DOI: 10.33741/0435-1991.41.20

ОПТИМІЗАЦІЯ СХЕМ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ІМУНОГЛОБУЛІНАМИ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА В-КЛІТИННИЙ ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЦИТАРНИЙ ЛЕЙКОЗ/ЛІМФОМУ З МАЛИХ ЛІМФОЦИТІВ

Сергутіна С. Ю.¹, Сівкович С. О.¹, Рибальська А. П.¹, Сербін І. М.²

¹ ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»,
Київ, Україна

² КНП «Київська міська клінічна лікарня № 9», Київ, Україна

Резюме

Вступ. Лікування хворих на В-клітинний хронічний лімфоцитарний лейкоз/лімфому з малих лімфоцитів (В-ХЛЛ/ЛМЛ) супроводжується високим ризиком виникнення інфекційно-запальних ускладнень (ІЗУ). Проведення антибіотикотерапії для купірування ІЗУ при цих патологічних станах не завжди дозволяє ефективно контролювати інфекційний процес. Тому, для профілактики та лікування ІЗУ на тлі вторинних імунодефіцитних станів у хворих на В-ХЛЛ/ЛМЛ все ширше застосовуються імуноглобуліни для внутрішньовенного введення (ІГВВ).

Мета. Визначити критерії призначення та розробити алгоритм застосування препаратів ІГВВ у хворих на В-ХЛЛ/ЛМЛ.

Матеріали і методи. Для визначення критеріїв призначення та алгоритму застосування замісної ІГВВ-терапії здійснено аналіз наукової літератури, анам. нестичних даних, а також проведено загальноклінічні, імунологічні та статистичні методи дослідження 62 хворих (30 чоловіків і 32 жінки) на В-ХЛЛ/ЛМЛ: 32 пацієнти із В-ХЛЛ, 30 – із В-клітинною ЛМЛ. Вік пацієнтів коливався від 25 до 80 р.

Результати. На основі проведених досліджень визначені критерії призначення замісної ІГВВ-терапії у хворих на В-ХЛЛ/ЛМЛ та розроблено алгоритм застосування ІГВВ таким пацієнтам. Використання препаратів ІГВВ за розробленим алгоритмом достовірно підвищувало концентрацію основних класів імуноглобулінів у сироватці крові хворих до фізіологічних значень. При цьому клінічно відмічали подовження ремісії у пацієнтів без виникнення випадків ІЗУ або зниження їхньої частоти та тяжкості.

Висновки. Визначені критерії призначення ІГВВ і розроблений алгоритм дозволив оптимізувати схеми застосування ІГВВ у хворих на В-ХЛЛ/ЛМЛ.

Ключові слова: імуноглобуліни для внутрішньовенного введення (ІГВВ), В-клітинний хронічний лімфоцитарний лейкоз/лімфома з малих лімфоцитів, лікування ІГВВ, критерії призначення ІГВВ, алгоритм застосування ІГВВ.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: дослідження не мало спонсорської підтримки.

OPTIMIZATION OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN REPLACEMENT THERAPY SCHEMES OF PATIENTS WITH B-CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA

Serhutina S. Yu.¹, Sivkovych S. O.¹, Rybalska A. P.¹, Serbin I. M.²

¹ SI «Institute of Haematology and Transfusiology of NAMS of Ukraine»,
Kyiv, Ukraine

² MNE «Kyiv City Clinical Hospital № 9», Kyiv, Ukraine

Abstract

Introduction. Treatment of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocyte lymphoma (B-CLL/SLL) is associated with a high risk of infectious-inflammatory complications (IIC). Carrying out antibiotic therapy for relief of IIC in these pathological conditions doesn't always allow to effectively control the infectious process. Therefore, intravenous immunoglobulins (IVIg) are increasingly used for the prevention and treatment of IIC against secondary immunodeficiency in patients with B-CLL/SLL.

Aim. Determine the criteria for the appointment and develop an algorithm for the IVIg use in patients with B-CLL/SLL.

Materials and methods. To determine the criteria for prescribing and algorithm for the use of IVIg-therapy, an analysis of the scientific literature, anamnestic data, as well as general clinical, immunological and statistical methods of 62 patients (30 men and 32 women) on B-CLL/ SLL: 32 patients with B-CLL, 30 – with B-cell SLL. The age of patients ranged from 25 to 80 years.

