

Место иммуноглобулинов для внутривенного введения в современной клинической практике: Привиджен — новый 10% иммуноглобулин

Т.В. ЛАТЫШЕВА, Е.А. ЛАТЫШЕВА, И.А. МАРТЫНОВА

ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА, Москва, Россия

Аннотация

Иммуноглобулины для внутривенного введения (ВВИГ) были изначально разработаны для лечения больных с первичными иммунодефицитами (ПИД). В связи с разнонаправленным действием ВВИГ на иммунную систему спектр нозологий, при которых успешно применяются данные препараты, неуклонно расширяется. В настоящее время ВВИГ активно используются в неврологии, ревматологии, гематологии, онкологии; для многих пациентов являются жизненно необходимыми препаратами. Несмотря на длительный опыт использования ВВИГ, механизм действия их остается неясным, продолжают множественные исследования по внедрению ВВИГ в клиническую практику. Поэтому растет потребность в увеличении объемов производства препаратов, что приводит к появлению на фармацевтическом рынке новых препаратов, отличающихся составом и технологией производства. Таким новым препаратом на российском рынке стал 10% иммуноглобулин для внутривенного введения Привиджен, безопасность и эффективность которого доказана в зарубежной практике.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, заместительная иммунотерапия, иммуноглобулины для внутривенного введения, иммуномодулирующая терапия.

A place of intravenous immunoglobulins in current clinical practice: Privigen is a novel 10% immunoglobulin

T.V. LATYSHEVA, E.A. LATYSHEVA, I.A. MARTYNOVA

National Research Center "Institute of Immunology", Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia

Intravenous immunoglobulins (IVIg) were initially designed to treat patients with primary immunodeficiencies (PID). Due to the multidirectional effect of IVIGs on the immune system, a range of nosological entities, in which these agents are successfully administered, is steadily expanding. As of now, IVIGs are successfully used in neurology, rheumatology, hematology, and oncology and they are essential drugs for many patients. In spite of the long experience with IVIGs, their mechanism of action remains unclear, numerous investigations for their clinical introduction are being continued. Therefore, there is a growing need to increase the production of the drugs, which gives rise to the emergence of novel medications, which differ in their composition and manufacture technologies, on the pharmacological market. The 10% intravenous immunoglobulin privigen, the safety and efficacy of which has been proven in foreign practice, is a novel drug on the Russian market.

Keywords: primary immunodeficiency, replacement immunotherapy, intravenous immunoglobulins, immunomodulatory therapy.

ВВИГ — иммуноглобулины для внутривенного введения («внутривенные иммуноглобулины») ДМ — дерматомиозит ИГ — иммуноглобулины ИГВМ — иммуноглобулины для внутримышечного введения

ПИД — первичные иммунодефициты ХВДП — хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатия ИгG — иммуноглобулин класса G

Иммуноглобулины для внутривенного введения («внутривенные иммуноглобулины» — ВВИГ) — продукты крови, преимущественно состоящие из иммуноглобулинов класса G (IgG), получаемых из плазмы большого числа здоровых доноров [1].

Возможность выделять из плазмы крови иммуноглобулины (ИГ) и готовить из них препараты появилась в середине XX века после открытия метода спиртового фракционирования плазмы. В 1952 г. О. Брутоном впервые описан случай X-сцепленной агаммаглобулинемии у че-

ловека и проведен курс заместительной терапии γ -глобулином, полученным из плазмы крови здоровых доноров [2]. В 1953 г. компанией «Behringwerke» разработан первый ИГ для внутримышечного введения (ИГВМ) [3]. Однако препараты ИГВМ имели ряд серьезных недостатков: высокий уровень инактивации в месте введения, низкий уровень попадания в системный кровоток. Попытки внутривенного введения ИГВМ приводили к выраженным побочным эффектам (озноб, лихорадка, шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови), развивавшихся из-за мощной активации

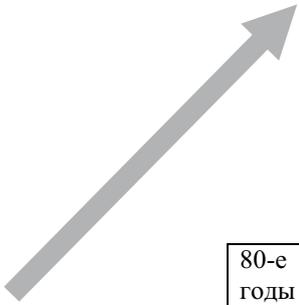
Сведения об авторах:

