

УДК 615.218.3

DOI 10.36691/RAJ.2020.16.4.006

Оценка эффективности и безопасности 10% внутривенного иммуноглобулина Привиджен в реальной клинической практике

Л.Г. Хлудова, И.А. Манто, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, М.Р. Хаитов

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; РФ, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

E-mail: Ealat@mail.ru

Резюме. *Актуальность.* Заместительная терапия иммуноглобулинами человека является ведущим патогенетическим методом лечения первичных иммунодефицитов с нарушением синтеза антител. В настоящее время в России доступно несколько препаратов иммуноглобулинов человека нормальных для внутривенного введения.

Цель. Оценить эффективность и безопасность препарата Привиджен (10% раствор иммуноглобулина для внутривенного введения) в реальной клинической практике в течение 12 клинических месяцев.

Материалы и методы. 20 взрослых с диагнозом общая переменная иммунная недостаточность и X-сцепленная агаммаглобулинемия получали внутривенный иммуноглобулин Привиджен к интервалом 24 ± 3 дня в течение 12 мес. Первичными критериями оценки была частота инфекционных осложнений и нежелательных явлений.

Результаты. У большинства пациентов в ходе исследования достигнут удовлетворительный претрансфузионный уровень IgG. Тяжелых нежелательных явлений, связанных с введением препарата, не зарегистрировано.

Заключение. В ходе исследования препарат продемонстрировал высокую эффективность и безопасность у пациентов, нуждающихся в ежемесячной заместительной терапии.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, общая переменная иммунная недостаточность, заместительная терапия, внутривенный иммуноглобулин, Привиджен.

Evaluation of the efficacy and safety of 10% intravenous immunoglobulin Privigen in real clinical practice

L.G. Khludova, I.A. Manto, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva, M.R. Khaitov

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

E-mail: Ealat@mail.ru

Abstract. *Relevance.* Replacement therapy with human immunoglobulins is the leading pathogenetic method of treatment of primary immunodeficiency with impaired antibody synthesis. Currently, several preparations of human immunoglobulins for intravenous administration are available in Russia.

Purposes. Evaluation of the efficacy and safety of Privigen immunoglobulin intravenous 10% liquid in real clinical practice within 12 clinical months.

Methods. Twenty adults diagnosed with common variable immunodeficiency or X-linked agammaglobulinemia received intravenous Privigen® infusions (0.2–0.4 mg/kg) at 24 ± 3 intervals over a 12-month period. The primary endpoint was the annual rate of infections and adverse events.

Для корреспонденции

Латышева Елена Александровна
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА
России. РФ, 115522, Россия, г. Москва,
Каширское шоссе, д. 24. E-mail: Ealat@mail.ru

For correspondence

Elena A. Latysheva
NRC Institute of Immunology FMBA of Russia.
24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russian
Federation. E-mail: Ealat@mail.ru

Статья поступила 15.11.2019 г.

Принята к печати 09.12.2019 г.

Рекомендована к публикации
Е.С. Феденко

Results. Sufficient level of IgG was achieved in most patients during the study. Severe adverse reactions during the treatment were not registered.

Conclusions. High efficacy and safety of monthly replacement therapy in patients with primary immunodeficiency with impaired antibody synthesis has been demonstrated.

Key words: primary immunodeficiency, common variable immunodeficiency, replacement therapy, intravenous immunoglobulin, Privigen

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) являются гетерогенной группой заболеваний, характеризующихся сниженной или отсутствующей функцией одного или нескольких звеньев иммунной системы, что приводит к повышенной частоте и тяжести инфекций, а также к повышению частоты аутоиммунных проявлений, злокачественных новообразований и других связанных с неправильной работой иммунной системы расстройств. На сегодняшний день генетически идентифицировано более 350 различных заболеваний, и это число постоянно растет [1, 2].

Одной из наиболее распространенных групп ПИД, по данным Европейского регистра, являются ПИД с нарушением функции синтеза антител, частота встречаемости которых составляет 1 на 10 000–500 000 [3–5]. На сегодняшний день примерно 45% пациентов с ПИД в РФ нуждаются в регулярной заместительной терапии ИГ [6].

Ведущую роль в лечении ПИД с нарушением синтеза антител играет регулярная заместительная терапия иммуноглобулинами (ИГ). Ее целью является снижение числа и тяжести инфекционных проявлений, предотвращение развития необратимых и тяжелых осложнений и возникновения жизнеугрожающих инфекций, таких как менингит и сепсис. Существующие исследования показывают, что для достижения данных целей у пациентов с ПИД необходимо поддерживать близкие к нормальным значения претрансфузионных уровней IgG [7, 8]. В рандомизированных исследованиях показано, что использование ИГ в дозе 0,4–0,6 г/кг каждые 3–4 нед для поддерживающей терапии в большинстве случаев достаточно для достижения целевого претрансфузионного уровня [9]. При этом необходимо помнить, что доза иммуноглобулина должна быть индивидуализирована для каждого пациента, а претрансфузионный уровень является лишь дополнительным параметром оценки эффективности терапии [10]. Основным маркером эффективности терапии является контроль над инфекцией.

