

Должное использование
внутривенных иммуноглобулинов в
клинической практике
(ВВИГ, IVIG)

5-й род. дом.
Киев
Макаренко М.В., Говсеев Д.А.,
Скирда И.И.

История вопроса

- * 1946 – Кони соавторы выделили ИГ из плазмы крови людей.
- * 60–е годы XX в. первые попытки в/в применения ИГ при врожденных дефектах гуморального иммунитета.
- * 80-е годы XX в. ВВИГ начали применяться с иммуномодулирующей целью при аутоиммунных заболеваниях.

Структура ИГ молекул

Все ИГ состоят из

2-х идентичных легких (L) цепей

2-х идентичных тяжелых (H) цепей.

По разновидности тяжелых цепей (H)

Выделяют 5 классов ИГ:

Ig G – 70%

Ig M - 6%

Ig A – 15-20 %

Ig D – менее 1%

Ig E – 1%

Структура молекулы ИГ – Fab и Fc- фрагменты

- * Фрагмент Fab – обладает высокой специфической антигенсвязывающей способностью с большой вариабельностью.

Ак последовательности H-цепей IgG и IgA позволяют выделить подклассы:

IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

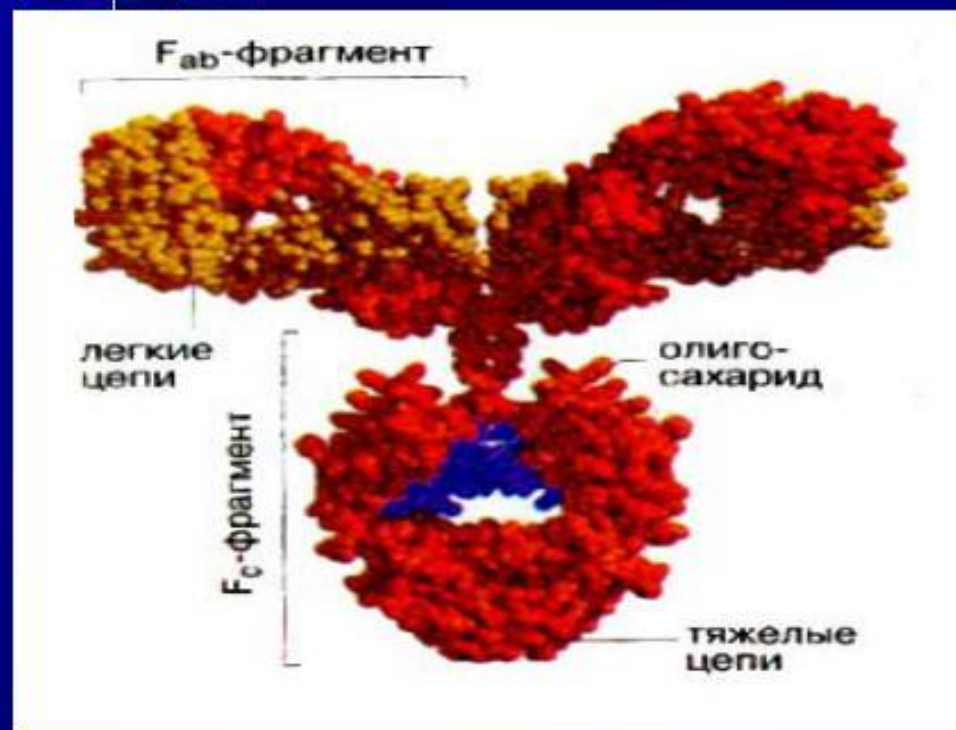
IgA1, IgA2

Подклассы Ig отличаются своими физиологическими функциями.

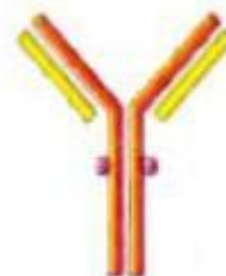
Fc- фрагмент

- * Не обладает антигенсвязывающими свойствами
- * Определяет свойства специфичные для различных классов Ig
- * Играет большую роль в иммунном ответе
- * Сохранение активности Fc- фрагмента определяет иммуномодулирующую активность ИГ препаратов

