

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1361>

## Персонализированный подход — основа успеха при выборе препарата для заместительной терапии у пациентов с первичным иммунодефицитом

Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, И.А. Манто, Н.Х. Сетдикова

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

**РЕЗЮМЕ.** Заместительная иммунотерапия препаратами иммуноглобулина человека нормального — это основа терапии большинства форм первичного иммунодефицита (ПИД). Очень важно не только назначить заместительную терапию, но и правильно подобрать дозу, исходя из индивидуальных потребностей пациента на текущий момент. Кроме того, в реальной клинической практике мы довольно часто сталкиваемся с ситуацией, когда некоторые коморбидные состояния обуславливают необходимость выбора конкретного препарата из широкого спектра иммуноглобулинов для внутривенного введения — внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ), представленных на российском фармакологическом рынке.

**Ключевые слова:** первичные иммунодефициты, ПИД, заместительная иммунотерапия, ВВИГ

**Для цитирования:** Т.В. Латышева, Е.А. Латышева, И.А. Манто, Н.Х. Сетдикова. Персонализированный подход — основа успеха при выборе препарата для заместительной терапии у пациентов с первичным иммунодефицитом. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):81-92. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1361>

---

## A personalized approach to choice-making of an immunoglobulin for the replacement therapy in patients with primary immunodeficiency — is the way to success

T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, I.A. Manto, N.H. Setdikova

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

**ABSTRACT.** Immunoglobulin replacement therapy is the most important treatment for the majority of Primary immunodeficiency (PID) forms. It is very important not only to prescribe replacement therapy, but also to choose the appropriate one according to individual patient's needs at the very moment. Furthermore, in real life clinical practice some comorbid conditions, which can occur in patient, necessitate the choice of a specific drug from a wide range of IVIG preparations presented on the Russian pharmaceutical market.

**Keywords:** primary immunodeficiency, PID, replacement therapy, IVIG

**For citation:** T.V. Latysheva, E.A. Latysheva, I.A. Manto, N.H. Setdikova. A personalized approach to choice-making an immunoglobulin for replacement therapy in patients with primary immunodeficiency — is the way to success. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2):81-92. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1361> (In Russ.)

Первичные иммунодефициты (ПИД) — группа врожденных заболеваний иммунной системы, насчитывающая более 400 нозологий, связанных с утратой, уменьшением или неправильным функционированием одного или нескольких ее звеньев [1–4]. Это очень разнородная группа: для каждой из форм характерен свой уникальный спектр клинических проявлений и различный возраст

появления симптомов. Объединяющей особенностью большинства форм ПИД является наличие рецидивирующих инфекций, преимущественно сино-пульмонального тракта [5]. Характерной чертой инфекционных процессов является торпидность к стандартным схемам антибиотикотерапии и отсутствие предрасполагающих факторов для развития тяжелых инфекций (например, курения, небла-

---

*Для корреспонденции*

Манто Ирина Александровна, н.с., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва.  
E-mail: [irina.manto@yandex.ru](mailto:irina.manto@yandex.ru)  
ORCID ID: 0000-0001-6432-394X

Статья поступила 29.05.2020 г.  
Принята к печати 02.06.2020 г.  
Рекомендована к публикации  
Т.Г. Федосковой

гоприятных условий труда) [6]. В основе терапии многих форм ПИД лежит заместительная терапия иммуноглобулином человека нормальным [3]. Это препарат крови, преимущественно состоящий из иммуноглобулина G (IgG), получаемого из плазмы большого числа здоровых доноров. Главной задачей заместительной иммунотерапии является достижение контроля над инфекционными процессами. В качестве «суррогатного» маркера эффективности терапии используется претрансфузионный уровень IgG, целевым значением которого является показатель не менее 700–800 мг/дл [7].

Незаменимость препаратов иммуноглобулина человека нормального у пациентов с ПИД подчеркивается тем, что они внесены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в список жизненно необходимых препаратов для детей и взрослых [8]. Более того, проведение плацебо-контролируемых исследований этих препаратов признано невозможным по этическим соображениям [9].

По пути введения лекарственного средства препараты иммуноглобулина человека нормального разделяются на:

- Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения (ИГВМ);
- Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения (ВВИГ);
- Иммуноглобулин человека нормальный для подкожного введения (ПКИГ).

ИГВМ на сегодняшний день не рекомендуются к использованию у пациентов с ПИД ввиду своей неэффективности из-за выраженной инактивации в месте введения и низкого уровня системной биодоступности, а также в связи с высокой частотой побочных эффектов. Кроме того, препараты для внутримышечного введения не позволяют достичь необходимой концентрации IgG в крови [10, 11].

ПКИГ появились на фармакологическом рынке относительно недавно и уже успели зарекомендовать себя как безопасные и эффективные препараты для пациентов с ПИД. К сожалению, в настоящий момент они не имеют широкого распространения в России [12]. Наибольший опыт накоплен в отношении применения ВВИГ у пациентов с ПИД, поэтому именно на этих препаратах будет сфокусирована данная статья.

Рекомендуемая доза для проведения заместительной терапии ВВИГ для пациентов с ПИД составляет 0,4–0,8 г/кг массы тела 1 раз в 3–4 нед [3, 13–18]. При этом назначение препаратов в более высоких дозах (0,6–0,8 г/кг массы тела) может быть необходимо при инициации терапии, после перерывов в заместительной терапии более 3 мес, во время клинически значимых инфекционных эпизодов, при наличии сопутствующей патологии и/или осложнений, приводящих к потере белка (бронхоэктазы, энтеропатия, нефротический синдром) [16, 19].

Первые препараты ВВИГ появились в 60-х годах XX века. Эти препараты имели ряд существенных недостатков. Во-первых, при их производстве расщеплялись молекулы IgG (при этом Fc-фрагмент либо инактивировался, либо удалялся, считалось, что такая технология позволит снизить реактогенность препарата). Однако позднее стало понятно, что Fc-фрагмент не менее важен, чем Fab, для достижения эффективной защиты против инфекционных агентов. Во-вторых, первые препараты имели низкую степень очистки, высокий уровень IgA. Более того, эти препараты не были безопасны из-за возможной передачи трансмиссивных инфекций, что вызывало особенное беспокойство при их применении у пациентов с ПИД. В течение следующих 60 лет методика производства препаратов неуклонно развивалась, в процесс добавлялись новые этапы, позволяющие повысить эффективность, безопасность и удобство использования конечного продукта. Основными вехами в эволюции ВВИГ являются: применение для производства новых стабилизаторов, внедрение в процесс производства этапов, обеспечивающих вирусобезопасность, повышение стандартов степени очистки конечного продукта, достижение практически 100% функциональной активности молекулы IgG (за счет сохранения не только ее Fab, но и Fc-фрагментов). Сегодня мы работаем с современным поколением ВВИГ, имеющим высокий профиль эффективности, безопасности и переносимости. При этом современные производители находятся в постоянном поиске дополнительных возможностей для повышения качества своей продукции (табл. 1) [20].

