

Г.Т. Ташенова¹, Р.З. Боранбаева², Т.М. Имамбаева¹, Ж.Ж. Нургалиева¹
¹Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова,
²Научный центр педиатрии и детской хирургии МЗ РК, Алматы

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Иммуноглобулины для внутривенного введения (ВВИГ) занимают заметное место в комплексной терапии инфекционно-воспалительных осложнений. Изучена клиническая эффективность ВВИГ у 67 детей, больных онкогематологической патологией. Отмечено в 92,3% случаев улучшение состояния онкогематологических больных в периоде агранулоцитоза, снижение частоты и тяжести инфекционных осложнений, быстрая нормализация показателей крови.

Ключевые слова: иммуноглобулины, онкогематология, лейкоз, иммунодефицит.

В настоящее время иммуноглобулины для внутривенного применения (ВВИГ) используются для лечения инфекционно-воспалительных осложнений, которые возникают на фоне вторичного иммунодефицита у больных с острой и хронической лейкемией [1,2]. Наличие инфекционных осложнений у онкогематологических больных в значительной степени усложняет лечение и ухудшает прогноз основного заболевания. Это связано, прежде всего, с подавлением как специфического, так и неспецифического механизма резистентности организма больного к опухолевому заболеванию, а также химиотерапией, которая используется при лечении данного контингента пациентов и еще больше подавляет иммунные реакции организма [3,4].

В периоде миелотоксического агранулоцитоза часто у больных с онкогематологической патологией отмечается развитие септического состояния [1,4,5]. При развитии инфекционных и деструктивных осложнений возникает необходимость прерывания специфического лечения острого лейкоза, не соблюдаются сроки проведения этапов программной полихимиотерапии (ПХТ), что приводит к снижению ее эффективности. В таких ситуациях в качестве сопроводительной терапии, наряду с использованием комплекса антибактериальных, антимикотических и противовирусных препаратов системного и местного действия, стимуляции гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), для профилактики и лечения инфекционных осложнений при эпизодах фебрильной нейтропении применяют ВВИГ [2,5,7].

Таким образом, применение препаратов ВВИГ показано в особо тяжелых случаях инфекций у пациентов с нейтропениями различного генеза (период миелотоксического агранулоцитоза после программной химиотерапии) для быстрой инактивации и удаления инфекционно-токсических факторов [3,8].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности применения ВВИГ у онкогематологических больных.

Материал и методы исследования. Изучены 67 историй стационарных больных с различной онкогематологической патологией, находившихся на лечении в Научном центре педиатрии и детской хирургии (НЦПиДХ). ВВИГ, как препарат, обладающий широким спектром опсонизирующих и нейтрализующих антител, в практике НЦПиДХ применялся в следующих ситуациях: для лечения гнойно-септических осложнений (при нейтропении) у больных с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) – 47% (32), острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) – 40% (26), гистиоцитозом – 3% (2) на различных этапах терапии, у больных с апластической анемией (АА) – 6% (4), миелодиспластическим синдромом (МДС) – 3% (2) и первичным иммунодефицитом (ПИД) – 1 (1,4%) (рисунок 1).