СТРУКТУРА Ig G



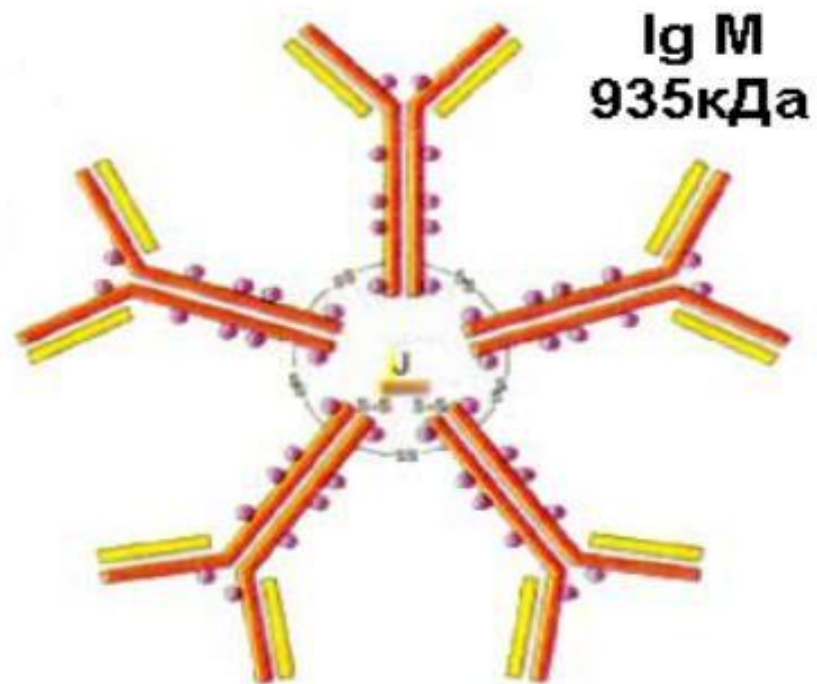
Ig G
150кДа



IgG (70%)

- * IgG являются частью адаптивного (приобретенного иммунитета).
- * IgG являются основными высоко специфичными антителами защиты от патогенов и токсинов

СТРУКТУРА Ig M



IgM (6%)

- * Свойственно относительно низкое сродство к антигену и оно не возрастает в процессе иммунного ответа. Это ограничивает их биологическую активность.
- * Это антитела экстренной иммунной защиты.

IgA (15-20%)

- * **IgA –секреторный**

- * **IgA – сывороточный**

Служат для нейтрализации вирусных и
бактериальных токсинов.

IgE(1%)

- * IgE – противопаразитарная защита
- * IgE – главный фактор аллергической реакции гиперчувствительности немедленного типа.
- * IgE – высокое сродство с рецепторами тучных клеток

IgD(менее 1%)

- * До конца роль не известна.
- * Считается, что IgD является антигенспецифичным рецептором на поверхности лимфоцитов.

Свойства ИГ и их содержание в сыворотке крови

с в о й с т в а	Ig M	IgG	IgA	IgD	IgE
Коэффициент седиментации	19S	7S	7S, 9S, 11S	7S	8S
Мол.масса, х 1000	950	150-170	160, 380	185	85
Число мономеров	5	1	1 или 2	1	1
Изотип Н-цепи	μ	γ	α	δ	ε
Число С-доменов	5	4	4	4	5
Валентность	5	2	2 или 4	2	2
Число S-Связей между Н-цепями	4	3-12	4 или 5	1	13
<i>Содержание углеводов %</i>	<i>12</i>	<i>3</i>	<i>8</i>	<i>13</i>	<i>12</i>
<i>Содержание в сыворотке</i>	<i>0,5-2 мг/мл</i>	<i>8-16 мг/мл</i>	<i>1,4-4 мг/мл</i>	<i>0-0,4 мг/мл</i>	<i>14-450 нг/мл</i>
<i>% от общего уровня Ig</i>	<i>6</i>	<i>80</i>	<i>13</i>	<i>0-1</i>	<i>0,002</i>
<i>Срок полужизни, сутки</i>	<i>5,1</i>	<i>23</i>	<i>5,8</i>	<i>2,8</i>	<i>2,5</i>
<i>Скорость синтеза, мг/кг в сутки</i>	<i>6,7</i>	<i>33</i>	<i>24</i>	<i>0,4</i>	<i>0,016</i>
<i>Функции</i>	<i>Первичный иммунный ответ</i>	<i>Вторичный иммунный ответ, защита от бактерий и токсинов</i>	<i>Секреторные антитела</i>	<i>Мембранные рецепторы</i>	<i>Реагины защита от паразитов</i>

IgG и IgM являются определяющими в противoinфекционной специфической защите

* **IgG- высокоспецифические антитела** – основной фактор борьбы с внутриклеточными патогенами: опсонизируя клетки, эти антитела делают их доступными для антителозависимого клеточного килинга. Их связь с макрофагами, обеспечивает лизис инфицированных клеток.

