DOI 10.34883/PI.2021.7.2.011
УДК 615.37 + 616.035

Сергутина С.Ю.¹, Сивкович С.А.¹, Старовойт В.В.², Калюта А.А.³

¹ Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины, Киев, Украина

² Коммунальное некоммерческое предприятие «Киевская городская клиническая больница № 9», Киев, Украина

³ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины, Киев, Украина

Sergutina S.¹, Sivkovich S.¹, Starovoi V.², Kaliuta A.³

¹ Institute of Haematology and Transfusiology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Clinical Hospital № 9, Kyiv, Ukraine

³ Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named Academic Elena M. Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Применение иммуноглобулинов для внутривенного введения при лечении заболеваний системы крови: обзор литературы и собственные исследования. Часть 1

Use of Intravenous Immunoglobulins in Treatment
of Blood System Diseases: Review of Literature
and Our Own Researches. Part 1

Резюме

В статье рассмотрены вопросы применения иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ) у пациентов с заболеваниями системы крови. Представлены данные о структуре и свойствах основных классов иммуноглобулинов, их биологическом значении; изложена история получения и применения препаратов ИГВВ; приведены особенности фармакокинетики ИГВВ, механизмы их действия и основные требования ВОЗ к препаратам ИГВВ; дана сравнительная характеристика некоторых ИГВВ различных производителей. Авторами проанализированы возможности применения ИГВВ в качестве заместительной терапии при заболеваниях системы крови; приведены данные собственных исследований по эффективности применения ИГВВ у пациентов с лимфопролиферативными неоплазиями; указаны критерии назначения заместительной ИГВВ-терапии при заболеваниях системы крови, рекомендуемые дозы и схемы применения ИГВВ с учетом факторов риска как со стороны пациента, так и препаратов ИГВВ; представлены данные о возможных побочных реакциях при применении ИГВВ и принципы их профилактики.

Ключевые слова: иммуноглобулины для внутривенного введения (ИГВВ), заболевания системы крови, критерии применения ИГВВ, побочные эффекты, принципы предупреждения побочных эффектов.

Abstract

In the article, there is discussed the use of intravenous immunoglobulins (IVIG) in patients with the blood system diseases. The data on the structure and properties of the main classes of immunoglobulins, their biological significance are presented; the history of obtaining and using IVIG preparations is presented; the features of the IVIG pharmacokinetics, their mechanisms of action, and the main WHO requirements for IVIG drugs are presented; a comparative characteristic of some IVIG preparations from different manufacturers is given. The authors analyzed the possibilities of using IVIG as substitution therapy of the blood system diseases. The data of our own research on the effectiveness of IVIG use in patients with lymphoproliferative neoplasias are presented. The criteria for prescribing the IVIG replacement therapy in the blood system diseases, the recommended doses and regimens for IVIG administration, taking into account the risk factors both on the part of the patient and IVIG drugs, are indicated. There is also provided the data on possible adverse reactions in the use of IVIG and the principles of their prevention.

Keywords: intravenous immunoglobulins (IVIG), diseases of the blood system, IVIG application criteria, adverse effects, principles of prevention of adverse effects.

Иммуноглобулины для внутривенного введения (ИГВВ) – это очищенные и концентрированные препараты гамма-глобулиновой фракции белков, полученных из плазмы крови человека, которые содержат высокие титры антител (АТ) – преимущественно иммуноглобулинов класса G (IgG). Синтезируются Ig плазматическими клетками под действием антигенов (АГ) и специфически с ними взаимодействуют. Все Ig имеют сходную структуру молекулы, которая состоит из двух идентичных тяжелых цепей – H-цепи (heavy), и двух идентичных легких – L-цепи (light). В структуре молекул всех классов Ig (A, M, G, E, D) выделяют два фрагмента – Fab (fragment antigen binding) и Fc (fragment crystallizable), которые обуславливают разнообразие их функций. Fab-фрагмент образуется гипервариабельным участком H- и L-цепей Ig. Главной функцией Fab-фрагмента является высокоспецифичное связывание эпитопов АГ. Он способствует преципитации молекулярных АГ и агрегации клеточных АГ. Fc-фрагмент не обладает антигенсвязывающей функцией, однако из-за разницы в строении, характерном для каждого класса Ig, он определяет их специфические свойства. С помощью Fc-фрагмента осуществляется полимеризация молекул Ig (в частности, IgA образует димеры и тримеры, сывороточный IgM является пентамером). При участии Fc-фрагмента молекулы Ig взаимодействуют с клетками иммунной системы (нейтрофилами, макрофагами и другими мононуклеарными фагоцитами, имеющими на поверхности мембраны рецепторы для Fc-фрагмента (FcγR)) и активируют компоненты системы комплемента [24]. Основная функция АТ – инактивация и удаление из организма инфекционных агентов, опухолевых клеток и их продуктов, а также веществ, идентифицированных иммунной системой как чужеродные АГ. При этом АТ участвуют в таких реакциях, как преципитация, агрегация, опсонизация, нейтрализация, клеточная цитотоксичность, разрушение чужеродных агентов с участием комплемента. Специфическое связывание АГ иммуноглобулинами может привести непосредственно к нейтрализации некоторых токсинов и вирусов. Для полной инактивации

патогенов, попавших в организм, необходимы Ig, которые бы их связали и реализовали свои вторичные эффекторные функции. Адаптерами эффекторных функций Ig являются Fc-фрагменты. Наиболее эффективными в запуске эффекторных механизмов иммунной защиты являются Ig подкласса G3 (IgG3). Бактерицидная и антивирусная активность крови реализуется после активации каскада реакций, в которых участвует ряд ферментов и других белковых молекул системы комплемента. Нативные Ig связываются с комплементом только после специфического взаимодействия с АГ. Агрегированный IgG имеет способность к связыванию комплемента без предварительного образования комплекса с АГ. Поэтому препараты ИГВВ, содержащие агрегированный IgG с сохраненным Fc-фрагментом, не следует вводить внутривенно [30].

