используются в качестве терапии 2-й линии в случае отсутствия ответа на терапию глюкокортикостероидами.

ВВИГ для лечения острой неконтролируемой токсичности химиопрепаратов

Еще одной областью применения ВВИГ являются осложнения химиотерапии, в частности при использовании HD-MTX. Имеются данные об эффективности ВВИГ при поражении кожи (акральная дерматит) и при вызываемой внутрилумбальным введением метотрексата острой нейротоксичности (псевдобульбарный парез) [7, 8]. Так, H. Tezer и соавт. [7] использовали ВВИГ в дозе 0,4 г/кг в течение 5 последовательных дней у 13-летнего больного ОЛЛ, у которого развился акральная дерматит после введения HD-MTX (2 г/м²). Введение ВВИГ привело к клиническому улучшению с последующим выздоровлением.

Таким образом, анализ литературы показывает, что применение препаратов ВВИГ у пациентов со ЗН является обоснованным и эффективным методом лечения самых разнообразных клинических ситуаций. Дальнейшая интенсификация терапии ЗН как у взрослых, так и у детей, более широкое использование таргетных препаратов и трансплантации ГСК наряду с улучшением выявления первичных ИДС приведут к увеличению числа больных, которым будет проводиться терапия ВВИГ. Проведение дальнейших исследований поможет выявить дополнительные показания к применению этих препаратов в клинической онкологии.

Литература

1. Robinson P., Anderson D., Brouwers M., et al. Evidence-based guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic and neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21(2, suppl 1): 3–8.
2. Australian Health Ministers' Conference. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. December 2007. www.nba.gov.au.
3. Simoons S. The use of intravenous immunoglobulins in Belgium. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 154(2): 173–6.
4. Shehata N., Palda V., Bowen T., et al. The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev* 2010; 24(suppl 1): 28–50.
5. Anderson D., Ali K., Blanchette V., et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for hematologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007; 21(2, suppl 1): 9–56.
6. Honnorat J., Antoine J.C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 22.
7. Tezer H., Kuskonmaz B., Kara A., et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of severe methotrexate-induced acral erythema. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(5): 391–3.

8. Kinirons P., Fortune A., Enright H., et al. Acute pseudobulbar palsy due to methotrexate with rapid response to intravenous immunoglobulin. *J Neurol* 2005; 252(11): 1401–3.
9. Morrell D., Cromartie E., Swift M. Mortality and cancer incidence in 263 patients with ataxia telangiectasia. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77(1): 89–92.
10. International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group. Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 82(5): 400–6.
11. Goddard E.A. Intravenous immunoglobulin. *Curr Allergy Clin Immunol* 2008; 21(1): 26–31.
12. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты. *Медицинская иммунология* 2005; 7(5–6): 467–76.
13. United Kingdom Department of Health, clinical guidelines for IVIG use, 2nd ed. 2008. URL: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_085235.
14. Gimesi A., Eibl M., Koos R., et al. Immunoglobulin prophylaxis during intensive treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Acta Paediatr Hung* 1992; 32: 115–25.
15. Gebauer E., Tomic J., Stevanovic S. Intravenous immunoglobulin in the treatment of infections in children with acute leukemias. *Med Pregl* 1994; 47(1–2): 52–5.
16. Sumer T., Abumelha A., al-Mulhim I., et al. Treatment of fever and neutropenia with antibiotics versus antibiotics plus intravenous gammaglobulin in childhood leukemia. *Eur J Pediatr* 1989; 148(5): 401–2.
17. Alanko S., Pelliniemi T.T., Salmi T.T. Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1992; 69(6): 1481–6.
18. Irie E., Shiota Y., Suzuki C., et al. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. *Int J Hematol* 2010; 91(3): 501–8.
19. Cabanillas F., Liboy I., Pavia O., Rivera E. High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication. *Ann Oncol* 2006; 17(9): 1424–7.
20. Hicks L.K., Woods A., Buckstein R., et al. Rituximab purging and maintenance combined with auto-SCT: long-term molecular remissions and prolonged hypogammaglobulinemia in relapsed follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43(9): 701–8.
21. Guérin V., Yakouben K., Lescoeur B., et al. Prolonged agammaglobulinemia despite unaltered B-cell lymphopoiesis after peritransplant-rituximab administration in a child. *Transplantation* 2008; 86(9): 1322–3.
22. Nishio M., Fujimoto K., Yamamoto S., et al. Hypogammaglobulinemia with a selective delayed recovery in memory B cells and an impaired isotype expression after rituximab administration as an adjuvant to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 2006; 77(3): 226–32.
23. Raanani P., Gafter-Gvili A., Paul M., et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2009; 27(5): 770–81.
24. Einsele H., Vallbracht A., Friese M., et al. Significant reduction of cytomegalovirus (CMV) disease by prophylaxis with CMV hyperimmune globulin plus oral acyclovir. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3(6): 607–17.
25. Ostendorf P., Ehninger G., Dopfer R., et al. Bone marrow transplantation in acute leukemia, chronic myeloid leukemia, severe aplastic anemia and stage IV neuroblastoma. Effect of antiviral prevention with anti-CMV-hyperimmunoglobulin and acyclovir. *Klin Wochenschr* 1986; 64(10): 453–66.
26. Voltz R. Intravenous immunoglobulin therapy in paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol* 2006; 253 (Suppl. 5): 33–8.

Информация о соавторах:

Абдуллаев Руслан Тагирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела онкологии Научно-практического центра медицинской помощи детям с пороками развития челюстно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы Департамента здравоохранения Москвы, старший научный сотрудник отделения детской и подростковой онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38
E-mail: vasudevon@mail.ru

Добренков Константин Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения детской и подростковой онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
E-mail: dobrenkov@hotmail.com

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и гематологии педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета Росздрава, заведующая отделением детской и подростковой онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
E-mail: varfolomeeva-07@mail.ru

Издательство «Династия» выпускает научно-практический журнал Национального научного общества инфекционистов «Инфекционные болезни»

Главный редактор

академик РАМН, профессор **В.И.Покровский**,
директор Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Заместитель главного редактора

академик РАМН, профессор **В.В.Малеев**,
заместитель директора по научной и клинической работе, руководитель отделения инфекционной патологии взрослых
Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора



www.phdynasty.ru

Журнал ориентирован на широкий круг специалистов – инфекционистов, терапевтов, участковых и семейных врачей, педиатров, научных работников, преподавателей ВУЗов, организаторов здравоохранения. На страницах журнала обсуждаются проблемы этиологии, патогенеза, клинических проявлений инфекционных заболеваний, новых средств и методов их диагностики, профилактики и лечения (включая антибактериальную и противовирусную терапию, использование иммуноглобулинов и интерферонов, а также интенсивную терапию неотложных состояний).

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@mm-agency.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@mm-agency.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@mm-agency.ru