Латышева Елена Александровна — к.м.н., с.н.с. отд. иммунопатологии взрослых клиники Института иммунологии

Мартынова Ирина Александровна — врач-ординатор отд. иммунопатологии взрослых клиники Института иммунологии

Контактная информация:

Латышева Татьяна Васильевна — д.м.н., проф., зав. отд. иммунопатологии взрослых клиники Института иммунологии; 115478 Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2; e-mail: tvlat@mail.ru



90-е годы XX века — настоящее время	Четвертое поколение (обработка при кислой среде, т.е. низком pH) Высокий уровень вирусной безопасности, активность Fc-функции около 100% и распределение по подклассам IgG, близкое к таковому в плазме крови (Привиджен, Октагам, Гамунокс, Интратект и др.)
80-е годы XX века	Третье поколение («мягкое фракционирование») Высокая степень очистки и вирусной безопасности благодаря многоступенчатой системе обработки (эндоглобулин)
70—80-е годы XX века	Второе поколение (химически модифицированные) Имели интактную молекулу иммуноглобулина, однако сохраняли ряд серьезных недостатков: низкая степень очистки, высокое содержание IgA, низкий показатель Fc-функции (не более 75%), а также неудобные условия хранения (интраглобин, пентаглобин и др.)
60-е годы XX века	Первое поколение (расщепленные ферментами) Обработка алкилированием приводила к утрате Fc-фрагмента и как следствие практически полному отсутствию функции иммуноглобулинов (иммуновенин, иммуноглобулин человека нормальный и др.)

Классификация ВВИГ (Г.Г. Онищенко, В.А. Алешкина, 2002)

системы комплемента иммуноглобулиновыми агрегатами. Доказано, что данные агрегаты образовывались вследствие активации Fc-фрагмента ИГ в процессе производства [2, 4].

На смену ИГВМ пришли ВВИГ. В настоящее время принято выделять 4 поколения ВВИГ (см. рисунок).

Несмотря на наличие такого прогресса в области производства ИГ, поиск новых технологий, позволяющих улучшить качество производимых препаратов, продолжается. Приоритетными направлениями по-прежнему остаются улучшение биодоступности и безопасности ИГ, одной из новых немаловажных задач является также разработка форм, позволяющих лечению минимально влиять на повседневную активность больных, улучшая качество их жизни. Так, уже появились 10% растворы ВВИГ, существенно сокращающие время проведения переливания ВВИГ и необходимость пребывания пациента в стационаре, а также ИГ для подкожного введения, давшие возможность проводить лечение самостоятельно [2, 4].

По своему составу ВВИГ принято разделять на 3 основные группы [2, 4]:

1-я группа: стандартные (нормальные) ВВИГ, состоящие преимущественно из IgG;

2-я группа: обогащенные ВВИГ, содержащие ИГ трех классов: А, М, G. Данные препараты применяются для лечения тяжелых распространенных бактериальных инфекций;

3-я группа: специфические ИГ (гипериммунные препараты) для внутривенного введения, состоящие также преимущественно из IgG, но содержащие повышенную концентрацию специфических IgG против определенного возбудителя (например, цитомегаловируса или вируса гепатита В).

В данной статье речь пойдет о 1-й группе препаратов: стандартные ВВИГ.

В настоящее время на фармакологическом рынке представлен широкий выбор препаратов ВВИГ. Следует отметить, что все они являются оригинальными препаратами (дженериков среди них нет). Эти препараты отличаются страной изготовления плазмы, следовательно, может несколько различаться распределение специфических антител в зависимости от более характерных для данной страны инфекций, а также процессом производства. Именно он определяет такие свойства, как стабилизатор, консервант, pH, содержание IgA, IgG и его подклассов, а также степень очистки. Считается, что эффективность препаратов ВВИГ (особенно одного и того же поколения) сравнима, но различия, возникающие в процессе производства, определяют частоту возникновения тех или иных побочных эффектов, а следовательно переносимость препаратов и другие аспекты их использования, в т.ч. удобство [2].

