

## Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологических растворов способно улучшить результаты терапии

К.И. Киргизов<sup>1,2</sup>, Е.В. Скоробогатова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Ленинский просп., 117

**Контакты:** Кирилл Игоревич Киргизов podgo@yandex.ru

*Продолжая серию публикаций о применении внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) как одного из базисных препаратов в терапии иммунологических, гематологических и онкологических заболеваний, в данном материале мы сфокусировались на безопасности современных препаратов ВВИГ. В статье представлены основные требования к растворам ВВИГ и меры улучшения данных препаратов для предотвращения побочных действий. В материале дана обновленная статистика по применению 10 % ВВИГ в федеральном центре.*

**Ключевые слова:** внутривенные иммуноглобулины, дети, гематология-онкология, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, безопасность, очистка

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-77-83

### Intravenous immunoglobulins: application of modern physiological solution is able to improve results of the therapy

K. I. Kirgizov<sup>1,2</sup>, E. V. Skorobogatova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia;

<sup>2</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

*While continuing the series of publications on the application of intravenous immunoglobulins (IVIg), as one of basic substances in the therapy of immunologic, hematologic and oncologic diseases we have focused on the safety of modern IVIg substances. The article comprises main requirements to IVIg solutions, as well as measures for the improvement of such substances in order to prevent adverse effects. The material comprises the updated statistics on the application of 10 % IVIg in the federal center.*

**Key words:** intravenous immunoglobulins, children, hematology-oncology, hematopoietic stem cell transplantation, safety, purification

#### Введение

Сегодня применение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) является рутинным методом терапии различных состояний, связанных с врожденными или приобретенными нарушениями в иммунном ответе, преимущественно в системе гуморального звена. Антитела (АТ), специфически взаимодействующие с антигенами, были обнаружены во фракции гамма-глобулинов сыворотки крови. Чуть позже были разработаны технологии получения препаратов иммуноглобулинов, которые в настоящее время широко и довольно успешно используются в клинической практике.

ВВИГ применяются в лечении широкого спектра иммунодефицитных состояний и аутоиммунных заболеваний у детей и взрослых.

#### История изобретения внутривенных иммуноглобулинов

В начале 40-х годов XX века проф. E.J. Kohn и его коллеги из Гарвардской медицинской школы разработали метод спиртового фракционирования плазмы крови, благодаря которому появилась возможность выделения в чистом виде и большом количестве гамма-глобулинов из нормальной плазмы человека для приготовления лечебных препаратов, содержащих АТ в высокой концентрации.

Первыми доступными препаратами стали иммуноглобулины для внутримышечного введения. В 1952 г. был впервые выявлен и описан случай агаммаглобулинемии (O. Bruton), при котором успешно применен внутримышечный иммуноглобулин. Внутримышечные

инъекции иммуноглобулинов были болезненными, и только ограниченное количество препарата могло быть введено одновременно. Более того, у данной группы препаратов отмечались и такие существенные недостатки, как низкая скорость поступления молекул иммуноглобулинов в кровоток и высокий уровень их гибели в месте введения. При попытках введения внутримышечных иммуноглобулинов внутривенно у пациентов развивались серьезные побочные эффекты, связанные с наличием в препаратах высокомолекулярных агрегатов (происходила мощная стимуляция комплемента). Первые специальные методы обработки плазмы для получения ВВИГ появились в 1962 г. (группа Н. Shultze и S. Barandum). Затем в 70-е годы технологии были поставлены на промышленные рельсы. Данные препараты имели низкую степень очистки и высокое содержание IgA. В 1986 г. J.P. McCue et al., используя рН 4,25, создали первый высокоочищенный стабильный препарат иммуноглобулина для внутривенного введения в жидкой форме. Создание стабильного жидкого ВВИГ при низком рН ознаменовало новую эру в разработке ВВИГ.