* **IgM – основной фактор нейтрализации экзотоксинов.**

Для синтеза всех классов Ig необходимо определенное время.

Для высокоспецифичных IgG оно значительно для клинической ситуации (21-30 дн.).

Поэтому использование уже готовых препаратов Ig в различных клинических вариациях представляется очень актуальным.

Требования к современному препарату иммуноглобулина G для внутривенного введения

(Р.Х. Бегер, С.М.Боде-богер, Ю.Ц.Фролих)

Оптимальный спектр антител в соответствии с инфицированностью населения (более 1000 доноров).

- * Доказательства эффективности с помощью контролируемых клинических исследований.
- * Распределение иммуноглобулинов G на подклассы. аналогично плазме крови.
- * Декларирование титра антител для каждой партии.
- * Малое содержание макроагрегатов (менее 1% от общего содержания иммуноглобулина G).
- * Антикомплементарная активность $< 1,0 \text{ CH}_{50}/1 \text{ мг белка протеина}$.
- * Отсутствие гемолизинов, титр АВ-антител менее 1:8
- * Отсутствие активаторов прекалекреина, консервантов, активированных энзимов, токсических веществ.
- * Очень низкое содержание иммуноглобулина A, если предусмотрено применение у пациентов с врожденным дефицитом иммуноглобулина A.
- * Высокая противовирусная очистка.

Требования ВОЗ к ВВИГ

- * **Минимум 1000 порций крови**
- * **Минимум 90% IgG**
- * **Чистый IgG**
- * **Нативный IgG**
- * **Нормальное деление IgG на подклассы**
- * **Физиологический период полураспада**
- * **Вирусная безопасность**

Стандарты для производства препаратов ВВИГ установлены Европейской и Американской фармакопеями

Основным считается:

- * Ограничение комплемент-активирующей активности.
- * Максимальное снижение концентрации агрегатов IgG
- * Максимальное сохранение Fc-фрагмента
- * Препарат иммуноглобулина должен по возможности содержать мономерную форму молекулы IgG

Распределение субклассов иммуноглобулина G в препаратах внутривенного иммуноглобулина

П р е п а р а т	Субклассы Ig G, %			
	<i>IgG1</i>	<i>IgG2</i>	<i>IgG3</i>	<i>IgG4</i>
Габриглобин	63,2	26,5	8,1	2,2
Сандоглобулин	75,3	21,7	1,0	2,0
Цитотект	62,6	29,0	5,5	2,9
Ig Vena	63,5	32,1	2,4	2,0
Октагам	62,5	28,2	7,0	2,3
Интраглобин	61,7	30,1	5,5	2,7
Иммуновенин	69,4	18,8	9,6	2,2
имбиоглобулин	64,3	29,1	4,3	2,3
Плазма	60,0	29,0	7,0	4,0

Перечень препаратов для иммуномодуляции.

1. **Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП);**
2. **Нормальный иммуноглобулин человека (Россия);**
3. Иммуноглобулин человеческий противогриппозный жидкий;
4. **Иммуноглобулин человеческий нормальный для профилактики инфекций;**
5. Цитотек – серопротектика ЦМВ при трансплантации органов;
6. **Иммуноглобулин герпетический;**
7. Интраглобин;
8. **Веноглобулин;**
9. Иммуноглобулин (Биохеми);
10. Иммуноглобулин для внутривенного введения фирмы «Травенол»;
11. **Интраглобин фирмы «Биотест»;**
12. Иммуноглобулин человеческий для внутривенного введения фирмы «Шваб»;
13. Полиглобулин фирмы «Тропонверке»;
14. Неоцитотект (лечение ЦМВ);
15. Родиглобулин;
16. Сандоглобулин.