На основании накопленного опыта о нежелательных явлениях, возникающих из-за компонентов, которые входят в состав ВВИГ за длительный период наблюдения, сформированы требования, предъявляемые к ВВИГ и позволяющие достигать максимальной эффективности при минимальном риске развития побочных реакций [5, 6].

Требования к современному препарату IgG для внутривенного введения (Р.Х. Бегер, С.М. Боде-Бегер, Ю.Ц. Фролик [5, 6])

1. Оптимальный спектр антител в соответствии с инфицированностью населения (более 1000 доноров).
2. Распределение IgG на подклассы, аналогично плазме крови.
3. Декларирование титра антител для каждой партии.
4. Малое содержание микроагрегантов (менее 1% от общего содержания IgG).
5. Антикомплемментарная активность $<1,0 \text{ CH}_{50}/1 \text{ мг}$ белка протеина.

6. Отсутствие гемолизинов, титр АВ-антител менее 1:8.

7. Отсутствие активаторов прекалликреина, консервантов, активированных ферментов, токсичных веществ.

8. Очень низкое содержание IgA.

9. Высокая противовирусная очистка.

Несмотря на многолетний период использования ВВИГ при различных заболеваниях, механизм их действия остается невыясненным. Известно, что в зависимости от режима дозирования ВВИГ могут оказывать разнонаправленное действие на иммунный ответ, и это обуславливает их применение или в качестве заместительной, или иммуномодулирующей терапии [7–9].

Основной задачей заместительной терапии (среднетерапевтические дозы 0,4–0,8 г/кг) является восполнение недостатка собственных IgG у пациентов с агамма- и гипогаммаглобулинемией. В этом случае эффект ВВИГ не ограничивается пассивным переносом донорских ИГ, осуществляющих основную функцию IgG в борьбе с инфекционными агентами и их токсинами и увеличивающих противобактериальную активность сыворотки. В таком режиме дозирования ВВИГ стимулируют фагоцитоз, модулируют деятельность цитокинов воспалительного процесса, активируют пролиферацию В-клеток и синтез ими антител, улучшают процессы дифференцировки дендритных клеток [7–9].

Высокие дозы ВВИГ оказывают прямо противоположный эффект (дозы до 2 г/кг): подавляют активность многих провоспалительных цитокинов: α -фактора некроза опухоли, γ -интерферона [7, 10], подавляют пролиферацию Т-клеток [2], индуцируют апоптоз лимфоцитов и моноцитов [10], нейтрализуют аутоантитела посредством антиидиотипических антител, связывающихся с Fab-фрагментом [2, 7, 9, 10], угнетают продукцию аутоантител [9], блокируют Fc-рецепторы на клетках ретикулоэндотелиальной системы [2, 9], угнетают активность системы комплемента у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, вызванными активацией системы комплемента [9].

Одновременно с пониманием механизма действия ВВИГ разрабатывались и показания к их применению. Изначально препараты ИГ использовались только в иммунологии и онкогематологии для заместительной терапии у пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитами, развивающимися на фоне заболеваний системы крови или как осложнения химиотерапии. Непрерывное усовершенствование технологий производства ИГ и накопление знаний привело к существенному расширению области их применения, однако в условиях «доказательной медицины» этот процесс идет достаточно медленно, так как требуется большое количество рандомизированных плацебо-контролируемых исследований на большей популяции больных.

В настоящее время Европейским медицинским агентством определен круг заболеваний, при которых показано использование ВВИГ [11].

В качестве заместительной терапии:

— первичные иммунодефициты — ПИД (X-сцепленная агаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта—Олдрича);

— множественная миелома с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими

бактериальными инфекциями при неэффективности вакцинации пневмококковой вакциной;

— хронический лимфоидный лейкоз с вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности антибактериальной терапии;

— врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека у детей при наличии рецидивирующих инфекций;

— гипогаммаглобулинемия у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

В качестве иммуномодулирующей терапии:

— идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у детей или у взрослых при высоком риске кровотечений перед хирургическими вмешательствами с целью коррекции количества тромбоцитов;

— синдром Гийена—Барре;

— болезнь Кавасаки;

— хронические воспалительные демиелинизирующие полинейропатии (ХВДП).