Results. Based on the studies, the criteria for prescribing IVIg replacement therapy in patients with B-CLL/SLL were determined: 1) reduction of serum IgG content below 6,0 g/L; 2) the patient has a severe (according to WHO criteria) infectious-inflammatory complication (IIC) at least once a year or two less severe infectious cases in six months, caused not only by bacterial infection but also by the causative agent of viral etiology; 3) ineffective antibiotic therapy of IIC of bacterial etiology on the background of deep immunosuppression. Based on the results of the study, an algorithm for prescribing IVIg replacement therapy to patients with B-CLL/SLL was developed. The use of IVIg drugs according to the developed algorithm significantly increased the concentration of the main immunoglobulin classes in the serum of patients to physiological values: IgG – from $(4,97 \pm 1,3)$ g/L to $(11,67 \pm 1,79)$ g/L ($p < 0,01$); IgM – from $(0,32 \pm 0,12)$ g/L to $(1,10 \pm 0,16)$ g/L ($p < 0,001$); IgA – from $(0,34 \pm 0,17)$ g/L to $(1,73 \pm 0,28)$ g/L ($p < 0,001$). At the same time, clinically there was a prolongation of remission in patients without cases of IIC or a decrease in their frequency and severity.

Conclusions. *The defined criteria for prescribing IVIG and the developed algorithm allowed to optimize the schemes of IVIG use in patients with B-CLL/SLL.*

Keywords: *intravenous immunoglobulins (IVIG), B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, IVIG therapy, criteria for the IVIG appointment, IVIG application algorithm.*

Вступ

Однією з патогенетичних ознак В-клітинного хронічного лімфоцитарного лейкозу/лімфоми з малих лімфоцитів (В-ХЛЛ/ЛМЛ) є зниження продукції імуноглобулінів (Ig) атиповими В-лімфоцитами [1]. В-лімфоцити при ХЛЛ/ЛМЛ внаслідок мутацій у клітинному геномі не розвиваються до плазматичних клітин і це призводить до різкого зменшення синтезу в організмі хворого Ig, до яких відносяться всі антитіла (АТ). У свою чергу, розвиток злоякісних неоплазій пригнічує функції нормальних клітин та індукує імунологічну недостатність і аутоімунні реакції внаслідок порушень функціонування гуморальної та клітинної ланок імунітету. Саме патологія гуморальної ланки імунітету (зниження синтезу АТ) відіграє провідну роль у виникненні інфекційно-запальних ускладнень (ІЗУ) при В-ХЛЛ/ЛМЛ [2, 3]. Крім того, сучасні протоколи лікування В-ХЛЛ/ЛМЛ включають групу вискоєфективних цитостатичних препаратів, які, на жаль, призводять до вираженої імуносупресії [4, 5]. В умовах дисбалансу імунологічної реактивності головним завданням клініцистів є корекція різних проявів вторинного (набутого) імунодефіциту, що може бути причиною виникнення ІЗУ у хворих на В-ХЛЛ/ЛМЛ. І саме задля профілактики і лікування гнійно-запальних процесів і вірусних інфекцій, що активізуються на тлі глибокої імуносупресії, широко використовуються препарати імуноглобулінів для внутрішньовенного введення (ІГВВ) [6–8].

Слід зазначити, що в Україні замісна ІГВВ-терапія хворих на ХЛЛ здійснюється згідно з Додатком 3 до «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при ХЛЛ» (Наказ МОЗ України від 12.05.2016 р. № 439 [9]). Відповідно до даного протоколу ІГВВ рекомендовано застосовувати хворим на ХЛЛ внутрішньовенно в дозі 0,4 г/кг кожні 3–4 тижні до досягнення рівня IgG 6–8 г/л. Проте, на нашу думку, недоліками даного протоколу є наступні: 1) не передбачено визначення ініціального рівня основних класів Ig у пацієнта із ХЛЛ; 2) не врахована необхідність визначення вмісту IgA у хворого та в препараті ІГВВ, що може призвести до анафілактичних реакцій після проведення замісної ІГВВ-терапії; 3) рекомендована тільки початкова доза препарату (0,4 г/кг) без урахування індивідуального рівня Ig у пацієнта; 4) корекція дози ІГВВ

передбачена тільки після третього введення препарату при рекомендованій періодичності введення кожні 3–4 тижні.

Мета. Визначити критерії призначення та розробити алгоритм застосування препаратів ІГВВ у хворих на В-ХЛЛ/ЛМЛ.