ИГВВ в настоящее время занимают одно из ведущих мест среди иммунобиологических лекарственных средств и широко используются в клинической практике для профилактики и лечения врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояний, а также многих аутоиммунных заболеваний. Опыт использования АТ в составе лечебных сывороток для профилактики и лечения инфекционных заболеваний имеет более чем 100-летнюю историю [5, 65]. Клиническое использование непосредственно Ig стало возможным только в 1940-е годы после разработки E.J. Cohn и J.L. Oncley метода спиртового фракционирования плазмы крови [14, 46], благодаря которому появилась возможность не только выделять из нормальной плазмы крови гамма-глобулины в большом количестве и чистом виде, но и изготавливать из них лечебные биопрепараты. Впервые препараты нормального сывороточного гамма-глобулина были применены C.W. Ordman и соавт., а также J. Stokes и соавт. в 1944–1945 гг. для лечения и профилактики кори и инфекционного гепатита среди военнослужащих [47, 59, 60]. В 1952 г. для предупреждения развития бактериальных инфекций у детей с наследственной агаммаглобулинемией O.C. Bruton и соавт. [8] предложили вводить гамма-глобулин внутримышечно. Однако попытки внутривенного применения внутримышечных иммуноглобулинов (ИГВМ) были крайне неудачными из-за выраженных побочных эффектов, обусловленных сильной стимуляцией системы комплемента агрегатами молекул Ig. Было выяснено, что в процессе изготовления ИГВМ происходит активация Fc-фрагмента Ig, которая приводит к образованию иммуноглобулиновых агрегатов, способных ковалентно связываться с белками комплемента, вызывая его активацию без участия специфического АГ (спонтанная антикомплемментарная активность (АКА)). И только после разработки и внедрения в производственную трансфузиологию специальных методов обработки плазмы, предотвращающих активацию Fc-фрагмента молекулы Ig, появилась возможность производства безопасных препаратов ИГВВ [38].

Первые ИГВВ (ИГВВ I поколения) были получены в 1960-е годы методом ферментативного протеолиза пепсином или плазмином как полимеров, так и значительной части мономеров молекул Ig класса G (IgG). При этом способе получения ИГВВ отсутствует стадия хроматографической очистки. Конечный продукт сублимационно высушивался для повышения стабильности и тем самым удлинялся срок пригодности ИГВВ. Основным недостатком этих препаратов является наличие в них кроме

мономеров и димеров большого количества фрагментов (это частично разрушенные молекулы Ig, утратившие Fc-фрагмент), а также полимеров. Фрагментированные молекулы Ig в течение суток выводятся из организма, тогда как период полураспада мономерных молекул составляет 21–30 суток. Кроме того, наличие в препарате ИГВВ полимеров может приводить к тяжелым анафилактическим реакциям [35]. Потеря Fc-фрагмента сопровождается снижением иммуномодулирующего эффекта, поскольку этот участок молекулы отвечает за все эффекторные функции Ig. Поэтому ИГВВ I поколения применялись исключительно для заместительной терапии иммунодефицитных состояний и в настоящее время практически не используются. В конце 1970-х годов был создан препарат ИГВВ II поколения – Сандоглобулин (Sandoz, Швейцария), который отличался от предшественников наличием интактной молекулы Ig с сохраненной (на 70–75%) функцией Fc-фрагмента, что достигается химической модификацией молекул Ig. Этот препарат, как и ИГВВ I поколения, представляет собой лиофильно высушенный порошок, но при его производстве применяются несколько стадий хроматографической очистки. Появление именно этого препарата позволило значительно расширить показания к клиническому применению ИГВВ. В 1980-е годы препараты I и II поколений были постепенно вытеснены первыми нативными (в виде жидкости) ИГВВ III поколения (например, Интраглобин (Biotest Pharma, Германия)). При их производстве применяется подавление АКА в мягких условиях, что не приводит к существенному снижению активности Fc-фрагмента. Кроме того, ИГВВ III поколения характеризуются высокой степенью очистки, вирусной безопасностью и почти 100% активностью Fc-фрагмента. Это дает высокий клинический эффект при лечении тяжелых бактериальных инфекций, особенно обусловленных грамположительной микрофлорой, а также при терапии приобретенных иммунодефицитов. ИГВВ IV поколения, появившиеся на фармакологическом рынке в девяностые годы прошлого века (например, Октагам (Octapharma, Австрия), Интратект (Biotest Pharma, Германия), Гамимун Н (Talecris, США)), – это готовые высокоочищенные вирусиноактивированные растворы для инфузий, в которых полностью сохранена функция Fc-фрагмента, а разрушение молекул Ig минимальное, что не приводит к возникновению спонтанной АКА. Кроме того, препараты данной группы характеризуются на порядок ниже содержанием Ig класса А (IgA), что обеспечивает уменьшение количества анафилактических реакций при их введении. Распределение подклассов IgG (IgG1–G4) в ИГВВ IV поколения максимально приближено к таковому в плазме крови человека, а в некоторых препаратах увеличено содержание подкласса IgG3 (вирусиноактивирующие АТ), поэтому они эффективны не только при бактериальных, но и генерализованных вирусных и вирусно-бактериальных инфекциях [43].