Следует помнить, что в других странах список заболеваний, при которых официально рекомендовано использование ВВИГ, может отличаться от европейского [12]. Особенно это касается неврологических состояний, таких, как ХВДП: не все препараты исследовались и, соответственно, рекомендованы для использования у данного контингента пациентов.

Перечисленные показания рассматриваются как «установленные» для ВВИГ. Однако в течение последних десятилетий опубликовано большое количество материалов об использовании ВВИГ при различных состояниях не в соответствии с инструкцией по их применению [11, 12].

Опыт применения ВВИГ в качестве заместительной терапии при ПИД доказал, что использование ИГ у этих пациентов позволяет снизить количество острых инфекционных заболеваний и обострений хронических инфекций, кардинально изменив прогноз, качество и продолжительность жизни больных [11, 12]. Это стало основанием для использования препаратов данной группы не только у больных ПИД, но и при острой потере белка (в том числе гаммаглобулинов) в общеклинической практике. Так, существует множество примеров успешного применения ВВИГ в комплексной терапии при лечении тяжелых инфекций (пневмония, сепсис и др.), а также при тяжелых кровопотерях и ожогах, когда риск возникновения инфекционного процесса зачастую определяет прогноз пациента [9].

В течение последних десятилетий заместительная иммунотерапия ВВИГ доказала свою эффективность и у пациентов с вторичной гипогаммаглобулинемией. Кроме четырех состояний из этой группы, официально включенных в список показаний к ВВИГ, остается еще большой круг заболеваний, при котором ВВИГ используются не в соответствии с инструкцией по их применению. Плановое использование ВВИГ в качестве заместительной терапии изучается при таких заболеваниях, как тяжелые энтеропатии с потерей белка, нефротический синдром, неходжкинская В-клеточная лимфома, ВИЧ-инфекция, а также ятрогенная гипогаммаглобулинемия, вызванная приемом лекарственных средств (главным образом использованием анти-CD20 моноклональных антител, а также

глюкокортикостероидов и других иммуносупрессивных препаратов) [11, 13].

В качестве иммуномодулирующей терапии в высоких дозах ВВИГ успешно используются в неврологии, гематологии, ревматологии. Существуют работы, свидетельствующие об успешном применении ВВИГ при неврологических заболеваниях, не входящих в список официальных показаний к препаратам: мультифокальная моторная невропатия, миастения, некоторые паранеопластические нейропатии, рассеянный склероз, дерматомиозит и др. [10, 11]

В гематологии ВВИГ используются не только для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, но и в терапии других гематологических заболеваний: гемолитическая болезнь новорожденных, ассоциированная с ВИЧ тромбоцитопения, острая красноклеточная аплазия, острая гипогаммаглобулинемия (осложнение в результате малигнизации), неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения, посттрансфузионная пурпура [1, 11].

В ревматологии наибольший опыт использования ВВИГ накоплен в области их применения при болезни Кавасаки, где ВВИГ являются основным методом лечения. Однако есть данные об эффективном использовании ВВИГ при идиопатических воспалительных заболеваниях (полимиозит, дерматомиозит — ДМ, ювенильный ДМ и др.), системной красной волчанке, антифосфолипидном синдроме у беременных, васкулитах, ассоциированных с перинуклеарными антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [11, 14].

Парадоксально, что пациентов с вторичной гипогаммаглобулинемией и аутоиммунными заболеваниями намного больше, чем пациентов с ПИД. Но отсутствие достаточного количества данных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований не позволяет сделать четкие выводы об эффективности данной терапии в указанных клинических ситуациях. Тем не менее эти области являются очень перспективными для дальнейшего исследования с целью расширения списка показаний к применению ВВИГ.

ВВИГ широко представлены на российском рынке как зарубежными, так и отечественными препаратами. Как уже отмечалось, они имеют некоторые различия в процессах производства, которые обуславливают различную переносимость, особенно у больных с сопутствующей патологией (почек, сердечно-сосудистой, эндокринной и др.).