В настоящий момент в России основным методом заместительной терапии является внутривенное введение иммуноглобулинов (ИГ). Препараты ИГ для внутривенного введения (ВВИГ) на российском рынке представлены 5 и 10% раствором белка. С учетом преимуществ 10% растворов ВВИГ (снижение нагрузки объемом, укорочение времени введения,

а также более высокий профиль безопасности при сопутствующей патологии) данная группа препаратов получает все большее распространение как на зарубежном, так и на российском рынке. Одним из представителей 10% ВВИГ является Привиджен (СиЭсЭл Беринг АГ). Помимо описанных выше преимуществ Привиджен обладает рядом положительных качеств, обусловленных стабилизатором — L-пролином. Стабилизация L-пролином позволяет полностью сохранить функциональную активность молекулы IgG без необходимости охлаждения, что делает Привиджен независимым от соблюдения холодильной цепи и готовым к использованию, в связи с чем потенциально уменьшается риск неправильной транспортировки препарата и экономится время на его приготовление. Наличие в составе препарата L-пролина также улучшает стабильность, обеспечивая срок годности 36 мес при комнатной температуре (2–25 °C) [11].

Распределение подклассов IgG в препарате Привиджен является аналогичным тому, что наблюдается в плазме крови здоровых лиц. Число доноров плазмы, используемой для приготовления препарата, составляет до 60 000, что обеспечивает большое разнообразие по специфичности и идиотипам антител.

Лекарственная форма Привиджена с L-пролином при pH 4,8 ограничивает формирование IgG-димеров (идиотипических/антиидиотипических комплексов, образующихся между молекулами IgG от разных доноров) [12–15]. Поскольку высокое содержание димеров может отрицательно влиять на клиническую переносимость препарата [14], ограничение и контроль димеризации во время хранения жидких препаратов ВВИГ имеют решающее значение. L-пролин представляет собой амфифильную молекулу и поэтому подавляет образование димеров IgG путем защиты гидрофобных мест связывания молекул IgG [15], тем самым стабилизируя их мономерную форму. Воздействие является полностью обратимым [15] и не оказывает воздействия на целостность и эффективность действующего вещества. Поэтому содержание димеров в Привиджене составляет ≤12% (чаще около 4,4%) и может увеличиться до 6–8% во время хранения.

Отсутствие в составе Привиджена других стабилизаторов, таких как глицин и сахара, позволяет избежать связанных с их применением побочных эффектов.

Клинические исследования препарата Привиджен показали его высокий профиль безопасности и эффективности [16–20]. Однако, учитывая тщательный отбор больных в клинических исследованиях, в рутинной практике аналогичных результатов удастся достичь не всегда. С целью оценки эффективности и безопасности препарата Привиджен нами было проведено исследование по использованию данного лекарственного средства, единственным критерием отбора в которое явилось наличие первичных иммунодефицитов (ПИД) с нарушением синтеза антител, требующим заместительной терапии.

Цель настоящего исследования включала следующее:

Во-первых, оценивалась эффективность заместительной терапии препаратом Привиджен, раствор для инфузий, производства СиЭсЭл Беринг АГ, Швейцария, после 12-кратного внутривенного введения пациентам с ПИД с нарушением синтеза антител (первичная цель).

Во-вторых, оценивались безопасность и переносимость заместительной терапии препаратом Привиджен, раствор для инфузий, производства СиЭсЭл Беринг АГ, Швейцария, после 12-месячного курса внутривенного введения пациентам с ПИД (вторичная цель).

Материалы и методы

В 2017–2018 гг. на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России было проведено открытое постмаркетинговое исследование по оценке эффективности, безопасности и влияния на дифференциацию В-лимфоцитов препарата Привиджен у пациентов с ПИД с нарушением синтеза антител. Данное исследование проводилось как открытое, несравнительное, нерандомизированное, проспективное.

Условием для проведения клинического исследования являлось Разрешение № 36 МЗ РФ от 24.01.2017 г.

Документы клинического исследования до получения Разрешения на проведение исследования были одобрены Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации, что отражено в соответствующей выписке из протокола заседания № 139 от 20.12.2016 г.

В исследование могли быть включены отвечающие следующим критериям пациенты: лица обоего пола в возрасте старше 18 лет с верифицированным диагнозом ПИД с нарушением гуморального звена при наличии подписанного Информированного согласия на участие в исследовании от пациентов на проведение любой из процедур исследования, выразивших согласие на использование надежных методов контрацепции (для пациентов с сохраненной репродуктивной функцией) и согласие следовать требованиям протокола.