На сегодняшний день существует большой выбор ВВИГ разных производителей. На территории РФ зарегистрирован и доступен широкий спектр различных ВВИГ:

- Октагам и Октагам 10% [21, 22];
- Габриглобин IgG [23];
- Гамунекс С [24];
- И.Г. Вена [25];
- Имбиоглобулин [26];
- Иммуновенин [27];
- Иммуноглобулин человека нормальный [28];
- Интратект [29];
- Привиджен [30];
- Сигардис и Сигардис-МТ [31, 32];
- Флебогамма [33].

Препараты иммуноглобулина человека нормального различных производителей не могут рассматриваться как эквивалентные и не являются дженериками. Они сравнимы по своей лечебной эффективности, однако имеют различия, обусловленные процессом производства (разные популяции доноров, распределение подклассов IgG, уровень IgA, стабилизаторы, уровень pH, вирусобезопасность и другие характеристики), определяющие безопас-

Таблица 1. Эволюция препаратов ВВИГ

Поколение	Особенности производства	Особенности
1-е поколение (1960-е годы)	Ферментативно (пепсин и плазмин) и химически (алкилирование) модифицированные IgG, не имевшие функционального Fc-фрагмента (с целью улучшения переносимости)	Очень невысокая лечебная эффективность препаратов
2-е поколение (1970-е годы)	В качестве стабилизаторов используются аминокислоты и углеводы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Интактная молекула IgG</li> <li>• Fc-фрагмент 70–75%</li> <li>• Низкая степень очистки</li> <li>• Высокий уровень IgA</li> </ul>
3-е поколение (1980-е годы)	В процесс производства впервые включены этапы для достижения вирус-безопасности	Высокая чистота Полная активность Fc-фрагмента Высокая степень вирусной безопасности
4-е поколение (1990-е годы – настоящее время)	Повышение стандартов производства препаратов Появление препаратов, которые могут храниться при комнатной температуре Появление более концентрированных растворов (10%)	Высокое содержание IgG с нормальным распределением по подклассам, содержание мономеров и димеров более 95%. Активность Fc-фрагмента молекулы IgG приближается к 100%. Препараты получают, используя многоступенчатую схему инактивации вирусов, включающую не менее двух самостоятельных методов (обработка сольвентом-детергентном + инкубация при низких значениях pH или пастеризация в сочетании с обработкой полиэтиленгликолем)

ность и переносимость. Для достижения наилучшего результата лечения препарат иммуноглобулина человека нормального следует подбирать, исходя из индивидуальных особенностей пациента [17, 18, 34, 35].

Несмотря на существующие послабления в методологии проведения клинических испытаний ВВИГ, процесс их производства, а также их состав четко регламентированы ВОЗ. Только соблюдение этих требований может гарантировать безопасность и эффективность терапии. Данные о соблюдении требований, предъявляемых ВОЗ к конечному продукту, должны быть отражены в инструкции по применению препарата, эффективность и безопасность подтверждена результатами исследований, проведенных в соответствии с требованиями GCP (good clinical practice) [9, 36–40]. Ряд препаратов, представленных на российском рынке, не соответствует требованиям ВОЗ (как в отношении производственного процесса, так в отношении информации о составе конечного продукта).

Как уже было сказано выше, имея общие показания, препараты ВВИГ обладают серьезными отличиями. Одной из важнейших характеристик конечного продукта является разнообразие антигенов. Согласно требованиям ВОЗ, для производства препарата иммуноглобулина человека нормального должна быть использована плазма не менее чем 1000 доноров [40]. Соблюдение этого правила гарантирует, что препарат содержит достаточное разнообразие антигенов для обеспечения эффективной защиты против широкого спектра инфекционных агентов [41]. Необходимо отметить, что немаловажную роль играет и исходная популяция доноров. Спектр

часто встречающихся инфекций зависит от климатической зоны проживания и может существенно отличаться. На российский рынок в течение последних лет активно выходят препараты китайского производства (Сигардис и Сигардис-МТ). Донорами крови, из которой впоследствии компания готовит препарат иммуноглобулина, являются жители китайской провинции Сычуань. Данная провинция находится на юге Китая в субтропической климатической зоне, где структура инфекционной заболеваемости, а значит, и спектр антигенов в крови доноров существенно отличаются от средней полосы и севера Российской Федерации. В условиях эры медицины, основанной на доказательствах, требуется подтверждение эффективности и безопасности данных препаратов у пациентов с ПИД, проживающих на территории России, сравнительными исследованиями.

Одной из важнейших характеристик лечебной эффективности препаратов ВВИГ в готовой порции препарата является уровень IgG, который должен составлять не менее 95% (при содержании димеров и мономеров IgG не менее 90% общего содержания IgG). Распределение подклассов IgG должно быть указано в инструкции к препарату и соответствовать физиологическому. На сегодняшний день не все препараты ВВИГ отражают эти данные в инструкции (иммуноглобулин, иммуновенин, иммуноглобулин человека нормальный) [26–28], поэтому предсказать эффективность терапии крайне затруднительно, так как режим дозирования ВВИГ, описанный выше, разработан с расчетом на то, что производители гарантируют соблюдение требований [40].

Переходя от вопросов эффективности к вопросам безопасности ВВИГ, следует отметить, что безопасность и переносимость конечного продукта зависят от качественной элиминации патогенов и удаления примесей, обуславливающих побочные эффекты. Принимая во внимание, что препараты иммуноглобулина человека нормального это препараты крови, с их использованием сопряжен риск передачи трансмиссивных инфекций, поэтому непреложным требованием ВОЗ является обеспечение вирусной безопасности [40]. Данный параметр был выделен и российскими аллергологами-иммунологами (рис. 1) как самая приоритетная характеристика при выборе препарата ВВИГ (опрос проведен на независимой платформе для анонимного голосования *survey monkey* и включал 86 респондентов из числа членов РААКИ, назначающих терапию ВВИГ).

В процессе производства современные препараты проходят сложный многоэтапный процесс

для достижения вирусной безопасности (рис. 2). На 1-м этапе осуществляется тщательный отбор доноров, который подразумевает осмотр и сбор анамнеза для исключения доноров с риском наличия инфекционных заболеваний. Каждая донация проходит контроль на ВИЧ, вирусы гепатита В и С с использованием валидных тестов. Все образцы, в которых было подтверждено наличие хотя бы одного возбудителя, исключаются из дальнейшего производства. На третьем этапе тестируется весь пул плазмы, прежде чем начинается процесс производства. Для достижения эффективной элиминации вирусов используется не менее 3 ступеней инактивации и элиминации вирусов, которые отличаются у разных производителей. Применяемые методы должны быть эффективны как в отношении оболочечных вирусов (например, ВИЧ, вирус гепатита В, вирус гепатита С), так и в отношении безоболочечных вирусов (например, парвовирус В19, вирус гепати-