Однако основным отличием, позволяющим разделить препараты на две основные группы, является содержание белка в растворе (5% и 10%). До недавнего времени в России было только два представителя 10% ВВИГ — октагам («Octapharma») и гамунокс («Grifols Therapeutics Inc.»). Теперь в арсенале врачей появился третий, новый 10% ВВИГ от компании «CSL Behring» Привиджен.

Привиджен соответствует всем требованиям, предъявляемым к современным ВВИГ, описанным выше. Вместе с тем он имеет ряд преимуществ по сравнению со своими аналогами [3]. Стабилизатором, используемым для изготовления препарата Привиджен, является L-пролин — аминокислота, которая всегда присутствует в человеческом организме, поэтому L-пролин не вызывает нежелательных побочных реакций со стороны нервной системы (даже в высоких дозах 2—5 г/кг) в отличие от глицина, при

введении которого в высоких дозах отмечены побочные неврологические реакции [3, 15]. Привиджен не содержит сахарозу или другие углеводные стабилизаторы, что делает его использование предпочтительным у пациентов с почечной недостаточностью [3, 16].

Кроме того, L-пролин в сочетании с низким рН позволяет снизить содержание димеров IgG до требуемого $\leq 12\%$ (по данным изготовителя, технологии производства препарата Привиджен позволяют поддерживать количество димеров на еще более низком уровне: 4,4—8%) [3].

Образование димеров и агрегатов молекулами IgG при хранении — серьезная проблема, с которой сталкиваются все производители современных препаратов. Это, как правило, обратимое явление, но усиливающееся с повышением концентрации IgG в растворе; оно связано с природной активностью ИГ. Однако при внутривенном введении повышенное ($>12\%$) число димеров и агрегатов молекул IgG может вызывать такие нежелательные явления, как головная боль, повышение температуры тела и гиперемия. В более ранних клинических работах показано, что меньшее содержание димеров в жидком ВВИГ способствует его лучшей переносимости и реже вызывает побочные эффекты [17]. L-пролин, будучи небольшой амфифильной физиологической молекулой, оказался способным защищать домены молекул IgG и, таким образом, эффективно противодействовать образованию димеров [3].

Сочетание L-пролина и низкого рН позволяет также хранить препарат в течение 36 мес (3 года) при температуре 2—25 °C без потери эффективности и ухудшения переносимости. Отсутствие необходимости соблюдения «холодовой цепи» позволяет минимизировать риск разрушения препарата в процессе транспортировки и дает врачу уверенность в том, что целостность молекулы не нарушена. В российских условиях это особенно важно, так как зачастую пациенты транспортируют препарат самостоятельно. Кроме того, это позволяет использовать препарат немедленно без нагревания при наличии экстренных показаний в гематологической и ревматологической практике [3].

Привиджен практически не содержит натрия — менее 1 ммоль/л. Это делает безопасным назначение лекарства пациентам с гипертонической болезнью и болезнями почек. Немаловажным является и физиологический уровень осмоляльности препарата — 320 мосмоль/кг [3].

Важное свойство препарата Привиджен — низкое содержание IgA (не более 0,025 мг/мл). С учетом, что большинство анафилактических реакций на введение ВВИГ связано с наличием у больного антител именно к IgA, это позволяет свести к минимуму риск развития анафилаксии у пациентов, получающих заместительную терапию ВВИГ [3].

В 2013 г. компанией CSL Behring была внедрена в производство препарата Привиджен уникальная программа IsoLo - скрининга донорской плазмы, позволяющая при помощи исключения из общего пула плазмы ~ 5 % доноров с высокими титрами анти-A-изоагглютинаина существенно понизить титр изогемагглютининов в конечном продукте и тем самым уменьшить возможный риск гемолитических осложнений. А разработанный этой же компанией в 2014 г. новый дополнительный этап очистки — иммуноаффинная хроматография позволяет ещё более

Расчетное время, необходимое для введения 28 г ИГ (Модель пациента: масса тела 70 кг, доза ИГ 0,4 мг на 1 кг массы тела) при максимальной разрешенной скорости инфузии для современных ВВИГ

Показатель	ВВИГ			
	Привиджен 10%, Октагам 10%	Гамунекс 10%	Интрафект 5%	И.Г.Вена 5%
Максимальная скорость введения, мл на 1 кг массы тела в 1 ч	7,2	4,8	1,9	1,85
Расчетное время введения 28 г при максимальной скорости, мин	33,3	50	250	260

Примечание. Данные по препаратам взяты из официальных инструкций по медицинскому применению (Источник: www.grls.ru).