Критериями исключения являлись:

- анамнестические сведения о гиперчувствительности к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав исследуемого препарата;

- анамнестические сведения о повышенной чувствительности к гомологичным иммуноглобулинам, наличии антител к IgA;

- анамнестические сведения о наличии у пациента гиперпролинемии;

- подозрение врача-исследователя на то, что пациент не будет следовать требованиям протокола, инструкциям врача-исследователя и не будет придерживаться ограничений, предусмотренных протоколом исследования;

- любые сопутствующие соматические заболевания или состояния, отклонения в гематологических показателях (за исключением отклонений, связанных с основным заболеванием), которые, по мнению исследователя, затрудняют интерпретацию результатов применения исследуемого препарата, или приводят к невозможности проведения процедур в рамках настоящего клинического исследования, или представляют опасность для пациента при его участии в исследовании;

- алкогольная и/или наркотическая зависимость в анамнезе;

- для женщин с сохраненной репродуктивной функцией – положительный тест на беременность, кормление грудью или планирование беременности в сроки проведения исследования;

- участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней до периода скрининга;

- наличие сведений о несоблюдении пациентом предписанного режима терапии или требований протокола при участии в других клинических исследованиях ранее.

Исследование состояло из двух этапов (периодов): период скрининга – продолжительностью до 14 дней и период лечения – 12 клинических месяцев (1 клинический месяц равен 24 ± 3 дня).

Схема исследования представлена на рис. 1.

Исследуемый препарат Привиджен, раствор для инфузий, производства СиЭсЭл Беринг АГ вводился каждому пациенту на каждом визите периода лечения в дозе 0,4–0,6 г/кг массы тела пациента в течение 12 визитов, с периодичностью каждые 24 ± 3 дня. Физиологические показатели регистрировались за 15 мин до введения, каждые 15 мин во время введения и через 3 ч после окончания процедуры, после чего пациенты могли быть отпущены домой. Скорость введения не превышала 7,2 мл/кг/ч. Перед введением и после введения препарата у пациентов выполнялся общий анализ крови, определение уровня IgG, биохимический анализ крови и общий анализ мочи. Перед первым, седьмым и двенадцатым введением у пациентов с ОВИН



Рис. 1. Схема этапов клинического исследования

также исследовались субпопуляции лимфоцитов (преимущественно оценивалась дифференцировка В-лимфоцитов), уровень экспрессии BAFF-рецептора. Все исследования выполнялись на базах клинической, биохимической и иммунологической лабораторий ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России.

Наличие критериев исключения проверялось на каждом визите.

Статистический анализ эффективности проводили в популяции всех включенных в исследование пациентов (популяция ИТТ) и в популяции пациентов, закончивших исследование по протоколу (РР). Популяция ИТТ включала всех включенных пациентов, соответствующих критериям включения при отсутствии критериев невключения, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, при наличии исходных данных для оценки эффективности и хотя бы одной оценки показателя эффективности после начала терапии. Это — основная популяция для анализа эффективности. Популяция РР включала пациентов ИТТ популяции, которые завершили исследование без значительных отклонений от протокола исследования. Эту популяцию использовали для анализа первичной переменной эффективности. Показатели эффективности представлены описательной статистикой (среднее значение, медиана, минимальное и максимальное значения, размах, квартили, число валидных случаев — для количественных переменных; абсолютное число, доля, распределение — для качественных переменных) по визитам и терапевтическим группам. Выбор параметрических или непараметрических критериев для тестирования статистических гипотез определяли результатами критерия Шапиро–Уилка (с заключением о наличии/отсутствии статистически значимых отличий распределения соответствующего показателя от закона нормального распределения).

Статистические сравнения до и после терапии для процентного и абсолютного количества субпопуляций лимфоцитов проводили методами непараметрического теста знаковых рангов Уилкоксона внутри группы. Остальные вторичные переменные эффективности анализировали аналогично первичной переменной эффективности.

Учитывая противоречивые литературные данные о влиянии заместительной терапии ВВИГ на дендритные клетки и процессы дифференции В-лимфоцитов, в рамках данной работы проводилась оценка влияния регулярной заместительной терапии с использованием исследуемого препарата Привиджен на дифференцировку В-лимфоцитов и другие показатели иммунного статуса пациентов с ОВИН. Исследуемыми параметрами являлись относительное и/или абсолютное количество субпопуляций лимфоцитов до введения исследуемого препарата, а также после 6 и 11 мес регулярной терапии исследуемым препаратом у пациентов с ОВИН.

Особенности отбора пациентов определялись тем, что исследование было направлено на оценку эффективности и безопасности препарата в условиях реальной клинической практики, поэтому в исследование включались пациенты со сформировавшимися осложнениями ПИД, вне зависимости от сопутствующей терапии. Единственными запрещенными сопутствующими препаратами были ИГ других производителей. Участие в исследовании в первую очередь предлагалось пациентам, испытывающим трудности с получением льготных ВВИГ, что обуславливало включение в исследование участников с более тяжелым течением ПИД.

Результаты

В исследование были включены 20 пациентов с нарушением синтеза антител, из них 9 мужчин и 11 женщин. 18 пациентов страдали общей вариабельной иммунной недостаточностью и 2 пациента — X-сцепленной агаммаглобулинемией. Средний возраст составил $39,7 \pm 14,6$ года (минимальный — 26, максимальный — 76 лет).

В ходе исследования один пациент выбыл после 5-го визита по причинам, не связанным с переносимостью и эффективностью исследуемого препарата. Остальные 19 пациентов прошли все процедуры исследования полностью, без отклонений от протокола.

