

КОРРЕКЦИЯ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОМ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

Николай Александрович Романенко, Станислав Семёнович Бессмельцев*,
Александр Викторович Чечёткин

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального
медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург, Россия

Поступила 14.03.2017; принята в печать 28.03.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-775

Статья посвящена применению иммуноглобулина человека для внутривенного введения у пациентов с различными заболеваниями, сопровождающимися нарушениями иммунитета. Подробно изложены фармакокинетика иммуноглобулина человека для внутривенного введения и механизмы его действия. Представлены возможности использования в качестве заместительной (при иммунодефицитных состояниях, агаммаглобулинемии) и иммуномодулирующей (при аутоиммунных заболеваниях) терапии. Изложены алгоритмы корректирующей терапии внутривенным иммуноглобулином при лимфопролиферативных заболеваниях (таких, как хронический лимфоцитарный лейкоз, неходжкинские лимфомы, множественная миелома), у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с рецидивирующими инфекциями, у больных различными аутоиммунными заболеваниями, включая системные коллагенозы (системную красную волчанку, системный васкулит, системную склеродермию), аутоиммунный агранулоцитоз, иммунную тромбоцитопению. Рассмотрена возможность использования внутривенного иммуноглобулина для лечения различных септических, септикотоксемических осложнений, герпетических инфекций (цитомегаловирусной инфекции, инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр), возникающих в онкологической, хирургической и акушерской практике, а также для комплексной терапии сепсиса, в том числе у новорожденных. В статье подробно приведены используемые дозы иммуноглобулина для внутривенного введения и методы инфузии препарата при различных группах заболеваний. Своевременное назначение внутривенного иммуноглобулина в оптимальных дозах позволит сократить длительность терапии активной инфекции у пациентов с иммуносупрессией различного генеза, редуцировать кровоточивость при иммунной тромбоцитопении, уменьшить выраженность проявлений аутоиммунных заболеваний, а также снизить риск возникновения тяжелой инфекции при врожденной и приобретенной агаммаглобулинемии без развития серьезных побочных эффектов.

Ключевые слова: иммуноглобулин, сепсис, инфекционные заболевания, аутоиммунные заболевания, иммуносупрессия, лечение.

CORRECTION OF PATIENTS' IMMUNE STATUS WITH HUMAN INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN

N.A. Romanenko, S.S. Bessmel'tsev, A.V. Chechetkin

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint-Petersburg, Russia

The article is dedicated to administration of human intravenous immunoglobulin for patients with different pathology accompanied by immunity disorders. Pharmacokinetics of human intravenous immunoglobulin and mechanisms of its action are presented in detail. Capabilities for its use as replacement (in immunodeficiencies, agammaglobulinemia) and immunomodulatory therapy (in autoimmune disorders) are discussed. We present algorithms for correction treatment with intravenous immunoglobulin of lymphoproliferative diseases (such as chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma), patients after hematopoietic stem cell transplantation with recurrent infections, patients with different autoimmune diseases including systemic collagenosis (systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, systemic sclerosis), autoimmune agranulocytosis, immune thrombocytopenia. Capability for the use of intravenous immunoglobulin is considered for treatment of different septic, septicotaxemic complications, herpetic infections (cytomegalovirus infection, infection caused by Epstein–Barr virus) occurring in oncology, surgical and obstetric practice as well as for complex treatment of sepsis including in neonates. The article presents in detail the used doses of intravenous immunoglobulin and methods of its infusion for different groups of diseases. Timely administration of intravenous immunoglobulin in optimal doses allows reducing the duration of treatment of active infection in patients with immunosuppression of different causes, bleeding in immune thrombocytopenia, intensity of autoimmune disease manifestation as well as reducing the risk of severe infection in innate and acquired agammaglobulinemia without serious adverse effects.

Keywords: immunoglobulin, sepsis, infectious diseases, autoimmune diseases, immunosuppression, treatment.

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) — иммуноглобулины (Ig) преимущественно класса G, выделенные из плазмы крови человека. Содержание активного компонента IgG в стандартном лекарственном препарате может составлять 5 или 10%. В настоящее время ВВИГ практически не

содержат примесей других белков, изоагглютининов, активатора прекалликреина и специфически агрегированных молекул, обладающих антикомплементарной активностью. К ВВИГ предъявляют повышенные требования к безопасности в отношении распространенных инфекций, что делает препарат безопасным в отношении известных трансмиссивных патогенных агентов [1–4].

ЛИИ =	$(4 \times \text{мц} + 3 \times \text{ю} + 2 \times \text{пя} + 1 \times \text{ся}) \times (\text{пл} + 1)$
	$(\text{мон} + \text{лимф}) \times (\text{эоз} + 1)$

Рис. 1. Лейкоцитарный индекс интоксикации Калиф-Калифа [10]; мц — миелоциты в процентном соотношении (%); ю — юные (%); пя — палочкоядерные нейтрофилы (%); ся — сегментоядерные нейтрофилы (%); пл — плазматциты (%); мон — моноциты (%); лимф — лимфоциты (%), эоз — эозинофилы (%)

Таблица 1

Классификация лейкопении и нейтропении по степени тяжести [11]

Количество	Степень 0	Степень I	Степень II	Степень III	Степень IV
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$\geq 4,0$	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	$< 1,0$
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	$\geq 2,0$	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	$< 0,5$

Потребность в применении биологически активных иммунных препаратов для внутривенного применения в последние годы растёт благодаря внедрению высокотехнологичных видов медицинской помощи, применению агрессивных методов лечения, приводящих к выраженной иммуносупрессии, а также появлению новых направлений применения ВВИГ.

Значительное влияние на эту тенденцию оказала также эволюция самих препаратов: в частности, в настоящее время существует четыре поколения ВВИГ, различающихся как уровнями очистки, так и степенью сохранности и активности фрагментов Fab и Fc самих молекул IgG. Усовершенствование технологии производства в этом направлении позволило использовать современные препараты не только для заместительной терапии при различных иммунодефицитных состояниях, но и для иммуномодуляции. ВВИГ IV поколения имеют целый ряд новых показаний, включающих иммунную тромбоцитопению, синдром Гийена–Барре и хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию.

