

## МЕТОДЫ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ В ОЦЕНКЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

Корнилова О.Г., Парамонова Е.В., Нечаев А.В., Кудашева Э.Ю.,  
Борисевич И.В., Кишкурно Н.И.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ,  
Москва, Россия

**Резюме.** Проблема безопасности препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения особенно остро проявляется в современной фармакотерапии иммунодефицитных состояний, гематологических и неврологических заболеваний, в трансплантологии. На фоне массивных инфузий этих препаратов выявляются осложнения, связанные со спонтанной активацией системы комплемента с образованием анафилатоксинов, активацией калликреин-кининовой, плазминовой систем и системы свертывания крови, изменением реологических свойств крови, инициацией внутрисосудистого гемолиза. У определенных групп пациентов эти осложнения могут быть обусловлены наличием в препаратах иммуноглобулинов человека для внутривенного введения таких антиэритроцитарных антител, как анти-А- и анти-В-гемагглютинины, анти-Д-антитела. Для минимизации риска развития возможных нежелательных эффектов при применении к препаратам крови человека предъявляют высокие требования специфической безопасности, одним из показателей которой является содержание антиэритроцитарных антител. Представлен литературный обзор по проблемам изучения содержания анти-А- и анти-В-гемагглютининов и анти-Д-антител методами гемагглютинации с целью оценки специфической безопасности препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения. Продемонстрированы этапы становления современных стандартов качества препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения по содержанию этих антител. Проведен анализ методов гемагглютинации, применяемых для оценки препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения, выявлены их недостатки и преимущества, рассмотрены различные модификации методов, позволяющие оптимизировать процесс контроля качества препаратов по содержанию гемагглютининов и анти-Д-антител. Показана необходимость корректировки норм и совершенствования методов оценки содержания гемагглютининов в препаратах иммуноглобулинов человека с содержанием белка 100 мг/мл. Рассмотрены особенности российских национальных стандартов качества препаратов иммуноглобулинов человека в отношении оценки содержания в них гемагглютининов и анти-Д-антител. Сделан вывод, что методы гемагглютинации являются наиболее

### Адрес для переписки:

Корнилова Ольга Геннадьевна  
ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ  
119002, Россия, Москва, пер. Сивцев Вражек, 41.  
Тел.: 8 (499) 252-75-59.  
E-mail: kornilova@expmed.ru

### Address for correspondence:

Kornilova Olga G.  
Research Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products  
190002, Russian Federation, Moscow, Sivtsev Vrazhek lane, 41.  
Phone: 7 (499) 252-75-59.  
E-mail: kornilova@expmed.ru

### Образец цитирования:

О.Г. Корнилова, Е.В. Парамонова, А.В. Нечаев, Э.Ю. Кудашева, И.В. Борисевич, Н.И. Кишкурно «Методы гемагглютинации в оценке специфической безопасности препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 5. С. 513-520. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-513-520  
© Корнилова О.Г. и соавт., 2017

### For citation:

O.G. Kornilova, E.V. Paramonova, A.V. Nechaev, E.Yu. Kudasheva, I.V. Borisevich, N.I. Kishkurno "Haemagglutination techniques to evaluate specific safety of human intravenous immunoglobulins", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 5, pp. 513-520. doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-513-520  
DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-513-520

информативными и экономически обоснованными в оценке специфической безопасности препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения по содержанию анти-А -и анти-В-гемагглютининов и анти-Д-антител.

*Ключевые слова:* препараты иммуноглобулинов человека, специфическая безопасность, анти-А- и анти-В-гемагглюнины, анти-Д-антитела, методы гемагглютинации

## HAEMAGGLUTINATION TECHNIQUES TO EVALUATE SPECIFIC SAFETY OF HUMAN INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS

Kornilova O.G., Paramonova E.V., Nechaev A.V., Kudasheva E.Yu., Borisevich I.V., Kishkurno N.I.

