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

¹ Институт гематологии и трансфузиологии Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

² Киевская городская клиническая больница № 9, Киев, Украина

³ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук 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 after Academician E.M. Lukyanova of the 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 2*

Use of Intravenous Immunoglobulins
in Treatment of Blood System Diseases
(Review of Literature and Our own Research). Part 2

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.

* Часть 1 опубликована в №2, том 7, 2021.

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 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 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; the data on possible adverse reactions in the use of IVIG and the principles of their prevention are given.

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

ИГВВ широко используются для лечения заболеваний системы крови [10, 15, 16, 22, 23, 32, 37, 39, 49, 53, 54]. Так, впервые внутривенные иммуноглобулины были успешно применены для лечения аутоиммунного заболевания – ИТП [28]. ИГВВ-терапия при ИТП показана при угрожающих жизни кровотечениях, в случаях экстренных оперативных вмешательств, а также перед проведением спленэктомии. Механизм действия ИГВВ при данной патологии заключается в блокаде антитромбоцитарных ауто-АТ. ИГВВ также применяются при лечении неоплазий кроветворной и лимфоидной тканей [10, 11, 15, 16, 22, 23, 32, 37, 39, 45, 49, 50, 53, 54, 61, 65]. Известно, что цитостатическая ХТ основного заболевания сопровождается угнетением иммунологической реактивности организма пациента. Поэтому назначение ИГВВ при острой лейкемии проводится как с целью профилактики инфекционных осложнений, так и для удаления инфекционно-токсических комплексов при их возникновении. Показано также включение ИГВВ в протоколы лечения хронической лимфоидной лейкемии (ХЛЛ), множественной миеломы (ММ), лимфомы Ходжкина и других лимфопролиферативных неоплазий при угрозе или возникновении ИВО бактериальной или вирусно-бактериальной природы, что обусловлено снижением синтеза IgG при данных патологических состояниях. Общим преимуществом использования именно внутривенных иммуноглобулинов у пациентов с неоплазиями кроветворной и лимфоидной тканей является возможность быстрого и эффективного достижения высоких сывороточных концентраций АТ, что способствует прекращению и регрессу инфекционного процесса и повышению выживаемости таких пациентов. ИГВВ хорошо себя зарекомендовали при неэффективности симптоматической антибактериальной терапии у пациентов с апластической анемией (АА), миелодиспластическим синдромом, а также при агранулоцитозе и нейтропении [32, 53]. В научной литературе приводятся данные об успешном применении ИГВВ при лечении ингибиторных форм гемофилии А и В, коагулопатии вследствие наличия ингибитора к фактору XIII, а также

при аутоиммунной гемолитической анемии (ГА) [32]. В настоящее время ИГВВ также широко применяются в комбустиологии [63]. Это объясняется тем, что ожоговая болезнь сопровождается тяжелой иммуносупрессией, которая приводит к возникновению гнойно-септических осложнений, а в тяжелых случаях – сепсису. Анализ мирового опыта применения ИГВВ при сепсисе и септическом шоке показал преимущества использования обогащенных поливалентных препаратов внутривенных иммуноглобулинов, содержащих в своем составе IgM, IgG и IgA (например, Пентаглобин, Biotest Pharma, Германия) [40, 41, 52, 53].

Известно, что адекватные дозы клинического применения ИГВВ зависят от тяжести гипогаммаглобулинемии. Подавляющее большинство производителей иммуноглобулинов (согласно инструкциям по использованию препаратов ИГВВ) считают оптимальным повышение уровня сывороточного IgG после начала заместительной иммунотерапии до 5 г/л, но не менее 3–4 г/л (в норме содержание IgG в сыворотке крови здорового человека колеблется от 8 до 16 г/л). Существуют различные схемы применения ИГВВ при заболеваниях системы крови. Это обусловлено как биохимическим составом препаратов ИГВВ (разное содержание основных классов и подклассов Ig, pH препарата, его осмоляльность, степень очистки и т. д.) и степенью его безопасности, так и тяжестью основного заболевания и наличием сопутствующей патологии у пациента [50, 52]. Поэтому при назначении заместительной ИГВВ-терапии необходимо учитывать не только качественные характеристики ИГВВ, но и факторы риска со стороны пациентов. Опираясь на мировой опыт применения ИГВВ, были определены основные качественные характеристики ИГВВ, влияющие на переносимость препарата, и факторы риска со стороны пациента, которые необходимо учитывать при выборе ИГВВ (табл. 2). Например, считается, что при применении больших доз ИГВВ снижение нагрузки объемом (в частности, при применении 10%-ных растворов ИГВВ вместо 5%-ных) является важным критерием безопасности препарата как для новорожденных, так и пожилых людей, а также пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями функции почек, тромбоэмболическими эпизодами в анамнезе и др.

Основными критериями назначения заместительной терапии препаратами ИГВВ у гематологических пациентов при приобретенном (вторичном) иммунодефиците, по данным научной литературы [2, 12, 13, 18, 19, 24, 25, 67], являются следующие:

- снижение содержания IgG в крови пациента;
- наличие тяжелых или рецидивирующих бактериальных инфекций;
- неэффективное лечение антибиотиками;
- доказанная недостаточность специфических АТ.