№ п/п	параметры	Требования ВОЗ	Препараты для внутривенного введения						
			«Габриглобин» ивановская ОСПК «Габриглобин- IgG», ЗАО «Имуно-Гем»	Octagam «Octapharma» Швейцария	Intraglobin F «Biotest». Германия	Gamimun H Bayer	Cytotect «Biotest» Германия	Hepatect «Biotest» Германия	Pentaglobin «Biotest» Германия
1.	Количество доноров	>1000	>1000	>5000	>5000	-	-	-	>5000
2.	% белка		5%	5%	5%	10%	10%	10%	5%
3.	Интактный Fc-участок	да	да	да	да	да	да	да	да
4.	Содержание Ig G%	≥ 95 %	≥ 95 %	≥ 95 %	≥ 95 %	≥ 95 %	-	≥ 95 %	76%
	Ig G1	> 60%	63,2	62,5	62	64,5	62	62	62,6
	Ig G2	> 30%	26,5	28,2	34	30	34	34	25,8
	Ig G3	> 7%	8,1	7,0	0,5	3,6	0,5	0,5	4,0
	Ig G4	> 3%	2,2	2,3	3,5	2,5	3,5	3,5	7,6
5.	Мономеры% Димеры%		99,1%	> 86% 12,5	>90% 12,5	>90%	90-99	90-99	76

Препараты для внутривенного введения

№ п/п	параметры	Требования ВОЗ	Препараты для внутривенного введения						
			«Габриглобин» ивановская ОСПК «Габриглобин-IgG», ЗАО «Имуно-Гем»	Octagam «Octapharma» Швейцария	Intraglobin F «Biotest». Германия	Gamimun H Bayer	Cytotect «Biotest» Германия	Hepatect «Biotest» Германия	Pentaglobin «Biotest» Германия
6.	pH		4,2	5,1-6,0	6,4-7,2	4,25	6,4-7,2	6,4-7,2	6,4-7,2
7.	Осмолярность мосм/кг		275	≥240	≥240	274	≥240	≥240	≥240
8.	Содержание Ig A mg/ml		следы	0,1-0,2	< 2,0	следы	≤ 5 мг	≤ 2,5 мг	12%
9.	Содержание Ig M mg/ml		следы	≤ 0,01	0,06-0,08	следы	-	-	12%
10.	мальтоза		10%	10%		-	-	-	-
	глюкоза		-	-	2,5	-	-	-	2,5
11.	Антикомплементарная активность	< 1,0 СН 50/1 мг белка	< 1,0	0,16	< 1,0	-	< 1,0	< 1,0	< 1,0

ВВИГ делятся на 2 гр.

1. ВВИГ, которые содержат только IgG, остальные классы Ig должны отсутствовать, или не превышать 2% (стандартные поливалентные Ig нормального донорского IgG).

Эти препараты **взаимозаменяемы**.

1. ВВИГ, которые могут содержать IgG, M, A (цитотек, пентаглобин, неогепатек).

Плазма

- * В одном литре глобулины составляют – 2,6 г. - 40% от общей фракции белка.
- * На долю γ -фракции от глобулинов приходится 18 %.

В 1 л. плазмы всего 0,5 г 40% Ig G,М.

- * **Использование плазмы с заместительной целью нецелесообразно**

Селективный иммунодефицит IgA

* Противопоказанно введение препаратов

ВВИГ, содержащих IgA.

Высокий риск анафилаксии!

Показания к применению ВВИГ.

3 группы заболеваний по эффективности
терапии Ig

-Доказанная

-Вероятна

-Возможно будет доказана

Доказанная эффективность ВВИГ

Первичные иммунодефициты (врожденные):

- *Х-связанная агаммаглобулинемия
- *Общий переменный иммунодефицит
- *Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей
- *Иммунодефицит с гиперглобулинемией М у детей
- *Дефицит подклассов иммуноглобулина G
- *Дефицит антител с нормальным уровнем Ig
- *Тяжелые комбинированные иммунодефициты всех типов
- *Синдром Вискотта-Олдрича
- *Атаксия-Телеангиоэктазия

Вторичные иммунодефициты (приобретенные)

- * Гипогаммаглобулинемия
- * Профилактика инфекций при хроническом лимфолейкозе
- * Профилактика цитомегаловирусной инфекции при аллогенной пересадке костного мозга и других органов
- * Синдром отторжения при аллогенной пересадке костного мозга
- * Болезнь Кавасаки
- * СПИД
- * Болезнь Гиена-Барре
- * Хронические демиелинизирующие воспалительные полинейропатии
- * Острая и хроническая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), в том числе у детей связанная с ВИЧ-инфекцией
- * Аутоиммунная тромбоцитопения.

