

УДК 616.94-053.2/.5-008-07-08-037.72

DOI: 10.37987/1997-9894.2026.3(299).358806

I. M. ЯЧНИК (<https://orcid.org/0000-0001-5233-8511>)

/Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна/

Специфічні імуноглобуліни для внутрішньовенного введення в інтенсивній терапії та хірургії

Резюме

Внутрішньовенні імуноглобуліни є препаратами зі строго регламентованими показаннями і доказовою ефективністю та безпечністю. Найчастіше їх застосовують для корекції гіпогаммаглобулінемії, яка є результатом первинного або вторинного імунодефіцитного стану.

На сьогоднішній день накопичена обширна, але неоднорідна доказова база ефективності застосування стандартних внутрішньовенних імуноглобулінів при сепсисі у дітей різних вікових груп.

Потреба у внутрішньовенних імуноглобулінах зростає у зв'язку з тим, що в більшості випадків препарати призначають поза регламентом показань. Внутрішньовенні імуноглобуліни стали частіше застосовуватись при аутоімунних і системних запальних захворюваннях. Однак у рандомізованих клінічних дослідженнях хороший ефект був досягнутий тільки при хворобі Кавасаки та імунній тромбоцитопенічній пурпурі. Сучасні клінічні керівництва звузили показання до призначення внутрішньовенних імуноглобулінів, обмежують їх використання при сепсисі. Замісна терапія імуноглобулінами рекомендується дітям із фізичною затримкою вироблення свого імуноглобуліну тільки при наявності повторних інфекцій, які неможливо проконтролювати або запобігти за допомогою антибіотиків. При вторинному імунодефіцитному стані замісну терапію дозволяють проводити, якщо причина гіпогаммаглобулінемії не може бути вирішена, а також при асоціації з бета-клітинними онкозахворюваннями, при яких тяжкі інфекції, викликані інкапсульованими бактеріями, персистують, не дивлячись на проведення профілактичної антибіотикотерапії.

Ключові слова: імуноглобулін, замісна імуномодельовальна терапія

Історія практичного використання в медичній практиці сироватки крові тісно пов'язана із дослідженням прихильників Пауля Ерліха, вони вважали, що основним захисним механізмом організму від інфекції є гуморальний імунітет. Так, у 80-х роках XIX століття E. von Behring та S. Kitasato встановили, що через деякий час після імунізації кроликів правцевим токсином, сироватка їх крові набуває здатності нейтралізувати вказаний токсин. Дослідники припустили, що цей ефект пов'язаний із утворенням у сироватці імунізованих тварин специфічних гуморальних субстратів («лікувальні тіла»), які в подальшому названі протиправцевими антитоксинами. Було також відмічено, що введення сироватки крові імунізованих тварин в організм не щеплених екземплярів супроводжується розвитком у них несприйняття до правця. Цей винахід дозволив авторам обґрунтувати можливість застосування імунних сироваток для лікування і профілактики різних інфекційних захворювань. У 1892 році E. von Behring зробив перше повідомлення про успішний досвід використання гетерологічної імунної сироватки для запобігання і лікування дифтерії та правця у людей. Одночасно E. Roux і L. Martin також отримали ефективну антитоксичну протидифтерійну сироватку, що привело до прориву в лікуванні дифтерії. В педіатричній практиці протидифтерійні сироватки, які вироблені за методом E. Беринга і E. Ру, вперше були використані O. Neubner і Oertel у дитячих клініках Мюнхена і Лейпцига. В 1894 році в Одесі Яків Юлійович Бардах налагодив виготовлення протидифтерійної гетерологічної сироватки і став використовувати її при лікуванні дифтерії.

У подальших дослідженнях M. Gruber (1896), R. Kraus (1897), H. E. Durham (1897) та іншими було доведено, що імунні сироватки

несуть у собі ряд біологічних ефектів (аглютинуючий, преципітуючий, опсонізуючий, нейтралізуючий, бактерицидний), які направлені проти інфекційних збудників. У наступні роки стали використовувати гомологічні імунні сироватки – сироватки крові, отримані від людей, які були імунізовані або перенесли окремі інфекційні захворювання. Гомологічні імунні сироватки застосовували для запобігання і лікування таких захворювань, як кір, кашлюк і епідемічний паротит. Відкриття E. von Behring поклато початок широкому використанню в медичній практиці високоефективних способів специфічної імунопрофілактики та імунотерапії інфекційних захворювань, а сам дослідник у 1901 році заслужено був відзначений почесним званням лауреата Нобелівської премії.