Частота возникновения бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний на фоне 12-месячной терапии исследуемым препаратом среди завершивших исследование пациентов составила $2,32 \pm 1,42$ случая.

Частота назначения антибиотиков (включая профилактическое) составила $2,42 \pm 1,5$.

Средняя продолжительность приема антибактериальных препаратов за год исследования (без учета лиц, получающих антибактериальные препараты базисно в стабильной дозировке) составила $18,95 \pm 13,73$ дня на пациента.

При вступлении в исследование 6 пациентов получали плановую антибактериальную терапию в связи с частыми обострениями хронических инфекций. В ходе исследования у 4 пациентов данная терапия была отменена. Дополнительного назначения плановой антибактериальной терапии потребовали 2 пациента: у одной пациентки причиной назначения послужила необходимость проведения иммуносупрессивной терапии по поводу прогрессирования лимфопролиферации, у второй пациентки антибактериальная терапия была назначена для коррекции энтеропатии и синдрома избыточного бактериального роста.

График уровня IgG у всех пациентов представлен на рис. 2.

Среднее значение уровня IgG перед первым введением составило 418,3 мг/дл. К концу исследования средний претрансфузионный уровень IgG составил 792,4 мг/дл.

У 8 пациентов исходный уровень IgG был ниже 300 мг/дл, 3 из них не получали ВВИГ в течение как минимум 6 мес.

График динамики уровней IgG у этих пациентов представлен на рис. 3.

На фоне терапии препаратом Привиджен уже к третьему введению у 95% пациентов был достигнут удовлетворительный претрансфузионный уровень (среднее значение претрансфузионного уровня IgG к третьему визиту — 780 мг/дл).

В ходе исследования не удалось достичь удовлетворительного претрансфузионного уровня IgG только у одного пациента. Дальнейшее обследование данного пациента не выявило ни потери белка вследствие энтеропатии или протеинурии, ни повышенного потребления в связи с инфекционными осложнениями ПИД. Увеличение дозы ВВИГ до 0,6 мг/мл не влияло на претрансфузионный уровень через 3–4 нед. Несмотря на низкий уровень IgG, обострения инфекционных заболеваний у пациента происходят не чаще 2 раз в год.

Исследование не подтвердило имеющиеся данные о возможности влияния регулярной заместительной терапии на дифференцировку В-лимфоцитов.

