

Сопроводительная терапия онкогематологических пациентов при вторичных иммунодефицитах

Л.Г. Бабичева✉, И.В. Поддубная

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉lalibabicheva@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Неспособность иммунной системы человека противостоять чужеродной антигенной агрессии называется иммунодефицитным состоянием. Более 1/2 всех случаев вторичных иммунодефицитов (ВИД) в мире занимают гемобластозы и, в большей степени, их терапия, сопровождающаяся иммуносупрессией. В связи с расширением арсенала новых таргетных препаратов в лечении онкогематологических заболеваний, воздействующих на разные звенья иммунитета, все более частым использованием аутологичной и особенно аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток распространенность и частота ВИД неумолимо растет. Своевременная диагностика ВИД должна быть отправной точкой ведения онкогематологических больных для снижения частоты инфекционных осложнений и, как следствие, летальности от них. Основой мониторинга являются оценка факторов риска и идентификация категории пациентов, требующих активных профилактических мероприятий до того, как у них разовьется тяжелая инфекция. Элиминация основной причины развития ВИД является предпочтительным вариантом профилактики инфекционных осложнений. Однако при множественной миеломе, хроническом лимфолейкозе и других онкогематологических заболеваниях такой вариант зачастую невыполним. Поэтому для этой категории пациентов необходима активная сопроводительная терапия, в частности заместительная терапия иммуноглобулинами (Ig). Основные клинические сообщества в настоящее время находятся в процессе обновления своих руководств и рекомендаций по использованию заместительной терапии Ig у пациентов с гемобластозами, страдающими тяжелыми рецидивирующими инфекциями; после неэффективного лечения антибиотиками; с доказанным неадекватным специфическим антительным ответом; уровнем сывороточного IgG < 4 г/л. Многочисленные когортные, наблюдательные и рандомизированные исследования продемонстрировали значительное снижение количества инфекционных осложнений у онкогематологических больных при использовании длительной (не менее 10–12 мес) заместительной терапии внутривенными Ig. Недостаточное внимание врачей-онкологов и гематологов к ранней диагностике и профилактике этих состояний ведет к росту количества инфекционных осложнений со всеми вытекающими последствиями в виде ухудшения результатов лечения и повышения летальности среди онкогематологических пациентов.

Заключение. Существует реальная потребность в повышении осведомленности врачей и пациентов, скрининге и улучшенном мониторинге группы пациентов с повышенным риском развития ВИД, а также профилактике внутривенными Ig для снижения частоты инфекционных осложнений и активной сопроводительной терапии, направленной на снижение смертности, связанной с инфекцией.

Ключевые слова: вторичный иммунодефицит, гипогаммаглобулинемия, Привиджен, внутривенный иммуноглобулин.

Для цитирования: Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Сопроводительная терапия онкогематологических пациентов при вторичных иммунодефицитах. Современная Онкология. 2020; 22 (2): DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200127

Accompanying therapy in oncohematological patients with secondary immunodeficiency

Lali G. Babicheva✉, Irina V. Poddubnaia

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉lalibabicheva@mail.ru

Abstract

Actuality. The inability of a person's immune system to withstand foreign antigenic aggression is called immunodeficiency. More than 1/2 of all cases of secondary immunodeficiency (SID) in the world are occupied by hemoblastosis and, in a greater degree, the therapy, accompanied by the immunosuppression. Due to the expansion of the arsenal of new targeted drugs for the treatment of oncohematological diseases affecting different parts of the immune system, to increasingly frequent use of autologous and especially allogeneic hematopoietic cell transplantation, the prevalence and the frequency of SID are inexorably increasing. Timely diagnosis of SID should be the starting point of the management of oncohematological patients to reduce the incidence of infectious complications and, as a result, case fatality rate. Monitoring is based on assessing risk factors and identifying the category of patients requiring active preventive measures before they develop severe infection. Elimination of the main cause of SID development is the preferred option for the prevention of the infectious complications. However, in case of multiple myeloma, chronic lymphocytic leukemia and other oncohematological diseases, this option is often impossible. Therefore, active accompanying therapy is necessary for this category of patients, in particular immunoglobulin (Ig) replacement therapy (Ig). Main clinical communities are currently in the process of updating their guidelines and re-

commendations on using Ig replacement therapy in patients with hemoblastosis accompanied severe recurrent infections; after ineffective antibiotic treatment; with a proven inadequate specific antibody response; IgG<4 g/l. Numerous cohort, observational and randomized trials showed the significant reduction in the number of infectious complications in oncohematological patients on using long-term (not less than 10 – 12 months) intravenous Ig replacement therapy. The lack of attention of oncologists and hematologists to the early diagnosis and prevention of these conditions leads to the increase in the number of infectious complications with all the consequences such as worsen treatment results and increase mortality among oncohematological patients.

Conclusion. There is a real need to raise awareness among physicians and patients, to use screening and better management of the group of patients with increased risk of SID, and preventive use of intravenous Ig to reduce the incidence of infectious complications and active accompanying therapy aimed at reducing infection-related mortality.

Key words: secondary immunodeficiency, hypogammaglobulinemia, Priviligen, intravenous immunoglobulin.

For citation: Babicheva L.G., Poddubnaia I.V. Accompanying therapy in oncohematological patients with secondary immunodeficiency. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (2): DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200127