Определение содержания основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов является обязательным лабораторным критерием отбора для дальнейшего назначения заместительной ИГВВ-терапии. Считается, что уровень содержания IgG ниже 6,0 г/л служит показателем гипогаммаглобулинемии, однако применение препаратов ИГВВ по рекомендациям ВОЗ [67] необходимо начинать при концентрации IgG <4,0 г/л. Согласно некоторым национальным руководствам по применению ИГВВ [2, 13, 18, 19, 25], у гематологических пациентов возможно назначение заместительной ИГВВ-терапии

Таблица 2
Выбор ИГВВ в зависимости от факторов риска [36]

Table 2
IVIГ selection depending on risk factors [36]

Факторы риска со стороны пациента / Patient risk factors	Факторы риска со стороны ИГВВ / IVIG risk factors					
	Нагрузка объемом / volume load	Сод-ние сахара / sugar content	Сод-ние натрия / sodium content	Осмоля-льность / osmolality	pH	Сод-ние IgA / IgA content
Сердечная недостаточность / Heart failure	+	–	+	+	–	–
Нарушение функции почек / Impaired renal function	+	+	+	+	–	–
Дефицит IgA при наличии анти-IgA AT / IgA deficiency in the presence of anti-IgA antibodies	–	–	–	–	–	+
Тромбоэмболические осложнения / Thromboembolic complications	+	–	+	+	–	–
Сахарный диабет и повышенная толерантность к глюкозе / Diabetes mellitus and increased glucose tolerance	–	+		–	–	–
Ожирение / Obesity	–	–	–	+	–	–
Пожилкой возраст / Elderly age	+	+	+	+	–	–
Обездвиженность пациента / Immobility of patient	–	–	–	+	–	–
Беременные / новорожденные / дети / Pregnant / Newborns / Children	+	–	+	+	+	–

при уменьшении уровня IgG ниже 5,0 г/л или 6,0 г/л. На сегодняшний день проведенными исследованиями доказано [33, 39, 51, 56, 65], что случаи ИВО могут возникать не обязательно у всех пациентов с ХЛЛ, но такие инфекции чаще случаются, когда уровень IgG падает ниже 6,0 г/л. Поэтому, по нашему мнению, пациенты с ХЛЛ нуждаются в заместительной терапии препаратами ИГВВ при уровне IgG в сыворотке крови ниже 6,0 г/л для профилактики возникновения ИВО при проведении ХТ вследствие иммуносупрессивного действия цитостатиков и не всегда эффективного применения сопроводительной терапии. По данным научной литературы [24, 34, 69], нормальный уровень IgG в крови пациента не является показателем сохранности функциональной активности АТ, что может приводить к возникновению ИВО. Поэтому, согласно рекомендациям ВОЗ и национальных руководств по применению ИГВВ [2, 18, 19, 67], вторым критерием для назначения заместительной ИГВВ-терапии является возникновение у пациента тяжелого ИВО хотя бы один раз в год или двух менее тяжелых инфекционных случаев за полгода (даже при нормальной концентрации IgG). По нашему мнению, критерием для назначения препаратов ИГВВ у пациентов является не только ИВО, вызванное бактериальной инфекцией, но и возбудителем вирусной этиологии. Это обусловлено многофункциональностью препаратов ИГВВ, которые содержат широкий спектр нормальных, поликлональных, полиспецифичных АТ,

в том числе и противовирусных [4, 24, 36, 42, 43, 52]. Третьим критерием назначения препаратов ИГВВ пациентам с заболеваниями системы крови может служить неэффективная антибиотикотерапия при возникновении бактериальных ИВО на фоне глубокой иммуносупрессии. Этот критерий применения ИГВВ является универсальным при назначении заместительной терапии данной группой препаратов не только в гематологии. Поэтому считаем необходимым обязательное использование препаратов неспецифических (полифункциональных) ИГВВ при неэффективности применения антибиотиков для профилактики и лечения ИВО у гематологических пациентов. Согласно рекомендациям ВОЗ, четвертым критерием назначения ИГВВ является доказанная недостаточность специфических АТ [67]. Так, за рубежом для профилактики и лечения цитомегаловирусной инфекции или при угрозе инфицирования вирусом гепатита В для повышения уровня специфических АТ пациентам назначают специфические (гипериммунные) ИГВВ, например, Неоцитотект (5%-ный раствор), Цитотект (10%-ный раствор), Неогепатект (5%-ный раствор), Гепатект (10%-ный раствор), производителем которых является «Biotest Pharma, GmbH», Германия. К сожалению, из-за большой стоимости данных специфических ИГВВ не получило широкого распространения использование этой группы препаратов в отечественной гематологической практике, в частности при недостаточности у пациентов с ХЛЛ специфических цитомегаловирусных АТ или для профилактики инфицирования пациента вирусом гепатита В при повторных гемотрансфузиях и др.

