

Министерство Здравоохранения Российской Федерации  
Нижегородское государственное предприятие  
по производству бактериальных препаратов - фирма "ИмБио"

## **Клиническое применение иммуноглобулинов для внутривенного введения**

**Сборник научных статей**  
Под редакцией доктора биологических наук  
В.В.Анастасиева

### **Выпуск 2**

С момента создания иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения в России прошло уже более 20 лет. Работы, проведенные на Нижегородском государственном предприятии по производству бактериальных препаратов - фирме "ИмБио" в последние годы, позволили создать современную промышленную технологию получения препарата. Препарат стал высокоочищенным. Ужесточены требования к сырью и методам контроля вирусологической безопасности препарата. Совместные разработки Нижегородского государственного предприятия по производству бактериальных препаратов - фирмы "ИмБио", Горьковского НИИ эпидемиологии и микробиологии, Кировского НИИ гематологии и переливания крови, Томского научно-производственного объединения "Вирион", Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии позволили создать специфические внутривенные иммуноглобулины: антистафилококковый, противоботулинический, противодифтерийный, против вируса клещевого энцефалита - эффективные препараты, направленные против конкретной инфекции.

Расширяются показания применения иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения.

Настоящий сборник является результатом обобщения клинических исследований по лечению больных отечественным иммуноглобулином для внутривенного введения. Статьи написаны известными специалистами, имеющими большой практический опыт. Работы выполнены в ведущих клиниках Москвы, Санкт-Петербурга, Н. Новгорода, Кирова, Хабаровска. В этом сборнике читатель найдет материалы по использованию иммуноглобулина нормального человека при дыхательных нарушениях и выживании недоношенных маловесных детей, лечении гнойно-воспалительных заболеваний с кишечными расстройствами у детей первого года жизни. Представлены данные по эффективности профилактики и лечения бактериальных инфекций у онкогематологических, тяжелообожженных больных, терапии герпес-вирусной инфекции, эпидемического паротита и тяжелых форм вирусных поражений глаз. Рассмотрены клинические аспекты применения специфических иммуноглобулинов против дифтерии, стафилококка, вируса клещевого энцефалита. Эти показания не исчерпывают возможности лечения этими препаратами.

Мы надеемся, что ознакомление с представленными здесь клиническими материалами будет полезно для врачей различных специальностей, использующих иммуноглобулин для внутривенного введения в целях профилактики и лечения инфекционных, иммунных и аутоиммунных заболеваний.

## Содержание

Применение иммуноглобулина для внутривенного введения в педиатрической практике. *В.В. Анастасиев, Т.В. Короткова*

Отечественный иммуноглобулин для внутривенного введения в комплексной терапии выхаживания недоношенных новорожденных. *О.В. Миловидова, А.В. Чуднер, Л.А. Тимофеева*

Иммуноглобулинотерапия при дыхательных нарушениях у маловесных новорожденных. *А.Г. Антонов, Н.В. Евтеева, Н.К. Матвеева, Н.С. Логинова, Л.В. Ванько, Д.В. Куявская, А.Ю. Рындин, Г.Т. Сухих*

Человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения в лечении гнойно-воспалительных заболеваний с кишечными расстройствами у детей первых месяцев жизни. *А.И. Покатилова, Л.В. Феклисова, В.А. Новокшонова*

Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения в комплексной терапии нейроинфекций бактериальной этиологии. *В.В. Краснов, М.З. Хонин, Р.И. Иванова, В.В. Зорин*

Опыт применения отечественного иммуноглобулина для внутривенного введения в лечении детей с заболеваниями крови. *А.В. Шамардина, О.Г. Ковалева, О.И. Плаксина*

Клиническая эффективность иммуноглобулина для внутривенного введения в комплексной терапии острого лейкоза у детей. *С.Л. Шарыгин, О.М. Целоусова, А.В. Лазыкина, Э.Е. Сухорукова, Н.А. Федоровская, Т.И. Рябова*

Иммуноглобулинотерапия у беременных с герпес-вирусной инфекцией. *В.Н. Серов, Б.Л. Гуртовой, В.Л. Тютюнник, З.С. Зайдиева*

Применение иммуноглобулина для внутривенного введения у тяжелообожженных детей. *Е.С. Верещагина, М.Ю. Лебедев, С.Б. Кораблев, Г.Г. Храпункова, Л.А. Калентьева*

Влияние препаратов пассивной иммунизации на некоторые показатели гуморального иммунитета у тяжелообожженных и травматологических больных с гнойными осложнениями. *М.Ю. Лебедев, В.А. Самойлов, С.Б. Кораблев, С.Е. Шафит, В.А. Сащенко*

Клинический опыт применения иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения у онкогематологических больных. *Г.Г. Расторгуев, Н.М. Евдокимова, С.А. Пугина, О.С. Самойлова, И.В. Сорокина*

Отечественный внутривенный иммуноглобулин при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и других тромбоцитопениях. *С.А. Пугина, Н.М. Евдокимова, Г.Г. Расторгуев, О.С. Самойлова, И.В. Сорокина, Г.В. Сиднев, Д.М. Васильев, Н.Н. Боровков*

Опыт использования внутривенного иммуноглобулина при лечении тяжелых форм острой пневмонии. *А.И. Кузнецов, В.И. Муравьева*

Применение иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения в комплексной терапии тяжелых вирусных поражений глаз. *Г.П. Смолякова, Е.Л. Акташева*

Противодифтерийный иммуноглобулин человека для внутривенного введения в комплексном лечении больных дифтерией. *Л.В. Феклисова, В. Шебекова, Л.Г. Щипкова, А. Шкуратова, Ф.Ф. Резелов, А. Матохина*

Применение иммуноглобулина антистафилококкового для внутривенного введения в комплексной терапии хронических бронхолегочных заболеваний. *С.Л. Шарыгин, Г.М. Сеницына, А.Г. Кардовский, В.С. Сапожникова, А.В. Лазыкина, О.В. Мальцева, Г.А. Матвеев*

Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита для внутривенного введения. *С.П. Николаева, Г.М. Воронкова, Т.А. Захарычева, С.Л. Шарыгин, О.В. Мальцева, А.В. Лазыкина, Е.И. Михеева, Л.М. Емельянова, А.С. Песков.*

Клинический опыт применения иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения в лечении эпидемического паротита. *Н.А. Авсюкевич, Е.В. Валова*

# Применение иммуноглобулина для внутривенного введения в педиатрической практике

В.В. Анастасиев, Т.В. Короткова

Нижегородское государственное предприятие  
по производству бактериальных препаратов - фирма "ИмБио"

Препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения являются иммуноглобулинами класса IgG, выделенными из плазмы крови человека. За рубежом выпускают свыше 30 препаратов. В больших объемах в России препарат производится только на Нижегородском государственном предприятии по производству бактериальных препаратов - фирме "ИмБио". Отечественный иммуноглобулин для внутривенного введения представляет собой очищенный IgG. Он не содержит примесей других белков. В нем не обнаружено гипотензивных веществ типа активатора прекалликреина и специфически агрегированных молекул, обладающих спонтанной антикомплементарной активностью. Препарат не содержит изоагглютининов. В качестве стабилизаторов используется глюкоза и глицин. Концентрация белка в готовой форме составляет  $5,0 \pm 0,5$  % .

Настоящий обзор является попыткой обобщить использование иммуноглобулина в педиатрической практике.

Применение препаратов иммуноглобулинов у детей проводится по следующим основным направлениям: 1) профилактика и лечение септических заболеваний недоношенных детей; 2) лечение инфекционных осложнений у больных с острыми лейкозами; 3) профилактика тяжелых бактериальных инфекций у детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека; 4) лечение синдрома Кавасаки; 5) лечение вирусных инфекций; 6) лечение других заболеваний.

**Лечение септических заболеваний у недоношенных детей.** Сепсис остается главной клинической проблемой заболеваний и высокой смертности, особенно у преждевременно родившихся детей с низким весом [13,24,26].

А.А. Fanaroff et al. [16] на основании анализа историй болезни 2416 преждевременно родившихся детей, из которых у 395 сепсис был подтвержден положительными культурами крови, полагают, что факторами, ассоциированными с септициемией, являются низкий гестационный возраст, малый вес при рождении и уменьшение концентрации IgG в сыворотке крови, а также принадлежность к мужскому полу. Доминирующими проявлениями заболевания при септициемии были апное (55%), непереносимость пищи, вздутие живота или жидкий стул (43%), необходимость искусственной вентиляции легких (29%), летаргия и гипотония (23%).

Наиболее общими лабораторными показателями были: измененное количество лейкоцитов (46%), метаболический ацидоз (11%) и гипергликемия (10%). Летальность у больных с сепсисом по сравнению с несептическими больными была в 2,3 выше (21% против 9%), длительность пребывания в больнице больше (98 против 58 дней) и более серьезные заболевания, включая тяжелую интравентрикулярную геморрагию, бронхопупльмональную дисплазию и увеличенное количество дней на искусственном дыхании [14, 16].

В последние годы для предупреждения септических заболеваний новорожденных в комплекс лечебных мероприятий по выхаживанию недоношенных детей был включен внутривенный иммуноглобулин. О.В. Миловидова с соавт. лечение проводили в два этапа [8, 9]. На первом этапе выхаживания 188 новорожденным с массой тела от 700 до 2000 г, с задержкой внутриутробного развития, подозрением на внутриутробное инфицирование, с наличием синдрома респираторных расстройств, перенесшим внутриутробную гипоксию и асфиксию в родах, на 2, 3-й или 4-й день жизни 1—2 раза вводили 500 мг/кг массы тела (м.т.) иммуноглобулина для внутривенного введения. На втором этапе выхаживания на 2—3-й неделе жизни препарат вводили в дозе 375—500 мг/кг м.т. дву- или трехкратно

через 48—72 часа. Положительное действие препарата проявлялось в стабилизации и улучшении общего состояния ребенка. Ателектазы в легких купировались в 1,6 раза быстрее, локализованные формы гнойной инфекции не реализовались в септический процесс, сокращалась длительность течения пневмонии. Лабораторные исследования подтвердили положительную динамику таких показателей, как завершенность фагоцитоза, активация метаболизма гранулоцитов, повышение IgG и гемолитической активности комплемента.

Наблюдение в течение 6 месяцев за детьми, которым был применен внутривенный иммуноглобулин, позволило констатировать снижение частоты инфекционно-воспалительных заболеваний почти в 2 раза, в том числе гнойно-септических в 2,9 раза по сравнению с контрольной группой.

Подобное исследование провели А.Г. Антонов с соавт. при дыхательных нарушениях у 128 маловесных новорожденных [3]. Из них 55 новорожденных составляли контрольную группу, 16 детей получали иммуноглобулин для внутривенного введения в дозе 200 мг/кг м.т. трехкратно через день с первых суток жизни, 57 недоношенных детей получали по 400 мг/кг м.т. при тех же условиях. Отмечено, что введение внутривенного иммуноглобулина с превентивной целью снижало частоту неонатальной пневмонии. Доза 400 мг/кг м.т. была более эффективна.

Как полагают Н.С. Логинова с соавт. [6], с превентивной целью целесообразно назначать иммуноглобулин для внутривенного введения недоношенным детям с первых суток жизни. При введении препарата у детей в 1,5 раза реже развивалась постателектатическая пневмония, омфалиты, различные кишечные расстройства, сокращалось время пребывания в стационаре. В случае развития инфекционных осложнений целесообразна комбинация иммуноглобулина для внутривенного введения, лейкоферона и виферона.

**Лечение бактериального сепсиса новорожденных.** По данным литературы, результаты лечения бактериального сепсиса новорожденных внутривенным иммуноглобулином противоречивы. С. Friedman et al. [17] рассмотрели стационарные отчеты 67 подтвержденных случаев раннего стрептококкового сепсиса, ассоциированного с нейтропенией. Среди 33 новорожденных, которые получали антибиотики без иммуноглобулина, умерло 13 (39%). Среди 34 детей, которые получали антибиотики плюс иммуноглобулин, умерло 6 (18%) ( $p < 0,05$ ). Двадцати пяти детям из 52 с низким весом при рождении вводили иммуноглобулин, умерло из них 5 (20%), в то время как из 27, не получавших иммуноглобулинотерапии, умерло 13 (48%) ( $p < 0,03$ ). Этот ретроспективный анализ позволяет предположить, что комплексная терапия с включением внутривенного иммуноглобулина позволяет снизить смертность новорожденных, вызванную стрептококковой инфекцией.

Данные, приведенные J. Chen [14], получены в результате наблюдений над двумя группами новорожденных с подозрением на бактериальную инфекцию. 56 детей с положительными культурами крови были разделены на две равные группы, в каждую из которых входили 10 преждевременно родившихся и 18 родившихся в срок детей. 1-я группа получила одну дозу 500 мг/кг м.т. внутривенного иммуноглобулина, 2-я - плацебо (0,9% натрия хлорид). Уровень сывороточного IgG повышался в 1-й группе через 1—2 недели после введения внутривенного иммуноглобулина. Однако существенных различий в продолжительности лечения и смертности между группами, получавшими иммуноглобулин и плацебо, не отмечено. Данное наблюдение показывает, что однократное введение внутривенного иммуноглобулина не влияет на продолжительность терапии антибиотиками, сроки госпитализации и сокращение смертности.

Противоречивые результаты разных исследователей можно, вероятно, объяснить влиянием величины дозы, используемой в процессе лечения. Так, Т. Fujiwara [18], оценивая влияние этой терапии на полиморфно-нуклеарные лейкоциты под контролем функции фагоцитоза и производства перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), нашел, что добавление *in vitro* иммуноглобулина к цельной крови новорожденных, родившихся в срок, незначительно увеличивало фагоцитоз. Высокие же дозы препарата (> 2,0 мг/мл) уменьшали его. Добавление иммуноглобулина в кровь преждевременно родившихся детей увеличивало фагоцитоз. Хороший результат наблюдался при добавлении 0,5 мг/мл. Высокие дозы иммуноглобулина (2,5 мг/мл) уменьшали фагоцитоз по сравнению с начальным уровнем. Фагоцитоз четырех родившихся в срок и четырех преждевременно родившихся детей был сравнен до и после введения 1 г/кг иммуноглобулина. Фагоцитоз у зрелых новорожденных после терапии внутривенным иммуноглобулином не изменялся по сравнению с начальным уровнем. Фагоцитоз прежде-временно родившихся детей после введения внутривенного иммуноглобулина стал значительно выше по сравнению с исходным уровнем. У зрелых и преждевременно родившихся детей уровень образования H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> коррелировал с изменениями фагоцитоза. Не исключено также, что у части новорожденных с сепсисом снижена способность отложения компонента комплемента C3 на бактериях, что ограничивает терапевтическую эффективность внутривенного иммуноглобулина [22]. Вероятно также, что примененный иммуноглобулин не содержал необходимых антибактериальных антител. По мнению L.C.Paoletti et al. [23], иммуноглобулины содержат низкие уровни антибактериальных антител, и для повышения эффективности внутривенных иммуноглобулинов необходимо создавать специфические препараты.

**Лечение инфекционных осложнений у детей с острыми лейкозами.** А.В. Шамардина, О.Г. Ковалева, О.И.Плакшина [12] применяли иммуноглобулин для внутривенного введения у 29 детей с острым лимфобластным лейкозом и у 12 детей с острым нелимфобластным лейкозом на различных этапах химиотерапии. Инфекционные осложнения включали сепсис, протекавший в виде септицемии, сепсис с септикопиемией. Локализация пиемических очагов включала в себя бактериальный кардит, абсцесс мягких тканей, флегмонозный аппендицит, язвенно-некротический колит, пневмонию. У 11 больных отмечалось сочетание кардита, пневмонии, энтероколита, стоматита. Из крови больных высевалась следующая бактериальная флора: *P. aeruginosa*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Candida albicans*, *Streptococcus*, *Staphylococcus epidermidis*. Присоединение инфекции протекало на фоне глубокой цитопении - нейтропении. Лечение иммуноглобулином начиналось после назначения антибиотиков широкого спектра и отсутствия от них эффекта в течение суток или одновременно с антибиотиками при наличии признаков бактериального шока и прекращалось после нормализации температуры. Продолжительность лечения препаратом составила от 2 до 10 дней. Применение иммуноглобулина позволило добиться улучшения состояния больных, купировать развитие септического шока без дополнительной смены на антибиотикоследующего поколения и избежать появления новых устойчивых штаммов в стационаре. Происходило более быстрое восстановление больных и ускорялась нормализация анализов крови, что позволило уменьшить перерывы в проведении химиотерапии у больных, получавших ее.

**Профилактика тяжелых бактериальных инфекций у детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека.** В США опубликованы результаты рандомизированного испытания эффективности внутривенного иммуноглобулина для профилактики тяжелых бактериальных инфекционных заболеваний при ВИЧ-инфицировании. Исследованием было охвачено 372 ребенка

в возрасте от 2 месяцев до 12 лет, проведено оно Национальным институтом здоровья ребенка и развития человека (EMAIL= "auld@nlm.nih.gov"). Большинство детей были инфицированы в течение беременности (91%). Дети были разбиты на две группы. Первую группу составили 115 детей с количеством лимфоцитов CD4 ниже 200/мм<sup>3</sup>, вторую группу - 257 детей, которые имели содержание лимфоцитов CD4 больше 200/мм<sup>3</sup>, 187 - плацебо. В качестве плацебо в обеих группах был альбумин. Иммуноглобулин для внутривенного введения вводился детям в дозе 400 мг/кг м.т. каждые 28 дней. Кроме того, все дети получали стандартное лечение. В процессе наблюдения 131 больной перенес одну или более бактериальную инфекцию, подтвержденную лабораторно или клинически: 77 - в группе плацебо, 54 - в группе внутривенного иммуноглобулина. Результаты испытаний показали, что иммуноглобулин для внутривенного введения был более эффективен в предотвращении инфекций у ВИЧ-инфицированных детей с количеством CD4-лимфоцитов 200/мм<sup>3</sup> и выше. Изучение ВИЧ-инфицированных детей позволяет предположить, что профилактика внутривенным иммуноглобулином больных детей, инфицированных ВИЧ, уменьшает частоту серьезных инфекционных болезней и сроки госпитализации.

**Лечение синдрома Кавасаки.** Заболеванию подвержены дети в возрасте до 5 лет, среди них наибольшее количество заболевших - дети в возрасте до 1 года. Процент осложнений на сердце был особенно высок у мальчиков до 1 года и у детей старше 5 лет [19, 28]. Это острый васкулит неизвестной этиологии. Исследования выявили связь между этим заболеванием и суперантигенами. Воспаление очень часто приводит к некрозу стенок сосудов и их окклюзии [15]. На эхограммах выявляются повреждения сердечных артерий. Наблюдаются эктазированные коронарные изменения, стеноз коронарных артерий, инфаркт миокарда или повреждения клапана, а также коронарные аневризмы - от небольших до значительных (диаметр < или = 8 мм), до гигантских (диаметр > 8 мм). При лечении одним аспирином часть эктазированных коронарных повреждений регрессирует в течение двух месяцев, часть нормализуется в течение двух лет, в то же время гигантские аневризмы не регрессируют [19, 27]. Изучение состава лимфоцитов указывает на причастность Т-лимфоцитов. Т-лимфоциты, вероятно, повреждают эндотелий сосудов [21].

Синдром Кавасаки характеризуется длительной лихорадкой, воспалением слизистых и лимфаденопатией. Он потенциально опасен, поскольку коронарный артериит встречается у одной трети детей [25].

Иммуноглобулин для внутривенного введения и аспирин стали стандартным лечением при синдроме Кавасаки. Препарат вводят или ежедневно по 400 мг/кг в течение 5 дней, или однократно 2 г/кг м.т. Н. Yanagawa et al. [29] на основании анализа 8958 больных с заболеванием Кавасаки, получавших иммуноглобулин для внутривенного введения в Японии в 1993 году, заключили, что вероятен риск осложнений на сердце и сосуды, когда доза внутривенного иммуноглобулина > 2000 мг/кг или лечение начато на 9-й день или позже. Анализ сердечно-сосудистых осложнений при болезни Кавасаки в Японии за 10,5 года (июль 1982-го - декабрь 1992-го) показал, что в результате лечения внутривенным иммуноглобулином количество сердечно-сосудистых осложнений у детей с синдромом Кавасаки уменьшалось ежегодно. Препарат снимал воспалительную реакцию организма, существенно уменьшал образование коронарных аневризм [19]. Одним из наиболее вероятных механизмов действия иммуноглобулина для внутривенного введения является нейтрализация суперантигена.

**Лечение вирусных инфекций у детей.** А.В. Александровский с соавт. применял иммуноглобулин для внутривенного введения при герпес- и цитомегаловирусной инфекциях у новорожденных детей [1]. Показано, что под влиянием препарата быстрее улучшается состояние ребенка, не возникает суперинфекция.

Хороший эффект от введения препарата имел место и при лечении внутриутробной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса у беременных [4, 11].

Л.И. Жданова, Л.С. Лозовская, В.А. Таболин [5], изучая противовирусную активность иммуноглобулина для внутривенного введения и виферона на 35 больных первых месяцев жизни с врожденными пороками и подтвержденной энтеровирусной инфекцией, выявили достоверное снижение частоты инфекционных заболеваний вирусной этиологии (со 100 до 52%). В группе сравнения она сохранялась у 92% детей. Авторы считают, что это позволяет рекомендовать иммуноглобулин для внутривенного введения и виферон при подготовке детей к оперативному вмешательству с целью профилактики осложненного течения послеоперационного периода.

**Другие заболевания.** Г.А. Самсыгиной получены положительные результаты при лечении с помощью внутривенного иммуноглобулина тяжелых форм кандидоза новорожденных [10].

Терапия иммуноглобулинами является быстро развивающейся областью, поэтому в ближайшее время следует ожидать новых возможностей их использования.

#### Литература

1. Александровский А.В., Кудашев Н.И., Ванько Л.В., Орловская И.В. Применение препаратов иммуноглобулина для внутривенных вливаний при герпес- и цитомегаловирусных инфекциях у новорожденных детей // IV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. М., 1997. С.212.
2. Антонов А.Г., Евтеева Н.В., Матвеева Н.К., Байбарина Е.Н., Ванько Л.В., Сухих Г.Т. Опыт применения отечественного человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения у недоношенных детей // Акушерство и гинекология. 1996. № 3. С.36—39.
3. Антонов А.Г., Евтеева Н.Н., Матвеева Н.К., Логинова Н.С., Ванько Л.В., Куявская Д.В., Рындин А.Ю., Сухих Г.Т. Иммуноглобулинотерапия при дыхательных нарушениях у маловесных новорожденных // Клиническое применение иммуноглобулина для внутривенного введения: Сб. науч. тр. Н. Новгород, 1998. С.41—45.
4. Данченко О.В., Гуртовой Б.Л., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л. Применение иммуноглобулина для профилактики внутриутробной инфекции у беременных с генитальным герпесом // IV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. М., 1997. С.217.
5. Жданова Л.И., Лозовская Л.С., Таболин В.А. Противовирусная эффективность иммуноглобулина и виферона у детей с врожденными пороками сердца // IV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. М., 1997. С.219.
6. Логинова Н. С., Евтеева Н.В., Антонов А.Г., Марей М.В., Сухих Г.Т. Особенности интерферонового статуса у недоношенных детей с синдромом дыхательных расстройств при иммунотерапии // IV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. М., 1997. С.223—224.
7. Лозовская Л.С., Сидельникова В.М., Коноплева Т.Н., Ледина А.В. Противовирусная эффективность высокоочищенного иммуноглобулина, используемого в целях профилактики самопроизвольных выкидышей и перинатальной смертности // IV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. М., 1997. С.224.
8. Миловидова О.В., Анастасиев В.В., Молодовская Э.В. Иммунопрофилактика инфекций новорожденных с помощью отечественного внутривенного иммуноглобулина // Terra medica. 1997. №2 (7). С.32—34.
9. Миловидова О.В., Чуднер А.В., Тимофеева Л.А. Отечественный иммуноглобулин для внутривенного введения в комплексной терапии выхаживания недоношенных новорожденных // Клиническое применение иммуноглобулина для внутривенного введения: Сб. науч. тр. Н. Новгород, 1998. С.41—45.
10. Самсыгина Г.А. Иммунокорректирующая терапия тяжелых форм кандидоза новорожденных // IV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. М., 1997. С.233.
11. Серов В.Н., Гуртовой Б.Л., Тютюнник В.Л., Зайдиева З.С. Иммуноглобулинотерапия у беременных с герпес-вирусной инфекцией // Вестник акушера-гинеколога. 1997. № 3—4. С. 42—44.
12. Шамардина А.В., Ковалева О.Г., Плаксина О.И. Опыт применения отечественного иммуноглобулина для внутривенного введения в лечении детей с заболеваниями крови // Клиническое применение иммуноглобулина для внутривенного введения: Сб. науч. тр. Н. Новгород, 1998. С.26—30.
13. Anderson M., Blumer J. Advances in the therapy for sepsis in children // Pediatr. Clin. North. Am. 1997. Vol. 44. № 1. P. 179—205.
14. Chen J. Intravenous immunoglobulin in the treatment of full-term and premature newborns with sepsis // J. Formos. Med. Assoc. 1996. Vol. 95. № 11. P. 839—844.
15. Cuttica R.J. Vasculitis, Kawasaki disease, and pseudovasculitis // Curr. Opin. Rheumatol. 1997. 9(5). P.448—457.
16. Fanaroff A.A., Korones S.B., Wright L.L., Verter J., Poland R.L., Bauer C.R., Tyson J.E., Phillips J.B. 3rd, Edwards W., Lucey J.F., Catz C.S., Shankaran S., Oh W. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network // Infect. Dis. J. 1998. 17(7). P. 593—598.