Механизм действия ИГВВ является сложным и многовекторным. Так, при применении ИГВВ происходит восстановление уровня АТ в крови пациентов с заболеваниями системы крови, что имеет большое значение при различных нарушениях иммунитета. Иммунодефицит у таких пациентов может быть обусловлен постцитостатической цитопенией (вследствие применения химиотерапии (ХТ), таргетных лекарственных препаратов), недостаточностью костного мозга (при острых лейкозах,

лучевой болезни, апластической анемии), сепсисом и др. Назначение ИГВВ в данном случае носит заместительный характер для коррекции вторичного иммунодефицита. Внутривенное введение препаратов позволяет восстановить низкий уровень иммуноглобулинов (преимущественно IgG) в крови пациентов, что предупреждает возникновение инфекционно-воспалительных осложнений (ИВО) [4, 24].

Особую роль в механизме действия ИГВВ играет Fc-фрагмент молекулы Ig. С одной стороны, при взаимодействии Fc-фрагмента с Fc-рецептором клетки происходит активация киллерных клеток, выделяются медиаторы воспаления, активируются процессы распознавания, захвата и разрушения АГ, что имеет большое значение в иммунном ответе на инфекционные агенты. С другой – IgG за счет неспецифической блокады Fc-рецепторов и медиаторной функции фагоцитов супрессирует воспалительные реакции. Такая блокада Fc-рецепторной функции моноклеарно-фагоцитарной системы происходит немедленно при внутривенном применении ИГВВ и продолжается до выведения препарата из организма. С момента введения ИГВВ наступают транзиторная нейтропения и блокада ретикулоэндотелиальной системы, что приводит к уменьшению разрушения тромбоцитов (это является положительным эффектом действия ИГВВ при лечении, в частности, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП)) [53].

Следует также отметить, что препарат иммуноглобулина, введенный внутривенно, связывает и выводит АГ из кровяного русла, а также проявляет иммуномодулирующую активность. Он ускоряет выведение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), микробных АГ, а также за счет конкурентного вытеснения АТ и иммунных комплексов от клеток-мишеней способствует увеличению продукции костным мозгом тромбоцитов. Иммуномодулирующий эффект достигает максимума на третьи сутки после применения препарата ИГВВ за счет уменьшения продукции собственных (аутоиммунных) Ig и иммунных комплексов [42, 43].

Препараты ИГВВ являются эндогенными высокомолекулярными белками, поэтому их фармакокинетика значительно отличается от синтетических и других экзогенных препаратов. Биодоступность ИГВВ, введенного в кровяное русло, приближается к 100%. Продолжительность действия препарата составляет 3–4 недели, период полувыведения – более 20 дней, однако его срок у разных пациентов может отличаться, особенно при наличии первичного иммунодефицита может удлиниться. Распределение отдельных компонентов в составе ИГВВ неравнозначно. IgG легко проникают через тканевые барьеры (включая плаценту) и распределяются в экстраваскулярном пространстве. Равновесие достигается в течение 3–5 дней. IgM и IgA преимущественно остаются в кровяном русле. Метаболизм препаратов ИГВВ идет по двум основным путям. Большая часть Ig, что связались с АГ, поглощаются тканевыми макрофагами или фагоцитами селезенки и подвергаются внутриклеточному протеолизу в лизосомах. Свободные Ig (неиспользованные) и часть циркулирующих комплексов попадают в почки, где расщепляются соответствующими протеазами. Конечный продукт расщепления – смесь аминокислот, – реутилизируются и используются для синтеза эндогенных белков [3].

Все препараты ИГВВ, изготавливаемые в настоящее время из плазмы крови доноров, можно разделить на две большие группы:

1. Неспецифические (поливалентные) – содержат большое количество разнообразных АТ. В свою очередь, среди этой группы ИГВВ выделяют: а) стандартные поливалентные ИГВВ, содержащие преимущественно (более 95–98%) IgG (например, Октагам, Octapharma Pharmazeutika, Австрия; Гамунекс, Talecris Boitherapeutics, США; Флебогамма, Instituto Grifols, Испания и др.); б) обогащенные поливалентные ИГВВ, в составе которых помимо IgG также присутствуют в повышенном количестве IgA и IgM (например, Пентаглобин, Biotest Pharma, Германия – в своем составе содержит 74% (38 мг/мл) IgG, 12% (6 мг/мл) IgM и 12% (6 мг/мл) IgA).
2. Специфические (гипериммунные) – содержат высокий титр специфических АТ против определенного возбудителя, например, вируса гепатита В (Неогепатект, Biotest Pharma, Германия), цитомегаловируса (Цитотект, Неоцитотект, Biotest Pharma, Германия), поэтому применяются для этиопатогенетической терапии инфекционных заболеваний и осложнений, вызванных этими патогенами.

В 2007 г. препараты ИГВВ были включены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в формуляр жизненно необходимых лекарственных препаратов для детей и взрослых. При этом ВОЗ было подчеркнуто, что данные препараты разных производителей не могут считаться эквивалентными. Кроме различий в составе действующего и вспомогательного веществ препараты ИГВВ отличаются технологией получения, очистки, наличием агрегатов и димеров IgG, pH, степенью вирусной безопасности и т. д. (см. таблицу).