Матеріали і методи

Для досягнення поставленої мети здійснено аналіз наукової літератури, анамнестичних даних, а також проведено загальноклінічні, імунологічні та статистичні методи дослідження 62 хворих (30 чоловіків і 32 жінки) з верифікованим діагнозом В-ХЛЛ/ЛМЛ: 32 пацієнти із В-ХЛЛ, 30 – із В-клітинною ЛМЛ. Усі хворі проходили обстеження і лікування у відділенні інтенсивної хіміотерапії ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» (ДУ «ІГТ НАМН»; завідувач – д. мед. н., професор С. О. Сівкович) на базі гематологічного відділення № 1 Комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна лікарня № 9». Середній вік пацієнтів складав $(62,14 \pm 1,41)$ р. (min – 25 р., max – 80 р.). Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта досліджень», затверджених Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (1964 р.), International Council for Harmonisation of Good Clinical Practice (ICH GCP, 1996 р.), Наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики». Усі хворі на В-ХЛЛ/ЛМЛ були включені в клінічні дослідження на умовах інформованої згоди (протокол Комітету з медичної етики ДУ «ІГТ НАМН» від 26.06.2017 р. № 2). Обробку та аналіз отриманих результатів досліджень здійснювали з використанням математичних методів за допомогою пакету статистичних програм Statistica 6.1.

Результати та їх обговорення

Аналіз наукової літератури [10-15] показав, що основними критеріями призначення ІГВВ гематологічним хворим із вторинними (набутими) імунодефіцитами (у т. ч. при В-ХЛЛ/ЛМЛ) є наступні: 1) зниження вмісту IgG у крові пацієнта; 2) наявність тяжких або рецидивуючих бактеріальних інфекцій; 3) неефективне лікування антибіотиками; 4) доведена недостатність специфічних АТ.

Визначення вмісту основних класів Ig у сироватці крові пацієнтів є обов'язковим лабораторним критерієм відбору для подальшого призначення ІГВВ-терапії. Вважається, що рівень вмісту IgG нижче 6,0 г/л

служує показником гіпогамаглобулінемії, проте застосування препаратів ІГВВ, за рекомендаціями ВООЗ [12], необхідно розпочинати при вмісті $\text{IgG} < 4,0$ г/л. Згідно з деякими Національними керівництвами щодо застосування ІГВВ [13–15] у гематологічних хворих можливе призначення замісної ІГВВ-терапії при зменшенні рівня IgG нижче 5,0 г/л або 6,0 г/л. На сьогоднішній день проведеними дослідженнями доведено [6, 16–18], що випадки ІЗУ можуть виникати не обов'язково в усіх пацієнтів із ХЛЛ, але такі інфекції частіше трапляються, коли рівень IgG падає нижче 6,0 г/л. Тому, враховуючи дані наукової літератури та результати власних досліджень вмісту основних класів імуноглобулінів (IgG , IgA , IgM) у крові хворих на В-ХЛЛ/ЛМЛ, вважаємо, що призначення замісної терапії препаратами ІГВВ необхідно здійснювати при рівні IgG у сироватці крові нижче 6,0 г/л для профілактики виникнення ІЗУ на тлі проведення ХТ через імуносупресивну дію цитостатиків та іноді неефективне застосування супровідної терапії.

За даними Hallek et al. [19], не завжди нормальний рівень IgG у крові хворого є показником збереженості функціональної активності АТ, що може призводити до виникнення ІЗУ. Тому, відповідно до рекомендацій ВООЗ та Національних керівництв деяких країн [12–15] другим критерієм для призначення замісної ІГВВ-терапії є виникнення у пацієнта важкого бактеріального ІЗУ (бактеріємії або сепсису, бактеріального менінгіту, остеомієліту/септичного артрити, бактеріальної пневмонії, вісцерального абсцесу) хоча б один раз на рік або двох менш тяжких інфекційних випадків за пів року (навіть при нормальному вмісті IgG). На нашу думку, доповненням до другого критерію для застосування препаратів ІГВВ у хворих на В-ХЛЛ/ЛМЛ є не лише ІЗУ, викликане бактеріальною інфекцією, але і збудником вірусної етіології. Це можна пояснити багатофункціональністю препаратів ІГВВ, які містять широкий спектр нормальних, поліклональних, поліспецифічних АТ, у тому числі і противірусних [20].