Пізніше було встановлено, що «лікувальними тілами» крові є сироваткові білки, які, за аналогією із терміном, раніше запропонованим P. Ehrlich, були названі антитілами. Дослідження A. Tiselius і E. Kabat (1938) дозволили зробити висновок, що білки, які мають властивість антитіл, належать до гаммаглобулінової фракції сироваткових протеїнів. У 1946 році група вчених під керівництвом E. J. Cohn встановила, що сироваткові білки із антитільною активністю входять до складу окремої плазмової фракції глобулінів (фракція II). Стало відомо, що за допомогою етилового спирту і при певних фізичних параметрах фракція II може бути виділена із плазми (метод спиртового фракціонування за Коном).

Метод спиртового фракціонування стали широко використовувати для збагачення сироватки крові людини гаммаглобуліновою фракцією. В подальшому, використовуючи фракціонування за Коном, стали не тільки виділяти із плазми гаммаглобулінову

фракцію в концентрованому вигляді, а й навчилися проводити знешкодження або дезактивацію вірусів без втрати активності антитіл у кінцевому продукті. Це дозволило готувати із нормальної плазми «гаммаглобуліни» (стара назва «імуноглобулінів») – лікувальні препарати, збагачені сироватковими білками із високою активністю антитіл. Можливість введення антитіл не тільки в склад сироваток, але і у вигляді концентрованих імуноглобулінових препаратів, підкреслювала значний прогрес у терапії пацієнтів із порушенням гуморального ланцюга імунітету (дефіцит антитіл, зниження антитільної активності). Гаммаглобуліни стали також широко використовувати і як засіб пасивної імунізації для профілактики деяких інфекційних захворювань. Так, було встановлено, що однократне введення гаммаглобуліну в дозі 0,2 мл/кг ваги тіла людям, які контактували із хворими на кір або вірусний гепатит А, ефективно захищає від даних інфекцій. Крім того, активно досліджували можливість застосування гаммаглобулінів, які були приготовлені із сироватки крові імунізованих людей. Так з'явилися гіперімунні (специфічні) імуноглобуліни для внутрішньом'язового введення – антистафілоковий, протиправцевий, проти кашлюковий та інші. Одночасно відпрацьовувалась методика використання гаммаглобуліну для лікування тяжких інфекційних захворювань. При цьому було відмічено, що нерідко використання гаммаглобуліну не мало клінічного ефекту. Стало відомо, що внутрішньом'язове введення імуноглобуліну в звичайних дозах – 0,2 мл/кг ваги – не приводить до швидкого підвищення концентрації антитіл у сироватці крові через недостатню швидкість всмоктування препарату. Так було встановлено, що через 24 години після внутрішньом'язової ін'єкції в місці введення зберігається до 50–70 % гаммаглобуліну, а через 48 годин нерезорбованим залишається близько 35 % препарату. При цьому було відмічено, що до 50 % кумульованого в тканинах імуноглобуліну піддається протеолітичному руйнуванню. Результати даних досліджень дозволили зрозуміти причину низької терапевтичної ефективності гаммаглобуліну при використанні звичайних доз. Стало зрозуміло, що для ефективного підвищення концентрації імуноглобуліну в крові препарат необхідно вводити в значно вищих дозуваннях. Тому при лікуванні тяжких інфекційно-запальних захворювань гаммаглобулін стали застосовувати в дозі 1–3 мл/кг ваги тіла на введення. Але використання у дітей вказаних доз часто супроводжувалося вираженими місцевими реакціями, спроби введення цих препаратів внутрішньовенно супроводжувались тяжкими ускладненнями. Стало відомо, що важкі реакції при внутрішньовенному введенні гаммаглобуліну були пов'язані із вираженою активацією системи комплементу. В подальших дослідженнях встановили, що активатором комплементу є агрегати із ушкоджених молекул імуноглобуліну, які входили до складу препаратів. Тільки після відкриття технології спеціальних методів обробки плазми, яка дозволяла запобігти утворенню агрегатів, з'явилася реальна можливість виробництва безпечних і ефективних імуноглобулінів для внутрішньовенного введення. На теперішній час арсенал імуноглобулінів для внутрішньовенного введення представлений стандартними препаратами (імуноглобулін людський нормальний для внутрішньовенного введення та інші), збагаченими антитілами класів IgA і IgM (Пентаглобін) і специфічними (Неогепатект та інші).

