

## Актуальные вопросы производства и применения иммунологических препаратов из плазмы крови человека в современной медицине (по материалам Первой интерконтинентальной академии по иммунологии и врожденному ангионевротическому отеку)

**К.И. Киргизов**

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

*Контактные данные:* Кирилл Игоревич Киргизов kirill.kirgizov@fnkc.ru

Одной из основ высокотехнологичной терапии в иммунологии, неврологии, гематологии-онкологии и ряде других разделов медицины является применение иммунологических препаратов, выделенных из плазмы крови здоровых доноров. Известно, что показания и режимы введения таких препаратов (в частности, иммуноглобулинов) основываются на многочисленных исследованиях их эффективности при различных нозологиях, традиционно именно на этом и сфокусировано внимание врачей при их назначении. Однако в XXI веке не меньшую роль играют также безопасность и удобство для пациента и медицинского персонала. В статье показано современное предприятие по производству препаратов из плазмы крови и представлены новые данные по их применению в области иммунологии, гематологии-онкологии и неврологии, по данным Первой интерконтинентальной академии по иммунологии и врожденному ангионевротическому отеку.

**Ключевые слова:** иммуноглобулины, ингибитор С1-эстеразы, заместительная терапия, дети, гематология-онкология, первичные иммунодефициты, наследственный ангионевротический отек, производство

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-78-84

**Actual issues of production and use of immunological drugs from human blood plasma in modern medicine (based on the materials of the First Intercontinental Academy on Immunology and Congenital Angioedema)**

**K.I. Kirgizov**

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

One of the fundamentals of high-tech therapy in immunology, neurology, hematology-oncology and other areas of medicine is the use of immunological drugs isolated from the blood plasma of healthy donors. It is known that the indications and the routes of drug administration (in particular, immunoglobulins) are based on numerous studies of its efficiency in various diseases, traditionally the attention of physicians is precisely focused on it. However, in the 21st century, the safety and convenience for the patient and medical personnel are no less important. The article presents a modern manufacturing enterprise of blood plasma preparations and data on its application in the field of immunology, hematology-oncology and neurology according to the First Intercontinental Academy on Immunology and Congenital Angioedema.

**Key words:** immunoglobulins, C1-esterase inhibitor, substitution therapy, children, hematology-oncology, primary immunodeficiencies, hereditary angioedema, production

### Актуальность

На сегодняшний день высокотехнологичная терапия у детей и взрослых с гематологическими и онкологическими заболеваниями, первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС) и при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) невозможна без применения современных качественных препаратов, произведенных из плазмы крови, особое место среди которых занимают имму-

ноглобулины (ИГ) [1, 2] – внутривенные (ВВИГ), для подкожного введения (ПКИГ), а также специализированные продукты для лечения редких наследственных заболеваний, таких как наследственный ангионевротический отек (НАО).

Применение препаратов, произведенных из плазмы крови человека, за последние десятилетия постепенно получило свое заслуженное признание и в настоящее время является уже рутинным мето-

дом в заместительной, базисной и профилактической терапии для широкого спектра заболеваний в целом ряде разделов медицины: гематологии, онкологии, иммунологии, неврологии и др.

Вместе с тем все более широкое использование данной группы лекарственных средств врачами различных специальностей одновременно вызывает ряд новых вопросов, наиболее актуальными среди которых можно признать: уверенность в качестве доступных препаратов, знание врачами показаний к их применению, а также умения и навыки практического использования. Этим темам и была посвящена Первая интерконтинентальная академия по иммунологии и наследственному ангионевротическому отеку, которая состоялась в г. Берне (Швейцария) 8–9 марта 2017 г. Около 70 специалистов из стран Европы, Латинской Америки, Ближнего Востока и России приняли участие в данном научно-образовательном мероприятии.

Работа в рамках Академии включала 3 основные части – научную, практическую и знакомство с современным производством ИГ на заводе компании CSL Behring в г. Берне.