Третім критерієм призначення препаратів ІГВВ хворим на В-ХЛЛ/ЛМЛ може слугувати неефективна антибіотикотерапія при виникненні бактеріальних ІЗУ на тлі глибокої імуносупресії. Цей критерій застосування ІГВВ є універсальним при призначенні замісної терапії даною групою препаратів. Тому, вважаємо обґрунтованим використання препаратів неспецифічних (поліфункціональних) ІГВВ при неефективності застосування антибіотиків для профілактики та лікування ІЗУ у хворих на В-ХЛЛ/ЛМЛ.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ [12] четвертим критерієм призначення ІГВВ є доведена недостатність специфічних АТ. Так, за кордоном для профілактики та лікування цитомегаловірусної інфекції або при за-

грозі інфікування вірусом гепатиту В для підвищення рівня специфічних АТ хворим застосовують специфічні (гіперімунні) ІГВВ, наприклад: Неоцитотект (5 % розчин), Цитотект (10 % розчин), Неогепатект (5 % розчин), Гепатект (10 % розчин); виробником даних препаратів є «Biotest Pharma, GmbH», Німеччина. На жаль, через велику вартість специфічних ІГВВ, нами не було використано дану групу препаратів у хворих на В-ХЛЛ/ЛМЛ при можливій недостатності специфічних цитомегаловірусних АТ або задля профілактики інфікування пацієнта вірусом гепатиту В при повторних гемотранфузіях та ін.

При виконанні досліджень замісну ІГВВ-терапію було проведено 20 хворим на В-ХЛЛ/ЛМЛ відповідно до критеріїв призначення даної групи препаратів, що наведені вище, з урахуванням анамнезу захворювання і результатів імунологічних досліджень (визначення вмісту основних класів Ig (IgG, IgM, IgA) в сироватці крові пацієнта, показників клітинного імунітету). На основі проведених досліджень був розроблений алгоритм призначення препаратів ІГВВ хворим на В-ХЛЛ/ЛМЛ, який наведений на рис. 1.

Для проведення замісної ІГВВ-терапії використовували вітчизняні препарати Біовен моно® (5 % розчин) та Біовен® (10 % розчин) виробництва ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма».

Згідно з розробленим алгоритмом, пацієнти із В-ХЛЛ/ЛМЛ, у яких рівень IgG в сироватці крові вище 6,0 г/л, але в анамнезі є наявність ІЗУ хоча б один раз на рік або двох менш тяжких інфекційних випадків за пів року, обов'язково потребують профілактичного застосування даної групи препаратів. Тому, двом хворим на В-ХЛЛ/ЛМЛ, у яких вміст IgG в сироватці крові був вищим за 6,0 г/л, але в анамнезі наявні ІЗУ (пневмонія, плеврит) було проведено замісну ІГВВ-терапію. Це сприяло зменшенню проявів патологічного процесу при ІЗУ і поліпшенню стану пацієнтів. Вибір схеми застосування замісної ІГВВ-терапії та підбір препарату внутрішньовенного імуноглобуліну хворим на В-ХЛЛ/ЛМЛ з гіпоглобулінемією проводили індивідуально в залежності від вмісту основних класів Ig та обтяжувального анамнезу (наприклад, наявність супутньої патології, частота і тяжкість ІЗУ тощо). Застосування препаратів ІГВВ за розробленим алгоритмом:

а) достовірно підвищувало концентрацію основних класів імуноглобулінів у сироватці крові хворих до фізіологічних значень: IgG – з $(4,97 \pm 1,13)$ г/л до $(11,67 \pm 1,79)$ г/л ($p < 0,01$); IgM – з $(0,32 \pm 0,12)$ г/л до $(1,10 \pm 0,16)$ г/л ($p < 0,001$); IgA – з $(0,34 \pm 0,17)$ г/л до $(1,73 \pm 0,28)$ г/л ($p < 0,001$);

Рисунок 1. Алгоритм застосування замісної ІГВВ-терапії у хворих на В-ХПЛЛ/ЛМЛ

б) сприяло активації неспецифічної резистентності організму даної групи пацієнтів, стимулюючи функціональну активність нейтрофілних гранулоцитів (НГ): показники функціональної активності НГ після проведення ІГВВ-терапії перевищували аналогічні параметри практично здорових осіб та ініціальні значення до застосування препарату ($p < 0,05$). При дослідженні концентрації цитокінів (інтерлейкіну-2, інтерферону-альфа та -гама) виявлено зміни продукції інтерлейкіну-2 – уповільнення його продукції після застосування ІГВВ ($p < 0,001$).

При цьому клінічно відмічали подовження ремісії у пацієнтів без виникнення випадків ІЗУ або зниження їхньої частоти та тяжкості.