17. Friedman C., Robbins K., Temple D., Miller C., Rawson J. Survival and neutrophil kinetics in infants with severe group B streptococcal disease treated with gamma globulin // J. Perinatol. 1996. Vol. 16. № 6. P. 439—442.
18. Fujiwara T., Taniuchi S., Hattori K., Kobayashi T., Kinoshita Y., Kobayashi Y. Effect of immunoglobulin therapy on phagocytosis by polymorphonuclear leucocytes in whole blood of neonates // Clin. Exp. Immunol. 1997. Vol. 107. № 3. P. 435—439.
19. Hirose K., Nakamura Y., Yanagawa H. Cardiac sequelae of Kawasaki disease in Japan over 10 years // Acta Paediatr. Jpn. 1995. Vol. 37. № 6. P. 667—671.
20. Intravenous Immunoglobulin: Prevention and Treatment of Disease // NIH Consensus Statement. 1990, May 21—23. 8(5). P. 1—23.
21. Jason J., Gregg L., Han A., Hu A., Inge K.L., Eick A., Tham I., Campbell R. Immunoregulatory changes in Kawasaki disease // Clin. Immunol. Immunopathol. 1997. 84(3). P. 296—306.
22. Lassiter H., Robinson T., Brown M., Hall D., Hill H., Christensen R. Effect of intravenous immunoglobulin G on the deposition of immunoglobulin G and C3 onto type III group B streptococcus and Escherichia coli K1 // J. Perinatol. 1996. Vol. 16. № 5. P. 346—351.
23. Paoletti L.C., Pinel J., Rodewald A.K., Kasper D.L. Therapeutic potential of human antisera to group B streptococcal glycoconjugate vaccines in neonatal mice // J. Infect. Dis. 1997. 175(5). P. 1237—1239.
24. Perez E., Weisman L. Novel approaches to the prevention and therapy of neonatal bacterial sepsis // Clin. Perinatol. 1997. Vol. 24. № 1. P. 213—229.
25. Ravi K.V., Brooks J.R. Peritonsillar abscess—an unusual presentation of Kawasaki disease // J. Laryngol. Otol. 1997. 111(1). P. 73—74.
26. Shankaran S., Oh W. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network // Pediatr. Infect. Dis. J. 1998. 17(7). P. 593—598.
27. Tzen K., Wu M., Wang J., Lue H., Lee C., Chien S. Prognosis of coronary arterial lesions in Kawasaki disease treated without intravenous immunoglobulin // Chung. Hua. Min. Kuo. Hsiao Er. Ko. I. Hsueh Huisa Chih. 1997. Vol. 38. № 1. P. 32—37.
28. Yanagawa H., Nakamura Y., Yashiro M., Ojima T., Koyanagi H., Kawasaki T. Update of the epidemiology of Kawasaki disease in Japan—from the results of 1993—1994 nationwide survey // J. Epidemiol. 1996. Vol. 6. № 3. P. 148—157.
29. Yanagawa H., Nakamura Y., Sakata K., Yashiro M. Use of intravenous gamma-globulin for Kawasaki disease: effects on cardiac sequelae // Pediatr. Cardiol. 1997. Vol. 18. № 1. P. 19—23.

## **Отечественный иммуноглобулин для внутривенного введения в комплексной терапии выхаживания недоношенных новорожденных**

*О.В. Миловидова, А.В. Чуднер, Л.А. Тимофеева  
Нижегородское государственное предприятие  
по производству бактериальных препаратов - фирма "ИмБио",  
детская городская больница № 27 "Айболит",  
родильный дом № 3, г. Нижний Новгород*

Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости детей первого года жизни и младенческой смертности. Причина заболеваемости новорожденных обусловлена многими факторами социального и медико-биологического порядка. В условиях резкого снижения рождаемости и ухудшения здоровья беременных женщин растет число преждевременных родов и общая заболеваемость новорожденных [2]. Наибольшую тревогу в плане увеличения инфекционной патологии вызывают недоношенные новорожденные, т. к. частота неонатальных инфекций возрастает с увеличением степени недоношенности ребенка [4, 5]. Ведущая роль в развитии инфекционного процесса принадлежит иммунному потенциалу новорожденного, который находится в прямой зависимости от возраста гестации и массы тела ребенка [8]. Преждевременные роды создают нарушение в системе мать - плацента - плод, что затрудняет обеспечение новорожденного трансплацентарным IgG, осуществляющим основную защитную функцию в организме. Гипогаммаглобулинемия недоношенных новорожденных влечет за собой нарушение каскада фагоцитарного процесса, т.к. основной дефицит фагоцитарной функции обусловлен внеклеточными сывороточными факторами. Острая и хроническая гипоксия плода, низкая масса тела при рождении, присоединение инфекции в неонатальном периоде способствуют длительному "парезу" иммунной системы недоношенного ребенка [3, 7].

На протяжении ряда лет нами проводилось наблюдение за состоянием здоровья 307 новорожденных разной степени зрелости, из которых 229 недоношенные, родились в специализированном р/д №3 и для дальнейшего выхаживания были переведены в отделение для недоношенных ДГБ № 27 "Айболит". Сравнительное изучение показателей иммунного статуса новорожденных проводилось еженедельно в течение пребывания детей в стационаре. Концентрация сывороточного IgG у недоношенных новорожденных снижена по сравнению с доношенными детьми пропорционально степени зрелости. Уровень IgG на первой неделе жизни у глубоконедоношенных детей составил  $337 \pm 43,9$  мг%, что в 4,4 раза ниже в сравнении со здоровыми детьми ( $1497 \pm 37,2$  мг%). В последующие недели жизни, в результате естественного катаболизма антител, наблюдалось прогрессирующее падение IgG в кровотоке, с наибольшей интенсивностью на 2-й неделе, в среднем в 1,46 раза ( $p < 0,001$ ). Некоторую компенсацию оказывает увеличенный синтез макроглобулинов у маловесных детей, однако антитела этого класса обеспечивают лишь частичную защиту. В зависимости от степени зрелости детей при рождении выявлено ослабление гемолитической активности комплемента ( $37,5 \pm 6,7\%$  против  $56,1 \pm 3,6\%$ ,  $p > 0,05$ ) и, как следствие дефицита сывороточных опсопинов, снижение фагоцитарного резерва крови (ИЗФ у доношенных -  $4,2 \pm 0,5$ , у недоношенных IV степени -  $1,8 \pm 0,2$ ,  $p < 0,05$ ). К месячному возрасту индекс завершенности фагоцитоза уменьшился по сравнению с первоначальными значениями в среднем в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ). При исследовании субпопуляций лимфоцитов периферической крови с помощью МКА было отмечено преобладание CD4+ и CD8+ клеток ( $27,6 \pm 4,6\%$  и  $25,6 \pm 5,9\%$ ) над общим количеством CD3+ клеток ( $42,8 \pm 7,1\%$ ) и сдвиг в сторону увеличения супрессорного влияния (иммунорегуляторный индекс не превышал 1,0). Очевидно, процесс дифференцировки лимфоидной системы недоношенных новорожденных еще не завершен.

Проведенные исследования свидетельствуют о неполноценности всех звеньев иммунной системы недоношенных новорожденных, причем степень недостаточности пропорциональна степени зрелости плода. Эти дети наиболее предрасположены к частым бактериальным и вирусным инфекциям, в ряде случаев осложняющимися септическими состояниями, поэтому использование иммунозаместительной терапии представляется перспективным.

В последнее десятилетие в мировой медицине успешно применяют иммуноглобулины для внутривенного введения с целью снижения неонатальной заболеваемости и смертности [1, 6, 9, 10].

Основанием для применения отечественного иммуноглобулина для внутривенного введения (ИГВВ) недоношенным новорожденным послужили успешно проведенные государственные клинические испытания в педиатрической практике для лечения тяжелых инфекций.

С целью профилактики и лечения инфекций неонатального периода в комплекс лечебных мероприятий по выхаживанию недоношенных был включен отечественный внутривенный иммуноглобулин. На первом этапе выхаживания (р/д № 3) нами определены группы риска новорожденных, нуждающихся в иммунозаместительной терапии: глубоконедоношенные новорожденные, перенесшие внутриутробную гипоксию и асфиксию в родах, с наличием синдрома респираторных расстройств, подозрением на внутриутробное инфицирование, задержкой внутриутробного развития. Препарат получили 188 новорожденных с массой тела от 700 г до 2000 г, с оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни от 1 до 7 баллов в дозе 500 мг/кг м.т. с 5% глюкозой в разведении 2:1 внутривенно, капельно (4 мл/час) на 2, 3, 4-й день жизни 1—2 раза.

На втором этапе выхаживания показаниями для назначения препарата служили глубокая недоношенность, недоношенность на фоне перинатального поражения цнс и синдрома дыхательных расстройств, внутриутробная инфекция, задержка внутриутробного развития, инфекционно-воспалительные заболевания. ИГВВ применяли в дозе 375—500 мг/кг м.т. с 5% глюкозой в разведении 1:1 внутривенно, капельно (4 мл/час) на 2—3-й неделе жизни ребенка дву-, трехкратно через 48—72 часа.

Эффективность введения препарата недоношенным новорожденным оценивалась по клинко-иммунологическому мониторингу за двумя группами детей (получавшими и не получавшими ИГВВ). Клинически положительное действие препарата проявлялось в стабилизации или улучшении общего состояния ребенка, повышении ежесуточной и ежемесячной прибавки в массе тела, появлении сосательного рефлекса у глубоконедоношенных на 5 дней раньше, чем у детей без иммунотерапии. Ателектазы в легких купировались в 1,6 раза быстрее, локализованные формы гнойной инфекции не реализовались в септический процесс и завершались в 1,9 раза быстрее, длительность течения пневмонии сокращалась на 4 дня. Побочные реакции в виде крапивницы отмечены у троих. Положительная динамика клинических данных сопровождалась достоверным повышением ряда показателей антиинфекционной защиты. Через 1—2 суток после введения препарата в 2,5—3 раза возрастала концентрация IgG, достигая уровня доношенного ребенка, и на протяжении 1—1,5 месяца превышала показатели в группе сравнения. Снабжение недоношенного новорожденного полноценными антителами с помощью ИГВВ способствовало повышению интенсивности фагоцитарных реакций. Средние значения индекса завершенности фагоцитоза повторяли динамику IgG, превышая контрольные на 2-й неделе -  $3,4 \pm 0,4$  в сравнении с  $1,8 \pm 0,2$ , на 3-й неделе -  $2,4 \pm 0,3$  и  $1,4 \pm 0,3$  соответственно. Возможно, что с помощью ИГВВ активизируется метаболизм гранулоцитов, что может обеспечить терапевтический эффект при встрече с инфекционным агентом. Колебания уровней IgA и IgM не были значительными при введении препарата. Общая гемолитическая активность комплемента повышалась на 21,7% у недоношенных III - IV степени. Не было обнаружено достоверных различий в количественном составе лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови недоношенных, получавших иммунотерапию, в сравнении с контрольными данными на протяжении 1 месяца наблюдений. При изучении параметров клеточно-опосредованного иммунитета применение ИГВВ не вызывало значительных изменений в содержании СД3, СД4, СД8, СД22 положительных клеток в периферической крови недоношенных и не влияло на сбалансированность основных клеточных популяций и субпопуляций, при этом величина иммунорегуляторного индекса имела тенденцию к увеличению (1,0—1,2). Наблюдение за здоровьем детей в катамнезе на протяжении 6 месяцев позволило установить снижение частоты инфекционно-воспалительных заболеваний почти в 2 раза, в том числе гнойно-септических в 2,9 раза, у тех новорожденных, которым в неонатальном периоде был применен ИГВВ.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой эффективности применения отечественного иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения в тактике мероприятий по предупреждению и лечению инфекционной патологии у недоношенных новорожденных.

#### Литература

1. Антонов А.Г., Естеева Н.В., Матвеева Н.К. и др. Опыт применения отечественного иммуноглобулина для внутривенного введения у недоношенных детей // Акушерство и гинекология. 1996. №3. С. 36—39.
2. Ваганов Н.Н. Перинатальная медицина в России. Состояние, проблемы, перспективы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1993. №1. С. 5—9.

3. Вольф В.Е. Иммунореабилитация детей с перинатальной гипоксией и постнатальным сепсисом в анамнезе // Реабилитация иммунной системы: Тезисы II Международного симпозиума. Цхалтубо, 1990. С. 229.
4. Казакова М.А., Миловидова О.В., Чуднер А.В. Влияние отклонений в течении беременности на формирование факторов иммунитета у недоношенных детей // Адаптация здоровых новорожденных и при патологических состояниях: Сборник науч. тр. Горький, 1987. С. 16—21.
5. Недоношенность / Под ред. Ю. В.Х. Виктора, Э.К. Вуда. М.: Медицина, 1991.
6. Baker C.J. Intravenous immunoglobulin for the prevention of nosocomial infection in low birth weight neonates // N.E.J. Med. 1992. Vol. 327. P. 213—219.
7. Cates K.L., Rowe J.C., Ballow M. The premature infant as a compromised host // Curr. Probl. Pediatr. 1983. Vol. 13. P. 1—63.
8. De Muralt G., Sidiropoulos D. Le traitement substitutif par les immunoglobulines en neonatologie // La Presse Medicale. 1983. Vol. 12. № 41. P. 2592—2602.
9. Kyllonea K.S., Clapp D.W., Kliegman et al. Clinical and laboratory observations dosage of intravenously administered immunoglobulin and dosing interval required to maintain target levels of immunoglobulin G in low birth weight infants // J. Pediatrics. 1989. Vol. 115. № 6. P. 1013—1016.
10. Noya F.J.D., Rench M.A., Jarcia-Prats J.A. et al. Disposition of an immunoglobulin intravenous preparation in very low birth weight neonates // G. Pediatrics. 1988. Vol. 112. № 2. P. 278—283.

## **Иммуноглобулинотерапия при дыхательных нарушениях у маловесных новорожденных**

*А.Г. Антонов, Н.В. Евтеева, Н.К. Матвеева, Н.С. Логинова, Л.В. Ванько, Д.В. Куяевская, А.Ю. Рындин, Г.Т. Сухих  
Отделение реанимации, интенсивной терапии  
новорожденных и выхаживания маловесных;*

*лаборатория клинической иммунологии Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, г. Москва*

В мировой перинатальной медицине в последние годы возросла актуальность разработки проблемы профилактики высокой заболеваемости и смертности среди недоношенных детей от инфекционной патологии. Морфологическая и функциональная незрелость органов и систем, несовершенство механизмов адаптации и частота внутриутробного инфицирования преждевременно рожденных детей, интенсификация диагностических и лечебных процедур повышают риск постнатальных инфекционных осложнений [2,5,6,7,10,11]. Эту ситуацию усугубляет распространенное использование антибиотиков широкого спектра действия, которые способствуют возникновению штаммов возбудителей, обладающих поливалентной резистентностью и являющихся в последнее время основными возбудителями нозокомиальных инфекций.

Таким образом, успехи интенсивной терапии новорожденных, особенно недоношенных пациентов, во многом зависят от профилактики у них гнойно-воспалительных осложнений, а в случае их развития - от эффективности терапии.

Массивная антибактериальная терапия во многом исчерпала свои возможности, и более перспективным направлением в этой области является поиск новых путей усиления защитных свойств организма. В связи с этим приоритетным направлением в неонатологии является применение иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ) с целью снижения частоты развития инфекционной патологии. Данные о результатах профилактического применения ИГВВ у маловесных новорожденных в мировой литературе свидетельствуют как об отсутствии его эффективности [8,13], так и о снижении частоты гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) у недоношенных детей [9,12].

Работ, посвященных применению внутривенного отечественного иммуноглобулина с целью снижения заболеваемости и летальности от инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных, крайне мало [1,3,4], и касаются они второго этапа выхаживания. Клинико-иммунологических исследований об эффективности ИГВВ в профилактике гнойно-воспалительных осложнений у недоношенных детей с синдромом дыхательных расстройств (СДР) в отделениях реанимации и интенсивной терапии нам не встретилось.

Поэтому целью нашего исследования явилась оценка эффективности применения внутривенного иммуноглобулина у недоношенных новорожденных с синдромом дыхательных расстройств для профилактики гнойно-воспалительных осложнений.

Было обследовано 148 недоношенных, из которых 20 пациентов составили группу условно здоровых детей, не имеющих дыхательных нарушений и поступивших в отделение по поводу недоношенности или перенесенной легкой асфиксии при рождении. Срок гестации этих пациентов -  $35,1 \pm 0,4$  недели, масса тела при рождении -  $2191,0 \pm 77,4$  г. Остальные 128 недоношенных имели дыхательные нарушения различной степени выраженности, из них у 116 детей они были обусловлены частичными ателектазами легких, тяжесть состояния 12 недоношенных новорожденных определялась развитием болезни гиалиновых мембран. Средний срок гестации этих пациентов составил  $33,1 \pm 0,18$  недели, масса тела при рождении -  $1918,81 \pm 36,78$  г.

С тяжелыми дыхательными нарушениями, которые потребовали перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), в связи с неадекватностью спонтанного дыхания, родилось 84 ребенка (65,6%). Для проведения инфузионной терапии с целью частичного парентерального питания и нормализации гемодинамических показателей 79 детей (61,7%) нуждались в катетеризации вены пуповины. Все дети находились в инкубаторах. Пациентам проводилось зондовое вскармливание, и довольно часто они нуждались в санациях верхних и нижних дыхательных путей.

Таким образом, все недоношенные дети были из группы высокого риска по возникновению неонатальных инфекций.

Были проведены комплексные исследования иммунологического статуса, которые включали в себя оценку гуморального и клеточного звеньев иммунитета с анализом функциональной активности лимфоцитов и нейтрофилов, а также интерферонового статуса.

Среди пациентов с СДР было выделено 4 группы недоношенных новорожденных. Отбор в группы осуществлялся рандомизированно. Первая группа - контрольная, в которую входили 55 новорожденных, получавших общепринятую терапию без ИГВВ. 16 детей второй группы получили иммуноглобулин для внутривенного введения, выпускаемый Нижегородским предприятием по производству бактериальных препаратов МЗ РФ - фирмой "ИмБио". Препарат вводили планомерно с профилактической целью в дозе 200 мг/кг массы тела (рекомендованной в инструкции), трехкратно через день с 1-х суток жизни. В третью группу вошли недоношенные (47 пациентов), получившие ИГВВ в дозе 400 мг/кг при тех же условиях. И четвертую группу составили 10 детей, которым вводился импортный иммуноглобулин в дозе 400 мг/кг (сандоглобулин, Швейцария и интраглобин, Германия).

Анализ частоты развития гнойно-воспалительных осложнений, в частности неонатальной пневмонии (НП), на фоне частичных ателектазов и болезни гиалиновых мембран показал высокий процент этого осложнения во всех группах (81,8—90%), особенно у детей, находящихся на ИВЛ (83,3—100%). Последнее, кстати, и определило частоту НП у всех пациентов, поскольку пневмония без ИВЛ реже встречалась у детей, получивших с превентивной целью отечественный ИГВВ в дозе 400 мг/кг (44,4%). Несколько выше процент заболеваемости без ИВЛ у детей, получивших ИГВВ в дозе 200 мг/кг (50%), и практически не отличались показатели у детей в контрольной группе (без ИГВВ) на ИВЛ и без ИВЛ (83,3% и 80%). Высокая заболеваемость НП у детей, которые нуждались в ИВЛ, явилась, вероятно, результатом интенсификации лечебных мероприятий и их инвазивностью.

У детей контрольной группы чаще развивались омфалиты при неотпавшем пуповинном остатке (72,7% по сравнению с 50—51,1% в лечебных группах),

особенно преобладающие при отсутствии катетеризации вены пуповины (90% по сравнению с 50—63,6% в лечебных группах); в 1,5 раза преобладали гнойные трахеобронхиты (63,6%), так же как и у детей, получивших ИГВВ в дозе 200 мг/кг (60%). Проявления энтероколитического синдрома и инфекционного токсикоза реже были выражены у детей с иммуноглобулинотерапией в дозе 400 мг/кг, на неделю меньше была и общая длительность пребывания этих детей в стационаре.

Анализ возможных побочных реакций у наших пациентов показал увеличение случаев аллергической сыпи только на 3% по сравнению с контрольной группой. Случаи развития бронхоспазма одинаковы в контрольной группе и в группе детей, в терапию которых входил отечественный ИГВВ (3,8% и 3,6%), этот процент выше у детей, получающих импортный ИГВВ (15,4%). Наши исследования показали отсутствие выраженной реактогенности отечественного ИГВВ.

Таким образом, анализ частоты развития ГВЗ у недоношенных детей с СДР показал эффективность профилактического введения отечественного ИГВВ, более выраженную в дозе 400 мг/кг. Она проявлялась в снижении этих заболеваний в группе детей, получивших ИГВВ в дозе 400 мг/кг, на 43,4% по сравнению с контрольной; в группе детей, в терапию которых входил ИГВВ в дозе 200 мг/кг, - на 35,7%; и у детей, леченных импортным иммуноглобулином, - на 14,5%.

Кроме клинической эффективности ИГВВ в снижении гнойно-воспалительных осложнений у недоношенных пациентов, выявлено положительное влияние превентивной иммуноглобулинотерапии на параметры гуморального и клеточного звеньев иммунитета, особенно при применении ИГВВ в дозе 400 мг/кг. Это проявлялось уже на 7-е сутки жизни в нормализации содержания общего количества Т-клеток (CD3+), Т-хелперов (CD4+) и концентрации IgG по сравнению с детьми контрольной группы, у которых нормализация этих показателей происходила к 14—21-м суткам. Различий между отечественным и импортным иммуноглобулином по их влиянию на данные звенья иммунитета не выявлено. Отмечено значительное снижение содержания CD19+ клеток у детей, не получавших ИГВВ с превентивной целью, что, вероятно, неблагоприятно влияет на гуморальное звено иммунитета.

Определенный интерес представляло изменение функциональной активности иммунокомпетентных клеток, маркерами которых являлись CD25+ (рецептор к интерлейкину-2) и антигены гистосовместимости HLA-DR II класса среди CD4+ и CD8+.

У всех больных детей по сравнению с условно здоровыми детьми преобладали клетки, несущие маркер CD25+. Аналогичная закономерность сохранялась и в отношении антигенов гистосовместимости II класса (HLA-DR) среди клеток CD4+, что может свидетельствовать об активности иммунного ответа у больных пациентов. Однако обращало на себя внимание превышение почти в 8 раз клеток, экспрессирующих HLA-DR+ среди Т-супрессоров, в контрольной группе ( $3,05 \pm 0,4\%$ ) по сравнению с другими группами ( $0,4 \pm 0,02\%$ ), что говорит о высокой супрессорной активности у детей, не получавших ИГВВ.

Концентрация сывороточного интерферона (ИФН) к 7-м суткам жизни оставалась высокой во всех лечебных группах по сравнению с условно здоровыми детьми. Но у детей, получивших ИГВВ в дозе 400 мг/кг, этот показатель был в 1,4 раза ниже, чем при рождении ( $15,7 \pm 2,5$  ед/мл), тогда как у детей контрольной группы содержание сывороточного ИФН увеличилось в 1,7 раза ( $37,3 \pm 1,69$  ед/мл), что обычно является свидетельством активности воспалительного процесса. Эта закономерность сохранялась до 21-х суток жизни.

Одним из объективных критериев состояния реактивности организма по-прежнему является оценка периферической крови. Общее количество лейкоцитов не отличалось до 21-х суток и у условно здоровых, и у больных пациентов. “Перекрест” лимфоцитов и нейтрофилов задерживался у всех недоношенных, но более он был

выражен у детей контрольной группы. Количество лимфоцитов у детей, не получивших ИГВВ, на 14—21-е сутки составило  $38,0 \pm 4,3\%$  по сравнению с детьми, которым вводился иммуноглобулин в дозе 200 и 400 мг/кг ( $46,7 \pm 3,9\%$  и  $47,3 \pm 3,5\%$  соответственно). Обращало на себя внимание изменение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), который был выше 1,0 в контрольной группе, что свидетельствовало о преобладании нейтрофилов с юными формами и являлось одним из диагностических признаков активности воспалительного процесса. У детей, в терапию которых входил ИГВВ, и у условно здоровых пациентов этот показатель был в пределах нормы (меньше 1,0).

На фоне превентивной иммунотерапии отечественным иммуноглобулином в дозе 400 мг/кг положительная реакция на вирус простого герпеса встречалась значительно реже по сравнению с детьми других групп (5,6% по сравнению с 18,2% и 30%). Можно сделать вывод о положительном влиянии ИГВВ на вирусоносительство, которое значительно уменьшилось на фоне профилактического применения ИГВВ, снижая риск развития вирусно-бактериальных инфекций.

Мы не выявили отрицательного влияния ИГВВ в предлагаемых дозировках на изучаемые звенья иммунитета. В случае увеличения курсовой дозы ИГВВ более 2000 мг/кг обращало на себя внимание снижение хемилюминесцентного ответа на индукцию опсонизированным зимозаном, что может являться свидетельством блокады Fc-рецепторов клетки другими опсонизированными частицами, каковыми являются антитела вводимого иммуноглобулина. Нормализация содержания IgG происходила уже после двух введений ИГВВ в дозе 400 мг/кг. Общее количество Т-лимфоцитов и их субпопуляций соответствовало возрастной норме после третьего введения ИГВВ в указанной выше дозировке.