#### Новые научно-практические данные по применению внутривенных и подкожных иммуноглобулинов

В научной программе Академии были представлены последние данные по применению препаратов ВВИГ и ПККИГ при ПИДС, полинейропатиях и других заболеваниях, а также по использованию препаратов ингибитора С1-эстеразы (С1-ИНГ) при НАО.

В докладе С. Джоллза (S. Jolles, Великобритания) были представлены данные пилотного исследования по внедрению метода ранней диагностики ПИДС путем подсчета количества глобулинов, которые имеют прямую зависимость с уровнем IgG в периферической крови. Было показано, что это более доступный метод для ранней диагностики дефицита ИГ и своевременного начала соответствующей терапии. При этом докладчик указал, что применение данного метода в сочетании со скринингом и дополнительным образованием врачей может значимо улучшить исходы у больных с ПИДС.

Доклад Дж. Семинарио (G. Seminario, Аргентина) был посвящен применению ИГ у взрослых пациентов. Доктор Семинарио напомнила о 3 основных функциях ИГ – прямой нейтрализации вирусов и токсинов, активации макрофагов Fc-фрагментом и регуляции выработки провоспалительных цитокинов. Акцент в сообщении был сделан на важности адекватной дозы заместительной терапии ИГ (ВВИГ 400–500 мг/кг/мес или ПККИГ 100–200 мг/кг еженедельно) и необходимости решения вопроса о путях введения препарата для удобства взрослого пациента. Также были представлены данные по длительному наблюдению взрослых с ПИДС, которые показали необходимость

в постоянном контроле инфекций, поддержке концентрации IgG в периферической крови выше 800 мг/дл и скрининге на аутоиммунные осложнения терапии.

Ф. Ван (V. Wahn, Германия) в сообщении об особенностях применения ИГ у детей отметил важность своевременной заместительной терапии у маленьких пациентов с ПИДС. Примером послужило исследование, в котором было показано увеличение числа госпитализаций более чем в 3 раза при низком уровне IgG в периферической крови. Драматически в исследовании различалось и число дней госпитализации – от 0,7 дня при IgG = 500–800 мг/дл до 24,6 дня при IgG = 0–150 мг/дл. Отдельно Ф. Ван повторил о главном терапевтическом принципе терапии ИГ – соблюдении правильных режимов дозирования. При заместительной терапии: 0,4–1 г/кг/мес, а при необходимости иммуномодуляции – 1–2 г/кг за 1–2 дня. Были приведены интересные данные по лечению васкулитов в Германии, где было показано, что быстрое введение ВВИГ в дозе 2 г/кг является эффективной мерой терапии, а ИГ входят в стандарт лечения с 2013 г. Также Ф. Ван рассказал о немецком исследовании, где была показана высокая безопасность как ВВИГ, так и ПККИГ.

Высокий интерес и дискуссию вызвал доклад П. Яндуса (P. Jandus, Швейцария) по заместительной терапии при вторичных иммунодефицитных состояниях (ВИДС), вызванных последствиями химиотерапии, вируса иммунодефицита человека, тяжелых ожогов и др. Указанные выше состояния требуют постоянного мониторинга уровня сывороточного IgG, поскольку в ряде работ была прослежена определенная связь между его низким уровнем и частотой развития инфекционных (респираторных, аспергиллезных, цитомегаловирусных) и грибковых осложнений. Назначение ВВИГ пациентам с иммуносупрессией, в том числе после пересадки органов, может быть признано достаточно безопасным, не повышающим риск развития нежелательных явлений, методом лечения. Однако при выборе препаратов следует избегать гиперосмолярных растворов вследствие возможного развития нефропатии и почечной недостаточности. Примерами других препаратов наряду с ВВИГ/ПККИГ, также значимо влияющих на ИГ, является ритуксимаб, применение которого требует контроля и замещения IgG. Кроме того, были приведены примеры, когда ВВИГ использовались при лечении инфекционных осложнений при указанных выше состояниях (например, лечение парвовируса  $V_{19}$ ). Вместе с тем было подчеркнуто, что одни лишь данные лабораторных исследований не могут считаться достаточным основанием для начала терапии, корректирующей уровень ИГ; клиническая симптоматика и состояние пациента также обязательно должны приниматься во внимание. Это требует от врача индивидуального, персонализированного подхода к каждому больному при назначении препаратов, восстанавливающих уровень ИГ.

