

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

УДК 616 – 035.1

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВЕДЕНИЯ ПРИ КОРОНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*Савин С.З., Левкова Е.А.**Тихоокеанский государственный университет  
Россия, 680035, Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 136  
Российский университет дружбы народов Россия,  
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая*

## PROSPECTS FOR THE USE OF PARENTERAL IMMUNOGLOBULINS FOR CORONAVIRUS INFECTION

*Savin S.Z., Levkova e.a.**Pacific National University,  
Russia, 680035, Khabarovsk, Tihookeanskaya Street, 136,  
Peoples friendship University  
Russia, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6  
DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2022.4.96.1633*

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена применению иммуноглобулина человека для внутривенного введения у пациентов с различными заболеваниями, сопровождающимися нарушениями иммунитета на фоне коронавирусной инфекции (КВ). Приведены основные сведения об используемых дозах иммуноглобулина для внутривенного введения и методы инфузии препарата при различных группах заболеваний. Своевременное назначение внутривенного иммуноглобулина в оптимальных дозах позволит сократить длительность терапии активной инфекции у пациентов, а также снизить риск возникновения тяжёлой коронавирусной инфекции с летальным исходом без развития серьёзных побочных эффектов.

### SUMMARY

The article is devoted to the use of human immunoglobulin for intravenous administration in patients with various diseases accompanied by impaired immunity against the background of coronavirus infection (CV). Basic information about the doses of immunoglobulin used for intravenous administration and methods of infusion of the drug for various groups of diseases are given. Timely administration of intravenous immunoglobulin in optimal doses will reduce the duration of therapy for an active infection in patients, as well as reduce the risk of a severe coronavirus infection with a fatal outcome without the development of serious side effects.

**Ключевые слова.** Иммуноглобулины для внутривенного введения, пациенты, возраст, соматическая нагрузка, коронавирусная инфекция

**Key words:** Immunoglobulins for intravenous administration, patients, age, somatic burden, coronavirus infection

**Введение.** Иммуноглобулины (они же антитела) представляют собой белки человека, являющиеся носителями активности антител и присутствующие в крови, цереброспинальной жидкости, лимфоузлах, селезенке, слюне и других тканях [4,10]. Синтезируются они в лимфоидных клетках, содержат углеводные группировки и могут рассматриваться как гликопротеины. По электрофоретической подвижности иммуноглобулины относятся в основном к гамма-глобулинам и бета<sub>2</sub>-глобулинам [1,3]. Биологическая роль иммуноглобулинов в организме связана с участием в процессах иммунитета. Их защитная функция обусловлена способностью специфически взаимодействовать с антигенами [5,6]. Иммуноглобулинами (гамма-глобулинами) называют очищенные и концентрированные препараты гамма-глобулиновой фракции сывороточных белков,

содержащие высокие титры антител [2,7]. Освобождение от балластных сывороточных белков способствует снижению токсичности и обеспечивает быстрое реагирование и прочное связывание с антигенами. Применение гамма-глобулинов снижает количество аллергических реакций и осложнений, возникающих при введении гетерологичных сывороток. Современная технология получения человеческого иммуноглобулина гарантирует гибель вируса инфекционного гепатита. Основным иммуноглобулином в препаратах гамма-глобулина является IgG и IgM. Сыворотки и гамма-глобулины вводят в организм различными путями: подкожно, внутримышечно, внутривенно. Возможно также введение в спинномозговой канал. Пассивный иммунитет возникает через несколько часов и длится до двух недель [8,11]. Важным условием эффективного использования

иммунобиологических препаратов для лечения и профилактики инфекционных заболеваний является как можно более раннее их назначение с момента заболевания или заражения [9].

Использование иммуноглобулинов в клинической практике возможно с целью профилактики, лечения и иммунокоррекции [4]. В случае профилактики инфекционных заболеваний применяют обогащенные иммуноглобулины, или иммуноглобулины направленного действия (пример, противогриппозный, противокоревой) перед контактом с инфекцией или в эпидочаге [8]. В случае лечения показаниями являются как острые заболевания, в том числе инфекционные, так и хронические заболевания [10,11].