До специфічних (гіперімунних) внутрішньовенних імуноглобулінів належать препарати, до складу яких входять високі титри антитіл класу IgG проти окремих інфекційних агентів. Технологія приготування цих препаратів полягає в тому, що для їх отримання плазма відбирається в донорів, у крові яких виявляють високі концентрації антитіл проти конкретних збудників. Специфічні імуноглобуліни для внутрішньовенного введення – антицитомегаловірусний препарат, препарат проти вірусу гепатиту В. Добрі результати показали дослідження у пацієнтів при профілактиці після трансплантації органів, у пацієнтів з пригніченим імунітетом та при лікуванні маніфестних форм цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ). Також позитивний результат показав препарат проти вірусного гепатиту В, який у комбінації із вакциною застосовувався для запобігання вертикальному інфікуванню вірусом гепатиту В. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, імунопрофілактика гепатиту В у дітей, народжених від матерів – носіїв HbsAg, повинна проводитись у перші години життя. При цьому показано, що максимальний захист новонародженого від гепатиту В досягається завдяки активно-пасивній імунізації (введення специфічного імуноглобуліну і вакцини). Враховуючи, що внутрішньовенне введення специфічного імуноглобуліну забезпечує швидке утворення захисних концентрацій анти-Hbs, застосування препаратів проти гепатиту В характеризувалось максимальним протективним ефектом.

На сьогодні по всьому світу доступні більше 25 препаратів внутрішньовенних імуноглобулінів, які були схвалені різними органами управління. Всі імуноглобуліни, які застосовуються, є препаратами поліспецифічними, переважно IgG, вони виготовлені із плазми здорових донорів. Унаслідок великого числа донорів внутрішньовенні імуноглобуліни мають широкий спектр антитіл проти частих чужорідних антигенів і природні аутоантитіла. В стандартних полівалентних внутрішньовенних імуноглобулінах визначаються антитіла до 17 бактеріальних антигенів, 21 антигену вірусів, 6 антигенів грибів і найпростіших. Залежно від країни, де проживають донори плазми, спектр антитіл у препаратах внутрішньовенних імуноглобулінів може бути різний. Ідеальний препарат IgG повинен мати в складі тільки мономерну формулу молекули.

Важливим у процесі виробництва внутрішньовенних імуноглобулінів є збереження звичайного розподілення підкласів Ig (G1, G2, G3, G4), які відрізняються за своїми функціональними властивостями, періодом розпаду і здатністю до активації комплементу. IgG1 (43–75 %) беруть участь у формуванні антитіл проти полісахаридної оболонки вірусів, підсилюють клітинний імунітет, діють у синергізмі з імунними лімфоцитами. IgG2 (16–48 %) відповідають за імунну відповідь на полісахаридні антигени бактерій і не мають у своєму функціоналі шкірносенсibiliзуювальних властивостей. IgG є короткоживучим (T1/2 – 7–8 діб), має високу спорідненість з білковими антигенами, в тому числі й з фрагментами вірусів і ендотоксичних грампозитивних мікроорганізмів, і найсильніше активують комплемент. IgG4 (0,8–11,7 %) беруть участь в алергічних реакціях і не здатні до фіксації комплементу. Використання внутрішньовенних імуноглобулінів, збагачених різними підкласами IgG, дозволяє проводити цілеспрямовану патогенетично обґрунтовану терапію. Використання внутрішньовенних імуноглобулінів, збагачених підкласами IgG2, дозволяє після трансфузії збільшити кількість антиполісахаридних антитіл, що руйнують оболонку

мікроорганізмів, викликаючи синопульмональні інфекції, особливо бактеріальний синусит. Препарати внутрішньовенних імуноглобулінів, до складу яких входить підвищена кількість IgG3-антитіл, мають вірусонейтралізаційну активність. Препарати імуноглобулінів внутрішньовенних, до складу яких входить IgG4, має здатність блокувальних антитіл, у зв'язку з чим його призначення досить ефективно при алергічних захворюваннях.