*Research Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation*

**Abstract.** The safety issues of human intravenous immunoglobulin preparations are particularly important in modern pharmacotherapy for immunodeficiencies, hematologic and neurologic diseases, like as at transplant centers. Upon massive infusions of these media some complications are detected that are associated with spontaneous activation of complement system accompanied by production of anaphylatoxins, as well as activation of kallikrein/kinin, plasmin, and blood coagulation systems, changed blood rheology, initiation of intravascular hemolysis. For distinct groups of patients, these complications may be due to presence of some anti-erythrocyte antibodies (e.g., anti-A and anti-B haemagglutinins, anti-D antibodies) in the intravenous human immunoglobulin preparations.

In the present review article, we show development of current quality standards for human intravenous immunoglobulins based on determination of antibody contents. Antibodies to erythrocytes represent a special safety index aiming to minimize risk of possible adverse effects connected with transfusions of human blood preparations. Different haemagglutination tests were compared to assess contents of anti-A, anti-B haemagglutinins and anti-D antibodies for specific safety of human intravenous immunoglobulins. Analysis of haemagglutination techniques for evaluation of human intravenous immunoglobulin preparations revealed their relative advantages and disadvantages. Various modifications of the methods are discussed, thus allowing to optimize process of quality control for these preparations based on detection of haemagglutinins and anti-D antibodies. We demonstrate a necessity to adjust regulations and to improve evaluation techniques for haemagglutinin determination in human immunoglobulin preparations at amounts of 100 mg/ml of protein. Special features of Russian national quality standards for human immunoglobulin preparations are considered with respect to assessment of haemagglutinins and anti-D contents. One may conclude that haemagglutination methods present the most informative and economically substantiated approach when assessing specific safety of human intravenous immunoglobulins by measuring contents of anti-A, anti-B haemagglutinins, and anti-D antibodies.

*Keywords:* human immunoglobulin, specific safety, anti-A and anti-B haemagglutinins, anti-D antibodies, haemagglutination assays

### Введение

Проблема безопасности препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения (ИГЧВВ) особенно остро проявляется в современной фармакотерапии иммунодефицитных состояний, гематологических и неврологических заболеваний, в трансплантологии. За последнее десятилетие значительно расширился список показаний к применению этих препаратов,

увеличился диапазон терапевтических доз. Введение препаратов ИГЧВВ в дозах 2 г/кг и более в настоящее время широко практикуют при лечении синдромов Гийена—Барре, Миллера—Фишера [18], болезни Кавасаки [7], вульгарной пузырчатки [13], при пересадке почки у HLA-сенситизированных пациентов [15] и др. Гомологичность активных компонентов препаратов ИГЧВВ для пациента позволяет значительно по-

высвить терапевтическую эффективность и снизить риск развития аллергических реакций при применении. Однако на фоне массивных инфузий этих препаратов выявляются осложнения, связанные со спонтанной активацией системы комплемента с образованием анафилатоксинов, активацией калликреин-кининовой, плазминовой систем и системы свертывания крови, изменением реологических свойств крови, инициацией внутрисосудистого гемолиза [19]. Эти осложнения могут быть обусловлены остаточным содержанием в готовом препарате таких компонентов плазмы крови, как анти-D антитела, гемагглютинины, активатор прекалликреина, активированные факторы свертывания крови, что связано с невозможностью на этапах технологического процесса полностью исключить контаминацию готовой формы препарата остаточными количествами «нецелевых» белков плазмы крови.

Для минимизации риска развития возможных нежелательных эффектов при применении к препаратам иммуноглобулинов человека предъявляют высокие требования специфической безопасности, которая является характеристикой препаратов ИГЧВВ, основанной на сравнительном анализе эффективности и риска причинения вреда здоровью, связанного с влиянием на системы гемостаза, комплемента и калликреин-кининовую.