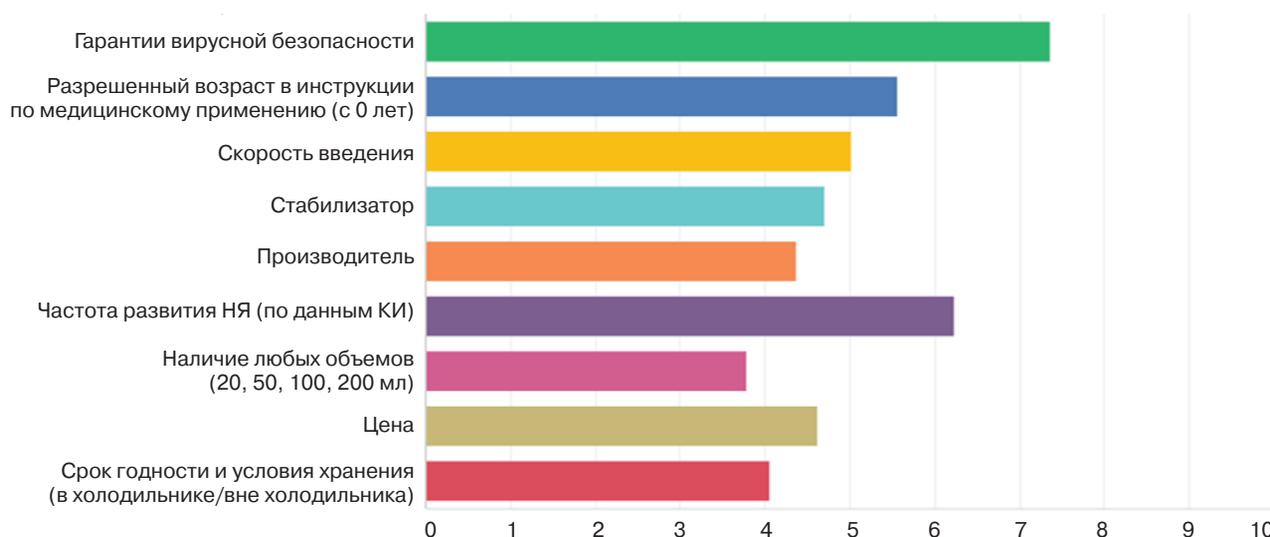


Рис. 1. Наиболее важные характеристики препаратов ВВИГ (на основе опроса «Первичные иммунодефициты. Использование ВВИГ» 86 членов РААКИ)



Рис. 2. Этапы обеспечения вирусной безопасности современных препаратов иммуноглобулина человека нормального

та А) [41]. В течение всего процесса производства серии препаратов многократно подвергаются исследованию на вирус-безопасность.

В контексте пациентов с ПИД особого внимания заслуживает парвовирус В19, который способен вызывать тяжелую аплазию кроветворения, что может стать смертельно опасным осложнением у пациентов с ПИД [42–44]. Некоторые препараты (например, иммуноглобулин человека нормальный и имбиоглобулин) не декларируют в своей инструкции безопасность конечного продукта в отношении данного патогена [26, 28]. Применение таких препаратов у пациентов с ПИД нежелательно, так как это может нанести непоправимый вред здоровью пациентов [40].

Появление новых потенциально угрожающих жизни вирусных инфекций (вирус Зика, SARS, MERS, SARS-COV2) определяет необходимость контроля пулов плазмы с учетом новых вирусов для обеспечения достаточной степени безопасности. Учитывая, что данные инфекции ранее в популяции не циркулировали, уверенности в том, что используемые средства инактивации позволяют эффективно элиминировать данные патогены из конечного продукта, нет. Так, препараты Октагам 5 и 10% не содержат указанных выше вирусов благодаря тому, что используемые методы вирусинактивации и элиминации (фракционирование холодным этанолом, обработка сольвент/детергентом, инактивация при низком рН (4,0)) позволяют контролировать безопасность препаратов в отношении вирусов Зика, MERS SARS и SARS-COV2 [45–48].

Переходя к вопросам переносимости ВВИГ, следует отметить, что побочные эффекты, возникающие при введении препаратов ВВИГ, можно условно разделить на часто встречающиеся (как правило, нетяжелые, обусловленные наличием примесей, димеров, техническими ошибками введения препаратов) и тяжелые. К первым относят головную боль, ощущение ломоты в суставах/пояснице, повышение температуры и др., ко вторым — острую почечную недостаточность, гемолиз, тромбоэмболические осложнения. Крайне редкими реакциями являются асептический менингит и анафилаксия [49].

Образование димеров и агрегатов молекул иммуноглобулина G при хранении — довольно серьезная проблема, с которой сталкиваются все производители современных препаратов. Это, как правило, обратимое явление, но усиливающееся с повышением концентрации IgG в растворе, и оно связано с природной активностью молекулы иммуноглобулина. Однако при внутривенном введении повышенное (>12%) число димеров и агрегатов молекул IgG может вызвать нежелательные явления, такие как головная боль, повышение температуры тела. Более ранними клиническими работами было показано, что меньшее содержание димеров в жидком ВВИГ

способствует его лучшей переносимости и реже вызывает нежелательные побочные эффекты [18]. Для противодействия этому естественному процессу при производстве препаратов ВВИГ используются стабилизаторы: углеводы (декстроза, мальтоза и сорбитол) и аминокислоты (глицин и L-пролин). Для производства большинства препаратов используется только один стабилизатор, при производстве двух препаратов (иммуновенин и иммуноглобулин человека нормальный) используется несколько стабилизаторов (табл. 2) [49, 50].

Таблица 2. Стабилизаторы ВВИГ

Стабилизатор	Препарат
Декстороза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сигардис [31]</li> <li>• Иммуновенин [27]</li> <li>• Иммуноглобулин человека нормальный [28]</li> </ul>
Сорбитол	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Флебогамма [33]</li> </ul>
Мальтоза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Октагам [22]</li> <li>• Октагам10% [21]</li> <li>• И.Г. Вена [25]</li> <li>• Иммуновенин [27]</li> <li>• Сигардис-МТ [32]</li> <li>• Габриглобин-IgG [23]</li> <li>• Имбиоглобулин [26]</li> </ul>
Глицин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Интратект [29]</li> <li>• Гамунекс-С [24]</li> <li>• Иммуновенин [27]</li> <li>• Иммуноглобулин человека нормальный [28]</li> </ul>
L-пролин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Привиджен [30]</li> </ul>

Обратной стороной использования стабилизаторов является потенциальная возможность развития нежелательных явлений, связанных именно с ними [49].

Основные опасения, связанные с использованием ВВИГ, стабилизированных углеводами, как правило, были связаны с возможностью их применения у пациентов с сахарным диабетом. Однако декстроза, мальтоза и сорбитол метаболизируются в организме человека таким образом, что препараты, их содержащие, не представляют угрозы для больных этим заболеванием. Тем не менее надо учитывать, что некоторые глюкометры могут ложно идентифицировать мальтозу как глюкозу, в связи с чем при введении таких препаратов могут возникать ложные результаты, свидетельствующие о повышении уровня глюкозы. Поэтому следует использовать тест-системы, специфичные к глюкозе, чтобы избежать необоснованного назначения инсулина [21, 51]. Учитывая способность декстрозы и сорбитола метаболизироваться во фруктозу, следует избегать использования препаратов, содержащих данные стабилизаторы, у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы. Кроме того, в

очень редких случаях сорбитол сам по себе может вызывать симптомы непереносимости [51]. Также нужно учитывать, что мальтозу получают путем ферментативной обработки кукурузы, поэтому рекомендуется избегать использования ВВИГ, содержащих мальтозу, у пациентов с аллергией на кукурузу (см. табл. 2) [51].