Заболевания при которых ВВИГ вероятно эффективны

Злокачественные новообразования с дефицитом антител

Профилактика инфекций при миеломной болезни

• Энтеропатии, сопровождающиеся потерей белка и гипогаммаглобулинемией

*Нефротический синдром с гипогаммаглобулинемией

*Неонатальный сепсис

*Тяжелая миастения

*Булезный пимфедоит

*Коагулопатия с наличием ингибитора к фактору XIII

*Аутоиммунная гемолитическая анемия

*Неонатальная ауто- или изоиммунная тромбоцитопения пурпура

*Постинфекционная тромбоцитопеническая пурпура

*Синдром антикардиолипиновых антител

*Мультифокальные нейропатии

*Гемолитико-уремический синдром

*Системный ювенильный артрит

*Антифосфолипидный синдром

*Бактериальные инфекции (стафилококковые, стрептококковые, менингококковые, дифтерия, коклюш; инфекции вызванные условно патогенной микрофлорой)

*Вирусные инфекции (группы, Эпштейн-Барр, респираторно-синцитиальная, парво-, адено-, ЦМВ и др.)

*Болезнь Шейлена-Геноха

*Тяжелая Ig A нейропения

*Гормонзависимая бронхиальная астма

Возможная эффективность ВВИГ

- * Некупирующиеся судорожные припадки
- * СКВ
- * Дерматомиозит
- * Экзема
- * Ревматоидный артрит
- * Ожоговая болезнь
- * Мышечная атрофия Дюшена
- * Сахарный диабет
- * Тромбоцитопеническая пурпура гепарин индуцированная
- * Некротический энтероколит
- * Ретинопатия
- Болезнь Крона
- * Множественная травма
- * Псориаз

Биологические и иммунорегуляторные эффекты ВВИГ.

- * **Нейтрализующие и опсонизирующие (Ig) антитела увеличивают бактерицидную активность плазмы**
- * **Ig стимулируют фагоцитоз**
- * **Ig нейтрализуют токсины**
- * **Ig ингибируют дифференцировку В-лимфоцитов и тормозят продукцию антител и реакинов**
- * **ВВИГ содержат IgG4-блокирующие антитела, предотвращающие взаимодействие IgE с бокаловидными и тучными клетками**
- * **ВВИГ подавляют продукцию аллерген-специфических и аутоантител посредством антиидиотипического взаимодействия**
- * **ВВИГ обладают способностью подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, снижать их активность (ФНО-α, ИЛ-1,4,6,8)**
- * **ВВИГ предохраняют от вирусных инфекций которые действуют как триггеры при аутоиммунных процессах**
- * **ВВИГ предупреждают комплемент зависимое повреждение эндотелия связывая C3-C4 компоненты комплемента**

Показания для ВВИГ

- * Заместительная терапия с нарушением гуморального звена иммунитета.
- * Иммуномодулирующая терапия с целью изменения иммунного ответа.

Заместительная терапия ВВИГ (восполнение дефицита антител)

- * Врожденные нарушения синтеза IgG
- * Приобретенные гипогаммаглобулинемии
на фоне катаболических процессов
- * Приобретенные гипогаммаглобулинемии
по причине нарушенного синтеза Ig

Общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН) наиболее распространена в европейской и нашей популяции – от 1:50000 до 1:200000

* Три пика диагностики ОВИН:

Интервал 2-7 лет

Интервал 26-30 лет

Интервал 50-60 лет

До развития заболевания эти люди считаются
абсолютно здоровы

Заместительная терапия ВВИГ G при первичных ИД

Схема в режиме насыщения:

- * IgG в/в 2 раза в неделю в дозе 0,1-0,2 г/кг в месячной дозе от 1,0 до 1,5 г/кг.
- * Нативная плазма 2 раза в неделю в дозе 15-20 мл/кг.
- * **Схема поддерживающей терапии:**
- * IgG в/в 1 раз в месяц в дозе 0,3-0,5 г/кг.
- * Нативная плазма 1 раз в месяц в дозе 15-20 мл/кг.

Цель заместительной терапии ВВИГ

- * Достижение посттрансфузионного уровня IgG в сыворотке крови больного > 500 мг%
- * При хирургической ситуации с кровопотерей – дозы вводимого Ig должны быть пропорционально увеличены

Необходимо обеспечить лабораторный контроль уровня Ig на этапах лечения.