Таким образом, низкое содержание IgG, значительное снижение количества В-клеток, превалирование в 8 раз экспрессии антигенов гистосовместимости II класса среди Т-супрессоров свидетельствовали о пролонгированной недостаточности иммунной системы у детей, не получавших с первых суток ИГВВ, что проявлялось в большой частоте гнойно-воспалительных осложнений, в более выраженных воспалительных изменениях периферической крови и их длительной нормализации, в большей продолжительности госпитализации.

Проведенные нами исследования показали целесообразность включения ИГВВ в комплексную терапию всем детям с СДР с целью профилактики гнойно-воспалительных осложнений.

Наши исследования также подтвердили эффективность иммуноглобулинотерапии при лечении врожденных пневмоний. На фоне применения ИГВВ отмечена нормализация иммунного статуса и более быстрое разрешение ВР, что соответственно приводило к сокращению сроков пребывания в стационаре с 32,2 дня до 23,7.

#### Литература

1. Азимжанова М.М., Шадмянова Ф.Д., Иногамова М.Г. Применение человеческого иммуноглобулина при инфекционно-воспалительных заболеваниях у недоношенных детей // Вестник АМН СССР. 1990. № 7. С. 58—60.
2. Евтеева Н.В. Иммунопрофилактика гнойно-воспалительных осложнений у недоношенных детей с синдромом дыхательных расстройств: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
3. Воробьева В.А., Шиленок И.Г. Прогнозирование и лечение гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей // Педиатрия. 1990. № 10. С. 45—50.
4. Миловидова О.В. Иммунопрофилактика гнойно-воспалительных инфекций у недоношенных новорожденных: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1993.
5. Торубарова Н.А., Кашель И.В., Яцык Г.В. Кроветворение плода и новорожденного. М.: Медицина, 1993. 208 с.
6. Чернышов В.П., Слуквин И.И. Анализ субпопуляций Т-лимфоцитов и естественных киллеров методом проточной цитофлуорометрии у новорожденных детей // Педиатрия. 1993. № 5. С. 15—17.
7. Cabrera C., Gonzales J. et al. Nosocomial infection in a neonatal intensive care unit and prevention with selective intestinal decolonization. A multivariate evaluation of infection reduction // Eur. J. Epidemiol. 1994. № 10. P. 573—580.
8. Fanaroff A.A., Baues C.B., Tyson I.E. et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin to reduce nosocomial infections in very-low-birth-weight infants // N. Engl. J. Med. 1994. Apr. 21. Vol. 330. № 16. P. 1107—1113.

9. *Haque K.N.* Immunotherapy in perinatal infection // *Early Human Development*. 1992. Vol.29. P.137—141.
10. *Herruzo C.R., Carcia G.J., Carcia M.P.* Nosocomial infection and impact on the stay in a neonatal intensive care unit // *Rev. Sanice. Publica. Madr.*, 1993. Mar-Apr. P.153—163.
11. *Iseci M., Heiiner D.C.* Immunodeficiency disorder // *Pediatr. Rev.* 1993. Jun. Vol.14. № 6. P.226—236.
12. *Overmeire B., Belyaert S., Peempts P. et al.* The use of intravenously administered immunoglobulins in the prevention of severe infection in very low birth weight neonates // *Biol. Neonate*. 1993. Vol.64. № 2—3. P.110—115.
13. *Weisman L.E., Cruess D.F., Fischer G.W.* Standard versus hyperimmune intravenous immunoglobulin in preventing or treating neonatal bacterial infections // *Clinics in perinatology*. 1993. Vol.20. № 1. P.211—224.

## **Человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения в лечении гнойно-воспалительных заболеваний с кишечными расстройствами у детей первых месяцев жизни**

*А.И. Покатилова, Л.В. Феклисова, В.А. Новокшопова  
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва*

Вопросы терапии гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) с кишечными расстройствами у детей грудного возраста требуют особого внимания и проведения ранней индивидуальной комплексной терапии с ориентировкой на предварительный этиологический диагноз, который устанавливается по клинико-anamnestическим данным до получения результатов лабораторного обследования. Сочетанное течение этиологически различных гнойной и кишечной инфекций, как правило, сопровождается развитием мощного токсикоза, требующего активной дезинтоксикации уже на ранних этапах лечения. Физиологическая иммунная супрессия у детей этого возраста, наряду с угнетением антиинфекционной резистентности при тяжелых формах инфекции, требует также использования препаратов, повышающих защитные силы организма ребенка, во избежание неблагоприятных исходов заболевания.

Вышесказанное и послужило обоснованием включения в комплексную терапию 52 детям первых трех месяцев жизни (среди которых были 40 новорожденных) с тяжелыми (56,7%) и среднетяжелыми (43,3%) формами инфекции иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения (ИГВВ), выпущенного в производственной серии Нижегородским государственным предприятием по производству бактериальных препаратов. В группу сравнения вошли 40 детей с аналогичной патологией, сопоставимых по возрасту, этиологии и формам тяжести заболевания (50% тяжелых форм), получавших общепринятую терапию с использованием других гипериммунных препаратов (антистафилококковая плазма и др.). Соотношение генерализованных и локализованных форм инфекции составило 1:10 в обеих группах.

ИГВВ применялся преимущественно в ранние сроки заболевания при наибольшей выраженности токсикоза, обусловленного ГВЗ или кишечными нарушениями. Препарат вводился со скоростью не более 8 капель в минуту при непосредственном наблюдении в течение всей процедуры и обязательной термометрии через 30 мин и 1,5 часа после введения.

За одно введение ребенок получал от 3,0 до 6,0 мл/кг м. т. 5% раствора иммуноглобулина. При этом выбор дозы был прямо пропорционален тяжести процесса и обратно пропорционален массе тела. Интервалы между введениями составляли 24—48—72 часа, а кратность определялась клиническим эффектом и колебалась в среднем от 3 до 5 введений.

При оценке клинической эффективности препарата в целом выявлены достоверные различия в группах детей, получавших и не получавших иммуноглобулин, по основным клиническим критериям оценки общетоксического синдрома и длительности энтеральной терапии (табл.).



Достоверных различий по остальным клиническим параметрам, касающимся сроков санации гнойных очагов и продолжительности парентеральной антибактериальной терапии, не получено.

Сопоставление результатов лечения в зависимости от этиологии заболевания показало, что наилучший эффект при назначении иммуноглобулина выявлен у больных со стафилококковой этиологией (41,7% больных) ГВЗ: уменьшение сроков нарушения общего состояния, общетоксических и гемодинамических нарушений; в 2,5 раза сокращался лихорадочный период, на неделю раньше новорожденные дети начинали стабильно прибавлять в весе. Более быстрая санация гнойных очагов и кишечных расстройств позволяла сократить сроки как парентерального, так и энтерального применения антибиотиков.

Среди новорожденных со смешанной (одновременное участие в развитии инфекции грамотрицательных и грамположительных возбудителей) этиологией ГВЗ (35% детей) внутривенное введение иммуноглобулина сказалось, главным образом, на сокращении сроков общетоксических проявлений и гемодинамических нарушений.

**Сроки ликвидации основных клинических проявлений и длительность антибактериальной терапии у больных, получавших (1-я группа) и не получавших (2-я группа) иммуноглобулин (M±m)**

Анализируемые признаки	Длительность, дн.		Статический показатель (p)
	1 группа (n=52)	2 группа(n=40)	
Нарушение общего состояния	8,5±0,8	11,7±1,07	<0,05
Токсикоз	6,2±0,6	9,3±0,74	<0,01
Температурная реакция	7,7±0,9	12,2±1,17	<0,01
Гемодинамические нарушения	6,8±0,7	10,6±0,82	<0,01
Гнойные очаги	15,0±1,8	15,3±1,4	>0,05
Кишечные расстройства	13,1±1,1	16,8±1,26	<0,05
Отсутствие стабильной прибавки массы тела	14,3±2,06	16,8±1,08	>0,05
Антибактериальная терапия:			
Энтерально	9,1±0,4	11,6±0,6	<0,05
Парентерально	12,9±1,7	14,0±1,3	>0,05

У новорожденных с грамотрицательной этиологией ГВЗ статистически достоверных различий в длительности клинических проявлений заболевания и сроках антибактериальной терапии не получено. Но следует отметить, что именно в группе новорожденных с грамотрицательной этиологией ГВЗ, не получавших иммуноглобулин, было два случая летальных исходов на 2-й и 5-й неделях болезни от синегнойного и колибациллярного сепсиса. В основной группе летальных исходов не имелось, несмотря на развитие септического процесса с поражением оболочек мозга у 3 детей. Возбудителями заболевания у этих детей были сальмонелла, цитробактер, серрация.

Помимо оценки клинической эффективности использования ИГВВ 40 больным основной группы и всем детям в контроле проведено исследование сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G до и после введения иммунных препаратов.

Статистически достоверных различий в динамике содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G в крови новорожденных, получавших и не получавших ИГВВ, в целом не выявлено. Исходное содержание IgG у детей обеих групп было значительно ниже, чем у здоровых новорожденных. Не отмечено их заметного повышения и после применения препарата, что может быть связано с использованием умеренных доз последнего, а также возможным кратковременным супрессорным эффектом, отмечаемым в течение первых суток после введения. Содержание IgA, значительно превышавшее нормальные показатели при первом обследовании и имевшее тенденцию к снижению при втором, в обеих группах оставалось выше нормы. Содержание IgM до введения препаратов свидетельствовало о достаточно активном первичном иммунном ответе на бактериальные антигены. При повторном исследовании отмечена тенденция к некоторому повышению содержания IgM в основной группе и снижению в контроле.

При анализе сывороточных иммуноглобулинов у детей основной группы в зависимости от этиологии ГВЗ по окончании лечения иммуноглобулинами отмечено недостоверное увеличение IgG у детей со стафилококковой этиологией гнойной инфекции. У новорожденных со смешанной инфекцией по окончании применения препарата достоверным оказалось снижение Ig A, однако и в этом случае их содержание оставалось вдвое выше нормы. Таким образом, при выраженном клиническом эффекте применения ИГВВ отчетливых закономерностей в динамике содержания сывороточных иммуноглобулинов в крови детей с гнойно-воспалительными заболеваниями и кишечными расстройствами не получено.

Следует отметить удовлетворительную переносимость иммуноглобулина, в том числе и новорожденными с отягощенным аллергическим анамнезом. Скоропреходящие гемодинамические расстройства на фоне гипотермии (у 1 ребенка) или кратковременного подъема температуры до субфебрильных цифр (у 1 ребенка) возникали при превышении скорости введения препарата.

Проведенные исследования позволяют считать, что использование в комплексной терапии ИГВВ, вне зависимости от этиологии ГВЗ и кишечных расстройств, способствовало купированию общетоксических проявлений с одновременным положительным влиянием на течение процесса в кишечнике в отсутствие клинически документированных побочных реакций.

## **Имуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения в комплексной терапии нейроинфекций бактериальной этиологии**

*В.В.Краснов, М.З.Хонин, Р.И.Иванова, В.В.Зорин  
Нижегородская государственная медицинская академия,  
инфекционная больница № 23,  
г. Нижний Новгород*

Инфекционные заболевания на современном этапе характеризуются особенностями течения. Все более нарастающие нарушения экологии приводят к увеличению числа людей, имеющих неадекватный, сниженный иммунный ответ на внедрение возбудителя. Результатом недостаточной иммунной реакции является возникновение затяжных вариантов течения болезни, увеличивается риск хронизации патологического процесса и наслоения вторичных инфекций вирусной и бактериальной этиологии. Кроме того, любое инфекционное заболевание угнетает иммунную систему, что, в свою очередь, способствует активации “дремлющей”

патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Наиболее показательным примером данной ситуации является частое возникновение клинической симптоматики, обусловленной вирусом обычного герпеса I типа при генерализованной инфекции. На формирование вторичных иммунодефицитных состояний при инфекционных болезнях у детей указывают В.В. Фомин с соавт., И.Г. Михеева с соавт. и др. [3, 7]. По мнению Л.В. Ковальчука (1997), В.М. Дильмана с соавт. (1981), к угнетению иммунной системы приводит стресс, всегда имеющийся при тяжелом инфекционном заболевании. W. Roszkowski et al. (1980) указывают, что длительная гипертермия приводит к иммунологической недостаточности, а данный фактор присущ генерализованному гнойному процессу, к каковым относятся нейроинфекции.

С другой стороны, само возникновение инфекционного заболевания, и тем более проникновение возбудителя через гематоэнцефалический барьер, уже само по себе является свидетельством несостоятельности иммунной системы макроорганизма. Нередко воспалительные процессы, протекающие с гнойным поражением центральной нервной системы, формируются при наличии в организме хронического очага инфекции на фоне иммуносупрессии. Н.Я. Покровская и В.И. Покровский прямо указывают, что заболевание гнойными менингитами, особенно у детей, и тем более раннего возраста, связано с недостаточностью иммунитета к инфекциям [6].

В детском возрасте одним из основных возбудителей, вызывающих гнойные менингиты и менингоэнцефалиты, является *H. Influenzae*. Для гемофильной инфекции характерны две важные особенности: с одной стороны, решающее значение в патогенезе имеет именно снижение местной защиты и общей специфической реактивности; с другой - достаточно быстрое формирование антибиотикорезистентности у микроорганизма [1]. Справедливости ради следует заметить, что в ряду других возможных возбудителей нейроинфекций бактериальной этиологии гемофильная палочка не является уникальной. В той или иной мере эти свойства присущи стафилококкам, синегнойной палочке, сальмонеллам и ряду других микробов.

Безусловно, антибактериальная терапия произвела переворот в лечении инфекционных болезней и привела к блестящим успехам в области данной патологии. Однако, в связи с быстрым увеличением числа возбудителей, обладающих множественной устойчивостью к антимикробным средствам, резким повышением агрессивности условно-патогенной микрофлоры, существованием L-флоры бактерий, высокой частотой ассоциированных инфекций, эффективная антибиотикотерапия становится все более сложной. А.И. Николаев (1969), З.О. Караев (1977) и др. отмечают, что большинство антибиотиков к тому же обладают иммунодепрессивным действием, что отражается на их эффективности.

С учетом вышеизложенных фактов нами на протяжении ряда лет используется иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения (ИГВВ) в комплексной терапии нейроинфекций, сопровождающихся развитием гнойного воспалительного процесса. В настоящее время средства, направленные на повышение неспецифической резистентности, следует рассматривать как существенно важные в терапии инфекционных заболеваний. ИГВВ, содержащий различные противовирусные, антибактериальные и антитоксические антитела, обладает не только заместительным, но и иммуномодулирующим действием. По данным Т.Д. Мартин [2], бактериальные инфекции по показаниям к терапии ИГВВ относят к заболеваниям, при которых иммуноглобулин, вероятно, эффективен [4]. Положительные результаты применения ИГВВ получены при внутриутробных вирусно-бактериальных инфекциях, у хирургических больных с гнойными осложнениями, острой пневмонией, при тяжелой термической травме с целью предупреждения и лечения активации вторичной бактериальной флоры [5].

Под наблюдением в течение 1997 года находилось 50 больных, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии инфекционного стационара с диагнозом гнойный менингит (40) и гнойный менингоэнцефалит (10), преимущественно дети. В возрасте до 1 года - 20 больных, от 1 до 5 лет - 12, старше 5 лет - 5 и взрослых - 13 человек. Значительный удельный вес детей раннего возраста, получавших в комплексной терапии ИГВВ, обусловлен тем, что одним из показаний для назначения данного препарата является ранний возраст ребенка. Данное показание обусловлено тем, что в этом возрасте гнойный процесс на мозговых оболочках характеризуется неблагоприятным течением, выражающимся медленной санацией спинномозговой жидкости, частым присоединением вторичных инфекций, высокой летальностью. Другими показаниями являлись тяжелая форма заболевания и затяжное течение или тенденция к затяжному течению. Кроме того, учитываются сроки поступления в стационар, преморбидный фон, этиология заболевания и другие факторы, имеющие прогностическое значение.

Иммуноглобулин вводился на фоне общепринятой терапии в первые дни с момента поступления больного в стационар. Использовали препарат производства Нижегородского государственного предприятия по производству бактериальных препаратов МЗ РФ - фирмы "ИмБио", содержащий широкий спектр антител, присутствующих в крови доноров. Следует заметить, что существует теоретическое предположение о целесообразности использования ИГВВ в том регионе, где собирается плазма для его производства, так как антитела, присутствующие в препарате, наиболее точно отражают существующую ситуацию с инфекциями [2]. Обычно иммуноглобулин назначался из расчета 2,5 мл/кг массы тела через день. Средняя продолжительность курса составила от 2 до 5 инфузий. Однако в некоторых случаях, при позднем поступлении в стационар, тяжелом течении болезни, сопровождающимся развитием не-отложных состояний, больные получали на курс до 9 и более введений препарата. Наибольшая продолжительность курса имела место у ребенка 5 мес с гнойным менингитом менингококковой этиологии, осложнившимся отеком - набуханием головного мозга- при позднем поступлении на стационарное лечение. За время нахождения в стационаре ИГВВ вводился ребенку 18 раз; развития каких-либо побочных проявлений терапии не отмечено.

Положительный эффект включения в комплексную терапию ИГВВ при гнойных менингитах и менингоэнцефалитах выражался в более быстрой положительной динамике, сопровождающейся сокращением лихорадочного периода и более быстрым исчезновением синдрома интоксикации. У больных, получавших иммунокорректирующую терапию в два раза реже, чем при обычном лечении, наблюдалось присоединение вторичных инфекций.

Таким образом, целесообразно включение ИГВВ в комплексную терапию гнойных менингитов и менингоэнцефалитов, особенно у детей раннего возраста.

#### Литература

1. Казанцев А.П. Гемофильная инфекция: Справочник по инфекционным болезням. СПб., 1997. С.235—239.
2. Мартин Т.Д. Вопросы применения вводимого внутривенного иммуноглобулина //Тер. архив. 1996. № 10.
3. Михеева И.Г., Верещагина Т.Г., Кузнецов В.П. и др. Показатели интерферонпродуцирующей реакции лейкоцитов при осложненном течении ОРВИ у детей первого года жизни //Современные проблемы педиатрии: Материалы 8-го съезда педиатров России. М., 1998. С.158.
4. Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей. М.: Медицина, 1990. С.610.
5. Орловская И.В., Кудашов Н.И., Файзуллин Л.З. и др. Иммунотерапия препаратами нового поколения (цитотект, пентаглобин) у новорожденных с внутриутробными вирусно-бактериальными инфекциями // Современные проблемы педиатрии: Материалы 8-го съезда педиатров России. М., 1998. С.175.
6. Покровская Н.Я., Покровский В.И. Гнойные менингиты и менингоэнцефалиты //Острые инфекции у детей. Л., 1986. С.23—59.

## **Опыт применения отечественного иммуноглобулина для внутривенного введения в лечении детей с заболеваниями крови**

*А.В. Шамардина, О.Г. Ковалева, О.И. Плаксина  
ГУ «Детская областная клиническая больница»  
(главный врач Л.А. Смирнова), г. Нижний Новгород*

Внутривенное введение иммуноглобулина используется с 1940 года для профилактики и лечения вирусных инфекций. Внутримышечное введение иммуноглобулина ограничивает дозу препарата. Применение иммуноглобулина для лечения иммунодефицитных состояний вызвало необходимость создания препарата для внутривенного введения. За рубежом на фармацевтическом рынке имеется внутривенный иммуноглобулин различных фирм: сандоглобулин, интраглобин Ф, веноглобулин-1, октагам и другие. В нашей стране препарат для внутривенного введения производится на Нижегородском государственном предприятии по производству бактериальных препаратов - фирме «ИмБио». Область применения внутривенного иммуноглобулина с момента его создания постепенно расширяется. Препарат применяется для лечения больных с первичными иммунодефицитами, иммунной тромбоцитопенической пурпурой, после трансплантации костного мозга, больным с вирусными и бактериальными инфекциями, ВИЧ-инфекцией, при сепсисе у новорожденных, антителах к фактору 8, болезни Кавасаки и других заболеваниях [5].

Настоящее исследование проводилось с целью расширения показаний к применению отечественного внутривенного иммуноглобулина в детской гематологической практике. Оценивалась эффективность препарата и определялись оптимальные дозы и программы лечения.

Препарат получали 62 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Больные были распределены на две группы. Первая группа больных (43 чел.) получала внутривенный иммуноглобулин в связи с наличием инфекционных осложнений на фоневторичных или первичных иммунодефицитных состояний. Это были больные, получавшие химиотерапию по поводу злокачественных заболеваний крови, с апластическими анемиями, синдромом Вискотта—Олдрича. Вторая группа больных (19 чел.) - дети с иммунной тромбоцитопенической пурпурой; в нее вошел также один больной, получавший иммуноглобулин в связи с наличием антител к фактору 8 [1]. Все больные получали препарат внутривенно медленно в неразведенном виде через шприцы-дозаторы, суточную дозу вводили в течение 12 часов. Доза препарата составляла от 0,24 г/кг/сутки до 1,0 г/кг/сутки, курсовая доза не превышала 2,0 г/кг/сутки. Больным, получавшим внутривенный иммуноглобулин по поводу инфекционных осложнений, назначалась разовая доза 0,24 г/кг/сутки, а для больных тромбоцитопенической пурпурой разовая доза в первом курсе лечения составляла 0,24 г/кг/сутки и 0,4 г/кг/сутки, при отсутствии эффекта и необходимости повторного курса доза увеличивалась до 1,0 г/кг/сутки. Эффективность препарата у больных первой группы оценивалась по нормализации температуры тела, у больных второй группы - по уровню тромбоцитов периферической крови, у больного с ингибитором фактора 8 - по снижению уровня ингибитора. Подсчет тромбоцитов проводился в мазках по методу Фонио. Побочные эффекты препарата контролировались как клиническими проявлениями (головная боль, тошнота, боли в животе, озноб, одышка), так и по лабораторным показателям. В сыворотке крови определяли уровень аланинаминотрансфераз (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) методом оптического теста (QF-тест, тест Варбурга) на ФП901 (М) LABSYSTEMS,

мочевину сыворотки крови - кинетически-ферментативным методом, билирубин - по модифицированному методу Ендрашика—Гроффа на ФП901 (М) LABSYSTEMS, уровень ингибитора фактора 8 - по методу Goudemand, Foucaut.

Первая группа включала 29 больных с острыми лимфобластными лейкозами в остром периоде и после достижения ремиссии на различных этапах химиотерапии по модифицированному протоколу БФМ-90 ОЛЛ, 12 больных с острыми нелимфобластными лейкозами в остром периоде и после достижения ремиссии на различных этапах химиотерапии по протоколу БФМ ОНЛ 87, одного больного с анемией Фанкони и одного больного с синдромом Вискотта—Олдрича. Им было проведено 63 курса внутривенного иммуноглобулина в виде 5% раствора. Инфекционные осложнения включали в себя сепсис, протекавший в виде септицемии у 13 больных, сепсис с септикопиемией. Локализация пиемических очагов включала в себя бактериальный кардит, абсцесс мягких тканей, флегмонозный аппендицит, язвенно-некротический колит, пневмонию, у 11 человек отмечалось сочетание кардита, пневмонии, энтероколита, стоматита. Из крови у больных высевалась следующая бактериальная флора: Ps. aeruginosa, Citrobacter, Enterobacter, Candida albicans, Streptococcus, Staphylococcus epidermidis [4].

Присоединение инфекции у больных было связано, как правило, с цитопенией и нейтропенией (лейкоциты менее  $1,0 \times 10^9$ , гранулоциты менее  $0,2 \times 10^9$ ), терапия начиналась на фоне гранулоцитопении.

Продолжительность лечения препаратом составила от 2 до 10 дней. Более 7 дней препарат получали 3 человека. Лечение иммуноглобулином начиналось после назначения антибиотиков широкого спектра при отсутствии эффекта от них в течение суток или одновременно с антибиотиками при наличии признаков бактериального шока. Лечение иммуноглобулином прекращалось после нормализации температуры.

Т а б л и ц а 1

**Результаты лечения больных 1-й группы**

Всего больных	Проведено курсов ВВИГ	Температура нормализовалась	Температура снизилась до $37-37,7^{\circ}\text{C}$	Температура снизилась до $38-38,5^{\circ}\text{C}$	Температура осталась на прежнем уровне
43	63	28	22	10	1

Вторая группа включала 18 больных с иммунной тромбоцитопенической пурпурой, острой и хронической, в возрасте от 6 месяцев до 15 лет. Больные, резистентные к лечению преднизолоном или с недостаточным ответом на лечение (частичное повышение уровня тромбоцитов, не достигшее нормы, или падение уровня тромбоцитов до  $100,0 \times 10^9$  и менее при снижении исходной дозы преднизолона до 50%), получили от 1 до 3 курсов иммуноглобулина. Суточная доза препарата составляла в первой подгруппе  $0,24 \text{ г/кг/сутки}$  в течение 5 дней (11 человек, 16 курсов), во второй подгруппе  $0,4 \text{ г/кг/сутки}$  в течение 5 дней (7 человек, 9 курсов). Хотя число больных, пролеченных по поводу тромбоцитопении, не позволяет дать достоверную статистическую обработку, тем не менее можно отметить, что нет разницы в ответе на лечение в первой и второй подгруппах. При проведении второго курса иммуноглобулина изменение дозы в случае недостаточного эффекта с  $0,24 \text{ г/кг}$  на  $0,4 \text{ г/кг}$  не изменяло результата.

Больные, не давшие ответа на лечение в первых двух подгруппах (2 чел.), составили третью подгруппу. В течение 2 дней они получали иммуноглобулин в дозе 1,0 г/кг/сутки (1 курс). В обоих случаях получено повышение уровня тромбоцитов более  $150,0 \times 10^9$  г/л.