Проф. Ж.-М. Лежер (J.-M. Leger, Франция) представил опыт применения ИГ при лечении периферических полинейропатий. Были приведены клинические рекомендации по лечению синдрома Гийена–Барре с использованием ВВИГ в дозе 2 г/кг и эффективности данного режима. Интересным явилось представление исследования, в котором изучались пациенты, не ответившие на введение ВВИГ в дозе 2 г/кг. Было показано, что эффективной мерой явилось повторение инфузии ВВИГ. Также была представлена эффективность при хронической демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП) и поднят вопрос о возможности применения ПККИГ при периферических полинейропатиях. Особо была подчеркнута сравнимая эффективность кортикостероидов и ВВИГ для лечения ХВДП при гораздо меньшем риске развития нежелательных явлений на терапии ИГ.

Неврологическая тематика была продолжена в докладе М. Бергера (M. Berger, США), который начал с тезиса о том, что, согласно накопленным в клинической практике данным, препараты, содержащие IgG, могут быть эффективны не только при полинейропатиях, но и при других неврологических нозологиях, если их симптоматика оказывается чувствительной к назначениям плазмафереза, кортикостероидов, а в их патогенезе присутствует выработка аутоантител к нервной ткани или же задействована система комплемента. Упомянув о преимуществах ПККИГ (в частности, более плавная фармакокинетическая кривая по сравнению с ВВИГ) и все большем опыте применения этой лекарственной формы в неврологии, он подчеркнул, что во многих случаях (например, миастенический криз, синдром Гийена–Барре) все-таки именно ВВИГ являются «золотым стандартом», так как при подкожном пути введения концентрация препарата может накапливаться достаточно длительное время, что неприемлемо для таких острых состояний.

В этом же сообщении прозвучали основные различия между подкожным и внутривенным способами введения ИГ, которые следует учитывать на практике:

- при использовании ПККИГ вводятся меньшие дозы препарата, но чаще;
- внутривенный путь обычно связан с более высокими пиковыми концентрациями препарата, во время которых могут быть зафиксированы нежелательные явления;
- системные побочные реакции менее выражены при использовании ПККИГ;
- в случае ПККИГ не требуется венозного доступа и специально подготовленного персонала;
- при использовании ПККИГ возможна организация процесса приема препарата в домашних условиях.

А. Седива (A. Sediva, Чехия) представила результаты 3-летнего неинтервенционного наблюдательного исследования по изучению применения ПККИГ

20 % концентрации у 50 пациентов с ПИДС. В данном исследовании больные, ранее получавшие ПККИГ, вводимый при использовании помпы, или ВВИГ переводились на 20 % ПККИГ, при этом препарат вводился уже только болюсно. Была показана высокая эффективность и безопасность этого метода у пациентов с ПИДС, в частности частота инфекционных осложнений уменьшилась почти вдвое, и, несмотря на более высокую интенсивность введения, только у 2 больных развились местные нежелательные реакции. При этом согласно использованному в исследовании опроснику TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) в течение года наблюдений показатели по шкалам «Эффективность», «Удобство» и «Общая удовлетворенность» обнаруживали неуклонный рост, что может свидетельствовать в пользу необходимости индивидуального подхода к выбору не только лекарственной формы ИГ, но и других деталей метода введения.

Тему персонифицированного подхода при назначении ПККИГ продолжил в своем докладе Г. Филипп (G. Philipp, Швейцария), который указал на важность принятия во внимание размера игл и особенностей телосложения пациентов перед выбором подкожного способа введения препаратов ИГ. Последний фактор становится особенно актуальным у лиц с атлетическим типом строения тела, при котором подкожная клетчатка может быть недостаточно развита для введения больших объемов жидкости.