У структурі в молекулі всіх імуноглобулінів виділяють два фрагменти – Fab і Fc, які визначають різні функції імуноглобулінів. Fab – фрагмент IgG, що відповідає за зв'язування молекули з антигеном (опсонізація) на поверхні бактерій або вірус-інфікованої клітини. Fc – фрагмент відповідає за реалізацію механізму клітинної імунної відповіді (фагоцитоз, NK – токсичність), а також гуморальної імунної відповіді – активація системи комплементу за класичним шляхом. Важливим є обмеження комплексу комплементу за класичним шляхом. Важливим є обмеження комплексу комплементу за класичним шляхом. Важливим є обмеження комплексу комплементу за класичним шляхом. Важливим є обмеження комплексу комплементу за класичним шляхом.

Правильно обрана величина рН лікарської форми обумовлює не тільки забезпечення високої безпечності препарату, що пов'язано з низькою антикомплементаційною активністю, але і високою концентрації мономерного IgG, оскільки при таких значеннях рН зберігається максимальна стабільність імуноглобуліну.

Сучасні препарати внутрішньовенних імуноглобулінів поділяються на три групи:

1. Стандартні препарати, які у складі мають в основному IgG;
2. Стандартні специфічні (гіперімунні) препарати також мають у складі в основному IgG, але мають більш високий склад протівірусних антитіл;
3. Збагачені препарати внутрішньовенних імуноглобулінів, до складу яких входять антитіла класів IgG, IgM, IgA проти патогенних вірусів і бактерій.

В Україні найчастіше використовуються внутрішньовенні імуноглобуліни четвертого покоління. Препарати є концентратами антитіл, мають специфічну активність щодо різних антигенів – вірусів, бактерій, токсинів і аутоантитіл. IgG на 98–99 % представлений функціонально цілісною молекулою. Механізм його дії обумовлений структурно-функціональними ділянками. Високий ступінь вірусної безпеки (*Octagam Data of File*) і зручні умови зберігання (від +2 до +25 °C), максимальна швидкість введення, що складає 0,08 мл/кг/хв, робить внутрішньовенні імуноглобуліни четвертого покоління незамінними в ситуаціях, коли необхідний швидкий початок терапії (*Octagam 5 % Summary of Product Characteristics*).

Співвідношення підкласів IgG відповідає фізіологічному, а також збережені Fab- і Fc-фрагменти. Низькі значення рН (4,0–7,4) забезпечують цілісність молекули IgG, збереження її мономерної форми та здатність тривало циркулювати в крові. Низькі показники рН, а також інші особливості технологічного процесу, дають змогу максимально зберегти увесь спектр антитіл, присутніх в крові донорів.

Відсутність побічних негативних реакцій при внутрішньовенних інфузіях забезпечує низьку антикомплементаційну активність, відсутність пірогенних субстанцій, низький вміст IgA та ізоаглютиніну.

Вміст IgG у сироватці крові після інфузії внутрішньовенного імуноглобуліну зростає більше ніж у 5 разів, потім знижується протягом 72 годин на 5 % і повертається до початкового рівня через 21–28 днів. Явне початкове зниження IgG відображає його позасудинний розподіл. Вміст IgG у спинномозковій рідині протягом перших 48 годин після інфузії зростає в 2 рази, тоді як IgG легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр і повертається до нормальних значень через тиждень. Найбільша доказова база накопичена стосовно полівалентного IgG.

Незначні побічні реакції (головний біль, міалгія, відчуття дискомфорту в грудях) відмічаються у 10–12 % хворих, пов'язані вони найчастіше з порушенням режиму дозування, швидкості введення препаратів, наявністю в них додаткових препаратів, підвищеного рівня цитокінів і вазоактивних речовин, активації комплементу. Після зупинки інфузії небажані ефекти зникають, після чого введення можна поновити через 30 хвилин, але з меншою швидкістю.