Что касается дозы ИГВВ, то она зависит от нозологической формы заболевания, тяжести гипогаммаглобулинемии, наличия ИВО и других факторов, рассчитывается на массу тела пациента. Частота повторного применения ИГВВ подбирается клиницистом индивидуально для каждого пациента в зависимости от полученного эффекта и скорости снижения уровня Ig в крови пациента. Несмотря на то что при различных патологических состояниях дозы и кратность введения ИГВВ отличаются, в целом для заместительной терапии чаще применяют препарат в дозе 0,2–0,4 г/кг массы тела 1 раз в 1–4 недели, а высокодозовый режим (1,0–2,0 г/кг массы тела с кратностью введения 1–2 раза) используют для достижения противовоспалительного и иммуносупрессивного эффекта. В табл. 3 приведены обобщенные схемы применения ИГВВ при заболеваниях системы крови, рекомендованные научной литературой [32, 52, 53, 65] и ведущими мировыми производителями данных препаратов.

Следует заметить, что результаты проведения заместительной ИГВВ-терапии напрямую зависят от введенной дозы и соблюдения регулярности применения препарата, поэтому назначение адекватных доз ИГВВ через определенные промежутки времени имеет большое значение [15, 22, 54, 65]. Так, за рубежом проведены многочисленные рандомизированные исследования эффективности ИГВВ при ХЛЛ, ММ, после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТКМ и ТСК) по различным схемам (табл. 4). Авторами исследований отмечена высокая эффективность препаратов ИГВВ при данных нозологиях: выявлено снижение частоты госпитализаций пациентов, количества эпизодов лихорадки и тяжелых случаев ИВО, увеличение

Таблица 3

Схемы клинического применения ИГВВ при заболеваниях системы крови

Table 3
Schemes of the IVIG clinical use in the blood system diseases

Показания / indications for use	Доза ИГВВ / IVIG dose	Режим применения / Application mode
Заместительная терапия при вторичных иммунодефицитах (ХЛЛ, ММ) / Replacement therapy in secondary immunodeficiencies (chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma)	0,2–0,4 г/кг / 0,2–0,4 g/kg	Каждые 3–4 недели / every 3–4 weeks
Цитопения различного генеза (острая и хроническая лейкоз, АА, состояние после ХТ) / The various genesis cytopenia (acute and chronic leukemia, aplastic anemia, condition after chemotherapy)	0,2–0,4 г/кг / 0,2–0,4 g/kg	4–5 суток / 4–5 days
	1,0 г/кг/сут / 1,0 g/kg/day	2 суток / 2 days
ИТП / Idiopathic thrombocytopenic purpura	0,2–0,4 г/кг / 0,2–0,4 g/kg	2–5 суток (при необходимости – повторные введения через 1–4 недели) / 2–5 days (if necessary – repeated introduction after 1–4 weeks)
	0,8–1,0 г/кг/сут / 0,8–1,0 g/kg/day	В 1-й день (при необходимости – на 3-й день) / on the 1st day (if necessary, on the 3rd day)
Подготовка к проведению ТКМ (режим кондиционирования при ТСК) / Preparation for bone marrow transplantation (BMT) (conditioning mode in stem cells transplantation (SCT))	0,5 г/кг/неделю / 0,5 g/kg/week	За 7 дней до проведения ТКМ/ТСК (однократно) / 7 days before BMT/ SCT (once)
Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) / Prevention of graft-vs.- host- disease (GvHD)	0,5 г/кг/неделю / 0,5 g/kg/week	До 3 мес. после ТКМ/ТСК – 1 раз в неделю, последующие 9 месяцев – 1 раз в месяц / up to 3 months after BMT/SCT – once a week, the next 9 months – once a month
Тяжелые формы бактериально-токсических и вирусных инфекций (в т. ч. и осложнения хирургических операций) / Severe forms of bacterial-toxic and viral infections (including complications of surgical operations)	0,4 г/кг/сут / 0,4 g/kg/day	1–4 суток / 1–4 days

периода между возникновением инфекционных осложнений и др. [11, 17, 45, 55, 61, 65, 68].

Проведенными нами исследованиями по применению препаратов Биовен моно® (5%-ный раствор ИГВВ, ООО «Фармацевтический завод «Биофарма», Украина) в дозе 0,2 г/л однократно и Биовен® (10%-ный раствор препарата, ООО «Фармацевтический завод «Биофарма», Украина) в дозе 0,2–0,4 г/кг в течение 2–3 суток 40 пациентам с В-ХЛЛ/лимфомой из малых лимфоцитов (В-ХЛЛ/ЛМЛ), проходивших обследование и лечение в отделении интенсивной химиотерапии ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины» (заведующий отделением – профессор С.А. Сивкович) на базе гематологического отделения № 1 КНП «Киевская городская клиническая больница № 9» было показано, что уровень IgG в сыворотке крови пациентов

Таблица 4

Клинические испытания ИГВВ на пациентах с ХЛЛ, ММ, а также после проведения аллогенной ТКМ и ТСК (по данным [65] и собственные дополнения)

Table 4

Clinical IVIG trials in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), multiple myeloma (MM), after allogeneic bone marrow (BMT) and stem cell transplantation (SCT) (according to [65] and our own additions)