Поэтому каждый препарат внутривенного иммуноглобулина имеет уникальный биохимический профиль, что обуславливает разный ответ и эффективность при их клиническом применении. Следовательно, при назначении определенного ИГВВ следует учитывать его характеристики, приводимые производителем в сертификате качества каждой серии препарата. Например, пациентам с сахарным диабетом не рекомендуется назначать ИГВВ, содержащий в качестве вспомогательного вещества (стабилизатора) глюкозу; при непереносимости фруктозы пациенту нельзя применять препараты, имеющие в своем составе сорбитол из-за угрозы возникновения аллергической реакции; пациентам, в сыворотке крови которых отсутствует IgA или снижено его количество, необходимо применять препарат только по жизненным показаниям и те, которые содержат в своем составе этот класс Ig в минимальном количестве, и др.

Несмотря на многообразие представленных на современном фармакологическом рынке препаратов ИГВВ, существуют единые требования, которые определены ВОЗ и Европейской фармакопеей к их производству [36, 53]:

- препарат ИГВВ должен изготавливаться из плазмы более чем 1000 доноров;
- должен содержать минимум 2 типа АТ (1 вирусное и 1 бактериальное), для которых существуют международные стандарты; при этом концентрация АТ должна быть втрое выше исходного содержания в пуле плазмы;

Сравнительная характеристика некоторых ИГВВ различных производителей (по данным А.Г. Румянцева, 2011 [53])

Comparative characteristics of some IVIG from different manufacturers (according to A.G. Rumyantsev, 2011 [53])

Параметр / Parameter	Требования ВОЗ / WHO requirements	Габриглобин® / Gabreglobine-Ig®	Гамунекс / Gamunex®	Интраглобин / Intraglobin®	Интрафект / Intratect®	И.Г. Вена Н.И.В. / I.G. Vena N.I.V.®	Октагам / Octagam® 5%	Флебогамма / Flebogamma® 5%DIF
Изготовитель / Manufacturer		Ивановская ОСПК/ ЗАО «Иммуно-Гем», Россия/ Ivanovskaya OSPK/ CJSC "Immuno-Gem", Russia	"Talecris Biotherapeutics, Inc." США/USA	"Biotest Pharma, GmbH", Герма- ния /Germany	"Biotest Pharma GmbH", Германия/ Germany	"Kedion S.p.A.", Италия/ Italy	"Octapharma Pharma-zeutika", Австрия/ Austria	"Instituto Gri- fols", Испания/ Spain
Количество доноров / Number of donors	>1000	>1000	>1000	>5000	>5000	>1000	>3500	>1000
Метод производства (включая вирусинактивацию) / Manufacturing method (including virus inactivation)	не менее 2 стадий инактивации/элиминации вирусов / at least 2 stages of inactivation/ virus elimination	фракционирование по Кону, инкубация при низком значении pH / Cohn fractionation, low pH incubation	фракционирование по Кону, каприлат, анионообменная хроматография, глубинная фильтрация, инкубация при низком значении pH / Cohn fractionation, caprylate, anion exchange chromatography, depth filtration, low pH incubation	фракционирование по Кону, обработка β-пропиолактоном, адсорбция на аэросиле, ультра-фильтрация / Cohn fractionation, processing with β-propiolactone, adsorption on aerosil, ultrafiltration	фракционирование по Кону, каприлат / ацетат кальция, сольвент/ детергент, ультра-фильтрация, катионообменная хроматография / nanoфильтрация / Cohn fractionation, calcium caprylate/ acetate, solvent/ detergent, ultrafiltration, cation exchange chromatography, nanofiltration	фракционирование по Кону, сольвент/ детергент, ультра-фильтрация, хроматография, инкубация при низком значении pH / Cohn fractionation, solvent/ detergent	фракционирование по Кону, обработка полиэтилен-гликолем, пастеризация, анионообменная хроматография / Cohn fractionation, polyethylene glycol treatment, pasteurization, anion exchange chromatography	фракционирование по Кону, обработка полиэтилен-гликолем, пастеризация, анионообменная хроматография / Cohn fractionation, polyethylene glycol treatment, pasteurization, anion exchange chromatography
Содержание белка в препарате / Protein content, %	>3	5	10	5	5	5	5	5

Продолжение таблицы								
Параметр / Parameter	Требования ВОЗ / WHO require- ments	Габриглобин® / Gabreglobine- IgG®	Гамунекс / Gamunex®	Интраглобин / Intraglobin®	Интрафект / Intrafect®	И.Г. Вена Н.И.В. / I.G. Vena N.I.V.®	Октагам / Octagam® 5%	Флебогамма® / Flebogamma® 5%DIF
Наличие интактного Fc- фрагмента / Intact Fc fragment	+	+	+	+	+	+	+	+
Содержание IgG / IgG content, %	>95	>95	98	>95	>96	>95	>95	99
IgG1, %	36,0–81,5	62,3	62,8	62,0	57,0	48,6–74,4	60,0	70,3
IgG2, %	14,0–47,0	26,5	29,7	34,0	37,0	24,8–44,2	32,0	24,7
IgG3, %	1,5–8,0	8,1	4,8	0,5	3,0	1,8–3,0	7,0	3,1
IgG4, %	0,6–10,4	2,1	2,7	3,5	3,0	0,2–1,0	1,0	1,9
Содержание моно- меров и димеров / Monomer and dimer contents	>90	99,1	н. д. / no data	>90	99,8	н. д. / no data	>90	н. д. / no data
pH	4,0-7,4	4,2	4,0-4,5	6,4-7,2	5,0-5,6	4,25	5,1-6,0	5,0-6,0
Осмоляльность, мосмоль/кг / Os- molality, mOsmol/ kg	≥240	275	258	≥240	250-350	≥240	≥240	240-350