#### История применения внутривенных иммуноглобулинов

Впервые ВВИГ начали применяться для заместительной терапии в области клинической иммунологии. Уже в 1957 г. были сформулированы первые регуляторные акты об использовании и эффективности иммуноглобулинов (Министерство здравоохранения Великобритании) в контексте иммунодефицитов.

В гематологии-онкологии первые работы по применению ВВИГ появились в 80-х годах XX столетия. Тогда группа исследователей под руководством J. Fehn показала эффективность ВВИГ в лечении острой иммунной тромбоцитопении (ИТП) [1].

Впервые при злокачественных заболеваниях ВВИГ применили в 1989 г., когда группа исследователей представила данные по эффективности профилактического применения данных препаратов при лечении детей с острым лимфобластным лейкозом. Было показано, что применение ВВИГ совместно с антибактериальной терапией приводило к статистически значимому сокращению периода фебрильной нейтропении и улучшению исхода заболевания [2].

Первые работы по применению ВВИГ при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) были проведены в 1990 г. Было показано, что при профилактическом применении ВВИГ в дозе 0,5 г/кг массы тела пациента значимо снижались риски развития острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), интерстициальной пневмонии и других инфекций [3].

В настоящее время эффективность ВВИГ в качестве заместительной и иммуномодулирующей терапии является неоспоримой и показана во множестве работ [4].

#### Структура молекул иммуноглобулинов и их свойства

В настоящее время структура молекул иммуноглобулинов и их свойства достаточно хорошо изучены. В зависимости от разновидностей H-цепей выделяют 5 основных классов иммуноглобулинов — IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, имеющих различное значение для организма. В структуре молекул всех иммуноглобулинов выделяют 2 фрагмента — Fab и Fc, которые определяют различные функции иммуноглобулинов. Fab-фрагмент IgG обладает высокоспецифичной антиген-связывающей функцией и способствует преципитации молекулярных антигенов, агглютинации клеточных антигенов. Fc-фрагмент играет роль в иммунном ответе, его взаимодействие с Fc-рецепторами лежит в основе активации NK-клеток, выделения медиаторов воспаления, распознавания, захвата и разрушения опсонизированных антигенов [5].

Имуноглобулины разных классов играют различную роль в иммунном ответе и защитных функциях иммунной системы. IgG — основной класс иммуноглобулинов (75–80 % всего пула иммуноглобулинов), которые являются высокоспецифичными АТ, обладают высоким сродством к антигенам, выполняют эффекторные и регуляторные функции, обеспечивая защиту организма в первую очередь от вирусов, бактерий, их токсинов и энзимов. Они опсонизируют патогенные микроорганизмы, нейтрализуют антигены и аутоАТ, стимулируют пролиферацию и созревание иммунных клеток. Опосредованно — через воздействие на активность лимфоцитов и моноцитарных клеток — они контролируют выброс про- и противовоспалительных цитокинов. Выделяют подклассы IgG — IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> и IgG<sub>4</sub>, которые различаются по своим функциональным свойствам. Классическими носителями свойств IgG являются IgG<sub>1</sub>, на долю которых приходится более 60 % всего количества сывороточных иммуноглобулинов. IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub> обладают более высоким сродством к Fc-рецепторам фагоцитов и являются наиболее эффективными активаторами классического пути комплемента в сравнении с IgG<sub>2</sub> и IgG<sub>4</sub>. АТ, относящиеся к различным подклассам IgG, имеют специфическую направленность действия в отношении определенных патогенных возбудителей. Так, подклассы IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub> преимущественно содержат АТ к белковым и вирусным антигенам, IgG<sub>2</sub> — к бактериальным полисахаридам (капсульные антигены пневмококка), IgG<sub>4</sub> играют определенную роль в иммунной реакции против паразитарных заболеваний и лишены способности связывать комплемент. Сохранение физиологического соотношения подклассов IgG является одним из условий обеспечения оптимального терапевтического эффекта [6].