Т а б л и ц а 2

**Результаты лечения больных 2-й группы**

Количество тромбоцитов $\times 10^9$	Более $150 \times 10^9$	$50,0 \times 10^9$ - $150,0 \times 10^9$	$20,0 \times 10^9$ - $49,99 \times 10^9$	Менее $20 \times 10^9$
Число больных	19	4	4	4

Кроме этого, одному больному с ингибиторной формой гемофилии А, поступившему в отделение в связи с отсутствием эффекта от введения криопреципитата и продолжающимся более недели кровотечением, был проведен курс иммуноглобулина для снижения уровня ингибитора. Доза иммуноглобулина в этом случае была 0,4 г/кг/сутки, курсовая - 2,0 г/кг/сутки. Уровень ингибитора до начала лечения составил 39%, после лечения - 20% , и кровотечение было остановлено.

Побочных эффектов от введения иммуноглобулина как клинически, так и по биохимическому контролю не было выявлено, и ни в одном случае лечение не было прекращено. В некоторых случаях у больных первой подгруппы лечение иммуноглобулином начиналось при значительно повышенном уровне мочевины и билирубина, но после лечения он снижался или оставался прежним, но не было ни одного случая повышения исходных показателей (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

**Биохимические показатели крови после курсов иммуноглобулина**

АЛТ, мккат/л	АСТ, мккат/л	Мочевина, ммоль/л	Билирубин, мкмоль/л
$1,58 \pm 0,17$	$1,89 \pm 0,12$	$21,6 \pm 2,6$	$22,9 \pm 3,12$

Применение отечественного ИГВВ способствовало улучшению состояния больных с бактериальной инфекцией при лечении антибиотиками. Таким образом, отпадает необходимость в использовании антибиотиков следующего поколения, а это, в свою очередь, позволяет избежать формирования новых устойчивых штаммов в стационаре. Ускорение процессов восстановления больного и нормализации анализов крови дает возможность уменьшить перерывы в проведении химиотерапии у больных, получавших ее. У больных иммунной тромбоцитопенической пурпурой использование ИГВВ позволило добиться эффекта в лечении там, где не удавалось получить его назначением преднизолона [2, 3], избежать длительного применения больших доз преднизолона и, соответственно, его побочных эффектов, что особенно важно в детском возрасте. Следует сказать, что требует дополнительного исследования вопрос о наиболее рациональной эффективной дозе препарата, особенно учитывая данные первой и второй подгрупп при лечении тромбоцитопенической пурпуры. Возможно, более эффективным и экономически выгодным было бы применение препарата для предупреждения инфекции, а не для ее лечения. Применение ИГВВ без дополнительного разведения позволило уложиться в требуемые объемы инфузионной терапии у больных, которым проводилось парентеральное питание или которые имели проблемы в связи с

сердечной недостаточностью. Надо отметить и более низкую стоимость отечественного препарата по сравнению с препаратами зарубежных фирм.

#### Литература

1. *Blanchette v.S., Kirby M.A., Turner C.* Role of intravenous Immunoglobulin G in Autoimmune Hematologic Disorders // Sem. In Hem. 1992. Vol.29. №3. Suppl. 2 (July). P.72—82.
2. *George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E. et al.* Idiopathic Trombocytopenic Purpura // A Practice Guideline Developed by Explicate Methods for American Society of Hematology. 1996. Blood. Vol.88. №1 (July). P.3—40.
3. *Nydegger U.E.* Intravenous Immunoglobulin in combination with other prophylactic and therapeutic measures // Transfusion.1992. Vol.32. №1. P.72—81.
4. *Pajkrt D., Van Deventer S.J.H.* Immunomodulation of Septic Shock // Antiinf. Drugs and Chemotherapy. 1995. P.125—128.
5. *Sacher R.A.* Intravenous Gammaglobulin Therapy: Current Role in Bone Marrow Transplant, Malignancy, and Immune Hematologic Disorders // Sem. In Hem. 1992. Vol.29. №3. Suppl. 2 (July). P.1—5.

### **Клиническая эффективность иммуноглобулина для внутривенного введения в комплексной терапии острого лейкоза у детей**

*С.Л.Шарыгин, О.М.Целоусова, А.В.Лазыкина,  
Э.Е.Сухорукова, Н.А.Федоровская, Т.И.Рябова  
Кировский НИИ гематологии и переливания крови*

Современные средства лечения острого лейкоза (ОЛ) обладают общим цитостатическим действием и способствуют не только уничтожению популяции опухолевых клеток, но и поражению нормальных пролиферирующих клеток, оказывая тотальное иммунодепрессивное влияние на организм больного. У пациентов развивается состояние миелотоксического агранулоцитоза, опасного разнообразными инфекционными осложнениями, возникающими как следствие нарушения иммунобиологической защиты на фоне недостаточности кроветворения. На сегодняшний день основным средством профилактики и лечения инфекционных осложнений является антибактериальная терапия, однако в ряде случаев она не позволяет достичь желаемого результата. У больных ОЛ в периоде агранулоцитоза отмечается развитие септического состояния без локализованных очагов инфекции. От сепсиса погибает 10—20% пациентов. Высокая частота инфекций, увеличивающих перерывы в приеме цитостатиков, побуждает к поиску новых средств и изменению тактики ведения таких пациентов. В этих целях давно изучаются возможности иммунопрофилактики и иммунотерапии, в частности применение препаратов иммуноглобулина [6]. Убедительно показано, что профилактическое введение иммуноглобулинов на фоне проведения стандартной антибиотикотерапии достоверно снижает частоту инфекций у пациентов групп риска [1,3]. Имеются сообщения о применении иммуноглобулина больным ОЛ [5].

В представленной работе дается оценка эффективности применения иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения (ИГВВ) в комплексной терапии детей с ОЛ в периоде агранулоцитоза.

В детском отделении гематологической клиники КНИИГиПК ИГВВ применили 16 больным (1-я группа). Результаты сравнивали с данными анализа историй болезни 25 пациентов, которых лечили в 1991—1995 гг. без применения ИГВВ (2-я группа).

Средний возраст больных 1-й группы составил 7 лет (от 4 до 16 лет). Десять детей были с острым лимфобластным вариантом лейкоза (5 детей получали лечение по протоколу BFM-ALL-90 для высокого индекса риска, остальные - BFM-ALL-90 для среднего индекса риска), и 6 детей с острым миелобластным лейкозом (одна девочка с М3 вариантом, остальные с М2) находились на протоколе BFM-AML-87.



Во 2-ю группу вошли пациенты от 1 года до 16 лет, средний возраст составил 8 лет. 20 детей с острым лимфобластным лейкозом получали лечение по протоколу BFM-ALL-90, 5 детей с миелобластным лейкозом - по протоколу BFM-AML-83.

В период миелотоксического агранулоцитоза абсолютное содержание гранулоцитов в периферической крови пациентов обеих групп составляло менее 500 в 1 мкл. Все дети получали в возрастных дозировках антибактериальные средства, по возможности с учетом чувствительности возбудителя, и противогрибковые препараты для внутреннего применения. У всех детей отмечалась лихорадка выше 38,0С.

Состояние пациентов оценивали по результатам общего анализа периферической крови с определением абсолютного содержания гранулоцитов, трехкратного бактериологического посева крови и мочи с постановкой реакции чувствительности к антибиотикам, рентгенографии органов грудной клетки (по показаниям). Подсчитывали также количество Т- и В-лимфоцитов в периферической крови, определяли уровень сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, концентрацию сывороточных ?-лизинов и лизоцима, фагоцитарную активность нейтрофилов, титр комплемента, проводили НСТ-тест.

Пациентам 1-й группы на фоне лихорадочного состояния назначали ИГВВ, приготовленный в Кировском НИИ гематологии и переливания крови. Непосредственно перед введением препарат разводили ампулированным 0,9% раствором хлорида натрия или 5% раствором глюкозы из расчета 1:4 (1 часть препарата на 4 части разводящего раствора). Разовая доза иммуноглобулина составляла 100 мг/кг м.т. ИГВВ вводили ежедневно 1 раз в день, продолжительность курса составляла от 3 до 7 дней. Скорость введения не превышала 8—10 капель в минуту. Отмена препарата производилась по достижении клинического эффекта.

В 1-й группе у 2 пациентов из 16 до применения ИГВВ были выявлены очаги инфекции: двусторонняя субтотальная мелкоочаговая пневмония, подтвержденная рентгенограммой органов грудной клетки, и язвенно-некротический стоматит. У 14 детей очагов инфекции не обнаружено. Бактериологические посевы позволили выявить у больной с пневмонией микрококк, чувствительный к гентамицину, у 15 детей все посеы были отрицательными. На фоне терапии ИГВВ развития инфекционных осложнений не происходило, общее состояние всех детей улучшилось, температура тела нормализовалась. Симптомы пневмонии у больной купировались на 7-й день, с полной регрессией по рентгенографии на 10-й день. У больного со стоматитом отмечена эпителизация язв на слизистых полости рта. Побочных реакций на введение ИГВВ ни у одного пациента не выявлено.

Во 2-й группе за период наблюдения отмечено развитие инфекционных осложнений у 24 из 25 детей. У 4 пациентов на высоте температурной реакции были положительные посеы крови: в 3 случаях выделен золотистый стафилококк, в одном - синегнойная палочка. У 23 детей агранулоцитоз сопровождался мукозидом слизистых полости рта различной степени выраженности, у 8 из них были выделены грибы рода *Candida*. У 9 больных была выявлена рентгенологически подтвержденная пневмония. У одного больного отмечен односторонний отит с определением протоя из отделяемого уха. Диагностировано обострение хронического пиелонефрита (1), отмечалась энтеропатия, вызванная кишечной палочкой (1). Один ребенок был прооперирован по поводу острого аппендицита в период агранулоцитоза. У одного больного развился парапроктит, который не удалось купировать, что привело к летальному исходу.

Таким образом, между двумя группами пациентов отмечены различия в частоте и тяжести инфекционных осложнений в период агранулоцитоза (табл.). В 1-й группе инфекционные осложнения имели место лишь у 2 детей (12,5%); на фоне применения ИГВВ наблюдались быстрое купирование инфекционных проявлений,

нормализация температуры тела, что позволило сократить объемы антибактериальной терапии. Во 2-й группе пациентов агранулоцитоз, как правило, сопровождался развитием инфекционных осложнений, один ребенок умер.

### Структура инфекционных осложнений у детей с ОЛ в период агранулоцитоза

Осложнение	Количество пациентов с развившимися осложнениями			
	1-я группа (n=16)		2-я группа (n=25)	
	Абсолют.	Относит.,%	Абсолют.	Относит.,%
Пневмония	1	6,26	9	36
Стоматит	1	6,25	23	92
Отит			1	4
Энтеропатия			1	4
Парапроктит			1	4

С применением игвв в комплексной терапии детей с ОЛ длительность агранулоцитоза имела тенденцию к сокращению. Так, у пациентов 2-й группы длительность агранулоцитоза составила от 9 до 29 дней, а у пациентов, получавших ИГВВ, - от 8 до 16 дней. Однако статистически достоверных различий в нашем исследовании не выявлено.

Результаты общего анализа периферической крови и иммунологического обследования пациентов были характерными для течения ОЛ в период миелотоксического агранулоцитоза и практически не отличались у пациентов обеих групп. Достоверные различия обнаружены только в содержании сывороточного IgG у больных 1-й группы: в результате применения ИГВВ уровень IgG увеличивался в среднем в 1,1 раза, нарастая в течение недели после окончания инфузий. В результате к концу срока наблюдения содержание IgG возрастало в среднем в 1,4 раза. Полученные показатели согласуются с данными других исследователей [2, 4]. Повышение и стабилизация уровня сывороточного IgG уменьшает необходимость назначения антибиотиков и, возможно, лежит в основе механизма купирования инфекционного процесса.

Таким образом, применение ИГВВ в комплексной терапии ОЛ у детей в период миелотоксического агранулоцитоза сокращает частоту и тяжесть инфекционных осложнений, что способствует четкому проведению химиотерапии по протоколам, уменьшению применения дорогостоящих антибиотиков, а также противогрибковых и противовирусных средств.

#### Литература

1. Borte M., Miler I., Braun W. Neonatale sepsis: Grundlagen und Moglichkeiten einer Immuntherapie und Immunprophylaxe. II. Immun-therapie // Padiat.und Grenzgeb. 1990. Vol.29. № 5. P.363—371.
2. Brenner B. Clinical experience with Octagam - a solvent detergent virus inactivated iv gammaglobulin // Vox Sang. 1994. Vol. 67. Suppl. 2. P. 162.
3. Cometta A., Baumgartner J.D., Glauser M.P. Polyclonal intravenous immune globulin for prevention and treatment of infections in critically ill patients // Clin.Exp.Immunol. 1994. Jul; 97 Suppl. 1. P.69—72.
4. Jurlander J., Geisler C.H., Hansen M.M. Treatment of hypogam-maglobulinaemia in chronic lymphocytic leukaemia by low-dose intravenous gammaglobulin // Eur.J.Haematol.1994. Vol. 53. №2. P. 114—118.
5. Nydegger U.E. Alte und neue Aspekte der intravenosen Immunglobulintherapie // Schweiz-Med-Wochenschr.1994. Vol. 124. № 1—2. P.5—25.
6. Spapen H.D., Diltoer M., Huyghens L. Passive immunotherapy of gram-negative bacteremia, sepsis and septic shock // Acta. Clin. Belg. 1993. Vol. 48. № 1. P.20—29.

# Иммуноглобулинотерапия у беременных с герпесвирусной инфекцией

*В.Н. Серов, Б.Л. Гуртовой, В.Л. Тютюнник, З.С. Зайдиева  
Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН,  
г. Москва*

Основными задачами современного акушерства являются создание оптимальных условий для осуществления женщиной функции материнства, сохранение ее здоровья и обеспечение рождения здорового потомства. Акушеры-гинекологи и неонатологи осознают приоритетность и значимость проблем, связанных с вирусной инфекцией. Среди них особое место принадлежит герпетической, как одной из наиболее часто встречающихся и имеющей тенденцию к росту. Более 20 миллионов человек в мире являются носителями вируса простого герпеса [4]. Несмотря на большое количество работ как в нашей стране, так и за рубежом, многие вопросы этой проблемы требуют дальнейших исследований [2,3,8].

По данным различных авторов, частота генитального герпеса у беременных колеблется от 7 до 66% [3,4,6,7]. Герпес-вирусная инфекция имеет большое значение в развитии акушерской патологии (нарушение эмбриогенеза, спонтанные аборт, преждевременные роды, врожденная патология новорожденных и др.).

Возбудителем герпетических заболеваний половых органов является вирус простого герпеса первого и второго типа. Генитальный герпес относится к пожизненно персистирующим инфекциям, и существует несколько видов клинических проявлений его. По особенностям клинической картины выделяют типичное, атипичное и бессимптомное течение. Атипичная и бессимптомная формы являются наиболее опасными, так как происходит активное выделение вируса без ярких клинических проявлений, побуждающих обращаться к врачу. По данным литературы, при рождении детей с герпес-вирусной инфекцией в 60—80% случаев у их матерей выявлялась атипичная или бессимптомная форма инфекции [4,8].

Разработка принципов отбора пациенток, нуждающихся в углубленном обследовании с целью верификации диагноза генитального герпеса, повышает процент обнаружения больных с атипичными и бессимптомными формами инфекции.

Рецидивы заболевания наступают в результате периодически возникающего иммунодефицита у практически здоровых людей под влиянием провоцирующих факторов. Иммунная перестройка организма женщины в период беременности обуславливает возникновение рецидивов заболевания, а также в ряде случаев создает предпосылки для генерализации процесса и попадания возбудителя в послед [4,7].

Наличие генитальной герпетической инфекции приводит к выраженным изменениям в последе, особенно при ассоциации с другими вирусами или бактериальной флорой, что, в свою очередь, способствует развитию инфекционных заболеваний у новорожденных [1,8]. Женщины с герпетической инфекцией относятся к группе высокого риска по развитию осложнений течения беременности и плацентарной недостаточности. Обнаружение задержки развития или внутриутробного страдания плода в связи с недостаточностью фетоплацентарной системы в ряде случаев позволяет провести корригирующую терапию, а у некоторых женщин и досрочное родоразрешение, чтобы получить жизнеспособного новорожденного.

Способы лечения герпес-вирусной инфекции у беременных ограничены. Специфические препараты типа ацикловира применяются в основном местно для снижения тяжести локальных симптомов. Вопрос о возможности системного

применения таких препаратов дискутируется из-за отсутствия четких данных об их влиянии на плод [6,7,8]. Имеются лишь единичные сообщения о применении ацикловира в поздние сроки беременности, что приводило к снижению неонатального герпеса и в ряде случаев позволяло отказаться от родоразрешения путем операции кесарева сечения [5].

При решении вопроса о назначении химиотерапии (ацикловир и его аналоги) в периоды беременности и лактации следует оценивать соотношение предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода и новорожденного. В связи с этим при герпес-вирусной инфекции у беременных широко используется пассивная иммунизация [2,4,7]. Однако результаты терапии иммуноглобулином в литературе разноречивы.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности иммуноглобулинотерапии у беременных с герпес-вирусной инфекцией.

Под нашим наблюдением находились 104 пациентки, страдающие хронической рецидивирующей герпетической инфекцией и имевшие обострение заболевания или активное выделение вируса без клинических проявлений во время беременности.

Проводилось клиничко-лабораторное обследование, оценка фетоплацентарного комплекса, морфологическое исследование последа с применением иммуногистохимического метода для определения антигенов вируса. Выявление вируса простого герпеса в слизи цервикального канала проводили наиболее информативными методами экспресс-диагностики: флюоресцирующих антител, иммунофлюоресцентного анализа, дот-гибридизации. Состояние иммунной системы оценивали по концентрации иммуноглобулинов трех основных классов А, М, G и содержанию различных популяций лимфоцитов.

Подавляющее большинство женщин ранее наблюдалось и лечилось по поводу различных гинекологических заболеваний, среди которых преобладали кольпиты (69,2%), псевдоэрозии шейки матки (49%), хронические сальпингоофориты (51%), хронический эндометрит (19,2%), частота бесплодия составила 18,3%, привычное невынашивание беременности встречалось в 33,6% случаев.

Течение данной беременности и родов характеризовалось возникновением раннего токсикоза (42,3%), гестоза (30,8%), угрозы прерывания в I (27,9%) и II (15,4%) триместрах гестации, задержкой внутриутробного развития плода (13,8%), угрозы преждевременных родов (25,0%), несвоевременным излитием околоплодных вод (16,3%).

При ультразвуковом исследовании отмечалась высокая частота мало- (14,4%) и многоводия (13,5%), кальциноза (40,4%) и кист плаценты (3,8%).

Доплерометрическое исследование позволило в 17,5% случаев выявить нарушения со стороны фето- и маточно-плацентарного кровотока и своевременно провести корректирующую терапию. Признаки внутриутробного страдания плода по данным антенатальной кардиотокографии выявлены в 21,6% случаев.

При субпопуляционном анализе лимфоцитов периферической крови у женщин до лечения выявлены статистически достоверные различия в относительном и абсолютном содержании Т-хелперов (CD4+) и В-клеток (CD19+) по сравнению с их содержанием у здоровых женщин. По содержанию основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови достоверных различий в их концентрации по сравнению с лабораторными стандартами не выявлено. Для беременных с герпес-вирусной инфекцией характерно снижение абсолютного содержания Т-лимфоцитов (CD3+), по-видимому, за счет значительного снижения Т-хелперов (CD4+) и увеличения содержания В-лимфоцитов.

С целью профилактики возникновения рецидивов заболевания и развития внутриутробной инфекции применяли иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения (Нижегородское государственное предприятие по производству бактериальных препаратов - фирма "ИмБио", Россия). Препарат представляет собой раствор иммунологически активной белковой фракции плазмы или сыворотки крови человека, содержащий преимущественно иммуноглобулины класса G (IgG). Одна доза (25 мл) содержит 1,25 г IgG, 0,25 г глюкозы, 0,125 г гликокола, растворитель - 0,9% натрия хлорид. Действующее начало - антитела против вирусов и бактерий - возбудителей инфекционных заболеваний. Препарат содержит широкий спектр антител, присутствующих в крови доноров, поскольку каждая партия готовится из плазмы, полученной не менее чем от 2000 доноров, и соответствует препаратам ряда европейских фирм, полученным с применением ферментативного гидролиза.

Лечение проводилось по схеме, разработанной в отделении ведения беременных с высоким инфекционным риском Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН и основанной на внутривенном введении человеческого иммуноглобулина по 25 мл (1,25 г) через день 3 раза в I, II триместрах беременности и за 10—14 дней до предполагаемого срока родов.

Количество проведенных курсов лечения зависело от того, в каком сроке беременности возник рецидив заболевания или начато наблюдение за беременной. Поэтому из 104 пациенток 82 в течение беременности получали иммуноглобулинотерапию (из них 37 проведено 3 курса, 26 - 2 курса, 19 - 1 курс), а 22 пациенткам лечение не проводилось, так как они поступали в Центр на родоразрешение.

После иммуноотерапии у большинства больных улучшилось общее состояние, исчезла угроза прерывания беременности, нормализовались показатели иммунного статуса (отмечалась четкая тенденция к увеличению Т-лимфоцитов (СД3+) за счет увеличения содержания Т-хелперов (СД4+).

#### **Субпопуляционный анализ лимфоцитов периферической крови у беременных с герпес-вирусной инфекцией до и после курса иммуноглобулинотерапии**

Показатель	До лечения, %	После лечения, %
СД3+	52,4±11,3	67,3±10,0
СД4+	34,5±11,1	47,1±9,7
СД19+	9,4±3,4	9,1±3,6

Кроме того, своевременно проведенная иммуноглобулинотерапия способствовала более полной реализации компенсаторно-приспособительных возможностей последа, что обусловлено частичной нейтрализацией цитопатогенного действия вирусов. Причем это касается не только вируса простого герпеса, но и ассоциирующихся с ним вирусов и бактерий. Известно, что иммуноглобулин способен вызывать агглютинацию и преципитацию бактериальных возбудителей, нейтрализацию их токсинов, усиливать фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов. Развернутые пролиферативные изменения в синцитиотрофобласте и сосудистом русле ворсин в центральной, парацентральной и периферической частях плаценты сочетаются с увеличением количества терминальных ворсин, содержащих по 5—6 синцитиокапиллярных мембран. Это увеличивает общую поверхность диффузии и способствует усилению трансплацентарного обмена веществ. На этом фоне отмечается рождение детей с

массой тела свыше 3000 г, в удовлетворительном состоянии и с нормальным развитием в период новорожденности. Отсутствие иммуноглобулинотерапии обуславливает наличие более развернутой картины поражения последа, что оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности, состояние плода и заболеваемость новорожденного. Кроме того, проведение комплексной поэтапной реабилитации, по данным наших наблюдений, привело к значительному снижению неонатального герпеса.

Таким образом, иммуноглобулинотерапия является высокоэффективным методом профилактики и необходимой составляющей в комплексе лечения, она позволяет снизить осложнения гестационного периода и улучшить прогноз для плода и новорожденного у беременных с герпес-вирусной инфекцией.

#### Литература

1. Гуртовой Б.Л., Данченко О.В., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л. Применение иммуноглобулина для профилактики внутриутробной инфекции у беременных с генитальным герпесом //IV Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тез. докл. М., 1997. С.217.
2. Данченко О.В., Зайдиева З.С., Тютюнник В.Л., Цахилова С.Г. Тактика ведения беременности при генитальном герпесе // III научно-практическая конференция "Патология беременности и родов": Тез. докл. Саратов, 1997. С.42—43.
3. Кицак В.Я., Назарова Р.О., Гайыпова Т.Г., Радзинский В.Е. Роль герпес-вирусов в патологии беременных и плода // Здравоохранение Туркменистана. 1992. №6. С.30—35.
4. Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И. Иммуитет и генитальный герпес. Н.Новгород: Изд-во НГМА, 1997. 224 с.
5. Brown A.Z., Baker A.D. Acyclovir therapy during pregnancy // J. Obstet. Gynecol Neonatal. Nurs. 1989. P.526—531.
6. Mindel A. HSV in pregnancy and neonates // World STD / AIDS Congress. Singapore, 1995. P.24.
7. Prober C.G., Corey L., Brown Z.A. et al. Management of recurrent genital herpes virus infections. The management of pregnancies complicated by genital infections with herpes simplex virus // Clin. Infect. Dis. 1992. Vol.15. №6. P. 1031—1038.
8. Whitely R.J. Neonatal herpes simplex virus infections: pathogenesis and therapy // Pathol. Biol. Paris. 1992. Vol.40. №7. P. 729—734.

## **Применение иммуноглобулина для внутривенного введения у тяжелообожженных детей**

*Е.С.Верещагина, М.Ю.Лебедев, С.Б.Кораблев,  
Г.Г.Храпункова, Л.А.Калентьева  
Нижегородский НИИ травматологии и ортопедии*

Течение ожоговой болезни у детей характеризуется целым рядом особенностей по сравнению со взрослыми, что связано с относительной функциональной незрелостью всех органов и систем, наиболее выраженной у детей до трех лет. Это определяет высокую чувствительность детского организма к термической травме, развитие явлений ожогового шока при меньшей площади поражения, чем у взрослых, более тяжелое течение первых периодов ожоговой болезни.

При термической травме у детей отмечаются значительные нарушения со стороны иммунной системы. Данные литературы [1,2,3] и наши собственные исследования свидетельствуют о том, что уже в ранние периоды ожоговой болезни - в период шока и токсемии - у тяжелообожженных детей развивается выраженная иммуносупрессия, а при тяжелом ожоговом шоке возможен паралич иммунной системы.