Окончание таблицы

Параметр / Parameter	Требования ВОЗ / WHO requirements	Габриглобин® / Gabreglobine- IgG®	Гамунекс / Gamunex®	Интраглобин / Intraglobin®	Интрафект / Intrafect®	И.Г. Вена Н.И.В. / I.G. Vena N.I.V.®	Октагам / Octagam® 5%	Флебогамма / Flebogamma® 5% DIF
Содержание IgA, мкг/мл / IgA concen- tration, mg/mL	<250	следы / traces	<84	<250	<180	50	<100	50
Содержание IgM, мг/мл / IgM concen- tration, mg/mL	н. р. / not regulated	Следы / traces	Следы / traces	<0,06	Следы / traces	Следы / traces	<0,01	Следы / traces
Дополнительные вещества (стабилизатор) / Other components (stabilizer)	н. р. / not regulated	мальтоза 100 мг / Maltose 100 mg	глицин 160–240 ммоль / Glycine 160– 240 mmol	глюкоза 27,5 мг / Glucose 27,5 mg	глицин 300 мкмоль / Gly- cine 300 mkmol	мальтоза 100 мг / Maltose 100 mg	мальтоза 100 мг / Maltose 100 mg	D-сорбитол / D-sorbitol 5% /
АКА, CH ₅₀ / мг белка / Anti-com- plementary activity, CH ₅₀ / mg of peptide	<1,0	<1,0	н. д. / no data	<1,0	0,6	<1,0	0,16	<1,0
Температура хранения / Storage temperature, °C	н. р. / not regulated	2–10	2–10	2–10	не выше / not higher than 25	2–10	не выше / not higher than 25	не выше / not higher than 25

Примечания / Notes:
н. д. – нет данных / no data.
н. р. – не регламентируется / not regulated.

- концентрация АТ к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg) – не менее 0,5 МЕ на 1 г Ig;
- препарат ИГВВ должен иметь функциональный (неповрежденный) Fc-фрагмент;
- содержание мономеров и димеров IgG должно составлять 90% от общего содержания IgG;
- содержание полимеров и агрегатов не должно превышать 3% от общего содержания IgG;
- распределение подклассов иммуноглобулинов (IgG1–IgG4) в препарате должно отвечать физиологическому уровню;
- содержание IgA должно быть указано и не превышать заявленного количества;
- АКА препарата не должна превышать 50% (1 гемолитическая единица CH50 на 1 мг Ig);
- осмоляльность препарата ИГВВ не должна быть меньше 240 мосмоль/кг, pH – в пределах 4,0–7,4;
- содержание активатора прекалликреина – не более 35 МЕ/мл;
- титр анти-А/В изогемагглютининов – не более 1:64;
- ИГВВ не должен содержать консервантов;
- препарат ИГВВ должен быть стерильным, апиrogenным, стабильным при хранении;
- препарат ИГВВ должен быть вирусиноактивированным и иметь хорошую переносимость.

Остановимся более подробно на неспецифических (поливалентных) ИГВВ. Лечебное действие этих препаратов основано на их биологических и иммунорегуляторных свойствах и заключается в том, что они [43, 53]:

- повышают бактерицидную активность сыворотки, стимулируют фагоцитоз, нейтрализуют некоторые бактериальные токсины благодаря наличию нейтрализующих и опсонизирующих АТ;
- ингибируют дифференцировку В-лимфоцитов, продуцирующих АТ;
- содержат IgG4-блокирующие АТ, которые препятствуют (или блокируют) взаимодействию аллергена с IgE, фиксированным на тучных клетках;
- угнетают выработку аллергенспецифических АТ и ауто-АТ путем антиидиотипического действия;
- способны действовать на продуцирование и активность цитокинов (фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8) и др.) – предотвращают дополнительную вирусную инфекцию, действуют как триггер при аутоиммунных заболеваниях;
- предупреждают комплемент-зависимое повреждение эндотелия путем связывания C3- и C4-компонентов комплемента.

Спектр заболеваний, при которых применяются неспецифические (поливалентные) ИГВВ, постоянно расширяется. В настоящее время показаниями для назначения ИГВВ являются рекомендации американского управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA), согласно которым данная группа препаратов может применяться как по показаниям (так называемый режим «on-label use»), так и вне их (режим

«off-label use»). Зарегистрированными показаниями для назначения ИГВВ, согласно критериям FDA, являются: первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные) иммунодефицитные состояния, профилактика посттрансплантационных осложнений (при трансплантации костного мозга и стволовых клеток (ТКМ/ТСК), болезнь Кавасаки, синдром Гийена – Барре и другие проявления хронической демиелинизирующей полинейропатии), тяжелая миастения, анти-D аллоиммунизация и др. [57].

