

И.Н. Абрамова, Ю.А. Родина, А.Ю. Щербина

**ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ВНУТРИВЕННЫХ  
ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И ИХ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ



Препараты человеческого иммуноглобулина G имеют длительную историю применения в качестве заместительной и иммуномодулирующей терапии. 10% препараты для внутривенного введения (ВВИГ) относятся к наиболее современным. Спектр их применения в педиатрии варьирует от первичных иммунодефицитов до вторичных иммунодефицитов на фоне гематоонкологических заболеваний, с все большим распространением в область терапии нейромышечных состояний и аутоиммунных процессов. Их успешное применение в педиатрической практике зависит от следования результатам клинических исследований и выбора препарата надлежащего качества.

**Ключевые слова:** внутривенный иммуноглобулин, вторичные иммунодефициты, аутоиммунные заболевания, нейромышечные заболевания, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, первичные иммунодефициты.

**Цит.:** И.Н. Абрамова, Ю.А. Родина, А.Ю. Щербина. Эволюция препаратов внутривенных иммуноглобулинов и их клинического применения в педиатрической практике. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 210–217.

I.N. Abramova, Y.A. Rodina, A.Y. Shcherbina

**INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN PREPARATIONS EVOLUTION  
AND THEIR CLINICAL USE IN PEDIATRIC PRACTICE**

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Preparations of human immunoglobulin G have a long history of use as replacement and immunomodulatory therapy. 10% of drugs for intravenous administration (IVIg) are considered the most modern. The range of their use in pediatrics varies from primary immunodeficiencies to secondary immunodeficiencies on the background of hemato-oncological diseases, with an increasing prevalence in the field of neuromuscular conditions and autoimmune processes therapy. Their successful use in pediatric practice depends on following the clinical studies results and the choice of adequate quality drug.

**Keywords:** intravenous immunoglobulin, secondary immunodeficiencies, autoimmune diseases, neuromuscular diseases, hematopoietic stem cell transplantation, primary immunodeficiencies.

**Quote:** I.N. Abramova, Y.A. Rodina, A.Y. Shcherbina. Intravenous immunoglobulin preparations evolution and their clinical use in pediatric practice. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 210–217.

Препараты человеческих иммуноглобулинов (ИГ), полученные из плазмы тысяч здоровых доноров, прочно вошли в медицинскую прак-

тику и используются как с целью замещения первичных и вторичных дефектов антителобразования, так и с противовоспалительной и

**Контактная информация:**

Щербина Анна Юрьевна – д.м.н., проф., зам. директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
Тел.: (903) 229-19-23, E-mail: shcher26@hotmail.com  
Статья поступила 10.06.19, принята к печати 20.07.19.

**Contact Information:**

Shcherbina Anna Yuryevna – MD., prof. of National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev  
Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1  
Tel.: (903) 229-19-23, E-mail: shcher26@hotmail.com  
Received on Jun. 10, 2019, submitted for publication on Jul. 26, 2019.

иммуномодулирующей целью. Большинство авторов отсчитывает эру применения препаратов человеческих иммуноглобулинов от 1952 г., когда О. Брутон впервые ввел человеческий ИГ пациенту с первичным иммунодефицитом (ПИД) – агаммаглобулинемией и показал его эффективность [1]. С тех пор ИГ стали золотым стандартом лечения пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС), сопровождающимися дефектами антителопродукции. Интересно, однако, что первое известное применение ИГ в педиатрической практике относится к 40-м годам прошлого столетия, когда Stokes и соавт. продемонстрировали, что здоровые дети могут быть защищены от заболевания корью во время эпидемии введением человеческого ИГ [2]. Помимо этого авторы отметили, что даже у детей с симптомами заболевания применение ИГ приводило к быстрому выздоровлению. Таким образом, были заложены основы применения ИГ для замещения не только количественного, но и качественного дефектов антителообразования – в случае с корью – физиологического.

За длительную историю своего существования препараты ИГ прошли путь от внутримышечных до внутривенных (ВВИГ) и подкожных [3, 4]. По мере совершенствования технологий обработки плазмы появилась возможность создания концентрированных и безопасных препаратов, обеспечивающих введение больших объемов антител (АТ) класса IgG без значимых побочных эффектов, характерных для первых препаратов ВВИГ [5]. Помимо совершенствования технологий изготовления ВВИГ изменялись и сами препараты: на смену лиофилизированным препаратам, содержащим IgG в 5% концентрации, пришли жидкие 5% и, наконец, 10% препараты IgG, чья стабильность не нарушается даже при хранении при комнатной температуре [6].

Появление 10% препаратов ВВИГ было встречено медицинской общественностью с энтузиазмом, так как применение этих препаратов сопровождается значительным сокращением времени, необходимого для проведения инфузии, что крайне важно как для пациентов, получающих пожизненную заместительную терапию, так и для стационарных пациентов с большим объемом суточной инфузии (табл. 1).