Две аминокислоты применяются в качестве стабилизаторов ВВИГ: L-пролин и глицин. Оба вещества демонстрируют в этом качестве приблизительно одинаковые показатели эффективности и безопасности [52].

Индивидуальный подход требуется при выборе препарата для пациентов из некоторых особых групп: пациенты старше 65 лет, дети, пациенты с почечной недостаточностью, пациенты с риском тромбоэмболии. Следует отдать предпочтение препаратам с низким содержанием натрия. Также важно обратить внимание на такой показатель, как осмолярность, который отражает суммарную концентрацию всех растворенных частиц (в контексте ВВИГ – это углеводы и натрий). Ее уровень должен быть не ниже 240 мОсмоль/кг, предпочтительно использование препаратов с уровнем осмолярности, наиболее близким к физиологическому (280–296 мОсмоль/кг). В этих особых группах препаратами выбора являются 10% растворы иммуноглобулина человека нормального (так как их применение позволяет сократить объем вводимой жидкости) [49, 50].

Характеристикой, которую производитель обязан декларировать в инструкции к препарату, согласно требованиям ВОЗ, является и уровень IgA. При этом важно, чтобы уровень IgA был не выше заявленного. Во многих препаратах, представленных на российском рынке, инструкция к препарату не содержит данных об уровне IgA в растворе (Сигардис, Сигардис-МТ, иммуноглобулин человека нормальный, иммуновенин, имбиоглобулин, габриглобин-IgG). Поэтому сделать вывод о безопасности использования этих препаратов у пациентов невозможно [49, 50].

К наиболее серьезным побочным эффектам от применения ВВИГ относятся почечная недостаточность, гемолиз, тромбоэмболические осложнения. Причиной почечной недостаточности при введении ВВИГ является развитие прямого повреждающего действия на канальцы почек и вторичного повреждения при возникновении гемолиза [53].

Препаратами, способными оказать прямое повреждающее действие на почки, являются ВВИГ, содержащие сахарозу. Именно поэтому производство ВВИГ, содержащих в своем составе сахарозу, постепенно сокращается во всем мире, а среди ВВИГ, используемых в РФ, нет ни одного такого препарата [49].

Вторичное поражение почек чаще всего возникает вследствие развития гемолиза. В настоящее время известно, что причиной гемолиза является

высокий уровень изоагглютининов анти-А и анти-В в препаратах ВВИГ [53]. При производстве ВВИГ с использованием фракционирования этанолом (например, Октагам) количество изоагглютининов минимизируется. Поэтому данный вид фракционирования не требует дополнительного контроля популяций доноров и сопряжен с минимальным риском гемолиза. Если используется другой метод фракционирования белков, требуется исходный контроль донаций на содержание изоагглютининов и включение в процесс ступеней, элиминирующих изоагглютинины. В 2013 г. были опубликованы результаты сравнительного исследования (на основе ретроспективного анализа публикаций) безопасности различных препаратов ВВИГ (с различными стабилизаторами) с точки зрения риска развития осложнений со стороны мочеполовой системы. Четыре из восьми исследованных препаратов зарегистрированы в РФ (Октагам, Привиджен, Флебогамма, Гамунекс). Наиболее благоприятный профиль безопасности был отмечен у Октагама (стабилизатор мальтоза). По результатам исследования, именно с его применением связано меньше всего осложнений у больных с предрасполагающими заболеваниями почек. Использование препаратов, стабилизированных аминокислотами, было связано с более высокой частотой развития нежелательных явлений со стороны мочевыделительной системы, а также с более высоким риском гемолитической анемии (в большей степени это касалось применения препаратов в высоких дозах для лечения аутоиммунных заболеваний) [53]. В дальнейшем с целью снижения риска подобных осложнений компании, использующие аминокислоты для стабилизации растворов ВВИГ, стали проводить более тщательный контроль популяций доноров на наличие изоагглютининов. Некоторыми производителями были разработаны дополнительные специальные методы уменьшения уровня изоагглютининов в конечном продукте [54]. Однако новых сравнительных исследований на эту тему не проведено.

С целью понижения прокоагулянтной активности конечного продукта и, как следствие, для снижения риска тромбообразования многие производители вносят в процесс производства дополнительные этапы. Например, с 2011 г. в процесс производства препаратов Октагам и Октагам 10% включен этап удаления активированного XI фактора свертывания. К тому же тест генерации тромбина проводится для каждой партии препаратов. Это привело к минимизации риска тромбоэмболии на фоне терапии ВВИГ [55].

Необходимо отметить, что риск тромбообразования более характерен для высокодозовых схем терапии. Пациентам с факторами риска (сердечно-сосудистые заболевания, тромбоэмболические проявления в анамнезе и др.) требуется адекватная гидратация и использование антиагрегантов.

Таким образом, при выборе препарата ВВИГ следует учитывать возраст пациента, наличие некоторых редких наследственных заболеваний (аллергия на кукурузу, непереносимость фруктозы, гиперпролиемия), а также ряд коморбидных состояний (заболевания почек, сердечно-сосудистой системы) (табл. 3).

Помимо безопасности и эффективности применения препаратов иммуноглобулина человека нор-

зовых схем терапии. В 2014 г. были опубликованы результаты 20-летнего наблюдения за эффективностью этого препарата в реальной клинической практике у пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитами. В исследование были включены 363 пациента с различными формами ПИД. По результатам было отмечено снижение частоты инфекционных заболеваний практически на 80%, тяжести инфекционных заболеваний — на 76,6%,

**Таблица 3. Условия персонализированного подхода к выбору ВВИГ для заместительной терапии**

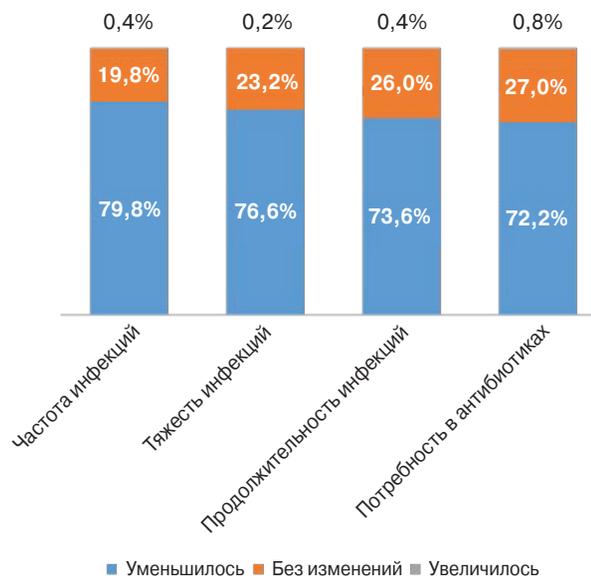
Особые группы пациентов	Рекомендации
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты старше 65 лет</li> <li>• Пациенты с заболеванием почек (или риском их развития)</li> <li>• Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы</li> <li>• Пациенты с повышенным риском тромбоэмболических заболеваний</li> <li>• Дети</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендуются 10% растворы иммуноглобулина нормального человеческого для в/в введения (для уменьшения объема вводимой жидкости)</li> <li>• Не рекомендуются ВВИГ с высокой осмолярностью</li> <li>• Не рекомендуются ВВИГ, содержащие большое количество натрия</li> </ul>
Наличие анти-IgA антител	Содержание IgA должно быть указано и быть не больше заявленного
Наследственная непереносимость фруктозы	Запрещены препараты, содержащие сорбитол и фруктозу
Гиперпролиемия	Запрещены препараты, содержащие пролин
Аллергия на кукурузу	Запрещены препараты, содержащие мальтозу

мального очень важным является аспект удобства их использования. Большинство ВВИГ представляют собой растворы для инфузий, только иммуновенин представляет собой лиофилизат. Необходимость проведения дополнительных манипуляций при подготовке препарата обуславливает не только временные затраты, но и сопряжена с техническими ошибками, повышающими риск развития побочных эффектов [27].