Продолжение материала читайте в следующем номере.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ammann E.M., Jones M.P., Link B.K., Carnahan R.M., Winiecki S.K., Torner J.C., McDowell B.D., Fireman B.H., Chrischilles E.A. (2016) Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events in patients with hematologic malignancy. *Blood*, vol. 127, no 2, pp. 200–7.
2. Anderson D., Ali K., Blanchette V., Melissa Brouwers M., Couban S., Radmoor P., Huebsch L., Hume H., McLeod A., Meyer R., Moltzan C., Nahiriak S., Nantel S., Pineo G., Rock G. (2007) Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions. *Transfus. Med. Rev.*, vol. 21, no 1, S9–S56.
3. Antonov A.G., Ashitkova N.V., Biryukova T.V., Volodin N.N., Degtyareva M.V., Dement'yeva G.M., Evteyeva N.V., Zaplatnikov A.L., Kozlov I.G., Prodeus A.P., Samsygina G.A., Soldatova I.G., Shcherbina A.Yu. (2007) Formul'yar po ispol'zovaniyu preparatov immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya v neonatologii [Form on the use of intravenous immunoglobulin in neonatology]. *Voprosy prakt. pediatrii*, vol. 2, no 2, pp. 56–64.
4. Ballow M. (2011) The IgG molecule as a biological immune response modifier: Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 127, no 2, pp. 315–23.
5. Berger M. (2002) A History of Immune Globulin Therapy, from the Harvard Crash Program to Monoclonal Antibodies. *Current Allergy and Asthma Reports*, vol. 2, pp. 368–78.
6. Berger M. (2008) Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.*, vol. 28, no 2, pp. 413–37.
7. Bonila F.A. (2014) Adverse effects of immunoglobulin G therapy: thromboembolism and haemolysis. *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 178, Suppl. 1, pp. 72–4.
8. Bruton O.C. (1952) Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, vol. 9, no 6, pp. 722–28.
9. Carbone J. (2007) Adverse Reaction and Pathogen Safety of Intravenous Immunoglobulin. *Cur. Drug Safety*, vol. 2, no 1, pp. 9–18.
10. Casulo C., Maragulia J., Zelenetz A.D. (2013) Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, vol. 13, no 2, pp. 106–11.
11. Chapel H.M., Lee M., Hargreaves R., Pamphilon D.H., Prentice A.G. (1994) Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. *Lancet*, vol. 343, no 8905, pp. 1059–63.
12. Clarke A., Levine T.D., Ness S., Perez E.E., Robins E.H., Schleis T., Sobolevsky L., Vaughan L.J. (2018) Immunoglobulin Therapy Standards of Practice: Clinical Guidelines and Implementation. N.-Y., 8 p.
13. (2011) Clinical Guidance for Immunoglobulin Use: 2nd edition. Department of Health, 48 p.
14. Cohn E.J., Strong L.E., Hughes W.L., Mulford D.J., Ashworth J.N., Melin M., Taylor H.L. (1946) Preparation and Properties of Serum and Plasma Proteins. IV. A System for the Separation into Fractions of the Protein and Lipoprotein Components of Biological Tissues and Fluids. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 68, no 3, pp. 459–75.
15. Compagno N., Malipiero G., Cinetto F., Agostini C. (2014) Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front. Immunol.*, vol. 5, Article 625.
16. Corbi A.L., Sanchez-Ramon S., Dominguez-Soto A. (2016) The potential of intravenous immunoglobulins for cancer therapy: a road that is worth taking? *Immunotherapy*, vol. 8, no 5, pp. 601–12.
17. Cordonnier C., Chevrete S., Legrand M., Rafi H., Dhedin N., Lehmann B., Bassompierre F., Gluckman E. (2003) Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann. Intern. Med.*, vol. 139, no 1, pp. 8–18.
18. (2012) Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. 2nd edition. 276 p.
19. (2018) Criteria for the Clinical Use of Immune Globulin. 1st edition. Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health, 61 p.
20. Daniel G.W., Menis M., Sridhar G., Scott D., Wallace A.E., Ovanesov M.V., Golding B., Anderson S.A., Epstein J., Martin D., Ball R., Izurieta H.S. (2012) Immune globulins and thrombotic adverse events as recorded in a large administrative database in 2008 through 2010. *Transfusion*, vol. 52, no 10, pp. 2113–21.
21. Daw Z., Padmore P., Neurath D., Cober N., Tokessy M., Desjardins D., Olberg B., Timmouth A., Giulivi A. (2008) Hemolytic transfusion reaction after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion*, vol. 48, no 8, pp. 1598–601.
22. Dhalla F., Lucas M., Schuh A., Bhole M., Jain R., Patel S.Y., Misbah S., Chapel H. (2014) Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J. Clin. Immunol.*, vol. 34, no 3, pp. 277–82.
23. Donyush E.K. (2011) Ispol'zovaniye vnutrivennykh immunoglobulinov v klinicheskoy praktike [The use of intravenous immunoglobulins in clinical practice]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, vol. 10, no 2, pp. 47–57.
24. Durandy A., Kaveri S.V., Kuijpers T.W., Basta M., Miesche S., Ravetz J.V., Rieben R. (2009) Intravenous immunoglobulins – understanding properties and mechanisms. *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 158, no 1, pp. 2–13.