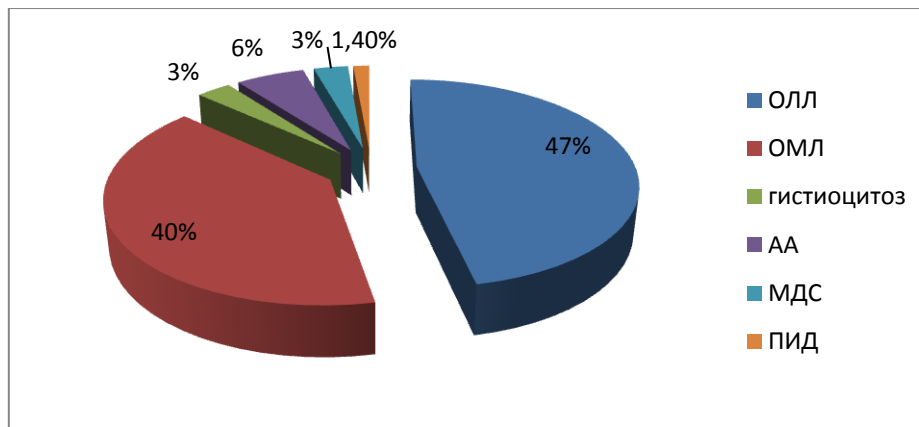


Рисунок 1 – Процентное соотношение больных с различными диагнозами, получавших терапию ВВИГ

Больным, получавшим внутривенный иммуноглобулин по поводу инфекционных осложнений, назначалась разовая доза 0,2 г/кг/сутки. ВВИГ вводили ежедневно 1 раз в день, продолжительность курса составляла от 1 до 7 дней.

Эффективность препарата у больных с онкогематологической патологией и инфекционными осложнениями оценивалась по нормализации температуры тела. Состояние пациентов оценивали по результатам общего анализа периферической крови с определением абсолютного содержания гранулоцитов, общего анализа мочи, трехкратного бактериологического посева крови и мочи с постановкой реакции чувствительности к антибиотикам.

Побочные эффекты препарата контролировались как по клиническим проявлениям (головная боль, тошнота, боли в животе, озноб, одышка), так и по лабораторным показателям. В сыворотке крови определяли уровень аланинаминотрансфераз (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ) мочевины, билирубин.

Результаты и обсуждение. Пациенты, получавшие ВВИГ в связи с наличием инфекционных осложнений, были на различных этапах терапии. Больные с острым лимфобластным лейкозом получали терапию по программе ALL-BFM-2002, с миелобластным лейкозом – AML-BFM-2004, с гистиоцитозом LCH-III, с апластической анемией – иммуносупрессивную терапию.

Из 32 пациентов с ОЛЛ – 65,6% (21) были на I-протоколе, 4 больных (12%) получали рецидивные блоки, 18,7% (6) были на II-протоколе и один пациент был на поддерживающей терапии. Из 26 больных с ОМЛ – 46% (12) были на этапе индукции, 6 (23%) больных получали противорецидивную терапию, 30,7% (8) были на протоколе – AML-BFM-2004.

На сегодняшний день основным средством профилактики и лечения инфекционных осложнений является антибактериальная терапия, однако в ряде случаев она не позволяет достичь желаемого результата [2,11]. У больных острым лейкозом в периоде агранулоцитоза отмечается развитие септического состояния без локализованных очагов инфекции. От сепсиса погибает 10-20% пациентов [3,7,9,11].

Инфекционные осложнения у исследуемых пациентов включали сепсис, протекавший в виде сепсиса без локализованных очагов инфекции -15,3%, септицемии – 2,6%, сепсис с септикопиемией – 10,2%, фебрильной нейтропении – 78,6%. Локализация пиемических очагов включала в себя бактериальный кардит – 2,8%, язвенно-некротический колит – 8,5%, пневмонию – 10,8%, язвенно-некротический стоматит – 20,8%.

Присоединение инфекции протекало на фоне глубокой цитопении-нейтропении (лейкоциты менее $1 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$). Микробный пейзаж больных был представлен в 78,4% случаях грамположительными микроорганизмами, в 21,6% – грамотрицательными микроорганизмами. Из крови больных высеивались грамположительные патогены – 55%. Среди них наиболее часто *Staphylococcus aureus* – 71,2%, *Streptococcus epidermidis* – 66,7%, *Streptococcus* – 67,5% (рис 2).

В структуре грибковой инфекции высеивались *Candida* (36,4%), *Penicillium* (31,8%), *Mucor* (22,7%), *Aspergillus* (9,1%). Грибы чаще, чем из других источников инфекции, высеивались из крови (72,6%).