Большое внимание в ходе работы Академии было уделено диагностике и лечению НАО. В лекции М. Цикарди (M. Cicardi, Италия) были озвучены сведения по распространенности этой патологии. Согласно представленным данным, на территории Италии за период с 1973 по 2013 г. диагноз НАО был выставлен 983 пациентам, что, исходя из общего числа жителей страны, составляет соотношение как минимум 1:65 000. Такие цифры существенно повышают актуальность вопросов диагностики НАО и особенно его дифференциальной диагностики с другими видами отеков, в частности гистаминовой природы, а также с неотложными хирургическими состояниями, когда боль, например от отека в брюшной полости, может быть ошибочно принята за симптомы острого живота, что приводит пациента на операционный стол. Проживание на момент доклада в Италии 917 человек с подтвержденным диагнозом НАО ставит в ранг приоритетных также и вопросы лечения. Согласно действующим рекомендациям в целях купирования острых приступов пациенты с НАО должны быть обеспечены препаратами для немедленного введения, в том числе и иметь их дома. В случае если допускается самостоятельное введение, больные должны быть обязательно обучены этому. Особое значение придается профилактике и она в настоящее время

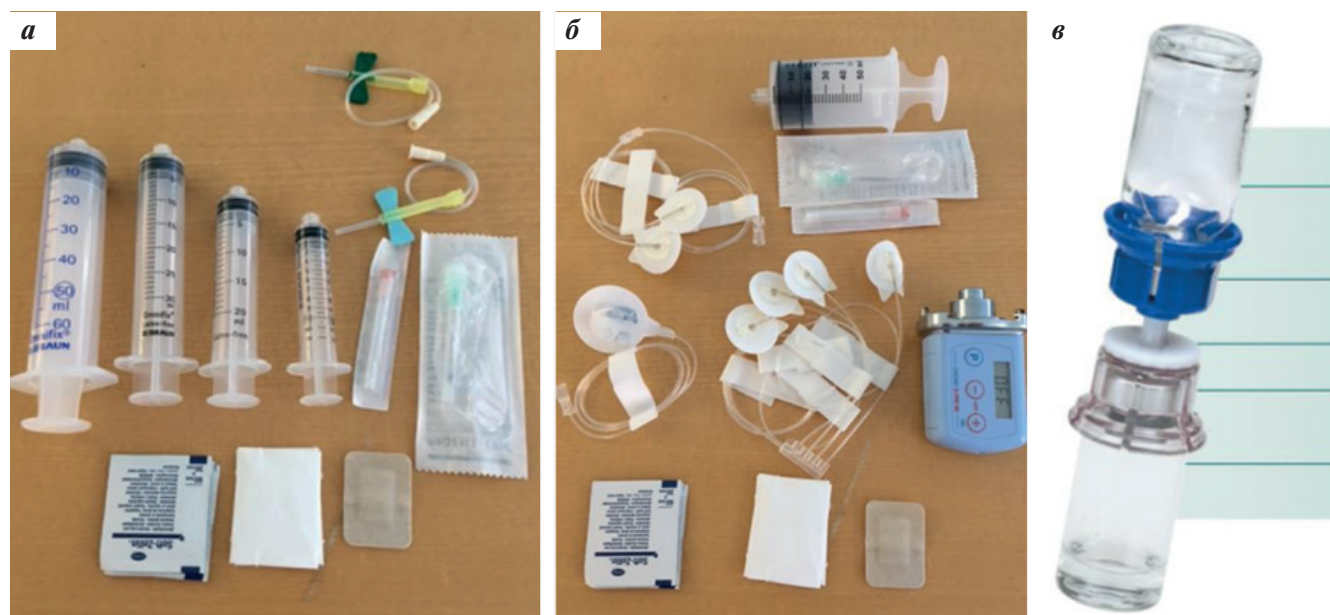
рассматривается в качестве главенствующей цели при ведении пациентов с НАО, поскольку помогает избежать смертности и снизить показатели заболеваемости (частоту госпитализаций). М. Цикарди напомнил, что в качестве медикаментозной поддержки в режиме профилактики «по требованию» рекомендовано назначение препаратов С1-ИНГ, икатибанта и экалантита (не зарегистрирован в РФ), а при долгосрочной профилактике — аттенуированных андрогенов, С1-ИНГ и транексамовой кислоты.