Исследования, годы / Study, years	Число наблюдений / N	Дизайн исследования / Design	Доза ИГВВ / IVIG dose	Результаты / Results
1	2	3	4	5
Клинические испытания ИГВВ на пациентах с ХЛЛ / Clinical IVIG trials in CLL patients				
Cooperative Group, 1988	81	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо против ИГВВ / double-blind, randomized placebo vs IVIG	0,4 г/кг каждые 3 недели в течение 1 года / 0,4 g/kg every 3 weeks for 1 year	Уменьшение числа ИВО; отсутствие разницы в смертности в течение года от всех причин / fewer bacterial infections; no difference in 1-year all-cause mortality
Griffiths H. et al., 1989	8	Двойное слепое, рандомизированное / double-blind, randomized	0,4 г/кг каждые 3 недели в течение 1 года / 0,4 g/kg every 3 weeks for 1 year	Уменьшение числа ИВО / fewer bacterial infections
Chapel H. et al., 1991	81	Рандомизированное, плацебо (физ. раствор) против ИГВВ / randomized, saline (NaCl) vs IVIG	0,4 г/кг каждые 3 недели в течение 1 года / 0,4 g/kg every weeks for 1 year	Уменьшение числа ИВО / fewer bacterial infections
Sklenar I. et al., 1993	31	Двойное слепое, рандомизированное, три дозы ИГВВ / double-blind, randomized, three arm IVIG	0,1, 0,4 или 0,8 г/кг каждые 3 недели 6 раз / 0,1, 0,4 or 0,8 g/kg every 21 days	Оптимальная доза – 0,4 г/кг каждые 3 недели до 12 недель, поддерживающая доза – 0,4 г/кг каждые 5 недель / optimal dose – 0,4 g/kg every 21 days for 12 weeks, supporting dose – 0,4 g/kg every 5 weeks
Chapel H. et al., 1994	34	Двойное слепое, рандомизированное, две дозы ИГВВ / double-blind, randomized two arm IVIG	0,25 или 0,5 г/кг каждые 4 недели / 0,25 or 0,5 g/kg every 28 days	Подобные показатели по количеству ИВО, но лучше показатели по сравнению с предыдущими исследованиями (1991 г.) / similar infection rates, but improved vs historic controls (1991)
Jurlander J. et al., 1994	15	Открытое клиническое исследование ИГВВ / open-label IVIG	10 г каждые 3 недели / 10 g every 21 days	Уменьшение числа госпитализаций, но без изменения в кол-ве ИВО / fewer hospitalizations, but no difference in the number of severe infections
Boughton B.J. et al., 1995	42	Рандомизированное, плацебо (альбумин человека) против ИГВВ / randomized placebo (albumin) vs. IVIG	18–24 г каждые 3 недели в течение 1 года / 18–24 g every 3 weeks for 1 year	Уменьшение числа ИВО / fewer bacterial infections

Продолжение таблицы 4

Исследования, годы / Study, years	Число наблюдений / N	Дизайн исследования / Design	Доза ИГВВ / IVIG dose	Результаты / Results
1	2	3	4	5
Клинические испытания ИГВВ на пациентах с ХЛЛ / Clinical IVIG trials in CLL patients				
Molica S. et al., 1996	42	Рандомизированное, ИГВВ против отсутствия введения ИГВВ / randomized IVIG vs. no treatment	0,3 г/кг ежемесячно в течение 6 месяцев / 0,3 g/kg every month for 6 months	Протективный эффект ИГВВ, однако низкодозовое применение ИГВВ экономично не эффективно / more infection-free subjects in 6 and 12 months
Клинические испытания ИГВВ на пациентах с ММ / Clinical IVIG trials in MM patients				
Sklenar et al., 1993	31	Двойное слепое, рандомизированное, три дозы ИГВВ / double-blind, randomized, three arm IVIG	0,1, 0,4 или 0,8 г/кг каждые 3 недели / 0,1, 0,4 or 0,8 g/kg every 21 days	Оптимальная доза – 0,4 г/кг / Optimal dose – 0,4 g/kg
Chapel et al., 1994	82	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо (0,4% р-р альбумина) против ИГВВ / double-blind, randomized, placebo (albumin) vs. IVIG	0,4 г/кг ИГВВ против эквивалентного объема плацебо, ежемесячно в течение года / 0,4 g/kg IVIG every month vs. placebo for 1 year	Уменьшение количества серьезных и повторных случаев ИВО в группе пациентов, получающих ИГВВ / fewer serious and repeated infections in IVIG group
Musto et al., 1995	25	Рандомизированное, ИГВВ против отсутствия терапии ИГВВ / randomized, IVIG vs. no therapy	0,3 г/кг ИГВВ ежемесячно против отсутствия терапии ИГВВ в течение 6 мес. / 0,3 g/kg every month vs. no therapy for 6 months	Уменьшение числа серьезных ИВО на фоне введения ИГВВ / fewer serious infections during IVIG
Клинические испытания ИГВВ после проведения аллогенной ТКМ и ТСК / Clinical IVIG trials after allogeneic BMT and SCT				
Sullivan et al., 1996	250	Рандомизированное, контролируемое, ИГВВ против отсутствия введения ИГВВ / randomized, controlled, IVIG vs. no treatment	0,5 г/кг ежемесячно против контроля – с 90 по 360 день после ТГСК / 0,5 g/kg per month vs. control from 90 to 360 days after hematopoietic cell transplantation (HCT)	Отсутствие разницы по частоте хронической РТПХ, выживаемости; снижение числа ИВО в группе пациентов, получающих ИГВВ; однако при отсутствии гипогаммаглобулинемии ежемесячное введение ИГВВ не снижает поздних осложнений и может ухудшить долгосрочное гуморальное восстановление иммунитета после ТКМ / no difference in chronic GvHD, survival; fewer infections in IVIG group; however, in the absence of hypogammaglobulinemia, monthly administration of IVIG does not reduce late complications and may impair long-term humoral immune recovery after BMT.