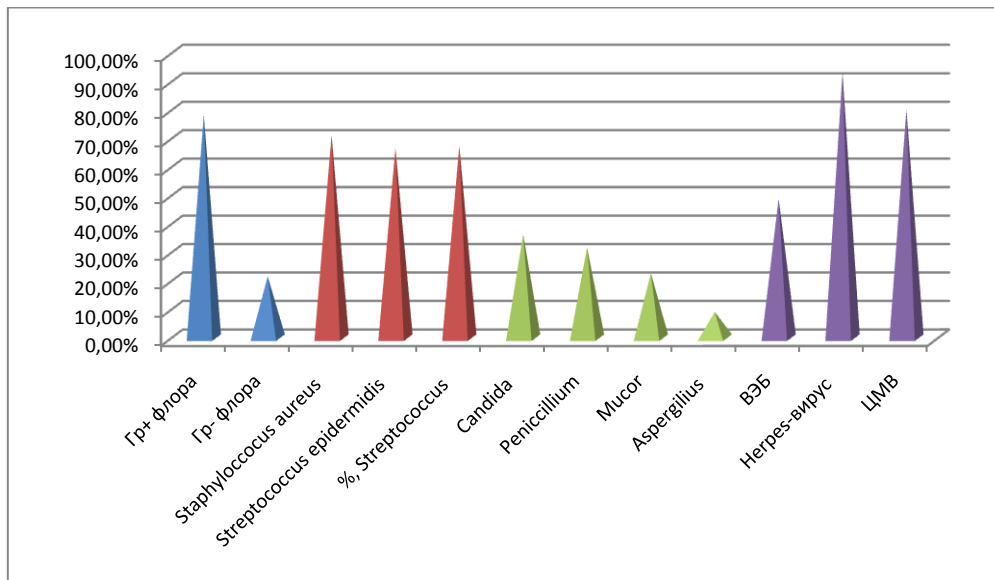


Рисунок 2 – Этиологическая структура инфекционных осложнений

Маркеры к вирусу Эпштейн-Барра (ВЭБ) были серопозитивны у 48,9% детей, к Herpes-вирусу у 93,3% детей, к цитомегаловирусу (ЦМВ) у 80,2%. Из них уровень IgM был повышен к ВЭБ в 7,8% и к Herpes-вирусу в 5,5% случаев.

Таким образом, использование ВВИГ в терапии тяжелой бактериальной, грибковой и вирусно-бактериальной инфекции у детей имело убедительное патогенетическое обоснование. Известно, что при тяжелой, особенно генерализованной, инфекции в организме больного образуется избыток продуктов нормального или нарушенного обмена веществ, продуктов клеточного реагирования [6,10]. Эти вещества, накапливаясь, становятся для организма эндогенными токсическими субстанциями, вызывающими интоксикацию. Наличие одновременно бактериальной антигенемии и токсемии у больного усугубляет интоксикацию и приводит к нарушению нормальных межклеточных взаимодействий в иммунном ответе. Эта ситуация усиливается при развитии полиорганной недостаточности, сопровождающей тяжелую инфекцию и сепсис [8,11].

Лечение иммуноглобулином начиналось после назначения антибиотиков широкого спектра (цефалоспорины II, III, IV поколения) 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 1 до 7 дней. Всего зарегистрировано 162 эпизода применения ВВИГ. 7 дней получали два пациента (4%), по одному дню получали 27 больных (40%), остальные 56% по 2-3 дня введения ВВИГ.

Динамика температурной реакции была следующей: исходная температура – $38,4 \pm 0,36^\circ\text{C}$; через 1 день от начала введения нормализовалась у 18 больных (26%), через 3 дня от начала введения ВВИГ у 25 больных (39%), через 5-7 дней у 17 больных (25%) (рис.3). Положительное действие препарата проявлялось в стабилизации и улучшении общего состояния ребенка. Наряду с нормализацией температуры отмечено, снижение явлений интоксикации, восстановление гранулоцитов.