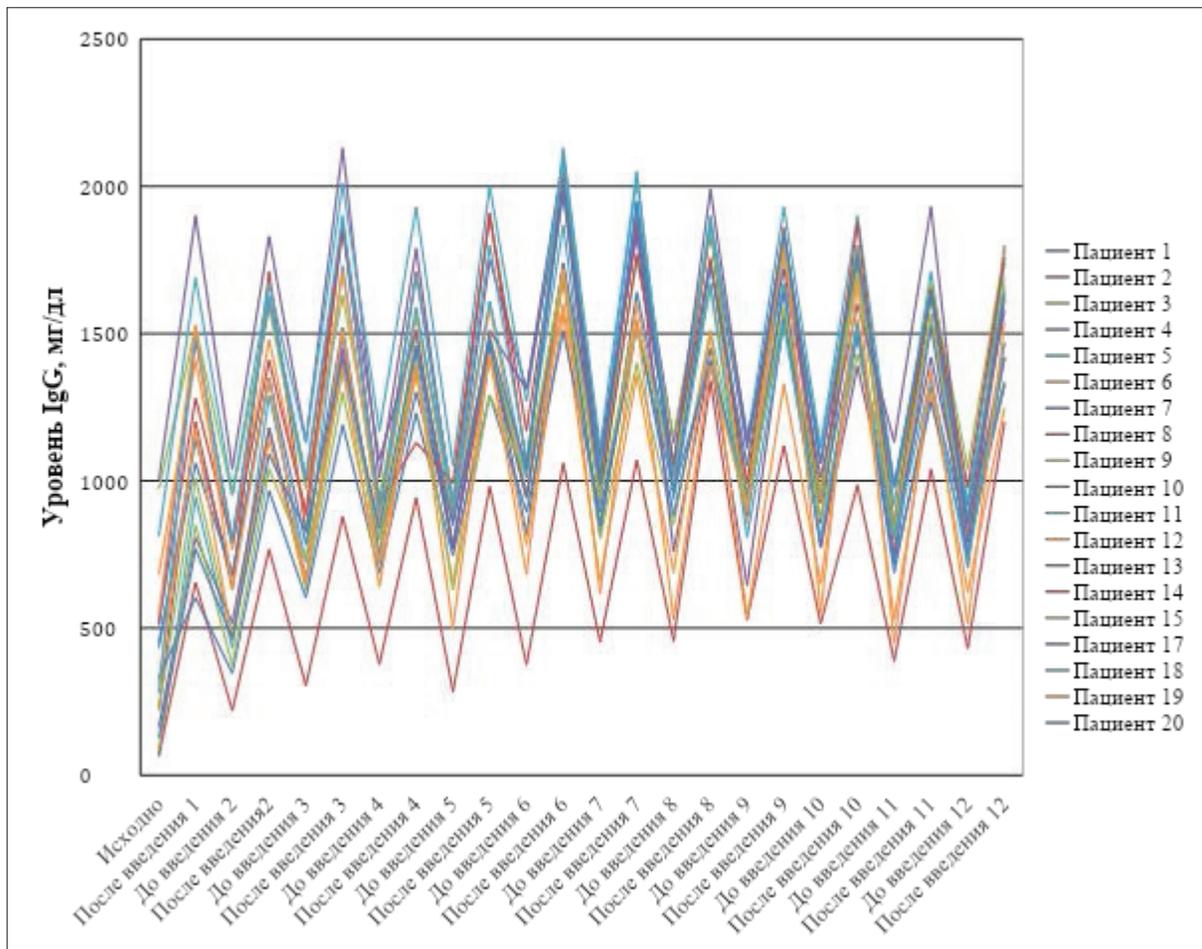


Рис. 2. Уровень IgG на фоне введения Привиджена

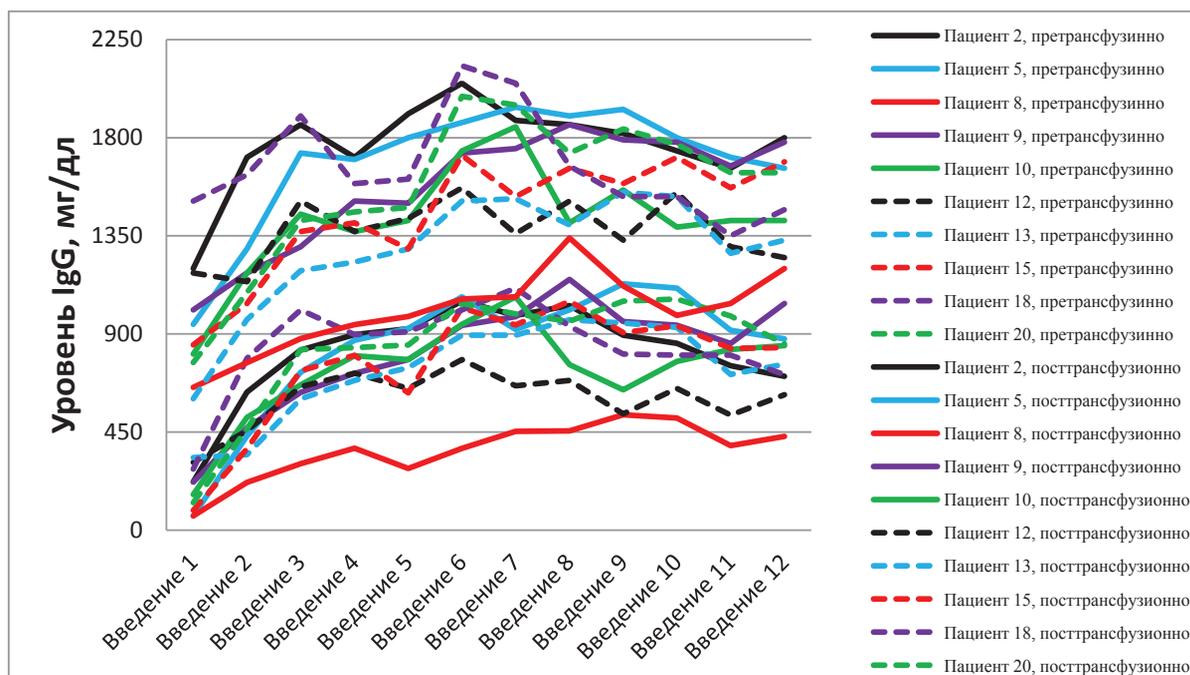


Рис. 3. Уровни IgG у пациентов, имевших исходный уровень IgG ниже 300 мг/дл

Результаты

Оценки безопасности проведенного лечения представлены ниже.

Все возникшие у пациентов в сроки проведения исследования заболевания, патологические состояния и клинически значимые изменения в лабораторных показателях регистрировались как нежелательные явления (НЯ). В общей сложности зарегистрировано 141 НЯ, 7 из которых были признаны серьезными. По степени тяжести 92,9% (131) НЯ были легкими, 6,38% (9) – средней тяжести и 0,72% (1) – тяжелым (смерть пациента). Последнее НЯ было признано не связанным с исследуемым препаратом.

В 42,5% случаев (60) НЯ не были связаны с препаратом. 5,7% (8) НЯ связь расценивалась как возможная, в 51,8% (73) – как сомнительная.

Все связанные с препаратом НЯ транзиторные изменения лабораторных показателей: 21,3% (30) от общего числа НЯ – нейтропения (снижение нейтрофилов ниже $1,5 \times 10^9/\text{л}$), 18,4% (26) – лимфопения (снижение лимфоцитов ниже $1 \times 10^9/\text{л}$), 16,3% (23) – снижение лейкоцитов ниже референтных значений. Данные НЯ регистрировались при наличии достоверных различий в показателях общего анализа крови до введения препарата и на следующий день после введения. Ни одно из них не потребовало назначения медикаментозной терапии непосредственно для коррекции гематологических нарушений.