С учётом того, что ВВИГ — неспецифические корректоры иммунитета, оправдано их назначение для профилактики герпесвирусных инфекций, например вызванных вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом (ЦМВ) у пациентов с синдромом врождённого или приобретённого иммунодефицита и/или с нейтропенией III–IV степени. Кроме того, для лечения оппортунистических и условно-патогенных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций у женщин фертильного возраста с привычным невынашиванием беременности также применяют ВВИГ.

Их используют для коррекции геморрагического синдрома не только при иммунной тромбоцитопении, но и при тромбоцитопении, ассоциированной с системной красной волчанкой. Благодаря высококачественной очистке и инактивации эти препараты назначают даже новорождённым и недоношенным без ограничения по возрасту [2, 3, 5–9].

Целесообразность назначения ВВИГ. Для решения вопроса о целесообразности применения ВВИГ следует учитывать клиническую симптоматику и результаты лабораторных исследований больного. Среди клинических симптомов наиболее важны следующие:

– рецидивирующие часто повторяющиеся ви-

русные, грибковые и бактериальные инфекции (в анамнезе);

– нарушение местных репаративных процессов (длительно существующие эрозии и язвы, замедленное заживление или нагноение операционной раны);

– наличие гипертермии (или гипотермии);

– интоксикация.

Из лабораторных показателей особое внимание необходимо обратить на представленные ниже.

– Наличие нейтропении (количество нейтрофилов менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$).

– Наличие относительной (менее 19%) и абсолютной (менее $1,2 \times 10^9/\text{л}$) лимфопении.

– Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) более 2 ед. (нормальные значения 0,3–1,5 ед.). При начальной интоксикации ЛИИ увеличивается до 5–8 ед., при умеренной — до 10–15 ед., при выраженной — до 18–25 ед. Значение ЛИИ > 25 ед. характерно для крайне выраженной интоксикации (например, при сепсисе). Формула вычисления ЛИИ представлена на рис. 1.

– Наличие агаммаглобулинемии или гипогаммаглобулинемии (референтные значения содержания Ig: IgA 0,7–4,0 г/л, IgG 7,0–16,0 г/л, IgM 0,4–2,6 г/л).

– Гипопротеинемия.

– Снижение иммунодифференцировочного индекса (соотношение $\text{CD3}^+\text{CD4}^+/\text{CD3}^+\text{CD8}^+$) менее 1,5 (норма 1,5–2).

При оценке гемограммы больных с цитопенией, которым планируют назначить ВВИГ, необходимо обращать особое внимание на такой показатель, как количество нейтрофилов (процентное содержание оценивают по мазку периферической крови, абсолютное — в пересчёте на количество лейкоцитов). Абсолютное количество нейтрофилов должно быть $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$, что позволяет обеспечить достаточный иммунный ответ. При снижении числа нейтрофилов менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$ существует риск развития оппортунистических инфекций, особенно в случаях острого или хронического стресса, массивной травмы. Ещё больший риск возникает при падении количества нейтрофилов менее $0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{л}$, что соответствует III–IV степени тяжести нейтропении по классификации Всемирной организации здравоохранения (табл. 1).

Механизм действия и фармакокинетика ВВИГ. В ВВИГ входит широкий спектр антител

против инфекционных агентов, способных к опсонизации и нейтрализации микроорганизмов и их токсинов. Препарат ВВИГ представляет собой полиспецифичные Ig, преимущественно (около 95%) класса G. Однако в пентаглобине состав Ig отличается от других ВВИГ (иммуновенин, имбиоглобулин, привиджен, гамунакс-С, октагам и др.) за счёт высокого содержания IgM и IgA [12–14].

Введение ВВИГ восполняет уровень антител в крови реципиента, что имеет особое значение при различных нарушениях иммунитета. Иммунодефицит может быть обусловлен постцитостатической цитопенией (после применения химиотерапии, некоторых таргетных лекарственных препаратов), костномозговой недостаточностью (острые лейкозы, лучевая болезнь), сепсисом (септический эндокардит, акушерский сепсис), перитонитом, тяжёлой травмой, ожоговой болезнью, а также врождённой агаммаглобулинемией [2, 3, 5, 9, 12, 13]. Назначение ВВИГ для коррекции иммунодефицита в данном случае носит заместительный характер. Его внутривенное введение позволяет восстановить низкий уровень IgG в крови до нормальных значений, что предотвращает возникновение оппортунистических инфекций [5, 12–15].

Особую роль в иммунном ответе играют Fc-рецепторы. При взаимодействии Fc-фрагмента Ig с Fc-рецептором клетки происходит, с одной стороны, активация киллерных клеток, выделяются медиаторы воспаления, активизируются распознавание, захват и разрушение антигенов (это имеет большое значение в иммунном ответе на инфекционные агенты). С другой стороны, IgG за счёт неспецифической блокады Fc-рецепторов и медиаторной функции фагоцитов изменяет воспалительную реакцию в сторону супрессии. Такая блокада Fc-рецепторной функции мононуклеарно-фагоцитарной системы происходит немедленно при внутривенном введении Ig и длится до выведения препарата.

С момента введения препарата наступают транзиторная нейтропения и блокада ретикулоэндотелиальной системы, приводящая к уменьшению разрушения тромбоцитов, что необходимо при лечении иммунной тромбоцитопении.

Важно также подчеркнуть, что препарат ВВИГ связывает и выводит антигены из кровяного русла, обладает иммуномодулирующей активностью: ускоряет выведение циркулирующих иммунных комплексов, микробных антигенов, а также за счёт конкурентного или стерического вытеснения антител и иммунных комплексов от клеток-мишеней приводит к увеличению продукции тромбоцитов костным мозгом.

Иммуномодуляторный эффект достигает максимума на 3-и сутки после применения ВВИГ за счёт уменьшения продукции собственных (аутоиммунных) Ig и иммунных комплексов. Данный эффект может быть использован и для лечения аутоиммунных заболеваний, например системной красной волчанки, дерматомиозита, синдрома Гийена–Барре, рассеянного склероза,

хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии и др. [5, 15–20].