Из пациентов, у которых ВВИГ был неэффективен в 10% (7) случаях, в основном были больные с прогрессированием основного заболевания, рецидивами ОЛЛ (1) и ОМЛ (2), один пациент с МДС – резистентный к терапии, с проявления грибового сепсиса (1) и не достигшие ремиссии (1). У больных с апластической анемией и у пациентов с МДС, клинически наблюдались нормализация температуры тела и полное рассасывание пневмонических очагов, но не получено эффекта в плане значимого прироста тромбоцитов, а также сохранялась гранулоцитопения.

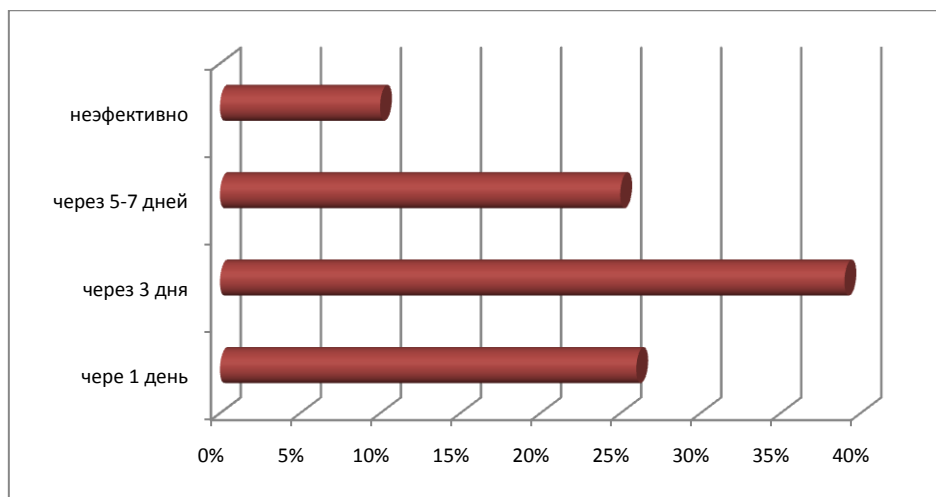


Рисунок 3 – Динамика нормализации температурной реакции

Побочные реакции при применении ВВИГ проявлялись в виде возникновения субфебрильной температуры (3,2%), головной боли (1,8%), гиперемии кожи (2,7%), которые легко купировались уменьшением скорости инфузии или назначением антигистаминных средств. Ни у одного из пациентов не отмечалось угрожающих жизни состояний. И ни в одном случае лечение не было прекращено. В некоторых случаях у больных с острыми лейкозами лечение иммуноглобулином начиналось при незначительно повышенном уровне билирубина, АЛТ, АСТ и мочевины, после лечения ВВИГ он снижался или оставался прежним, но не было, ни одного случая повышения исходных показателей. Исследование уровня иммуноглобулинов сыворотки крови проводилось не всем пациентам (4,2%), которым проводилось, в ходе терапии ВВИГ не выявило каких-либо значимых изменений количеств IgA и IgM. У больных, получавших ВВИГ свыше 3 дней, имело место повышение уровня IgG по сравнению с исходным уровнем.

Выводы. Применение иммуноглобулина в комплексной терапии онкогематологических больных в периоде миелотоксического агранулоцитоза позволило добиться улучшения состояния в 92,3% случаев.

Снизилась частота и тяжесть инфекционных осложнений, происходило более быстрое восстановление гемопоэза, ускорялась нормализация анализов крови, что позволило уменьшить перерывы в проведении химиотерапии.

