

Е. Н. Скепьян

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НОРМАЛЬНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕКА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Иммуностимулирующие (иммуномодулирующие) препараты принадлежат к группе иммуотропных лекарственных средств, лечебный эффект которых связан с преимущественным воздействием на иммунную систему человека. Препараты человеческого нормального иммуноглобулина являются иммуностимулирующими лекарственными средствами природного происхождения, в практике врача чаще применяются в форме для внутривенного и подкожного введения. Иммуноглобулины изготавливаются из плазмы крови человека, отличаются соотношением различных подклассов иммуноглобулинов G (IgG), а также иммуноглобулина класса A (IgA), отдельные иммуноглобулины обогащены антителами классов IgM, а специфические иммуноглобулины содержат значительно большее количество антител класса IgG против определенных возбудителей, чем стандартные иммуноглобулины. Описаны подходы к классификации иммуноглобулинов, механизм действия, показания, противопоказания, а также клинико-фармакологические особенности применения человеческого нормального иммуноглобулина, препаратов, имеющихся на рынке в Республике Беларусь, даны рекомендации по их применению в клинической практике. Представлены возможности использования иммуноглобулинов в качестве заместительной (при иммунодефицитных состояниях, агаммаглобулинемии) и иммуномодулирующей (при аутоиммунных заболеваниях) терапии. Рассмотрена возможность использования внутривенного иммуноглобулина для лечения синдрома Кавасаки, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, синдрома Гийена-Барре, аутоиммунной полинейропатии, заболеваний, возникающих в онкологической, хирургической и акушерской практике, а также для комплексной терапии сепсиса, в том числе у новорожденных. Своевременное назначение иммуноглобулинов в оптимальных дозах позволит сократить длительность терапии у пациентов с иммуносупрессией различного генеза, редуцировать кровоточивость при иммунной тромбоцитопении.

Ключевые слова: *человеческий нормальный иммуноглобулин, иммуностимулирующие лекарственные средства, клиническая фармакокинетика, клиническая фармакодинамика, нежелательные эффекты, взаимодействия с лекарственными средствами.*

E. N. Skepyan

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL FEATURES OF THE USE OF HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN DRUGS IN THE PRACTICE OF A DOCTOR

Immunostimulating (immunomodulatory) drugs belong to the group of immunotropic drugs, the therapeutic effect of which is associated with a predominant effect on the human immune system. Medicines based on human normal immunoglobulin are immunostimulatory drugs of natural origin. In the practice of a doctor, immunoglobulins are made from human plasma and are more often used in the form for intravenous and subcutaneous administration. Immunoglobulins differ in the ratio of various subclasses of immunoglobulins G (IgG), as well as immunoglobulin class A (IgA), individual immunoglobulins are enriched with antibodies

of the IgM classes, and specific immunoglobulins contain a significantly larger amount of IgG class antibodies against certain pathogens than standard immunoglobulins. Approaches to the classification of immunoglobulins, the mechanism of action, indications, contraindications, as well as clinical and pharmacological features of the use of human normal immunoglobulin, drugs available on the market in the Republic of Belarus are described, recommendations are given for their use in clinical practice. The possibilities of using immunoglobulins as a replacement (for immunodeficiency states, agammaglobulinemia) and immunomodulatory (for autoimmune diseases) therapy are presented. The possibility of using intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki syndrome, idiopathic thrombocytopenic purpura, Guillain-Barré syndrome, autoimmune polyneuropathy, diseases arising in oncological, surgical and obstetric practice, as well as for complex therapy of sepsis, including in newborns, is considered. Timely appointment of immunoglobulins in optimal doses will reduce the duration of therapy in patients with immunosuppression of various origins, reduce bleeding in immune thrombocytopenia.

Key words: human normal immunoglobulin, immunostimulatory drugs, clinical pharmacokinetics, clinical pharmacodynamics, adverse effects, drug interactions.