АТ класса IgM составляют около 10 % общего пула иммуноглобулинов, образуются сразу после контакта

с антигеном, что имеет значение в развитии первичного иммунного ответа. Благодаря своей структуре, размеру и пространственной форме, они обладают высоким связывающим потенциалом, однако низкой избирательностью по отношению к чужеродному антигену и выраженной реакцией организма на них. IgA составляют около 10–15 % общего числа иммуноглобулинов в сыворотке крови, основная их часть находится в секретах слизистых оболочек. В отличие от IgG, IgA — неэффективный опсонин и слабый активатор комплемента. Биологической функцией секреторного IgA является его способность подавлять абсорбцию антигенов на поверхности слизистых оболочек (как пищевых, так и бактериальных).

Уровень синтеза IgE в организме здоровых людей наиболее низкий из всех классов иммуноглобулинов. Они участвуют в защите от паразитов и простейших, являются главным фактором и/или свидетелем аллергической реакции гиперчувствительности немедленного типа. Биологическое значение IgD (0,25 % от уровня иммуноглобулинов) до настоящего времени неизвестно.

Важно отметить, что для синтеза иммуноглобулинов необходим определенный период времени. Например, для синтеза IgM требуется всего 7 дней, а для синтеза IgG — уже 21 день. В связи с этим использование готовых препаратов ВВИГ является крайне актуальным, в особенности в гематологии-онкологии, где зачастую процессы потери IgG преобладают над процессом его синтеза [7].

Среди известных на сегодняшний день ВВИГ можно выделить: неспецифические (поливалентные), содержащие большое число разнообразных АТ, и специфические (гипериммунные), содержащие преимущественно IgG, но имеющие более высокое содержание специфических АТ к определенному возбудителю. Из поливалентных наибольшее распространение получили ВВИГ, содержащие IgG (стандартные). В связи с этим сформировались четкие показания для введения поливалентных ВВИГ [8].

#### **Показания к применению внутривенных иммуноглобулинов на современном этапе**

В настоящее время ВВИГ широко используются в клинической иммунологии для заместительной терапии [9], в неврологии при лечении аутоиммунных состояний [10] и во многих других областях медицины, в том числе в гематологии-онкологии [11] и при ТГСК [12]. Сегодня ВВИГ применяются как по показаниям, так и вне их (так называемый режим “off-label use”). Зарегистрированными показаниями для применения данных препаратов, согласно критериям FDA, являются: в качестве заместительной терапии при первичных иммунодефицитах и вторичных иммунодефицитных состояниях — гипогаммаглобулинемия при хроническом лимфолейкозе [13], множественной миеломе

и аллогенной ТГСК, врожденный синдром приобретенного иммунодефицита у детей, а также в качестве иммуномодулирующей терапии при ИТП [11], болезни Кавасаки, синдроме Гийена–Барре и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии. Кроме того, в гематологии-онкологии препараты ВВИГ могут применяться и в режиме “off-label use” при апластических анемиях, парциальной красноклеточной аплазии, анемии Даймонда–Блекфана, аутоиммунной гемолитической анемии, гемолитической болезни новорожденных, аутоиммунной нейтропении, рефрактерной тромбоцитопении, гемолитико-уремическом синдроме, отторжении трансплантата костного мозга (острая РТПХ), посттрансфузионной пурпуре, тромбоцитопении, ассоциированной с вирусом иммунодефицита человека, наследственном дефиците фактора VIII; вторичных иммунодефицитных состояниях, развившихся как осложнение терапии (после химиотерапии, лучевой терапии, применения моноклональных АТ к CD20 и т. д.) [14].

В настоящее время ВВИГ являются, пожалуй, наиболее используемыми препаратами, изготовленными из плазмы доноров. На фармацевтическом рынке представлено большое количество препаратов ВВИГ, в связи с чем возникает вопрос выбора. Прежде всего, важно учитывать качественные характеристики, профиль безопасности и отдавать предпочтение препаратам 4-го поколения, содержащим интактные молекулы IgG с сохраненной высокой активностью Fc-фрагмента и физиологическим распределением по подклассам, широким спектром АТ и высокой концентрацией раствора (10 %). Важно предостеречь от использования в качестве заместительной терапии плазмы, что связано с относительно низкой эффективностью из-за низкого содержания мономеров IgG и определенных рисков нежелательных явлений, ассоциированных с нахождением в плазме циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), эндотоксинов и относительно высоким риском контаминации.