Показання до використання препаратів внутрішньовенних імуноглобулінів:

1. Замісна терапія у пацієнтів з порушенням гуморального ланцюга імунітету вродженого або набутого характеру;
2. Імуномодулювальна терапія. Спектр показань є доволі широким: хворі на стрептококовий некротизуючий фасциїт (із проявами токсичного шоку), вагітні, діти, інфіковані ВІЛ, хворі з токсичним епідермальним некролізом або аутоімунними ускладненнями, при яких доведено ефективність імуноглобулінотерапії, а також імунокомпрометовані пацієнти з первинними і вторинними імунодефіцитами чи дисімуноглобулінеміями. На даний момент імуноглобуліни внутрішньовенні позицінують як засоби вторинного ряду для лікування сепсису при небажаному перебізі патологічного процесу, високому ризику летального наслідку і полірезистентності мікроорганізмів до протимікробних хіміопрепаратів. Внутрішньовенні імуноглобуліни (IVIg) мають ширші терапевтичні можливості у пацієнтів із сепсисом. Їх застосовують у визначених підгрупах хворих як компонент комплексної терапії разом з антибіотиками. Препарати імуноглобулінів мають понад тридцятирічний досвід використання при бактеріальному сепсисі. Доцільність їх застосування обґрунтовується протимікробними, протизапальними та імуномодулюючими властивостями антитіл.

Не дивлячись на зусилля світових організацій, сепсис і септичний шок залишаються не до кінця вирішеними проблемами сучасної медицини. Зростання кількості резистентних штамів бактерій, яке спостерігається в останнє десятиріччя, знижує ефективність конвенційної антибіотикотерапії бактеріального сепсису у дітей та дорослих. В зв'язку з цим проводиться пошук альтернативних лікувальних стратегій (імуноглобулінотерапія), які можуть включати підсилення ефективності лікування (до антибіотикотерапії, протигрибкової терапії, протівірусної терапії) або слугувати ад'ювантними агентами.

За даними ретроспективного аналізу діяльності територіального педіатричного госпіталю за період з 2008 по 2011 рік, проведеного N. M. Galal, на сепсис припадає не менше 25 % випадків застосування імуноглобулінів. Основними показниками до призначення такої терапії були неефективність інших лікувальних заходів (46,5 %), відсутність альтернативних підходів (15,5 %) і необхідність досягнення швидкого результату (38 %) [1].

Механізм дії внутрішньовенних імуноглобулінів при сепсисі недостатньо висвітлений. Доведено, що внутрішньовенний імуноглобулін здатен призводити до нейтралізації ендотоксинів [2], тобто нейтралізувати ендотоксемію. Нейтралізація критично важлива при індукції синдрому системної запальної відповіді при сепсисі. Здатність внутрішньовенних імуноглобулінів нейтралізувати суперантигени мікроорганізмів, викликаючи поліклональну активацію Т-лімфоцитів, пов'язують із ефектом пригнічення цитокінового шторму при септичному шоці [3]. Протизапальні ефекти, добре продемонстровані при аутоімунних захворюваннях, особливо при синдромі Кавасакі [4], можуть, хоч частково, пояснити терапевтичну дію препаратів. Здатність препарату пригнічувати проникність через гематоенцефалічний бар'єр при сепсисі дозволяє позиціонувати його як потенційну нейропротекторну речовину [5]. Доведено властивість внутрішньовенних імуноглобулінів знижувати сироваткову концентрацію прокальцитоніну у септичних хворих [6]. Відомі імуномодулювальні ефекти внутрішньовенних імуноглобулінів, які є корисними в фазу імунологічного паралічу. Так, наприклад, антитіла забезпечують опсонізацію мікроорганізмів, індукуючи тим самим процес імуного фагоцитозу. Висвітлена також здатність препарату підвищувати кількість циркулюючих нейтрофілів у септичних пацієнтів із нейтропенією [7], хоча такий ефект виявився слабшим, ніж *gHb* інфузії гранулоцитів [8]. Нарешті, внутрішньовенні імуноглобуліни виконують імунозамісну функцію у пацієнтів із сепсисом, які страждають на первинну або вторинну гіпо- і дисімуноглобулінемію. М. Shankar – Hari із співавторами виділили такі ефекти внутрішньовенних імуноглобулінів при сепсисі: підсилення бактеріального кліренсу, пригнічення активності медіаторів прозапальних каскадів, у тому числі нуклеарного фактора каппа-В, пригнічення синтезу прозапальних цитокінів, прямий протизапальний вплив через *Fc*-рецептори і атенуація апоптозу лімфоцитів, що важливо для профілактики пов'язаної із сепсисом імуносупресії [9].