Дослідження вмісту основних класів Іg після застосування ІГВВ в динаміці показало, що при одноразовому введенні препарату ІГВВ Біовен моно® (5 % розчин) в дозі 0,2 г/л рівень ІgG, ІgM та ІgA підвищувався незначно і утримувався до 7–8 діб, а через 3 тижні їхній вміст становив майже такий, що був до проведення ІГВВ-терапії, іноді й нижче. Навпаки, при застосуванні препарату Біовен® (10 % розчин) рівень основних класів Іg зменшувався повільніше, особливо при неодноразових введеннях впродовж декількох днів (як зазначено в алгоритмі застосування ІГВВ). Це свідчить про те, що разове введення 5 % розчину препарату ІГВВ в дозі 0,2 г/кг маси тіла не дає сталого лікувального ефекту і потребує тривалішого лікування ІГВВ правильно підбраною дозою.

Висновки

1. Критеріями призначення замісної терапії ІГВВ у хворих на В-ХЛЛ/ЛМЛ можуть слугувати: а) зниження вмісту ІgG у сироватці крові нижче 6,0 г/л; б) виникнення у пацієнта тяжкого (за критеріями ВООЗ) інфекційно-запального ускладнення (ІЗУ) хоча б один раз на рік або двох менш тяжких інфекційних випадків за пів року, викликаних не тільки бактеріальною інфекцією, але і збудником вірусної етіології; в) неефективна антибіотикотерапія ІЗУ бактеріальної етіології на тлі глибокої імуносупресії.

2. За результатами дослідження розроблено алгоритм призначення замісної ІГВВ-терапії пацієнтам із В-ХЛЛ/ЛМЛ, який дозволив оптимізувати схеми застосування ІГВВ при даній патології. Застосування препаратів ІГВВ за розробленим алгоритмом достовірно підвищувало концентрацію основних класів імунoglobulinів в сироватці крові до фізіологічних значень і сприяло активації неспецифічної резистентності організму хворих на В-ХЛЛ/ЛМЛ. При цьому клінічно відмічали подовження ремісії у пацієнтів без виникнення випадків ІЗУ або зниження їхньої частоти та тяжкості.

Література

1. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*. 2015;126(4):454-62. DOI: 10.1182/blood-2015-02-585059
2. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:16096. DOI: 10.1038/nrdp.2016.96
3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2015;26(5):78-84.
4. De Angelis F, Tosti ME, Capria S, Russo E., D'Elia GM, Annechini G, Stefanizzi C et al. Risk of secondary hypogammaglobulinaemia after rituximab and fludarabine in indolent non-Hodgkin lymphomas: a retrospective cohort study. *Leuk. Res*. 2015; 39(12):1382-8. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.10.013
5. Hilal T, Gea-Banacloche JC, Leis JF. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. *Blood. Rev*. 2018;32(5): 387-99. DOI: 10.1016/j.blre.2018.03.004
6. Lachance S, Christofides AL, Lee JK, Sehn LH, Ritchie BC, Shustik C et al. A Canadian perspective on the use of immunoglobulin therapy to reduce infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. *Cur. Oncology*. 2016;23(1):42-51. DOI: 10.3747/co.23.2810

References

1. Strati P, Shanafelt TD. Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification. *Blood*. 2015;126(4):454-62. DOI: 10.1182/blood-2015-02-585059
2. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:16096. DOI: 10.1038/nrdp.2016.96
3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol*. 2015;26(5):78-84.
4. De Angelis F, Tosti ME, Capria S, Russo E., D'Elia GM, Annechini G, Stefanizzi C et al. Risk of secondary hypogammaglobulinaemia after rituximab and fludarabine in indolent non-Hodgkin lymphomas: a retrospective cohort study. *Leuk. Res*. 2015; 39(12):1382-8. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.10.013
5. Hilal T, Gea-Banacloche JC, Leis JF. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. *Blood. Rev*. 2018;32(5): 387-99. DOI: 10.1016/j.blre.2018.03.004
6. Lachance S, Christofides AL, Lee JK, Sehn LH, Ritchie BC, Shustik C et al. A Canadian perspective on the use of immunoglobulin therapy to reduce infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. *Cur. Oncology*. 2016;23(1):42-51. DOI: 10.3747/co.23.2810