Вторичный иммунодефицит в онкогематологии

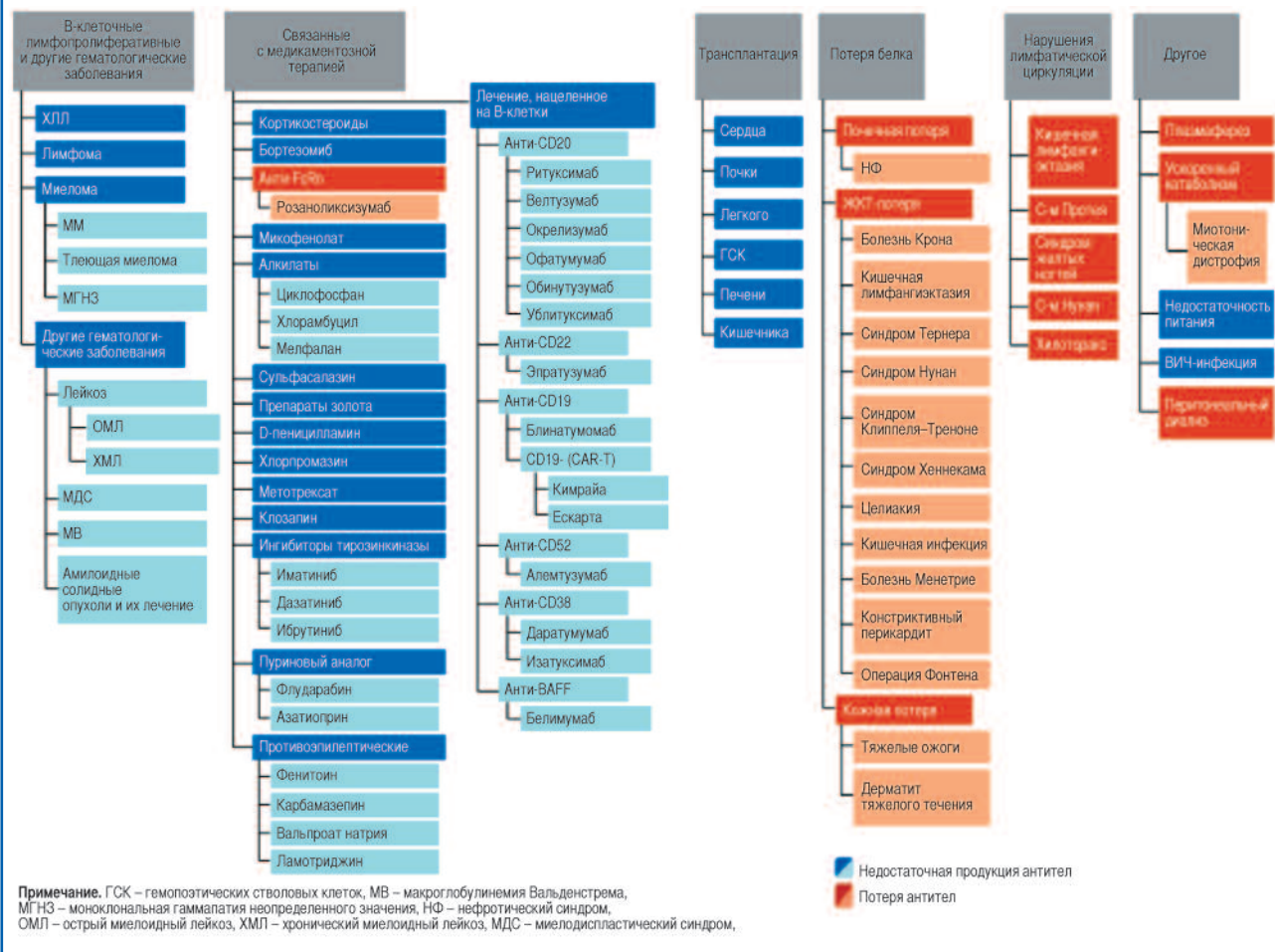
Наиболее частыми причинами вторичных иммунодефицитов (ВИД) являются хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ), неходжкинские лимфомы (НХЛ), а также трансплантация костного мозга и другие виды иммуносупрессивной терапии (рис. 1) [1].

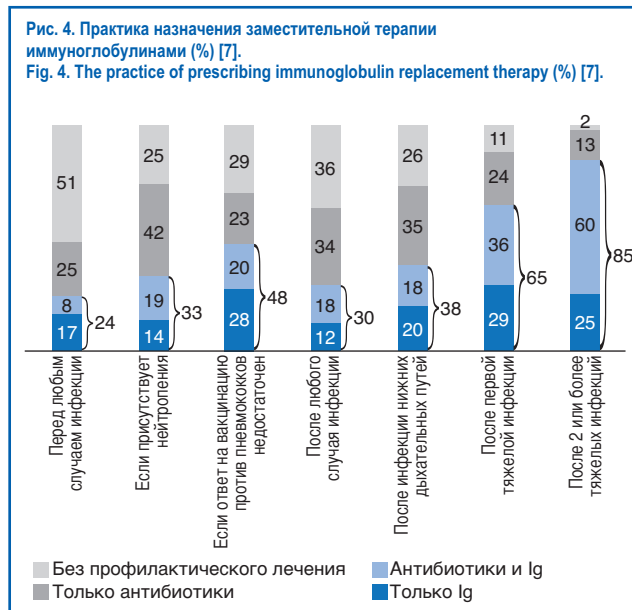
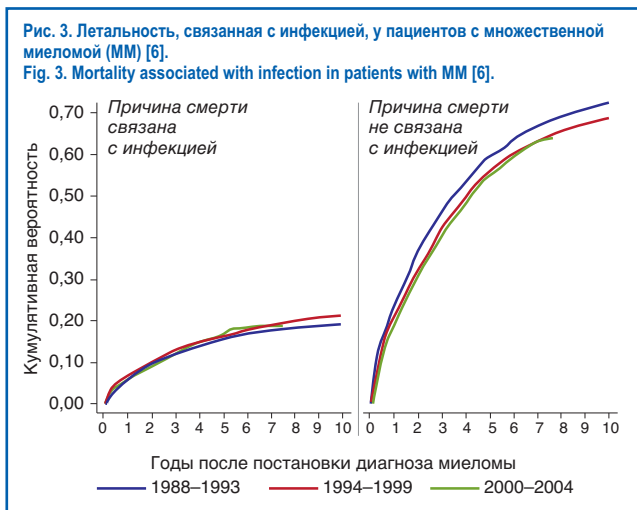
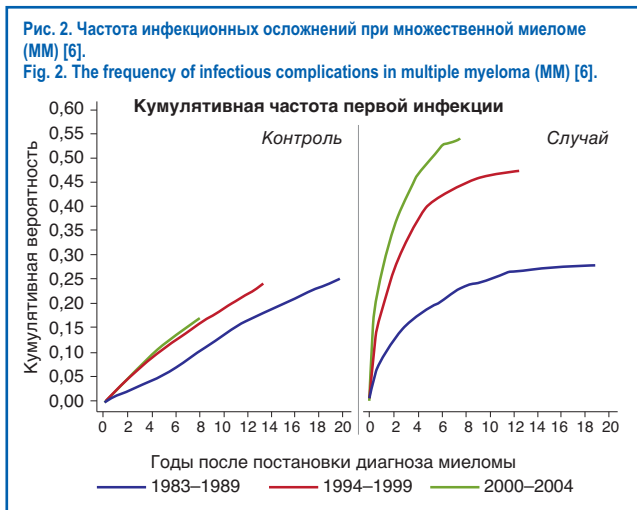
ХЛЛ является одним из наиболее распространенных вариантов лейкоза с заболеваемостью 4,7 на 100 тыс. населения в год [2]. Гипогаммаглобулинемия присутствует у 85% пациентов с ХЛЛ уже в дебюте заболевания, коррелирует с инфекционными осложнениями, обуславливая высокую летальность, связанную с инфекцией, которая составляет от 25 до 50% случаев [3]. Наиболее распространенными видами возбудителей инфекций при ХЛЛ являются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *Escherichia coli*.