Однако одновременно возникал вопрос: не будет ли более быстрая инфузия сопровождаться увеличением побочных эффектов на введение 10% препаратов? Многие исследования доказа-

ли безопасность современных 10% препаратов ВВИГ. Так, исследования препарата Привиджен говорят о крайне низкой частоте нежелательных явлений при его введении, как в заместительных, так и в высоких дозах [7–9].

Помимо этого, все иммуноглобулины отличаются друг от друга стабилизирующими агентами. Привиджен стабилизирован L-пролином, являющимся натуральной аминокислотой, относящейся к заменимым аминокислотам. Сочетание L-пролина с умеренной кислотностью среды (pH 4.8) сохраняет большее число мономеров и препятствует агрегации и фрагментации IgG, сохраняя специфическую активность антител [10].

Одним из серьезных осложнений, связанных с инфузией внутривенного иммуноглобулина, является гемолиз, который может осложнить состояние пациента и потребовать дополнительного лечения. С целью предотвращения данного побочного эффекта при производстве ВВИГ Привиджен используется программа Ig IsoLo™, в рамках которой были исключены все доноры с высокими титрами анти-A изоагглютинина, а также внедрена стадия иммуноаффинной хроматографии [11]. Оба эти этапа позволили минимализировать риск развития столь грозного осложнения [12].

Также расширился и продолжает увеличиваться список состояний, при которых показана эффективность препаратов ИГ. Несмотря на то, что список заболеваний, прописанных в аннотациях препаратов ВВИГ, относительно небольшой (табл. 2), публикации результатов клинических исследований и отдельных наблюдений говорят о том, что эти препараты стали незаменимой терапевтической модальностью при большом списке патологий, особенно в педиатрии, где безопасность препаратов ВВИГ была многократно доказана [13].

### ВВИГ при ПИД

Применение ВВИГ является основой лечения пациентов с большинством форм ПИД [14]. Изначально рекомендации касались только тех пациентов, у которых было доказано снижение уровня IgG [3]. Однако дальнейшие исследования продемонстрировали качественные дефекты антителообразования и эффективность применения ВВИГ при целом ряде комбинированных ПИД с нормальным уровнем IgG: синдром Вискотта–Олдрича, гипер-IgE синдром, синдромы Ниймеген и Нетертон и др. [15–18]. В связи

Таблица 1

Скорость введения различных препаратов ВВИГ и время их введения

Показатели	Привиджен	Интрафект	Гамунекс С	ИГВена	Октагам 10%	Октагам 5%
Начальная скорость, мл/кг/ч	0,5	1,16	1	0,46	1	0,5
Максимальная скорость, мл/кг/ч	7,2	1,9	4,8	1,9	7,2	5
Время введения, мин*	33	250	50	260	33	120

\*Расчетное время введения при максимальной скорости для пациента 70 кг, доза 0,4 г/кг.

## Показания к применению ВВИГ, одобренные регуляторными агентствами США и ЕС

ПИД с нарушением антителообразования
Иммунная тромбоцитопения
Болезнь Кавасаки
Синдром Гийена-Барре
Мультифокальная моторная нейропатия
Хроническая демиелинизирующая полинейропатия
Дети и подростки с врожденной ВИЧ-инфекцией
Гипогаммаглобулинемия после ТГСК
Хронический лимфолейкоз
Миеломная болезнь

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ТГСК – трансплантация гематopoэтических стволовых клеток.

с этим эффективность терапии ВВИГ при ПИД решено оценивать по уменьшению числа серьезных бактериальных инфекций, а не по уровню IgG [19]. Тем не менее, у пациентов с гипогаммаглобулинемией как ориентир эффективности применения ВВИГ может использоваться претрансфузионный уровень IgG (ПТУ). Исторически ПТУ выше 500–600 мг/дл считался достаточным для предотвращения септических состояний [20]. Однако многие исследования констатируют сохранение бактериальных инфекций и формирование бронхоэктазов у пациентов с ПИД и при ПТУ выше 500 мг/дл [21, 22]. Таким образом, возникло понятие индивидуального биологического уровня IgG, достаточного для контроля значимых инфекций у того или иного пациента с ПИД, который может зависеть от ряда факторов, включая наличие сформировавшихся бронхоэктазов и других очагов инфекции [23]. Таким образом, консенсус среди клинических иммунологов говорит о том, что ежемесячная доза ВВИГ 400–600 мг/кг и ПТУ выше 600 мг/дл должны использоваться как стартовые в начале лечения пациента, и затем эффективность терапии и при необходимости доза ВВИГ должны регулярно оцениваться [24].

**ВВИГ при вторичных иммунодефицитах (ВИД)**

Изучение пациентов с ПИД сформировало представление о том, что многие пациенты со снижением числа или функции Т- и В-лимфоцитов вследствие опухоли, затрагивающей В-лимфоциты, или проводимой иммуносупрессивной терапии, – ВИД – имеют нарушение антителообразования и риски жизнеугрожающих инфекций.