снижать титры анти-А и анти-В изогемагглютининов, вплоть до минимально определяемых [24,25].

Внедрение новейших технологических разработок в производство препарата Привиджен позволило также обеспечить высокие показатели безопасности и чистоты. Помимо тщательного отбора доноров и проверки донаций в производственный процесс препарата также включены три механизма элиминации патогенов: инактивация вирусов при низком рН, нанофильтрация, порционирование преципитацией с глубинной фильтрацией. Эти три метода, включенные в 4-этапную систему очистки и концентрации ИГ, позволяют удалять как оболочечные, так и безоболочечные вирусы, а также прионы [3].

Высокая степень очистки препаратов ВВИГ имеет и большое клиническое значение. Помимо очевидных преимуществ в виде обеспечения безопасности и переносимости (чем выше степень очистки, чем больше механизмов и этапов задействовано в производстве, тем меньше риск возникновения нежелательных явлений), показательным здесь является сравнение максимальных скоростей введения.

Высокая скорость введения ВВИГ — практическое преимущество, позволяющее, с одной стороны, существенно сократить время инфузии (тем самым экономия время как самого пациента, так и медперсонала), и одновременно показатель качества продукта, напрямую зависящий от степени очистки при производстве — с другой. Очевидно, именно этим можно объяснить то, что при раз-

нице концентраций IgG в препаратах только в 2 раза (5% и 10% ВВИГ) для введения одной и той же дозы ИГ разница во времени введения при максимальной скорости может составлять 5 раз и более (при логически ожидаемой около 2 раз). Для сравнения в **таблице** приведены ориентировочные расчеты минимального времени, необходимого для введения различных препаратов ВВИГ на модели пациента с массой тела 70 кг и рекомендованной дозой ИГ 0,4 г/кг (требуемая доза для введения IgG 28 г): как видно, результаты могут значительно превышать ожидаемую двукратную разницу.

Привиджен имеет три формы выпуска во флаконах 100, 50 и 25 мл, что делает возможным персонализированный подход в выборе дозы у каждого пациента [3, 18].

Препарат Привиджен имеет один из самых широких спектров зарегистрированных показаний. Его эффективность и безопасность доказаны в зарубежных многоцентровых клинических исследованиях при таких заболеваниях, как ПИД у детей и взрослых [19–21], идиопатической тромбоцитопенической пурпуре [22]. Кроме основных показаний, разрешенных Европейским медицинским агентством, он также успешно изучался и в настоящее время официально рекомендован при ХВДП [23].

Таким образом, опираясь на данные зарубежных публикаций, можно отметить, что теперь и у нас в стране появился современный высокотехнологичный высокоэффективный и безопасный 10% ВВИГ Привиджен.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson D, Ali K, Blanchette V, Brouwers M, Couban S, Radmoor P, Huebsch L, Hume H, McLeod A, Meyer R, Moltzan C, Nahiriak S, Nantel S, Pineo G, and Rock G. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions. *Transfusion Med Rev.* 2007;21(2) Suppl 1:S9-S56. doi:10.1016/j.tmr.2007.01.001.
- Кондратенко И.В., Заплатников А.Л., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? (Лекция). *Детская больница.* 2010;4:56-60. <http://www.rdkb.ru/files/file217.pdf>
- Привиджен. Монография по продукту
- Донюш Е. Использование внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике. *Вопросы современной педиатрии.* 2011;2(10):49-63.
- Латышева Т. *Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ, IVIG) в клинической практике.* Пособие для врачей. Экон-Информ; 2009.
- Райнер Х. Бергер, Стефания М., Боде-Бергер, Юрген Ц., Фролих. Иммуноглобулины для внутривенного введения. *Medizinische klinik.* 1995;9:520-526.
- Аллергология и иммунология. Национальное руководство, краткое издание.* Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-медиа; 2013.
- Kaveri SV, Maddur MS, Hegde P, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy. *Clin Exp Immunol.* 2011;164 Suppl 2:2-5. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04387.x.