Второй причиной развития ВИД является ММ, при которой ВИД диагностируется у 45–83% пациентов [4]. Инфек-

ционные осложнения у таких пациентов обусловлены преимущественно инкапсулированными бактериями (например, *Haemophilus influenzae*), однако общая восприимчивость широка и включает в себя и *Clostridium difficile*, и *E. coli*, и *S. aureus*, а также грибковые и вирусные инфекции [5]. Наглядно ситуацию с инфекционными осложнениями при ММ демонстрируют данные онкологического регистра Швеции, в который были включены 9253 пациента с ММ, диагностированной в период с 1988 по 2004 г. и наблюдавшихся до 2007 г. При сравнении частоты инфекционных осложнений в разные исторические периоды было выявлено статистически значимое увеличение выявляемости в поздние сроки, связанное с внедрением в терапию ММ новых таргетных препаратов и активное использование трансплантации костного мозга (рис. 2), при этом без явного увеличения летальности от инфекций при ММ (рис. 3) [6]. Такие результаты были обусловлены активной политикой в отношении профилактики инфекций в течение исследуемого периода в Швеции, которая предусматривала вакцина-

Рис. 1. Причины вторичных иммунодефицитов (ВИД) в онкогематологии [1].
Fig. 1. The causes of secondary immunodeficiency (SID) in oncohematology [1].





цию от гриппа лиц пожилого возраста; для пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, была рекомендована профилактика пневмоцистной и герпес-вирусной инфекции в период индукции и в течение года после лечения; заместительная терапия иммуноглобулинами (Ig) назначалась пациентам с тремя или более эпизодами тяжелых инфекций и с сопутствующей гипогаммаглобулинемией [6].

Состояние специализированной помощи при ВИД у онкогематологических пациентов в мире наглядно отразил онлайн-опрос, который проводился в январе – феврале 2018 г. и был открыт для 230 врачей из США, Канады, Великобритании, Франции, Италии, Испании и Германии. У пациентов с ХЛЛ и ММ чаще развивалась гипогаммаглобулинемия (33 и 30% соответственно), определяемая как уровень IgG < 4 г/л, в сравнении с НХЛ или другими лимфопролиферативными заболеваниями (23 и 25% соответственно). Профилактическая терапия Ig в 85% случаев назначалась после двух и более тяжелых инфекций у пациентов с гипогаммаглобулинемией (рис. 4) [7].

Механизмы развития ВИД, ассоциированных с применением новых препаратов

Достигнутые в последние годы успехи в лечении ХЛЛ, ММ и НХЛ позволили значительно увеличить продолжительность жизни пациентов, одновременно повлияв на частоту развития вторичного ятрогенного иммунодефицита. Особое место среди этих терапевтических достижений занимают новые таргетные препараты с мишенями на поверхности В-клеток иммунной системы (рис. 5) [1].

Целенаправленные противоопухолевые агенты либо истощают В-клетки (анти-CD20, анти-CD52, анти-CD74, анти-CD19, анти-CD22 антитела) и плазматические клетки

(анти-CD38 антитела), либо воздействуют на продолжительность жизненного цикла В-клеток (активирующий фактор ВАФФ). Другим направлением воздействия на В-клеточное звено обладают ингибиторы протеасом, ингибиторы тирозинкиназы, нарушая активацию В-клеток, анти-CD80/86-агенты блокируют взаимодействие с Т-клетками. Ингибитор тирозинкиназы Бругтона (ибругтиниб) подавляет пролиферацию и выживание В-клеток и все чаще используется при ХЛЛ, при этом тяжелые инфекции развиваются у 35% пациентов [8].

Новый этап, обусловивший значительные успехи в лечении ММ, связан с внедрением ингибиторов протеасом. В частности, бортезомиб (и, вероятно, карфилзомиб) нарушает пролиферацию CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток, что приводит к реактивации цитомегаловирусной инфекции, особенно у пациентов, перенесших аутологичную трансплантацию стволовых клеток после индукции на основе бортезомиба, в то время как при использовании других препаратов такая закономерность не определена. В недавнем ретроспективном исследовании частота инфекций, обусловленных цитомегаловирусом, во время лечения ММ, главным образом с применением бортезомиба, достигла 11% [9]. Описаны случаи развития цитомегаловирусного энтероколита при лечении анти-CD38-моноклональным антителом даратумумабом, однако зачастую даратумумаб назначался в составе комбинированной терапии, включающей ингибиторы протеасом (карфилзомиб, бортезомиб), поэтому не исключено, что осложнения могут быть связаны с одним из других препаратов комбинации [10].

Исследование причин развития ВИД при использовании анти-CD20-моноклональных антител – ритуксимаба у пациентов с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями позволило выделить ряд факторов риска: исходная гипогаммаглобулинемия, более 8 введений ритуксимаба, предпочтительность пуриновыми аналогами, снижение уровня IgM после лечения ритуксимабом, использование гранулоцитарных колониестимулирующих факторов и женский пол [11].

Вероятность ятрогенного иммунодефицита при использовании новейшего направления лечения – CAR-T – настолько высока, что его развитие можно считать «ожидаемым результатом», а использование заместительной иммуноглобулинотерапии, скорее всего, станет обязательной терапевтической опцией для этих пациентов [12].

Диагностика ВИД

Своевременная диагностика ВИД должна быть отправной точкой ведения онкогематологических больных для снижения частоты инфекционных осложнений и, как следствие, летальности от них. Основой мониторинга являются оценка факторов риска и идентификация катего-

Рис. 5. Механизмы действия таргетных препаратов [1].
Fig. 5. Mechanisms of action of targeted drugs [1].