Важным параметром качества ВВИГ является скорость введения. Препараты с высокой степенью очистки имеют хорошую переносимость, позволяющую вводить препарат быстро. Высокая скорость введения ВВИГ — практическое преимущество, позволяющее, с одной стороны, существенно сократить время инфузии, тем самым экономя время как самого пациента, так и медперсонала. Так, например, на введение полной дозы препарата Октагам 10% для пациента с массой тела до 60 кг может потребоваться не более часа [22–30].

Одним из первых препаратов ВВИГ, отвечающих всем перечисленным требованиям как в мире, так и в России, появился Октагам 5%, зарегистрированный в 1995 г. (в 2011 г. был зарегистрирован 10% раствор препарата). Накоплен большой опыт использования Октагама как для пациентов с ПИД и вторичным иммунодефицитом (ВИД) в среднетерапевтических дозах, так и для пациентов, требующих высокодо-

длительности инфекционных заболеваний — на 73,6%, потребности в антибактериальной терапии — на 72,2% (рис. 3). Результаты исследования наглядно продемонстрировали значимость заместительной терапии ВВИГ в плане ведения пациентов с ПИД. Ценностью исследования является большая



**Рис. 3. Контроль над инфекционными заболеваниями у пациентов с ПИД на фоне заместительной терапии ВВИГ препаратами Октагам 5% и Октагам 10%**

выборка пациентов (ПИД – орфанные заболевания, поэтому исследования на большой выборке единичны). Кроме того, все большее значение приобретают данные, полученные в условиях реальной клинической практики, когда оцениваются не «идеальные» пациенты, а пациенты всех возрастов с различными коморбидными состояниями, что не всегда возможно во время клинических испытаний [55].

Помимо эффективности препарат продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность. Эти результаты особенно важны, так как исследование выполнено в рутинной практике, то есть в него были включены пациенты из разных стран, из разных возрастных групп, с разными сопутствующими патологиями [55].

Многолетний опыт работы с препаратами Октагам и Октагам 10% в Российской Федерации также привел к высокой оценке профиля эффективности/безопасность данных препаратов по мнению аллергологов-иммунологов (опрос проведен на независимой платформе для анонимного голосования *survey monkey* и включал 86 респондентов из числа членов РААКИ, назначающих терапию ВВИГ) (рис. 4 а, б).

Таким образом, на сегодняшний день открываются большие возможности персонализированной терапии ВВИГ с учетом потребностей и клинических особенностей пациента. Тщательный анализ коморбидных состояний и возраста пациента поможет сделать терапию эффективной и безопасной.

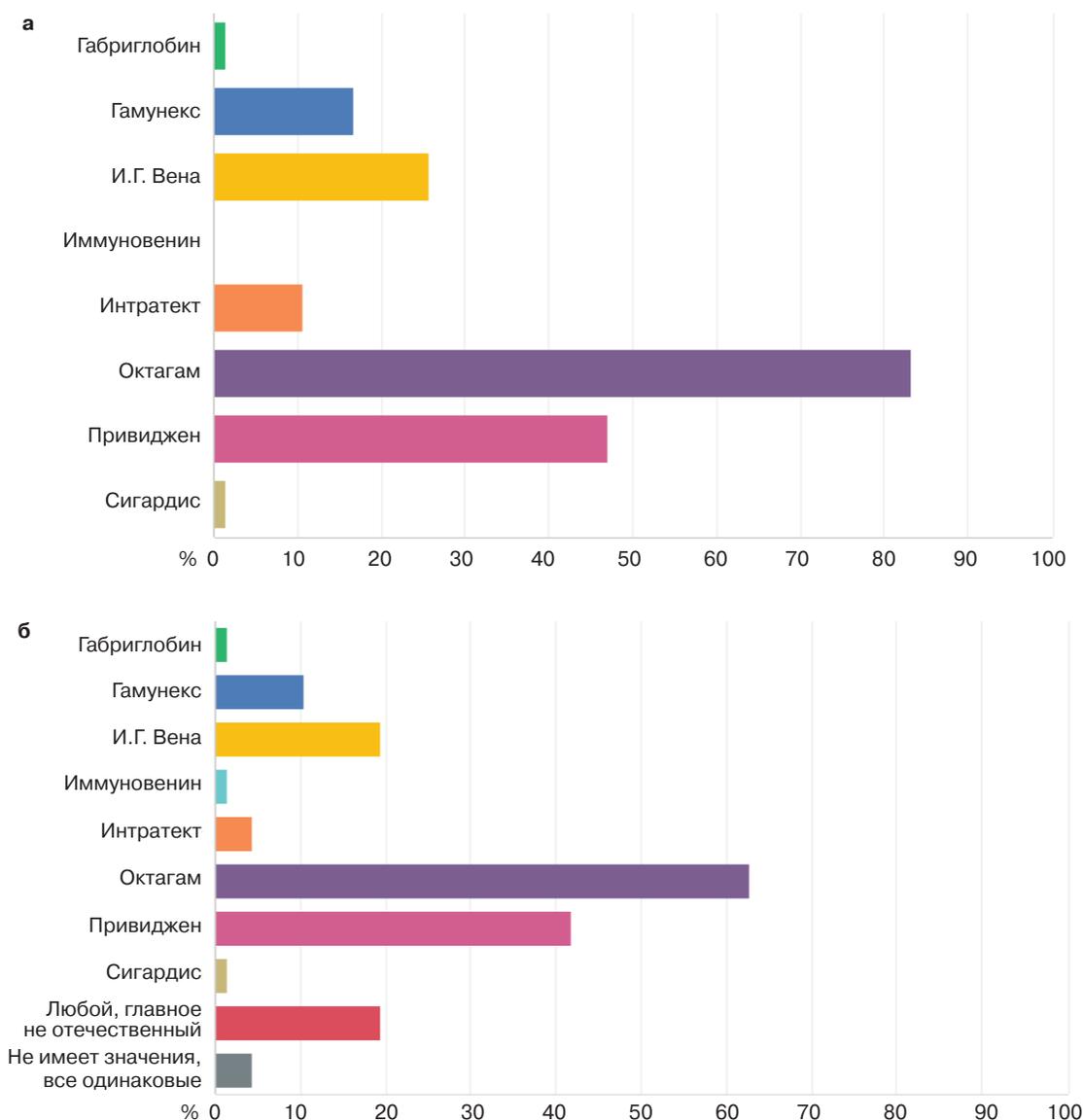


Рис. 4. Результаты анкетирования «Первичные иммунодефициты. Использование ВВИГ» среди членов РААКИ: а) Какой препарат ВВИГ, по Вашему мнению, вызывает наименьшее число побочных эффектов?; б) Какой препарат Вы выберете при наличии возможности выбора?