#### **Требования Всемирной организации здравоохранения и Европейской фармакопеи к внутривенным иммуноглобулинам**

В 2007 г. ВВИГ были включены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в формуляр жизненно необходимых лекарственных препаратов для детей. При этом ВОЗ было особенно отмечено то, что ВВИГ различных производителей не могут считаться эквивалентными. Кроме различий в составе действующего и вспомогательных веществ ВВИГ отличаются технологией производства и очистки, наличием агрегатов и димеров IgG, рН, степенью вирусной безопасности и т. д.

**Всемирной организацией здравоохранения и Европейской фармакопеей определены следующие требования к препаратам ВВИГ:**

- метод производства должен содержать стадии удаления и/или инактивации известных возбудителей инфекций с целью обеспечения безопасности препарата в отношении передачи инфекции;
- ВВИГ должен изготавливаться из плазмы более 1000 доноров;
- ВВИГ должен содержать минимум 2 типа АТ (1 вирусное и 1 бактериальное), для которых имеются международные эталоны, концентрация АТ должна быть в 3 раза выше, чем в исходном пуле плазмы;
- АТ к HBsAg – не менее 0,5 МЕ на 1 г иммуноглобулина;
- ВВИГ должен иметь функционально неповрежденный Fc-фрагмент;
- распределение подклассов IgG ВВИГ должно быть определено;
- содержание димеров и мономеров IgG должно быть не менее 90 % общего содержания IgG;
- содержание полимеров и агрегатов должно быть не более 3 % общего содержания IgG;
- ВВИГ должен обладать хорошей переносимостью;
- ни на этапе фракционирования, ни на финальной стадии раствора в процесс производства ВВИГ не должны добавляться антимикробные консерванты;
- стабильность ВВИГ должна быть доказана соответствующими исследованиями во время разработки препарата;
- содержание IgA должно быть указано и быть не больше заявленного;
- препарат не должен проявлять тромбогенную (прокоагулянтную) активность;
- антикомплемментарная активность: связывание комплемента не более 50 % (1 гемолитическая единица СН50 на 1 мг иммуноглобулина);
- активатор прекаликреина не более 35 МЕ/мл;
- титр анти-А/В изогемагглютининов менее 1:64;
- осмоляльность не менее 240 мОсмоль/кг;
- рН 4,0–7,4.

**Критерии выбора**

Сегодня для нас – врачей детских гематологов-онкологов – на первое место выходит безопасность вводимых препаратов. В связи со все большей интенсификацией проводимой терапии, каждый из применяемых препаратов должен быть исключительно безопасен для пациентов и давать максимальный эффект. В связи с тем, что ВВИГ являются, прежде всего, препаратами, получаемыми из крови человека, понимание и предотвращение побочных действий является ключевой задачей.

Как отмечалось ранее, согласно ВОЗ, ВВИГ различных производителей не могут считаться эквивалентными. Учитывая многоступенчатость этапов производства и очистки ВВИГ с использованием различных технологий, не вызывает никаких сомнений тот факт, что не существует 2 препаратов ВВИГ, которые были бы абсолютно одинаковы. Они отличаются по своим качественным характеристикам и профилю безопасности. Неоднородны и группы пациентов, которым требуется применение ВВИГ, поэтому при выборе препарата необходимо учитывать как качественные характеристики ВВИГ, так и факторы риска со стороны пациентов (сопутствующие заболевания, возраст и т. д.). Опираясь на результаты исследований, а также на мировой опыт применения ВВИГ, были определены основные качественные характеристики ВВИГ, влияющие на переносимость препарата, и факторы риска со стороны пациентов, которые необходимо учитывать при выборе ВВИГ (таблица). Например, при применении высоких доз ВВИГ, что необходимо в частности при различных гематологических и онкологических заболеваниях, снижение нагрузки объемом является важным критерием безопасности препарата как для детей (особенно новорожденных), так и для пожилых людей, а также для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями функции почек, находящимися в группе риска по развитию тромбозных событий. Для тех же групп риска не менее важным критерием безопасности является содержание натрия и/или осмоляльность ВВИГ. Содержание сахара, как обсуждается ниже, важно не только для пациентов с сахарным диабетом, но и для больных с нарушением функции почек.