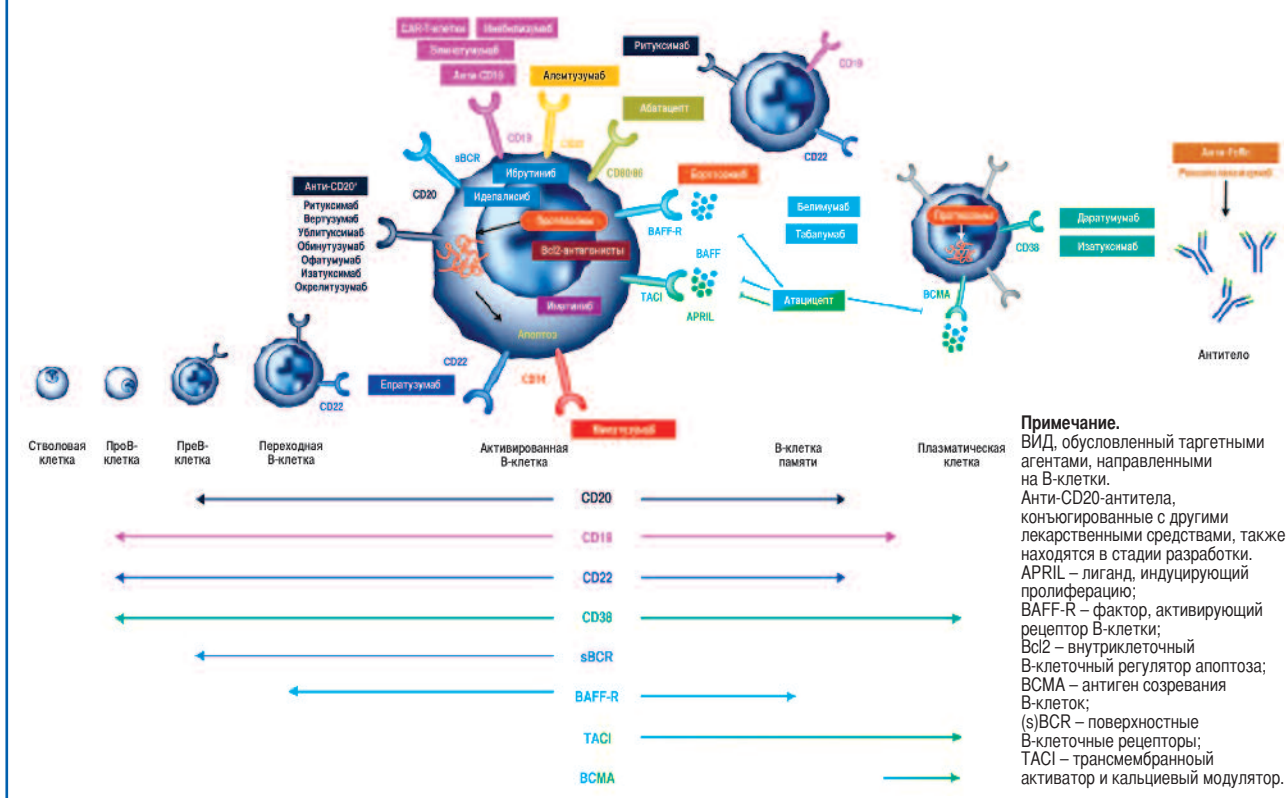


Таблица 1. Результаты клинических исследований по применению в/в Ig при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ) [1]
Table 1. The results of clinical trials on the use of IVIG in chronic lymphatic leukemia (CLL) [1]

Источник	Число пациентов	Число пациентов с поздними стадиями*	Тип исследования	Доза в/в Ig/схема применения	Длительность терапии, мес	Частота инфекций на фоне в/в Ig
Кооперативная группа	81	32 (39,5%)	Двойное слепое контролируемое рандомизированное	400 мг/кг/21 день	12	Снижение
Jurlander и соавт.	15	8 (53,3%)	Неконтролируемое пилотное	10 г/28 дней	12 (среднее время)	Снижение
Chapel и соавт.	34	15 (44,1%)	Двойное слепое контролируемое рандомизированное	250 мг/кг в сравнении с 500 мг/кг/ 28 дней	12	Снижение
Sklenar и соавт.	31	2 (6,4%)	Подбор дозы	100–800 мг/кг/ 21 день	4,5	Снижение
Griffiths и соавт.	10	3 (30%)	Двойное слепое контролируемое рандомизированное	400 мг/кг/21 день	12	Снижение
Broughton и соавт.	42	15 (35,7%)	Рандомизированное	18 г/21 день	12	Снижение
Molica и соавт.	30	25 (83,3%)	Рандомизированное перекрестное	300 мг/кг/28 дней	6 или 12	Снижение

рии пациентов, требующих активных профилактических мероприятий до того, как у них разовьется тяжелая инфекция. Примером таких групп высокого риска могут служить случаи длительного лечения ритуксимабом; или предлеченные пациенты с применением таких препаратов, как циклофосфамид, глюкокортикоиды и аналоги пурина, гранулоцитарные колониестимулирующие факторы; больные с наличием значимой сопутствующей патологии, такой как хронические заболевания легких или ревматоидный артрит [13]. Пациентам из группы высокого риска необходимо ежегодно определять уровень Ig, а в ряде случаев определять количество и субпопуляции В-лимфоцитов. Развернутый анализ периферической крови с подсчетом лейкоцитарной формулы может выявить дополнительные факторы риска, такие как нейтропения, лимфопения или лимфоцитоз.

Принципы профилактики инфекций при ВИД у онкогематологических пациентов

Профилактика инфекционных осложнений при ВИД должна включать несколько аспектов:

- Ограничение контакта с возможными источниками инфекций.
- Антибактериальная, противовирусная профилактика.
- Активная иммунизация (своевременное использование пневмококковой вакцины).
- Своевременная элиминация или уменьшение воздействия фактора, приведшего к развитию иммунодефицита.
- **Заместительная терапия (введение Ig).**
- Комплексная реабилитация пациента с использованием медикаментозных и немедикаментозных средств с учетом

Рис. 6. Снижение частоты инфекционных осложнений и дней госпитализации у больных множественной миеломой (ММ) при проведении заместительной терапии подкожными иммуноглобулинами (Ig): а – общее число инфекций, б – инфекции респираторного тракта, в – дни госпитализации/год, г – дни проведения антибиотикотерапии/год [14].
Fig. 6. Fig. 6. The reduce of the infectious complications frequency and day of hospitalization in MM patients during subcutaneous immunoglobulins (Ig) replacement therapy: а – total number of infections, б – respiratory system infections, в – days of hospitalization/year, д – days under antibiotic treatment/year.