25. (2011) Eight Guiding Principles for Effective Use of IVIG for Patients with Primary Immunodeficiency. American Academy of Allergy Asthma and Immunology Milwaukee, WI, USA, 7 p.
26. Ekezu B.F., Sridhar G., Forshee R.A., Izurieta H.S., Selvam N., Mintz P.D., Anderson S.A., Menis M.D. (2017) Occurrence of acute renal failure on the same day as immune globulin product administrations during 2008 to 2014. *Transfusion*, vol. 57, no 17, pp. 2977–86.
27. Etscheid M., Breiter-Ruddock S., Gross S., Hunfeld A., Seitz R., Dödt J. (2012) Identification of kallikrein and FXIa as impurities in therapeutic immunoglobulins: implications for the safety and control of intravenous blood products. *Vox Sang.*, vol. 102, no 1, pp. 40–6.
28. Fehr J., Hoffmann V., Kappeler U. (1982) Transient Reversal of Thrombocytopenia in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura by High-Dose Intravenous Gamma Globulin. *N. Engl. J. Med.*, vol. 306, no 21, pp. 1254–8.
29. Funk M.B., Gross N., Gross S., Hunfeld A., Lohmann A., Guenay S., Hanschmann K.M., Keller-Stanislawski B. (2013) Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment. *Vox Sang.*, vol. 105, no 1, pp. 54–64.
30. Gelfand E.W. (2006) Differences between IGIV products: impact on clinical outcome. *Int. Immunopharmacol.*, vol. 6, no 4, pp. 592–9.
31. Guo Y., Tian X., Wang X., Xiao Z. (2018) Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front Immunol.*, vol. 9, article 1299.
32. Guseva S.A. (2012) Primeneniye vnutrivennykh immunoglobulinov pri onkogematologicheskoy patologii [The use of intravenous immunoglobulins in oncohematological pathology]. *Ukr. zhurnal gematologii ta transfuziologii*, no 4d, pp. 158–61.
33. Hallek M. (2017) Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am. J. Hematol.*, vol. 92, no 9, pp. 946–65.
34. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H., Hillmen P., Keating M., Montserrat E., Chiorazzi N., Stilgenbauer S., Rai K.R., Byrd J.B., Eichhorst B., O'Brien S., Robak T., Seymour J.F., Kipps T.J. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*, vol. 131, no 25, pp. 2745–60.
35. Hamrock D.J. (2006) Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int. Immunopharmacol.*, vol. 6, no 4, pp. 535–42.
36. (2018) *Immunoglobuliny dlya vnutrivennogo vvedeniya* [Immunoglobulins for intravenous administration]; pod red. Romyanceva A.G., Shcherbiny A.Yu. Moskva: Prakticheskaya medicina, 256 p. (in Russian).
37. Kirgizov K.I., Skorobogatova Ye.V. (2015) Vnutrivennyye immunoglobuliny: primeneniye sovremennykh fiziologicheskikh rastvorov sposobno uluchshit' rezul'taty terapii [Intravenous immunoglobulins: the use of modern saline solutions can improve the results of therapy]. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*, no 2, pp. 77–83.
38. Kondratenko I.V., Zaplatnikov A.L., Bologov A.A. (2010) Vnutrivennyye immunoglobuliny: chto i kogda? (Lekciya) [Intravenous immunoglobulins: what and when? (Lecture)]. *Detskaya bol'nica*, no 4, pp. 56–60. (in Russian).
39. Lachance S., Christofides A.L., Lee J.K., Sehn L.H., Ritchie B.C., Shustik C., Stewart D.A., Toze C.L., Haddad E., Vinh D.C. (2016) A Canadian perspective on the use of immunoglobulin therapy to reduce infectious complications in chronic lymphocytic leukemia. *Cur. Oncology*, vol. 23, no 1, pp. 42–51.
40. Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A. (2007) Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.*, vol. 35, no 12, pp. 2686–92.
41. Malcev D.V. (2015) Immunoglobulinoterapiya sepsisa [Immunoglobulin therapy for sepsis]. *Medicina neotlozhnykh sostoyaniy*, no 4, pp. 31–41.
42. Matucci A., Maggi E., Vultaggio A. (2014) Mechanisms of Action of Ig Preparations: Immunomodulatory and Anti-inflammatory effects. *Front Immunol.*, vol. 5, article 690.
43. Mitrevski M., Marrapodi R., Camponeschi A., Cavaliere F.M., Lazzeri C., Todi L., Visentini M. (2015) Intravenous immunoglobulin and immunomodulation of B-cell – in vitro and in vivo effects. *Front Immunol.*, vol. 6, article 4.
44. Morgan S., Sorensen P., Vercellotti G., Zantek N.D. (2011) Haemolysis after treatment with intravenous immunoglobulin due to anti-A. *Transfus. Med.*, vol. 21, no 4, pp. 267–70.
45. Musto P., Brugiatelli M., Carotenuto M. (1995) Prophylaxis against infections with intravenous immunoglobulins in multiple myeloma. *Br. J. Haematol.*, vol. 89, no 4, pp. 945–6.
46. Oncley J.L., Melin M., Richert D.A., Melin M., Richert D.A., Cameron J.W., Gross P.M. (1949) The separation of the antibodies, isoagglutinins, prothrombin, plasminogen and beta-lipoprotein into subfractions of human plasma. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 71, no 2, pp. 541–50.
47. Ordman C.W., Jennings C.G., Janeway C.A. (1944) Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XII. Use of concentrated normal human serum gamma-globulin (human immune serum globulin) in the prevention and attenuation of measles. *J. Clin. Investigation*, vol. 23, no 4, pp. 541–9.
48. Palabrica F.R.R., Kwong S.L., Padua F.R. (2013) Adverse events of intravenous immunoglobulin infusions: a ten-year retrospective study. *Asia Pac. Allergy*, vol. 3, no 4, pp. 249–56.
49. Parikh S.A., Leis J.F., Chaffee K.G., Call T.G., Hanson C.A., Ding W., Chanan-Khan A.A., Bowen D., Conte M., Schwager S., Slager S.L., van Dyke D.L., Jelinek D.F., Kay N.E., Shanafelt T.D. (2015) Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: natural history, clinical correlates, and outcomes. *Cancer*, vol. 121, no 17, pp. 2883–91.
50. Provan D., Baglin T., Dokal I., de Vos J. (2015) Oxford handbook of clinical haematology. 4th edition. Oxford University Press, 824 p.
51. Raanani P., Gafter-Gvili A., Paul M., Ben-Bassat I., Leibovici L., Shpilberg O. (2009) Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk. Lymphoma*, vol. 50, no 5, pp. 764–72.
52. Romanenko N.A., Bessmelcev S.S., Chechetkin A.V. (2017) Korrekciya immunnogo statusa paciyentov immunoglobulinom cheloveka dlya vnutrivennogo vvedeniya [Correction of the patient immune status with human immunoglobulin for intravenous administration]. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*, vol. 98, no 5, pp. 775–83.
53. Romyancev A.G. (2011) Osnovnyye svoystva vnutrivennykh immunoglobulinov i pokazaniya k ih primeneniyu [The main properties of intravenous immunoglobulins and indications for their use]. *Voprosy gematologii/ onkologii i immunologii v pediatrii*, vol. 10, no 2, pp. 39–50.
54. Sanchez-Ramon S., Dhalla F., Chapel H. (2016) Challenges in the Role of Gammaglobulin Replacement Therapy and Vaccination Strategies for Hematological Malignancy. *Front Immunol.*, vol. 7, article 317.
55. Sklenar I., Schiffman G., Jönsson V., Verhoef G., Birgens H., Boogaerts M., Ferrant A., Christensen B.E., Hasle H., Drivsholm A., Pedersen I.R., Peterslund N.A., Christensen K.D., Hansen N.E., Nikoskelainen J., Lahtinen R., Gardiner D., Towse G., Taesch S., Jørgensen T., Schädelin J., Hansen M.M. (1993) Effect of Various Doses of Intravenous Polyclonal IgG on in vivo Levels of 12 Pneumococcal Antibodies in Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia and Multiple Myeloma. *Oncology*, vol. 50, no 6, pp. 466–77.
56. Spaner D.E., Venema R., Huang J., Norris P., Lazarus A., Wang G., Shi Y. (2018) Association of blood IgG with tumor necrosis factor-alpha and clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *EBioMedicine*, vol. 35, pp. 222–32.
57. Stafford R.S. (2008) Regulating off-label drug use – rethinking the role of the FDA. *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, no 1, pp. 1427–9.
58. Stiehler E.R. (2013) Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus. Med. Rev.*, vol. 27, no 3, pp. 171–8.