Замісна терапія у пацієнтів із первинним імунодефіцитом і різноманітними порушеннями антитілоутворення є основним і найбільш вивченим методом лікування. До основних форм захворювання належать: набута гіпогаммаглобулінемія (*X*-зчеплена, або хвороба Брутона; аутосомно-рецесивна); імунодефіцит з підвищеним вмістом *IgM*; селективний дефіцит підкласів; загальна варіабельна імунна недостатність; транзитрна гіпогаммаглобулінемія дітей; комбіновані імунодефіцити всіх типів. Метою замісної терапії є досягнення післятрансфузійного рівня *IgG* у сироватці крові більше 5 г/л. Замісна терапія імуноглобулінами проводиться в дозі 0,4 г/кг із інтервалом 4 тижні або в дозі 0,3 г/кг – 3 тижні [10].

В Україні на сьогоднішній день зареєстровано вкрай мало випадків первинного імунодефіциту – усього близько 200. За даними українських імунологів, передбачувана кількість хворих із первинними імунодефіцитами повинна складати близько 3000 осіб. Такі низькі цифри, у порівнянні із іншими країнами, не відображають реальну картину захворюваності, а демонструють вкрай низький рівень діагностики даної патології [11]. Відповідно, замісну терапію отримує обмежене число дітей із первинним імунодефіцитом.

Пацієнти, які переносять тяжкі хірургічні операції, є групою ризику щодо розвитку бактеріальних ускладнень і пов'язаного з ними сепсису. S. Vuda зі співавторами провели ретроспективне дослідження за типом випадок – контроль, присвячене оцінці ефективності внутрішньовенних імуноглобулінів для лікування сепсису у пацієнтів, які перенесли операції на серці ($n=66$). У загальній групі не отримано позитивного ефекту, однак у підгрупі хворих із тяжкими випадками відмічено достовірність зниження смертності [12]. G. Piltz зі співавторами провели порівняльне дослідження застосування полівалентного *IgG* – складового і збагаченого *IgM* імуноглобуліну у пацієнтів після кардіологічних операцій із підвищеним ризиком сепсису ($n=27$). Доведені еквівалентні профілактичні ефекти обох препаратів по відношенню до розвитку септичних ускладнень [13]. В іншому контрольованому дослідженні G. Pilz зі співавторами довели, що раннє призначення полівалентного внутрішньовенного імуноглобуліну зменшує тяжкість і поліпшує прогноз сепсису у пацієнтів після хірургічних утручань на серці [14].

T. Marenovic із співавторами в проспективному контрольованому дослідженні довели зниження смертності при абдомінальному сепсисі у хірургічних хворих під впливом полівалентного *IgG* – складового імуноглобуліну ($n=40$). У групі імунотерапії летальні наслідки зареєстровані в 40 % випадків, тоді як у групі контролю – в 67,3 % ($p<0,05$) [15]. F. Vyhnanek зі співавторами повідомили про декілька успішних випадків застосування як *IgG* – складового, так і збагаченого *IgM* імуноглобуліну в пацієнтів з абдомінальними втручаннями, реоперованих з приводу септичних ускладнень [16]. Полівалентний *IgG* – складовий імуноглобулін у дозі 1 г/кг також успішно пройшов апробацію як засіб профілактики тяжких інфекційних епізодів і сепсису у пацієнтів з політравмою ($n=39$) [17].