Выраженность иммунной депрессии определяется тяжестью травмы и является прогностически неблагоприятным признаком развития инфекционных осложнений. У тяжелообожженных детей иммунная недостаточность в первые дни после травмы характеризуется резким нарушением гуморального иммунного ответа, снижением количества иммуноглобулинов в крови, подавлением клеточного звена иммунитета.

На этом фоне наиболее часто возникают гнойно-воспалительные осложнения термической травмы - сепсис и пневмония, которые наблюдаются у 29—56% тяжелообожженных детей.

С целью коррекции иммунной недостаточности у тяжелообожженных детей, для профилактики и лечения гнойно-септических осложнений в комплексном лечении ожоговой болезни наряду с трансфузионно-инфузионной терапией, антибактериальной и гормонотерапией применялись иммунокорректирующие препараты.

Наши исследования позволили обосновать показания к использованию средств активной и пассивной иммунизации, а также иммуномодулирующих препаратов. Активная иммунизация против патогенной гноеродной инфекции в течение первых 5—7 суток после травмы малоэффективна из-за подавления собственного ответа и длительности сроков, необходимых для создания напряженного иммунитета.

В связи с этим для профилактики гнойно-воспалительных осложнений у тяжелообожженных детей в ранние сроки после травмы патогенетически обоснованным является назначение препаратов пассивной иммунизации.

Нами проведены исследования у 59 детей в возрасте от 1 года до 14 лет с ожогами площадью от 10 до 70% поверхности тела.

В качестве тестов иммунологического обследования использовалась стандартная методика определения различных классов иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов.

В результате исследований установлено, что в ближайшие сутки после травмы происходит снижение в крови всех трех классов иммуноглобулинов, при этом в большей степени снижен IgG (табл.1).

Т а б л и ц а 1

**Содержание иммуноглобулинов G, M и A  
у детей старшей возрастной группы на момент поступления (г/л)**

Иммуноглобулины	Норма	Термическая травма
G	12,2±0,28	10,07±0,92
M	1,04±0,46	0,89±0,75
A	1,46±0,38	1,24±0,86

Следует отметить, что у детей до 3 лет в связи с незрелостью иммунной системы содержание иммуноглобулинов в крови до травмы значительно ниже, чем у детей старшей возрастной группы, что приводит к более тяжелому течению ожоговой болезни в младшем возрасте при одинаковой площади термического поражения (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

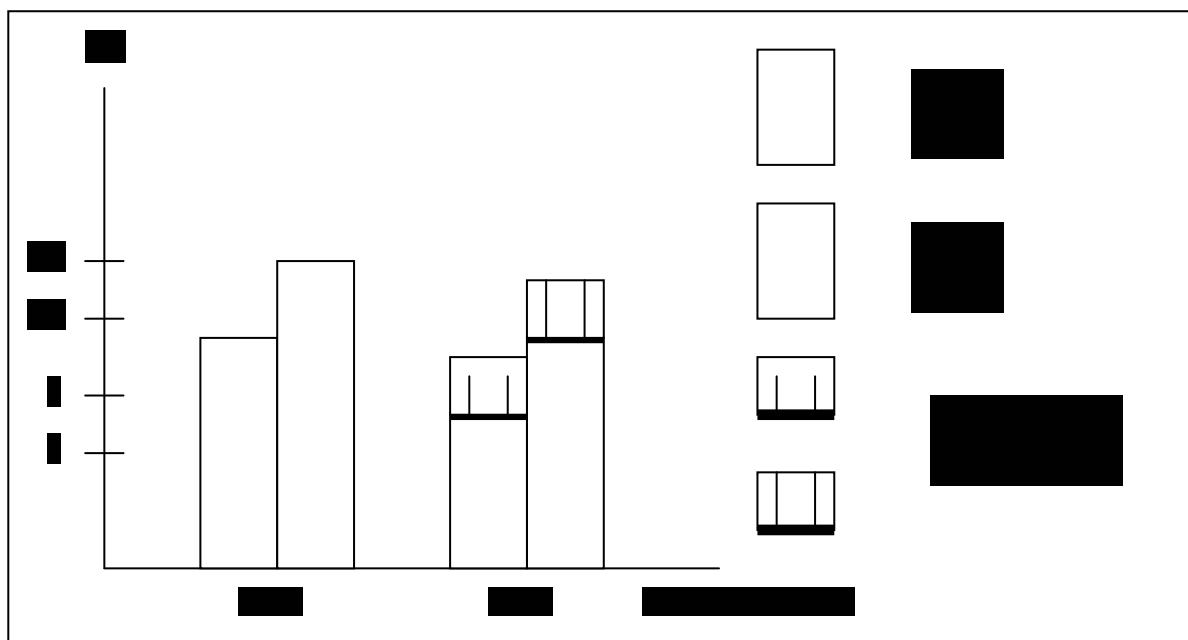
**Содержание иммуноглобулинов G, M и A  
у детей младшей возрастной группы на момент поступления (г/л)**

Иммуноглобулины	Норма	Термическая травма
G	9,45±0,27	6,58±0,84
M	0,88±0,36	0,76±0,62
A	0,67±0,19	0,49±0,09

У 38 детей с площадью ожогов от 10% до 70% поверхности тела мы применяли иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения (ИГВВ) Нижегородского предприятия по производству бактериальных препаратов - фирмы "ИмБио". Препарат назначался внутривенно капельно в ранние сроки после термической травмы (начиная со 2—3-х суток после ожога, первые 3—4 дня ежедневно, затем через день). На курс лечения использовалось от 5 до 10 вливаний.

Детям до 3 лет иммуноглобулин вводился в дозе 25 мл, детям старше 3 лет - от 25 мл до 50 мл в день. Инъекции проводились медленно: у детей младшей возрастной группы до 15 капель в минуту на фоне гормональной терапии с целью профилактики аллергических реакций, которые мы отмечали в 3% случаев.

Включение в схему интенсивной терапии ИГВВ позволило повысить уровень иммуноглобулинов в крови обожженных детей. В первую очередь это касалось IgG, который достоверно повышался у детей младше 3 лет на  $2,2 \pm 0,64$  г/л, у детей старше 3 лет - на  $1,8 \pm 0,37$  г/л. На рисунке представлена динамика содержания IgG у больных с тяжелой термической травмой, леченных по традиционной схеме и с включением ИГВВ. Содержание IgM повышалось медленнее и в меньшей степени по сравнению с IgG.



**Динамика содержания IgG у детей с термической травмой**

На фоне нормализации показателей иммунитета у обожженных детей наступало улучшение общего состояния организма, снижение температурной реакции. Уменьшались явления интоксикации, улучшалось течение раневого процесса: сокращались воспалительные явления в ранах, влажные струпы становились сухими, что позволяло своевременно подготовить пациентов к операции свободной пересадки кожи.

Применяемая нами схема комплексной профилактики гнойно-септических осложнений у тяжелообожженных детей с включением ИГВВ позволила снизить частоту развития раннего сепсиса и пневмонии соответственно в 1,8 и 1,4 раза.

#### Литература

1. Манжаров Н.В., Журавлев В.А., Шардаков В.И., Новосадов В.М. Иммуный статус и ультраструктура лимфоцитов при ожоговой болезни // Актуальные вопросы комбустиологии, реаниматологии и экстремальной медицины: Тез. докл. Саранск, 1996. С.33—37.



2. Bang R.L., Gans R.K., Sanual S.C. Burn septicaemia: An analysis of 79 patients // Burns. 1998. Vol. 24. №4. P. 354—361.

3. Sparkes B.G. Immunological responses to thermal injury //

Burns. 1997. Vol.23. №2. P. 106—113.

## **Влияние препаратов пассивной иммунизации на некоторые показатели гуморального иммунитета у тяжелообожженных и травматологических больных с гнойными осложнениями**

*М.Ю.Лебедев, В.А.Самойлов, С.Б.Кораблев,  
С.Е.Шафит, В.А.Сащенко  
Нижегородский НИИ травматологии и ортопедии*

Многолетний опыт лечения в Нижегородском НИИ травматологии и ортопедии больных с термической травмой и с острыми гнойными осложнениями после механических повреждений свидетельствует о том, что изменения иммунореактивности этой категории больных связаны с развитием посттравматической иммуносупрессии.

Наиболее частыми осложнениями термической травмы являются пневмония, сепсис, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, анемия, пролежни, психозы. Гнойно-септические осложнения занимают среди них первое место (как у взрослых, так и у детей) и наблюдаются у 30—50% обожженных.

Тяжесть течения посттравматического инфекционного и раневого процессов во многом определяется состоянием иммунной реактивности организма. Как показали наши исследования, общим нарушением системы иммунитета является изменение ее способности к ответу на антигены уже в ранний пост-травматический период.

Выраженность иммунной депрессии в период шока определяется тяжестью травмы и является прогностически неблагоприятным признаком развития инфекционных осложнений. Иммунная недостаточность в первые дни после травмы характеризуется резким снижением концентрации иммуноглобулинов, нарушением гуморального иммунного ответа на Т-зависимые и Т-независимые антигены, подавлением клеточного ответа, развитием деструкции в центральных и периферических органах иммуногенеза и пр.

В условиях стойкой иммунодепрессии и нарастающей интоксикации применяют целый ряд препаратов, способных связывать токсины, улучшать микроциркуляцию, повышать диурез и т. д. Учитывая, что антибиотикотерапия в еще большей степени подавляет иммунитет, в комплекс лечебных средств включают иммунокорректирующие препараты. Дифференцированный подход к выбору иммунных средств определяется не только остротой патологического процесса и фазностью его развития, но и, в первую очередь, состоянием иммунной системы.

Клинический опыт позволил обосновать показания к использованию средств активной и пассивной иммунизации, а также иммуномодулирующих препаратов. Активная иммунизация против условно-патогенной гноеродной инфекции в начальные периоды травматической болезни малоэффективна из-за подавления собственного ответа и длительности сроков, необходимых для создания напряженного иммунитета. В связи с этим для профилактики гнойно-воспалительных осложнений производят назначение иммунозамещающих средств. В этом случае рекомендуется вводить иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения (ИГВВ) в дозе от 25 до 100 мл внутривенно капельно, первые 3—4 дня ежедневно, а затем через день. На курс профилактики или лечения используется 6—10 вливаний.

Учитывая, что основным возбудителем развития у больных с ожогами гнойно-септических процессов до сего времени остается стафилококк,

антистафилококковый иммуноглобулин вводят в сочетании с гипериммунной антистафилококковой плазмой по разработанной в институте методике.

Нами проведены исследования у 33 больных с ожогами площадью от 18% до 68% поверхности тела (у 17 пациентов применялся ИГВВ) и у 40 больных с посттравматическим остеомиелитом длинных трубчатых костей (25 пациентам включался в схему лечения ИГВВ). Возраст пациентов - от 16 до 58 лет. В качестве тестов иммунологического обследования использовали стандартную методику определения различных классов иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов. В результате исследования установлено, что в ближайшие сутки после травмы и на момент обострения остеомиелитического процесса происходит снижение в крови всех трех классов иммуноглобулинов. В большей степени снижается IgG ( $8,7 \pm 0,87$  г/л - при тяжелых ожогах и  $10,06 \pm 0,72$  г/л - при посттравматическом остеомиелите).

Т а б л и ц а 1

**Содержание иммуноглобулинов G, M и A на момент поступления (г/л)**

	термическая травма	посттравматический остеомиелит
ИГ G ( $11,99 \pm 0,18$ )	$8,7 \pm 0,87$	$10,06 \pm 0,72$
ИГ M ( $1,67 \pm 0,06$ )	$1,0 \pm 0,14$	$1,2 \pm 0,12$
ИГ A ( $2,28 \pm 0,04$ )	$1,3 \pm 0,16$	$1,3 \pm 0,2$

Включение в схему интенсивной терапии препаратов для пассивной иммунизации, в частности ИГВВ производства Нижегородского государственного предприятия по производству бактериальных препаратов, в дозе 25—50 мл, а иногда, в зависимости от тяжести травмы, 75—100 мл ежедневно, в течение 4—5 дней, позволило повысить уровень иммуноглобулинов.

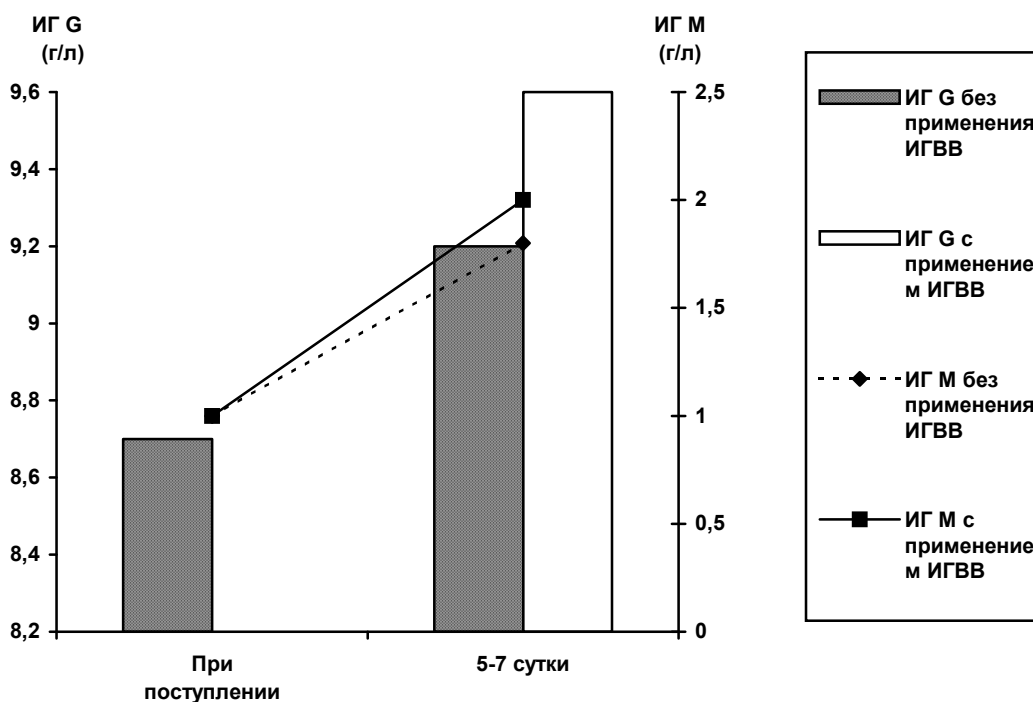


Рис. 1. Динамика содержания иммуноглобулинов M и G у больных с термической травмой

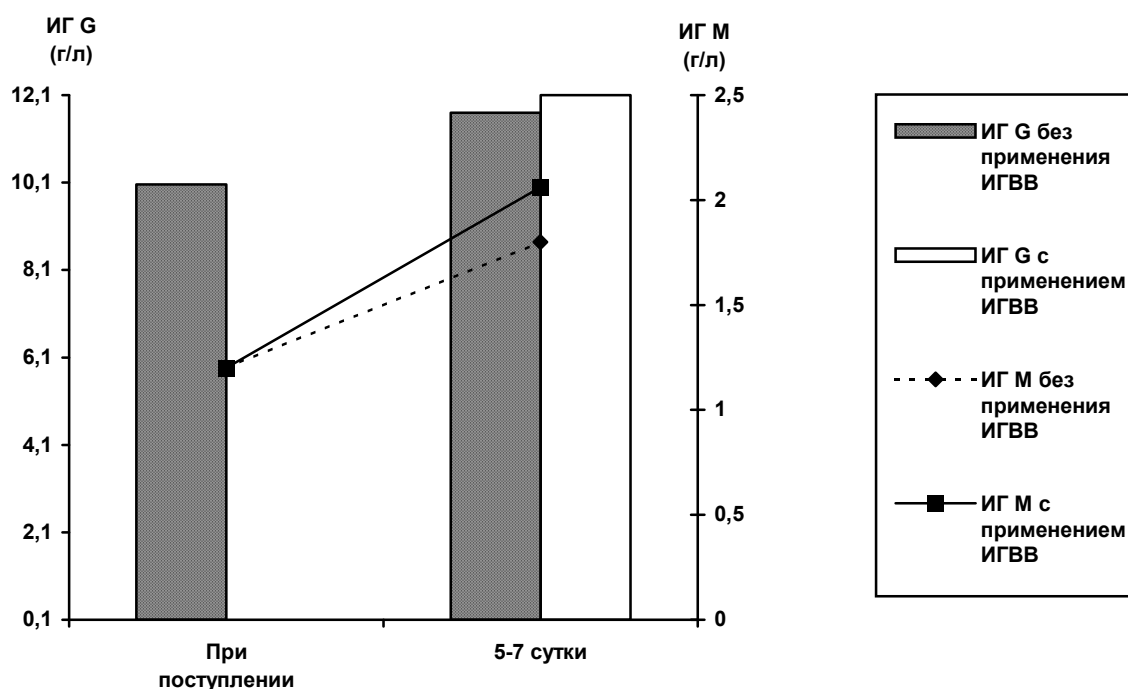


Рис. 2. Динамика содержания иммуноглобулинов М и G у больных с посттравматическим остеомиелитом

В первую очередь это касалось IgM, который достоверно повышался на 9,6%. На рисунках 1, 2 представлена динамика содержания иммуноглобулинов М и G у больных с термической травмой и посттравматическим остеомиелитом, которых лечили по традиционной схеме и с включением ИГВВ.

Таким образом, следует отметить, что больным с глубокими ожогами более 20% поверхности тела увеличивают число внутривенных вливаний иммуноглобулина до 15—20. В этой ситуации на фоне нормализации показателей иммунитета наступает улучшение общего состояния организма, резко уменьшаются явления интоксикации, стихают воспалительные явления, происходит освобождение организма от возбудителя инфекции.

Такое лечение позволяло снизить почти в 2 раза частоту развития у тяжелообожженных раннего сепсиса и пневмоний (табл. 2).

Т а б л и ц а 2  
Количество случаев развития сепсиса и пневмоний у пациентов с термической травмой

	Всего пациентов	Сепсис и пневмония	Из них ранний сепсис (первые 5 суток)
Без ИГВВ	16	11	8
С ИГВВ	17	6	4

У больных с посттравматическими остеомиелитами применение средств пассивной иммунизации препятствовало переходу процесса в хронический.

# Клинический опыт применения иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения у онкогематологических больных

*Г.Г. Расторгуев, Н.М. Евдокимова, С.А. Пугина,  
О.С. Самойлова, И.В. Сорокина  
Нижегородская государственная медицинская академия,  
Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко*

Лечение онкогематологических больных неизбежно связано с риском токсических и инфекционных осложнений, в значительной мере влияющих на течение и прогноз основного заболевания. Это связано с угнетением как неспецифических, так и специфических механизмов резистентности, с одной стороны, опухолевым процессом, с другой - цитостатической терапией, повреждающей систему иммунитета.

При хронических лейкозах, в первую очередь в III стадии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и генерализованных неходжкинских лимфом, наблюдается гипогаммаглобулинемия за счет снижения иммуноглобулинов G (IgG), преимущественно G1-субкласса, достигающих часто критических значений (менее 4,0 г/л), что сопровождается высоким риском инфекционных осложнений [2]. Применение у таких больных полихимиотерапии (ПХТ) усугубляет гуморальный иммунодефицит, и угроза инфекций становится практически фатальной.

При химиотерапии острых лейкозов наибольшая опасность инфекционно-токсических осложнений наблюдается в период индукции и консолидации ремиссии. Если до 1990 г. основными причинами смерти при индукции ремиссии были ранние токсические осложнения, то в настоящее время это агранулоцитарные реакции, при которых примерно в 70% случаев развиваются инфекционные осложнения. Наиболее опасен грамотрицательный сепсис, для которого характерна склонность к циркуляторной недостаточности, гипотонии, снижению тканевой перфузии и развитию в 25% случаев септического шока [3].

Терапия инфекционных осложнений у больных гемобластозами осуществляется в основном антибактериальными препаратами. Однако использование современных антибиотиков в ряде случаев не позволяет эффективно контролировать инфекционный процесс и предотвратить развитие септического шока. В то же время незаслуженно мало используются естественные противоинфекционные факторы - препараты антител. По-видимому, повинна в этом сложившаяся в нашей стране практика использования заниженных доз иммуноглобулинов, не дающих отчетливого клинического эффекта, что тем самым дискредитирует этот метод лечения. Известно, что адекватные дозы иммуноглобулинов при тяжелых инфекционных процессах, сопряженных с высокой интоксикацией, находятся в диапазоне 0,2—0,5 г IgG на кг массы тела (м.т.) больного. До последнего времени для введения таких доз использовались зарубежные препараты иммуноглобулинов, подробная характеристика которых дана в обзоре В.В. Анастасиева [1]. В настоящее время отечественный иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения (ИГВВ), производящийся фирмой "ИмБио" (Нижегород), может с успехом конкурировать с импортными препаратами.

Представляет интерес изучение возможностей использования ИГВВ у онкогематологических больных в двух направлениях:

1. Для профилактики инфекционных осложнений у больных лимфопролиферативными заболеваниями, осложненными вторичной гипои иммуноглобулинемией, и у больных острым лейкозом в период агранулоцитоза.

2. Для быстрой инактивации и удаления инфекционно-токсических факторов при развившемся инфекционном осложнении, что может способствовать преодолению антибиотикорезистентности и профилактировать развитие шока и синдрома полиорганной дисфункции.

Нами проведена клиническая оценка использования ИГВВ фирмы "ИмБио" (Н.Новгород) у больных, находившихся на лечении в гематологическом отделении областной клинической больницы им. Н.А.Семашко г. Н. Новгорода.

Лечение с использованием ИГВВ проводилось 13 больным- 8 мужчинам и 5 женщинам в возрасте от 20 до 70 лет. Больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 8 больных с различными инфекционно-воспалительными процессами на фоне агранулоцитоза (среднее содержание гранулоцитов составило  $(0,139 \pm 0,73) \times 10^9 /л$ ). По нозологическим формам больные распределялись следующим образом:

- I атака острого нелимфобластного лейкоза - 4;
- рецидив I острого лимфобластного лейкоза - 1;
- гипопластический вариант миелодиспластического синдрома (МДС) - 1;
- гаптенный агранулоцитоз у больной ревматоидным артритом - 1;
- иммунный агранулоцитоз у больной синдромом Фелти - 1.

У больных с острым лейкозом агранулоцитоз развился на фоне индукционной ПХТ и сопровождался стойкой гектической лихорадкой без явного инфекционно-воспалительного очага. Лихорадка не купировалась интенсивной антибактериальной (цефобид, амикацин и др.) и противогрибковой (фунгизон) терапией. ИГВВ применяли в разовой дозе 0,2 г/кг м.т. в течение 4 дней. Динамика температурной реакции была следующей: исходная температура -  $38,4 \pm 0,36^\circ\text{C}$ ; через 3 дня от начала введения ИГВВ -  $36,7 \pm 0,48^\circ\text{C}$ ; через 6 дней от начала введения ИГВВ -  $36,2 \pm 0,24^\circ\text{C}$ . Наряду с нормализацией температуры на 3-й день от начала введения ИГВВ отмечено улучшение общего самочувствия, снижение явлений интоксикации, хотя восстановление гранулоцитов произошло лишь на 12-й день. Ни в одном случае не зарегистрировано признаков септического шока.

Особенно ярко детоксицирующее действие ИГВВ проявилось при лечении больной 36 лет с рецидивом острого лимфобластного лейкоза, которой проводилась ПХТ по протоколу для лечения зрелых В-ОЛЛ (D.Hoelzer, 1992). После каждого блока наблюдалось повышение температуры тела до  $39—40^\circ\text{C}$  с резко выраженной интоксикацией. Антибактериальная и традиционная детоксицирующая терапия (гемодез) эффекта не давали. Больной трижды проведены курсы ИГВВ в дозе 0,2 г/кг м.т. в течение 4, 6 и 8 дней, в результате чего удалось избежать тяжелых инфекционных осложнений в процессе реализации протокола.

Пациенту с диагнозом МДС, гипопластический вариант, лечение ИГВВ в аналогичной дозе осуществлено в течение 5 дней по поводу затяжного течения пневмонии с сохраняющейся инфильтрацией легочной ткани верхней доли правого легкого, субфебрильной температурой при отсутствии эффекта от терапии цефамизином и гентамицином. На фоне введения ИГВВ полностью нормализовалась температура тела, отмечена тенденция к повышению гранулоцитов в периферической крови. В последующем достигнуто полное рассасывание пневмонического очага.

Из больных с иммунными формами агранулоцитоза отдельного описания заслуживает больная 59 лет с ревматоидным полиартритом, лечение которой осложнилось гаптенной формой агранулоцитоза (количество гранулоцитов в периферической крови  $0,126 \times 10^9 /л$ ) и тяжелой тромбоцитопенией, проявившимися лихорадкой до  $39^\circ\text{C}$ , желудочно-кишечным кровотечением и пятнисто-петехиальными геморрагиями. В результате применения ИГВВ в разовой дозе 0,4 г IgG / кг м.т. в течение 4 дней (без применения глюкокортикостероидов) на 3-й день

от начала введения ИГВВ нормализовалась температура, восстановилось количество гранулоцитов до  $1,120 \times 10^9$ , а на 6-й день - до  $3,950 \times 10^9$  /л.

Вторая группа была представлена 5 больными: 1 - общая варибельная иммунная недостаточность (ОВИН), 4 - опухолевая форма ХЛЛ III стадии.