Исследуемый препарат отличался хорошей переносимостью. Ни одного НЯ, связанного с препаратом во время и в течение трех часов после введения, зафиксировано не было, в том числе у

пациентов, для которых необходимым условием заместительной терапии ВВИГ другими препаратами являлось проведение премедикации. Всем пациентам в течение исследования Привиджен вводился без премедикации.

За время проведения исследования ни одного эпизода клинически значимых инфекций, потребовавших госпитализации пациента, не зафиксировано. Ни одно из инфекционных осложнений не потребовало госпитализации.

Среди НЯ зарегистрированы две нежелательные реакции на сопутствующую терапию: токсический гепатит у пациента, длительно принимавшего комбинацию орнидазола и офлоксацина, и лекарственная гиперчувствительность замедленного типа на амоксициллин.

Среднее время введения препарата составило 2 ч 44 мин, минимальное – 1 ч 3 мин, средняя скорость введения – 1,63 мл/кг/ч.

Ни для одной инфузии из 228 не потребовалось проведения премедикации. НЯ во время введения и 24 ч после введения (за исключением лабораторных изменений) не отмечены ни у одного пациента.

Обсуждение

Данные, полученные в ходе настоящего исследования, в целом соответствуют результатам оценки эффективности и безопасности внутривенного иммуноглобулина Привиджен, полученным в 2008 г. в рамках 3-й фазы клинических исследований данного препарата [17].

Наиболее значительным отличием в результатах стала длительность применения антибактериаль-

ных препаратов: 87,4 дня в исследовании 2008 г. в сравнении с 18,9 дня в нашем исследовании, что связано с отличиями в методике расчета данного показателя (в нашем исследовании не учитывался плановый прием антибактериальных препаратов с профилактической целью).

Более высокое число инфекционных заболеваний, зарегистрированных в исследовании 2008 г. (3,55 случая на пациента за 12 исследовательских месяцев), может быть связано как с демографическими отличиями в исследуемых группах (исследование 2008 г. включало детей в возрасте от 3 лет, доля лиц младше 16 составляла 38,8%), так и с более вариабельным режимом дозирования (0,2–0,8 г/кг массы тела).

Средний уровень IgG в исследовании 2008 г. был несколько выше (8,84–10,27 г/л), что может быть связано с более высоким уровнем IgG у пациентов в начале исследования и с большей вариабельностью дозировок согласно протоколу (до 0,8 г/кг).

В нашем исследовании все НЯ, возникшие непосредственно после введения препарата, были связаны с изменениями лабораторных показателей, тогда как в исследовании 2008 г. это были субъективные изменения самочувствия (головная боль, тошнота, усталость).

В соответствии с протоколом в исследовании 2008 г. не проводился общий анализ крови на следующий день после каждого введения, в связи с чем сравнение изменений гематологических показателей не представляется возможным. Подобный феномен снижения концентрации нейтрофилов непосредственно после введения ВВИГ был описан ранее для других ИГ [21, 22]. Привиджен производится из пулов плазмы, полученных от большого числа доноров (вплоть до 60 000), и, как и другие ИГ, может содержать некоторое количество антилейкоцитарных антител [22]. Другой возможной причиной может быть формирование агрегатов IgG, обладающих иммунокомплексной активностью. В этом случае препарат может приводить к изменению экспрессии CR3 на поверхности нейтрофилов, что усиливает адгезию нейтрофилов к стенкам сосудов и соответственно снижает число циркулирующих нейтрофилов [23, 24]. Дальнейшее наблюдение за пациентами показывает, что наблюдавшиеся в ходе исследования изменения сохраняются при использовании иммуноглобулинов других производителей и перерывах в заместительной терапии.

Анализ изменений субпопуляций лимфоцитов на фоне заместительной терапии показал, что заместительная терапия ВВИГ не оказывает влияния на субпопуляции В-лимфоцитов, поэтому использование фенотипирования В-лимфоцитов для верификации диагноза ОВИН возможно как до лечения, так и после его начала.

Регулярная заместительная терапия Привиджем позволяет контролировать течение хронических

инфекций у пациентов с ОВИН и способствует снижению числа пациентов, вынужденных принимать антибиотики в профилактических целях.

При использовании Привиджена отмечается быстрое достижение целевого претрансфузионного уровня IgG у большинства пациентов, в том числе с исходным уровнем ниже 300 мг/дл, что делает его оптимальным препаратом для начала заместительной терапии после постановки диагноза.