Основными ВИД, имеющими абсолютные показания к заместительной терапии ВВИГ, являются хронический лимфолейкоз и миеломная болезнь – состояния, встречающиеся лишь во взрослом возрасте [25]. Однако факт частого развития вторичной гипогаммаглобулинемии, связанной с применением химиотерапии в лечении лимфом и острого лимфобластного лейкоза, в т.ч. и у детей, широко известен. Эти состояния все чаще рассматриваются как показания для использования заместительной терапии ВВИГ

в связи с его эффективностью в предотвращении смертельных инфекций [26–28]. Tortorici и соавт. показана аналогичная с ПИД фармакокинетика ВВИГ (в данном исследовании – Привиджена) при его применении при ВИД [29], что дает основание использовать те же принципы заместительной терапии при ВИД – ориентироваться на ПТУ выше 600 мг/дл и корректировать дозу ВВИГ при сохранении на этом фоне значимых бактериальных инфекций. Необходимо, однако, принимать во внимание, что при лимфоретикулярных опухолях может отмечаться дефект антителопродукции на фоне нормального и даже высокого уровня IgG. Причиной этого может быть секреция парапротеина класса G или поликлональная В-клеточная пролиферация, особенно на фоне хронических вирусных инфекций (вируса Эбштейна-Барр, цитомегаловируса) [30]. В таких случаях возможны измерение поствакцинальных АТ как маркера специфического антителообразования, и, безусловно, оценка инфекционных бактериальных осложнений, характерных для гуморальных дефектов [31].

Новой быстро развивающейся тенденцией в лечении лейкозов и лимфом является применение таргетной терапии, в первую очередь, в отношении В-лимфоцитов: моноклональных АТ (ритуксимаб, офатумумаб, ибрутиниб и др.) или CAR-T-клеток [32, 33]. Выраженность и длительность ВИД в этих случаях до конца не изучены и должны мониторироваться индивидуально в каждом конкретном случае. Многие пациенты восстанавливают число В-лимфоцитов, но не формируют В-клетки памяти и/или синтез АТ в течение многих лет после окончания таргетной терапии [34]. В таких случаях, безусловно, необходимо решать вопрос о мониторинге ВИД и ведении пациента совместно с иммунологами.

**ВВИГ после трансплантации  
гематopoэтических стволовых клеток (ТГСК)  
и солидных органов**

Пациенты, перенесшие ТГСК, находятся в состоянии ВИД в течение различных сроков в зависимости от ряда факторов. Особенно это касается пациентов, получивших ТГСК по поводу ПИДС. Использование ВВИГ при ТГСК для предотвращения тяжелых инфекций и реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) интенсивно изучалось в 1980–1990-х годах, результатом чего стало лицензирование применения ВВИГ при ТГСК [35]. В последующем интерес к исследованиям роли ВВИГ в лечении осложнений ТГСК угас, и в последующие 20 лет были опубликованы лишь единичные статьи о профилактическом использовании ВВИГ с противоречивыми результатами [36, 37]. Однако рекомендации по мониторингованию уровня IgG в посттрансплантационном периоде и заместительной терапии ВВИГ при его снижении оставались актуальны все эти годы [38]. В последнее время снова появился интерес к исследованиям эффективности применения ВВИГ после ТГСК, а также после трансплантации солидных органов, в первую очередь для лечения

тяжелых вирусных инфекций. Так, несколько исследований показали эффективность не только специфического, но и поликлонального ВВИГ в сочетании с рибовирином в лечении поражения легких, вызванного респираторно-синтициальным вирусом (РСВ), в посттрансплантационном периоде как у пациентов, так и у лабораторных животных [39–42].

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) представляет значимую проблему после ТГСК и солидных органов. Несмотря на наличие препаратов ЦМВ-специфического ИГ, несколькими авторами было продемонстрировано, что поликлональные препараты ВВИГ имеют не только не менее, но и в некоторых случаях более высокие титры функционально активных анти-ЦМВ АТ и отличаются более высоким спектром безопасности [43, 44]. Многочисленные публикации свидетельствуют об эффективности ВВИГ как в лечении, так и в профилактике ЦМВИ в посттрансплантационном периоде, особенно при трансплантации органов в случае серонегативных реципиентов [45, 46].

Надо отметить, что применение ВВИГ в трансплантации солидных органов значительно расширилось. Как и при ТГСК, высокодозовый ВВИГ (2 г/кг/введение) используется для лечения тяжелых вирусных инфекций – ВК-вирус, аденовирус и др. [47–50].

Трансплантология является одной из областей, демонстрирующих эволюцию применения ВВИГ как источника пассивного иммунитета в область иммуномодулирующего и противовоспалительного действия этих препаратов, в связи с чем в последние годы применение ВВИГ в трансплантологии растет.

HLA- или АВО-сенсibilизация является серьезным препятствием в трансплантации солидных органов. Так, эта проблема затрагивает около 30% пациентов, ожидающих трансплантацию почек [51]. Работы, опубликованные в 1990-х годах, продемонстрировали, что высокие дозы ВВИГ (2 г/кг) уменьшают концентрацию анти-HLA АТ [51]. В последние годы многие трансплантационные центры США и Европы начали применять протоколы десенсибилизации с использованием высоких доз ВВИГ в комбинации с плазмаферезом [52] и/или В-деплетирющей терапией (в первую очередь ритуксимаб) [53, 54]. ВВИГ также был успешно использован при трансплантации сердца и легких. Недавнее исследование показало эффективность преземптивной терапии ВВИГ в сочетании с ритуксимабом в снижении уровня донор-специфических анти-HLA АТ перед трансплантацией легких, которые являются патогенетически значимыми в развитии облитерирующего бронхолита [55].