Больному с ОВИН, 35 лет, диагноз был установлен на основании стойкой гипоиммуноглобулинемии (суммарное содержание Ig M, G, A менее 2,0 г/кг) с дефектами клеточного иммунитета (СД3 - 12%, СД4 - 13%, СД8 - 8%, СД22 - 9%), сочетающимися с рецидивирующими инфекционно-воспалительными процессами (хронический диффузный бронхит, хронический двусторонний отит, хронический конъюнктивит, хронический гайморит, дисбактериоз кишечника). Больному проведено 4 курса ИГВВ в разовой дозе 0,2 г IgG / кг м.т. (2 курса по 2 дня и 2 по 3 дня) с интервалом 1 месяц. Если исходное содержание IgG было 0,99 г/л, то перед вторым курсом оно составляло 1,3 г/л, перед третьим - 1,6 г/л, перед четвертым - 6,66 г/л. После завершения каждого курса показатель IgG составлял соответственно 2,03, 5,64, 13,29, 12,10 г/л. Нормализация содержания Ig G в сыворотке крови клинически выражалась в прекращении рецидивирования инфекционных очагов.

В группе больных ХЛЛ исходное суммарное содержание Ig M, G, A было в пределах 4—5 г/л. Развитие инфекционно-воспалительных осложнений совпадало по времени с проведением курсов ПХТ и клинически выражалось обострениями хронического бронхита и пневмонией. ИГВВ применяли в дозе 0,1 г/кг м.т. в течение 2—4 дней. Содержание Ig G сыворотки крови после курса составляло 10—12 г/л. Динамику клинической картины проиллюстрируем примером: больной 68 лет с классической картиной ХЛЛ (лимфоаденопатия с вовлечением всех групп периферических и висцеральных лимфоузлов, абсолютный лимфоцитоз, гипоиммуноглобулинемия, гепатоспленомегалия, хронический постоянно рецидивирующий воспалительный бронхолегочный процесс) был госпитализирован в связи с рецидивом воспалительного процесса в легких. Имели место лихорадка до  $39^{\circ}\text{C}$ , кашель с мокротой, одышка, двусторонние влажные хрипы в легких, рентгенологически - картина диффузного усиления легочного рисунка за счет сосудов и интерстициальной ткани. Больному проведен 4- дневный курс ИГВВ в разовой дозе 0,1 г/кг м.т. На 3-й день от начала введения ИГВВ температура тела снизилась до  $37^{\circ}\text{C}$  с полной нормализацией к 6-му дню, заметно уменьшились симптомы интоксикации и кашель. Рентгенологически отмечена положительная динамика. Содержание IgG в сыворотке крови возросло с 3,91 до 10,83 г/л.

Ни в одном из 64 переливаний ИГВВ, выпускаемого фирмой "ИмБио", нами не отмечено каких-либо неблагоприятных реакций или последствий, что характеризует высокую безопасность препарата. Обобщая наш опыт, можно сделать следующие выводы:

1. ИГВВ фирмы "ИмБио" в дозе 0,2—0,4 г/кг м.т. хорошо переносим и не вызывает сколько-нибудь значимых побочных реакций.
2. ИГВВ в дозе 0,2 г/кг м.т. в течение 4—5 дней эффективен для предотвращения и обратного развития септических процессов у больных с агранулоцитозом цитостатического характера.
3. ИГВВ в дозе 0,4 г/кг м.т. в течение 4 дней оказал эффект быстрого восстановления гранулоцитов в периферической крови в случае гаптенного агранулоцитоза, возникшего на фоне терапии нестероидными противовоспалительными средствами у больной ревматоидным артритом.
4. ИГВВ в дозах 0,1—0,2 г/кг м.т. в течение 3—4 дней оказывает заместительное действие у больных с гипоиммуно-глобулинемией и эффективен в плане профилактики и лечения инфекционно-воспалительных процессов, возникающих вследствие дефектов гуморального иммунитета.

1. Анастасиев В.В. Применение иммуноглобулинов: Обзор. Н.Новгород: Изд-во НГМИ, 1993. С.27.
2. Зимин Ю.И. Внутривенные иммуноглобулины при иммунной недостаточности //Клиническая фармакология и терапия. 1994. 3(4). С.32—33.
3. Зубков М.Н. Микробиологические аспекты диагностики сепсиса //Российские медицинские вести. 1997. № 4. С.4—9.

## **Отечественный внутривенный иммуноглобулин при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре и других тромбоцитопениях**

*С.А.Пугина, Н.М.Евдокимова, Г.Г.Расторгуев,  
О.С.Самойлова, И.В.Сорокина, Г.В.Сиднев,  
Д.М.Васильев, Н.Н.Боровков*

*Нижегородская государственная медицинская академия,  
Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко*

Среди достаточно большого спектра тромбоцитопений различного генеза на первый план выступает идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) с аутоиммунным механизмом тромбоцитолита [2]. Тактика терапии ИТП наиболее разработана, и место внутривенного иммуноглобулина (ИГВВ) в ней вполне определено. Вопрос о выборе оптимальной терапии геморрагического синдрома с возможным использованием ИГВВ при гаптеновой тромбоцитопении, в дебюте тяжелой апластической анемии, при миелодиспластических синдромах нельзя назвать решенным.

Данные о применении ИГВВ в терапии ИТП как у детей, так и у взрослых появились в начале 80-х годов [1,5,18]. На сегодняшний день накоплен достаточно большой опыт лечения ИТП с применением ИГВВ, основанный как на результатах лечения отдельных больных, данных планируемых клинических испытаний, так и на проведенном в последние годы ретроспективном анализе больных, пролеченных ИГВВ [1,3,5,7,9,10,11,14,27,19,20,21]. Установлено, что наиболее выгодно препарат проявил себя у больных ИТП, резистентных к терапии глюкокортикостероидами (ГКС). В связи с этим, несмотря на высокую стоимость терапии ИГВВ, целесообразность его применения при подготовке к спленэктомии сомнений не вызывает. Препарат вводят внутривенно капельно в дозе 0,4 г/кг массы тела (м.т.) курсом 5 дней, реже используют дозу 0,6 г/кг м. т. [10,14]. Эффективность препарата составляет 77—80% [3,20]. Повышение количества тромбоцитов носит временный характер - от 14 до 30 дней. Есть сообщения и о длительных эффектах ИГВВ у отдельных больных с тромбоцитопенией. Зависимости между дозой ИГВВ и уровнем повышения тромбоцитов, а также продолжительностью вызываемого эффекта не установлено [7]. В качестве альтернативы 5-дневному курсу ИГВВ есть данные об использовании 2-дневных введений препарата в дозе 1,0 г/кг м.т., что целесообразно в urgentных ситуациях, когда необходимо быстрое повышение тромбоцитов перед оперативным вмешательством. Различий в эффективности и переносимости препарата при этом не выявлено [9]. Больные обычно хорошо переносят лечение высокими дозами ИГВВ. Однако в литературе есть сведения и о развитии острой почечной недостаточности на фоне терапии высокими дозами ИГВВ у ранее не страдавшей заболеванием почек больной с ИТП, купированной с помощью гемодиализа [16].

Основанием для применения ИГВВ при ИТП явилось установление факта, что лечебное действие препарата не ограничивается только участием в связывании и выведении бактериальных, вирусных и других антигенов. В высоких дозах препарат оказывает эффект при аутоиммунных заболеваниях через нейтрализацию механизмов аутоиммунного процесса. На сегодняшний день существует три основные гипотезы, объясняющие механизм действия ИГВВ при аутоиммунных

заболеваниях, включая и ИТП: 1) неспецифическая блокада иммуноглобулинами Fc-рецепторов фагоцитирующих клеток; 2) инактивация аутоантител против клеточных структур антиидиотипическими антителами, содержащимися в препаратах ИГВВ; 3) модуляция Т-хелперов и Т-супрессоров и супрессия аутоиммунного процесса. Есть основания предполагать, что при ИТП задействованы все три предполагаемых механизма. Установлено, что препараты ИГВВ содержат антиидиотипические антитела к тромбоцитам [8,12,15] и что IgG связывает рецепторы макрофагов и блокирует фагоцитоз тромбоцитов [4]. При изучении соотношений Т-хелперов и Т-супрессоров у больных с ИТП на фоне терапии ИГВВ были выявлены изменения в сторону относительного повышения Т-супрессоров [6]. Появились данные о содержании макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ) и интерлейкина-6 в сыворотке крови у больных с ИТП и их снижении под влиянием терапии высокими дозами ИГВВ [13]. Выявленные в последние годы патогенетические эффекты лечебного действия ИГВВ дают основание предполагать возможную эффективность препарата и при гаптенной тромбоцитопении, в дебюте тяжелой апластической анемии, при миелодиспластических синдромах.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлен ряд препаратов ИГВВ, производимых крупными фармацевтическими компаниями, а также отечественный иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения, выпускаемый Нижегородским государственным предприятием по производству бактериальных препаратов - фирмой "ИмБио". До последнего времени ИГВВ, представляющий собой концентрат нормальных антител, применялся преимущественно как препарат, способствующий выведению бактериальных антигенов у больных с инфекционно-воспалительными заболеваниями, и практически не использовался в высоких дозах при лечении аутоиммунных заболеваний. В рамках программы "Изучение новых направлений внедрения иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения" было проведено изучение эффективности и переносимости высоких доз иммуноглобулина нормального человека при различных заболеваниях у взрослых. Настоящая работа отражает наш опыт применения высоких доз ИГВВ в лечении больных с тромбоцитопениями различного генеза.

Лечение с использованием высоких доз ИГВВ было проведено 10 больным (8 женщин, 2 мужчин в возрасте от 20 до 71 года, медиана возраста 41 год) с тромбоцитопенией различного генеза (табл. 1). В 4 случаях имела место впервые выявленная ИТП, резистентная к терапии ГКС, в 2 случаях - ИТП хронического течения, резистентная к спленэктомии. У 1 больной с исходным диагнозом ревматоидного артрита (РА) тяжелая тромбоцитопения в сочетании с агранулоцитозом развилась на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Состояние было расценено как гаптенная тромбоцитопения. У 2 пациентов имели место миелодиспластические синдромы (МДС): гипопластический вариант с синдромом пароксизмальной ночной гемоглобинурии и рефрактерная анемия с избытком бластов (РАИБ). И у последней пациентки, поступившей с предварительным диагнозом ИТП, резистентной к ГКС, диагноз был пересмотрен на тяжелую апластическую анемию (ТАА).

Диагноз ИТП устанавливали на основании общепринятых критериев: геморрагический синдром с петехиально-синячковым типом кровоточивости на коже и слизистых, кровоточивость десен; тромбоцитопения в анализе периферической крови до уровня единичных тромбоцитов, отсутствие данных за тромбоцитопению другого генеза (прежде всего вследствие острого лейкоза); увеличение количества мегакариоцитов в костном мозге с нарушением процесса накопления свободнолежащих тромбоцитов. Четверым больным с ИТП предварительно проводили лечение ГКС в дозе 1—1,5 мг/кг м.т., с длительностью курса терапии 3—



5 недель, которое не дало эффекта восстановления тромбоцитов. На момент лечения ИГВВ ГКС были уже отменены всем 4 больным. При ИТП хронического течения (состояние после спленэктомии, состоявшейся в 1995 и в 1997 гг.) у одной пациентки ГКС в данную госпитализацию не применяли, у другой в связи с некупируемым маточным кровотечением было проведено два пульсовых введения дексаметазона по 40 мг/сут в течение 4 дней с интервалом 28 дней.

Т а б л и ц а 1

**Характеристика больных, получавших лечение высокими дозами ИГВВ**

Количество больных (М/Ж)	2/8
Медиана возраста	41 лет (20-71 года)
	количество случаев
Диагноз:	
ИТП, впервые выявленная, резистентная к ГКС (пациенты N1-4)	4
ИТП хронического течения, резистентная к спленэктомии (пациенты N 5-6)	2
Ревматоидный артрит, тромбоцитопения, агранулоцитоз (пациент N 7)	1
Миелодиспластический синдром (пациенты N 8-9)	2
Тяжелая апластическая анемия (пациент №10)	1
Клинические проявления:	
Кожные петехиально-синячковые геморрагии	8
Кровоточивость десен	9
Маточные кровотечения	3
Кровотечение из желудочно-кишечного тракта	1
Носовое кровотечение	1
Лихорадка	4
Данные анализа периферической крови:	
Тромбоцитопения (тяжелой /средней степени)	9/1
Анемия (тяжелой/средней/легкой степени)	3/2/1
Агранулоцитоз	4
Данные миелограммы:	
Увеличение мегакариоцитов	5
Нарушение процесса накопления свободнолежащих тромбоцитов	10
Снижение количества мегакариоцитов	5

бластно-промиелоцитарный сдвиг с нарушением созревания гранулоцитов	2
Лимфоцитоз на фоне низкой клеточности костного мозга	2

Седьмая пациентка, больная с 20-летним анамнезом РА, с резким обострением заболевания в течение 2 месяцев, до госпитализации в гематологическое отделение областной клинической больницы лечилась в центральной районной больнице с применением большого количества нестероидных противовоспалительных препаратов. Остро возникло резкое ухудшение состояния с клиникой желудочно-кишечного кровотечения, кожным геморрагическим синдромом, с наличием в анализе периферической крови тромбоцитопении тяжелой степени (тромбоциты - единичные в мазке периферической крови), анемии тяжелой степени (гемоглобин - 58 г/л), агранулоцитоза (гранулоцитов - 0,126 тыс./мкл), с лихорадкой до 39,0С, без увеличения селезенки. В миелограмме на фоне умеренного количества миелокариоцитов был выявлен бластно-промиелоцитарный сдвиг с нарушением созревания гранулоцитов, увеличение количества лимфоцитов, сужение эритроидного ростка, мегакариоциты не найдены, свободнолежащих тромбоцитов мало. Данной больной в гематологическом отделении ОКБ проведен курс лечения ИГВВ без терапии ГКС.

Диагноз МДС 2 больным был установлен на основании трехростковой цитопении в периферической крови (анемия тяжелой степени, тромбоцитопения средней и тяжелой степени, гранулоцитопения), снижения клеточности костного мозга с признаками дисмиелопоэза. В одном случае имели место признаки пароксизмальной ночной гемоглобинурии (положительная сахарозная проба, наличие гемосидерина в моче, снижение гаптоглобина и содержания железа в сыворотке крови), в другом - повышение бластных клеток до 9%. При цитогенетическом исследовании у больного с гипопластическим вариантом МДС митозов не получено. У больного с РАИБ в 7 митозах выявлено 43XY del(22q); 45XY del(22q) - 5; 44XY.

Десятая пациентка была госпитализирована с выраженным геморрагическим синдромом (кожные петехиально-синячковые геморрагии и гематомы, носовое кровотечение), лихорадкой, слабостью после 2 недель терапии ГКС, назначенными в связи с установлением в центральной районной больнице диагноза ИТП. При госпитализации больной содержание гемоглобина составило 50 г/л, тромбоциты - единичные в мазке периферической крови, лейкоциты - 1,8 тыс./мкл, нейтрофилов нет. В костном мозге при низкой клеточности, отсутствии мегакариоцитов и свободнолежащих тромбоцитов наблюдалось сужение гранулоцитарного и эритроидного ростков с нарушением созревания, лимфоцитоз. Диагноз был пересмотрен на тяжелую апластическую анемию. Терапия ИГВВ была назначена с целью возможной коррекции соматического состояния больной перед решением вопроса о дальнейшей иммуносупрессивной терапии.

У всех 4 больных с сопутствующей тромбоцитопенией/гранулоцитопенией/агранулоцитозом имели место проявления инфекционно-воспалительного синдрома в виде лихорадки (без явного очага инфекции - в 3 случаях и с остаточными явлениями верхнедолевой пневмонии - в 1 случае). Этот фактор явился еще одним обоснованием для использования в терапии ИГВВ.

Разовая доза ИГВВ (табл. 2) в 7 случаях составила 0,2 г/кг м.т., в 3- 0,4 г/кг м.т. Длительность курса - 1 день (1 случай), 3 дня (2), 4 дня (4), 5 дней (2), 6 дней (1). ИГВВ применяли только в стационарных условиях, вводили внутривенно без

предварительного разведения путем капельной инфузии со скоростью 10—20 капель в минуту. При лечении ИГВВ исследовали расширенный общий анализ крови, общий анализ мочи через день, биохимические показатели функции почек (мочевина, креатинин), печени (билирубин, трансаминазы), иммуноглобулины сыворотки крови до начала и после окончания курса лечения ИГВВ.

Ответ на ИГВВ оценивали как отличный в случае повышения тромбоцитов в анализе крови выше 150,0 тыс./мкл, как хороший - от 50,0 до 150,0 тыс./мкл и как плохой - ниже 50,0 тыс./мкл [11].

У 4 из 6 больных ИТП был получен ответ на лечение ИГВВ (табл. 2). Повышение количества тромбоцитов в периферической крови зарегистрировано у всех 4 больных с ИТП, впервые выявленной, резистентной к ГКС. В 2 случаях из 4 эффект оценен как отличный (количество тромбоцитов в анализе периферической крови  $\geq$  150,0 тыс./мкл) и в 2 - как хороший (количество тромбоцитов от 50,0 до 150,0 тыс./мкл). Не получено эффекта у 2 больных с ИТП хронического течения, резистентной к спленэктомии.

Динамический контроль количества тромбоцитов на фоне терапии ИГВВ показал, что после 3 дней терапии увеличение тромбоцитов имело место у 3 из 4 пациентов, ответивших на лечение. При этом в 2 случаях уровень тромбоцитов был менее 50,0 тыс./мкл (табл. 2), и у одной больной он достигал 140,0 тыс./мкл. Клинически геморрагический синдром был купирован у всех 4 пациенток. Максимальное повышение тромбоцитов, независимо от длительности курса (4—6 дней) и дозы (0,2—0,4 г/кг м.т.), наблюдали на 7-й день от начала лечения ИГВВ. У 2 из 4 больных количество тромбоцитов было равно и больше 150,0 тыс./мкл - 150,0 и 210,0 тыс./мкл, и у 2 пациентов количество тромбоцитов было меньше 150,0 тыс./мкл - 80,0 и 98,0 тыс./мкл.

Всем 4 больным с ИТП, резистентным к ГКС, но ответившим на терапию ИГВВ, была запланирована спленэктомия. При этом у 2 больных показатели периферической крови были прослежены до 14-го дня от начала терапии иммуноглобулином, выявлено снижение количества тромбоцитов почти в 2 раза от достигнутых показателей (табл.2). Несмотря на неудовлетворительные показатели, операция прошла в обоих случаях успешно. Дополнительных мероприятий по обеспечению гемостаза в период операции не проводили. На 2-й день после спленэктомии количество тромбоцитов в периферической крови у этих больных было близким к уровням, наблюдаемым перед операцией. Двум другим пациенткам с ИТП, резистентным к ГКС и ответившим на терапию ИГВВ, спленэктомия была проведена на 8-й и 10-й день от начала терапии иммуноглобулином.

На 2-й день после операции у них зафиксированы нормальные показатели количества тромбоцитов. На 10-й день после сплен-эктомии у 3 больных имели место нормальные значения тромбоцитов и у одной - гипертромбоцитоз. Динамическое наблюдение с исследованием количества тромбоцитов через 2 и 6 мес после спленэктомии свидетельствовало об эффективности оперативного лечения ИТП.

Отличный эффект на терапию ИГВВ получен у больной с РА и медикаментозными тромбоцитопенией и агранулоцитозом. Нормализация температуры тела и уменьшение симптомов интоксикации наблюдали уже на 2-й день после начала терапии ИГВВ. После 3 дней лечения количество тромбоцитов увеличилось от единичных до 46,0 тыс./мкл, гранулоцитов - от 0,1 тыс./мкл до 1,1 тыс./мкл. На 7-й день тромбоциты достигали 280,0 тыс./мкл и гранулоциты - 3,9 тыс./мкл, т.е. полностью нормализовались оба показателя. Более того, на 14-й день терапии у больных имел место гипертромбоцитоз - 1200 тыс./мкл и нейтрофилез - 6,3 тыс./мкл. Через 2 и 6 мес после лечения ИГВВ у больной сохранялись нормальные показатели периферической крови.

Не получено эффекта в плане значимого прироста тромбоцитов, а также и гранулоцитов у 2 больных с МДС (табл.2), хотя клинически наблюдалась нормализация температуры тела у обоих больных и полное рассасывание пневмонического очага у одного больного.

Относительный эффект на терапию наблюдали у больной с ТАА. После 3 дней терапии ИГВВ получен отчетливый эффект прироста гранулоцитов с 0 до 600 кл/мкл, нормализовалась температура тела. Ответа со стороны тромбоцитов не получено. У больной прогрессировал геморрагический синдром с признаками диссеминированного внутрисосудистого свертывания в фазе гипокоагуляции. На 6-й день от начала терапии ИГВВ больная умерла от кровоизлияния в мозг, подтвержденного на аутопсии. В качестве побочных эффектов при лечении ИГВВ наблюдали только повышение температуры тела без озноба до 37,20 С у одного из 10 больных, не потребовавшее дополнительных медикаментозных назначений.

По данным общего анализа мочи протеинурия отсутствовала у всех больных как до, на фоне, так и после курса терапии ИГВВ. Биохимические показатели функции почек (мочевина, креатинин), печени (билирубин, трансаминазы) у всех больных находились в нормальных пределах до и после лечения иммуноглобулином. Исследование иммуноглобулинов сыворотки крови в ходе терапии ИГВВ не выявило каких-либо значимых изменений количеств IgA и IgM. У больных, получавших ИГВВ свыше 3 дней, имело место повышение уровня IgG по сравнению с исходным.

Полученные нами данные показали, что иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения, выпускаемый Нижегородским государственным предприятием по производству бактериальных препаратов - фирмой "ИмБио", эффективен и хорошо переносим при использовании в высоких дозах в лечении двух категорий больных с тромбоцитопенией: в случаях ИТП, впервые выявленной, резистентной к терапии ГКС, а также в случае тромбоцитопении медикаментозного генеза. Повышение тромбоцитов наблюдались при использовании препарата не только в традиционной дозе (0,4 г/кг м.т.), но и в дозе 0,2 г/кг м.т. Зависимости эффективности и переносимости препарата от величины разовой дозы (0,2 и 0,4 г/кг м. т.) и длительности курсов (1, 3, 4, 5 и 6 дней) не выявлено.

Спленэктомия была эффективна у всех больных ИТП, ответивших на лечение ИГВВ.

Выраженный стойкий эффект ИГВВ у больной РА с медикаментозно обусловленными тромбоцитопенией и агранулоцитозом вполне закономерен с учетом непосредственного антительного эффекта вводимого иммуноглобулина, вызывающего связывание и выведение бактериальных, вирусных и др. антигенов. Более того, отсутствие рецидива цитопении свидетельствует в пользу не аутоиммунного механизма ее возникновения.

Т а б л и ц а 2

**Динамика количества тромбоцитов в периферической крови у больных с тромбоцитопениями различного генеза при лечении высокими дозами ИГВВ (n=10)**

Пациент	Разовая доза ИГВВ		Длит-ть курса, дн.	Количество тромбоцитов до и после начала введения ИГВВ, тыс/мкл				Количество тромбоцитов после спленэктомии, тыс/мкл		
	Г/кг	мл		До лечения	На 4-й день	На 7-й день	На 14-й день	На 2-й день	На 10-й день	Через 6 мес.
1	0,2	250,0	6	Ед.*	Ед.	210,0	100,0	62,0	362,0	280,0
2	0,2	250,0	5	15,0	21,0	98,0	54,0	59,0	700,0	380,0
3	0,4	450,0	4	Ед.	35,0	80,0	-	310,0	360,0	320,0
4	0,2	300,0	4	10,0	140,0	150,0	-	220,0	240,0	250,0
5	0,2	250,0	5	Ед.	Ед.	Ед.	Ед.	-	-	Ед.
6	0,4	500,0	1	15,0	18,0	22,0	18,0	-	-	-
7	0,4	450,0	4	Ед.	46,0	280,0	1200,0	-	-	-
8	0,2	250,0	4	80,0	95,0	100,0	100,0	-	-	-
9	0,2	250,0	3	10,0	32,0	28,0	25,0	-	-	-
10	0,2	250,0	3	Ед.	5,0	-	-	-	-	-

\* - единичные.

Отсутствие изменений в количестве тромбоцитов в результате терапии ИГВВ у больных с хронической ИТП, резистентной к спленэктомии, с миелодиспластическим синдромом и тяжелой апластической анемией свидетельствует о более сложном патогенетическом механизме тромбоцитопении в данном случае.

Таким образом, на основании полученных нами данных можно рекомендовать лечение иммунных тромбоцитопений - ИТП, резистентной к терапии ГКС, и гаптенной тромбоцитопении - иммуноглобулином нормальным человека для внутривенного введения в виде внутривенной капельной инфузии в разовой дозе 0,2—0,4 г/кг м. т. курсом 4—5 дней.