На сегодняшний день убедительно доказана эффективность применения иммуноглобулинов (ИГ) при следующих состояниях: Гипогаммаглобулинемия; профилактика инфекций при хроническом лимфолейкозе; профилактика цитомегаловирусной инфекции при аллогенной пересадке КМ и других органов; синдром отторжения при аллогенной пересадке КМ; СПИД; хронические демиелинизирующие воспалительные полинейропатии; острая и хроническая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), в том числе у детей связанная с ВИЧ-инфекцией; аутоиммунная тромбоцитопения [1.2.3].

При гнойно-септических процессах обоснованием для применения ИГ является: наличие широкого спектра высокоаффинных антител, вызывающих комплемент - опосредованное уничтожение возбудителя и повышение активности фагоцитоза; нейтрализации эндотоксинов, экзотоксинов и суперантигенов; модулировании системных воспалительных реакций: ингибирование провоспалительных цитокинов; стимуляция высвобождения противовоспалительных цитокинов. модулировании действия комплемента путем нейтрализации его активированных факторов C3b bC4b [5,10].

Применение ВВИГ при сепсисе и тяжелых инфекциях (принципиальное условие лечения – эрадикация патогена) ВВИГ - это препараты патогенетической терапии тяжелых бактериальных инфекций. ВВИГ не эффективны в лечении септического шока, поэтому включение их в комплекс терапии необходимо своевременно, а не когда возникла катастрофа: септический шок. Абсолютным показанием является снижение уровня белка (особенно  $\gamma$  – фракции) 500 мг/дл. Рекомендовано раннее включение ВВИГ у больных тяжелыми бактериальными инфекциями в сочетании с лейкопенией, абсолютной лимфопенией (данный лабораторный показатель, отражает степень тяжести течения вирусных инфекций, на примере коронавирусной инфекции), агранулоцитозов, у больных, получающих иммуносупрессивную терапию [6].

Таким образом, иммуноглобулины должны применяться в эпидемиологической ситуации по

коронавирусной инфекции для максимальной защиты групп риска.

**Цель исследования.** Разработка показаний и схем применения иммуноглобулинов для внутривенного введения для пациентов групп риска.

**Материалы и методы исследований.** Выборка представлена 667 чел., в возрастном диапазоне 16 – 82 года. Для лабораторной диагностики инфекции, вызванной коронавирусом применялись методы ПЦР и ИФА. Распределение по группам осуществлялось с учетом возрастных критериев и индекса соматической отягощенности.

ПЦР исследования у 608 чел. У всех пациентов было получено информированное согласие на обработку персональных данных в соответствии с Хельсинской декларацией.

**Результаты исследований.** Пациенты были распределены по следующим группам:

Группы риска до 65 лет (люди с хроническими заболеваниями бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, метаболическим синдромом (в том числе ожирением и сахарным диабетом), аутоиммунными, онкологическими заболеваниями, а также получающие иммуносупрессивную терапию) по схеме: Иммуноглобулин человека нормальный в дозе 6 мл 1 раз в 72 часа, внутримышечно, глубоко, медленно, от № 5 (минимальное количество инфекций 5, минимальный в/м объем – 30 мл)

Группы риска 65 + с хроническими компенсированными заболеваниями по схеме:

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения 50 мл однократно, медленно!

Группы риска 65+ с хроническими субкомпенсированными и декомпенсированными заболеваниями по схеме: Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения 100 мл однократно, медленно!

Группы риска 65+ с риском реализации гнойно-септического процесса (хронические инфекционные заболевания (например, рецидивирующий герпес), ХОБЛ субкомпенсированное/декомпенсированное течение, метаболический синдром, особенно инсулинозависимые типы сахарного диабета) – иммуноглобулины, обогащенные IgM по схеме:

Иммуноглобулин, обогащенный IgM, человеческий для внутривенного введения не менее 50 мл, медленно!