Вся доза препарата, введённая внутривенно, поступает непосредственно в кровеносное русло больного сразу после введения. При инфузии биодоступность препарата составляет 100%. Через 3–5 дней достигается равновесие распределения ВВИГ между внутрисосудистым руслом и внесосудистым пространством. Ig и их комплексы утилизируются клетками ретикулоэндотелиальной системы. У реципиентов с нормальным содержанием IgG в сыворотке крови период биологического полувыведения составляет 21 день, у пациентов с первичным иммунодефицитом он может удлиниться до 32 дней [12–14].

Показания к применению ВВИГ. Препараты ВВИГ применяют без возрастных ограничений, в том числе у новорождённых и недоношенных, с заместительной и иммуномодулирующей целью в следующих ситуациях.

1. В практике гематологов и онкологов его используют:

- в составе комплексной терапии для лечения тяжёлых токсических форм бактериальных, грибковых и вирусных инфекций, включая грамположительный, грамотрицательный бактериальный и грибковый сепсис, пневмонии, генерализованные вирусные инфекции (вызванные вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирусом Эпштейна–Барр, ЦМВ);

- при вторичном иммунодефиците у больных множественной миеломой, хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими лимфомами, на фоне проводимой химио- и лучевой терапии, у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с рецидивирующими инфекциями;

- при парциальной красноклеточной аплазии, анемии Даймонда–Блекфена, аутоиммунной гемолитической анемии, синдроме Эванса–Фишера, апластической анемии;

- при иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуре) в качестве первой линии терапии;

- при аутоиммунной нейтропении (агранулоцитозе);

- при ингибиторной форме гемофилии А [2–5, 12, 13, 16, 18–22].

2. В хирургических стационарах и отделениях реанимации ВВИГ назначают:

- в составе комплексной терапии для лечения тяжёлых токсических форм бактериальных, грибковых и вирусных инфекций [таких, как перитонит, сепсис, менингит, венитрикулит, септический (бактериальный) эндокардит, пневмония, плеврит];

- для лечения послеоперационных, ожоговых, травматологических пациентов с гнойно-септическими осложнениями и септикотоксемией [2, 5, 12, 18].

3. В педиатрической практике препарат ВВИГ применяют:

- при первичном иммунодефиците (на-

пример, врождённая X-связанная агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия, общая варибельная гипогаммаглобулинемия, иммунодефицит с гипергаммаглобулинемией M, синдромы Вискотта–Олдрича и Луи-Бар, X-связанный лимфопролиферативный синдром), комбинированных иммунодефицитов всех типов;

- при тяжёлых бактериальных инфекциях (менингите, сепсисе) у детей раннего возраста, в том числе при сепсисе новорождённых;

- для профилактики инфекций у недоношенных с низкой массой тела (менее 1500 г) при рождении;

- при гемолитической болезни новорождённых;

- при болезни Кавасаки у детей (острый лихорадочный кожно-слизистый синдром);

- при врождённой инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), с рецидивирующими оппортунистическими инфекциями у детей [2, 14, 17, 20, 21, 23–25].

4. В ревматологической практике при лечении системных и аутоиммунных заболеваний ВВИГ используют для получения иммуномодулирующего эффекта за счёт предоставления конкурентных нейтрализующих антител, блокирования Fc-рецепторов на фагоцитах, угнетения пролиферации T-клеток и синтеза Ig, подавления формирования аутоантител, а также блокирования действия провоспалительных цитокинов [15, 23]:

- при системных заболеваниях соединительной ткани, сопровождающихся хроническим гуморальным и/или клеточным иммунодефицитом; терапия носит заместительный (профилактика и лечение инфекционных осложнений) и иммуномодулирующий характер: сокращается частота интеркуррентных инфекций, уменьшается симптоматика основного заболевания в виде купирования проявления полиневропатии, энцефалопатии, высыпаний на коже [2];

- при системной красной волчанке при различных её проявлениях, включая миокардит, перикардит, гломерулонефрит, хроническую почечную недостаточность, поражение центральной нервной системы, хорею, полирадикулопатию, пневмонит, экссудативный плеврит, истинную эритроцитарную аплазию, цитопению, в том числе гемолитическую анемию, ассоциированную с системной красной волчанкой тромбоцитопению [2, 17];

- при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, синдроме Гийена–Барре, системных васкулитах, болезни Стилла (системный вариант ювенильного идиопатического артрита), болезни Шёнляйна–Геноха, полимиозите, воспалительных миопатиях, тяжёлой миастении, мультифокальной невропатии [17, 25–34].

5. В практике акушерства и гинекологии:

- в составе комплексной терапии при одновременном использовании антибиотиков в лечении послеоперационных состояний, сопровождающихся гнойно-септическими осложнениями

(таких, как акушерский перитонит, вызванный абортom, внематочной или молярной беременностью, тазовый послеродовой сепсис);

- в комплексном лечении герпетической, микоплазменной, хламидийной инфекций органов мочеполовой системы у беременных;

- для профилактики и лечения привычного невынашивания у беременных [3, 5, 12, 13, 18].

Лекарственные формы ВВИГ, их состав и дозы, используемые для лечения различных заболеваний. Форма выпуска препаратов ВВИГ может быть в виде лиофилизата, который необходимо растворять перед инфузией, и в виде готовых растворов.

Иммуновенин — лиофилизат. В состав препарата (25 мл) входят:

- действующее вещество (IgG — 1,25 г);

- вспомогательные вещества (мальтоза моногидрат — 0,35 г; декстроза моногидрат — 0,35 г; глицин — 0,20 г) [12].

Габриглобин по составу аналогичен иммуновенину, но содержит 2,5 г Ig и 50 мл растворителя [2, 31].

Имбиоглобулин, октагам, интраглобин представлены в виде готовых растворов по 50, 100 и 200 мл, которые вводят внутривенно без предварительного разведения. Основным действующим веществом в их составе также является IgG в концентрации 5% [4, 14].