## ЛИТЕРАТУРА

- Gupta A. Primary Immunodeficiency Disorders: Where Do We Stand? *Indian J Pediatr.* 2019;86(10):873-874. DOI: 10.1007/s12098-019-03031-1.
- Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):145-165. DOI: 10.1007/s12016-018-8689-9.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-1205. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
- Primary Immunodeficiency Diseases. Ed. Rezaei N, Bonilla FA, Sullivan KE, de Vries E, Orange JS. Berlin, Heidelberg: Publisher: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008:38. DOI: 10.1007/978-3-540-78936-9\_1.
- Primary Immunodeficiency Diseases. Ed. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2017:244. DOI: 10.1007/978-3-662-52909-6\_3.
- Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Primary Antibody Deficiencies and Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(3):396-414. DOI: 10.1128/CMR.00001-09.
- Quartier P, Debré M, De Blic J et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr.* 1999;134(5):589-596. DOI: 10.1016/S0022-3476(99)70246-5.
- World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines 21<sup>st</sup> List. <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. Published 2019. Актуально на 29.05.2020.
- European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf). Актуально на 29.05.2020.
- Garbett ND, Currie DC, Cole PJ. Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset panhypogammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol.* 1989;76(1):1-7.
- García Rodríguez C, López Trascasa M, Ferreira Cerdán A, Fontán Casariego G. Treatment of primary immunodeficiencies with intravenous gamma globulin. *An Esp Pediatr.* 1987;27(6):411-415.
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):S1-S46. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
- Eijkhout HW, van der Meer JWM, Kallenberg CGM et al. 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.
- Ochs HD, Pinciaro PJ. Octagam® 5%, an Intravenous IgG Product, Is Efficacious and Well Tolerated in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol.* 2004;24(3):309-314. DOI: 10.1023/B:JO-CI.0000025453.23817.3f.
- Stein MR, Nelson RP, Church JA 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(1):137-144. DOI: 10.1007/s10875-008-9231-2.
- Goudouris ES, Silva AM do R, Ouricuri AL et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (São Paulo).* 2017;15(1):1-16. DOI: 10.1590/s1679-45082017ae3844.
- Кондратенко ИВ, Бологов АА. Внутривенные иммуноглобулины от создания до наших дней. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2018;(6):124-132.
- Латышева ТВ, Латышева ЕА, Мартынова ИА. Место иммуноглобулинов для внутривенного введения в современной клинической практике: новый 10% иммуноглобулин. *Терапевтический архив.* 2016;(4):82-87. DOI: 10.17116/terarkh201688482-87.
- Абрамова ИН, Родина ЮА, Щербина АЮ. Эволюция препаратов внутривенных иммуноглобулинов и их клинического применения в педиатрической практике. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019;(4):210-217. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-210-217.
- João C, Negi VS, Kazatchkine MD, Bayru J, Kaveri S V. Passive Serum Therapy to Immunomodulation by IVIG: A Fascinating Journey of Antibodies. *J Immunol.* 2018;200(6):1957-1963. DOI: 10.4049/jimmunol.1701271.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Октагам. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=). Актуально на 29.05.2020.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Октагам 10%. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=995ee4c6-f70a-48f3-b400-74f5fc-c0f761&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=995ee4c6-f70a-48f3-b400-74f5fc-c0f761&t=). Актуально на 29.05.2020.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Габриглобин-IgG. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e5966224-0422-4134-b6bb-0a12b8843119&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e5966224-0422-4134-b6bb-0a12b8843119&t=). Актуально на 29.05.2020.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гамунекс-С. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=-08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af404316d04&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=-08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af404316d04&t=). Актуально на 29.05.2020.
- Инструкция по медицинскому применению препарата И.Г. Вена. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=df3595de-9128-4db4-87a6-968174e6be2&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=df3595de-9128-4db4-87a6-968174e6be2&t=). Актуально на 29.05.2020.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Имбиоглобулин. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=). Актуально на 29.05.2020.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Иммуовенин. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=-08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af404316d04&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=-08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af404316d04&t=). Актуально на 29.05.2020.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Иммуноглобулин человека нормальный. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ebdcea9f-16c5-4dea-b93b-902c9192b8de&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ebdcea9f-16c5-4dea-b93b-902c9192b8de&t=). Актуально на 29.05.2020.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Интратект. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9c2e1d08-6db3-452a-83b2-be263016d2a3&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9c2e1d08-6db3-452a-83b2-be263016d2a3&t=). Актуально на 29.05.2020.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Привиджен. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=). Актуально на 29.05.2020.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Иммуноглобулин Сигардис. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=). Актуально на 29.05.2020.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Иммуноглобулин Сигардис-МТ. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=01c76e0f-519a-42e7-9c00-7ca9bcb0013b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=01c76e0f-519a-42e7-9c00-7ca9bcb0013b&t=). Актуально на 29.05.2020.
- Инструкция по применению Флебогамма 5%. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b267d8cf-2a8d-4ae9-97bc-aa844dccc589&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b267d8cf-2a8d-4ae9-97bc-aa844dccc589&t=). Актуально на 29.05.2020.
- García-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin Replacement Therapy in Children. *Immunol Allergy*