Преимущества и недостатки каждого из указанных препаратов были рассмотрены в докладе У. Штайнера (U. Steiner, Швейцария). Было показано, что, несмотря на давние традиции (с 1970-х годов) в назначении андрогенов в целях профилактики приступов НАО, данный подход не может быть признан идеальным. Ввиду большого числа нежелательных побочных эффектов (особенно метаболических: прибавка в весе, изменения гормонального фона, гепатопатии) в некоторых странах эти препараты уже не доступны для практического использования. Кроме того, длительное их применение требует регулярного мониторинга состояния пациентов. Данные по транексамовой кислоте при НАО, несмотря на немалый клинический опыт (с 1960—70-х годов), достаточно неоднозначны: в частности, эта группа препаратов не может использоваться при острых приступах, и в литературе отсутствуют данные доказательного уровня по использованию их при долгосрочной профилактике. Кроме того, ряд противопоказаний (повышенный риск тромбообразования и склонность к тромбозам в анамнезе, сочетанное назначение пероральных контрацептивов

на основе эстрогенов) существенно ограничивает их назначение широкой когорте пациентов. В этом плане особый интерес вызывает все более широкое использование С1-ИНГ: восполняя недостаток собственного С1-ИНГ, эти препараты действуют на иммунный каскад развития наследственной ангиоотека именно патогенетически, а не симптоматически. Длительный (с 1979 г.) опыт их клинического использования показал, что препараты С1-ИНГ, произведенные из плазмы крови человека, обладают очень высоким благоприятным профилем эффективности/безопасности, и в настоящее время доказано являются надежным и достаточно универсальным методом лечения НАО как в отношении купирования острых приступов, так и в режиме их профилактики.

Практическая часть работы Академии явилась логичным продолжением теоретических сессий. В ходе проведенных мастер-классов была еще раз подчеркнута важность правильного обучения пациентов с иммунодефицитными состояниями и НАО самостоятельному введению препаратов, продемонстрированы современные устройства для облегчения введения (Mix-2Vial™ 20/20, катетеры и помпы) и детально проработан алгоритм действий для использования каждого типа оборудования (рис. 1).

Актуальность и необходимость поддержки большей вовлеченности в лечение самих пациентов нашла широкий отклик в аудитории Академии. Помимо очевидных преимуществ для больных от самостоятельного введения препаратов в виде автономности, мобильности, удобства, данное направление имеет и целый ряд положительных медицинских аспектов: своевременность



**Рис. 1.** Необходимое оборудование для болюсного (а) и помпового (б) введения ПКИГ. Устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром 15 мкм (Mix-2Vial™ 20/20) (в)

**Fig. 1.** The necessary equipment for the bolus (a) and pump (б) injection of subcutaneous immunoglobulins. Device for adding a solvent with a built-in 15 µm filter (Mix-2Vial™ 20/20) (в)

назначения (что крайне важно при острых состояниях, например при приступах НАО), высокое качество жизни (комплаентность, а значит, и эффективность) и в конечном счете снижение общих затрат на лечение. Последнее может стать особенно важным для государств с лимитированным бюджетом на здравоохранение.

### Особенности современного производства препаратов из плазмы крови человека

В основе производства продуктов из плазмы крови лежит процесс ее фракционирования, и в зависимости от его глубины удается производить различные продукты. Плазму крови получают либо путем плазмафереза, либо из цельной крови после отделения клеток крови.