59. Stokes J., Maris E.P., Gellis S.S. (1944) Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XI. Use of concentrated normal human serum gamma-globulin (human immune serum globulin) in the prophylaxis and treatment of measles. *J. Clin. Investigation*, vol. 23, no 4, pp. 531–40.
60. Stokes J., Neefe J.R. (1945) The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin. *JAMA*, vol. 127, no 3, pp. 144–5.
61. Sullivan K.M., Storek J., Kopecky K.J., Jocom J., Longton G., Flowers M., Siadak M., Nims J., Witherspoon R.P., Anasetti C., Appelbaum F.R., Bowden R.A., Buckner C.D., Crawford S.W., Deeg H.J., Hansen J.A., McDonald G.B., Sanders J.E., Storb R. (1996) A controlled trial of long-term administration of intravenous immunoglobulin to prevent late infection and chronic graft-vs.-host disease after marrow transplantation: clinical outcome and effect on subsequent immune recovery. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, vol. 2, no 1, pp. 44–53.
62. Tatochenko V.K., Ozereckovskiy N.A. (2020) *Immunoprofilaktika-2020*. Spravochnik [Immunoprophylaxis-2020. Directory]. 14th edition. Moskva: Pediatr, 384 p. (in Russian)
63. Teleshov S.B., Zhulya V.P., Radygina T.V., Kotin V.V., Budkevich L.I., Prodeus A.P. (2002) Obosnovaniye primeneniya vnutrivennyh immunoglobulinov u detey s tyazhelyoy termicheskoy travmoy [Substantiation of the use of intravenous immunoglobulins in children with severe thermal injury]. *Kombustologiya*, no 12–13.
64. Turecek P.L. (2011) Minimizing Procoagulant Impurities in IGIV Products Baxter's Approach. Risk Mitigation Strategies to Address Procoagulant Activity in Immune Globulin Products (Gaithersburg, Maryland, May 17–18, 2011)
65. Ueda M., Berger M., Gale R.P., Lazarus H.M. (2018) Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Reviews.*, vol. 32, no 2, pp. 106–15
66. (2019) Updated Commissioning Criteria for the use of therapeutic immunoglobulin (Ig) in immunology, haematology, neurology and infectious diseases in England. Immunoglobulin Commissioning Guidelines V1.3 Feb 2019.
67. (2018) WHO Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). European Medicines Agency, 14 p.
68. Winston D.J., Antin J.H., Wolff S.N., Bierer B.E., Small T., Miller K.B., Linker C., Kaizer H., Lazarus H.M., Petersen F.B., Cowan M.J., Ho W.G., Wingard J.R., Schiller G.J., Territo M.C., Jiao J., Petrarca M.A., Tonetta S.A. (2001) A multicenter, randomized, double-blind comparison of different doses of intravenous immunoglobulin for prevention of graft-versus-host disease and infection after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, vol. 28, no 2, pp. 187–96.
69. Wood Ph. (2012) Human normal immunoglobulin in the treatment of primary immunodeficiency diseases. *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 8, pp. 157–67.
70. Wurster U., Haas J. (1994) Passage of intravenous immunoglobulin and interaction with the CNS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 57 (Suppl.), pp. 21–5.

Подана/Submitted: 01.06.2021

Принята/Accepted: 07.06.2021

Контакты/Contacts: gemtrans@recipe.by