Пентаглобин отличается содержанием Ig от вышеприведённых лекарственных препаратов ВВИГ. Он содержит антитела всех основных классов Ig. В 1 мл пентаглобина, содержащего 50 мг Ig, входит 38 мг (76%) IgG, 6 мг (12%) IgM и 6 мг (12%) IgA, что делает препарат более эффективным, так как количество активных к опсонизации центров у молекулы IgM в 5 раз больше, чем у IgG [13]. Вместе с тем, высокое содержание IgA и IgM делают широкое использование этого препарата достаточно рискованным из-за возможного развития у пациентов с антителами к этим Ig анафилактических реакций, а использование декстрозы (глюкозы) в качестве стабилизатора, помимо ожидаемого повышения осмолярности раствора и уровня сахара в крови, вызывает также определённую осторожность в отношении возможного неблагоприятного воздействия на почки (нефротоксичность).

Привиджен представляет собой 10% раствор поливалентного человеческого Ig. Среднее значение в препарате IgG₁ 67,8%, IgG₂ — 28,7%, IgG₃ — 2,3%, IgG₄ — 1,2%. При содержании IgG выше 98% максимальное содержание IgA составляет лишь 0,025 мг/мл — наименьший показатель среди всех ВВИГ, что уменьшает вероятность развития анафилактических реакций. Привиджен содержит L-пролин в качестве единственного стабилизатора, который является природной аминокислотой, присутствующей в организме человека, и не обладает гиперосмолярными характеристиками, что крайне важно для растворов с повышенной 10% концентрацией Ig. Существенное преимущество привиджена —

Минимальное расчётное время, необходимое для введения 28 г иммуноглобулина (масса тела пациента 70 кг, доза иммуноглобулина 0,4 мг/кг массы тела)

Длительность и скорость инфузии ВВИГ	Привиджен 10%, октагам 10%	Гамунекс-С 10%	Интрафект 5%	Имуновенин 5%
Максимальная скорость введения, мл/кг массы тела в час	7,2	4,8	1,9	Взрослые: 30–40 капель/мин. Дети: 8–10 капель/мин
Время, необходимое для введения 28 г при максимальной скорости, мин	33,3	50	250	С перерывами в течение нескольких суток

Примечание: данные по препаратам взяты из официальных инструкций по медицинскому применению; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин.

отсутствие необходимости хранения его в холодильнике [34].

Особую группу Ig составляют гипериммунные препараты, например антицитомегаловирусный Ig цитотект — ВВИГ, изготовленный из плазмы здоровых доноров с высоким содержанием антител против ЦМВ. Препарат имеет в своём составе также высокий титр антител против вируса Эпштейна–Барр, вирусов простого герпеса, ветряной оспы [35].

ВВИГ вводят внутривенно капельно 1 раз в сутки. Скорость введения: в начале терапии раствор Ig вводят по 1,0 мл/мин (15–20 капель/мин) с последующим увеличением скорости до 1,5–2,0 мл/мин (30–40 капель/мин). При более высокой скорости введения существует опасность развития коллапса. Длительность лечения составляет 3–5 дней, в редких случаях длительность терапии может быть увеличена до 10 дней. Для детей разовая доза составляет 0,1–1,0 г препарата на 1 кг массы тела; для взрослых — 0,2–2,0 г/кг.

С точки зрения скорости и удобства введения особым преимуществом обладают современные высокоочищенные 10% ВВИГ IV поколения (привиджен, гамунекс-С, октагам). При сравнении времени, затрачиваемого на введение одной и той же дозы Ig, заметна существенная (в разы) разница (табл. 2).

Пентаглобин перед введением следует подогреть до комнатной температуры или температуры тела человека. Рекомендуют вводить, предварительно смешав с 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций, что позволит избежать возможных сосудистых реакций на быстрое введение. Нельзя добавлять в раствор пентаглобина другие препараты, так как изменение концентрации электролита или значения водородного показателя (рН) может вызвать денатурацию или осаждение белка. Скорость введения пентаглобина не должна превышать 0,4 мл/кг массы тела в час. Лишь у новорождённых и детей грудного возраста скорость инфузии может достигать 1,7 мл/кг массы тела в час [13].

Доза ВВИГ зависит от нозологической формы заболевания и рассчитывается на массу тела следующим образом.

– При первичных иммунодефицитах, врождённой агаммаглобулинемии и гипогаммаглобу-

линемии препарат назначают в начальной дозе по 0,4–0,8 г/кг в день с последующим повторением через 2–4 нед по 0,2 г/кг для поддержания уровня IgG в сыворотке крови ≥ 4 г/л. Дозу и частоту повторных инфузий препарата корректирует врач в зависимости от эффекта и скорости снижения IgG в крови, контроль необходим не реже 1 раза в месяц [4, 31]. Так, была изучена эффективность привиджена в проспективном открытом многоцентровом исследовании фазы III [34]. В исследование были включены 80 пациентов с X-агаммаглобулинемией или общей вариабельной иммунной недостаточностью, ранее получавших стабильную заместительную терапию ВВИГ каждые 3 или 4 нед больше 6 мес. Привиджен назначали в индивидуально подобранных дозах от 0,2 до 0,9 г/кг массы тела каждые 3 или 4 нед в течение 12 мес. Целью исследования было показать, что частота острых бактериальных инфекций, таких как пневмония, бактериемия, септицемия, бактериальный менингит, абсцесс внутренних органов, остеомиелит, септический артрит, на каждого пациента составляла менее 1 случая в год (индикатор эффективности ВВИГ). В ходе исследования ежегодная частота серьёзных бактериальных инфекций составила лишь 0,08 (97% доверительный интервал 0,182), что почти в 10 раз ниже требуемой нормы для такого рода испытаний. При этом у пациентов поддерживался стабильный остаточный уровень IgG (от 8,84 до 10,27 г/л) на протяжении всего периода лечения [34].

– При вторичном иммунодефиците с тяжёлой гипогаммаглобулинемией и рецидивирующими инфекциями у больных множественной миеломой, хроническим лимфолейкозом, а также у детей с врождённой ВИЧ-инфекцией препарат назначают в дозе 0,2–0,4 г/кг в день с последующим введением в той же дозе через 3–4 нед [4].