В инструкциях к данным препаратам есть показания: при тяжелых бактериальных инфекциях (включая сепсис) и вирусных инфекциях - 0.4-1 г/кг ежедневно в течение 1-4 дней.

Можно смешивать только с 0.9% раствором натрия хлорида. Другие лекарственные средства добавлять в раствор нельзя, т.к. изменение концентрации электролита или значения pH может вызвать денатурацию или осаждение белка.

Для снижения риска побочных эффектов ИГ – ступенчатое изменение скорости при первом введении.

При необходимости при первом введении – премедикация (антимедиаторные препараты, например, хифенадин (quifenadine) в объеме 1- мл, в\м)

Учет сопутствующей патологии (риск развития тромбозов, сердечная и почечная недостаточность). При высоком риске тромбозов: надлежущая гидратация; Антиагреганты.

Необходимо отметить, что в анализируемых группах не были зафиксированы летальные исходы на фоне пассивной иммунотерапии. В тяжелой форме КВ протекала у пациентов возрастном диапазоне от 61 до 82 лет.

#### **Заключение.**

В настоящее время иммуноглобулины применяются в качестве заместительной и иммуномодулирующей терапии разнонаправленного действия (стимуляция/супрессия). На основании данных литературы освещены механизмы действия и точки приложения иммуноглобулинов для внутривенного введения в клинической практике. Представлены данные о структуре и функции иммуноглобулинов. Подробно изложены фармакокинетика иммуноглобулина человека для внутривенного введения и механизмы его действия. Изложены алгоритмы корригирующей терапии внутривенным иммуноглобулином при лимфопролиферативных заболеваниях (таких, как хронический лимфоцитарный лейкоз, неходжкинские лимфомы, множественная миелома), у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с рецидивирующими инфекциями, у больных различными аутоиммунными заболеваниями.

#### **Список литературы**

1. Агеенкова Э.В., Петров В.Ю., Донюш Е.К., Сосков Г.И. Эффективность применения внутривенного иммуноглобулина при иммунной тромбоцитопенической пурпуре у детей. Материалы IX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». М. 2010. С. 324.

2. Алешкин В.А., Лютов А.Г. Клиническое применение иммуноглобулина для внутривенного введения Габриглобин. Пособие для врачей. М. 2006. 20 с.

3. Донюш Е.К., Лютов А.Г., Сосков Г.И. и др. Использование Габриглобина (внутривенный иммуноглобулин) в лечении детей с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003; 2 (1): 87-90.

4. Киргизов К. И., Скоробогатова Е. В. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологичных растворов способно улучшить результаты терапии // РЖДГиО. 2015. №2. С. 77-83.

5. Куттыкужанова Г.Г., Танирбергенова Л.Ж. Применение внутривенных иммуноглобулинов (пентаглобина) при инфекционных заболеваниях // Вестник АГИУВ. 2016. №2. 29-32.

6. Латышева Т.В. Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ, IVIG) в клинической практике. М.: Экон-Информ. 2009. 40 с.

7. Онищенко Г.Г., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Поспелова В.В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. 2002. 608 с.

8. Фесенко И.Д. Рациональное использование иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного введения. Педиатрическая фармакология. 2007; 4 (1): 51-55.

9. Ahsan N., Palmer B.F., Wheeler D. et al. Intravenous immunoglobulin-induced osmotic nephrosis. Arch. Intern. Med. 1994; 154: 1985-1987.

10. Burks A.W., Sampson H.A., Buckley R.H. Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. N. Engl. J. Med. 1986; 314: 560-564.

11. Hoffman J.N., Fertmann J.M., Vollmar B. et al. Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulins reduce leukocyte endothelial cell interactions and attenuate microvascular perfusion failure in normotensive endotoxemia. Shock. 2008; 29: 133-139.