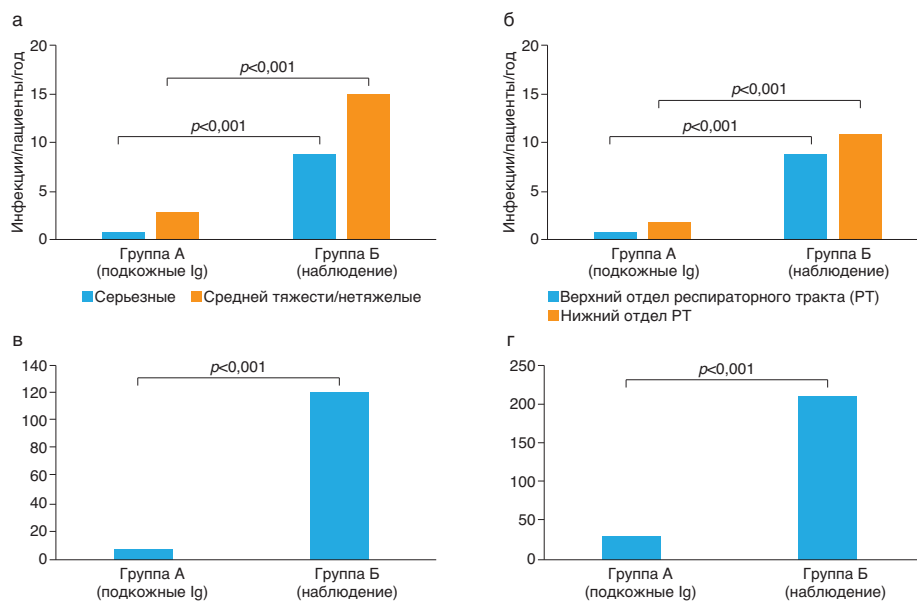
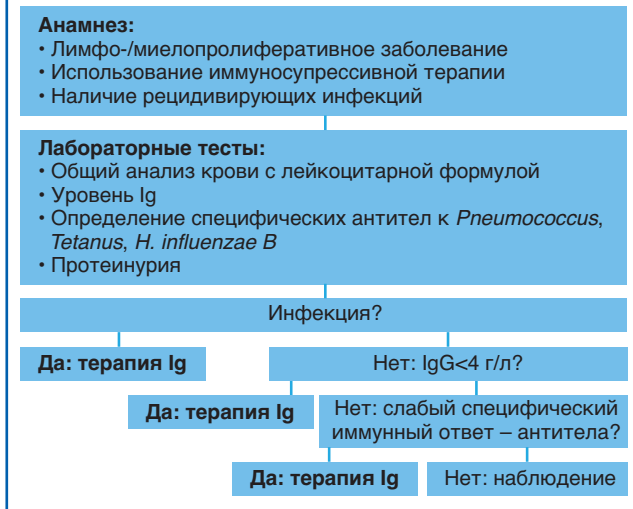


Рис. 7. Алгоритм диагностики вторичной гипогаммаглобулинемии [18].
Fig. 7. The algorithm for the diagnosis of secondary hypogammaglobulinemia [18].



фактора, вызвавшего иммунодефицит, и характера повреждений органов и систем.

Элиминация основной причины развития ВИД является предпочтительным вариантом профилактики инфекционных осложнений, который при онкогематологических заболеваниях зачастую невыполним. Именно поэтому эта категория пациентов нуждается в длительной активной сопроводительной терапии.

Польза внутривенных (в/в) Ig для пациентов с ХЛЛ в отношении снижения частоты инфекционных осложнений доказана целым рядом рандомизированных и наблюдательных исследований (табл. 1) [1].

Аналогичные результаты получены в недавнем рандомизированном исследовании по использованию заместительной терапии Ig у пациентов с ММ, которая позволила статистически значимо снизить частоту инфекционных осложнений и количество дней госпитализации (рис. 6) [14].

Многообещающие результаты были подтверждены результатами анализа данных регистра Германии по использованию у 1166 пациентов с самыми разными онкогемато-

логических заболеваниями в/в Ig (Привиджен). Средняя доза в/в Ig составила 14,0 г (0,2 г/кг), а медиана наблюдения – 9,4 мес. Исследователи рапортовали, что более 90% пациентов продемонстрировали хороший ответ на терапию в/в Ig. Число бактериальных инфекций значимо снизилось на 70% по сравнению с исходным (с 1,8 до 0,5 случая в год; $p=0,00004$). У 92% пациентов переносимость была «хорошей» и «очень хорошей» [15].

Современные рекомендации по заместительной терапии Ig

Определенным категориям больных ХЛЛ и ММ, восприимчивым к тяжелым инфекциям, большинством руководств рекомендуется профилактическая антибактериальная терапия (АБТ). Кроме этого, предполагается длительная заместительная терапия Ig для тех пациентов, у которых антибактериальные препараты не в состоянии значимо снизить частоту инфекционных осложнений. В ряде случаев, при уже развившихся инфекциях, антибактериальные препараты становятся неэффективными, и в этих ситуациях аналогичным образом на помощь приходят в/в Ig.