– У новорождённых и недоношенных при агаммаглобулинемии, а также для профилактики инфекций у недоношенных с низкой массой тела при рождении (менее 1500 г) назначают по 0,5–1,0 г/кг в сутки в течение 3–6 дней. Повторное введение у недоношенных возможно через 1–2 нед [4, 24].

– При гемолитической болезни новорождённого — по 0,5 г/кг массы тела в течение 3 дней [22].

– При тяжёлых генерализованных бактериальных инфекциях центральной нервной системы (менингите, менингоэнцефалите), сепсисе у детей раннего возраста, в том числе при сепсисе новорождённых, ВВИГ применяют по 0,5–0,8 г/кг (10–16 мл/кг) массы тела [4, 15, 23].

– При тяжёлых бактериальных инфекциях (включая сепсис и септический шок) и вирусных инфекциях по 0,4–1,0 г/кг ежедневно в течение 1–4 дней [1, 2, 12–15, 31].

– После тяжёлых травм, ожогов — 0,4–2,0 г/кг в сутки (по 400–2000 мл раствора Ig в сутки) в течение 3–5 сут [2, 5, 6].

– При подготовке к аллогенной трансплантации костного мозга или периферических стволовых клеток или после трансплантации для профилактики инфекционных осложнений рекомендовано назначение препарата в начальной дозе 0,5 г/кг в течение 3–7 дней [4].

– Для профилактики бактериальной или вирусной инфекции при вторичных ятрогенных иммунодефицитах (в период постцитостатической цитопении) доза составляет 0,05–0,1 г/кг в сутки (50–100 мл в сутки) в течение 3–5 сут [1, 4].

– Для коррекции гемостаза при иммунной тромбоцитопении разовая доза препарата на 5-дневный курс — 400 мг на 1 кг массы тела либо 800–1000 мг/кг внутривенно медленно (8–10 ч) в течение 1–2 дней. Эффект от терапии ожидается через 8–12 ч после введения ВВИГ. Полный гематологический ответ в виде повышения количества тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$ отмечают у 73,2% пациентов, частичный ответ — у 24,6% [4, 15, 16].

– При системной красной волчанке, васкулитах, ревматоидном артрите, рассеянном склерозе, системной склеродермии — по 0,2–1,0 г/кг в сутки (в тяжёлых случаях до 2,0 г/кг) в течение 3–10 дней [2–5, 15, 17, 26–31].

– При синдроме Кавасаки назначают по 1,6–2,0 г/кг в разовой дозе или разделённой на несколько введений (в течение 2–5 дней). Параллельно таким пациентам назначают ацетилсалициловую кислоту (аспирин) по 100 мг [4, 32].

– При синдроме Гийена–Барре (острой аутоиммунной полиневропатии, поражающей периферическую нервную систему) по 0,4 г/кг в течение 3–7 дней (в среднем 5 дней). При необходимости курс лечения повторяют ежемесячно [4, 32].

– При привычном невынашивании беременности для профилактики самопроизвольных выкидышей у пациенток с риском инфекции или её наличием, а также при антифосфолипидном синдроме препарат назначают в дозе 25–50 мл раствора (до 2,5 г) через день 3 раза [4, 12, 31].

– Есть указания по использованию ВВИГ у пациентов с ишемической болезнью сердца и церебральной ишемией, при которых препарат можно вводить по 0,4 г/кг массы тела ежедневно в течение 1–5 дней [4].

– Для профилактики ЦМВ-инфекции у пациентов с иммуносупрессией доза цитотекта составляет 1 мл/кг. ЦМВ-серонегативным пациентам при трансплантации гемопоэтических стволо-

вых клеток препарат вводят в день, предшествующий трансплантации. ЦМВ-серопозитивным пациентам профилактику следует начинать за 10 дней до трансплантации. Пациент должен получить не менее 6 доз с интервалом в 2–3 нед. При терапии ЦМВ-инфекции разовая доза составляет 1 мл/кг каждые 48 ч до исчезновения клинических симптомов [35].

– Дозы пентаглобина при лечении тяжёлых бактериальных инфекций у новорождённых и грудных детей, а также при коррекции иммунодефицита и синдрома приобретённого дефицита антител составляют 5 мл/кг массы тела ежедневно в течение 3 дней. Скорость введения у таких детей не должна превышать 5 мл/ч, что составляет 1,7 мл/кг. Обычно длительность введения Ig составляет 3 ч. Аналогичные дозы используют для старших детей и взрослых при тяжёлых бактериальных инфекциях (5 мл/кг массы тела). С заместительной целью для коррекции иммунодефицита или вторичного синдрома недостаточности антител назначают по 3–5 мл/кг массы тела. При этом скорость введения должна составлять не более 0,4 мл/кг массы тела в час [13]. По этой причине при введении большому терапевтической дозы длительность инфузии достигает 10–12 ч, что позволяет уменьшить реактогенность препарата и сократить риск развития нежелательных явлений.

Противопоказания к применению ВВИГ:

– непереносимость или повышенная чувствительность к гомологичному Ig человека, особенно в редко встречающихся случаях дефицита в крови IgA и наличия у больного антител против IgA;

– повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;

– наличие в анамнезе аллергических реакций на компоненты и препараты крови;

– в случаях тяжёлого сепсиса единственным противопоказанием для введения препаратов считают анафилактический шок после введения препаратов крови в анамнезе [4, 12, 13, 32, 33].

Возможные нежелательные явления и меры предосторожности во время инфузий ВВИГ. Препараты ВВИГ являются белковыми молекулами с высокой биологической активностью и могут вызывать нежелательные эффекты. Их частота во многом зависит от скорости инфузии и суммарной дозы Ig, вводимой пациенту. Среди побочных эффектов возможны следующие.

1. *Гриппоподобный синдром*, характеризующийся ознобом, головной болью, подъёмом температуры тела. Длится от нескольких часов до 1–2 сут. Особого лечения не требует. При лихорадке более 38,5 °С используют нестероидные противовоспалительные препараты (парацетамол по 0,5–1,0 г).

2. *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, рвота, диарея, боль в животе, как правило, не требующие терапии. При их возникновении необходимо временное прекращение инфузии ВВИГ, а в последующем нужно вводить препарат очень медленно.