Одной из причин гемолитических осложнений иммуноглобулинотерапии у пациентов не 0(I) группы крови и/или резус-положительных является пассивная передача анти-A и анти-B гемагглютининов или анти-D-антител, присутствующих в препаратах ИГЧВВ [7, 9, 10, 15, 16, 18, 23, 31]. Максимально полное сохранение всего спектра иммуноглобулинов класса G, находящихся в плазме крови доноров, приводит к тому, что в препаратах ИГЧВВ содержатся антитела широкого спектра действия, в том числе антиэритроцитарные. Известно, что в плазме доноров I, II и III групп крови содержатся анти-A- и анти-B-гемагглютинины, а в плазме резус-отрицательных доноров выявляются анти-D-антитела. В соответствии с международными и российскими требованиями, препараты ИГЧВВ получают из объединенной плазмы более 1000 доноров [3, 11], что обуславливает высокую вероятность содержания в них анти-A- и анти-B-гемагглютининов, а также анти-D-антител [8]. Количество гемагглютининов и их принадлежность к иммуноглобулинам классов G (IgG) или M (IgM) зависит от превалирования в производственном пуле плазмы доноров с группой крови I(0), II(A) и/или III(B). Соответственно, при большом содержании в производственном

пуле плазмы резус-отрицательных доноров в готовом препарате могут выявляться анти-D антитела IgG. Кроме того, результаты исследований Moscow J.A. et al. [17] показали, что, помимо анти-A- и анти-B-гемагглютининов и анти-D-антител, в препаратах ИГЧВВ могут быть обнаружены анти-K-антитела, которые также могут вызывать иммуноопосредованный гемолиз, однако частота их выявления значительно ниже. Таким образом, контроль содержания анти-A- и анти-B-гемагглютининов и анти-D-антител является важной составляющей оценки специфической безопасности препаратов ИГЧВВ.

В трансфузиологии основным методом определения эритроцитарных антигенов (систем ABO, резус) является реакция гемагглютинации. Антитела к этим антигенам также могут быть выявлены методом гемагглютинации с использованием соответствующих тестовых эритроцитов. Скорость и выраженность агглютинации зависят от числа эритроцитов, концентрации антител, температуры и ионной силы раствора. Механизмы протекания реакции прямой гемагглютинации, вызванной иммуноглобулинами различных классов, отличаются: IgM, несущие 10 участков связывания, вызывают агглютинацию эритроцитов даже в физиологическом растворе, а IgG не могут вызвать агглютинацию при непосредственном воздействии, пока отрицательный заряд эритроцитов не будет снижен с помощью какого-либо высокомолекулярного вещества либо не будут удалены сialовые кислоты для увеличения доступности антигена [2]. Для выявления IgG, которые являются неполными антителами, также применяют метод непрямой гемагглютинации, в ходе которого на первом этапе сенсибилизируют эритроциты гемагглютинами, а уже агглютинация сенсибилизированных происходит вследствие внесения античеловеческого поливалентного иммуноглобулина.

Еще в 70-80-х годах прошлого века, на этапах становления принципов терапии препаратами ИГЧВВ, была выявлена значительная вариабельность содержания в них гемагглютининов и анти-D-антител в зависимости от производителя [21, 22, 26]. Так, содержание анти-A-гемагглютининов могло достигать титра 1:128, анти-B — 1:64, а анти-D-антител — 1:256. При таком содержании антиэритроцитарных антител даже невысокие дозы препаратов ИГЧВВ приводили к возникновению гемолиза у определенных групп пациентов. В связи с этим международными экспертами была признана необходимость нормирования содержания в препаратах ИГЧВВ анти-A- и анти-B-гемагглютининов, а также анти-D-антител.

### Методы оценки содержания анти-D-антител в препаратах ИГЧВВ

Исследования, проведенные в 90-х годах прошлого века, когда были проанализированы более 200 серий коммерческих препаратов ИГЧВВ различных производителей, показали, что около 6% из них содержали анти-D-антитела в количестве, превышающем 0,05 МЕ/мл (агглютинация в разведении 1:16 – 1:32) [24, 30]. В качестве положительного контроля использовали разведение внутримышечного антирезусного иммуноглобулина до содержания 0,05 МЕ/мл (Partobulin; Immuno Ltd, Sevenoaks, Kent, UK). Результаты ретроспективного анализа осложнений, возникающих при применении этих серий препаратов ИГЧВВ, свидетельствовали, что инфузии больших объемов препаратов, содержащих более 0,05 МЕ/мл анти-D-антител, сопровождались нежелательными эффектами у резус-положительных пациентов: интраваскулярным гемолизом с резким снижением гемоглобина, гематокрита, ретикулоцитозом, гипербилирубинемией, гемоглобинурией и др. симптомами, вплоть до почечной и полиорганной недостаточности, что более часто встречалось у пациентов с нарушениями иммунной системы.