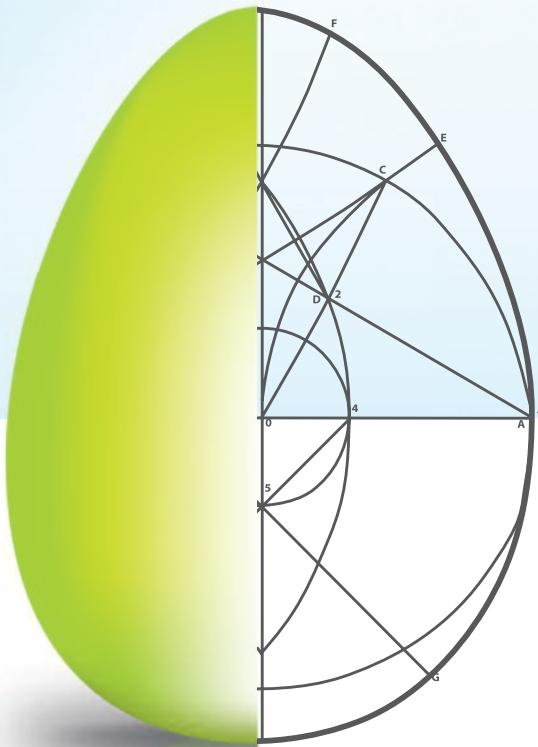
Согласно рекомендациям Европейского агентства лекарственных средств 2018 г. (действуют с января 2019 г.) в/в Ig можно использовать у пациентов с ВИД при выявлении тяжелых и/или рецидивирующих инфекций, после неэффективного лечения антибактериальными препаратами и/или у пациентов с доказанной недостаточностью специфического антигенового ответа и/или с уровнем IgG в сыворотке крови менее 4 г/л (400 мг/дл). Недостаточность специфического антительного ответа определяется как неспособность хотя бы 2-кратного повышения титра антител IgG в ответ на вакцинацию против пневмококка [16]. Средняя терапевтическая доза в/в Ig составляет 0,2–0,4 г/кг каждые 3–4 нед в течение 12 мес.

В материалах Европейского общества медицинской онкологии в 2016 г. был опубликован алгоритм принятия решения о применении заместительной терапии Ig, состоящий из нескольких этапов: сбор/анализ анамнеза и лабораторная диагностика, оценка инфекционного риска, определение уровня специфического антительного ответа на вакцинацию [17]. Этот алгоритм был переработан и представлен в учебно-методическом пособии Российского общества онкогематологов (рис. 7) [18].



привиджен

- Первый и единственный ВВИГ*, стабилизированный пролином^{1,2}
- Готовый к применению 10% раствор ВВИГ¹
- Хорошо переносится даже при высокой скорости инфузии^{1,2}
- Сохраняет стабильность при комнатной температуре в течение 3 лет¹
- Показан к применению у взрослых и детей с 0 лет¹



Совершенство в простоте

ВВИГ – иммуноглобулин для внутривенного введения

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРИВИДЖЕН

Группировочное наименование: иммуноглобулин человека нормальный. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий. **Состав.** Действующее вещество: белки плазмы человека, из которых иммуноглобулин G не менее 98%, 100 мг/мл. **Вспомогательные вещества:** L-пролин, вода для инъекций. Привиджен не содержит консервантов. Привиджен не содержит в качестве стабилизатора углеводы (например, сахарозы, мальтозы). **Показания.** Заместительная терапия у взрослых, детей и подростков (0-18 лет) при: 1) первичных иммунодефицитах, таких как, но не ограничиваясь: врожденные агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта-Олдрича; 2) вторичных иммунодефицитах, таких как, но не ограничиваясь: множественная миелома со вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими бактериальными инфекциями, хронический лимфоидный лейкоз с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями, гипогаммаглобулинемия у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека при наличии рецидивирующих инфекций, симптоматическая

гипогаммаглобулинемия, вторичная по отношению к основному заболеванию или лечению. Иммуномодулирующая терапия у взрослых, детей и подростков (0-18 лет) при: 1) идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у пациентов при высоком риске кровотечений или перед хирургическими вмешательствами с целью коррекции количества тромбоцитов; 2) синдроме Гийена-Барре; 3) болезни Кавасаки; 4) хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатиях. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Повышенная чувствительность к гомологичным иммуноглобулинам, особенно в очень редких случаях дефицита иммуноглобулина A (IgA), когда у пациента присутствуют антитела к IgA. **Форма выпуска.** 25 мл (2,5 г), 50 мл (5 г), 100 мл (10 г). **Условия хранения.** При температуре не выше 25°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. **ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРИВИДЖЕН¹ ПЕРЕД ЕГО НАЗНАЧЕНИЕМ.**

* По данным анализа инструкций по медицинскому применению препаратов ВВИГ официального сайта МЗ РФ - www.gifs.rsmnizdrav.ru на 19.08.2019.

Список литературы: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Привиджен. Регистрационный номер ЛП-002452. 2. Stein MR, Nelson RP, Church J et al. Safety and Efficacy of Privigen, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2009; 29: 137-144.