3. *Аллергические реакции*: кожная сыпь (эритематозная, в виде крапивницы), экзема, зуд, иногда ангионевротический отёк Квинке, анафилактический шок. Пациентам, у которых в анамнезе аллергические заболевания (бронхиальная астма, атопический дерматит, рецидивирующая крапивница), склонность к аллергическим реакциям, инфузию препарата необходимо проводить на фоне антигистаминных средств [предварительно за 15 мин вводят хлоропирамин (супрастин) в дозе 1 мл или клемастин (тавегил) 1–2 мл внутривенно или внутримышечно]. С профилактической целью антигистаминные препараты вводят после инфузии Ig ещё в течение 2–3 дней. В случае обострения аллергического процесса препарат назначают по жизненным показаниям лишь после заключения врача-аллерголога. При возникновении аллергической реакции для её купирования необходимо прекратить введение препарата и назначить антигистаминные препараты, глюкокортикоиды (преднизолон 60–180 мг или дексаметазон 8–12 мг внутривенно). При анафилактическом шоке показаны введение эпинефрина (адреналина) 0,1% по 1 мл подкожно или внутривенно, норэпинефрина (норадреналина) по 0,5–1,0 мл внутривенно, оксигенотерапия и перевод в отделение интенсивной терапии. В последующем любые ВВИГ не назначают [33].

4. *Со стороны сердечно-сосудистой системы* возможны падение артериального давления (вплоть до коллапса), тахикардия, сердцебиение, цианоз; очень редко — ухудшение течения ишемической болезни сердца или ишемии мозга с развитием транзиторных ишемических атак, а также усиление тромбообразования (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз лёгочной артерии, тромбоз глубоких вен) после введения ВВИГ. При возникновении артериальной гипотензии обычно достаточно уменьшить скорость инфузии препарата или временно прекратить его введение. В то же время пациентам пожилого возраста необходимо проводить данный вид лечения при постоянном контроле коагулограммы и гемограммы. В случае снижения международного нормализованного отношения, а тем более возникновения признаков тромбоза препарат ВВИГ отменяют и назначают низкомолекулярный гепарин [Эноксапарин натрия подкожно по 1 мг/кг каждые 12 ч в течение 10 дней или надропарин кальция (фраксипарин) 0,6 мл/сут, или далтепарин натрия по 200 МЕ/кг в течение месяца] [4, 12, 13, 18, 32, 33, 36].

5. *Со стороны системы кроветворения*: очень редко — лейкопения, обратимая гемолитическая анемия, гемолиз.

6. *Со стороны нервной системы*: редко — головная боль, мигрень, головокружение, возбуждение, нарушение мозгового кровообращения, асептический менингит, парестезия.

7. *Со стороны дыхательной системы*: очень редко — кашель, бронхоспазм, одышка, дыхательная недостаточность, отёк лёгких.

8. *Со стороны костно-мышечной системы*:

нечасто — боль в спине, пояснице, артралгия, миалгия.

9. *Со стороны мочевыделительной системы*: очень редко — острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в крови.

10. *Со стороны лабораторных показателей*: очень редко — повышение значений печёночных ферментов, ложноположительное повышение концентрации глюкозы в крови [4, 12, 13, 22, 32].

Пациентам, страдающим заболеваниями, в генезе которых ведущими являются иммунопатологические механизмы (например, коллагеноз, иммунные заболевания крови, нефрит), препарат назначают после консультации соответствующего специалиста. Необходимо также учитывать, что при назначении ВВИГ у пациентов возможно возникновение симптомов передозировки в виде задержки воды в организме, гипervолемии и повышения вязкости крови (у пациентов, принадлежащих к группе риска, то есть у лиц пожилого возраста и пациентов с нарушением функций почек). Лечение таких пациентов симптоматическое [4, 13, 33, 36].

Особые указания и осторожность при применении ВВИГ. Учитывая, что ВВИГ — биопрепарат и может вызывать вышеприведённые нежелательные явления, его следует с осторожностью назначать группе лиц повышенного риска. К факторам риска относятся:

- пожилой возраст (старше 65 лет);
- артериальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- заболевания сосудов или тромбозы в анамнезе;
- наследственная и/или приобретённая тромбофилия;
- длительная адинамия (у пациентов, находившихся длительный период в неподвижном состоянии);
- тяжёлая гиповолемия;
- снижение объёма циркулирующей крови;
- повышенная вязкость крови;
- избыточная масса тела;
- нарушение функций почек;
- одновременный приём лекарственных средств, оказывающих нефротоксическое действие.

При беременности и кормлении грудью в процессе контролируемых клинических испытаний безопасность применения ВВИГ не исследовали. Однако длительный клинический опыт применения ВВИГ при беременности не выявил вредного влияния на течение беременности в отношении матери, плода и новорождённого [4, 12, 13, 33]. IgG выделяются с молоком матери и могут способствовать переносу защитных антител от матери к новорождённому, оказывать защитное действие на ребёнка. Применение в период грудного вскармливания допустимо по рекомендации лечащего врача [4, 12].

За состоянием больного, получившего ВВИГ, необходимо наблюдение. Обязателен контроль температуры тела, артериального давления, ге-

мограммы, коагулограммы, уровня креатинина, активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, концентрации общего билирубина и его фракций, протеинограммы, а также содержания Ig в крови, прежде всего IgG, что позволяет оценить эффективность проводимой терапии и своевременно предотвратить осложнения [33].

Заключение. Применение ВВИГ при различных заболеваниях, сопровождающихся иммунной недостаточностью, а также аутоиммунными нарушениями, — важный компонент комплексного лечения пациентов, позволяющий добиться улучшения клинической симптоматики, а в ряде случаев достичь выздоровления. Результаты терапии ВВИГ напрямую зависят от вводимых доз препаратов и их регулярности, поэтому назначение адекватных доз ВВИГ через определённые промежутки времени имеет очень большое значение.