**Качественные характеристики препаратов внутривенного иммуноглобулина**

*Характеристики, потенциально влияющие на эффективность*

*Содержание IgG в препарате, распределение подклассов*

Среди ВВИГ, зарегистрированных в России, наибольшее содержание IgG – более 98 % – имеют такие препараты, как Гамунекс и Привиджен. Следует также отметить, что не рекомендуется применять препараты, в инструкциях которых не содержится четких сведений о содержании IgG, ввиду невозможности точного расчета терапевтической дозы. Как упоминалось ранее, АТ, относящиеся к различным подклассам IgG, имеют специфическую направленность действия в отношении определенных патогенных возбудителей, в связи с чем сохранение физиологического соотношения подклассов IgG является одним из условий обеспечения оптимального терапевтического эффекта. Физиологическое распределение подклассов, в свою очередь, наблюдается у Привиджена, Гамунекса и Октагама 10 %.



Выбор ВВИГ в зависимости от факторов риска

Факторы риска пациента	Факторы риска ВВИГ					
	Нагрузка объемом	Содержание сахара	Содержание натрия	Осмоляльность	pH	IgA
Сердечная недостаточность	×		×	×		
Нарушение функции почек	×	×	×	×		
Анти-IgA АТ						×
Риск тромбоэмболических осложнений	×		×	×		
Диабет (предиабет)		×				
Пожилые пациенты	×	×	×	×		
Новорожденные/дети	×		×	×	×	

### Характеристики, потенциально влияющие на безопасность

#### Форма выпуска

Предпочтительнее использовать готовый раствор, что связано со значительным снижением рисков: возможность контаминации при приготовлении раствора, неправильное приготовление раствора (неточное дозирование, получение гипертонического раствора).

#### Концентрация внутривенных иммуноглобулинов

Выбор в пользу более концентрированных препаратов продиктован тем, что использование растворов с высокой концентрацией позволяет снизить объем инфузии и таким образом уменьшить нагрузку объемом. Применение 10 % ВВИГ позволяет снизить нагрузку объемом в 2 раза по сравнению с 5 %, что имеет решающее значение в педиатрической практике, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями почек, риском тромбоэмболии, у беременных, пожилых больных и в других случаях, требующих ограничения объема инфузии [15].

#### Содержание натрия

Содержание натрия в препаратах ВВИГ широко варьирует — от следовых концентраций до 0,9 %. Введение растворов с высоким содержанием натрия может потребовать коррекции электролитного баланса и повышает риск тромбоэмболических осложнений. Применение ВВИГ с низким содержанием натрия и осмоляльностью, близкой к физиологической, позволяет минимизировать риски развития нарушений функции почек (острой почечной недостаточности (ОПН)) [16], тромботических осложнений (инфаркт миокарда и инсульт) [17], гипертонического синдрома, нарушений электролитного баланса.

#### Содержание IgA

Наличие в препарате IgA может спровоцировать у пациентов с дефицитом IgA и АТ к IgA развитие ана-

филактических реакций. Рекомендуется использовать ВВИГ с минимальным содержанием IgA.