#### Литература

1. Омарова К.О., Кошель И.В., Торубарова Н.А., Курмашов В.И. //Гематология и трансфузиология. 1985. Вып.30. № 1. С.15—19.
2. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммуногематология. М.: Медицина, 1988. С.142—154.
3. Atrah H.I., Crawford R.J., Gabra G.S., Mitchell R. // Scott. Med. J. 1986. Vol.31. №4. P.231—233.
4. Bolis S., Marozzi A., Rassini F., Casaroli I. et al. //Immunol. Clin. 1988. Vol.7. №3. P.163—164.
5. Carroll R.R., Noyes W.D., Kitchens C.S. // JAMA. 1983. Vol.249. №13. P.1748—1750.
6. Dammaco F., Jodice G., Campobasso N. // Br. J. Haematol. 1986. Vol.62. P.125—135.
7. Emmerich B., Hiller E., Woitinas F. et al. //Klin Wochenschr. 1987. Vol.65. №8. P.369—372.
8. Imbach P. //Clin. and Exp. Immunol. 1994. Vol. 97. Suppl. №1. P. 25—30.
9. Kurlander R., Coleman R.E., Moore J. et al. // Am. J. Med. 1987. Vol.83. №4A. P.17—24.
10. Lang J.M., Faradji A., Giron C. et al. //Blut. 1984. Vol.49. №2. P.95—99.
11. Law C., Marcaccio M., Tam P. et al. //N. Engl. J. Med. 1997. Vol.336. №21. P.494—1498.
12. Nydegger U., Sultan Y., Kazatchkine M. //Clin. Immunol. and Immunopathol. 1989. Vol.53. № 2. Pt2. P.572—582.
13. Nomura S., Yasunaga K., Fujimura K. et al. //Int. J. Haematol. 1996. Vol.63. № 3. P.227—234.
14. Nowak T., Kucharski W., Scharf R. //Acta Haematol Pol. 1994. Vol.25. №1. P.31—35.
15. Rossi F., Dietrich G., Kazatchkine M. //Res. Immunol. 1989. Vol.140. №1. P.19—31.
16. Ruggeri M., Castaman G., De Nardi G., Rodeghiero F. //Haematologica. 1993. Vol.78. №5. P.338—339.
17. Schneider P., Wehmeier A., Schneider W. //N. Engl. J. Med. 1997. Vol.337. №15. P.1087—1088.
18. Solal-Celigny P., Bernard J.F., Herrera A., Boivin P. / Scand. J. Haematol. 1983. Vol.31. №1. P.39—44.
19. Uchino H., Yasunaga K., Akatsuka J. //Thromb Haemost. 1984. Vol.51. №2. P.182—185.
20. Winde G., Schmid K.W., Luger N. et al. //J. Am. Coll. Surg. 1996. Vol.183. №6. P.565—574.
21. Wordell C.J., Stubits E.A., Tietze K.J. et al. //Clin. Pharm. 1985. Vol.4. №2. P.206—213.

## Опыт использования внутривенного иммуноглобулина при лечении тяжелых форм острой пневмонии

А.И.Кузнецов, В.И.Муравьева  
Нижегородская медицинская академия

Широкий спектр антибактериальной терапии позволяет осуществлять достаточно эффективно этиологический принцип лечения острых пневмоний. Вместе с тем до 80% больных тяжелыми формами пневмонии, с пониженной резистентностью, несмотря на соблюдение всех современных требований к назначению антибиотиков, нитрофуранов, сульфаниламидов, выписываются из стационара с остаточными явлениями, которые выявляются при лабораторно-биохимических и морфологических (по данным рентгеновского исследования) анализах [1,2,3].

Как известно, при тяжелом течении пневмонии, у ослабленных больных в 9% случаев отмечаются и летальные исходы (Андреева Л.И., 1997, Воронина М.А., 1997). Особенно вероятен такой прогноз при инфильтративных изменениях легочной ткани с склонностью к ее деструкции. Все это диктует необходимость поиска новых комплексных методов терапии, позволяющих или предотвратить, или свести к минимуму грозные осложнения воспалительных процессов в легких.

Исследования, проведенные у 45 больных с тяжелыми формами пневмонии, позволили установить, что более чем в 80% случаев наблюдалось снижение ниже нормы целого ряда показателей, характеризующих иммунный статус.

Нами были предприняты попытки скорректировать эти показатели. С этой целью использовались иммуномодуляторы и введение иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения (ИГВВ) фирмы "ИмБио". Иммуноглобулин вводили внутривенно из расчета 0,1 г/кг м.т. два раза с интервалом 7 дней. Введение иммуноглобулина осуществлялось на фоне антибактериальной терапии двумя видами антибиотиков в комбинации с метраджиллом, сульфаниламидами, нитрофуранами. Кроме того, постоянно проводилась интенсивная детоксикационная терапия. Всего было пролечено подобным образом 19 больных острой пневмонией (13 мужчин и 6 женщин), средний возраст больных составлял  $41,4 \pm 3,8$  года. По классификации Марлука С.Н, Берберовой В.И. у 10 больных течение заболевания было расценено как тяжелое и у 9 больных как крайне тяжелое. У всех больных инфильтрация легочной ткани носила или полисегментарный характер, или долевого характера с вовлечением в процесс плевры. Лихорадочный период продолжался 10—12 дней, температура повышалась до  $38^{\circ}\text{C}$  и более. Выраженные проявления интоксикации сохранялись на протяжении 12—14 дней. У 12 больных кашель сопровождался выделением гнойной мокроты с примесью крови. У всех пациентов в первые дни болезни наблюдалась одышка в покое, число дыханий в среднем составляло  $27,4 \pm 2,6$  в минуту. У 14 больных наблюдался акроцианоз, у 5 синюха носила диффузный характер. При физических методах исследования у всех больных обращало на себя внимание ослабление везикулярного дыхания, большое количество влажных хрипов и крепитация. У всех пациентов по анамнестическим данным отмечалось снижение систолического артериального давления в среднем на  $12,4 \pm 3,8$  мм рт.ст. по отношению к их обычному давлению, число сердечных сокращений в среднем составило  $109,8 \pm 9,6$  уд. в мин.

Лабораторно-биохимические исследования выявили также серьезные отклонения от нормы целого ряда показателей. У 11 больных был выявлен лейкоцитоз свыше 10 000. Достоверный нейтрофильный сдвиг влево был отмечен у 9 человек. У всех больных было отмечено повышение СОЭ, в среднем она составляла  $31,73 \pm 4,2$  мм/ч. Уровень сиаловых кислот в сыворотке крови в среднем равнялся  $274,8 \pm 9,93$  ед. Отмечалось повышение С-реактивного белка до  $3,2 \pm 0,6$  мг%. По рентгеновским данным у 9 больных, с крайне тяжелым течением болезни, наблюдались начальные признаки деструкции легочной ткани.

Исследования некоторых показателей иммунного статуса выявили картину его угнетения. Нами проводилось определение трех классов иммуноглобулинов: А, М, G. Снижение всех трех классов иммуноглобулинов наблюдалось у 8 больных, у 9 человек отмечалось снижение иммуноглобулинов А и М. У 2 больных изменение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови носило разнонаправленный характер. В среднем уровень содержания в сыворотке крови IgA составил  $186,4 \pm 7,2$  мг % (Н -  $223,1 \pm 6,5$  мг%), IgM -  $124,5 \pm 6,1$  мг% (Н -  $177 \pm 5,2$  мг%), IgG —  $1209,7 \pm 41,2$  мг% (Н —  $1595 \pm 39,7$  мг%). Снижение содержания в сыворотке крови иммуноглобулинов носило статистически достоверный характер.

Как говорилось выше, ИГВВ вводился 2 раза с интервалом в 7 дней. По нашим данным, первые признаки его клинического воздействия проявляются (в случае эффективности препарата) на 2-е сутки и выражаются стабилизацией клинического состояния, отчетливым снижением синдрома токсикации, снижением уровня лихорадки. Такой эффект мы наблюдали у 14 человек, причем 9 больных были с крайне тяжелым течением болезни. Это проявлялось в снижении признаков гипоксии мозга, что выражалось не только в восстановлении полной ориентировки в окружающем пространстве, времени, но и в проявлении интереса к окружающей жизни. У больных исчезла тошнота, рвота, головокружение, снижалась адинамия. На 2—3-е сутки происходило снижение частоты дыхания на 4—5 в минуту, хотя

аускультативная симптоматика изменилась незначительно. Отмечалась тенденция к нормализации температуры. У 9 больных после первого введения ИГВВ клинический “перелом” болезни отчетливо не определялся. Явное улучшение состояния у них было отмечено после второго введения иммуноглобулина. Четко прослеживалось иммуностимулирующее влияние ИГВВ. Перед выпиской из стационара уровень в крови IgA составил  $204,8 \pm 6,3$  мг% (при исходном  $186,4 \pm 7,2$  мг%), IgM-  $151,6 \pm 5,3$  мг% (при исходном  $124,5 \pm 6,1$  мг%), IgG -  $1384,6 \pm 21,6$  мг% (при исходном -  $1209,7 \pm 41,2$  мг%). Мы не проводили специального сравнения динамики иммунологических показателей при различных видах лечения. Но, как известно из литературных источников и по нашим данным, при общепринятом лечении восстановление нормальных показателей иммунного статуса происходит спустя 4—6 месяцев после выписки из стационара. Ни одного летального исхода в этой группе больных зафиксировано не было. Пять больных были выписаны с остаточными изменениями морфологического характера: у четверых при выписке рентгенологически был зафиксирован остаточный фиброз легочной ткани в месте воспаления, один был выписан с хроническим абсцессом.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о целесообразности использования ИГВВ в лечении острой пневмонии, особенно ее тяжелых форм, хотя показания к назначению этого препарата и требуют целого ряда уточнений. На наш взгляд, такие изменения, как вторичное угнетение системы иммунитета, склонность инфильтративных изменений к деструкции, являются несомненным аргументом для использования ИГВВ в комплексном лечении больных острыми пневмониями.

#### Литература

1. Кокосов А.П., Воинов В.А., Фархитдинов У.Р. Немедикаментозные методы лечения (НМЛ) в пульмонологии: Основные показания //Группировка и рациональное сочетание, перспективы развития проблемы: 6-й национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск, 1996. С.272.
2. Костина В.В., Меньков Н.В., Малышев Ю.В. Особенности течения острых пневмоний и их лечение на современном этапе: Медицинская наука и практика. Н. Новгород, 1996. С. 69—75.
3. Полушкина А.Ф. Санаторно-курортное лечение болезней органов дыхания: Руководство для врачей. М. , 1989. С.552—559.

## **Применение иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения в комплексной терапии тяжелых вирусных поражений глаз**

*Г.П.Смолякова, Е.Л.Акташева  
Кафедра глазных болезней Дальневосточного государственного  
медицинского университета, г.Хабаровск*

Вирусные поражения глаз представляют серьезную социальную проблему практической офтальмологии, прежде всего как причина слепоты и слабовидения по зрению.

По данным ряда авторов, около 60% всех случаев вирусной патологии глаз составляет герпетическая инфекция. В последние годы наметилась тенденция к увеличению случаев заболевания глаз, обусловленных вирус-вирусными и вирус-бактериальными инфекциями.

Поэтому, несмотря на традиционные методы лечения, включающие флореналь, теброфен, ацикловир, интерфероны и их индукторы, в значительном числе случаев вирусная патология глазприобретает затяжное течение с неблагоприятным исходом для зрения.

Основной причиной данных изменений являются нарушения показателей гуморального и клеточного иммунитета к вирусной и бактериальной инфекции.



В связи с этим возникает необходимость в изыскании новых, более эффективных препаратов для лечения больных с вирусными поражениями глаз, течение которых отличается длительностью, резистентностью к проводимой терапии и склонностью к постоянному рецидивированию.

В качестве средств, способных улучшить эффект лечения такой группы больных, наше внимание привлек иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения (ИГВВ), изготовленный предприятием по производству бактериальных препаратов Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии на базе современных технологий. Этот препарат отвечает основным требованиям ВОЗ - содержит высокие титры антител различной специфичности, лишен антикомплементарных свойств. Он обладает также неспецифичной активностью, проявляющейся в повышении резистентности организма путем усиления фагоцитарной активности лейкоцитов.

Широкий спектр противовирусного действия явился основанием для использования его в комплексной терапии 25 больных с тяжелыми кератоувеитами. У 12 из них наблюдалось характерное для вирусной этиологии клиническое течение заболевания роговицы и сосудистого тракта - резко выраженная смешанная инъекция сосудов глазного яблока, снижение чувствительности роговицы, отек эндотелия, диффузное помутнение стекловидного тела, дисковидный или картообразный инфильтрат в роговице. У 13 больных изменения роговицы не укладывались в картину вирусного кератита.

Собственные исследования, проведенные у 25 больных с тяжелыми кератоувеитами в вирусологической лаборатории краевой СЭС г. Хабаровска, позволили по стандартным методикам (серологические, иммунофлуоресцентные) выявить у 2 больных вирусную инфекцию, у 15 - вирус-вирусную инфекцию и у 8 - вирус-бактериальную ассоциацию. Следует отметить, что у всех больных с вирус-бактериальной ассоциацией процесс протекал на фоне хронических воспалительных процессов в ЛОР-органах, заболеваний зубов. В качестве контроля были взяты 12 пациентов, сопоставимых по тяжести процесса, которые получали традиционную терапию без внутривенного введения иммуноглобулина.

Имуноглобулин вводили по 25 мл, в разведении 1:4 с физиологическим раствором, один раз в три дня. Курс лечения включал от 3 до 5 процедур и продолжался до получения клинического эффекта.

При определении длительности терапии ориентировались на появление признаков улучшения состояния больных: исчезновение инъекции глазного яблока, купирование отека роговицы, рассасывание гипопиона, помутнений в стекловидном теле и преципитатов.

Результаты наблюдений показали, что в группе больных, получавших лечение иммуноглобулином, сроки купирования воспалительных изменений по сравнению с контрольной группой снизились в среднем на  $16,7 \pm 0,7$  дня, среднее число дней нетрудоспособности сократилось на  $16,8 \pm 0,9$ . Средний показатель остроты зрения при выписке больных основной группы из стационара составил 0,7 против 0,18 до лечения; в контрольной группе эти показатели составили соответственно 0,4 и 0,17. Внутривенное введение иммуноглобулина хорошо переносилось пациентами. Ни в одном случае не наблюдалось побочных эффектов и аллергических реакций, так как препарат обладает способностью снижать степень выраженности реактинзависимых реакций немедленного типа.

Данное лечение сопровождалось наиболее выраженным эффектом при введении иммуноглобулина в ранние сроки заболевания, защищая не вовлеченные в патологический процесс ткани глаз от внедрения вирусов, расположенных внеклеточно.

На основании результатов исследования можно сделать следующие выводы:

1. Внутривенное введение иммуноглобулинов в комплексном лечении тяжелых вирусных поражений глаз улучшает клиническое течение заболевания, сокращает сроки лечения, обеспечивает более высокие функциональные исходы болезни, снижает число случаев вторичной бактериальной инфекции.
2. Благодаря комплексному действию внутривенная терапия иммуноглобулинами однозначно показана в ранние сроки в случаях поражения глаз смешанной вирус-вирусной и вирус-бактериальной инфекцией, протекающей на фоне нарушенного иммунитета.

## **Противодифтерийный иммуноглобулин человека для внутривенного введения в комплексном лечении больных дифтерией**

*Л.В. Феклисова, В. Шебекова, Л.Г. Щипкова,  
А.Шкуратова, Ф.Ф. Резепов, А. Матохина  
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва;  
Томский НИИ вакцин и сывороток;  
ГИСК им. Л.А.Тарасевича, г.Москва*

Число больных дифтерией продолжает увеличиваться, при этом сохраняются высокие показатели смертности от этой инфекции.

Хотя в 1995 г. наметилась тенденция к снижению темпов роста заболеваемости на отдельных территориях, тем не менее число детей, болевших дифтерией и умерших от нее, было выше, чем в 1994 г. Все это заставляет уделять пристальное внимание вопросам лечения дифтерии. Спорным является предложение увеличить дозы и кратность введения противодифтерийной сыворотки (ПДС) по сравнению с рекомендованными ранее.

В 1994—1995 гг. в клиниках детской больницы им. Св. Владимира и в стационарах Подмосковья мы испытывали противодифтерийный иммуноглобулин человека для внутривенного введения. Серологические и экспериментальные исследования выполняли в ГИСК им. Л.А.Тарасевича. Противодифтерийный иммуноглобулин человека разработан в Томском НИИ вакцин и сывороток и представляет собой иммунологически активную фракцию белка (IgG), выделенную из плазмы крови доноров, иммунизированных в плановом порядке дифтерийным анатоксином.

Как показали проведенные ранее исследования содержания антитоксина в плазме донорской крови, из 1020 доноров в возрасте от 18 до 60 лет, предварительно не ревакцинированных, дифтерийный антитоксин не обнаружен в 57,5% случаев. Дифтерийный антитоксин титровали в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с дифтерийным антигенным эритроцитарным диагностикумом. Положительными считали сыворотки с титром не менее 1:10, с защитными титрами - в разведении 1:40. К иммуноактивным отнесли доноров, у которых уровень дифтерийного антитоксина был выше защитного (от 1:80 и более). Большинство неиммунизированных доноров не имели антитоксина, у 16% он определялся в минимальном титре (1:10) и у 17,8% - в защитном (1:40). Таким образом, для получения специфической иммунной плазмы и противодифтерийного иммуноглобулина можно было использовать кровь 12% доноров, в сыворотке которых титр антител составлял 1:80 и более. Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что до 73% лиц 20—60 лет не имеют иммунитета к дифтерии. Итак, получение иммунной противодифтерийной сыворотки путем серологического скрининга донорской крови малорезультативно.

При исследовании коммерческих серий нормального иммуноглобулина мы установили, что в 2,5% из них дифтерийный антитоксин не содержится, в 13,3% он

определяется в минимальном титре (1:10) и в 44% - в максимальном (1:1280). Таким образом, высокие титры антитоксина содержатся менее чем в половине случаев, и, кроме того, наблюдается большая вариабельность результатов в различных сериях.

Для иммунизации доноров (добровольцы 20 —22 лет) использовали моновалентный адсорбированный дифтерийный анатоксин с уменьшенным содержанием дифтерийного антигена (АД-М). Иммунизацию проводили в плановом порядке. Анатоксин инъецировали донорам в дозе 0,5 мл подкожно в подлопаточную область. К 21—30-му дню после прививки число иммуноактивных лиц, имевших титры 1:380 и более, составило 85%. Поствакцинальных реакций мы не наблюдали. Титр дифтерийного антитоксина в общей массе плазмы от иммунизированных доноров составил в РПГА 1:1280. Поскольку для больного дифтерией важен и метод введения препарата, был синтезирован противодифтерийный иммуноглобулин человека (ПДИЧ) для внутривенного введения. Иммуноглобулин проверен на отсутствие в нем антител к вирусу ВИЧ и поверхностного антигена вируса гепатита В. После специальной обработки препарат лишен антикомплементарных свойств. Выпускается он в жидком виде, упакованным во флаконы по 25 мл. В одном флаконе содержится 20 МЕ, что составляет одну дозу. Консерванты и антибиотики отсутствуют, в качестве стабилизаторов использованы 1% глюкоза, 0,5% аминокусусная кислота. Действующим началом препарата являются антитела, нейтрализующие дифтерийный токсин.

Отсутствие какого-либо опыта использования ПДИЧ требовало осторожности при назначении его больным. ПДИЧ вводили 2 взрослым больным на фоне лечения ПДС. После получения первых положительных результатов ПДИЧ применяли как единственный специфический препарат в комплексном лечении взрослых и детей с токсическими формами дифтерии. При этом ПДС не вводили.

ПДИЧ получили 17 больных (основная группа), среди которых в возрасте от 1 года до 7 лет было 6, от 19 до 56 лет - 11 пациентов. Большинство больных (11) не были привиты, у 2 информация о прививках отсутствовала, и 4 были привиты в соответствующем возрасте. Локализованная дифтерия ротоглотки диагностирована у 3 больных, распространенная - у 1, субтоксическая - у 1, токсическая I степени - у 4, II степени - у 1, комбинированная форма - у 5 (у всех поражение носоглотки сочеталось с тяжелыми формами дифтерии ротоглотки: токсической III степени - у 1, II степени - у 2, I степени - у 2). Степень тяжести и форму дифтерии определяли по общепринятым критериям.

ПДИЧ (вместо ПДС) начинали вводить внутривенно капельно уже в первые часы после поступления больного в стационар (при необходимости повторного введения интервал составлял 12ч). Одновременно назначали общепринятую патогенетическую и симптоматическую терапию. В среднем лечение у больных основной группы начиналось на  $3,28 \pm 1,72$  день болезни.

Схема внутривенного введения ПДИЧ определялась тяжестью состояния больного, сроками поступления в стационар и начала лечения. Конкретная схема применения препарата является предметом авторской заявки и в настоящем сообщении не представлена.

В контрольную группу вошло 17 больных дифтерией, получавших коммерческую ПДС в соответствии с рекомендациями по лечению дифтерии и в зависимости от тяжести состояния. Основная и контрольная группы больных были сопоставимы по возрасту, степени тяжести и локализации дифтерии, срокам госпитализации и начала специфической терапии, использованию патогенетических и симптоматических средств.

Эффективность антитоксической терапии двумя различными специфическими препаратами оценивали по динамике обратного развития симптомов интоксикации, проявлений местного процесса, числу и характеру осложнений (см. табл.).

**Частота (I) и продолжительность (в днях, II; M±m)  
основных симптомов у больных  
с токсическими формами дифтерии**

Симптомы	Основная группа (n=13)		Контроль (n=13)	
	I	II	I	II
Лихорадка	13	2,25±1,02	13	2,7±1,5
Вялость	13	3,38±1,96	13	3,07±1,97
Снижение аппетита	13	2,61±1,98	13	2,91±1,24
Бледность кожи	13	2,85±2,65	13	2,45±2,65
Боль в горле	13	2,84±1,28	13	4,15±1,99
Увеличение лимфатических узлов	11	2,63±0,93	12	4,5±2,23
Плотность лимфатических узлов	13	3,0±2,51	11	2,8±0,98
Болезненность лимфатических узлов	13	2,23±0,83	11	3,0±1,0
Отек ротоглотки	13	3,38±1,55	13	3,69±1,31
Распространенный налет	13	3,61±1,55	13	4,5±1,83
Плохоснимающийся налет	13	1,61±0,65	10	1,9±0,75
Кровоточивость слизистой оболочки после снятия налета	13	1,21±0,42	11	1,8±0,7
Отек подкожной клетчатки	13	2,53±1,45	13	2,92±1,6
Затрудненное носовое дыхание	7	2,28±0,95	5	3,0±1,58

ПДИЧ хорошо переносился больными, не вызывал побочных реакций. Так, через 12 ч после первого введения ПДИЧ у 11 больных (64,7%) уменьшилась интоксикация, у 8 (47%) - отек ротоглотки, у 9 (52,9%) - боль в горле, у 8 (47%) - кровоточивость слизистых после снятия фибринозного налета. Через 24 ч после начала лечения (2 инъекции) положительная динамика отмечена у 12 пациентов (70,6%), кровоточивости не выявлено ни в одном случае; у 11 больных (64,7%) уменьшились распространенность и толщина налета в ротоглотке, у 9 (52,9%) - отек подкожной клетчатки шеи. В последующие дни положительная динамика нарастала.

При локализованной и распространенной формах дифтерии симптомы купировались через 2—3 дня, так же быстро исчезали местные проявления болезни: боль в горле - через 1,75±0,95 дня, отек мягких тканей ротоглотки и налет - через 2,5±0,95 дня.

Сравнительный анализ симптоматики у больных основной и контрольной групп проводили отдельно для локализованной и токсических форм дифтерии. Сопоставление частоты и продолжительности основных проявлений дифтерии в двух группах достоверных различий не выявило, за исключением сроков увеличения подчелюстных лимфатических узлов и кровоточивости слизистой оболочки ротоглотки после снятия налета (соответственно 2,63±0,95 и 4,5±2,23 дня; 1,21±0,42 и 1,9±0,7 дня; p<0,05).

Изучены частота и тяжесть осложнений дифтерии у пациентов, получавших ПДИЧ и ПДС. Так, при лечении ПДИЧ осложнения регистрировались в 1,6 раза реже и протекали легче, чем при назначении ПДС. В основной группе осложнения развились у 5 (38,5%) из 13 больных, в том числе у 3 токсический нефроз, у 2 одновременно два осложнения: токсический нефроз и легкий миокардит; среднетяжелый миокардит и парез мягкого неба.

В контрольной группе осложнения диагностированы у 8 (61,5%) из 13 пациентов. Причем более чем у половины из них имелись одновременно два осложнения (токсический нефроз и парез глотки - у 1, миокардит в сочетании с нейропатией - у 4). Миокардит у 2 пациентов протекал в среднетяжелой форме и у 2 - в легкой, тяжелая полинейропатия диагностирована у 1, парез глотки - у 3 больных.

В основной группе при снижении дозы ПДИЧ до  $1854 \pm 0,94$  МЕ динамика обратного развития болезни была не хуже, чем у леченных большими дозами препарата. В контроле средняя курсовая доза ПДС составила  $433\ 000 \pm 247,9$  МЕ, т.е. была в 233 раза выше. Число инъекций при лечении ПДИЧ соответственно сократилось до  $3,18 \pm 1,1$  против  $4,53 \pm 1,5$ , а курс лечения был на 1 день короче, составив  $2,03 \pm 1,1$  против  $3,15 \pm 1,2$ .

В остром периоде все больные с токсическими формами дифтерии получали парентерально гормональную терапию. Но продолжительность этого лечения при назначении ПДИЧ была в 2 раза меньшей, чем при использовании ПДС ( $4,88 \pm 1,83$  против  $8,66 \pm 4,2$  дня).

Сравнение данных, полученных при лечении больных локализованной и распространенной формами дифтерии различными специфическими препаратами, не выявило достоверных различий таких показателей, как частота и продолжительность симптомов. Заболевание протекало в легкой форме, без осложнений. В основной группе курсовая доза (она же разовая) составила  $250 \pm 100$  МЕ ПДИЧ, в контрольной -  $80\ 000 \pm 30\ 000$  МЕ ПДС, при этом в 3 случаях препарат вводили дважды.