9. Латышева Е.А., Латышева Т.В. Применение внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике. *Педиатрическая фармакология*. 2013;1(10):26-30. doi:10.15690/pf.v10i1.586.
10. Clinical Guidelines for immunoglobulin use. Second edition update. Department of Health. July 2011 http://www.ivig.nhs.uk/documents/dh_129666.pdf
11. AAAAI Position Paper: Use of IGIV — January 2005 <http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/IGIV-2005.pdf>
12. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin Replacement Therapy in Secondary Hypogammaglobulinemia. *Front Immunol*. 2014;5:626. doi:10.3389/fimmu.2014.00626.
13. Elovaara A, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik IN, Scolding N, Soelberg Sorensen P, Udd B. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008;15:893-908. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02246.x.
14. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in Rheumatic Diseases. *Rheumatology*. 2015;54(3):383-391. doi:10.1093/rheumatology/keu429.
15. Spycher MO, Kronthaler U, Dickneite G. Investigation of potential neurological effects of stabilizers used in immunoglobulin products for intravenous use: comparison of L-proline and glycine. Presented at the American College of Allergy, Asthma and Immunology, Dallas, Texas, USA, November 8 college of Allergy, Asthma
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy — United States, 1985—1998. *Morb Mortal Weekly Rep*. 1999;48(24):518-518i.
17. Spycher MO, Bolli R, Hodler G, Gennari K, Hubsch A, Spath P, Schnorf J. Well-tolerated liquid intravenous immunoglobulin G preparations (IVIGs) have a low immunoglobulin G dimer (IgG-dimer) content. *J Autoimmun*. 1999;96(Suppl. 1):96.
18. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Привиджен. Государственный реестр лекарственных средств: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=84899&t= .
19. Stein MR, Nelson RP, Church JA, Wasserman RL, Borte M, Vermylen C, Bichler J, for the IgPro10 in PID study group. Safety and efficacy of Privigen, a novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use, in patients with primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2009;29(1):137-144. doi:10.1007/s10875-008-9231-2.
20. Church JA, Leibl H, Stein MR, Melamed IR, Rubinstein A, Schneider LC, Wasserman RL, Pavlova BG, Birthistle K, Mancini M, Fritsch S, Patrone L, Moore-Perry K, Ehrlich HJ; US-PID-IGIV 10% Study Group 10. Efficacy, safety and tolerability of a new 10% liquid intravenous immune globulin [IGIV 10%] in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2006;26(4):388-395. doi:10.1007/s10875-006-9025-3.
21. Hoffmann R, Lotichius P, Pfruender D. Efficacy and tolerability of polyvalent intravenous immunoglobulin (IVIG) PrivigenR — a multicenter noninterventional study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):AB141. doi:10.1016/j.jaci.2009.12.554.
22. Robak T, Salama A, Kovaleva L, Vyhovska YI, Davies S, Mazzucconi MG, Zenker O, Kiessling P, for the International PrivigenR in ITP Study Group. Efficacy and safety of PrivigenR, a novel liquid intravenous immunoglobulin formulation, in adolescent and adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2009;14(4):227-236. doi:10.1179/102453309x439773.
23. Leger J, De Bleeker J, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Mielke O, Tackenberg B, Shebl A, Bauhofer A, Zenker O, Merkies I. Efficacy and safety of Privigen in patients with inflammatory demyelinating polyneuropathy: a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripheral Nervous System*. 2013;18(2):130-140. doi:10.1111/jns5.12017.
24. Siani B., Willimann K., Wymann S. et al. Isoagglutinin reduction in human immunoglobulin products by donor screening. *Biol Ther* 2014;4:15–26.
25. Hubsch A., EI Menyawi I., Siani B. et al. Isoagglutinin depletion in human immunoglobulin products: donor screening or a specific immunoaffinity chromatography step. Poster presented at the 16th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) 29.10–01.11.2014, Prague, Czech Republic

Поступила 19.01.2016