Общепринятых протоколов лечения АТ-опосредованного отторжения солидных органов не существует, однако было показано преимущество высоких доз ВВИГ по сравнению с низкими [56] и комбинации ВВИГ с ритуксимабом и/или плазмаферезом по сравнению с монотерапией ВВИГ. В настоящее время большин-

ство центров использует данную комбинацию в лечении АТ-опосредованного отторжения трансплантата [57].

### ВВИГ в лечении неврологических заболеваний

Наибольшее число новых показаний к применению ВВИГ было зарегистрировано в последние годы в области неврологической патологии. Синдром Гийена–Барре – подострая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия – является одним из «старых» показаний для применения ВВИГ. Многочисленные исследования продемонстрировали его эффективность, в т.ч. и по сравнению с проведением плазмафереза [58]. В последующем терапия высокодозовым ВВИГ (2 г/кг 2–4 дня) с последующей поддержкой в дозе 1 г/кг каждые 3–4 недели показала свою эффективность в плацебо-контролируемых исследованиях терапии и хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии [59]. Так, исследование PRIMA с использованием препарата Привиджен показало, что как минимум половина пациентов имела ответ в виде уменьшения неврологической симптоматики уже к 4-й неделе, т.е. после первой дозы индукции. 89% пациентов имели ответ к 10-й неделе после третьей дозы ВВИГ, что говорит о необходимости повторных курсов поддержки для достижения хорошего терапевтического результата [60].

Следующим общепризнанным показанием к применению ВВИГ в неврологической практике стала мультифокальная моторная нейропатия (ММН) [61]. Многочисленные слепые плацебо-контролируемые исследования показали эффективность ВВИГ в дозе 0,4–0,5 г/кг/день 5 дней с быстрым ответом более чем у 80% пациентов [62]. Последующая поддерживающая терапия показала долгосрочный эффект в виде улучшения мышечной силы и ремиелинизации [63]. Эффект терапии ВВИГ при ММН особенно примечателен, так как кортикостероиды, в отличие от демиелинизирующей полинейропатии, не эффективны при ММН и даже могут вызвать ухудшение симптоматики. На основании проведенных исследований ММН, как и демиелинизирующая полинейропатия, были включены в список показаний ВВИГ, одобренных FDA (Food and Drug Administration – бюро регуляции продуктов питания и лекарств, США).

Логичным продолжением исследований стало применение ВВИГ при так называемых нейромышечных синдромах. Эффект ВВИГ был продемонстрирован в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях при миастении гравис [64], а также при миастеническом синдроме Ламберта–Итона [65].

Несмотря на отсутствие в настоящее время четких рекомендаций, данные об эффективности ВВИГ при других нейромышечных заболеваниях появляются с все большей частотой (табл. 3) [66]. Особенно это касается педиатрических пациентов, у которых хороший профиль безопасности и относительно меньшая стоимость лечения (чем у взрослых) делают ВВИГ привлекательной опцией

## Применение ВВИГ при нервно-мышечных заболеваниях

Применение ВВИГ	Заболевание	Категория рекомендаций	Степень доказательности
Эффективно – одобрено FDA	Хроническая демиелинизирующая полинейропатия	Ia	A
	Мультифокальная моторная нейропатия	Ib	A
	Синдром Гийена–Барре	Ib	B
Вероятно эффективно	Миастения гравис	Ib	B
	Синдром Ламберта–Итона	Ib	B
	Парапротеин-ассоциированная периферическая полинейропатия	Ib	B
Возможно эффективно	Рассеянный склероз	Ia	A
	Некупируемая детская эпилепсия	Ia	B
	Острый диссеминированный энцефаломиелит	III	C
	Аутоиммунный энцефалит	III	C
	Синдром опсоклонус-миоклонус	III	C
	Постинфекционная мозжечковая атаксия	III	D
	Болезнь Альцгеймера	III	D

Таблица 4

## Применение ВВИГ при аутоиммунных заболеваниях

Применение ВВИГ	Заболевание	Категория рекомендаций	Степень доказательности
Эффективно – одобрено FDA	Иммунная тромбоцитопения	Ia	A
	Офтальмопатия Грейвса	Ib	A
	Дерматомиозит	IIa	B
Вероятно эффективно	Геморрагический васкулит	IIb	B
	Ювенильный артрит	Ia	A
Возможно эффективно	Тяжелый ревматоидный артрит	IIb	B
	Узелковый полиартериит	IIb	B
	Посттрансфузионная пурпура	III	C
	Неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения	III	C
	Системные васкулиты	III	C

даже при состояниях с отсутствием на сегодняшний день серьезной доказательной базы. Так, исследование, проведенное австралийскими коллегами, показало, что нейро-мышечные заболевания составляют 6-ю часть всех показаний ВВИГ в условиях крупного педиатрического госпиталя, и половина этих пациентов получила ВВИГ «off label» [67]. Частично это связано с тем, что некоторые нозологии, например аутоиммунный энцефалит или синдром автономной дисрегуляции, были выделены лишь недавно. Другие состояния, например, поперечный миелит, встречаются чаще, но имеют настолько плохой прогноз, что даже при отсутствии подтверждающих эффективность клинических исследований использование ВВИГ считается врачами оправданным. Безусловно, клинические исследования в этой области крайне необходимы для уменьшения неоправданного использования ВВИГ.