ВВИГ имеющие в своем составе Ig G,M,A включены в стандарты лечения ССВО и сепсиса

Главный принцип лечения:

- * Адекватное количество Ig
- * Рациональная периодичность введения Ig с учетом сроков элиминации и расхода в патологическом процессе.

Зависимость дозы ВВИГ от:

1. Цель: профилактика и лечение;
2. Конкретная клиническая ситуация (острая инфекции или обострение хронической; хирургическая ситуация: экстренная, плановая, ургентная, кровопотеря; ожоги – глубина, распространенность; травма – степень тяжести).
3. Преморбидный фон.
4. Возраст больного: дети, взрослые, старики.

Объективные критерии включения ВВИГ в терапию.

- * Снижение уровня общего белка.
- * Снижение абсолютного количества γ -фракции.
- * Снижение IgG

Профилактика гнойно-септических осложнений в п/операционный период

- * IgG – доза 0,2-0,4 г/кг, кратность 1 раз
в неделю до 4-х недель.

Лечение ВВИГ

- * Обострение хронических инфекций- IgG – рекомендуемая доза 0,2-0,4 г/кг, кратность от 1 раза в неделю до 1 раза в мес.
- * Сепсис – как IgG, так и препараты содержащие все IgG,М,А – доза 0,75-1,0 г/кг 1 р/с от 2 до 4 дн.
- * Пентаглобин – 0,8 г/кг в течении 3- дней – $\frac{1}{2}$ дозы в 1 с., и по $\frac{1}{4}$ дозы во 2 и 3 с.

Меры предупреждения осложнений при терапии ВВИГ

- * Терапию ВВИГ начинать строго по показаниям и как можно раньше
- * Терапии ВВИГ должна быть документирована (показания, степень риска, протокол переливания)
- * Добровольное информированное согласие пациента на терапию ВВИГ
- * При снижении уровня IgA ВВИГ используют только по жизненным показаниям и только IgG.
- * При гипо- и агаммаглобулинемии целесообразно использовать IgG с отсутствием IgA.
- * При терапии септических состояний могут использовать все препараты ВВИГ.

Иммуномодулирующая терапия ВВИГ

Механизмы:

- *Блокада Fc-рецепторов.
- *Взаимодействие экзогенных антител с эндогенными
- *Эффективность высоких доз ВВИГ- связывание эндогенных антител при катаболизме
- *Торможение белков системы комплемента (при заболеваниях с комплемент-опосредованным повреждением тканей).
- *Регуляция секреции цитокинов (торможение высвобождения провоспалительных цитокинов макрофагами – с-м Кавасаки)
- *Антиидиотипические антитела связывают и нейтрализуют патогенные (ауто- VIII ф. к нейтрофилам) препятствуя их взаимодействию с антигеном.

Супрессивные эффекты могут быть краткосрочными и длительными.

Проблема безопасности терапии ВВИГ

- * Риски связанные с применением донорской плазмы
- * Риски непереносимости и побочные реакции – от 5%-7% (нарушение режимов введения – проявляются через 30-50 мин от начала – тошнота, рвота, гемодинамические нарушения, лихорадка, аллергические реакции до анафилаксии).
- * Реакции могут наступить спустя несколько суток после инфузии ВВИГ по типу анафилактических реакций III-IV типов.

Связывают эти реакции с большим количеством агрегатов IgG поступивших в сосудистое русло с последующей активацией макрофагов и системы комплемента по альтернативному пути

Осложнения в виде анафилаксии I типа.

- * **Анафилаксия первого типа наступает при пресенсебилизации и дефиците IgA**

Купирование этого состояния осуществляется по общим правилам с использованием катехоламинов, системных глюкокортикоидов, десенсебилизирующих и прекращения поступления сенсебилизанта в организм

Высокодозная ВВИГ терапия

риски

- * **Гиперосмолярность.**
- * **Гиперосмоляльность.**
- * **Гиперонкотичность.**
- * **Гипервискозность (повышение напряжения сдвига).**
 - ОПН, риск тромбоза, тромбофилия, ДВС, гемолиз, конфликт по системе АВО и анти-D.
 - Объемная перегрузка малого круга, ОССН, отек легких, синдром капиллярной утечки (РДСВ).
 - Асептический менингит.

Благодарю за внимание.