#### Стабилизатор/уровень pH

В качестве стабилизатора в препаратах ВВИГ используются различные вещества (сахароза, мальтоза, глицин, L-пролин и др.). Применение сахаров, по данным литературы, ассоциировалось с развитием нежелательных явлений со стороны почек (ОПН). До 90 % ВВИГ-ассоциированных нарушений функции почек было связано с применением препаратов, содержащих сахарозу [18]. Необходимо учитывать, что при использовании препаратов, содержащих мальтозу, возможно ложноположительное повышение концентрации глюкозы, определяемой с помощью некоторых тест-наборов, в связи с чем возможно неоправданное назначение инсулина с развитием гипогликемии у пациента или маскировка существующей у пациента гипогликемии. Наиболее безопасными стабилизаторами в настоящее время считаются натуральные аминокислоты: глицин и L-пролин. При низком pH препарата не требуется стабилизация сахарами для поддержания стабильности молекул IgG. Оптимальное же сочетание уровня pH и стабилизатора позволяет минимизировать образование агрегатов и димеров, ухудшающих переносимость терапии. Так, для препаратов, стабилизированных L-пролином, оптимальным является pH 4,8, а глицином — 4,1–4,5 [19].

#### Очистка препарата

Для длительного и безопасного применения препаратов ВВИГ специалисты должны быть уверены в их высокой степени очистки. Поэтому, наряду с тщательным отбором доноров, одним из важнейших этапов производства ВВИГ является очистка препаратов от всех потенциально опасных патогенов и примесей. Только препарат, удовлетворяющий всем современным стандартам патогенной безопасности, будет безопасным и эффективным средством в лечении различных

групп пациентов. Технологии производства ВВИГ продолжают совершенствоваться, препараты последнего поколения обладают высокой степенью вирусной безопасности благодаря многоступенчатым методам очистки. В 2014 г. на российском рынке появился еще один 10 % ВВИГ – Привиджен (CSL Behring, Швейцария), при производстве которого также используются передовые методы очистки: 4 этапа инактивации и удаления вирусов, включая нанофильтрацию, а также анионообменная хроматография, применение которой, благодаря бережной очистке от примесей, позволяет достичь содержания IgG  $\geq 98$  % и сохранить оптимальное распределение подклассов IgG, соответствующее нормальному распределению в плазме крови.

#### *Титры изогемагглютининов*

Согласно требованиям ЕФ, допускается титр анти-А/В изогемагглютининов менее 1:64. Считается, что содержащиеся во ВВИГ анти-А/В изогемагглютинины доноров (АТ к антигенам групп крови) могут играть основную роль в развитии нежелательных гемолитических реакций (положительная прямая проба Кумбса, реже – гемолиз) [20]. Возникновение гемолитических реакций после применения ВВИГ является редким класс-специфичным нежелательным явлением, большинство зарегистрированных случаев были субклиническими и обратимыми, но есть и единичные сообщения о тяжелых случаях [21]. Компанией CSL Behring в 2013 г. была разработана и внедрена в производство препарата Привиджен уникальная программа анти-А скрининга донорской плазмы, позволяющая при помощи исключения  $\sim 5$  % доноров с высокими титрами анти-А изоагглютинаина снизить титр изогемагглютининов в конечном продукте на 1–2 шага [22]. А разработанный этой же компанией в 2014 г. новый дополнительный этап очистки – иммуноаффинная хроматография позволяет снижать титры анти-А и анти-В изогемагглютининов до минимально определяемых (титр 1:2/1:1) [23].

Каждое из требований, предъявляемых к выбору препарата ВВИГ, исходя из его качественных характеристик, потенциально влияющих на эффективность и безопасность, продиктовано клинической практикой. Во время работы с препаратами ВВИГ в детской гематологии-онкологии были сформулированы требования к оптимальному современному стандартному поливалентному ВВИГ, который должен обладать соответствующими качественными характеристиками и быть максимально физиологичным: иметь высокую концентрацию раствора (10 %), наибольшее содержание IgG с физиологическим соотношением подклассов IgG, минимальное содержание IgA, низкое содержание натрия, осмоляльность, близкую к физиологической, оптимальный стабилизатор и уровень рН, а также высокий уровень вирусной безопасности. Особо хотелось бы отметить, что высокая концентрация раствора

не только снижает нагрузку объемом на организм пациента, что крайне важно для определенных групп больных, как говорилось ранее [17], но и способствует экономии времени медицинского персонала за счет более быстрого введения препарата.