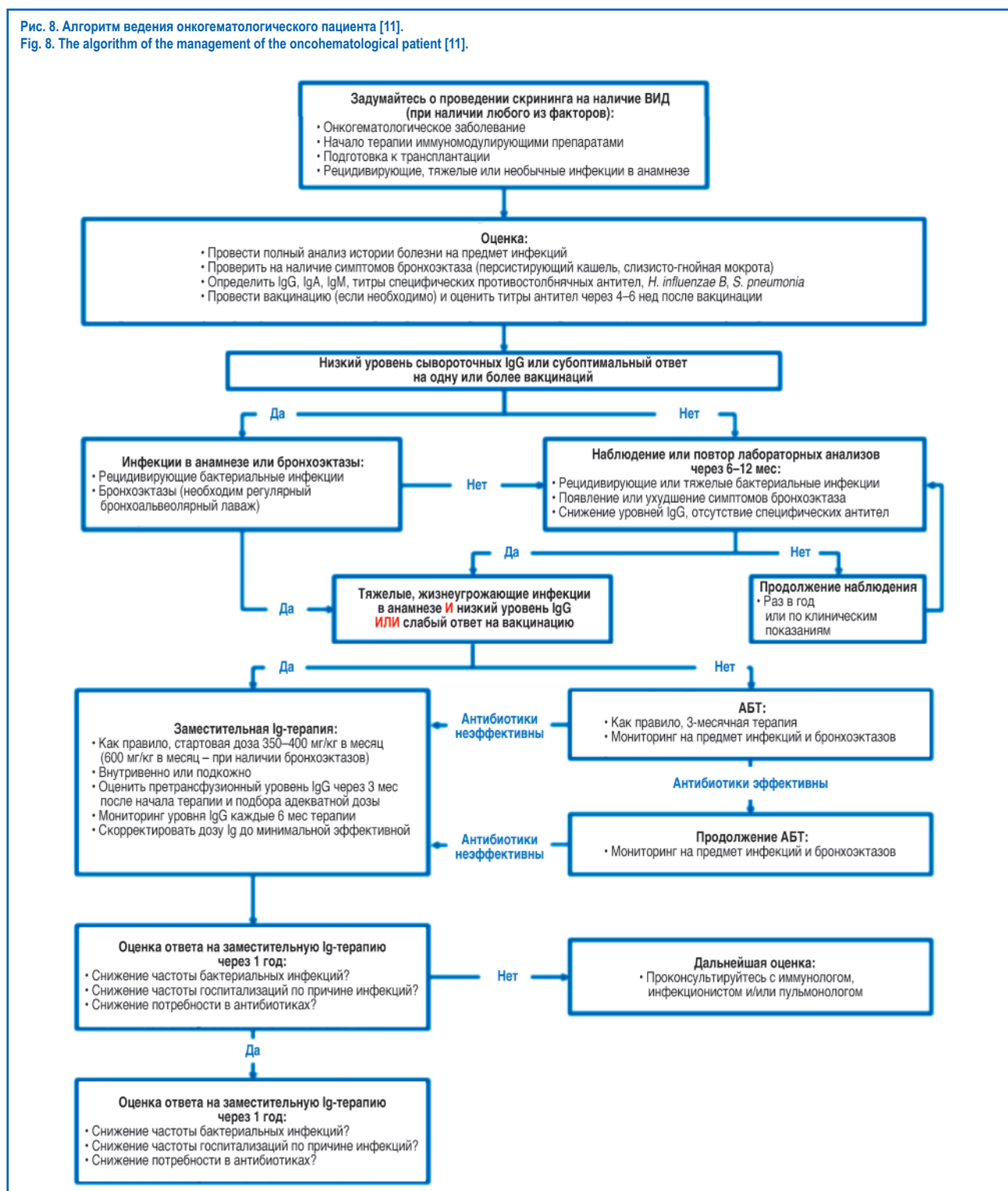
Филиал ООО «Си Эс Эл Беринг Биотэрапис ГмБХ»
125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 39, стр. 80
Эл. почта: inforussia@cslbehring.com
Тел.: +7 (495) 788-52-89



привиджен

Имуноглобулин человека нормальный,
раствор для инфузий, 10% (100 мг/мл)
Простая терапия ВВИГ

Рис. 8. Алгоритм ведения онкогематологического пациента [11].
 Fig. 8. The algorithm of the management of the oncohematological patient [11].



В одном из наиболее крупных руководств по вторичной гипогаммаглобулинемии у пациентов, получающих иммуномодулирующую терапию и трансплантацию солидных органов, в 2018 г. была представлена схема ведения онкогематологического пациента начиная от диагностики основного заболевания, скрининга, определения группы риска и проведения вакцинации до активной сопроводительной терапии на фоне специфического противоопухолевого лечения. Особое внимание уделено необходимости мультидисциплинарного подхода в мониторинге пациента с привлечением специалистов-иммунологов, а также инфекционистов и пульмонологов при необходимости. Важной характеристикой, требующей повторного решения вопроса о необходимости назначения Ig, является неэффективность АБТ (рис. 8) [11].

Таким образом, длительная заместительная терапия в/в Ig рекомендуется:

- пациентам с ХЛЛ/лимфомой из малых лимфоцитов на любом этапе лечения при уровне IgG менее 5 г/л и рецидивирующих бактериальных инфекциях;
- пациентам с ММ, НХЛ на любом этапе лечения и пациентам после трансплантации костного мозга при уровне IgG менее 4 г/л и рецидивирующих бактериальных инфекциях;
- пациентам с рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности АБТ;
- рассмотреть необходимость назначения пациентам с рецидивирующими бактериальными инфекциями при нормальном уровне IgG.

Таблица 2. Скорости введения различных препаратов и время их введения
Table 2. The rate of administration of various drugs and the time of their administration

	Привиджен	Интратект	Гамунекс-С	И. Г. Вена	Октагам 10%	Октагам 5%
Начальная скорость (мл/кг в час)	0,5	1,16	1,0	0,46	1,0	0,5
Максимальная скорость (мл/кг в час)	7,2	1,9	4,8	1,9	7,2	5,0
Время введения, мин*	33	250	50	260	33	120

*Расчетное время введения при максимальной скорости для пациента 70 кг, доза 0,4 г/кг.

Таблица 3. Основные внутривенные иммуноглобулины (в/в Ig), доступные на территории Российской Федерации (РФ)
Table 3. Main intravenous immunoglobulins (IVIg) available in the Russian Federation (RF)

в/в Ig	ММ	ХЛЛ	Трансплантация костного мозга	Симптоматическая гипогаммаглобулинемия
Привиджен 10% (Швейцария)	+	+	+	+
Киовиг 10% (Бельгия)	+	+	+	–
Гамунекс-С 10% (США)	+	+	+	–
Октагам 10% (Австрия)	+	+	+	–
И. Г. Вена 5% (Италия)	+	+	+	–
Интраглобин 5% (Германия)	+	+	+	–
Пентаглобин 5% (Германия)	–	–	–	–
Интратект 5% (Германия)	+	+	+	–
Габриоглобин 5% (Россия)	+	+	+	–
Имуновенин 5% (Россия)	+	+	+	–
Ig человека 5% (Россия)	+	+	+	–
Имуноглобулин Сигардис 5% (Китай)	+	+	+	–

Терапия в/в Ig:

- в/в Ig назначается в дозе **200–400 мг/кг раз в месяц в течение года**;
- цель терапии – поддержание уровня IgG на уровне выше 4–5 г/л.

Мониторинг:

- При подборе дозы и кратности введений ориентируются на пиковую и минимальную концентрации IgG:
 - контроль пиковой концентрации IgG осуществляют не ранее чем через сутки после первого введения в/в Ig;
 - контроль минимальной концентрации определяют непосредственно перед следующим введением Ig;
 - минимальная концентрация IgG должна быть выше 4–5 г/л;
 - повторные определения минимальной концентрации проводят 1 раз в 6 мес.
- Заместительную терапию Ig завершают при отсутствии тяжелых бактериальных инфекций в течение года.