Окончание таблицы 4

Исследования, годы / Study, years	Число наблюдений / N	Дизайн исследования / Design	Доза ИГВВ / IVIG dose	Результаты / Results
1	2	3	4	5
Клинические испытания ИГВВ после проведения аллогенной ТКМ и ТСК / Clinical IVIG trials after allogeneic BMT and SCT				
Winston et al., 2001	618	Рандомизированное, контролируемое, три дозы ИГВВ / randomized, controlled, three arm IVIG	0,1, 0,25 и 0,5 г/кг – в течение 2 дней перед ТКМ, после – еженедельно в течение 90 дней, затем ежемесячно до 1 года / 0,1, 0,25 and 0,5 g/kg from 2 days before BMT, after – weekly for 90 days, then monthly to 1 year	Отсутствие разницы по хронической РТПХ, ИВО, рецидивам или выживаемости при разных дозах ИГВВ / no difference in chronic GvHD, infection, relapse, or survival in different doses of IVIG
Cordonnier et al., 2003	200	Рандомизированное, контролируемое, ИГВВ против плацебо, три дозы ИГВВ / randomized, controlled, IVIG vs. placebo, three arm IVIG	0,05, 0,25 и 0,5 г/кг против плацебо за 1 неделю до ТГСК и 100 дней после еженедельно / 0,05, 0,25 and 0,5 g/kg vs. placebo from 1 week before to 100 days after SCT weekly	ИГВВ не имел преимуществ перед плацебо: отсутствие разницы по количеству ИВО, РТПХ или смертности / IVIG had no benefit over placebo: no difference in infections, GvHD, or mortality

после однократного введения 5%-ного раствора ИГВВ в дозе 0,2 г/л увеличивался незначительно и удерживался до 7–8 суток, через 21–30 суток наблюдалось значительное снижение уровня IgG. В то же время введение препарата ИГВВ в большей концентрации в течение 2–3 суток повышало уровень основных классов иммуноглобулинов в пределах физиологической нормы, при этом их содержание сохранялось до 3 недель. Это свидетельствует о том, что разовое введение 5%-ного раствора препарата ИГВВ в дозе 0,2 г/кг массы тела не дает устойчивого лечебного эффекта и требует длительного лечения ИГВВ большими дозами.

На основе проведенных клинических исследований нами был разработан алгоритм назначения препаратов ИГВВ пациентам с В-ХЛЛ/ЛМЛ (см. рисунок). В соответствии с данным алгоритмом, пациенты с В-ХЛЛ/ЛМЛ, у которых уровень IgG в сыворотке крови был выше 6,0 г/л, но в анамнезе отмечалось наличие ИВО хотя бы один раз в год или двух менее тяжелых инфекционных случаев за полгода, требуют обязательного профилактического применения данной группы препаратов. Выбор схемы применения заместительной ИГВВ-терапии и подбор препарата внутривенного иммуноглобулина пациентам с В-ХЛЛ/ЛМЛ проводили индивидуально в зависимости от содержания основных классов Ig и отягчающего анамнеза (например, наличие сопутствующей патологии, частота и тяжесть ИВО и т. д.). При этом применение ИГВВ достоверно повышало уровни IgG, IgM, IgA в сыворотке

крови пациентов с В-ХЛЛ/ЛМЛ до физиологических значений ($p < 0,01$). Также клинически отмечали удлинение ремиссии у пациентов без возникновения ИВО или снижение их частоты и тяжести. Это свидетельствует об эффективности применения заместительной ИГВВ-терапии у данной категории пациентов по предложенному алгоритму.

При проведении заместительной ИГВВ-терапии у пациентов с заболеваниями системы крови, кроме возможных рисков, необходимо также учитывать и такую проблему, как целесообразность использования внутривенных иммуноглобулинов из-за их высокой стоимости и возможных осложнений после иммунотерапии. Для решения вопроса о целесообразности применения ИГВВ клиницистам следует учитывать клинические симптомы и результаты лабораторных исследований пациента.