На заводе в Берне из плазмы производится 2 вида конечных продуктов – ИГ и альбумин. При производстве ИГ объединенную плазму сначала подвергают этапу осаждения холодным этанолом, что позволяет выделить IgG и обогатить фракцию IgG путем удаления альбумина и  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов. Последующее фракционирование октановой кислотой с дальнейшей фильтрацией предназначено для удаления липидов и большинства остальных белков плазмы (кроме IgG). Оно является также высокоэффективным этапом удаления патогенов. Обработка при низком уровне pH проводится для инактивации вирусов, тогда как последующая глубинная фильтрация позволяет удалить некоторые нежелательные белки (например, IgM), агрегаты белков и вирусов, которые потенциально еще могут присутствовать. Анионообменная хроматография является этапом «тонкой обработки», при котором удаляются практически все IgA, оставшиеся IgM и другие белковые примеси, что приводит к очистке IgG до содержания  $\geq 98\%$ . Фильтрация вирусов (нанофильтрация), при которой удаляются частицы размером 20 нм, завершает производственный цикл. Диафильтрация и ультрафильтрация используются для удаления остаточных веществ при производстве и для концентрации препарата. После добавления L-пролина в качестве стабилизатора IgG готовый раствор ИГ разливают в стерильные стеклянные флаконы.

Безопасность производимых на заводе продуктов основана на внедренной интегральной системе безопасности (Integrated Safety System, ISS), включающей множество разных этапов: от отбора и картирования доноров на пунктах забора, первичного контроля забранной плазмы и до многоэтапной системы очистки с последующим выходным контролем (рис. 2, 3). Было подчеркнуто, что только многоэтапность и вместе с тем целостность и преемственность процессов могут обеспечить высокое качество и безопасность продуктов, соответствующие всем известным национальным и отраслевым нормам, предъявляемым к такого рода индустрии.



Рис. 2. Процесс транспортировки замороженной плазмы из хранилища на производство

Fig. 2. Process of transporting frozen plasma from storage to production



Рис. 3. Фракционирование и фильтрация

Fig. 3. Fractionation and filtration

Уместно также иметь в виду, что существуют особые требования для педиатрии и в особенности детской гематологии-онкологии: высокая концентрация раствора (10%), наибольшее содержание IgG с физиологическим соотношением подклассов IgG, минимальное содержание IgA, низкое содержание натрия, осмоляльность, близкая к физиологической, оптимальный стабилизатор и уровень pH, а также высокий уровень вирусной безопасности [3]. Особо хотелось бы отметить, что высокая концентрация раствора не только снижает нагрузку объемом на организм пациента, что крайне важно для определенных групп больных, но и способствует экономии времени медицинского персонала за счет более быстрого введения препарата при относительно невысоком риске развития нежелательных явлений [4]. В сочетании с высокой эффективностью широкое внедрение в практику отечественного здравоохранения современных препаратов 10% ВВИГ в конечном счете определенно будет содействовать и снижению экономического бремени от ведения данного контингента.

### Требования Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Европейской фармакопеи к внутривенным иммуноглобулинам

В 2007 г. ВВИГ были включены 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.

ВОЗ и Европейской фармакопеей определены следующие требования к препаратам ВВИГ:

- метод производства содержит стадии удаления и/или инактивации известных возбудителей инфекций в целях 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 HBs-Ag не менее 0,5 МЕ на 1 г ИГ;
- 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;
- антикомплементарная активность: связывание комплемента не более 50 % (1 CH<sub>50</sub> на 1 мг ИГ);
- активатор прекаликрина не более 35 МЕ/мл;
- титр анти-А/В-изогемагглютининов менее 1:64;
- осмоляльность не менее 240 мОсмоль/кг;
- рН 4,0–7,4.