Для исключения подобных осложнений иммуноглобулинотерапии в международную практику производства препаратов ИГЧВВ с 2006 г. введено нормирование содержания анти-D-антител. Регламентированное Европейской Фармакопеей (ЕФ) содержание анти-D-антител в препаратах ИГЧВВ не должно превышать титр положительного стандарта [11]. Положительный стандарт содержит анти-D-антитела в количестве, соответствующем антирезусной активности 0,0475 МЕ/мл (агглютинация в разведении 1:8). Эта величина расчетная, так как стандарт получен разведением в 6000 раз международного стандарта антирезусного иммуноглобулина с активностью 285 МЕ/мл в растворе иммуноглобулина человека нормального с содержанием белка 50 мг/мл.

Учитывая, что анти-D-антитела являются неполными антителами, принадлежащими к классу IgG, для выявления антиэритроцитарных антител использовали метод непрямой гемагглютинации. Однако дальнейшие исследования специалистов Национального института биологических стандартов и контроля (National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC) под руководством Susan J. Thorpe позволили разработать метод оценки содержания анти-D-антител на основе реакции прямой гемагглютинации [11, 19]. Согласно этой методике, для получения адекватного результата необходимо соблюдение ряда условий. Во-первых, предпочтительно

использование эритроцитов фенотипа 0R2R2 (ccDEE), но возможно также применение эритроцитов фенотипов 0R1R1 (CCDee) и 0R1R2 (CcDEe). Это обусловлено тем, что минорные антигены с и Е системы резус более иммуногенны по сравнению с антигенами С и е. Во-вторых, для контроля специфичности анализа следует применять D-отрицательные эритроциты фенотипа 0rr. Поскольку на поверхности эритроцитов с данным фенотипом отсутствует D-антиген, агглютинации эритроцитов быть не должно, однако, при наличии у этих эритроцитов К-антигена возможна слабая агглютинация (не более чем в разведении 1:2) как при использовании положительного стандарта, так и ИГЧВВ. В-третьих, для повышения чувствительности реакции гемагглютинации предусмотрена предварительная обработка эритроцитов протеолитическим ферментом папаином. Вследствие отрицательного поверхностного заряда эритроциты отталкиваются друг от друга, а папаин способствует удалению большинства составляющих клеточной мембраны, обуславливающих ее отрицательный заряд (остатки сиаловых кислот на гликофоридах А, В, С, D) [1]. В мировой практике описаны случаи обработки эритроцитов другими протеолитическими ферментами (трипсин, бромелин), однако для определения неполных анти-D-антител системы резус использование папаина более эффективно [12]. В-четвертых, при проведении испытаний в реакционную среду следует добавлять бычий сывороточный альбумин, который способствует снижению электрической активности поверхности клеток и соответственно возрастает вероятность агглютинации резус-положительных клеток антирезусным IgG [2]. Подготовка испытуемого образца унифицирована для препаратов ИГЧВВ с различным содержанием белка иммуноглобулина таким образом, что разведение до содержания белка в образце 25 мг/мл считают разведением 1:2, даже если это не соответствует действительности. Например, при использовании препаратов ИГЧВВ с содержанием белка 100 мг/мл приготовление образца с содержанием белка 25 мг/мл будет считаться разведением 1:2 [11].

Введение обязательного тестирования на содержание анти-D-антител препаратов ИГЧВВ модифицированным методом прямой гемагглютинации позволило значительно снизить вероятность возникновения обусловленных ими осложнений иммуноглобулинотерапии. Для препаратов ИГЧВВ российского производства в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XIII издания (ГФ XIII) также является обязательным изучение содержания в них

анти-D-антител [3, 4]. По показателю качества «Анти-D-антитела» отечественные препараты ИГЧВВ не уступают мировым аналогам.

Безусловно, современные достижения в области изучения структуры и функции иммуноглобулинов позволяют определять содержание анти-D-антител в препаратах ИГЧВВ более сложными и точными методами, например проточной цитофлюориметрии, иммуноферментного анализа. Однако их использование неоправданно усложнит контроль препаратов и, соответственно, повысит их себестоимость. Использование единого модифицированного метода гемагглютинации при оценке одного из параметров специфической безопасности препаратов ИГЧВВ всеми мировыми производителями позволяет лечащему врачу сделать рациональный выбор при назначении пациенту.

#### **Методы оценки содержания анти-A- и анти-B-гемагглютининов в препаратах ИГЧВВ**

Еще одним показателем специфической безопасности препаратов ИГЧВВ является содержание в них анти-A- и анти-B-гемагглютининов. Международные требования устанавливают допустимый предел содержания гемагглютининов, соответствующий разведению ИГЧВВ 1:64, в котором отсутствует агглютинация тестовых эритроцитов. Эту величину определяют как титр гемагглютининов. Впервые содержание гемагглютининов в препаратах ИГЧВВ было регламентировано в 80-х годах прошлого столетия. Вплоть до 2012 г. в ЕФ был предусмотрен один метод определения — непрямой гемагглютинации. Однако несмотря на использование этого метода всеми мировыми производителями при сравнительном исследовании препаратов ИГЧВВ отмечалась значительная вариабельность результатов [6, 27]. По мнению Susan J. Thorpe, метод непрямой гемагглютинации как метод контроля качества препаратов ИГЧВВ имеет значительные недостатки: высокие концентрации гемагглютининов могут нейтрализовать антиглобулиновую сыворотку, неправильно проведенная процедура «отмывания» сенсibilизированных эритроцитов приводит к повреждению структуры их поверхностных антигенов [28]. Эти обстоятельства обуславливают получение заниженных результатов. В то же время использование для контроля реакции клеток Кумбса (сенсibilизированные резус-положительные эритроциты группы 0(I), а также соблюдение режима центрифугирования при подготовке сенсibilизированных эритроцитов позволяют исключить занижение результатов [6]. Тем не менее, специалисты NIBSC под руководством Susan J. Thorpe, учитывая опыт разработки модифицированного метода для оценки содержания анти-D-антител, предложили аналогич-

ный метод оценки содержания гемагглютининов в препаратах ИГЧВВ на основе реакции прямой гемагглютинации [27, 28]. Актуальная версия ЕФ регламентирует использование методов непрямой и прямой гемагглютинации, причем количественное определение рекомендовано в реакции прямой гемагглютинации [11]. Оба метода предусматривают использование эритроцитов группы крови A(II) наиболее иммуногенной подгруппы A<sub>1</sub> для выявления анти-A-гемагглютининов и группы крови B(III) для выявления анти-B-гемагглютининов, а также необходимость разведения испытуемого образца препарата ИГЧВВ до содержания белка иммуноглобулина 30 мг/мл, которое в дальнейшем не учитывается при определении титра. Для повышения чувствительности реакции прямой гемагглютинации также необходима предварительная обработка эритроцитов папаином, а реакционная среда должна содержать бычий сывороточный альбумин. На практике модифицированный метод прямой гемагглютинации также выявил существенный недостаток: момент времени, оптимальный для оценки агглютинации и определения титров гемагглютининов, варьирует в различных лабораториях. С целью устранения вариабельности результатов в методике ЕФ предусмотрено применение стандартных образцов. Положительный и отрицательный стандартные образцы представляют собой раствор иммуноглобулина человека с содержанием гемагглютининов в диапазоне от 1:16 до 1:32 и менее 1:2 соответственно [29]. В случае если препарат ИГЧВВ содержит гемагглютинины более, чем в положительном стандартном образце, проводят еще одно определение с использованием стандартного образца лимита содержания гемагглютининов. Препарат считают не соответствующим требованиям, если в нем содержатся гемагглютинины в титре больше, чем в стандартном образце лимита содержания гемагглютининов. Стандартный образец лимита содержания гемагглютининов применим исключительно в реакции прямой гемагглютинации, так как представляет собой раствор иммуноглобулина человека с добавлением мышинных моноклональных антител для достижения целевого значения 1:64. Мышиный компонент стандартного образца не может быть выявлен в реакции непрямой гемагглютинации.