Ключевые вопросы при выборе внутривенных иммуноглобулинов

Одним из наиболее важных показателей безопасности в/в Ig, особенно для пациентов с сахарным диабетом, являются стабилизаторы, которые делятся на две большие группы: сахара (ди-, моносахара), такие как сорбитол, мальтоза и т.д., и стабилизированные аминокислотами в/в Ig, такими как глицин и L-пролин [19]. Другой не менее значимой характеристикой функциональной активности и безопасности в/в Ig можно считать минимальное количество димеров, которое в наибольшей степени обеспечивается использованием L-пролина в качестве стабилизатора, способного снизить содержание димеров на 1,4% в сравнении с 1,2% при использовании глюкозы и 0,5% в случае стабилизации глицином [20]. Технология производства Ig совершенствовалась и на смену лиофилизированным препаратам, содержащим IgG в 5% концентрации, пришли жидкие 5% и, наконец, 10% препараты IgG, которые способны сохранять свою стабильность при комнатной температуре в течение 3 лет. Для пациентов, получающих заместительную терапию Ig, в особенности с наличием сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, применение 10% в/в Ig в 2 раза снижает нагрузку объемом по сравнению с 5% в/в Ig и позволяет значительно сэкономить время проведения инфузии (табл. 2).

Одним из серьезных осложнений, связанных с инфузией в/в Ig, является гемолиз, который ухудшает состояние пациента и требует проведения дополнительной сопроводительной терапии. С целью предотвращения данного побочного эффекта при производстве Привиджена используется программа IgIsoLo™, в рамках которой исключены все доноры с высокими титрами анти-A изоагглютина, а также внедрен этап иммуноаффинной хроматографии [21].

Основные в/в Ig, доступные на территории Российской Федерации, представлены в табл. 3. Следует отметить, что единственным в/в Ig с зарегистрированным показанием «симптоматическая гипогаммаглобулинемия» является препарат Привиджен.

Заключение

Ранний скрининг, сокращение сроков диагностики и оптимизация схем лечения – все это способы профилактики жизненно опасных осложнений при ВИД. Определение уровня фракций Ig в сыворотке крови является полезным инструментом для выявления популяции с бессимптомной гипогаммаглобулинемией. Для пациентов с клинической гипогаммаглобулинемией важно учитывать такие факторы, как частота, продолжительность, тяжесть и локализация инфекционного очага, а также эффективность АБТ, длительность и частота госпитализаций. Наряду с антительным ответом на вакцинацию целесообразно рассмотреть другие факторы, такие как нейтропения, почечная недостаточность, наличие множественных линий химиотерапии в анамнезе, а также необходимость продолжения иммуносупрессивной терапии. Кроме того, определение потенциальных биомаркеров на базовом этапе позволит объективно оценить результат последующих вмешательств. Высокая эффективность заместительной терапии в/в Ig при ВИД обеспечивает значительное улучшение качества жизни пациентов онкогематологического профиля и снижение смертности от инфекций. Альянс гематолога с иммунологом поможет своевременно подобрать адекватную терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. *Front Immunol* 2019; 10: 33. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00033
2. Cancer Stat Facts: Chronic Lymphocytic Leukemia. National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
3. Dhalla F, Lucas M, Schuh A et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol* 2014; 34: 277–82.
4. Seppänen M. Immunoglobulin G treatment of secondary immunodeficiencies in the era of novel therapies. *Clin Exp Immunol* 2014; 178 (Suppl. 1): 10–3.
5. Tete SM, Bijl M, Sahota SS, Bos NA. Immune defects in the risk of infection and response to vaccination in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Front Immunol* 2014; 5: 257.
6. Blimark C, Holmberg E et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica* 2015; 100: 107–13.
7. Na I-K, Buckland M, Agostini C. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur J Haematol* 2019.
8. Parmar S, Patel K, Pinilla-Ibarz J. Ibrutinib (imbruvica): a novel targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Р Т* 2014; 39: 483–519.
9. Hasegawa T, Aisa Y, Shimazaki K et al. Cytomegalovirus reactivation in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2016; 96 (1): 78–82.
10. Lavi N, Okasha D, Sabo E et al. Severe cytomegalovirus enterocolitis developing following daratumumab exposure in three patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2018. DOI: 10.1111/ejh.13164. [Epub ahead of print]
11. Kaplan B, Bonagura VR. Secondary Hypogammaglobulinemia: An Increasingly Recognized Complication of Treatment with Immunomodulators and After Solid Organ Transplantation. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019; 39 (1): 31–47. DOI: 10.1016/j.iac.2018.08.005
12. Maus MV, Grupp SA, Porter DL, June CH. Antibody-modified T cells: CARstake the front seat for hematologic malignancies. *Blood* 2014; 123: 2625–35.
13. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol* 2017; 36: 352–9.
14. Vacca A, Melaccio A, Sportelli A et al. Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: a randomized trial. *Clin Immunol* 2018; 191: 110–5. DOI: 10.1016/j.clim.2017.11.014
15. Slawik HR, Plath M. 7th International Immunoglobulin Conference, April 3–5, 2014, Interlaken, Switzerland; 16th Biennial Meeting of the European Society of Immunodeficiencies, Oct. 29 – Nov. 1, 2014, Prague, Czech Republic.
16. European Medicines Agency. Guideline on Core SmPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg): EMA (2018). https://www.ema.europa.eu/documents/scientificguideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulinintravenous-administration-ivig-rev-5_en.pdf
17. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency – causes and approach to diagnosis. *Clin Med* 2016; 16 (6): 571–6.
18. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Вторичные иммунодефициты в онкогематологии. Учебное пособие. М., 2019. [Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. Secondary immunodeficiencies in oncohematology. Tutorial. Moscow, 2019 (in Russian).]
19. Sun A, Teschnerand W et al. Improving Patient Tolerability in Immunoglobulin Treatment: Focus on Stabilizer Effects. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9 (6): 577–87.
20. Bolli R et al. L-Proline reduces IgG dimer content and enhances the stability of intravenous immunoglobulin solutions. *Biologicals* 2010; 38 (1): 150–7.
21. Siani B et al. Isoagglutinin Reduction in Human Immunoglobulin Products by Donor Screening. *Biol Ther* 2014; 4: 15–26.

Информация об авторах / Information about the authors

Бабичева Лали Галимовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8290-5564>

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, зав. каф. онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Lali G. Babicheva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: lalibabicheva@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8290-5564>

Irina V. Poddubnaia – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ivprectorat@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0995-1801>

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication: