



Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення: проблеми та перспективи використання при лікуванні захворювань системи крові

(Огляд літератури і власні дослідження)

А. С. Тимченко
С. Ю. Сергута

Державна установа
«Інститут гематології
та трансфузіології
НАМН України»,
Київ 02000, Україна

Сергута
Світлана Юріївна
igt2@ukr.net

У статті представлено дані щодо імуноглобулінів для внутрішньовенного введення (ІГВВ) в історичному аспекті, проведено аналіз наукової літератури та представлено результати власних досліджень клінічного застосування цієї групи препаратів при захворюваннях системи крові, відомості щодо можливих побічних ефектів і принципів їх запобігання.

Ключові слова: імуноглобуліни для внутрішньовенного введення (ІГВВ), захворювання системи крові, принципи застосування ІГВВ, побічні ефекти, принципи запобігання побічним ефектам

Для цитування: Тимченко А. С., Сергута С. Ю. Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення: проблеми та перспективи використання при лікуванні захворювань системи крові (Огляд літератури і власні дослідження) // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 63–70.

Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення (ІГВВ) – це очищені й концентровані препарати гамма-глобулінової фракції білків, отриманих із плазми крові людини, які містять високі титри антитіл (АТ) – переважно імуноглобулінів класу G (IgG). Синтезуються Іg плазматичними клітинами під дією антигенів (АГ) і специфічно з ними взаємодіють [1]. Усі Іg мають подібну структуру молекули, яка складається з двох ідентичних важких ланцюгів – Н-ланцюгів (*heavy*) і двох ідентичних легких – L-ланцюгів (*light*). У структурі молекул усіх класів Іg (A, M, G, E, D) виділяють два фрагменти – Fab (*fragment antigen binding*) та Fc (*fragment crystallizable*), які обумовлюють різноманітність їхніх функцій. Fab-фрагмент утворюється гіперваріабельною ділянкою Н- та L-ланцюгів Іg. Головною функцією Fab-фрагмента є високоспецифічне зв'язування епітопів антигенів (АГ). Він сприяє преципітації молекулярних АГ і аглютинації клітинних АГ. Fc-фрагмент не володіє антигензв'язуючою функцією, проте через різницю в будові, характерну для кожного класу Іg, визначає їхні специфічні властивості. За допомогою Fc-фрагмента здійснюється полімеризація молекул Іg (зокрема, ІgA утворює димери і тримери, сироватковий ІgM є пентамером). За участі Fc-фрагмента молекули Іg взаємодіють з клітинами імунної системи (нейтрофілами, макрофагами та іншими мононуклеарними фагоцитами, що мають на поверхні

мембрани рецептори для Fc-фрагмента (FcγR)) і активують компоненти системи комплементу [22].

Основна функція АТ – інактивація й видалення з організму інфекційних агентів, пухлинних клітин та їхніх продуктів, а також речовин, ідентифікованих імунною системою як чужорідні АГ. При цьому АТ беруть участь у таких реакціях, як преципітація, аглютинація, опсонізація, нейтралізація, клітинна цитотоксичність, руйнування чужорідних агентів за участю комплементу. Специфічне зв'язування АГ імуноглобулінами може призвести безпосередньо до нейтралізації деяких токсинів і вірусів. Для повної інактивації патогенів, що потрапили до організму, необхідні Іg, які б їх зв'язали і реалізували свої вторинні ефекторні функції. Адапторами ефекторних функцій Іg є Fc-фрагменти. Найбільш ефективними в запуску ефекторних механізмів імунного захисту є Іg підкласу G₃ (ІgG₃). Бактерицидна й антивірусна активність крові реалізується після активації каскаду реакцій, в яких бере участь ряд ферментів та інших білкових молекул системи комплементу. Нативні Іg зв'язуються з комплементом тільки після специфічної взаємодії з АГ. Агрегований ІgG має здатність до зв'язування комплементу без попереднього утворення комплексу з АГ. Через це препарати Іg людини, які містять агрегований ІgG зі збереженим Fc-фрагментом, не слід вводити внутрішньовенно [27].

На сьогодні ІГВВ посідають одне з провідних місць серед імунобіологічних лікарських засобів і широко використовуються в клінічній практиці для профілактики та лікування вроджених і набутих імунодефіцитних станів, а також багатьох аутоімунних захворювань.

Досвід використання АТ у складі лікувальних сироваток для профілактики і лікування інфекційних захворювань має більш ніж 100-літню історію. Клінічне використання безпосередньо імуноглобулінів (Ig) стало можливим лише в 1940-ві роки після розробки E.J. Sohn та J.L. Oncley методу спиртового фракціонування плазми крові [16, 31], завдяки якому з'явилася можливість не тільки виділяти з нормальної плазми крові гамма-глобуліни у великій кількості й чистому вигляді, але й виготовляти з них лікувальні біопрепарати. Уперше препарати нормального сироваткового гамма-глобуліну були застосовані C.W. Ordman та співавторами, а також J. Stokes та співавторами у 1944–1945 рр. для лікування і профілактики кору та інфекційного гепатиту серед військовослужбовців [32, 38, 39]. У 1952 р. для запобігання розвитку бактеріальних інфекцій у дітей зі спадковою агамаглобулінемією O.C. Bruton та співавтори [14] запропонували вводити гамма-глобулін внутрішньом'язово. Проте спроби внутрішньовенного застосування внутрішньом'язових імуноглобулінів (ІГВМ) були вкрай невдалими через виражені побічні ефекти, обумовлені сильною стимуляцією системи комплементу агрегатами молекул Ig. Було з'ясовано, що в процесі виготовлення ІГВМ відбувається активація Fc-фрагмента Ig, яка призводить до утворення імуноглобулінових агрегатів, здатних ковалентно зв'язуватися з білками комплементу, викликаючи його активацію без участі специфічного АТ (спонтанна антикомплементарна активність (АКА)). І тільки після розробки і впровадження у виробничу трансфузіологію спеціальних методів обробки плазми, що запобігають активації Fc-фрагмента молекули Ig, з'явилася можливість виробництва безпечних препаратів ІГВВ [5].

Перші ІГВВ (ІГВВ I покоління) були отримані в 1960-ті роки методом ферментативного протеолізу пепсином або плазміном як полімерів, так і значної частини мономерів молекул Ig класу G (IgG). При цьому способі отримання ІГВВ відсутня будь-яка стадія хроматографічного очищення. Кінцевий продукт сублімаційно висушувався для підвищення стабільності і тим самим подовжувався строк придатності ІГВВ. Основним недоліком цих препаратів є наявність у них окрім мономерів і димерів великої кількості фрагментів (це частково зруйновані молекули Ig, що втратили Fc-фрагмент), а також полімерів. Фрагментовані молекули Ig протягом доби виводяться з організму, тоді як період напіврозпаду мономерних молекул становить 21–30 діб. Крім того, наявність у препараті ІГВВ полімерів може призводити до тяжких анафілактичних реакцій [8]. Втрата Fc-фрагмента супроводжується зниженням імуномодулюючого ефекту, оскільки ця ділянка молекули відповідає за всі ефекторні функції Ig. Тому ІГВВ I покоління застосовувались виключно для замісної терапії імунодефіцитних станів і в наш час майже не використовуються в клінічній практиці. Наприкінці 1970-х років був створений препарат ІГВВ II покоління – *Сандоглобулін* (Sandoz, Швейцарія), який відрізнявся від попередників наявністю інтактної молекули Ig зі збереженою (на 70–75 %) функцією Fc-фрагмента, що досягається хімічною модифіка-

цією молекул Ig. Цей препарат, як і ІГВВ I покоління, являє собою ліофільно висушений порошок, але при його виробництві застосовуються декілька стадій хроматографічного очищення. Поява саме цього препарату дала можливість значно розширити показання до клінічного застосування ІГВВ. У 1980-ті роки препарати I та II поколінь були поступово витіснені першими нативними (у вигляді рідини) ІГВВ III покоління (наприклад, *Інтраглобін* (Biotest Pharma, Німеччина)). При їх виробництві застосовується пригнічення АКА в м'яких умовах, що не призводить до суттєвого зниження активності Fc-фрагмента. Крім того, ІГВВ III покоління характеризуються високим ступенем очищення, вірусною безпекою і майже 100 % активністю Fc-фрагмента, що дає високий клінічний ефект при лікуванні тяжких бактеріальних інфекцій, особливо обумовлених Грам-позитивною мікрофлорою, а також при терапії набутих імунодефіцитів. ІГВВ IV покоління, що з'явилися на фармакологічному ринку в 90-ті роки минулого століття (наприклад, *Октагам* (Octapharma, Австрія), *Інтрапект* (Biotest Pharma, Німеччина), *Гамімум* H (Talecris, США)) – це готові високоочищені вірусінактивовані розчини для інфузій, в яких повністю збережена функція Fc-фрагмента, а руйнування молекул Ig мінімальне, що не призводить до виникнення спонтанної АКА. Крім того, препарати цієї групи характеризуються на порядок нижчим вмістом Ig класу A (IgA), що забезпечує зменшення кількості анафілактичних реакцій при їх введенні. Розподіл підкласів IgG (IgG₁–G₄) в ІГВВ IV покоління максимально наближений до такого у плазмі крові людини, а в деяких препаратах збільшений вміст підкласу IgG₃ (вірусінактивуючі АТ), тому вони ефективні не тільки при бактеріальних, але й при генералізованих вірусних та вірусно-бактеріальних інфекціях [29].

Усі препарати ІГВВ, що зараз виготовляються із плазми крові донорів, можна розділити на дві великі групи [9]:

1 НЕСПЕЦИФІЧНІ (ПОЛІВАЛЕНТНІ), які містять велику кількість різноманітних АТ. У свою чергу, серед цієї групи ІГВВ виділяють:

- стандартні полівалентні ІГВВ, що містять переважно (більш як 95–98 %) IgG (наприклад, *Октагам*, *Octapharma Pharmazeutika*, Австрія; *Гамунекс*, *Talecris Boitherapeutics*, США; *Флебогамма*, *Instituto Grifols*, Іспанія та ін.);
- збагачені полівалентні ІГВВ, що містять крім IgG також IgA і IgM (наприклад, *Пентаглобін*, *Biotest Pharma*, Німеччина – у своєму складі містить 74 % (38 мг/мл) IgG, 12 % (6 мг/мл) IgM та 12 % (6 мг/мл) IgA)).

2 СПЕЦИФІЧНІ (ГІПЕРІМУННІ) – містять високий титр специфічних АТ проти певного збудника, наприклад, вірусу гепатиту В (*Неогепатект*, *Biotest Pharma*, Німеччина), цитомегаловірусу (*Цитотект*, *Неоцитотект*, *Biotest Pharma*, Німеччина), тому застосовуються для етіопатогенетичної терапії інфекційних захворювань і ускладнень, спричинених цими патогенами.

Незважаючи на розмаїття представлених на сучасному фармакологічному ринку препаратів ІГВВ, існують **єдині вимоги**, визначені ВООЗ і Європейською Фармакопеею до їхнього виробництва [8]:

- ІГВВ повинен виготовлятися з плазми більш як 1000 донорів;

- Ig повинен мати функціонально неушкоджений Fc-фрагмент;
- вміст мономерів і димерів IgG повинен бути не менш як 90 % від загального вмісту IgG;
- вміст полімерів та агрегатів у препараті повинен бути менш як 3 % від загального вмісту IgG;
- розподіл підкласів IgG повинен відповідати фізіологічному;
- вміст IgA повинен бути вказаний і не перевищувати заявленої кількості;
- рН розчину препарату – від 4,0 до 7,4;
- АКА – не більш як 50 % (тобто 1 гемолітична одиниця CH50 на 1 мг препарату Ig);
- осмоляльність препарату – не менш як 240 мосмоль/кг;
- при концентрації Ig 50 г/л (5 %) препарат ІГВВ має містити мінімум 2 типи АТ (1 вірусне та 1 бактеріальне), концентрація яких має бути в 3 рази вищою за концентрацію у вихідному пулі плазми крові;
- вміст АТ до поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) – не менш як 0,5 МО на 1 г Ig;
- вміст активатора прекалікреїну – не більш як 35 МО/мл;
- титр анти-А/В ізогемаглютининів – не більш як 1:64;
- ІГВВ не повинен містити консерванту;
- препарат ІГВВ має бути стерильним, апірогенним, стабільним при збереженні;
- препарат ІГВВ повинен бути вірусінактивованим і мати гарну переносимість.

ІГВВ різних виробників не можуть вважатися еквівалентними, бо кожен препарат внутрішньовенного імуноглобуліну має унікальний біохімічний профіль, який обумовлює різну відповідь і ефективність при їх клінічному застосуванні. На це звернув увагу у своїй статті А. Г. Румянцев: «Не існує двох препаратів ІГВВ, які були б абсолютно однаковими, так само, як неможливо знайти двох пацієнтів з абсолютно однаковою відповіддю на один і той самий препарат ІГВВ» [8].

Зупинимося детальніше на неспецифічних (полівалентних) ІГВВ. Лікувальна дія цих препаратів базується на їхніх біологічних та імунорегуляторних властивостях і полягає в тому, що вони [8, 9, 29]:

- підвищують бактерицидну активність сироватки, стимулюють фагоцитоз, нейтралізують деякі бактеріальні токсини завдяки наявності нейтралізуючих і опсонізуючих АТ;
- інгібують диференціювання В-лімфоцитів, що продукують АТ;
- містять IgG4-блокуючі АТ, що перешкоджають (або блокують) взаємодію алергена з IgE, фіксованими на тучних клітинах;
- пригнічують продукування алергенспецифічних АТ і ауто-АТ шляхом антиідіотипічної дії;
- здатні діяти на продукування й активність цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ін.);
- запобігають додатковій вірусній інфекції, що діє як тригер при аутоімунних захворюваннях;
- попереджають комплементзалежне пошкодження ендотелію через зв'язування С3- і С4-компонентів комплекменту.

Спектр захворювань, при яких застосовуються неспецифічні (полівалентні) ІГВВ, постійно розширюється. На сьогодні критеріями призначення ІГВВ є рекомендації

американського управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (Food and Drug Administration – FDA), згідно з якими ця група препаратів може застосовуватися як за показаннями (так званий режим *on-label use*), так і поза ними (режим *off-label use*). Зареєстрованими показаннями для призначення ІГВВ, згідно з критеріями FDA, є: первинні (вроджені) і вторинні (набуті) імунодефіцитні стани, профілактика посттрансплантаційних ускладнень (при трансплантації кісткового мозку і стовбурових клітин (ТКМ/ТСК), хвороба Кавасакі, синдром Гійєна-Барре та інші прояви хронічної демієлінізуючої полінейропатії; тяжка міастенія, анти-D алоїмунізація та ін. [36].

ІГВВ широко використовуються для лікування захворювань системи крові [1, 2, 3, 4, 8, 9, 17, 18, 21, 35]. Так, уперше внутрішньовенні імуноглобуліни були успішно застосовані для лікування аутоімунного захворювання – ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (ІТП) [25]. ІГВВ-терапія при ІТП показана при загрозливих життю кровотечах, у випадках екстрених оперативних втручань, а також перед проведенням спленектомії. Механізм дії ІГВВ при цій патології полягає в блокаді антитромбоцитарних ауто-АТ. ІГВВ також застосовуються при лікуванні неоплазій кровотворної та лімфоїдної тканин [1, 2, 3, 4, 8, 9, 17, 18, 21, 35]. Відомо, що цитостатична хіміотерапія (ХТ) основного захворювання супроводжується пригніченням імунологічної реактивності організму хворого. Тому призначення ІГВВ при гострій лейкемії проводиться як з метою профілактики інфекційних ускладнень, так і задля видалення інфекційно-токсичних комплексів при їх виникненні. Показано також включення ІГВВ в протоколи лікування хронічної лімфоїдної лейкемії (ХЛЛ), множинної мієломи, лімфоми Ходжкіна та інших лімфопроліферативних неоплазій при загрозі чи виникненні інфекційно-запальних ускладнень (ІЗУ) бактеріальної або вірусно-бактеріальної природи, що обумовлено зниженням синтезу IgG при таких патологічних станах. Загальною перевагою використання саме внутрішньовенних імуноглобулінів у хворих з неоплазіями кровотворної та лімфоїдної тканин є можливість швидкого й ефективного досягнення високих сироваткових концентрацій АТ, що сприяє припиненню та регресу інфекційного процесу і підвищенню виживаності таких пацієнтів. ІГВВ добре себе зарекомендували при неефективності симптоматичної антибактеріальної терапії у хворих на апластичну анемію, мієлодиспластичний синдром, а також при агранулоцитозі та нейтропенії [2, 8]. У науковій літературі наводяться дані щодо успішного застосування ІГВВ при лікуванні інгібіторних форм гемофілії А і В, коагулопатії внаслідок наявності інгібітора до фактора XIII, а також при аутоімунній гемолітичній анемії (ГА) [1, 2]. На сьогодні ІГВВ також широко застосовуються в комбустіології [11]. Це пояснюється тим, що опікова хвороба супроводжується тяжкою імуносупресією, яка призводить до виникнення гнійно-септичних ускладнень, а в тяжких випадках – до сепсису. Аналіз світового досвіду застосування ІГВВ при сепсисі й септичному шоці показав переваги використання збагачених полівалентних препаратів внутрішньовенних імуноглобулінів, що містять у своєму складі IgM, IgG та IgA (наприклад, Пентаглобін, Biotest Pharma, Німеччина) [6–8].

ТАБЛИЦЯ 1
ВИБІР ІГВВ ЗАЛЕЖНО ВІД ФАКТОРІВ РИЗИКУ [4]

Фактори ризику пацієнта	Фактори ризику ІГВВ					
	Навантаження об'ємом	Вміст цукру	Вміст натрію	Осмоляльність	pH	IgA
Серцева недостатність	+	-	+	+	-	-
Порушення функції нирок	+	+	+	+	-	-
Наявність анти-IgA АТ	-	-	-	-	-	+
Ризик тромбоемболічних ускладнень	+	-	+	+	-	-
Цукровий діабет	-	+	-	-	-	-
Похилий вік	+	+	+	+	-	-
Вагітні/ новонароджені/ діти	+	-	+	+	+	-

Відомо, що адекватні дози клінічного застосування ІГВВ залежать від тяжкості гіпогаммаглобулінемії. Переважна більшість виробників імуноглобулінів (згідно з інструкціями з використання препаратів ІГВВ) вважають за оптимальне підвищення рівня сироваткового IgG після початку замісної імунотерапії до 5 г/л, але не менш як 3–4 г/л (у нормі вміст IgG у сироватці крові здорової людини коливається від 8 до 16 г/л). Існує багато схем застосування ІГВВ при захворюваннях системи крові. Це обумовлено як біохімічним складом препаратів ІГВВ (різний вміст основних класів і підкласів Ig, pH препарату, його осмоляльність, ступінь очищення тощо) і ступенем його безпечності, так і тяжкістю основного захворювання та наявністю супутньої патології у пацієнта [1, 7, 34]. Тому при призначенні замісної ІГВВ-терапії треба враховувати не лише якісні характеристики ІГВВ, але й фактори ризику з боку пацієнтів. Спираючись на світовий досвід застосування ІГВВ, були визначені основні якісні характеристики ІГВВ, що впливають на переносимість препарату, і фактори ризику з боку пацієнта, які необхідно враховувати при виборі ІГВВ (табл. 1). Наприклад, при застосуванні великих доз ІГВВ треба враховувати, що зниження навантаження об'ємом (зокрема при застосуванні замість 5 % розчинів ІГВВ 10 %) є важливим критерієм безпечності препарату як для новонароджених, так і людей похилого віку, а також пацієнтів із серцево-су-

динними захворюваннями, порушеннями функції нирок, тромбоемболічними епізодами в анамнезі тощо.

Доза ІГВВ залежить від нозологічної форми захворювання, тяжкості гіпогаммаглобулінемії, наявності ІЗУ та ін., розраховується на масу тіла пацієнта. Частота повторного застосування ІГВВ підбирається клініцистом індивідуально для кожного хворого залежно від отриманого ефекту і швидкості зниження рівня Ig в крові пацієнта. У табл. 2 наведено узагальнені схеми застосування ІГВВ при захворюваннях системи крові, рекомендовані науковою літературою [1, 2, 7, 8] та провідними світовими виробниками цих препаратів.

Так, проведеними нами дослідженнями застосування вітчизняного препарату «Біовен-моно» (5 % розчин ІГВВ) у дозі 0,2 г/кг одноразово 10 хворим на В-ХЛЛ/ лімфому з малих лімфоцитів, які проходили обстеження і лікування у відділенні цитогенетичної діагностики та лікування онкогематологічних захворювань ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України» на базі гематологічного відділення № 1 Київської міської клінічної лікарні (КМКЛ) № 9 (завідувач відділення – професор С. О. Сівкович) було показано, що рівень IgG у сироватці крові пацієнтів збільшувався незначно й утримувався до 7–8 діб, через 21–30 діб спостерігалось значне зниження рівня IgG. Це свідчить про те, що разове введення ІГВВ в дозі 0,2 г/кг маси тіла не дає

ТАБЛИЦЯ 2
СХЕМИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ІГВВ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ СИСТЕМИ КРОВІ

Показання	Дози	Режим застосування
Замісна терапія при вторинних імунодефіцитах (ХЛЛ, ММ)	0,2–0,4 г/кг	Кожні 3–4 тижні
Цитопенія різного генезу (гостра і хронічна лейкемії, АА, стан після ХТ)	0,2–0,4 г/кг	4–5 діб
	1 г/кг/доба	2 доби
ІТП	0,2–0,4 г/кг	2–5 діб (у разі необхідності – повторні введення через 1–4 тижні)
	0,8–1 г/кг/доба	У 1-й день (у разі необхідності – на 3-й день)
Підготовка до проведення ТКМ (режим кондиціонування при ТСК)	0,5 г/кг/тиждень	За 7 днів до проведення ТКМ/ТСК (одноразово)
Профілактика реакції «трансплантат проти хазяїна»	0,5 г/кг/тиждень	До 3 міс. після ТКМ/ТСК – 1 раз/тиждень, наступні 9 міс. – 1 раз/ міс.
Тяжкі форми бактеріально-токсичних і вірусних інфекцій (у тому числі й ускладнення хірургічних втручань)	0,4 г/кг/доба	1–4 доби

сталого лікувального ефекту і потребує більш тривалого лікування більшими дозами ІГВВ.

Крім можливих ризиків при проведенні замісної ІГВВ-терапії у пацієнтів із захворюваннями системи крові, треба також враховувати й таку проблему, як доцільність використання внутрішньовенних імуноглобулінів через їхню високу вартість і можливі ускладнення після імунотерапії. Для вирішення питання щодо доцільності застосування ІГВВ клініцистам слід враховувати клінічні симптоми і результати лабораторних досліджень хворого. Серед клінічних симптомів найважливішими є: наявність ІЗУ або рецидиви вірусних, мікотичних і бактеріальних інфекцій, порушення місцевих репаративних процесів (тривалі незагойні ерозії і рани), наявність гіпер-/гіпотермії, інтоксикація. **Із лабораторних показників особливу увагу слід звертати на такі [7, 34]:**

- наявність нейтропенії (кількість нейтрофілів $< 2,0 \times 10^9$ /л) – при цьому виникає ризик розвитку опортуністичних інфекцій у хворого; зниження кількості нейтрофілів $< 0,5\text{--}1,0 \times 10^9$ /л (що відповідає III–IV ступеню тяжкості нейтропенії за класифікацією ВООЗ) призводить до великого ризику виникнення ІЗУ;
- наявність відносної ($< 19\%$) й абсолютної ($< 1,2 \times 10^9$ /л) лімфопенії;
- лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) більше 2 од. (нормальне значення 0,3–1,5 од., при початковій інтоксикації ЛІІ збільшується до 5–8 од., при помірній – до 10–15 од., при вираженій – до 18–25 од., значення ЛІІ > 25 од. характерне для вкрай вираженої інтоксикації (наприклад, при сепсисі);
- наявність гіпо-/агамаглобулінемії (референтні значення вмісту Ig: IgG 7,0–16,0 г/л, IgM 0,4–2,6 г/л; IgA 0,7–4,0 г/л);
- зниження імунодиференціального індексу (співвідношення $CD3^+CD4^+ / CD3^+CD8^+$) менше за 1,5 (норма 1,5–2).

Таким чином, застосування ІГВВ у комплексній терапії пацієнтів із захворюваннями системи крові є сучасним і ефективним способом профілактики і лікування імунодефіцитних станів, що виникають на тлі проведення ХТ. Але, незважаючи на високу ефективність, ІГВВ можуть викликати побічні ефекти, які, за різними даними, зустрічаються у 1–15 % випадків застосування цих препаратів. Здебільшого вони проявляються у вигляді малих системних реакцій, що виникають у перші три доби після введення ІГВВ і супроводжуються головним болем, лихоманкою, слабкістю, міалгією, вазомоторними порушеннями тощо. Однак іноді спостерігаються тяжкі побічні ефекти, що можуть з'явитися як під час застосування препарату та у перші години після його введення, так і через декілька днів або тижнів після проведення ІГВВ-терапії [10].

Одними з таких тяжких ускладнень клінічного застосування ІГВВ є **анафілактичні реакції**, які переважно з'являються безпосередньо під час або одразу після введення препарату і найчастіше обумовлені одним чи кількома факторами [15, 28, 33, 37]:

- наявністю в препаратах ІГВВ фрагментів і комплексів молекул Ig, а також низькомолекулярних поліпептидів, які при введенні в кров'яне русло пацієнта активують систему комплементу;

- присутністю вазоактивних речовин у препараті (наприклад, калікреїну), що призводять до вазомоторних та кардіоваскулярних порушень;
- наявністю в препараті стабілізатора (при підвищеній чутливості пацієнта до злакових можливі реакції на ІГВВ, стабілізований мальтозою; при непереносимості фруктози є загроза алергічних реакцій на препарат, що містить сорбітол);
- вродженим або набутиим дефіцитом IgA у хворого, якому застосовано ІГВВ, що містить даний клас Ig. При потраплянні у кров'яне русло алогенні IgA здатні викликати у таких пацієнтів формування анти-IgA АТ і запускати механізм анафілактичної реакції;
- недотриманням температурного режиму застосування препарату, що вводиться (він повинен бути прогрітий до кімнатної температури – для дорослих, для дітей – до температури тіла).

Усе це потребує від клініцистів дуже ретельного підходу до вибору препаратів внутрішньовенних імуноглобулінів для таких пацієнтів, обов'язкового визначення їхнього імунного статусу перед початком ІГВВ-терапії, а також дотримання основних принципів застосування цієї групи біопрепаратів, про що буде зазначено далі.

У зарубіжній науковій літературі зустрічаються повідомлення про випадки гемолізу еритроцитів і виникнення гострої ГА на тлі застосування ІГВВ [20, 30]. Це пояснюється тим, що в комерційних препаратах внутрішньовенних імуноглобулінів містяться алогенні антиеритроцитарні АТ проти АГ системи АВ0 та резус. Дані АТ присутні у сировині – донорській плазмі, з якої виготовляються ІГВВ, і в процесі виробництва повністю не видаляються, тому їхній титр обов'язково, за вимогами Європейської та Державної Фармакопей, повинен контролюватися в готовому препараті фірмами-виробниками. Так, при проведенні досліджень з визначення імуногематологічної безпечності шести серій вітчизняного комерційного ІГВВ нами було встановлено, що алогенні антиеритроцитарні АТ містилися в усіх серіях препарату; 2/3 зразків ІГВВ мали граничні значення титрів анти-А та анти-В аглютининів, що регламентуються нормативними документами – 1:64, анти-D АТ – 1:8; в одному зразку титр анти-D АТ перевищував допустимі норми і дорівнював 1:16. Отримані дані свідчать про те, що при клінічному використанні препаратів ІГВВ у реципієнта існує загроза виникнення гемолітичних ускладнень. Враховуючи вищенаведене, для запобігання таким ускладненням необхідно обов'язково проводити контроль гемолізу еритроцитів у пацієнтів групової належності А(II), В(III), АВ(IV) і резус-позитивних хворих на тлі імунотерапії, особливо при використанні ІГВВ у високих дозах (1–2 г/кг), впродовж тривалого часу і наявності граничних значень показників титру антиеритроцитарних АТ у комерційному препараті імуноглобуліну, що застосовується (титр обов'язково вказується виробником у сертифікаті на серію препарату). За даними наукової літератури, рекомендовано проводити моніторинг пацієнтів високого ризику виникнення гемолізу в перші три дні після застосування ІГВВ [10, 15].

Іноді ІГВВ-терапія ускладнюється ураженням центральної нервової системи, що проявляється тяжким головним

болем, виникненням асептичного менінгіту та інсультів [28]. Найчастіше вони спостерігаються у пацієнтів, які мають в анамнезі захворювання судин головного мозку, гіпертонічну хворобу та ін. Механізм виникнення таких ускладнень поки що до кінця не з'ясований. Але вважається, що при тривалому і високодозовому (≥ 1 г/кг) застосуванні препарату молекули аlogenного імуноглобуліну здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр і викликати асептичне запалення, ознаки якого проявляються впродовж 3–5 днів після введення ІГВВ. Асептичний менінгіт не має нічого спільного з інфекційним і потребує лише симптоматичної терапії [41].

У деяких хворих лікування внутрішньовенними імуноглобулінами може призводити до виникнення азотемії та/або гострої ниркової недостатності [23] через ураження епітелію каналців карбогідратами (містяться в біопрепаратах як стабілізатори) або продуктами деструкції еритроцитів (у разі застосування гіпоосмолярних розчинів імуноглобуліну). Частіше за все такі реакції спостерігаються при використанні 10 % розчинів ІГВВ, збільшенні швидкості їх введення ($> 0,08$ мл · кг⁻¹ · хв⁻¹), а також при застосуванні препаратів, осмолярність розчинів яких значно відрізняється від фізіологічних значень (діапазон фізіологічної осмолярності – від 280 до 300 мосмоль/кг), або які стабілізуються цукровмісними речовинами (глюкозою, мальтозою, сорбітолом) [3, 4, 8]. Тому клініцистам треба звертати увагу на ретельний підбір ІГВВ пацієнтам, які в анамнезі мають захворювання нирок або порушення їхньої функції. У таких випадках слід використовувати нормосмолярні розчини препаратів, що містять як стабілізатор амінокислоту гліцин [3].

В останні роки в науковій літературі з'явилося багато повідомлень щодо тромботичних ускладнень (ТУ) на тлі застосування ІГВВ у вигляді тромбозу глибоких вен, інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, тромбоемболії легеневих артерій та ін. [12, 15, 19, 26]. Механізм виникнення цих процесів складний і не зовсім з'ясований, тому потребує подальшого вивчення. Вважається, що введення високих доз концентрованих розчинів (переважно 10 %) імуноглобуліну, порушення швидкості введення, з одного боку, викликає підвищення в'язкості крові й спазм судин, з іншого – запускає складний процес активації прокоагулянтів через систему комплементу. Крім того, в літературі є повідомлення, що через недостатнє очищення в процесі виробництва деякі комерційні препарати ІГВВ містили залишки факторів згортання крові, які теж викликали ТУ [24, 40]. Найчастіше такі побічні ефекти внаслідок імунотерапії спостерігали у хворих, які мали фактори ризику: підвищену в'язкість крові, гіперкоагуляційні стани, атеросклероз судин, ТУ в анамнезі тощо. У зв'язку з цим для запобігання таким негативним проявам ІГВВ-терапії, як ТУ, клініцистам необхідно ретельніше підходити до збору анамнестичних даних, а також обов'язково здійснювати попередній моніторинг показників системи гемостазу у пацієнтів з обтяженим анамнезом. Проведеними нами дослідженнями впливу вітчизняного ІГВВ («Біовен-моно») у дозі 0,2 г/кг, одноразово, при застосуванні у хворих на лімфопроліферативні новоутворення не було виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$) між показниками системи

гемостазу до та після проведення замісної терапії, що свідчить про відсутність впливу вітчизняного ІГВВ у запропонованій дозі на гемокоагуляційний потенціал крові у даної групи пацієнтів.

Для запобігання вищевказаним негативним наслідкам при застосуванні ІГВВ необхідно обов'язково дотримуватись деяких основних принципів [3, 8, 13]:

- препарати ІГВВ необхідно обирати з точки зору фармакологічного профілю і безпечності, доведеної в ході багаторічного клінічного застосування;
- замісну або імуномодуючу ІГВВ-терапію призначають суворо за показаннями і, якщо вона необхідна, то починати її потрібно якомога раніше;
- введення ІГВВ завжди повинно бути обов'язково зафіксовано в історії хвороби пацієнта (показання, обґрунтування дози, протокол введення препарату);
- режим дозування ІГВВ для хворого підбирають індивідуально, залежно від показань, тяжкості захворювання, стану імунної системи, індивідуальної переносимості препарату;
- хворим, у яких відсутня або знижена кількість ІgА у сироватці крові, введення ІГВВ проводять лише за особливими показаннями з використанням препаратів із мінімальним вмістом даного класу Іg;
- ІГВВ-терапію здійснюють тільки в умовах стаціонару при дотриманні правил асептики та антисептики;
- перед застосуванням розчин ІГВВ повинен бути прогрітий до кімнатної температури (при використанні у дорослих) або температури тіла дитини;
- не можна застосовувати каламутні та розчини препарату, що містять осад (деякі розчини ІГВВ мають опалесцювальне забарвлення, що не є ознакою їхньої неякісності);
- введення розчину ІГВВ здійснюють через окрему інфузійну систему, внутрішньовенно, крапельно;
- необхідно суворо дотримуватися рекомендованої швидкості введення, тому що при її порушенні можуть виникнути тяжкі побічні ефекти.

За даними наукової літератури [7, 8], швидкість введення ІГВВ у дітей коливається від 0,08 до 0,5 мл/хв. (залежно від маси тіла). Для дорослих початкова швидкість введення становить 0,5–1,0 мл/хв. (15 крапель/хв.) – протягом перших 15 хв., потім 1 мл/хв. (20 крапель/хв.) – у наступні 15 хв. За умови відсутності будь-яких небажаних побічних реакцій кількість препарату, що залишилась, може бути введена зі швидкістю 1,2–1,5 мл/хв. (25–30 крапель/хв.). Треба також враховувати те, що для запобігання гемодинамічним порушенням швидкість введення розчинів препарату з високою осмолярністю повинна бути знижена порівняно із загальнорекомендованою.

Враховуючи те, що ІГВВ є біопрепаратами (виготовляються лише з плазми крові донорів), для запобігання небажаним ефектам і ускладненням при їх застосуванні, слід з обережністю підходити до призначення таких препаратів особам із груп ризику. **До факторів ризику зокрема належать:**

- похилий вік пацієнта (старший за 65 років);
- спадкова та/або набута тромбофілія, підвищена в'язкість крові;

- наявність в анамнезі тромбозів, захворювань судин, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, порушень функції нирок;
- тяжка гіповолемія, зниження об'єму циркулюючої крові;
- тривала адинамія хворого;
- підвищена маса тіла та ін.

Основними протипоказаннями до застосування ІГВВ є:

- наявність в анамнезі пацієнта тяжких системних реакцій, анафілактичного шоку на введення компонентів і препаратів крові;
- підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату ІГВВ;
- відсутність або різке зниження концентрації IgA в сироватці крові хворого з вродженим дефіцитом IgA.

Усі пацієнти, яким було проведено ІГВВ-терапію, повинні перебувати під пильним наглядом клініцистів. Обов'язково проводиться контроль артеріального тиску, температури тіла, гемограми, коагулограми, біохімічних показників (рівня аланін- та аспартатамінотрансферази, креатиніну, вмісту загального білірубину та його фракцій,

показників протеїнограми тощо). Для оцінювання ефективності проведення замісної терапії обов'язково контролюється рівень основних класів Ig (IgG, IgM, IgA) в динаміці.

Таким чином, підсумовуючи вищевикладене, слід зазначити:

1 З появою ІГВВ з'явилася можливість забезпечити високоєфективну і майже безпечну терапію патологічних станів, що супроводжуються вродженими і набутими імунodefіцитами, і тим самим значно знизити ризик виникнення загрозливих для життя ускладнень.

2 Рациональне застосування ІГВВ з урахуванням особливостей препарату і чітке дотримання режимів його дозування дає можливість досягти максимальної клінічної ефективності (зокрема при лікуванні захворювань системи крові) і запобігти побічним ефектам.

3 У клінічній практиці необхідно використовувати лише ті ІГВВ, що повністю відповідають міжнародним вимогам до безпечності й ефективності.



СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гусева С. А., Куришук К. В. Застосування імуноглобуліну для внутрішньовенного введення у клінічній практиці. – Київ: Логос, 2002. – 48 с.
2. Гусева С. А. Применение внутривенных иммуноглобулинов при онкогематологической патологии // Укр. журнал гематології та трансфузіології. – 2012. – № 4д. – С. 158–161.
3. Донюш Е. К. Использование внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 47–57.
4. Киргизов К. И., Skorobogatova E. V. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологических растворов способно улучшить результаты терапии // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – № 2. – С. 77–83.
5. Кондратенко И. В., Заплатников А. Л., Боголов А. А. Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? (Лекция) // Детская больница. – 2010. – № 4. – С. 56–60.
6. Мальцев Д. В. Иммуноглобулинотерапия сепсиса // Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 4. – С. 31–41.
7. Романенко Н. А., Бессмельцев С. С., Чечёткин А. В. Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 5. – С. 775–783.
8. Румянцев А. Г. Основные свойства внутривенных иммуноглобулинов и показания к их применению // Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 39–50.
9. Сергутіна С. Ю. Імуноглобуліни для внутрішньовенного введення та їх клінічне застосування при лікуванні захворювань системи крові // Злоякісні захворювання системи крові та лімфоїдної тканини: досягнення та перспективи: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Київ, 10–11 жовтня 2013 р.). – Київ, 2013. – С. 196–201.
10. Сергутіна С. Ю., Тимченко А. С. Актуальні питання безпеки імуноглобулінів для внутрішньовенного введення та шляхи попередження ускладнень при їх клінічному застосуванні // Гематологія і переливання крові: міжвід. збірник. – 2015. – Вип. 38. – С. 287–294.
11. Телешов С. Б., Жуля В. П., Радыгина Т. В. и др. Обоснование применения внутривенных иммуноглобулинов у детей с тяжелой термической травмой // Комбустиология. – 2002. – № 12–13. – URL: <http://combustiology.ru/journal/obosnovanie-primeneniya-vnutrivennyh-immunoglobulinov-u-detej-s-tyazhelyoj-termicheskoj-travmoj/>.
12. Ammann E. M., Jones M. P., Link B. K. et al. Intravenous immune globulin and thromboembolic adverse events in patients with hematologic malignancy // Blood. – 2016. – Vol. 127, no. 2. – P. 200–207. – doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-647552>.
13. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency // Immunol. Allergy Clin. North. Am. – 2008. – Vol. 28, no. 2. – P. 413–437.
14. Bruton O. C. Agammaglobulinemia // Pediatrics. – 1952. – Vol. 9. – P. 722–728.
15. Carbone J. Adverse reaction and pathogen safety of intravenous immunoglobulin // Curr. Drug Saf. – 2007. – Vol. 2, no. 1. – P. 9–18.
16. Cohn E. J., Strong L. E., Hughes W. L. J. R. et al. Preparation and properties of serum and plasma proteins. IV. A system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids // J. Am. Chem. Soc. – 1946. – Vol. 68, no. 3. – P. 459–475.
17. Compagno N., Malipiero G., Cinetto F., Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia // Front. Immunol. – 2014. – Vol. 5. – doi: 10.3389/fimmu.2014.00626. eCollection 2014.
18. Corbi A. L., Sanchez-Ramon S., Dominguez-Soto A. The potential of intravenous immunoglobulins for cancer therapy: a road that is worth taking? // Immunotherapy. – 2016. – Vol. 8, no. 5. – P. 601–612. – doi: 10.2217/imt.16.9.
19. Daniel G. W., Menis M., Sridhar G. et al. Immune globulins and thrombotic adverse events as recorded in a large administrative database in 2008 through 2010 // Transfusion. – 2012. – Vol. 52, no. 10. – P. 2113–2121. – doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03589.x.
20. Daw Z., Padmore P., Neurath D. et al. Hemolytic transfusion reaction after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis // Transfusion. – 2008. – Vol. 48, no. 8. – P. 1598–1601. – doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01721.x.
21. Dhalla F., Lucas M., Schuh A. et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? // J. Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 34, no. 3. – P. 277–282. – doi: 10.1007/s10875-014-9995-5.
22. Durandy A., Kaveri S. V., Kuijpers T. W. et al. Intravenous immunoglobulins – understanding properties and mechanisms // Clin. Exp. Immunol. – 2009. – Vol. 158, Suppl. 1. – P. 2–13. – doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04022.x.
23. Ekezie B. F., Sridhar G., Forshee R. A. et al. Occurrence of acute renal failure on the same day as immune globulin product administrations during 2008 to 2014 // Transfusion. – 2017. – Vol. 57, no. 17. – P. 2977–2986. – doi: 10.1111/trf.14330.
24. Etscheid M., Breitner-Ruddock S., Gross S. et al. Identification of kallikrein and FXIa as impurities in therapeutic immunoglobulins: implications for the safety and control of intravenous blood products // Vox Sang. – 2012. – Vol. 102, no. 1. – P. 40–46. – doi: 10.1111/j.1423-0410.2011.01502.x.
25. Fehr J., Hoffmann V., Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin // N. Engl. J. Med. – 1982. – Vol. 306, no. 21. – P. 1254–1258.
26. Funk M. B., Gross N., Gross S. et al. Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment // Vox Sang. – 2013. – Vol. 105, no. 1. – P. 54–64. – doi: 10.1111/vox.12025.
27. Gelfand E. W. Differences between IGIV products: impact on clinical outcome // Int. Immunopharmacol. – 2006. – Vol. 6, no. 4. – P. 592–599.

28. Hamrock D. J. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy // *Int. Immunopharmacol.* – 2006. – Vol. 6, no. 4. – P. 535–542.
29. Mitrevski M., Marrapodi R., Camponeschi A. et al. Intravenous immunoglobulin and immunomodulation of B-cell – in vitro and in vivo effects // *Front. Immunol.* – 2015. – Vol. 6, Art. 4. – doi: 10.3389/fimmu.2015.00004.
30. Morgan S., Sorensen P., Vercellotti G., Zantek N. D. Haemolysis after treatment with intravenous immunoglobulin due to anti-A // *Transfus. Med.* – 2011. – Vol. 21, no. 4. – P. 267–270. – doi: 10.1111/j.1365-3148.2011.01078.x.
31. Oncley J. L., Melin M., Richert D. A. et al. The separation of the antibodies, isoagglutinins, prothrombin, plasminogen and beta-lipoprotein into subfractions of human plasma // *J. Am. Chem. Soc.* – 1949. — Vol. 71, no. 2. – P. 541–550.
32. Ordman C. W., Jennings C. G., Janeway C. A. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XII. Use of concentrated normal human serum gamma-globulin (human immune serum globulin) in the prevention and attenuation of measles // *J. Clin. Invest.* – 1944. – Vol. 23, no. 4. – P. 541–549.
33. Palabrica F. R. R., Kwong S. L., Padua F. R. Adverse events of intravenous immunoglobulin infusions: a ten-year retrospective study // *Asia Pac. Allergy.* – 2013. – Vol. 3, no. 4. – P. 249–256. – doi: 10.5415/apallergy.2013.3.4.249.
34. Provan D., Baglin T., Dokal I., de Vos J. Oxford handbook of clinical haematology. – Oxford University Press, 2015. – 4th edn. – 824 p. – URL: http://www.academia.edu/33664421/Oxford_Handbook_of_Clinical_Haematology_4E_2015_PDF_2_.pdf
35. Sánchez-Ramón S., Dhalla F., Chapel H. Challenges in the role of gammaglobulin replacement therapy and vaccination strategies for hematological malignancy // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – Art. 317. – doi: 10.3389/fimmu.2016.00317.
36. Stafford R. S. Regulating off-label drug use – rethinking the role of the FDA // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, no. 14. – P. 1427–1429. – doi: 10.1056/NEJMp0802107.
37. Stiehm E. R. Adverse effects of human immunoglobulin therapy // *Transfus. Med.* – 2013. – Vol. 27, no. 3. – P. 171–178. – doi: 10.1016/j.tmr.2013.05.004.
38. Stokes J., Maris E.P., Gellis S. S. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XI. Use of concentrated normal human serum gamma-globulin (human immune serum globulin) in the prophylaxis and treatment of measles // *J. Clin. Investigation.* – 1944. – Vol. 23, no. 4. – P. 531–540.
39. Stokes J., Neefe J. R. The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin // *JAMA.* – 1945. – Vol. 127, no. 3. – P. 144–145.
40. Turecek P. L. Minimizing procoagulant impurities in IGIV products Baxter's approach // Risk Mitigation Strategies to Address Procoagulant Activity in Immune Globulin Products (Gaithersburg, Maryland, May 17-18, 2011). – URL: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/NewsEvents/WorkshopsMeetingsConferences/UCM260772.pdf>.
41. Wurster U., Haas J. Passage of intravenous immunoglobulin and interaction with the CNS // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 57. – P. 21–25.



INFORMATION ABOUT AUTHORS

LABORATORY OF PRODUCTION TRANSFUSIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY

Anatoliy S. Tymchenko, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Chief of the Laboratory

Svitlana Y. Serhutina, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow



ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

ЛАБОРАТОРІЯ ВИРОБНИЧОЇ ТРАНСФУЗИОЛОГІЇ ТА БІОТЕХНОЛОГІЇ

Тимченко Анатолій Сергійович – завідувач лабораторії, д.м.н., проф.

Сергутіна Світлана Юріївна – старший науковий співробітник лабораторії, к.м.н.



SUMMARY

Intravenous immunoglobulins: problems and prospects of use in treatment of blood diseases (review of literature and own research)

Anatoliy S. Tymchenko, Svitlana Y. Serhutina 

Institute of Haematology and Transfusiology of the NAMSU, the Academy of Medical Sciences of Ukraine, 12 Maksym Berlinskiy St., Kyiv 02000, Ukraine

The article presents data on intravenous immunoglobulins (IVIG) in the historical aspect, the conducted scientific review of the literature and presents the results of own research on the clinical use of this group of drugs in blood system diseases, possible adverse effects and principles of their prevention.

Key words: intravenous immunoglobulins (IVIG), diseases of the blood system, principles of IVIG use, adverse effects, principles of adverse effects prevention.

For citation: Tymchenko AS, Serhutina SY. *Intravenous immunoglobulins: problems and prospects of use in treatment of blood diseases (review of literature and own research)*. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2019;25(1):63–70 (In Ukr.)



Svitlana Y. Serhutina
igt2@ukr.net



РЕЗЮМЕ

Иммуноглобулины для внутривенного введения: проблемы и перспективы использования при лечении заболеваний системы крови (Обзор литературы и собственные исследования)

А. С. Тимченко, С. Ю. Сергутіна 

Государственное учреждение «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», ул. Максима Берлинского, 12, Киев 04060, Украина

В статье представлены данные об иммуноглобулинах для внутривенного введения (ИГВВ) в историческом аспекте, проведен анализ научной литературы и представлены результаты собственных исследований клинического применения данной группы препаратов при заболеваниях системы крови, дан обзор возможных побочных эффектов и принципов их предотвращения.

Ключевые слова: иммуноглобулины для внутривенного введения (ИГВВ), заболевания системы крови, принципы применения ИГВВ, побочные эффекты, принципы предотвращения побочных эффектов.

Для цитирования: Тимченко А. С., Сергутіна С. Ю. *Иммуноглобулины для внутривенного введения: проблемы и перспективы использования при лечении заболеваний системы крови (обзор литературы и собственных исследований)* // *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины*. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 63–70.