- Clin North Am. 2008;28(4):833-849. DOI: 10.1016/j.ias.2008.07.001.
35. Латышева ТВ, Латышева ЕА, Мартынова ИА. Оценка эффективности и безопасности препарата иммуноглобулина для внутривенного введения И.Г. Вена у пациентов с первичным иммунодефицитом с преимущественным нарушением синтеза антитела. *Российский Аллергологический Журнал*. 2016;(1):16-22.
  36. Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sang*. 2010;98(1):12-28. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01226.x.
  37. Laursen IA, Blou L, Sullivan JS, Bang P, Balstrup F, Houen G. Development, Manufacturing and Characterization of a Highly Purified, Liquid Immunoglobulin G Preparation from Human Plasma. *Transfus Med Hemotherapy*. 2014;41(3):205-212. DOI: 10.1159/000357982.
  38. Киргизов КИ, Скоробогатова ЕВ. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологических растворов способно улучшить результаты терапии. *Российский журнал детской онкологии и гематологии*. 2015;2(2):77. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-77-83.
  39. Wasserman RL. Personalized Therapy: Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(1):95-111. DOI: 10.1016/j.ias.2018.08.001.
  40. IUIS/WHO notice. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice. *Clin Exp Immunol*. 1983;52(2):417-422.
  41. Sklar EM, Quencer RM, Bowen BC, Altman N, Villanueva PA. Magnetic resonance applications in cerebral injury. *Radiol Clin North Am*. 1992;30(2):353-366. DOI: 1535861.
  42. Brown KE, Young NS. Parvoviruses and Bone Marrow Failure. *Stem Cells*. 1996;14(2):151-163. DOI: 10.1002/stem.140151.
  43. Adams STM, Schmidt KM, Cost KM, Marshall GS. Common Variable Immunodeficiency Presenting With Persistent Parvovirus B19 Infection. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1711-e1715. DOI: 10.1542/peds.2011-2556.
  44. Ruiz Gutiérrez L, Albarrán F, Moruno H, Cuende E. Parvovirus B19 chronic monoarthritis in a patient with common variable immunodeficiency. *Reumatol Clínica*. 2015;11(1):58-59. DOI: 10.1016/j.reuma.2014.07.001.
  45. Dichtelmüller HO, Biesert L, Fabbrizzi F et al. Robustness of solvent/detergent treatment of plasma derivatives: a data collection from Plasma Protein Therapeutics Association member companies. *Transfusion*. 2009;49(9):1931-1943. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02222.x.
  46. Kühnel D, Müller S, Pichotta A, Radomski KU, Volk A, Schmidt T. Inactivation of Zika virus by solvent/detergent treatment of human plasma and other plasma-derived products and pasteurization of human serum albumin. *Transfusion*. 2017;57(3pt2):802-810. DOI: 10.1111/trf.13964.
  47. Rabenau HF, Biesert L, Schmidt T, Bauer G, Cinatl J, Doerr HW. SARS-coronavirus (SARS-CoV) and the safety of a solvent/detergent (S/D) treated immunoglobulin preparation. *Biologicals*. 2005;33(2):95-99. DOI: 10.1016/j.biologics.2005.01.003.
  48. Остарфарма. Коронавирус и безопасность лекарственных препаратов, получаемых из плазмы крови. *Педиатрия сегодня*. 2020;(2):11.
  49. Abolhassani H, Asgardoost MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(11):1229-1243. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1079485.
  50. Vitiello G, Emmi G, Silvestri E, Di Scala G, Palterer B, Paronchi P. Intravenous immunoglobulin therapy: a snapshot for the internist. *Intern Emerg Med*. 2019;14(7):1041-1049. DOI: 10.1007/s11739-019-02150-z.
  51. Sun A, Teschner W, Yel L. Improving patient tolerability in immunoglobulin treatment: focus on stabilizer effects. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(6):577-587. DOI: 10.1586/eci.13.39.
  52. Sun AK, Wu Y, Pot G et al. Glycine and L-proline Demonstrate Similar IgG Stabilization in Liquid Immunoglobulin Intravenous 10% (IGIV) Formulations. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):AB18-AB18. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.081.
  53. Dantal J. Intravenous Immunoglobulins: In-Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk. *Am J Nephrol*. 2013;38(4):275-284. DOI: 10.1159/000354893.
  54. Mallick R, Hubsch A, Barnes DG. 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(12):2752-2756. DOI: 10.1111/trf.14918.
  55. Frenzel W, Wietek S, Svae T-E, Debes A, Svorc D. Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;54(11):847-855. DOI: 10.5414/CP202782.

REFERENCES

1. Gupta A. Primary Immunodeficiency Disorders: Where Do We Stand? *Indian J Pediatr*. 2019;86(10):873-874. DOI: 10.1007/s12098-019-03031-1.
2. Hartono S, Ippoliti MR, Mastroianni M, Torres R, Rider NL. Gastrointestinal Disorders Associated with Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(2):145-165. DOI: 10.1007/s12016-018-8689-9.
3. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-1205. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
4. Primary Immunodeficiency Diseases./ Ed. Rezaei N., Bonilla FA, Sullivan KE, de Vries E, Orange JS. Berlin, Heidelberg: Publisher: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2008:38. DOI: 10.1007/978-3-540-78936-9\_1.
5. Primary Immunodeficiency Diseases. Ed. Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017:244. DOI: 10.1007/978-3-662-52909-6\_3.
6. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Primary Antibody Deficiencies and Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(3):396-414. DOI: 10.1128/CMR.00001-09.
7. Quartier P, Debré M, De Blic J et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: A retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr*. 1999;134(5):589-596. DOI: 10.1016/S0022-3476(99)70246-5.
8. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines 21<sup>st</sup> List. <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>. Published 2019. Available at 29.05.2020.
9. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf). Available at 29.05.2020.
10. Garbett ND, Currie DC, Cole PJ. Comparison of the clinical efficacy and safety of an intramuscular and an intravenous immunoglobulin preparation for replacement therapy in idiopathic adult onset panhypogammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol*. 1989;76(1):1-7.
11. García Rodríguez C, López Trascasa M, Ferreira Cerdán A, Fontán Casariego G. Treatment of primary immunodeficiencies with intravenous gamma globulin. *An Esp Pediatr*. 1987;27(6):411-415.
12. Perez EE, Orange JS, Bonilla F et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):S1-S46. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
13. Eijkhout HW, van der Meer JWM, Kallenberg CGM et al. 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.

14. Ochs HD, Pinciaro PJ. Octagam® 5%, an Intravenous IgG Product, Is Efficacious and Well Tolerated in Subjects with Primary Immunodeficiency Diseases. *J Clin Immunol.* 2004;24(3):309-314. DOI: 10.1023/B:JOCI.0000025453.23817.3f.
15. Stein MR, Nelson RP, Church JA et al. Safety and Efficacy of Privilgen®, 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.
16. Goudouris ES, Silva AM do R, Ouricuri AL et al. II Brazilian Consensus on the use of human immunoglobulin in patients with primary immunodeficiencies. *Einstein (São Paulo).* 2017;15(1):1-16. DOI: 10.1590/s1679-45082017ae3844.
17. Kondratenko IV, Bologov AA. Vnutrivennye immunoglobuliny ot sozdaniya do nashih dnei. *Pediatriya Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2018;(6):124-132 [In Russ.].
18. Latysheva TV, Latysheva EA, Martynova IA. Mesto immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya v sovremennoi klinicheskoi praktike: Prividzhen – novyi 10% immunoglobulin [A place of intravenous immunoglobulins in current clinical practice: Privilgen is a novel 10% immunoglobulin]. *Ter Arkh.* 2016;88(4):82-87. DOI: 10.17116/terarkh201688482-87 [In Russ.].
19. Abramova IN, Rodina YA, Shcherbina AY. Intravenous immunoglobulin preparations evolution and their clinical use in pediatric practice. *Pediatriya Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2019;(4):210-217. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-210-217 [In Russ.].
20. João C, Negi VS, Kazatchkine MD, Bayry J, Kaveri S V. Passive Serum Therapy to Immunomodulation by IVIG: A Fascinating Journey of Antibodies. *J Immunol.* 2018;200(6):1957-1963. DOI: 10.4049/jimmunol.1701271.
21. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya oktagam. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
22. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata oktagam 10%. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=995ee4c6-f70a-48f3-b400-74f5fcc0f761&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=995ee4c6-f70a-48f3-b400-74f5fcc0f761&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
23. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Gabriglobin-IgG. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e5966224-0422-4134-b6bb-0a12b8843119&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e5966224-0422-4134-b6bb-0a12b8843119&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
24. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Gamuneks-S. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af-404316d04&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af-404316d04&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
25. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata I.G. Vena. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=df3595de-9128-4db4-87a6-968174e6e6e2&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=df3595de-9128-4db4-87a6-968174e6e6e2&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
26. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Imbioglobulin. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65787a72-3a5a-4b77-8fad-313191d71646&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
27. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Immunovenin. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af-404316d04&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=08c273a1-4ff4-45d0-b461-8af-404316d04&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
28. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Immunovenin. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ebdcea9f-16c5-4dea-b93b-902c9192b8de&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ebdcea9f-16c5-4dea-b93b-902c9192b8de&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
29. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Intratekt. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9c2e1d08-6db3-452a-83b2-be263016d2a3&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9c2e1d08-6db3-452a-83b2-be263016d2a3&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
30. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Prividzhen. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
31. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Immunoglobulin Sigardis. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5a77904-acd3-4a58-833e-40c73520c57b&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
32. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Immunoglobulin Sigardis-MT. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=01c76e0f-519a-42e7-9c00-7ca9bcb0013b&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=01c76e0f-519a-42e7-9c00-7ca9bcb0013b&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
33. Instrukciya po primeneniyu Flebogamma 5%. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b267d-8cf-2a8d-4ae9-97bc-aa844dccc589&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b267d-8cf-2a8d-4ae9-97bc-aa844dccc589&t=) [In Russ.]. Available at 29.05.2020.
34. Garcia-Lloret M, McGhee S, Chatila TA. Immunoglobulin Replacement Therapy in Children. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(4):833-849. DOI: 10.1016/j.iaac.2008.07.001.
35. Latysheva EA, Latysheva TV, Martynova IA. Evaluation of efficacy and safety of intravenous immunoglobulin IG VENA in patients with primary antibody synthesis immunodeficiency. *Russian Journal of Allergy.* 2016;(1):16-22 [In Russ.].
36. Radosevich M, Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox Sang.* 2010;98(1):12-28. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01226.x.
37. Laursen IA, Blou L, Sullivan JS, Bang P, Balstrup F, Houen G. Development, Manufacturing and Characterization of a Highly Purified, Liquid Immunoglobulin G Preparation from Human Plasma. *Transfus Med Hemotherapy.* 2014;41(3):205-212. DOI: 10.1159/000357982.
38. Kirgizov KI, Skorobogatova EV. Intravenous Immunoglobulins: application of modern physiological solutions is able to improve results of the therapy. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2015;2(2):77-83. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-2-2-77-83> [In Russ.].
39. Wasserman RL. Personalized Therapy: Immunoglobulin Replacement for Antibody Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(1):95-111. DOI: 10.1016/j.iaac.2018.08.001.
40. IUIS/WHO notice. Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice. *Clin Exp Immunol.* 1983;52(2):417-422.
41. Sklar EM, Quencer RM, Bowen BC, Altman N, Villanueva PA. Magnetic resonance applications in cerebral injury. *Radiol Clin North Am.* 1992;30(2):353-366. DOI: 1535861.
42. Brown KE, Young NS. Parvoviruses and Bone Marrow Failure. *Stem Cells.* 1996;14(2):151-163. DOI: 10.1002/stem.140151.
43. Adams STM, Schmidt KM, Cost KM, Marshall GS. Common Variable Immunodeficiency Presenting With Persistent Parvovirus B19 Infection. *Pediatrics.* 2012;130(6):e1711-e1715. DOI: 10.1542/peds.2011-2556.
44. Ruiz Gutiérrez L, Albarrán F, Moruno H, Cuende E. Parvovirus B19 chronic monoarthritis in a patient with common variable immunodeficiency. *Reumatol Clinica.* 2015;11(1):58-59. DOI: 10.1016/j.reuma.2014.07.001.
45. Dichtelmüller HO, Biesert L, Fabbrizzi F et al. Robustness of solvent/detergent treatment of plasma derivatives: a data collection from Plasma Protein Therapeutics Association member companies. *Transfusion.* 2009;49(9):1931-1943. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02222.x.
46. Kühnel D, Müller S, Pichotta A, Radomski KU, Volk A, Schmidt T. Inactivation of Zika virus by solvent/detergent treatment of human plasma and other plasma-derived products and pasteurization of human serum albumin. *Transfusion.* 2017;57(3pt2):802-810. DOI: 10.1111/trf.13964.
47. Rabenau HF, Biesert L, Schmidt T, Bauer G, Cinatl J, Doerr HW. SARS-coronavirus (SARS-CoV) and the safety of a solvent/detergent (S/D) treated immunoglobulin preparation. *Biologicals.* 2005;33(2):95-99. DOI: 10.1016/j.biologics.2005.01.003.
48. Octapharma. Koronavirus i bezopasnost' lekarstvennykh preparatov, poluchaemykh iz plazmy krovi. *Pediatriya Segodnya.* 2020;(2):11 [In Russ.].
49. Abolhassani H, Asgardoost MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of in-

- travenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(11):1229-1243. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1079485.
50. Vitiello G, Emmi G, Silvestri E, Di Scala G, Palterer B, Paronchi P. Intravenous immunoglobulin therapy: a snapshot for the internist. *Intern Emerg Med.* 2019;14(7):1041-1049. DOI: 10.1007/s11739-019-02150-z.
51. Sun A, Teschner W, Yel L. Improving patient tolerability in immunoglobulin treatment: focus on stabilizer effects. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(6):577-587. DOI: 10.1586/eci.13.39.
52. Sun AK, Wu Y, Pot G et al. Glycine and L-proline Demonstrate Similar IgG Stabilization in Liquid Immunoglobulin Intravenous 10% (IGIV) Formulations. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):AB18-AB18. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.081.
53. Dantal J. Intravenous Immunoglobulins: In-Depth Review of Excipients and Acute Kidney Injury Risk. *Am J Nephrol.* 2013;38(4):275-284. DOI: 10.1159/000354893.
54. Mallick R, Hubsch A, Barnes DG. 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(12):2752-2756. DOI: 10.1111/trf.14918.
55. Frenzel W, Wietek S, Svae T-E, Debes A, Svorc D. Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016;54(11):847-855. DOI: 10.5414/CP202782.

Информация об авторах / Information about the authors

**Латышева Татьяна Васильевна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, зав. отделением, д.м.н., профессор. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: tvlat@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0003-1508-0640.

**Латышева Елена Александровна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, в.н.с., д.м.н. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: ealat@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0002-1606-205X

**Манто Ирина Александровна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, н.с. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: Irina.manto@yandex.ru  
ORCID ID: 0000-0001-6432-394X

**Сетдикова Нелли Харисовна**, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, в.н.с., д.м.н. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.  
E-mail: nsetdikova@mail.ru  
ORCID ID: 0000-0003-2587-7928

**Tatiana V. Latysheva**, MD, PhD, Professor. The chief of the department of adult's immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: tvlat@mail.ru  
ORSID ID: 0000-0003-1508-0640

**Elena A. Latysheva**, MD, PhD, department of adult's immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: ealat@mail.ru  
ORSID ID: 0000-0002-1606-205X

**Irina A. Manto**, MD, department of adult's immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: Irina.manto@yandex.ru  
ORSID ID: 0000-0001-6432-394X

**Nelli H. Setdikova**, MD, PhD, department of adult's immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.  
E-mail: nsetdikova@mail.ru  
ORSID ID: 0000-0003-2587-7928

Участие авторов

- Концепция исследования – Т.В. Латышева.
- Написание текста – И.А. Манто, Е.А. Латышева.
- Редактирование – Т.В. Латышева, Н.Х. Сетдикова.

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.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.