Применение иммуноглобулинов, полученных из сыворотки донорской крови, стало возможным после изобретения метода спиртового фракционирования плазмы крови, изобретенного Е. J. Kohn в 1952 г. [14]. В 70–80-е гг. XX века удалось создать эффективные и безопасные препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения, позволившие вывести на качественно новый уровень терапию многих заболеваний, ранее имевших неблагоприятный прогноз [3]. Согласно классификации, иммуноглобулины относятся к иммуностимулирующим лекарственным средствам (далее ЛС) природного происхождения [7]. Вместе с тем, в клинических исследованиях было показано, что ВВИГ обладают иммуномодулирующим действием: в зависимости от дозы они могут оказывать как иммуностимулирующее, так и иммуносупрессивное действие [14].

Препараты иммуноглобулина человека (далее ИГ) нормального изготавливаются из плазмы крови человека и имеют: разный состав, содержание IgA и IgM, различный состав подклассов IgG. Иммуноглобулины применяются в форме для внутривенного (далее ВВИГ), подкожного введения (далее ПКИГ), внутримышечного введения (например, антирезус анти-d, антистафилококковый иммуноглобулин человека, иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита, противостолбнячный иммуноглобулин). В данной статье остановимся подробнее на особенностях при-

менения ИГ для внутривенного и подкожного введения.

Отдельные авторы [3] выделяют следующие группы ВВИГ:

- **стандартные иммуноглобулины для внутривенного введения** – (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения и др.);

- **специфические или гипериммунные иммуноглобулины для внутривенного введения** – препараты ВВИГ, содержащие значительно большее количество антител класса IgG против определенных возбудителей, чем в стандартных иммуноглобулинах (например, иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный и т. д.);

- **обогащенные иммуноглобулины для внутривенного введения** – препараты ВВИГ, содержащие антитела класса IgG и обогащенные антителами класса IgM и IgA (торговое название Пентаглобин).

Фармакокинетика ВВИГ и ПКИГ

После внутривенного введения и поступления в системный кровоток ИГ попадает в цереброспинальную жидкость, где его концентрация достигает пика на второй день и почти в два раза превышает базовый уровень. Относительно быстро распределяется между плазмой и внесосудистым пространством, которое примерно вдвое превышает внутрисосудистое. Равновесное состояние между интраи экстраваскулярным простран-

ством достигается на 3–5 день. Затем происходит медленный катаболизм IgG, в результате которого период полувыведения составляет 21 день. Указанный период полувыведения может варьировать у разных пациентов, особенно при первичном иммунодефиците.

В отличие от ВВИГ, иммуноглобулины для подкожного введения поступают в кровоток через лимфатическую систему, поддерживая более постоянную концентрацию в течение 72 часов от начала введения. Пиковая концентрация IgG в сыворотке, достигнутая с помощью подкожного введения, составляет в среднем 61 % пика, достигнутого при внутривенном введении той же дозы. Через 7–10 дней после подкожного и внутривенного введения концентрация IgG в сыворотке сопоставима [11]. Иммуноглобулин G и IgG-комплексы разрушаются клетками ретикулоэндотелиальной системы [8]

Механизм действия и фармакодинамика. ВВИГ и ПККИГ содержат широкий спектр антител, преимущественно Ig G (около 95 % и выше) против инфекционных агентов, способных к опсонизации и нейтрализации микроорганизмов и их токсинов. Введение ВВИГ и ПККИГ восполняет уровень антител в крови реципиента, что имеет особое значение при различных нарушениях иммунитета [8].

ВВИГ и ПККИГ содержат подклассы Ig (G_1 , G_2 , G_3 , G_4), отличающиеся по своим функциональным свойствам, периоду распада и способности к активации комплемента в соотношении близком к естественному распределению в крови человека. IgG₁ участвуют в формировании антител против полисахаридной оболочки вирусов, усиливают клеточный иммунитет, действуют в синергизме с лимфоцитами. IgG₂ отвечают за иммунный ответ на полисахаридные антигены бактерий. IgG₃ (T1/2 – 7–8 дней) имеют высокое сродство к белковым антигенам, в том числе к фрагментам вирусов и грамположительным микроорганизмам, наиболее сильно активируют комплемент. IgG₄ участвуют в аллергических реакциях и не способны к фиксации комплемента. Использование ВВИГ и ПККИГ, обогащенных различными подклассами IgG, позволяет проводить целенаправлен-

ную патогенетически обоснованную терапию [2, 17].

Структурно в молекуле всех иммуноглобулинов выделяют два фрагмента – Fab и Fc, которые определяют различные функции иммуноглобулинов. Fab-фрагмент IgG отвечает за связывание молекулы с антигеном (опсонизация) на поверхности бактерий или вирус-инфицированной клетки. Fc фрагмент – за реализацию механизма клеточного иммунного ответа (фагоцитоз, NK-токсичность), а также гуморального иммунного ответа – активации системы комплемента по классическому пути. Важным в процессе производства ИГ считается ограничение комплемент-активирующей активности и концентрации агрегантов IgG, количества IgA, поскольку они являются основной причиной нежелательных лекарственных реакций. Установлено, что ингибирование комплемента ВВИГ основывается на механизме конкурентного связывания некоторых фракций экзогенного IgG с C_{1g}-компонентом комплемента [2, 17]. Доказана возможность взаимодействия иммуноглобулинов с клетками моноцитарно-макрофагального ряда, естественными киллерами, дендритными клетками, В лимфоцитами, различными субпопуляциями Т лимфоцитов (особенно Т регуляторными клетками) и др. [14].

Основными показаниями к применению стандартных ВВИГ являются:

1. *Заместительная терапия* у взрослых, детей и подростков (0–18 лет), направленная на восстановление низкого уровня IgG в крови до нормальных значений, что предотвращает возникновение оппортунистических инфекций [3] назначается: пациентам с первичными, вторичными иммунодефицитами; при аллогенной трансплантации костного мозга [3].

2. *Иммуномодулирующая терапия* у взрослых, детей и подростков (0–18 лет) при синдроме Кавасаки, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, синдроме Гийена-Барре (первая линия терапии, класс доказательности I, одобрено FDA) [11], хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (первая линия терапии, класс доказательности I, одобрено FDA) [11], мультифокальной

моторной нейропатии (первая линия терапии, класс доказательности I, одобрено FDA) [11], дерматомиозите (у взрослых), у пациентов с гипогаммаглобулинемией.

В то же время некоторые авторы указывают на возможность применения ВВИГ для лечения пациентов с умеренной и тяжелой прогрессирующей миастенией гравис, а также в качестве препаратов второй линии для терапии пациентов с дерматомиозитом и синдромом Ламберта–Итона [11]. Опубликованный в 2016 году, мета-анализ о применении ВВИГ при рецидивирующем рассеянном склерозе показал существенное сокращение рецидивов и улучшение клинической картины заболевания [11]. Терапия ВВИГ используется также при: воспалительных миозитах, системных васкулитах, в профилактике спонтанных аборт (лечение антифосфолипидного синдрома) [3].

По мнению отдельных авторов, основными показаниями к применению **поликлональных ВВИГ, обогащенных IgM и IgA** (торговое название Пентаглобин) является лечение сепсиса и септического шока [3]. **Специфические гипериммунных иммуноглобулины** (антицитомегаловирусный ВВИГ и др.), изготовленные с использованием плазмы специально отобранных доноров, с исходно более высоким титром специфических антител против определенных возбудителей, чем в стандартных иммуноглобулинах – применяются для лечения соответствующих заболеваний [3].

Режим дозирования препаратов для внутривенного введения различается в зависимости от показаний, проведения заместительной, иммуномодулирующей терапии. Диапазон доз может быть различен от 0,2 до 2 г/кг. Дозы у детей и подростков (0–18 лет), взрослых, рассчитываются по массе тела и адаптируются к клиническому результату.

ПКИГ применяются у взрослых и детей (в возрасте 0–18 лет) для проведения **заместительной терапии**; при синдромах первичного иммунодефицита с нарушениями выработки антител, других уточненных иммунодефицитных нарушениях, для иммуномодулирующей терапии у взрослых, детей и под-

ростков (0–18 лет) при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии в качестве поддерживающей терапии после стабилизации состояния после применения ВВИГ.

Внутрисосудистое введение для ПКИГ запрещено. Рекомендуются области для подкожной инфузии: живот, бедра, наружная поверхность плеча или бедра. Одновременно можно использовать несколько мест введения для подкожных инфузий. Количество мест введения неограниченно, расстояние между ними должно быть не менее 5 см. У детей место инфузии может быть изменено после введения каждые 5–15 мл, у взрослых – 30 мл. Начальная скорость введения препарата зависит от индивидуальной потребности пациента и не должна превышать 15 мл/час/место введения. В случае хорошей переносимости скорость введения может быть постепенно увеличена до 25 мл/час/место введения.

Возможно применение ПКИГ в амбулаторных условиях обученным медицинским персоналом. Препарат вводится от 1 раза в день до одного раза каждые 2 недели. Стартовая доза препарата (для взрослых и детей) применяется из расчета от 1,2 до 3,0 мл/кг массы тела, разделенная на несколько дней. Кумулятивная доза в месяц составит приблизительно от 2,4 до 4,8 мл/кг массы тела.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Введение ИГ может уменьшать эффективность действия живых ослабленных вирусных вакцин. Поэтому после применения ИГ необходимо воздерживаться от иммунизаций живыми ослабленными вирусными вакцинами против краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы в течение 3 месяцев, против кори – до 1 года.

Необходимо избегать одновременного применения с петлевыми диуретиками. Нельзя смешивать ИГ вместе с другими ЛС, а также с любыми другими иммуноглобулинами.

Противопоказаниями к применению ИГ являются: гиперчувствительность к активному веществу и к любому из вспомогатель-

ных веществ; гиперчувствительность к иммуноглобулинам человеческого, особенно, у пациентов с антителами к иммуноглобулину А (IgA), наличие селективного дефицита IgA (риск анафилаксии).

Возможные нежелательные явления и меры предосторожности. При введении ВВИГ могут развиваться инфузионные реакции. ПКИГ лучше переносятся, имеют меньше системных побочных эффектов [11]. Препараты ИГ являются белковыми молекулами с высокой биологической активностью, при этом частота нежелательных эффектов во многом зависит от скорости инфузии и суммарной дозы ИГ, вводимой пациенту. Среди побочных эффектов возможны следующие:

- гриппоподобный синдром, озноб, головная боль, гипертермия; тошнота, рвота, диарея, боль в животе; аллергические реакции;
- падение артериального давления (вплоть до коллапса), тахикардия, цианоз; очень редко развитие транзиторных ишемических атак, усиление тромбообразования после введения ИГ. При возникновении артериальной гипотензии обычно достаточно уменьшить скорость инфузии препарата или временно прекратить его введение;
- нечасто могут быть – боль в спине, пояснице, артралгия, миалгия;
- редко – головная боль, мигрень, головокружение, возбуждение, нарушение мозгового кровообращения, асептический менингит, парестезия;
- очень редко – лейкопения, обратимая гемолитическая анемия, гемолиз; кашель, бронхоспазм, дыхательная недостаточность, отёк лёгких; острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в крови; повышение значений печёночных ферментов, ложноположительное повышение концентрации глюкозы в крови

Особые указания и осторожность при применении ИГ.

ВВИГ 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; тяжёлая гиповолемия; избыточная масса тела; нарушение функций почек; одновременный приём лекарственных средств, оказывающих нефротоксическое действие.

За состоянием пациента, получившего ИГ, необходимо наблюдение: обязателен контроль температуры тела, артериального давления, гемограммы, коагулограммы, протеинограммы, уровня креатинина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, концентрации общего билирубина, а также содержания IgG в крови для оценки эффективности проводимой терапии и своевременного предотвращения осложнений. При возникновении признаков тромбоза препарат ИГ отменяют и назначают низкомолекулярный гепарин.

Длительный клинический опыт применения не выявил вредного влияния ИГ при беременности, на плод и новорождённого, контролируемые клинические испытания безопасности применения ИГ не проводились. IgG выделяются с молоком матери, применение ИГ в период грудного вскармливания допустимо только по рекомендации лечащего врача. ИГ не влияют на репродуктивную функцию человека. [8].

Хранить ИГ рекомендовано в защищенном от света, недоступном для детей месте, при температуре от 2 до 8 °С.

На сайте «Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении» в Республике Беларусь зарегистрированы препараты под следующими торговыми названиями: биовен, иммунофарм, киовиг, октагам, пранзига, привиджен, гамманорм, хайцентра, скувига.

Биовен изготавливается из пула плазмы, полученной не менее чем от 1000 доноров, 1 мл препарата содержит 0,05 г, 0,1 г белка. Предназначен для внутривенного введения. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG₁ – 69 %, IgG₂ – 19 %, IgG₃ – 10 % и IgG₄ – 2 %. Содержание IgA не превышает 25 мкг/мл. Вспомогательные вещества: мальтозы моногидрат, вода для инъекций. Не следует применять у детей в возрасте до 18 лет 5 % раствор для инфу-

зий [1]. Препарат выпускают во флаконах по 25, 50, 100 мл, содержащие 5, 10 % раствор для инфузий [1].

Гамманорм изготавливается из пула плазмы, полученной не менее чем от 1000 доноров. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG₁ – 59 %, IgG₂ – 36 %, IgG₃ – 4,9 % и IgG₄ – 0,5 %. Содержание IgA до 82,5 мкг/мл. 1 мл раствора содержит 165 мг/мл нормального человеческого иммуноглобулина, вспомогательные вещества: глицин, натрия ацетат, натрия хлорид, полисорбат, вода для инъекций [4]. Препарат выпускают во флаконах по 10 и 20 мл, содержащих соответственно 1650 и 3300 мг нормального человеческого иммуноглобулина для подкожного или внутримышечного введения (в исключительных случаях, когда подкожное введение невозможно) [4].

Киовиг изготавливается из пула плазмы, полученной не менее чем от 1000 доноров. Предназначен для внутривенного введения. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG₁ ≥ 56,9 %, IgG₂ ≥ 26,6 %, IgG₃ ≥ 3,4 % и IgG₄ ≥ 1,7 %. Содержание IgA не превышает 140 мкг/мл. Вспомогательные вещества: глицин, вода для инъекций [6]. Препарат выпускают во флаконах по 10, 25, 50, 100, 200 и 300 мл.

Панзига произведен из пула плазмы из не менее 1000 донаций человека. Предназначен для внутривенного введения. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG₁ – 65 %, IgG₂ – 28 %, IgG₃ – 3 % и IgG₄ – 4 %. Содержание IgA не превышает 300 мкг/мл. Вспомогательные вещества: глицин, вода для инъекций [12]. Препарат выпускают во флаконах по 10, 25, 50, 100, 200 и 300 мл в виде раствора для инфузий, содержащего 100 мг/мл.

Согласно инструкции *Привиджен* представляет собой ЛС, содержащее белки плазмы человека, из которых иммуноглобулин G не менее 98 %. Изготавливается из пула плазмы, полученной не менее чем от 1000 доноров. Предназначен для внутривенного введения. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG₁ – 69 %, IgG₂ – 26 %, IgG₃ – 3 % и IgG₄ – 2 %. 1 мл рас-

твора содержит общий белок – 100 мг. Содержание IgA не превышает 25 мкг/мл. Содержит L-пролин, воду для инъекций [13]. Препарат выпускают во флаконах по 25, 100 мл в виде раствора для инфузий, содержащего 100 мг/мл.

Октагам произведен из пула плазмы человека. Предназначен для внутривенного введения. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG₁ – 60 %, IgG₂ – 32 %, IgG₃ – 7 % и IgG₄ – 1 %. Содержание IgA не превышает 200 мкг/мл. 1 мл раствора содержит: общий белок – 50, 100 мг из них содержание иммуноглобулина – >95 %; содержит мальтозу; воду для инъекций. Препарат выпускают во флаконах по 20, 50, 100 и 200 мл, в виде раствора для инфузий [10].

Иммунофарм изготавливается из плазмы человеческих доноров, в инструкции не указано минимальное количество доноров. Предназначен для внутривенного введения. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG₁ – 70 %, IgG₂ – 22 %, IgG₃ – 7 % и IgG₄ – 1 %. Содержание IgA не превышает 400 мкг/мл. Содержит глицин, воду для инъекций. Не применяется у детей. Препарат выпускают во флаконах по 20 мл, 50 мл, в виде раствора для инфузий, содержащего 50 мг/мл, 100 мг/мл [5].

Скувиг. Препарат произведен из пула плазмы из не менее 1000 донаций человека. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG₁ – 71 %, IgG₂ – 25 %, IgG₃ – 3 % и IgG₄ – 2 %. Содержание IgA не превышает 600 мкг/мл. Содержит мальтозу, воду для инъекций [15]. Назначается детям и взрослым. Выпускается в виде раствора для подкожного введения во флаконах по 6, 10, 12, 20, 24, 48 мл, содержащих в 1 мл 165 мг иммуноглобулина человека нормального [15].

Хайцентра. Препарат производят из объединенной плазмы крови, полученной не менее чем от 1000 доноров. Субклассы IgG представлены в следующем процентном соотношении: IgG₁ – 62–74 %, IgG₂ – 22–34 %, IgG₃ – 2–5 % и IgG₄ – 1–3 %. Содержание IgA не превышает 50 мкг/мл. Содержит L-пролин, практически не содержит натрия [16]. Выпу-

скается во флаконах по 5, 10, 20 мл в виде раствора для подкожного введения, содержащего 200 мг/мл.

Таким образом, применение ИГ 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 [8].

Литература

1. *Биовен*. Инструкция по медицинскому применению препарата. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/11050_21_s.pdf (дата обращения: 10.04.2023).

2. *Внутривенные иммуноглобулины: механизм действия и возможности клинического применения в педиатрии* / С. А. Мокия-Сербина // *Здоровье ребенка*. – 2016. – № 1(69). – <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-vnutrivennyh-immunoglobulinov-v-klinicheskoy-praktike>.

3. *Внутривенные иммуноглобулины, что и когда?* / И. В. Кондратенко, А. Л. Заплатников, А. А. Бологов // *Детская больница. В помощь практикующему врачу (лекции, обзоры)*. – 2010. – № 4. – <https://critical.ru/actual/IT/immunoglobulins.htm>.

4. *Гамманорм*. Инструкция по медицинскому применению препарата. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9645_11_13_16_i.pdf (дата обращения: 10.04.2023).

5. *Имунофарм*. Инструкция по медицинскому применению препарата. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21_12_3211_s.pdf (дата обращения: 10.04.2023).

6. *Кювиг*. Инструкция по медицинскому применению препарата. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10796_20_22_s.pdf (дата обращения: 10.04.2023).

7. *Клинико-фармакологическая классификация лекарственных средств: учеб.-метод. пособ.* / М. К. Кевра, И. В. Василевский, И. Н. Кожанова [и др.]; под общ. ред. М. К. Кевра [и др.]. – Минск: БГМУ, 2020. – 96 с.

8. *Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения* / Н. А. Романенко, С. С. Бессмельцев, А. В. Чечёткин // *Казанский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 98, № 5. – <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-vnutrivennyh-immunoglobulinov-v-klinicheskoy-praktike>.

9. *Кудашева, Э. Ю.* Иммунологическая безопасность препаратов иммуноглобулинов человека нормальных для внутривенного введения / Э. Ю. Кудашева, С. А. Лешина, И. Л. Арефьева, А. В. Нечаев, И. В. Борисевич, Е. В. Лебединская, Е. С. Кормщикова // *Иммунология*. – 2017. – Т. 38(6). – С. 307–313. – DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-6-307-313>.

10. *Октагам*. Инструкция по медицинскому применению препарата. <https://www.rceth.by/NDfiles/instr/>

1601_96_01_03_06_11_16_s.pdf (дата обращения: 10.04.2023).

11. *Опыт применения иммуноглобулина человека нормального для подкожного введения при аутоиммунных заболеваниях нервной системы в Республике Беларусь* / М. М. Селицкий, В. В. Пономарев, О. В. Линник, Т. В. Хомиченко, И. И. Михневич // *Медицинские новости*. – 2017. – № 10. – С. 26–30.

12. *Панзига*. Инструкция по медицинскому применению препарата. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10683_18_i.pdf (дата обращения: 10.04.2023).

13. *Привиджен*. Инструкция по медицинскому применению препарата. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10365_15_17_20_i.pdf (дата обращения: 10.04.2023).

14. *Применение внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике* / Е. А. Латышева, Т. В. Латышева // *Педиатрическая фармакология*. – 2013. – № 10 (1). – С. 26–30. <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-vnutrivennyh-immunoglobulinov-v-klinicheskoy-praktike>.

15. *Скувиг*. Инструкция по медицинскому применению препарата. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10975_21_s.pdf (дата обращения: 10.04.2023).