## ВВИГ в лечении аутоиммунных заболеваний

Применение ВВИГ с иммуномодулирующей целью для лечения иммунной тромбоцитопении (ИТП) лишь незначительно отстало по времени от его заместительного применения при ПИД [68]. С тех пор число аутоиммунных заболеваний с показаниями к применению ВВИГ, часть из которых были обсуждены выше, неуклонно растет. Тем не менее иммуномодулирующие меха-

низмы действия ВВИГ понятны не до конца, и включают в себя целый ряд воздействий: блокада Fc-рецепторов на поверхности клеток, блокада синтеза и действия ауто-АТ и даже модуляция субпопуляционного состава Т-лимфоцитов [10]. Необходимо помнить, что иммуномодулирующий эффект ВВИГ обусловлен не только IgG, но и другими его компонентами (растворимыми рецепторами, цитокинами и др.), которые присутствуют в препаратах ВВИГ в разном составе и количестве. Именно поэтому препараты ВВИГ не идентичны между собой, и клинические исследования каждого отдельного препарата особенно актуальны при аутоиммунной патологии.

Интересно, что, в отличие от нервно-мышечных заболеваний, применение ВВИГ при гематологических и системных аутоиммунных заболеваниях сокращается в связи с появлением безопасных таргетных опций терапии. Тем не менее, ВВИГ остается первой линией терапии при ИТП у детей [69], а также при аллоиммунной тромбоцитопении новорожденных [70] и таком относительно редком состоянии, как посттрансфузионная тромбоцитопения [71].

Среди системных аутоиммунных заболеваний эффективность высокодозового ВВИГ была продемонстрирована в контролируемых исследованиях лишь при дерматомиозите, в первую очередь, ювенильной форме [72], и при ювенильном

идиопатическом артрите [73]. Однако целый ряд клинических случаев и открытых исследований подтверждает эффективность ВВИГ при ряде системных и органоспецифичных аутоиммунных заболеваниях (табл. 4) [74].

Все более широкое применение моноклональных АТ, таргетирующих В-лимфоциты, в лечении аутоиммунной патологии делает необходимым мониторинг антителопродукции у этих пациентов, также как и у пациентов с онкологическими заболеваниями. У пациентов с нарушением антителопродукции, особенно в педиатрической популяции, важно своевременное назначение заместительной терапии ВВИГ не только для предотвращения тяжелых инфекций, но и для снижения стоимости сопроводительной терапии этих пациентов [75].

### Заключение

В данной публикации мы остановились лишь на некоторых современных тенденциях применения ВВИГ при различных педиатрических заболеваниях. Однако объем публикаций и исследова-

ний в данном направлении настолько велик, что выходит за рамки одной публикации. Появление новых клинических исследований будет расширять показания к применению ВВИГ и наши знания о механизмах действия этих препаратов. Важно помнить, однако, что препараты ВВИГ отличаются не только по составу, как было сказано выше, но и по спектру безопасности. В связи с этим в педиатрической практике особенно важен информированный подход к выбору безопасных препаратов ВВИГ, к которым, в первую очередь, относят 10% препараты последнего поколения.

**Источник финансирования:** данная статья опубликована при поддержке Филиала Общества с ограниченной ответственностью «СиЭсЭл Беринг Биотерапис ГмбХ» (125167, Российская Федерация, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 39, стр. 80).

**Конфликт интересов:** авторы статьи заявили об отсутствии конфликта интересов.

Abramova I.N.  0000-0003-2335-0735

Rodina Y.A.  0000-0001-9857-4456

Shcherbina A.Y.  0000-0002-3113-4939

### Литература

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9: 722–727.
2. Stokes J, Maris EP, Gellis SS. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XI. The use of concentrated normal human serum gamma globulin (human immune serum globulin) in the prophylaxis and treatment of measles. *J. Clin. Invest.* 1944; 23 (4): 531–540.
3. Ochs HD, Hitzig WH. History of primary immunodeficiency diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 12: 577–587.
4. Hinman J, Tullis JL, Saravis CA, Pennell RB. Intravenous use of plasmin treated immunoglobulin G. I. Preliminary report on tolerance by immunologically deficient patients. *Vox Sang.* 1967; 13 (1): 85–90.
5. Schiff RI. Intravenous gammaglobulin: pharmacology, clinical uses and mechanisms of action. *Pediatr. Allergy. Immunol.* 1994; 5 (2): 63–87.
6. Анотация к препарату Привиджен. [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_67475.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_67475.htm)
7. Léger JM, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Mielke O, Tackenberg B, Shebl A, Bauhofer A, Zenker O, Merckies IS; PRIMA study investigators. Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2013; 18 (2): 130–140.
8. Stein MR, Nelson RP, Church JA, Wasserman RL, Borte M, Vermeylen C, Bichler J. 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.
9. Robak T, Salama A, Kovaleva L, Vyhovska Y, Davies SV, Mazzucconi MG, Zenker O, Kiessling P. International Privigen in ITP Study Group. Efficacy and safety of Privigen, a novel liquid intravenous immunoglobulin formulation, in adolescent and adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology*. 2009; 14 (4): 227–236.
10. Bolli R, Woodtli K, Bärtschi M, Höfferer L, Lerch P. L-Proline reduces IgG dimer content and enhances the stability of intravenous immunoglobulin (IVIg) solutions. *Biologicals*. 2010; 38 (1): 150–157.
11. Brigitte Siani, Katharina Willmann, Sandra Wymann, Adriano A. Marques, Eleonora Widmer. Isoagglutinin Reduction in Human Immunoglobulin Products by Donor Screening. *Biol Ther.* 2014; 4 (1–2): 15–26.
12. Rajiv Mallick, Alphonse Hubsch, David G. Barnes. Hemolytic adverse effects of intravenous immunoglobulin: modeling predicts risk reduction with anti-A/B immunoaffinity chromatography and to a lesser extent with anti-A donor screening. *TRANSFUSION*. 2018; 58: 2752–2756.
13. Иммуноглобулины для внутривенного введения: практические аспекты применения. Румянцев А.Г., Щербина А.Ю., ред. М.: Практическая медицина, 2018: 256.
14. Щербина А.Ю. Первичные иммунодефициты – реалии XXI века. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15 (1): 8–9.
15. Litzman J, Jones A, Hann I, Chapel H, Strobel S, Morgan G. Intravenous immunoglobulin, splenectomy, and antibiotic prophylaxis in Wiskott–Aldrich syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1996; 75 (5): 436–439.
16. Flinn AM, Cant A, Leahy TR, Butler KM, Gennery AR. Autosomal Dominant Hyper IgE Syndrome Treatment Strategies and Clinical Outcomes. *J. Clin. Immunol.* 2011; 36 (2): 107–109.
17. Дерунапа Е.В., Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Балашов Д.Н., Мякова Н.В., Зимин С.Б., Давыдова Н.В., Гордучова М.А., Абрамов Д.С., Пай Г.В., Шелихова Л.Н., Продеус А.П., Масчан М.А., Масчан А.А., Щербина А.Ю. Синдром Ниймеген у детей: клинико-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. *Педиатрия*. 2018; 4: 116–124.
18. Small AM, Cordoro KM. Netherton Syndrome Mimicking Pustular Psoriasis: Clinical Implications and Response to Intravenous Immunoglobulin. *Pediatr. Dermatol.* 2016; 33 (3): e222–223.
19. FDA/CBER Guidance for Industry. 2008. Safety, efficacy, and pharmacokinetic studies to support marketing of immune globulin intravenous (human) as replacement therapy for primary humoral immunodeficiency. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/igivim-muno.htm>
20. Liese JG, Wintergerst U, Tympner KD, Belohradsky BH. High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am. J. Dis. Child.* 1992; 146: 335–339.
21. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedstrom E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 1031–1036.
22. Quartier P, Debre M, DeBlie J, de Sauverzae R, Sayegh N, Jabado N. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J. Pediatr.* 1999; 134: 589–596.
23. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 210–212.
24. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125: 1354–1360.
25. Hansen DA, Robbins BA, Bylund DJ, Piro LD, Saven A, Ellison DJ. Identification of monoclonal immunoglobulins and quantitative immunoglobulin abnormalities in hairy cell leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Clin. Pathol.* 1994; 102: 580–585.

26. Benbrahim O, Viillard JF, Choquet S, Royer B, Baudier F, Decaux O, Crave JC, Fardini Y, Clerson P, Lévy VA. French observational study describing the use of human polyvalent immunoglobulins in hematological malignancy-associated secondary immunodeficiency. *Eur. J. Haematol.* 2018; 101 (1): 48–56.
27. Agostini C, Blau IW, Kimby E, Plesner T. Prophylactic immunoglobulin therapy in secondary immune deficiency – an expert opinion. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2016; 12 (9): 921–926.
28. De Angelis F. Risk of secondary hypogammaglobulinaemia after Rituximab and Fludarabine in indolent non-Hodgkin lymphomas: a retrospective cohort study. *Leuk. Res.* 2015; 39 (12): 1382–1388.
29. Tortorici MA, Lawo JP, Weide R, Jochems J, Puli S, Hofmann J, Pfruender D, Rojavin MA. Privigen® has similar pharmacokinetic properties in primary and secondary immune deficiency. *Int. Immunopharmacol.* 2019; 66: 119–126.
30. Ueda M, Berger M, Gale RP, Lazarus HM. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Rev.* 2018; 32 (2): 106–115.
31. Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, Käyhty H, Olander RM, Vilpo J. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2001; 114 (1): 107–110.
32. Gill S, Maus MV, Porter DL. Chimeric antigen receptor T cell therapy: 25 years in the making. *Blood Rev.* 2016; 30 (3): 157–167.
33. Kelesidis T. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int. J. Infect. Dis.* 2011; 15 (1): 2–16.
34. Casulo C, Maraglia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia inpatients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013; 13 (2): 106–111.
35. NIH Consensus Dev. Conf. Statement 1990 May 21–23; 8 (5). Intravenous immunoglobulin: Prevention and treatment of Disease. <https://consensus.nih.gov/1990/1990IntravenousImmunoglobulin080html.htm>
36. Bass EB, Powe NR, Goodman SN, Graziano SL, Griffiths RI, Kiehl TS, Wingard JR. Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 12 (3): 273–282.
37. Cordonnier C. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139 (1): 8–18.
38. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); National Marrow Donor Program (NMDP); European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT); American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG); Infectious Disease Society of America (IDSA); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI); Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44 (8): 453–558.
39. Whimbey E, Champlin RE, Englund JA. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 16 (3): 393–399.
40. Small TN, Casson A, Malak SF, Boulad F, Kiehn TE, Stiles J, Ushay HM, Sepkowitz KA. Respiratory syncytial virus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29 (4): 321–327.
41. Grossman A, Khorana M, Koval C, Sorrentino M, Walsh E, Falsey AR. Use of high titer RSV immunoglobulin (RI-001-RSV-IVIG) in immunocompromised adults. Infectious Diseases Society of America, 2009: Abstract 607.
42. Mejias A, Chávez-Bueno S, Rios AM, Saavedra-Lozano J, Fonseca Aten M, Hatfield J, Kapur P, Gómez AM, Jafri HS, Ramilo O. Anti-respiratory syncytial virus (RSV) neutralizing antibody decreases lung inflammation, airway obstruction, and airway hyperresponsiveness in a murine RSV model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48: 1811–1822.
43. Schampera MS, Schweinzer K, Abele H, Kagan KO, Klein R, Rettig I, Jahn G, Hamprecht K. Comparison of cytomegalovirus (CMV)-specific neutralization capacity of hyperimmunoglobulin (HIG) versus standard intravenous immunoglobulin (IVIG) preparations: Impact of CMV IgG normalization. *J. Clin. Virol.* 2017; 90: 40–45.
44. Planitzer CB, Saemann MD, Gajek H, Farcet MR, Kreil TR. Cytomegalovirus neutralization by hyperimmune and standard intravenous immunoglobulin preparations. *Transplantation.* 2011; 92 (3): 267–270.
45. Goldstein G, Rutenberg TF, Mendelovich SL, Hutt D, Oikawa MT, Toren A, Bielora B. The role of immunoglobulin prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Pediatr. Blood Cancer.* 2017; 64 (7): 147–150.
46. Czer LS, Ruzza A, Vespignani R, Rafiei M, Pixton JR, Awad M, De Robertis M, Wong AV, Trento A. Prophylaxis of cytomegalovirus disease in mismatched patients after heart transplantation using combined antiviral and immunoglobulin therapy. *Transplant. Proc.* 2011; 43 (5): 1887–1892.
47. Anyaegbu EI, Almond PS, Milligan T, Allen WR, Gharaybeh S, Al-Akash SI. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of BK viremia and nephropathy in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr. Transplant.* 2012; 16 (1): 19–24.
48. Green M, Reyes J, Webber S, Rowe D. The role of antiviral and immunoglobulin therapy in the prevention of Epstein-Barr virus infection and post-transplant lymphoproliferative disease following solid organ transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 2001; 3 (2): 97–103.
49. Serrano RM, Darragh RK, Parent JJ. Successful treatment of disseminated adenovirus infection with cidofovir and intravenous immunoglobulin in an infant following heart transplant. *Cardiol. Young.* 2018; 28 (6): 888–889.
50. Park UJ, Hyun SK, Kim HT, Cho WH, Han SY. Successful treatment of disseminated adenovirus infection with ribavirin and intravenous immunoglobulin in an adult renal transplant recipient: a case report. *Transplant. Proc.* 2015; 47 (3): 791–793.
51. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, McIntosh M, Rose S, Vo A. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allo-sensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15: 3256–3262.
52. Montgomery RA, Zachary AA, Racusen LC, Leffell MS, King KE, Burdick J. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match-positive recipients. *Transplantation.* 2000; 70: 887–895.
53. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, Peng A, Villicana R, Jordan SC. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 242–251.
54. Zachary AA, Lucas DP, Montgomery RA, Leffell MS. Rituximab prevents anamnestic response in patients with cryptic sensitization to HLA. *Transplantation.* 2013; 95: 701–704.
55. Hachem RR, Yusen RD, Meyers BF, Aloush AA, Mohanahumar T, Patterson GA. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 973–980.
56. Jordan SC, Quartel AW, Czer LS, Admon D, Chen G, Fishbein MC, Schwieger J, Steiner RW, Davis C, Tyan DB. Post-transplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gamma-globulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation.* 1998; 66: 800–805.
57. Jordan SC, Reinsmoen N, Peng A, Lai CH, Cao K, Villicana R, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 2035–2045.
58. Van der Meché FGA, Schmitz PIM, The Deutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *New Eng. J. Med.* 1992; 326 (17): 1123–1129.
59. Hughes RA, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, Hartung HP, Latov N, Merkies IS, Van Doorn PA. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet. Neurol.* 2008; 7 (2): 136–144.
60. Merkies ISJ, van Schaik IN, Léger JM, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Durn BL, Cornblath DR, De Bleecker JL, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J, Stelmasiak Z, Tackenberg B, Mielke O; PRIMA Trial Investigators and the PATH Study Group. Efficacy and safety of IVIG in CIDP: Combined data of the PRIMA and PATH studies. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2019; 24 (1): 48–55.
61. Azulay JP, Blin O, Pouget J, Boucraut J, Bille-Turc F, Carles G, Serratrice G. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1994; 44: 429–432.
62. van Doorn PA, van der Meche FG. IVIG treatment improves multifocal motor neuropathy: easy to start but difficult to stop. *Neurology.* 2000; 55: 1246–1250.
63. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JH, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain.* 2002; 125: 1875–1886.
64. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis [update]. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 12: CD002277.

65. Peterlin BL, Flood W, Kothari MJ. Use of intravenous immunoglobulin in Lambert–Eaton myasthenic syndrome. J. Am. Osteopath. Assoc. 2002; 102: 682–684.

66. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, Ballow M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J. Allergy Clin. Immunol. 2017; 139 (3S): 1–46.

67. Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, Sartori S, Dale RC; IVIG in Neurology Study Group. Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome. Dev. Med. Child Neurol. 2016; 58 (11): 1180–1192.

68. Imbach P, Barandun S, diApuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, Rossi E, Schöni M, Vest M, Wagner HP. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. Lancet. 1981; 1: 1228–1231.

69. Tarantino MD. Treatment options for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenia purpura in children. Semin. Hematol. 2000; 37: 35–41.

70. Birchall JE, Murphy MF, Kaplan C, Kroll H. European collaborative study of the antenatal management of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. Br. J. Haematol 2003; 122: 275–288.

71. Ohto H, Yasuda H, Maeda H, Inaba S. Post-transfusion thrombocytopenia in recipients with anti-HLA antibody. Transfus. Sci. 2000; 23: 271–273.

72. Dalakas MC, Koffman B, Fujii M, Spector S, Sivakumar K, Cupler E. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. Neurology. 2001; 56: 323–327.

73. Tumiati B, Casoli P, Veneziani M, Rinaldi G. High-dose immunoglobulin therapy as an immunomodulatory treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1992; 35: 1126–1133.

74. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. Hematology (Oxford). 2015; 54: 383–391.

75. Смирнова И.Н., Родина Ю.А., Дерунова Е.В., Попельт А.А., Лаберко А.Л., Косачева Т.Г., Барабанова О.В., Щербина А.Ю. Фармакоэкономический анализ заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином у пациентов с первичными дефектами гуморального звена иммунитета. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15 (1): 66–71.

© Сметанина Н.С., 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-217-220  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-217-220>

Н.С. Сметанина

## УДОВЛЕТВОРЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМОЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ



К настоящему времени опубликовано мало работ, посвященных взаимосвязи комплаентности пациентов и эффективности проводимой хелаторной терапии, а также оценке качества жизни пациентов с трансфузионно зависимой большой формой бета-талассемии, получающих хелаторную терапию. В настоящем обзоре суммированы основные работы, показывающие тесную связь эффективности хелаторной терапии с продолжительностью и качеством жизни этих пациентов, продемонстрированы роль удовлетворенности пациента от получаемого лечения и влияние комплаентности на эффективность хелаторной терапии.

**Ключевые слова:** перегрузка железом, хелаторная терапия, комплаентность, дети.

**Цит.:** Н.С. Сметанина. Удовлетворенность пациентов лекарственной формой и эффективность хелаторной терапии. Педиатрия. 2019; 98 (4): 217–220.

N.S. Smetanina

## PATIENTS' SATISFACTION WITH THE DOSAGE FORM AND EFFICACY OF CHELATION THERAPY

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

### Контактная информация:

Сметанина Наталья Сергеевна – д.м.н., проф., зам. директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ  
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
Тел.: (985) 647-62-63,  
E-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru  
Статья поступила 10.06.19,  
принята к печати 20.07.19.

### Contact Information:

Smetanina Natalia Sergeevna – MD., prof., deputy director of the Institute of Hematology, Immunology and Cellular Technologies of the National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev  
Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1  
Tel.: (985) 647-62-63,  
E-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru  
Received on Feb. 14, 2019,  
submitted for publication on May 15, 2019.