Чтобы уверенно придерживаться этого правила, при выборе препарата врачу необходимо обращать внимание и на клиническую эффективность того или иного ВВИГ, и на его состав, безопасность и удобство введения. В противном случае, например при развитии нежелательных явлений или же медленной, трудоёмкой и слишком длительной инфузии, могут пострадать интересы пациента, что впоследствии неизбежно приведёт к низкой комплаентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеев С.И., Абдулкадыров К.М., Чеботкевич В.Н. и др. *Иммуноглобулины для внутривенного введения в профилактике и лечении инфекций у больных гемобластозами в период химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Пособие для врачей.* СПб.: РосНИИГТ МЗ РФ. 2002; 26 с. [Moiseev S.I., Abdulkadyrov K.M., Chebotkevich V.N. et al. *Immunoglobuliny dlya vnutrivennogo vvedeniya v profilaktike i lechenii infektsiy u bol'nykh gemoblastozami v period khimioterapii i transplantatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok.* Posobie dlya vrachev. (Intravenous immunoglobulins for prevention and treatment of infections in patients with hemoblastosis during chemotherapy and transplantation of hematopoietic stem cells. Manual for physicians.) Saint Petersburg: RosNIIGT MZ RF. 2002; 26 p. (In Russ.)]

2. Алёшкин В.А., Лютов А.Г. *Клиническое применение иммуноглобулина для внутривенного введения. Габриглобин.* Пособие для врачей. М.: АПФ-трейдинг. 2006; 20 с. [Aleshkin V.A., Lyutov A.G. *Klinicheskoe primeneniye immunoglobulina dlya vnutrivennogo vvedeniya. Gabriglobin.* Posobie dlya vrachev. (Clinical use of intravenous immunoglobulin Gabriglobin. Manual for physicians.) Moscow: APF-treyding. 2006; 20 p. (In Russ.)]

3. *Клиническое применение иммуноглобулинов для внутривенного введения.* Сборник научных статей. Выпуск 2. Нижегородское государственное предприятие по производству бактериальных препаратов МЗ РФ — фирма «ИмБио». Под ред. В.В. Анастасиева. Нижний Новгород: Из-во Нижегородской гос. мед. академии. 2003; 122 с. [*Klinicheskoe primeneniye immunoglobulinov dlya vnutrivennogo vvedeniya.* Sbornik nauchnykh statey. Vypusk 2. (Clinical use of intravenous immunoglobulin. Collection of scientific articles. Issue 2.) Ed. by V.V. Anastasieva. Nizhnyy 782

Novgorod: Iz-vo Nizhegorodskoy gos. med. akademii. 2003; 122 p. (In Russ.)]

4. *Октагам. Инструкция по медицинскому применению препарата.* https://medi.ru/instrukciya/oktagam_9114/ (дата обращения: 01.03.2017). [Octagam. Instruction for medical use of the drug. https://medi.ru/instrukciya/oktagam_9114/ (access date: 01.03.2017). (In Russ.)]

5. Аверченков В.М., Палагин В.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения. *Вопр. терап.* 2004; 6 (3): 273–281. [Averchenkov V.M., Palagin V.S. Intravenous immunoglobulins: mechanisms of action and possible clinical applications. *Voprosy terapii.* 2004; 6 (3): 273–281. (In Russ.)]

6. Анастасиев В.В. *Иммуноглобулин для внутривенного введения.* Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской гос. мед. академии. 2000; 168 с. [Anastasiev V.V. *Immunoglobulin dlya vnutrivennogo vvedeniya.* (Intravenous immunoglobulin.) Nizhnyy Novgorod: Izd-vo Nizhegorodskoy gos. med. akademii. 2000; 168 p. (In Russ.)]

7. *Имбиоглобулин. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.* https://www.vidal.ru/drugs/imbioglobuline__31472 (дата обращения: 03.03.2017). [Immunoglobulin. Instruction for the drug for medical use. https://www.vidal.ru/drugs/imbioglobuline__31472 (access date: 03.03.2017). (In Russ.)]

8. Зубкова Н.В. Сольвент-детергентный метод инактивации вирусов в технологии производства иммуноглобулинов. *Гематол. и трансфузиол.* 2010; (2): 39–44. [Zubkova N.V. Solvent/detergent method for virus inactivation in the immunoglobulin production technology. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2010; (2): 39–44. (In Russ.)]

9. Трофимова Н.В., Азнабаева Л.Ф., Хафизова Ф.А., Арефьева Н.А. Иммуноглобулины для внутривенного введения (иммунонин) в комплексной терапии паратонзиллярных абсцессов. *Вестн. оториноларингол.* 2012; (6): 53–56. [Trofimova N.V., Aznabaeva L.F., Khafizova F.A., Aref'eva N.A. The application of immunoglobulins for intravenous administration for the combined treatment of paratonsillar abscesses. *Vestnik otorinolaringologii.* 2012; (6): 53–56. (In Russ.)]

10. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе и его практическом значении. *Врачебн. дело.* 1941; (1): 31–35. [Kal'f-Kalif Ya.Ya. On intoxication leukocyte index and its practical significance. *Vrachebnoe delo.* 1941; (1): 31–35. (In Russ.)]

11. Provan D., Baglin T., Dokal I., de Vos J. *Oxford handbook of clinical haematology.* Oxford University Press. Third edition. 2015; 824 p.

12. *Иммунонин®. Инструкция по применению.* <http://medi.ru/doc/x0579.htm> (дата обращения: 03.03.2017). [Immunovenin. Instruction for the use. <http://medi.ru/doc/x0579.htm> (access date: 03.03.2017). (In Russ.)]

13. *Пентаглобин. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения.* http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2544.htm (дата обращения: 02.03.2017). [Pentaglobin. Instruction for the drug for medical use. http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_2544.htm (access date: 02.03.2017). (In Russ.)]

14. Антонов А.Г., Ашиткова Н.В., Бирюкова Т.В. и др. Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии. *Вопр. практ. педиатрии.* 2007; 2 (2): 56–64. [Antonov A.G., Ashitkova N.V., Biryukova T.V. et al. Formulary for the use of intravenous immunoglobulin in neonatology. *Voprosy praktiki pediatrii.* 2007; 2 (2): 56–64. (In Russ.)]