Среди клинических симптомов важнейшими являются: наличие ИВО или часто возникающие рецидивы вирусных, бактериальных и микотических инфекций, нарушение местных репаративных процессов (длительно не заживающие эрозии и раны), наличие гипер-/гипотермии, интоксикация. Из лабораторных показателей особое внимание следует обращать на такие показатели, как [50, 52]:

- наличие нейтропении (количество нейтрофилов $< 2,0 \times 10^9/\text{л}$) – при этом возникает риск развития оппортунистических инфекций у пациента; снижение числа нейтрофилов $< 0,5 - 1,0 \times 10^9/\text{л}$ (что соответствует III–IV степени тяжести нейтропении по классификации ВОЗ) приводит к большому риску возникновения ИВО;
- наличие относительной ($< 19\%$) и абсолютной ($< 1,2 \times 10^9/\text{л}$) лимфопении;
- лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) более 2 ед. (нормальное значение – 0,3–1,5 ед.); при начальной интоксикации ЛИИ увеличивается до 5–8 ед., при умеренной – до 10–15 ед., при выраженной – до 18–25 ед., значение ЛИИ > 25 ед. характерно для крайне выраженной интоксикации (например, при сепсисе);
- наличие гипо-/агаммаглобулинемии (референтные значения содержания Ig: IgG – 7,0–16,0 г/л, IgM – 0,4–2,6 г/л, IgA – 0,7–4,0 г/л);
- снижение иммунодифференциального индекса (соотношение $\text{CD3+CD4+} / \text{CD3+CD8+}$) меньше 1,5 (норма 1,5–2).

Побочные эффекты и осложнения при применении ИГВВ, их профилактика

Применение ИГВВ в комплексной терапии пациентов с заболеваниями системы крови является современным и эффективным способом профилактики и лечения иммунодефицитных состояний, возникающих на фоне проведения ХТ. Но несмотря на высокую эффективность, ИГВВ могут вызывать побочные эффекты, которые, по разным данным, встречаются в 1–15% случаев применения этих препаратов. В основном они проявляются в виде малых системных реакций, возникающих в первые трое суток после введения ИГВВ и сопровождаются головной болью, лихорадкой, слабостью, миалгией, вазомоторными нарушениями и т. п. Однако иногда наблюдаются тяжелые побочные эффекты, которые могут появиться как во время инфузии

ИГВВ и в первые часы после его введения, так и через несколько дней или недель после проведения ИГВВ-терапии [31, 35, 48, 58, 69].

Одними из таких тяжелых осложнений клинического применения ИГВВ являются анафилактические реакции, которые в основном возникают непосредственно во время или сразу после введения препарата. При этом у пациента может возникать синдром, подобный реакциям гиперчувствительности I типа, протекающий с крапивницей, ангионевротическим отеком, бронхоспазмом и даже сердечно-сосудистым коллапсом. Этиология таких реакций чаще всего обусловлена одним или несколькими факторами [35, 48, 58]:

- наличием в препаратах ИГВВ фрагментов и комплексов молекул Ig, а также низкомолекулярных полипептидов, которые при введении в кровяное русло пациента активируют систему комплемента;
- присутствием вазоактивных веществ в препарате (например, калликрейна), приводящих к вазомоторным и кардиоваскулярным нарушениям;
- наличием стабилизатора в препарате (при повышенной чувствительности пациента к злаковым – возможны реакции на препарат ИГВВ, стабилизированный мальтозой; при непереносимости фруктозы возникает угроза возникновения аллергических реакций на препарат, содержащий сорбитол);
- врожденным или приобретенным дефицитом IgA у пациента, которому вводится препарат, содержащий данный класс Ig. При попадании в кровяное русло аллогенные IgA способны вызывать у таких пациентов формирование анти-IgA АТ и запускать механизм анафилактической реакции;
- несоблюдением температурного режима применения ИГВВ (препарат должен быть прогрет до комнатной температуры – для взрослых, детям – до температуры тела).

Учитывая вышесказанное, все это требует от клиницистов очень тщательного подхода к выбору препаратов внутривенных иммуноглобулинов для пациентов с заболеваниями системы крови, обязательного определения их иммунного статуса перед началом ИГВВ-терапии, а также соблюдения основных принципов применения данной группы биопрепаратов, о чем будет сказано далее.

В зарубежной научной литературе встречаются сообщения о случаях гемолиза эритроцитов и возникновения острой ГА на фоне применения ИГВВ [7, 21, 44]. Это объясняется тем, что в коммерческих продуктах внутривенных иммуноглобулинов содержатся аллогенные антиэритроцитарные АТ против АГ системы АВ0 и резус. Данные АТ присутствуют в сырье – донорской плазме, из которой изготавливаются ИГВВ, и в процессе производства полностью не удаляются, поэтому их титр, согласно европейской и национальным фармакопеям, должен обязательно контролироваться в готовом препарате фирмами-производителями. Для предупреждения таких осложнений необходимо обязательно проводить контроль гемолиза эритроцитов у пациентов групповой принадлежности А(II), В(III), АВ(IV) и резус-положительных пациентов на фоне иммунотерапии, особенно при: использовании ИГВВ в высоких дозах (1,0–2,0 г/кг), в течение длительного времени и наличии предельных значений показателей титра антиэритроцитарных АТ в применяемом

коммерческом препарате иммуноглобулина (титр обязательно указывается производителем в сертификате на серию препарата). По данным J. Carbone [9], рекомендуется проводить мониторинг пациентов с высоким риском возникновения гемолиза в первые три дня после применения ИГВВ.