Высокая частота инфекций, увеличивающих перерывы в приеме цитостатиков, побуждает к профилактическому введению иммуноглобулинов на фоне проведения стандартной антибиотикотерапии для снижения частоты инфекций у пациентов групп риска.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Аверченков В.М., Палагин И.С. Внутривенный иммуноглобулин: механизм действия и возможности клинического применения // Проблемы терапии. – 2004. - №3. - С. 273-281.
- 2 Румянцев А.Г. Основные свойства внутривенного иммуноглобулина и показания к их применению // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2011. - №2. - С. 39-43.
- 3 Шарыгин С.Л., Целоусова О.М., Лазыкина А.В. и др. Клиническая эффективность иммуноглобулина для внутривенного введения в комплексной терапии острого лейкоза у детей // Сборник научных статей. – 2008. – Вып.2. – С. 16-24.
- 4 Blanchette v.S., Kirby M.A., Turner C. Role of intravenous Immunoglobulin G in Autoimmune Hematologic Disorders // Sem. In Hem. – 1992. - Vol.29., №3. - P.72-82.
- 5 George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E. et al. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura // A Practice Guideline Developed by Explicate Methods for American Society of Hematology. – 1996. - Vol.88., №1. - P.33-40.
- 6 Nydegger U.E. Intravenous Immunoglobulin in combination with other prophylactic and therapeutic measures // Transfusion. – 1992.- Vol.32., №1. - P.72-81.
- 7 Pajkrt D., Van Deventer S.J.H. Immunomodulation of Septic Shock // Antiinf. Drugs and Chemotherapy. – 1995. - P.125-128.
- 8 Sacher R.A., Intravenous Gammaglobulin Therapy: Current Role in Bone Marrow Transplant, Malignancy, and Immune Hematologic Disorders // Sem. In Hem. - 1992. - Vol.29., №3. - P.1-5.
- 9 Бебепсо В.Т., Бруслова К.М., Чумак А.А. и др. Застосування імуноглобуліну для внутрішньовенного введення у дітей із гострими лейкозіями // Український журнал гематології і трансфузіології. – 2005. - №2. - С.16-20.
- 10 Боровикова Н.В., Гришин А.В., Благостов Д.А. и др. Профилактический эффект введения внутривенного иммуноглобулина у больных с тяжелым острым панкреатитом // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2006. - №1. - С.12-19.
- 11 Исакова А.С. Патогенетические особенности инфекционных осложнений и их лечение у детей с острым лейкозом на программной терапии: Автореф. Дисс. ... д-р.мед.наук – Алматы, 2007. – 32 с.

Г.Т.Ташенова¹, Р.З.Боранбаева², Т.М.Имамбаева¹, Ж.Ж.Нурғалиева¹

¹С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті,

²ҚР ДМ Педиатрия және бала хирургия орталығы, Алматы

БАЛАЛАР ОНКОГЕМАТОЛОГИЯЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕ КӨКТАМЫРІШЛІК ИММУНОГЛОБУЛИНДЕР ҚОЛДАНУ

Түйін: Көктамыршілік иммуноглобулин (КТИГ) инфекциялық-қабыну асқынулардың комплекстік емдеуінде көрнекті орын алады. Онкогематологиялық патологиясы бар 67 науқаста КТИГ-дің клиникалық әсері зерттелді. Онкогематологиялық науқастардың 92,3% да агранулоцитоз кезінде жақсаруы, инфекциялық асқынулардың ауырлығы мен жиілігі азаюы, қан көрсеткіштерінің тез қалыпқа келуі байқалды

Түйінді сөздер: иммуноглобулиндер, онкогематология, лейкоз, иммунодефицит.

G.T.Tashenova¹, R.Z.Boranbayeva², T.M.Imambayeva¹, Zh.Zh.Nurgaliyeva¹

¹Kazakh National medical university of S.D.Asfendiyarov,

²Scientific center of pediatrics and children's surgery of MH of RK, Almaty

THE USE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN CHILDREN ONCOHEMATOLOGY PRACTIC

Resume: Intravenous immunoglobulin (IVIG) occupies a prominent place in the complex treatment of infectious-inflammatory complications. Studied the clinical effectiveness of IVIG at 67 children with oncohematological pathology. 92.3% of cases observed in the improvement of oncohematological patients in period of agranulocytosis, reducing the frequency and severity of infectious complications, quick normalization of the blood.

Keywords: immunoglobulins, oncohematology, leukosis, immunodeficiency.