15. Кондратенко И.В., Заплатников А.Л., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? (Лекция.) *Детская больница*. 2010; (4): 56–60. [Kondratenko I.V., Zaplatnikov A.L., Bologov A.A. Intravenous immunoglobulins: what and when? (Lecture.) *Detskaya bol'nitsa*. 2010; (4): 56–60. (In Russ.)]
16. Меликян А.Л., Пустова Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых. *Гематол. и трансфузиол.* 2015; 60 (1): 44–56. [Melikyan A.L., Pustova E.I., Tsvetaeva N.V. et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015; 60 (1): 44–56. (In Russ.)]
17. Середавкина Н.В., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л. Место внутривенного иммуноглобулина при ревматических заболеваниях. *Соврем. ревматол.* 2015; 9 (4): 59–67. [Seredavkina N.V., Reshetnyak T.M., Nasonov E.L. The place of intravenous immunoglobulin in rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya*. 2015; 9 (4): 59–67. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1996-7012-2015-4-59-67.
18. *Трансфузиология*. Клиническое руководство. Под ред. М.Ф. Заривчещкого. Пермь: ПГМА. 2014; 900 с. [*Transfuziologiya*. Klinicheskoe rukovodstvo. (Transfusiology. Clinical guide.) Ed. by M.F. Zarivchetskiy. Perm': PGMA. 2014; 900 p. (In Russ.)]
19. Gilardin L., Bayru J., Kaveri S.V. Intravenous immunoglobulin as clinical immune-modulating therapy. *CMAJ*. 2015; 187 (4): 257–264. DOI: 10.1503/cmaj.l30375.
20. Zhou F., Xu Y., Zhang Z. et al. Severe hemorrhage in Chinese children with immune thrombocytopenia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2015; 37 (3): 158–162. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000292.
21. Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологических растворов способно улучшить результаты терапии. *Рос. ж. детской гематол. и онкол.* 2015; 2 (2): 77–83. [Kirgizov K.I., Skorobogatova E.V. Intravenous immunoglobulins: application of modern physiological solution is able to improve results of the therapy. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2015; 2 (2): 77–83. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2311-1267-2015-2-2-77-83.
22. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. *Множественная миелома*. Руководство для врачей. М.: МК. 2016; 504 с. [Bessmel'tsev S.S., Abdulkadyrov K.M. *Mnozhestvennaya mieloma*. *Rukovodstvo dlya vrachev*. (Multiple myeloma. A guide for physicians.) Moscow: MK. 2016; 504 p. (In Russ.)]
23. Никулин Л.А., Бойко Н.В., Рубан А.А. и др. Применение иммуноглобулинов в терапии гемолитической болезни новорождённых. *Педиатрия*. 2008; 87 (1): 75–78. [Nikul'in L.A., Boyko N.V., Ruban A.A. et al. Use of immunoglobulin in the treatment of hemolytic diseases of neonates. *Pediatriya*. 2008; 87 (1): 75–78. (In Russ.)]
24. Симагин Г.А., Дудина Т.А. Иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрии. *Педиатрия*. 2001; 80 (3): 83–86. [Simagin G.A., Dudina T.A. Intravenous immunoglobulins in pediatrics. *Pediatriya*. 2001; 80 (3): 83–86. (In Russ.)]
25. Бембеева Р.Ц., Заваденко Н.Н. Внутривенные иммуноглобулины в терапии аутоиммунных заболеваний нервной системы у детей. *Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (8): 83–93. [Bembееva R.Ts., Zavadenko N.N. Intravenous immunoglobulins in treatment of autoimmune neurological diseases in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015; 115 (8): 83–93. (In Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro20151156183-93.
26. Cantarini L., Rigante D., Vitale A. et al. Intravenous immunoglobulins (IVIg) in systemic sclerosis: a challenging yet promising future. *Autoimmun. Rev.* 2015; 61 (3): 326–337. DOI: 10.1007/s12026-014-8615-z.
27. Dalakas M.C. Inflammatory myopathies: management of steroid resistance. *Curr. Opin. Neurol.* 2011; 24 (5): 457–462. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32834a9589.
28. Katz-Agranov N., Khattri S., Zandman-Goddard G. The role of intravenous immunoglobulins in the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14 (3): 651–658. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.04.003.
29. Poelman C.L., Hummers L.K., Wigley F.M. et al. Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2015; 42 (2): 236–242. DOI: 10.3899/jrheum.140833.
30. Sherer Y., Kuechler S., Jose Scali J. et al. Low dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: analysis of 62 cases. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008; 10 (1): 55–57.
31. Takehara K., Ihn H., Sato S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2013; 31 (2, suppl. 76): 151–156.
32. *Габриглобин. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения*. https://medi.ru/instrukciya/gabriglobin-igg_4788/ (дата обращения: 05.03.2017). [Gabriglobin. Instruction for the drug for medical use. https://medi.ru/instrukciya/gabriglobin-igg_4788/ (access date: 05.03.2017). (In Russ.)]
33. Чечёткин А.В., Бессмельцев С.С., Романенко Н.А. *Применение внутривенного иммуноглобулина человека (иммуновенина) в клинической практике*. Методические рекомендации. СПб.: Агентство «ВИТ ПРИНТ». 2017; 16 с. [Chechetkin A.V., Bessmel'tsev S.S., Romanenko N.A. *Primenenie vnutrivennogo immunoglobulina cheloveka (immunovenina) v klinicheskoy praktike*. Metodicheskie rekomendatsii. (Use of human intravenous immunoglobulin in clinical practice. Methodological recommendations.) Saint Petersburg: Agentstvo «VIT PRINT». 2017; 16 p. (In Russ.)]
34. Stein M.R., Nelson R.P., Chuch J.A et al. Safety and efficacy of Privigena novel 10% liquid immunoglobulin preparation for intravenous use in patients with primary immunodeficiencies. *J. Clin. Immunol.* 2009; 29: 137–144. DOI: 10.1007/s10875-008-9231-2.
35. *Цитотект. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения*. <https://health.mail.ru/drug/cytotect/> (дата обращения: 05.03.2017). [Cytotect. Instruction for the drug for medical use. <https://health.mail.ru/drug/cytotect/> (access date: 05.03.2017). (In Russ.)]
36. Cherin P., Marie I., Michallet M. et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15 (1): 71–81. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.09.002.