Иногда ИГВВ-терапия осложняется поражением центральной нервной системы, проявляется тяжелой головной болью, возникновением асептического менингита и инсультов [35]. Чаще всего они наблюдаются у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания сосудов головного мозга, гипертоническую болезнь и др. Механизм возникновения таких осложнений пока до конца не выяснен. Считается, что при длительном и высокодозовом ($\geq 1,0$ г/кг) применении препарата молекулы аллогенного иммуноглобулина способны проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать асептическое воспаление, признаки которого проявляются в течение 3–5 дней после введения ИГВВ. Асептический менингит не имеет ничего общего с инфекционным и требует лишь только симптоматической терапии [70].

У некоторых пациентов лечение внутривенными иммуноглобулинами может приводить к возникновению азотемии и/или острой почечной недостаточности из-за поражения эпителия канальцев карбогидратами (содержатся в биопрепаратах в качестве стабилизаторов) или продуктами деструкции эритроцитов (в случае применения гипоосмоляльных растворов иммуноглобулина) [26]. Чаще всего такие реакции наблюдаются при использовании 10%-ных растворов ИГВВ, увеличении скорости их введения ($>0,08$ мл/кг/мин), а также при применении препаратов, осмоляльность растворов которых значительно отличается от физиологических значений (диапазон физиологической осмоляльности – от 280 до 300 мосмоль/кг), или ИГВВ, стабилизированных сахаросодержащими веществами (глюкозой, мальтозой, сорбитолом) [23, 37, 53]. Поэтому клиницистам надо обращать внимание на тщательный подбор ИГВВ пациентам, имеющим в анамнезе заболевания почек или нарушение их функции. В таких случаях следует использовать нормоосмоляльные растворы препаратов, содержащие в качестве стабилизатора аминокислоту глицин [23].

Также в научной литературе есть сообщения о тромботических осложнениях (ТО) на фоне применения ИГВВ в виде тромбоза глубоких вен, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, тромбоэмболии легочных артерий и др. [1, 7, 9, 20, 29]. Механизм возникновения этих процессов сложный и не до конца изучен. Считается, что введение высоких доз концентрированных растворов (преимущественно 10%-ных) иммуноглобулина, нарушение скорости введения, с одной стороны, вызывает повышение вязкости крови и спазм сосудов, с другой – запускает сложный процесс активации прокоагулянтов через систему комплемента. Кроме того, в литературе имеются сообщения, что из-за недостаточной очистки в процессе производства некоторые коммерческие препараты ИГВВ содержали остатки факторов свертывания крови, которые также вызывали ТО [27, 64]. Чаще всего такие побочные реакции вследствие иммунотерапии наблюдали у пациентов, имеющих факторы риска: повышенную вязкость крови, гиперкоагуляционные состояния, атеросклероз сосудов, ТО в анамнезе и др.

В связи с этим для предупреждения таких негативных проявлений ИГВВ-терапии, как ТО, клиницистам необходимо более тщательно подходить к сбору анамнестических данных, а также обязательно осуществлять предварительный мониторинг показателей системы гемостаза у пациентов с отягощенным анамнезом. Так, проведенными нами исследованиями влияния отечественного препарата Биовен моно® (5%-ный раствор ИГВВ, ООО «Фармацевтический завод «Биофарма», Украина) в дозе 0,2 г/кг однократно у пациентов с лимфопролиферативными неоплазиями не выявлено достоверной разницы ($p > 0,05$) между показателями системы гемостаза до и после проведения заместительной терапии. Это свидетельствует об отсутствии влияния отечественного ИГВВ в данной дозе на гемокоагуляционный потенциал крови исследованной группы пациентов.

Для предотвращения вышеуказанных негативных последствий при применении ИГВВ необходимо обязательное соблюдение некоторых основных принципов [6, 23, 53]:

- препараты ИГВВ необходимо выбирать с точки зрения фармакологического профиля и безопасности, доказанной в ходе многолетнего клинического применения;
- заместительную или иммуномодулирующую ИГВВ-терапию назначают строго по показаниям, и если она необходима, то начинать ее надо как можно раньше;
- введение ИГВВ всегда должно быть обязательно зафиксировано в истории болезни пациента (показания, обоснования дозы, протокол введения препарата);
- режим дозирования ИГВВ для пациента подбирают индивидуально, в зависимости от показаний, тяжести заболевания, состояния иммунной системы, индивидуальной переносимости препарата – пациентам, у которых отсутствуют или снижено количество IgA в сыворотке крови, введение ИГВВ проводят только по особым показаниям с использованием препаратов с минимальным содержанием данного класса Ig;
- ИГВВ-терапию осуществляют только в условиях стационара при соблюдении правил асептики и антисептики;
- перед применением раствор ИГВВ должен быть прогрет до комнатной температуры (при использовании у взрослых) или температуры тела ребенка;
- нельзя применять мутные и растворы препарата, содержащие осадок (некоторые растворы ИГВВ имеют опалесцирующее окрашивание, что не является признаком их некачественности) – введение раствора ИГВВ осуществляют через отдельную инфузионную систему, внутривенно капельно;
- необходимо строго придерживаться рекомендованной скорости введения, так как при ее нарушении могут возникнуть тяжелые побочные эффекты. По данным научной литературы [52, 53], скорость введения ИГВВ у детей колеблется от 0,08 до 0,5 мл/мин (в зависимости от массы тела). Для взрослых начальная скорость введения составляет 0,5–0,75 мл/мин (10–15 капель/мин) – в течение первых 15 мин., затем 1,0 мл/мин (20 капель/мин) – в последующие 15 мин. При отсутствии каких-либо нежелательных побочных реакций объем оставшегося препарата может быть введен со скоростью

1,2–1,5 мл/мин (25–30 капель/мин). Для предупреждения гемодинамических нарушений скорость введения растворов препарата с высокой осмоляльностью должна быть снижена по сравнению с общерекомендованной.

Учитывая, что ИГВВ являются биопрепаратами (изготавливаются исключительно из плазмы крови доноров), поэтому для предупреждения нежелательных эффектов и осложнений при их применении следует с осторожностью подходить к назначению лицам из групп риска. К факторам риска относятся:

- преклонный возраст пациента (старше 65 лет);
- наследственная и/или приобретенная тромбофилия, повышенная вязкость крови;
- наличие в анамнезе тромбозов, заболеваний сосудов, артериальной гипертензии, сахарного диабета, нарушений функции почек – тяжелая гиповолемия, снижение объема циркулирующей крови;
- длительная адинамия пациента;
- повышенная масса тела и др.

Основными противопоказаниями для применения ИГВВ являются:

- наличие в анамнезе пациента тяжелых системных реакций, анафилактического шока на введение компонентов и препаратов крови – повышенная чувствительность к компонентам препарата ИГВВ;
- отсутствие или резкое снижение концентрации IgA в сыворотке крови пациента с врожденным дефицитом IgA.

Все пациенты, которым была проведена ИГВВ-терапия, должны находиться под пристальным наблюдением клиницистов. Обязательно проводится контроль артериального давления, температуры тела, гемограммы, коагулограммы, биохимических показателей (уровня аланин- и аспаратаминотрансферазы, креатинина, содержания общего билирубина и его фракций, показатели протеинограммы и т. д.). Для оценки эффективности проведения заместительной терапии обязательно контролируется уровень основных классов Ig (IgG, IgM, IgA) в динамике. Кроме того, учитывая реалии сегодняшних дней, надо помнить, что пациентам, получившим заместительную ИГВВ-терапию, следует отложить проведение вакцинации, т. к. циркулирующие в крови IgG будут подавлять приобретение активного иммунитета, предотвращая репликацию живых вирусных вакцин. Согласно данным научной литературы, вакцинация должна проводиться не ранее чем через 11 месяцев с момента введения препарата ИГВВ [62].

■ ВЫВОДЫ

1. Применение ИГВВ является важным компонентом комплексного лечения заболеваний системы крови, что позволяет обеспечить высокоэффективную и почти безопасную терапию патологических состояний, сопровождающихся иммунодефицитами, и тем самым значительно снизить риск возникновения угрожающих жизни ИВО, увеличить выживаемость и повысить качество жизни пациентов.
2. Рациональное применение ИГВВ с учетом особенностей препарата и четкое соблюдение режимов его дозирования позволяют достичь максимальной клинической эффективности и предупредить нежелательные побочные реакции при проведении заместительной ИГВВ-терапии у пациентов с заболеваниями системы крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ammann E.M., Jones M.P., Link B.K., Carnahan R.M., Winiacki 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, 59–556.
3. Antonov A.G., Ashtikova 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., Samsyagina G.A., Soldatova I.G., Shcherbina A.Yu. (2007). Formul'yar po ispol'zovaniyu preparatov immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya v neonatologii [The form on the use of intravenous immunoglobulins in neonatology]. *Voprosy prakt. pediatrii*, vol. 2, no 2, pp. 56–64.
4. Ballou 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). Randomized 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., Sidhar 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., Tokesky M., Desjardins D., Olberg B., Tinmouth 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 sovremennoy 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., Bretnier-Ruddock S., Gross S., Hunfeld A., Seitz R., Dodt 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 R.K., 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. Rumyanova A.G., Shcherbina 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 detskoj 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 bofnica*, no 4, pp. 56–60.
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 neotolzhnykh sostoyaniy*, no 4, pp. 31–41.
42. Matucci A., Maggi E., Valtaggio 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., Lazzari 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., Brugiatielli 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 pacientov immunoglobulinom cheloveka dlya vnutrivennogo vvedeniya [Correction of the immune status with human immunoglobulin for intravenous administration]. *Kazanskij medicinskiy zhurnal*, vol. 98, no 5, pp. 775–83.
53. Rummyancev 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 i 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., Jønsson 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 Leukemia 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- α 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. Stiehm 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 vnutrivennykh 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., Bieri 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: 13.07.2021

Контакты/Contacts: sv.sergutina@gmail.com