Визначена профілактична ефективність використання внутрішньовенних імуноглобулінів четвертого покоління у дітей з тяжкою термічною травмою в гострому періоді опікової хвороби. Застосування препарату з 2–3 доби після травми протягом 3–4 діб у дозі 5 мл/кг (0,3 г) забезпечує покращення клінічного перебігу опікової хвороби, зменшує кількість септичних ускладнень на 20 %, знижує клінічні прояви поліорганної недостатності на 30 % і летальність у групі дітей з опіками вкрай тяжкого ступеня на 20 %, у порівнянні з референтною групою [18]. Метою невідкладної замісної терапії при розвитку тяжких гнійно-септичних ускладнень і сепсису є елімінація збудників інфекції та їх токсинів і обмеження загальної запальної реакції організму, яка лежить в основі синдрому поліорганної недостатності при сепсисі та інфекційно-токсичному шоку. Дана терапія має патогенетичну основу, оскільки базується на сучасних уявленнях про механізм розвитку системної запальної реакції, роль конкретних метаболітів і здатність імунної системи підтримувати рівновагу або відновлюватись після ушкодження [19].

Проведені клінічні дослідження показали, що призначення внутрішньовенних імуноглобулінів новонародженим із тяжкою ентеровірусною інфекцією дозволило домогтися більш швидкого кліренсу віремії. Для досягнення кращого клінічного результату рекомендовано введення внутрішньовенного імуноглобуліну при рівні сироваткового при АСТ вище 1000 МО/л протягом перших трьох діб після початку захворювання [20]. Протипоказаннями для застосування специфічних імуноглобулінів є стани, які супроводжуються дефіцитом *IgA*, наявністю антитіл до *IgA*, а також підви-

щена чутливість пацієнта до імуноглобулінів та інших препаратів крові. Особливо слід вказати, що сучасні специфічні імуноглобуліни для внутрішньовенного введення є високоякісними лікарськими речовинами і характеризуються високим профілем безпеки.

Висновки

Препарати внутрішньовенних імуноглобулінів зарекомендували себе як ефективні і безпечні лікарські речовини при лікуванні ряду тяжких захворювань у дітей із різними видами патології. Однак, не дивлячись на потенційні переваги, імунотерапія все ще залишається недостатньо розповсюдженою в клінічній практиці. У сучасних клінічних керівництвах звучують показання до їх призначення в якості замісної терапії при вторинних імунодефіцитних станах, відсутні регламентовані показання до застосування при аутоімунних і системних запальних захворюваннях, що, вірогідно,

зумовлено малою доказовою базою через низьку якість і недостатню кількість проведених клінічних досліджень. Неврахування пацієнтів із вродженими порушеннями синтезу IgG призводить до суттєвої недооцінки потреби у внутрішньовенних імуноглобулінах у дітей з первинними імунодефіцитами. Це вказує на необхідність обов'язкового проведення скринінгового імунологічного дослідження у дітей із тяжкими інфекційно-запальними захворюваннями, повторюваними інфекціями з ураженням шкіри і м'яких тканин, з затримкою фізичного розвитку. Необхідні подальші клінічні дослідження, які б дозволили обґрунтувати ефективність внутрішньовенних імуноглобулінів, уточнити їх роль у терапії та розширити спектр показань до клінічного застосування в педіатрії.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури знаходиться в редакції.

Summary

Specific immunoglobulins for intravenous administration in intensive care and surgery

I. M. Yachnyk

P. L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Intravenous immunoglobulins are drugs with strictly regulated indications and proven efficacy and safety. They are most often used to correct hypogammaglobulinemia, which is the result of primary or secondary immunodeficiency.

To date, an extensive but heterogeneous evidence base has been accumulated on the effectiveness of standard intravenous immunoglobulins in sepsis in children of different age groups.

The need for intravenous immunoglobulins is increasing due to the fact that in most cases the drugs are prescribed outside the prescribed indications. Intravenous immunoglobulins have become more often used in autoimmune and systemic inflammatory diseases. However, in randomized clinical trials, a good effect was achieved only in Kawasaki disease and immune thrombocytopenic purpura. Modern clinical guidelines have narrowed the indications for the appointment of intravenous immunoglobulins, limiting their use in sepsis. Immunoglobulin replacement therapy is recommended for children with a physical delay in the production of their own immunoglobulin only in the presence of recurrent infections that cannot be controlled or prevented with antibiotics. In secondary immunodeficiency, replacement therapy is allowed if the cause of hypogammaglobulinemia cannot be resolved, as well as in association with beta-cell cancer, in which severe infections caused by encapsulated bacteria persist despite prophylactic antibiotic therapy.

Key words: immunoglobulin, immunomodulatory replacement therapy