### Мнение эксперта



**Д.м.н., заведующая  
отделением  
трансплантации  
костного мозга РДНБ  
Е.В. Скоробогатова:**

«При ТГСК у детей крайне важна сопроводительная и заместительная терапия наиболее качественными из доступных препаратов. Зачастую именно это и становится решающим фактором в улучшении результатов лечения. Мое мнение заключается в том, что мы должны использовать только передовые лекарственные средства, именно поэтому уже в течение 7 лет в отделении мы применяем 10 % растворы ВВИГ, которые за это время не привели к клинически значимым побочным реакциям и показали свою эффективность».

### Заключение

Современный подход к лечению ряда иммунологических, неврологических и гематологических заболеваний предполагает использование качественных препаратов, полученных из плазмы крови человека. К таким препаратам относятся современные 10 % ВВИГ, произведенные с учетом мирового опыта и вследствие этого соответствующие всем международным нормам по качеству и безопасности. В последние годы такие препараты стали доступны врачам и пациентам в России.

Вместе с тем, отражая мировую тенденцию в медицине, направленную не только на повышение эффективности препаратов ИГ, но и на обеспечение высокого качества жизни пациентов, их полноценное вхождение в жизнь общества, а также в целях индивидуализации лечебных подходов в нашей стране уже сейчас начинает ощущаться потребность и в современных препаратах группы ПКИГ. Не последнюю роль в этом процессе может сыграть все большая вовлеченность в лечебный процесс и самих больных, требующих регулярного поддерживающего лечения препаратами ИГ и С1-ИНГ. Правильная организация обучения самостоятельному введению, активная позиция в этом пациентских и врачебных сообществ, определенно будут способствовать всему вышесказанному и позволят вывести оказание медицинской помощи этой когорте больных на уровень мировых стандартов и в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологичных растворов способно улучшить результаты терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015;2(2):77–83. [Kirgizov K.I., Skorobogatova E.V. Intravenous immunoglobulins: application of modern physiological solution is able to improve results of the therapy. Rossiyskiy zhurnal detskoy gema-

tologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(2):77–83. (In Russ.)].  
2. 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. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04022.x.  
3. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kid-

ney injury risk. Am J Nephrol 2013;38(4):275–84. doi: 10.1159/000354893.  
4. Lozano-Blasco J., Martín-Mateos M.A., Alsina L. et al. A 10 % liquid immunoglobulin preparation for intravenous use (Privigen®) in paediatric patients with primary immunodeficiencies and hypersensitivity to IVIG. Allergol Immunopathol (Madr) 2014;42(2):136–41. doi: 10.1016/j.aller.2012.10.006.

«ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА»

Сегодня на вопрос коллег из регионов отвечают исполнительный директор Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) д.м.н., профессор **С.Р. Варфоломеева**, руководитель группы по лечению детей с нейробластомой д.м.н. **Д.Ю. Качанов** и ответственный секретарь НОДГО к.м.н. **К.И. Киргизов**.

**Вопрос**

*В НОДГО приходят регулярные запросы из регионов Российской Федерации касательно обоснованности назначения в поддерживающей терапии препарата 13-цис-Ретиноевой кислоты пациентам после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Для обеспечения больных данным препаратом необходимо обосновать, почему он назначается при отсутствии показания «нейробластома» в инструкции к применению, а также при наличии ограничения применения с 12-летнего возраста (для пациентов младшего детского возраста).*

**Ответ**

На запрос об обосновании применения препарата 13-цис-Ретиноевой кислоты у пациентов с нейробластомой необходимо пояснить, что данное лекарственное средство назначается согласно протоколу “NB”, рекомендованному к применению НОДГО, Национальным медицинским исследовательским центром детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева и научной группой по лечению нейробластомы у детей. Данный протокол и рекомендации обосновывают назначение препарата в режиме “off-label”. В случае наличия вышеуказанных рекомендаций и обоснования назначения препарата в выписном эпикризе ребенка (в особенности, если он выдан федеральным учреждением), оснований для отказа в обеспечении препаратом быть не может.