Исследования сыворотки крови, взятой у больных до и после введения ПДИЧ, а также данные экспериментов подтвердили возможность использования его в меньших дозах и с меньшей кратностью.

У больных, у которых в первом анализе не определялся противодифтерийный антитоксин, уже через 12ч после внутривенного введения ПДИЧ в сыворотке крови уровень антитоксина составлял  $0,125 - 1,0$  МЕ/мл, не снижаясь по крайней мере в течение 4—5 суток. При этом доза ПДИЧ равнялась 400—2000 МЕ.

У большинства больных с наличием антитоксина в сыворотке крови в момент поступления в стационар уровень его повышался после введения ПДИЧ в дозе, не превышавшей 2000 МЕ. Уровень антитоксина не изменялся только у тех больных, у которых при госпитализации он был очень высоким (4—40 МЕ/мл).

Морским свинкам внутримышечно вводили противодифтерийную гомологичную сыворотку в дозе  $16,7$  МЕ/кг м.т., что эквивалентно 1000 МЕ для человека массой 60 кг. Дифтерийный токсин вводили подкожно в разных дозах и в разные сроки. Через 48 ч после введения  $16,7$  МЕ/кг ПДС морские свинки, у которых содержание антитоксина в 1 мл сыворотки крови достигало 0,06 МЕ, в 100% случаев были защищены от  $1,8LD_{50}$  дифтерийного токсина. При введении той же дозы сыворотки и содержания на 9-е сутки 0,03 МЕ/мл антитоксина морские свинки также были защищены в 100% случаев. Даже через 17 суток после введения гомологичной сыворотки при сохранении титра антитоксических антител на уровне 0,03 МЕ/кг м.т. животные могли противостоять  $2LD_{50}$ .

В эксперименте *in vitro* трехкратно показано, что стандартная противодифтерийная сыворотка в дозе 1 МЕ способна полностью нейтрализовать 8—10  $LD_{50}$  токсина у морских свинок.

Учитывая повторность введения ПДС человеку, в опыте оценивали эффективность 3- и 5-кратного введения препарата. Показано, что дополнительные инъекции либо не приводили к повышению концентрации антитоксина, либо способствовали неадекватному ее повышению. Кроме того, повторные введения ПДС не увеличивали персистенцию высоких титров, а, наоборот, ускоряли сроки выведения антитоксина из организма. Последнее может быть обусловлено выработкой антител к гетерогенному лошадиному белку. Повторное применение чужеродного белка приводит к увеличению скорости выведения антитоксина из организма.

Итак, эксперименты свидетельствуют о том, что относительно небольшие дозы ПДИЧ обеспечивают высокую защиту животных от дифтерийного токсина, что ставит под сомнение обоснованность завышения доз при лечении больных.

Таким образом, внутривенное введение ПДИЧ дает хороший терапевтический эффект, не вызывает побочных реакций, снижает частоту осложнений или облегчает их течение. Учитывая преимущества ПДИЧ по сравнению с ПДС, мы рекомендуем использовать его для лечения дифтерии, особенно токсических ее форм у детей.

## **Применение иммуноглобулина антистафилококкового для внутривенного введения в комплексной терапии хронических бронхолегочных заболеваний**

*С.Л.Шарыгин, Г.М.Синицына,  
А.Г.Кардовский, В.С.Сапожникова,  
А.В.Лазыкина, О.В.Мальцева, Г.А.Матвеев  
Кировский НИИ гематологии и переливания крови*

За последние 20 лет в этиологической структуре инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных больных наметилась четкая тенденция к увеличению удельного веса инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами [5,7]. К числу наиболее частых каузативных агентов таких осложнений относятся стафилококки [1,8]. Полагают, что наиболее вероятной причиной увеличения “эпидемиологической” роли условных патогенов является использование методов инструментального обследования и лечения больных на фоне формирования и широкого распространения в лечебных учреждениях госпитальных штаммов, относительно более вирулентных и обладающих множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам [2,6]. Определенный вклад в этот процесс вносит и широкое профилактическое применение антибиотиков, приводящее к элиминации у пациентов нормальной микрофлоры и создающее условия для колонизации ослабленных пациентов устойчивыми госпитальными штаммами стафилококка [3,4]. Лечение пациентов со стафилококковыми осложнениями связано с большими трудностями и часто бывает недостаточно эффективным. Исследователи отмечают высокий уровень смертности больных [8,9]. Поэтому особую актуальность приобретает использование средств специфической иммунотерапии стафилококковых заболеваний.

В Кировском НИИ гематологии и переливания крови совместно с Нижегородским НИИ эпидемиологии и микробиологии разработан новый препарат для лечения больных с заболеваниями стафилококковой этиологии - иммуноглобулин антистафилококковый человека для внутривенного введения (ИАСВВ). Сырьем для получения препарата является плазма крови доноров, иммунизированных стафилококковым анатоксином, а также плазма, выявленная серологическим скринингом на наличие антител к а-стафилолизину. Содержание специфических антител в исходной плазме составляет не менее 4 МЕ/мл. Препарат получают методом кислотно-ферментативного гидролиза с последующим удалением

фермента гелем гидроокиси алюминия. Содержание анти-а-стафилолизина в готовом препарате составляет не менее 20 МЕ/мл, что в 10 раз выше, чем в иммуноглобулине нормального человека для внутривенного введения.

На базе гемотерапевтического отделения Кировского НИИ гематологии и переливания крови МЗ РФ ИАСВВ был применен в комплексной терапии 10 больным (3 мужчин и 7 женщин) с обострениями хронического воспалительного процесса в бронхолегочном аппарате, обусловленными стафилококком. Все пациенты относились к группе длительно болеющих, неоднократно и подолгу лечились в пульмонологическом отделении. Возраст больных - от 35 до 75 лет. У 7 из них был бронхит, у 3 - обструктивный бронхит, который в одном случае являлся осложнением инфекционно-зависимой бронхиальной астмы. У 2 больных давность заболевания составляла до 5 лет, у 2 - от 5 до 10 лет, у 6 - свыше 10 лет. Хронический бронхит (ХБ) у всех больных сочетался с бронхоспастическим синдромом. У 3 больных давность обострения составила до 10 дней, у 4 - от 11 до 15, у 3 - более 20 дней. До поступления в стационар пациентам был проведен курс антибиотикотерапии, который клинического эффекта не имел.

При поступлении состояние всех больных было удовлетворительным, у 8 наблюдались слабо выраженные симптомы интоксикации (слабость, потливость, недомогание и др.) и субфебрильная температура. Во всех случаях отмечался кашель разной частоты и силы, у 1 больного - сухой, у 9 - с отделением слизистогнойной мокроты. Количество мокроты колебалось от 50,0 до 200 мл в сутки. У всех больных наблюдались приступы удушья различной частоты, силы и продолжительности: у 1 пациента - до 2—3 раз, у остальных - до 5—10 раз в сутки. В легких у всех больных выслушивались сухие базовые хрипы. Влажные хрипы, единичные, рассеянные над всем легким, наблюдались у 6 больных, локальные - у 3 человек. О наличии ХБ свидетельствовали данные рентгенологического исследования легких. Обострение воспалительного процесса было подтверждено лабораторными исследованиями. При изучении функции внешнего дыхания у 4 больных выявлена дыхательная недостаточность I степени, у 4 - II и III степени, у 2 человек дыхательной недостаточности не отмечено. При посеве мокроты на микрофлору у всех больных выявлялся стафилококк, чувствительный к ограниченному числу антибиотиков. У 2 больных в мокроте был также гемолитический стрептококк, у одного из них - в сочетании с кишечной палочкой. Подтверждение стафилококковой природы воспалительного процесса послужило показанием к назначению ИАСВВ. Препарат включали в комплексное лечение и вводили в разовой дозе 25—50 мл внутривенно капельно со скоростью 20—30 капель в минуту с интервалом 1—2 дня. Побочных реакций на введение препарата ни у одного из больных не отмечено. Состояние пациентов оценивали по клиническим проявлениям заболевания, по показателям иммунологической реактивности организма, активности компонентов комплемента и содержанию анти-а-стафилолизина в сыворотке крови.

После введения ИАСВВ уже в первые сутки кашель становился реже, приступы удушья - слабее, мокрота становилась светлее, уменьшалось ее количество. После второго введения препарата наблюдалось дальнейшее улучшение самочувствия и клинической симптоматики: у 3 больных прекратились приступы удушья, исчезли хрипы в легких, но оставался слабый кашель. После третьего введения препарата наблюдались остаточные явления: у 6 больных - редкий слабый кашель с небольшим количеством светлой мокроты; некоторое затруднение дыхания - у 5 человек; единичные хрипы - у 2 пациентов. После четвертого введения ИАСВВ лишь у 4 больных оставался редкий легкий кашель с небольшим количеством светлой мокроты.

Средние показатели активности всех компонентов комплемента, участвующих в запуске системы по классическому пути ( C1, C1q, C2, C3, C4, C5, Собщ.), у больных ХБ до лечения незначительно отличались от тех же показателей у практически здоровых лиц за исключением C4, который у больных был значительно ниже. Уровень альтернативной активности комплемента у больных был также в пределах нормы. После введения ИАСВВ все перечисленные показатели активности компонентов классического пути повысились, за исключением C1q, который снизился относительно средних значений нормы, что говорило об активации системы комплемента по этому типу. Увеличение активности компонента C1 при снижении C1q (потребление на иммунных комплексах) также свидетельствовало о запуске системы комплемента по классическому пути. Средние показатели общей альтернативной активности и фактора В после проведенного лечения понизились, уровень же активности фактора Д остался без изменений.

Результаты анализа показателей иммунологической реактивности больных свидетельствовали о том, что под влиянием лечения в обеих группах больных отмечалась тенденция к увеличению содержания иммуноглобулинов класса G, общего содержания лейкоцитов периферической крови, фагоцитарной активности нейтрофилов и повышению фагоцитарного индекса. Процентное содержание Т- и В-лимфоцитов увеличивалось незначительно, в то время как их абсолютное количество значительно возрастало.

Наиболее информативным показателем эффективности применения ИАСВВ являлось, по нашему мнению, исследование содержания анти-а-стафилолизина в крови больных. Нами отмечено статистически значимое возрастание уровня содержания антител к стафилококковому токсину после введения препарата. Так, исходный уровень специфических антител составил в среднем  $0,35 \pm 0,16$  МЕ/мл, после применения препарата -  $2,0 \pm 0,56$  МЕ/мл ( $p < 0,05$ ), перед выпиской из стационара -  $5,3 \pm 1,2$  МЕ/мл ( $p < 0,01$ ).

Сопоставление полученных нами результатов с данными анализа историй болезни 19 пациентов с аналогичным диагнозом, получавших лечение без применения ИАСВВ, позволило сделать следующее заключение.

Использование ИАСВВ в комплексной терапии больных с обострениями ХБ, осложненного стафилококковой инфекцией, приводит к значительному улучшению состояния пациентов, ускоряет купирование воспалительного процесса и, что особенно важно для этой группы больных, бронхоспастического синдрома с приступами удушья. Отмечено также улучшение динамики фагоцитарной активности нейтрофилов и фагоцитарного индекса, выявлено выраженное усиление активации системы комплемента по классическому пути. Уровень анти-а-стафилолизина в сыворотке больных, получавших ИАСВВ, был достоверно выше, чем у тех, которых лечили традиционными средствами.

Таким образом, проведенное исследование выявило бесспорную терапевтическую эффективность ИАСВВ. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование указанного препарата в комплексном лечении больных ХБ в период обострения.

#### Литература

1. Акатов А.К. V Международный симпозиум по стафилококкам и стафилококковым инфекциям // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1985. № 11. С. 115—118.
2. Блатун Л.А., Павлова М.В., Терехова Р.П. и др. Лечение и профилактика раневой инфекции // Новый медицинский журнал. 1998. № 3. С. 7—11.
3. Володавец В.В. К механизму распространения внутрибольничных инфекций // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1981. № 7. С. 3—8.
4. Корначев А.С. Роль антибиотиков в профилактике внутрибольничных инфекций у новорожденных и родильниц // Антибиотики и химиотерапия. 1991. Т.36. № 7. С. 45—47.



5. *Савицкая К.И., Воробьев А.А., Солодилова О.Е.* Взаимодействие условно-патогенных бактерий и факторов антиинфекционной резистентности организма на фоне антибактериальной терапии детей с острой пневмонией // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1989. № 3. С. 39—45.
6. *Graven D.E., Steger K.A.* Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: epidemiology and prevention in 1996 // *Semin. Respir. Infect.* 1996. Vol. 11. № 1. P. 32—53.
7. *Pilz G., Kaab S., Neeser G. et al.* Supplemental Immunoglobulin (iv IgG) treatment in 163 patients with sepsis and septic shock // *Europ. J. Clin. Stud. Trtatm. Inf.* 1991. Vol. 19. № 4. P. 216—227.
8. *Sato T., Wada Y., Okazaki M. et al.* Study on septicaemia in infants and children in the past 20 years. Part 1. An analysis of causal organisms // *Kansenshogaku Zasshi.* 1996. Vol. 70. № 8. P. 775—783.
9. *Sriskandan S., Cohen J.* The Pathogenesis of Septic Shock // *Journal of Infection.* 1995. Vol.30. P.201—206.

## **Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита для внутривенного введения**

*С.П.Николаева, Г.М.Воронкова, Т.А.Захарычева,  
С.Л.Шарыгин, О.В.Мальцева, А.В.Лазыкина,  
Е.И.Михеева, Л.М.Емельянова, А.С.Песков*

*Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Кировский НИИ гематологии и переливания крови, Хабаровское предприятие бакпрепаратов, Дальневосточный медицинский государственный университет, г. Хабаровск*

При клещевом энцефалите (КЭ) специфические иммуноглобулины служат почти единственным этиотропным лечебным средством и являются препаратами выбора. Опыт использования различных препаратов антител начиная со времени открытия возбудителя КЭ свидетельствует об их отчетливом лечебном действии. Высокий уровень заболеваемости и значительная тяжесть течения клещевого энцефалита служат основанием для совершенствования специфической терапии этой инфекции.

Основным специфическим препаратом для профилактики и лечения КЭ в настоящее время является иммуноглобулин против клещевого энцефалита для внутримышечного введения из венозной крови доноров, выпускаемый по документации Хабаровского НИИЭМ и Хабаровского предприятия по производству иммунобиологических препаратов (ВФС 42-119-BC-87; ФС 42-3155-95).

Результаты ранее проведенного нами контролируемого клинического испытания лечебной эффективности иммуноглобулина направленного действия позволили рекомендовать для терапии КЭ дозы, превышающие регламентированные (патент на изобретение № 1837230, 1993; Информационно-методическое письмо, 1996). Отчетливо показано, что действенность специфического лечения при КЭ повышается при использовании высокоактивных препаратов антител в максимально ранние сроки от начала болезни.

Однако, учитывая известные недостатки внутримышечного введения иммуноглобулина, связанные с потерями иммунного белка в процессе абсорбции из ткани и медленным поступлением антител в кровь, невозможность беспредельного увеличения доз белкового препарата, вводимого единовременно внутримышечно, актуальна разработка иммуноглобулина против КЭ в форме внутривенного введения (ИГВВ).

Разработка и применение специфических ИГВВ является перспективным современным направлением в повышении эффективности иммунотерапии инфекционных заболеваний. Успешный опыт получения и использования в стране иммуноглобулина нормального для внутривенного введения по технологии Нижегородского НИИЭМ показал возможность и перспективность разработки внутривенных иммуноглобулинов направленного действия.

В 1990—1992 гг. в Хабаровском НИИЭМ под руководством профессора Л.А.Верета были изготовлены 4 экспериментально-производственные серии препарата иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита для внутривенного введения. Проведены лабораторно-экспериментальные

исследования их специфических и протективных свойств. Был оформлен и направлен в ГИСК им. Л.А.Тарасевича проект ВФС, и серия № 1 прошла контроль в специализированных лабораториях ГИСКА на соответствие НТД.

В этот период основными задачами разработки являлись оптимизация технологии получения ИГВВ против КЭ с сохранением специфической активности, выбор оптимальных соотношений титров антител в исходном сырье и в котловых загрузках. В указанных направлениях велись работы как в ХНИИЭМ совместно с Хабаровским предприятием бакпрепаратов, так и в Кировском НИИ гематологии и переливания крови.

В 1994 г. усилия перечисленных выше разработчиков были объединены на период проведения клинических испытаний препарата и завершающих этапов разработки. Кировским НИИГПК с 1993-го по 1996 г. были изготовлены 5 серий препарата, прошедшие полный контроль на соответствие проектной НТД и получившие разрешение на использование в клинических испытаниях.

В настоящее время завершены государственные испытания препарата в условиях клиники на базе неврологического отделения Дальмедцентра (Хабаровск) и неврологического отделения клинического объединения "Новая больница" (Екатеринбург), проводившиеся в соответствии с программой и методикой, разработанной ХНИИЭМ и Дальмедуниверситетом и утвержденной Комитетом МИБП.

Препарат иммуноглобулин человека против КЭ для внутривенного введения является иммунологически активной фракцией человеческой сыворотки крови, содержащей антитела к вирусу КЭ, очищенной и концентрированной методом фракционирования этиловым спиртом при температуре ниже 0°C и лишенной антикомплементарных свойств в результате обработки пепсином. Клиническими испытаниями констатирована его безвредность и ареактогенность.

Контролируемые клинические испытания показали, что препарат иммуноглобулин человека против КЭ для внутривенного введения эффективен в терапии больных менингеальной и очаговыми формами инфекции: положительно влияет на течение инфекции, способствует более быстрому регрессу симптомов и нормализации состояния больных. Сокращается также продолжительность пребывания в стационаре, происходит более быстрая трудовая реабилитация.

Не выявлено депрессивного влияния ИГВВ против КЭ на активный иммуногенез. Получены свидетельства о положительном влиянии иммунотерапии внутривенным иммуноглобулином на более раннюю и эффективную иммунореабилитацию в сравнении с симптоматическим лечением.

Эффективность нового препарата сравнивалась с результатами терапии больных КЭ регламентированными ("малыми") дозами иммуноглобулина внутримышечного, превышающими регламентированные, адекватными ("высокими") дозами и патогенетическими средствами, исключая иммуноглобулин.

ИГВВ в терапии КЭ эффективнее, чем симптоматическое лечение и серотерапия с помощью внутримышечного иммуноглобулина в регламентированных дозах.

Результаты лечения больных КЭ испытуемым препаратом и контрольным иммуноглобулином коммерческим для внутримышечного введения (в дозах, превышающих регламентированные существующей инструкцией по применению) в основном сходны.

Показана целесообразность начала терапии новым препаратом в наиболее ранние сроки. Продолжительность лечения с помощью ИГВВ может достигать 6 дней. Курсовая доза определяется тяжестью течения инфекции.

Использование в комплексной терапии больных КЭ ИГВВ против КЭ, в отличие от иммуноглобулина против КЭ для внутримышечного введения, позволяет

увеличить дозу иммунного белка, поступающего одновременно непосредственно в кровяное русло и сократить его потери на этапах введения в организм. Внутривенная трансфузия является менее травматичной и менее болезненной для пациента, чем внутримышечное введение в один прием значительного объема белковых растворов.

Отчет о государственных испытаниях одобрен ученым советом ГИСК им. Л.А.Тарасевича. Препарат ИГВВ против КЭ рекомендован Комитетом МИБП МЗ РФ для внедрения в практику здравоохранения.

## **Клинический опыт применения иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения в лечении эпидемического паротита**

*Н.А.Авсюкевич, Е.В.Валова  
Городская инфекционная больница им. С.П. Боткина  
(главный врач - профессор А.А. Яковлев),  
г. Санкт-Петербург*

Иммуноглобулины традиционно применяются с целью профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Иммуноглобулины для внутримышечного введения используются преимущественно для профилактики вирусных инфекций, в то время как для лечения тяжелых инфекционных заболеваний предпочтение отдается новому поколению иммуноглобулинов - внутривенным препаратам. Препарат иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения (ИГВВ) Нижегородского государственного предприятия по производству бактериальных препаратов - фирмы "ИмБио" содержит широкий спектр антител против вирусов и бактерий в концентрированном виде. Фармакологическое действие препарата обусловлено как присутствием специфических антител против различных возбудителей (вирусов гепатита А и В, герпеса, гриппа, кори, паротита и др.), так и неспецифической активностью, проявляющейся в повышении резистентности организма.

В период эпидемического подъема заболеваемости эпидемическим паротитом в ГИБ им. С.П. Боткина в Санкт-Петербурге были предприняты попытки разработки схем этиопатогенетической терапии эпидемического паротита с целью предот-вращения тяжелого и осложненного течения данной инфекции. Используя преимущества ИГВВ фирмы "ИмБио" - высокий титр специфических антител класса IgG, быстрое достижение концентрации антител в крови, возможность одноразового введения большого количества препарата, исключения протеолиза препарата в месте введения, а также относительную дешевизну препарата по сравнению с зарубежными аналогами, с октября 1997 года на базе ГИБ им. С.П. Боткина были начаты рандомизированные контролируемые клинические испытания эффективности иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения фирмы "ИмБио" с целью применения ИГВВ в комплексной терапии распространенных и осложненных форм эпидемического паротита.

В данной статье приведены предварительные результаты, полученные на этапе отработки методики исследования. Для исследования выбраны две группы больных в возрасте от 15 до 30 лет с подтвержденным диагнозом распространенной формы эпидемического паротита. Лабораторное подтверждение диагноза осуществлялось с помощью РТГА в парных сыворотках, взятых при поступлении больных (в сроки от 1-го до 6-го дня болезни) с интервалом 12—14 дней. У всех больных имело место серологическое подтверждение диагноза - эпидемический паротит. Обе группы формировались путем случайной выборки из больных, последовательно включаемых в обследование по мере поступления в стационар.

Больные обеих групп получали традиционное симптоматическое лечение на фоне щадящего режима и диеты: жаропонижающие, десенсибилизирующие средства, витамины групп В и С, при присоединении вторичной инфекции - антибиотики, при орхоэпидидимитах - преднизолон в дозе 20—60 мг/сутки от 5 до 15 дней, при панкреатитах - контрикал (10—20 тыс.ЕД/сутки), при менингитах - глюкоза 40%, лазикс, ноотропил, пирарцетам, по показаниям - физиотерапию, иммуномодуляторы и др. Группа лечения получала ИГВВ на фоне обычного комплекса лечебных мероприятий, в группе контроля проводился традиционный комплекс лечебных мероприятий.

Препарат ИГВВ применяли в стационарных условиях, вводили внутривенно путем капельных инфузий в соответствии с инструкцией по применению, в дозе 25мл/сутки в течение 3 дней (75 мл/курс) в сроки от 4—6-го до 15—17-го дня от начала заболевания.

До введения ИГВВ тщательно изучался аллергологический анамнез пациентов, а при его введении осуществляли контроль за возможным возникновением аллергических реакций.

В качестве критериев клинического ответа оценивались влияние ИГВВ на температурную реакцию, симптомы интоксикации, длительность проявлений заболевания (увеличения слюнных желез, симптомов панкреатита, орхоэпидидимита, менингита), на течение инфекционного процесса (дальнейшее прогрессирование или регресс).

#### **Результаты применения ИГВВ:**

1. В группе лечения ИГВВ получили 9 больных в сроки от 4-го до 15-го дня болезни. Во всех случаях после трехдневного курса лечения (курсовая доза 75мл) наблюдались нормализация температуры и устранение интоксикационного синдрома.
2. Лихорадочный период у больных в группе лечения был короче, чем у больных в контрольной группе (средние величины соответственно 7,5 и 8,6 дня).
3. Различий в сроках нормализации размеров слюнных желез у пациентов обеих групп не выявлено.
4. У больных, получивших ИГВВ на первой неделе заболевания (4 пациента), не наблюдалось проявлений орхита и менингита.
5. У больных, которым лечение ИГВВ начато в сроки от 8-го до 15-го дня болезни, признаки орхоэпидидимита исчезали раньше, чем у больных в контрольной группе (12,5 и 26,7 дня).
6. Сравнить сроки выздоровления от паротитного менингита не представляется возможным из-за недостаточного количества наблюдений (по 2 случая в обеих группах).
7. Длительность заболевания в группе лечения составила 27 дней, в группе контроля - более 37 дней.

На основании анализа клинико-лабораторных данных у пациентов, пролеченных иммуноглобулином нормального человека для внутривенного введения фирмы "ИмБио", можно сделать следующие выводы:

1. ИГВВ в дозе 25 мл/сутки (75 мл/курс) не вызвал у пациентов никаких побочных эффектов (аллергических реакций и др.).
2. Иммуноглобулин эффективен как дезинтоксикационное средство у больных с распространенными формами эпидемического паротита в фазе вирусемии.
3. Применение ИГВВ на первой неделе заболевания уменьшает вероятность развития орхоэпидидимита и серозного менингита у больных.
4. Применение ИГВВ у больных с распространенными формами эпидемического паротита способствует ускорению выздоровления.

Планируется дальнейшее изучение влияния ИГВВ на течение распространенных и осложненных форм паротитной инфекции.

#### Литература

1. *Корягин В.Н.* Особенности клинического течения ветряной оспы, краснухи, кори и эпидемического паротита у взрослых и показатели клеточного и гуморального иммунитета при этих заболеваниях: Автореферат дис... канд. мед. наук. Л., 1983.
2. *Постовит В.А.* Детские капельные инфекции у взрослых. СПб.: Теза, 1997.
3. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. проф. Ю.В. Лобзина, проф. А.П. Казанцева. СПб.: Комета, 1996. С.218—323.