#### **Собственный опыт**

В РДКБ, а затем и в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева давно и успешно применяется терапия препаратами ВВИГ. С 2010 г. используются 10 % растворы (Гамунекс, Октагам 10 %). Так, в отделении трансплантации костного мозга РДКБ с 2010 г. терапию 10 % ВВИГ получило уже 250 пациентов (аутологичные и аллогенные ТГСК) в дозе 0,4–0,5 г/кг, 36 больных – в дозе 1–2 г/кг с целью профилактики и лечения осложнений ТГСК (профилактика инфекций у пациентов с гипогаммаглобулинемией  $< 500$  мг/дл, профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции, терапия парвовируса В19, парциальной красноклеточной аплазии, синдрома Фишера–Эванса, профилактика и лечение РТПХ в составе комбинированной терапии и т. д.). Ни у одного пациента не развилось тяжелых побочных явлений. Редко наблюдались головная боль, головокружение и гиперемия кожных покровов.

В ходе работы нами были выработаны критерии для назначения терапии препаратами ВВИГ:

- рутинное исследование уровня IgG (еженедельно);
- контроль виремии с помощью полимеразной цепной реакции (еженедельно для пациентов после ТГСК);
- диагностика инфекционных агентов в различных средах и тканях организма;
- скрининг на ауто/аллоиммунные осложнения терапии при необходимости.

#### *При назначении препаратов ВВИГ следует помнить, что:*

1) заместительную или иммуномодулирующую терапию препаратами ВВИГ назначают строго при ее необходимости (важно учитывать режим “off-label use”), ее начало не должно откладываться [18];

2) применение ВВИГ должно быть строго регламентировано и документировано;

3) пациентам с гематологическими и онкологическими заболеваниями, а также после ТГСК желательно проводить терапию поливалентными ВВИГ с низким содержанием IgM и IgA;

4) необходимо строго придерживаться рекомендованной скорости введения препаратов. При первом введении возможна премедикация, в частности при повышенном риске тромбозов необходима надлежащая гидратация и применение антиагрегантов [17].

#### **Заключение**

Применение ВВИГ – одна из рутинных методик терапии и является обоснованным, достаточно эф-

фективным и безопасным методом лечения различных состояний: как основных заболеваний, так и их осложнений, а также осложнений проводимой терапии. И мы видим, что по мере накопления опыта применения ВВИГ происходит расширение перечня показаний к их применению. Постоянное совершенствование технологий производства позволяет сегодняшним врачам иметь в арсенале ВВИГ с физиологическими по распределению подклассов, интактными молекулами IgG и хорошим профилем безопасности.

Крайне важным аспектом является подбор правильных доз ВВИГ, обеспечивающих должный уровень IgG в крови. Кроме того, для достижения наилучшего результата рекомендуется учитывать факторы риска пациентов при выборе препарата, тем самым сводя к минимуму возможные риски нежелательных явлений, улучшая переносимость и повышая эффективность терапии. Наш опыт применения данной группы препаратов показал, что использование современных физиологических 10 % ВВИГ безопасно и эффективно как при терапии основного заболевания, так и для контроля осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