16. *Хайцентра*. Инструкция по медицинскому применению препарата. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10808_20_i.pdf (дата обращения: 10.04.2023).

17. *Durandy, A.* Intravenous immunoglobulins – understanding properties and mechanisms / A. Durandy, S. V. Kaveri, T. W. Kuijpers [et al.] // *Clin Exp Immunol*. – 2009. – Т. 158 (Suppl. 1). – P. 2–13.

References

1. *Bioven*. Instruction for medical use of the drug. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/11050_21_s.pdf (access date: 10.04.2023).

2. *Intravenous immunoglobulins: mechanism of action and possibilities of clinical use in pediatrics* / S. A. Mokiya-Serbina // *Child's health*. – 2016. – № 1(69). <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-vnutrivennyh-immunoglobulinov-v-klinicheskoy-praktike>.

3. *Intravenous immunoglobulins, what and when?* / I. V. Kondratenko, A. L. Zaplatnikov, A. A. Bologov // *Children's Hospital. To help the practitioner (lectures, reviews)*. – 2010. – № 4. – <https://critical.ru/actual/IT/immunoglobulins.htm>.

4. *Gammanorm*. Instructions for the medical use of the drug. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/9645_11_13_16_i.pdf (date of access: 04.10.2023).

5. *Immunofarm*. Instructions for the medical use of the drug. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21_12_3211_s.pdf (date of access: 04.10.2023).

6. *Keovig*. Instructions for the medical use of the drug. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10796_20_22_s.pdf (date of access: 04.10.2023).

7. *Clinical and pharmacological classification of drugs: textbook.-method. allowance* / M. K. Kevra, I. V. Vasilevsky, I. N. Kozhanova [et al.]; under total ed. M. K. Kevra and others. – M.: BSMU, 2020. – 96 p.

8. *Correction of the immune status of patients with human immunoglobulin for intravenous administration* / N. A. Romanenko, S. S. Bessmeltsev, A. V. Chetkin // *Kazan medical journal*. – 2017. – Т. 98, № 5. – <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-vnutrivennyh-immunoglobulinov-v-klinicheskoy-praktike>.

9. *Kudasheva, E. Yu. Immunological safety of normal human immunoglobulin preparations for intravenous administration* / E. Yu. Kudasheva, S. A. Leshina, I. L. Arefieva, A. V. Nechaev, I. V. Borisevich, E. V. Lebedinskaya, E. S. Kormshchikova // *Immunology*. – 2017. – Т. 38(6). – С. 307–313. – DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-6-307-313>.

10. *Octagam*. Instructions for the medical use of the drug. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/1601_96_01_03_06_11_16_s.pdf (date of access: 04.10.2023).

11. *Experience in the use of normal human immunoglobulin for subcutaneous administration in autoimmune diseases of the nervous system in the Republic of Belarus* / M. M. Selitsky, V. V. Ponomarev, O. V. Linnik, T. V. Khomichenko, I. I. Mikhnevich // *Medical News*. – 2017. – № 10. – С. 26–30.

12. *Panziga*. Instructions for the medical use of the drug. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10683_18_i.pdf (date of access: 04.10.2023).

13. *Privigen*. Instructions for the medical use of the drug. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10365_15_17_20_i.pdf (date of access: 04.10.2023).

14. *The use of intravenous immunoglobulins in clinical practice* / E. A. Latysheva, T. V. Latysheva // *Pediatric pharmacology*. – 2013. – № 10(1). – P. 26–30. – <https://cyberleninka.ru/article/n/primeneniye-vnutrivennyh-immunoglobulinov-v-klinicheskoy-praktike>.

15. *Skuviga*. Instructions for the medical use of the drug. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10975_21_s.pdf (date of access: 04.10.2023).

16. *Highcenter*. Instructions for the medical use of the drug. https://www.rceth.by/NDfiles/instr/10808_20_i.pdf (date of access: 04.10.2023).

17. *Durandy, A. Intravenous immunoglobulins – understanding properties and mechanisms* / A. Durandy, S. V. Kaveri, T. W. Kuijpers [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2009. – Т. 158 (Suppl. 1). – P. 2–13.

Поступила 18.04.2023 г.