7. Sánchez-Ramón S, Dhalla F, Chapel H. Challenges in the Role of Gamma-globulin Replacement Therapy and Vaccination Strategies for Hematological Malignancy. *Front. Immunol.* 2016; 7:317.
DOI: 10.3389/fimmu.2016.00317
8. Agostini C, Blau IW, Kimby E, Plesner T. Prophylactic immunoglobulin therapy in secondary immune deficiency – an expert opinion. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016; 12(9):921-6.
DOI: 10.1080/1744666X.2016.1208085
9. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному лімфоїдному лейкозі : Наказ 12.05.2016 р. № 439 від 12.05.2016 р. № 439.
10. Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions. *Transfus. Med. Rev.* 2007;21(1):9-56.
DOI: 10.1016/j.tmr.2007.01.001
11. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia : 2nd edition. 2012. 276 p.
12. WHO Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). European Medicines Agency, 2018. 14 p.
13. Criteria for the Clinical Use of Immune Globulin : 1st edition. Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2018. 61 p.
14. Clarke A, Levine TD, Ness S, Perez EE, Robins EH, Schleis T et al. Immunoglobulin Therapy Standards of Practice: Clinical Guidelines and Implementation. N.-Y., 2018. 8 p.
7. Sánchez-Ramón S, Dhalla F, Chapel H. Challenges in the Role of Gamma-globulin Replacement Therapy and Vaccination Strategies for Hematological Malignancy. *Front. Immunol.* 2016; 7:317.
DOI: 10.3389/fimmu.2016.00317
8. Agostini C, Blau IW, Kimby E, Plesner T. Prophylactic immunoglobulin therapy in secondary immune deficiency – an expert opinion. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016; 12(9):921-6.
DOI: 10.1080/1744666X.2016.1208085
9. [About the statement and introduction of medical and technological documents on standardization of medical care at chronic lymphoid leukemia: the Order of the Ministry of Health of Ukraine from 12.05.2016 № 439]. Ukrainian.
10. Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions. *Transfus. Med. Rev.* 2007;21(1):9-56.
DOI: 10.1016/j.tmr.2007.01.001
11. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia : 2nd edition. 2012. 276 p.
12. WHO Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). European Medicines Agency, 2018. 14 p.
13. Criteria for the Clinical Use of Immune Globulin : 1st edition. Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2018. 61 p.
14. Clarke A, Levine TD, Ness S, Perez EE, Robins EH, Schleis T et al. Immunoglobulin Therapy Standards of Practice: Clinical Guidelines and Implementation. N.-Y., 2018. 8 p.

15. Updated Commissioning Criteria for the use of therapeutic immunoglobulin (Ig) in immunology, haematology, neurology and infectious diseases in England. January 2019. Immunoglobulin Commissioning Guidelines V1.3 Feb 2019.
16. Ueda M, Berger M, Gale RP, Lazarus HM. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. Blood Reviews. 2018; 32(2):106-15. DOI: 10.1016/j.blre.2017.09.003.
17. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am. J. Hematol. 2017; 92(9):946-65. DOI: 10.1002/ajh.24826
18. Spaner DE, Venema R, Huang J, Norris P, Lazarus A, Wang G et al. Association of blood IgG with tumor necrosis factor-alpha and clinical course of chronic lymphocytic leukemia. EBioMedicine. 2018; 35:222-32. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.08.045
19. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018; 131(25):2745-60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398
20. Тимченко АС, Сергютіна СЮ. Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення: проблеми та перспективи використання при лікуванні захворювань системи крові (огляд літератури і власні дослідження). Журнал НАМН України. 2019;25(1):63-70.
15. Updated Commissioning Criteria for the use of therapeutic immunoglobulin (Ig) in immunology, haematology, neurology and infectious diseases in England. January 2019. Immunoglobulin Commissioning Guidelines V1.3 Feb 2019.
16. Ueda M, Berger M, Gale RP, Lazarus HM. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. Blood Reviews. 2018; 32(2):106-15. DOI: 10.1016/j.blre.2017.09.003.
17. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am. J. Hematol. 2017; 92(9):946-65. DOI: 10.1002/ajh.24826
18. Spaner DE, Venema R, Huang J, Norris P, Lazarus A, Wang G et al. Association of blood IgG with tumor necrosis factor-alpha and clinical course of chronic lymphocytic leukemia. EBioMedicine. 2018; 35:222-32. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.08.045
19. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018; 131(25):2745-60. DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398
20. Tymchenko AS, Serhutina SYu. [Intravenous immunoglobulins: problems and prospects of use in the treatment of diseases of the blood system (literature review and own research)]. Zhurnal NAMN Ukrainy. 2019;25(1):63-70. Ukrainian.

Надійшла: 01.06.2021

Контакти: sv.sergutina@gmail.com