- Fehr J., Hofmann V., Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1982;306(21):1254–8.
- Sumer T., Abumelha A., al-Mulhim I., al-Fadil M. et al. Treatment of fever and neutropenia with antibiotics versus antibiotics plus intravenous immunoglobulin in childhood leukemia. *Eur J Pediatr* 1989;148(5):401–2.
- Sullivan K.M., Kopecky K.J., Jocom J. et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1990;323(11):705–12.
- Киргизов К.И., Шаманская Т.В., Пристанкова Е.А. и др. Применение внутривенных иммуноглобулинов в детской гематологии-онкологии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: свойства и показания – опыт федеральных центров. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014;3:44–50. [Kirgizov K.I., Shamanskaya T.V., Pristanskova E.A. et al. Use of intravenous immunoglobulins in pediatric hematology/oncology and hematopoietic stem cell transplantation: Properties and indications (federal centers' experience). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Children Hematology and Oncology 2014;3:44–50. (In Russ.)].
- Durandy A., Kaveri S.V., Kuijpers T.W. et al. Intravenous immunoglobulins – understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol* 2009;158 Suppl 1: 2–13.
- Gelfand E.W. Differences between IGIV products: impact on clinical outcome. *Int Immunopharmacol* 2006;6:592–9.
- Черешнев В.А., Шмагель К.В. *Иммунология. М., 2014.* [Chereshnev V.A., Shmagel K.V. *Immunology. M., 2014.* (In Russ.)].
- de Beukelaar J.W., Sillevius Smitt P.A. Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist* 2006;11(3):292–305.
- Soler-Palacín P., Gasó-Gago I., Fernández-Polo A. et al. Intravenous and subcutaneous immunoglobulin replacement: a two-way road. Optimizing healthcare quality in patients with primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2014;34(8):1015–7.
- Feasby T., Banwell B., Benstead T. et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21(2 Suppl 1):S57–107.
- Масчан А.А., Ковалева Л.Г., Румянцев А.Г., Савченко В.Г. Современные методы диагностики и лечения первичной иммунной тромбоцитопении (по итогам совещания совета экспертов). Санкт-Петербург, май 2010 г. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2010;9(4):5–14. [Maschan A.A., Kovaleva L.G., Rumyantsev A.G., Savchenko V.G. Modern methods for diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (summing up the Expert Council meeting). St. Petersburg, May 2010. *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Questions of Hematology, Oncology and Immunopathology in Pediatrics 2010;9(4):5–14. (In Russ.)].
- Raanani P., Gafter-Gvili A., Paul M. et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2009;27(5):770–81.
- Guérin V., Yakouben K., Lescoeur B. et al. Prolonged agammaglobulinemia despite unaltered B-cell lymphopoiesis after peritransplant-rituximab administration in a child. *Transplantation* 2008;86(9):1322–3.
- Hicks L.K., Woods A., Buckstein R. et al. Rituximab purging and maintenance combined with auto-SCT: long-term molecular remissions and prolonged hypogammaglobulinemia in relapsed follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(9):701–8.
- Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy – United States, 1985–1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(24):518–21.
- Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am J Nephrol* 2013;38(4):275–84.
- Funk M.B., Gross N., Gross S. et al. Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment. *Vox Sang* 2013;105(1):54–64.
- Darbà J., Restovic G., Kaskens L., de Agustín T. Direct medical costs of liquid intravenous immunoglobulins in children, adolescents, and adults in Spain. *J Clin Pharmacol* 2012;52(4):566–75.
- Bolli R., Woodtli K., Bärtschi M. et al. L-proline reduces IgG dimer content and enhances the stability of intravenous immunoglobulin (IVIG) solutions. *Biologicals* 2010;38(1):150–7.
- Daw Z., Padmore R., Neurath D. et al. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion* 2008;48(8):1598–601.
- Divan H., Menis M., Sridhar G. et al. Occurrence of hemolytic reactions (HRs) on the same day as immune globulin (IG) product administrations during 2008–2012 (Poster presented at 29<sup>th</sup> ICPE congress, 2013).
- Siani B., Willmann K., Wymann S. et al. Isoagglutinin reduction in human immunoglobulin products by donor screening. *Biol Ther* 2014;4:15–26.
- Hubsch A., EI Menyawi I., Siani B. et al. Isoagglutinin depletion in human immunoglobulin products: donor screening or a specific immunoaffinity chromatography step. Poster presented at the 16<sup>th</sup> Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) 29.10–01.11.2014, Prague, Czech Republic.