Исследование показало, что препарат Привиджен обладает высоким профилем эффективности/безопасности при применении в качестве заместительной терапии в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):696-726. DOI: 10.1007/s10875-015-0201-1.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C. Primary Immunodeficiency Diseases: An Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014;5. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00162. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00162/full>.
3. Schäffer A, Salzer U, Hammarström L, Grimbacher B. Deconstructing common variable immunodeficiency by genetic analysis. *Curr Opin Genet Dev.* 2007;17(3):201-212. DOI: 10.1016/j.gde.2007.04.002.
4. Di Renzo M, Pasqui A, Auteri A. Common variable immunodeficiency: a review. *Clin Exp Med.* 2004;3(4):211-217. DOI: 10.1007/s10238-004-0027-2.
5. Picard C. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency *J Clin Immunol.* 2015; 35(8):696-726.
6. Мухина АА, Кузьменко НБ, Родина ЮА, Кондратенко ИВ, Бологов АА, Латышева ТВ. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости. *Педиатрия.* 2019;98(2):24-31. DOI: 10/241100/0031-403X-2019-98-3-24-31 [Characteristics of patients with primary immunodeficiency states in the Russian Federation: from birth to old age. Mukhina AA, Kuzmenko NB, Rodina YA, Kondratenko IV, Bologov AA, Latysheva TV. *Pediatrics.* 2019;98(2):24-31 (In Russ.)].
7. Roifman C, Levison H, Gelfand E. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *The Lancet.* 1987;329(8541):1075-1077. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)90494-6.
8. Eijkhout H, van der Meer J, Kallenberg C, Weening RS, van Dissel JT, Sanders LA. The Effect of Two Different Dosages of Intravenous Immunoglobulin on the Incidence of Recurrent Infections in Patients with Primary Hypogammaglobulinemia. *Ann Intern Med.* 2001;135(3):165. DOI: 10.7326/0003-4819-135-3-200108070-00008.
9. Roifman C, Schroeder H, Berger M, Sorensen R, Ballow M, Backley RH. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. *Int Immunopharmacol.* 2003;3(9):1325-1333. DOI: 10.1016/s1567-5769(03)00134-6.

10. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol.* 2009;145(6):709-727. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07669.x.
11. Cramer M, Frei R, Sebald A, Mazzeletti P, Maeder W. Stability over 36 months of a new liquid 10% polyclonal immunoglobulin product (IgPro10, Privigen) stabilized with L-proline. *Vox Sang.* 2009;96(3):219-225. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2008.01143.x.
12. Tankersley D, Preston M, Finlayson J. Immunoglobulin G dimer: An idiotype-anti-idiotype complex. *Mol Immunol.* 1988;25(1):41-48. DOI: 10.1016/0161-5890(88)90088-0.
13. Roux KH, Tankersley DL. A view of the human idiotypic repertoire. Electron microscopic and immunologic analyses of spontaneous idiotype-antiidiotype dimers in pooled human IgG. *J Immunol.* 1990;144(4):1387-1395.
14. Spycher MO, Bolli R, Hodler G, Gennari K, Hubsch A, Spath P, Schnorf J. Well-tolerated liquid intravenous immunoglobulin G preparations (IVIg) have a low immunoglobulin G dimer (IgG-dimer) content. *J Autoimmun.* 1999;96(Suppl. 1):96.
15. Bolli R, Woodtli K, Bartschi M, Hofferer L, Lerch P. L-Proline reduces IgG dimer content and enhances the stability of intravenous immunoglobulin (IVIg) solutions. *Biologicals.* 2010;38(1):150-157. DOI: 10.1016/j.biologicals.2009.09.002.
16. Sleasman JW, Duff CM, Dunaway T, Rojavin MA, Stein MR. Tolerability of a new 10% liquid immunoglobulin for intravenous use, Privigen, at different infusion rates. *J Clin Immunol.* 2010;30(3):442-448. DOI: 10.1007/s10875-010-9373-x.
17. Stein MR, Nelson RP, Church JA, Wasserman RL, Borte M, Vermeylen C. 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.
18. Church JA, Borte M, Taki H, Nelson RP, Sleasman JW, Knutsen AP. Efficacy and safety of Privigen in children and adolescents with primary immunodeficiency. *Ped Asthma Allergy Immunol.* 2009;22(2):53-61. DOI: 10.1089/pai.2009.0005.
19. Robak T, Salama A, Kovaleva L, Vyhovska Y, Davies SV, Mazzucconi MG. Efficacy and safety of Privigen, a novel liquid intravenous immunoglobulin, in adolescent and adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology.* 2009;14(4):227-236. DOI: 10.1179/102453309x439773.
20. Léger JM, De Bleecker J, Sommer C, Robberecht W, Saarela M, Kamienowski J. 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) *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2013;18(2):130-140. DOI: 10.1111/jns5.12017.
21. O'Donnell JL, Roberts-Thomson PJ, Ahem MJ, Bradley J. Alteration in circulating neutrophil CR3 density associated with immunoglobulin infusion. *Aust NZ J Med.* 1988;18:95-100.
22. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;29:173-184. DOI: 10.1385/crai:29:3:173.
23. Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, Smith IL. Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet.* 1986;2(8500):217-218. DOI: 10.1016/s0140-6736(86)92511-0.
24. Sztajzel R, Le Floch-Rohr J, Eggimann P. High-dose intravenous immunoglobulin treatment and cerebral vasospasm: a possible mechanism of ischemic encephalopathy? *Eur Neurol.* 1999;41:153-158. DOI: 10.1159/00008040.

Информация об авторах

Хлудова Людмила Геннадьевна, младший научный сотрудник отделения иммунологии взрослых, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

Манто Ирина Александровна, младший научный сотрудник отделения иммунологии взрослых, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

Латышева Елена Александровна, доцент, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения

иммунологии взрослых, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

Латышева Татьяна Васильевна, профессор, доктор медицинских наук, Заслуженный врач РФ, зав. отделением иммунологии взрослых, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

Хаитов Муса Рахимович, член-корреспондент РАМН, директор, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.

Благодарности

Коллектив авторов статьи выражает благодарность сотрудникам лабораторий ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России за предоставленные лабораторные данные.

Участие авторов

- Сбор и обработка материала – Л.Г. Хлудова, И.А. Манто.
- Написание текста – Е.А. Латышева, Л.Г. Хлудова.
- Редактирование – Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, М.Р. Хаитов.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы. Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

Информация об источниках финансирования

Источником финансирования данной статьи выступает СиЭсЭл Беринг АГ.

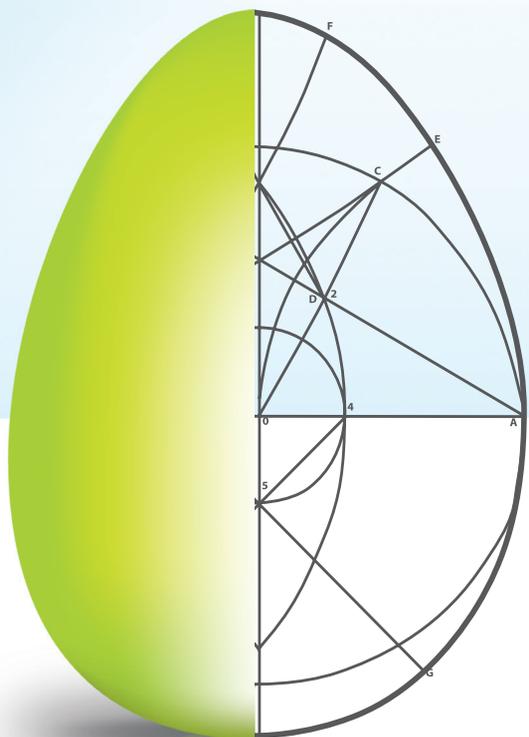
Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



привиджен

- Первый и единственный ВВИГ*, стабилизированный пролином^{1,2}
- Готовый к применению 10% раствор ВВИГ¹
- Хорошо переносится даже при высокой скорости инфузии^{1,2}
- Сохраняет стабильность при комнатной температуре в течение 3 лет¹
- Показан к применению у взрослых и детей с 0 лет¹



Совершенство в простоте

ВВИГ – иммуноглобулин для внутривенного введения

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРИВИДЖЕН

Группировочное наименование: иммуноглобулин человека нормальный. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий. **Состав.** Действующее вещество: белки плазмы человека, из которых иммуноглобулин G не менее 98%, 100 мг/мл. **Вспомогательные вещества:** L-пролин, вода для инъекций. Привиджен не содержит консервантов. Привиджен не содержит в качестве стабилизатора углеводы (например, сахарозы, мальтозы). **Показания.** Заместительная терапия у взрослых, детей и подростков (0–18 лет) при: 1) первичных иммунодефицитах, таких как, но не ограничиваясь: врожденные агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта-Олдрича; 2) вторичных иммунодефицитах, таких как, но не ограничиваясь: множественная миелома со вторичной гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими бактериальными инфекциями, хронический лимфоидный лейкоз с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями, гипогаммаглобулинемия у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека при наличии рецидивирующих инфекций, симптоматическая

гипогаммаглобулинемия, вторичная по отношению к основному заболеванию или лечению. **Иммуномодулирующая терапия у взрослых, детей и подростков (0–18 лет) при:** 1) идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у пациентов при высоком риске кровотечений или перед хирургическими вмешательствами с целью коррекции количества тромбоцитов; 2) синдроме Гийена-Барре; 3) болезни Kawasaki; 4) хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатиях. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Повышенная чувствительность к гомологичным иммуноглобулинам, особенно в очень редких случаях дефицита иммуноглобулина A (IgA), когда у пациента присутствуют антитела к IgA. **Форма выпуска.** 25 мл (2,5 г), 50 мл (5 г), 100 мл (10 г). **Условия хранения.** При температуре не выше 25°C в защищенном от света месте. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке. **ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРИВИДЖЕН¹ ПЕРЕД ЕГО НАЗНАЧЕНИЕМ.**

* По данным анализа инструкций по медицинскому применению препаратов ВВИГ официального сайта МЗ РФ - www.grfs.rosminzdrav.ru на 19.08.2019.

Список литературы: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Привиджен. Регистрационный номер ЛП-002452. 2. Stein MR, Nelson RP, Church J et al. Safety and Efficacy of Privigen, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2009; 29: 137-144.

Филиал ООО «Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмбХ»
125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 39, стр. 80
Эл. почта: inforussia@cs Behring.com
Тел.: +7 (495) 788-52-89



привиджен
Иммуноглобулин для внутривенного
введения, 10% раствор
Простая терапия ВВИГ