Европейская Фармакопея предусматривает проведение гемагглютинации макрометодом, т.е. «на плоскости». Субъективность визуальной оценки результатов значительно снижает точность получаемых результатов. Более объективным вариантом метода гемагглютинации является гелевая технология, которая уже широко применяется в трансфузиологии. Для оценки

специфической безопасности препаратов ИГЧВВ по содержанию гемагглютининов ряд исследователей считает применение гелевых карт наиболее оптимальным [6, 25].

Допустимость использования двух методов (прямой и непрямой гемагглютинации) изучения содержания гемагглютининов в препаратах ИГЧВВ не позволяет в полной мере достоверно оценить уровень безопасности применения конкретного препарата, в том числе в сравнении с аналогами. Следует отметить, что усовершенствование метода контроля препаратов ИГЧВВ не привело к снижению количества гемолитических осложнений иммуноглобулинотерапии, связанных с содержанием гемагглютининов [20]. В ряде случаев осложнения были связаны с применением препаратов ИГЧВВ, соответствующих нормативным требованиям по содержанию гемагглютининов, но с более высоким содержанием белка (100 мг/мл) [14, 18]. Инфузии таких препаратов на практике приводит к введению в организм пациента большего количества гемагглютининов, нежели это происходит при применении растворов иммуноглобулинов с содержанием белка 50 мг/мл. Одним из возможных путей решения этой проблемы может быть снижение допустимого предела содержания гемагглютининов в препаратах ИГЧВВ, а также оптимизация методики их определения с учетом исходного содержания белка иммуноглобулина в препарате.

В РФ порядок определения анти-А- и анти-В-гемагглютининов в препаратах ИГЧВВ регламентирует общая фармакопейная статья (ОФС) в составе ГФ XIII [5]. С учетом современных тенденций оптимизации метода гемагглютинации ОФС.1.8.2.0005.15 предусматривает проведение испытаний «на плоскости» или в геле, нормы содержания аналогичны международным требованиям. Для наиболее полного соответствия мировым стандартам необходима стандартизация методики. Однако в разработке стандартного образца для метода непрямой гемагглютинации использование подхода с использованием моноклональных антител, аналогичного NIBSC, не-

приемлемо. Необходимы иные пути создания стандартных образцов с повышенным содержанием гемагглютининов. Следует отметить, что ОФС.1.8.2.0005.15 содержит только метод непрямой гемагглютинации, чем отличается от монографии ЕФ [11]. Несмотря на возможность использования метода прямой гемагглютинации, среди зарегистрированных в Российской Федерации препаратов ИГЧВВ зарубежного производства только в одном производителе оценивается содержание гемагглютининов этим методом, остальные используют метод непрямой гемагглютинации.

## Заключение

Таким образом, методы гемагглютинации являются наиболее информативными и экономически обоснованными в оценке специфической безопасности препаратов ИГЧВВ. Они позволяют оценить содержание анти-А- и анти-В-гемагглютининов, анти-Д-антител и исключить применение препаратов, которые могут вызвать гемолитические осложнения. В настоящее время наиболее адекватными считаются методики, предложенные Европейским Директоратом по качеству лекарственных средств в виде соответствующих монографий в составе Европейской Фармакопеи. Однако и они не лишены недостатков, связанных с субъективностью оценки результатов. Это обстоятельство может существенно повлиять на правильность выбора препарата ИГЧВВ при назначении пациенту в зависимости от диагноза, объема инфузий, наличия сопутствующих заболеваний. Дальнейшего изучения требует оценка специфической безопасности препаратов ИГЧВВ с содержанием белка 100 мг/мл. Разработка в Российской Федерации национальных стандартов качества, гармонизированных с международными требованиями по содержанию гемагглютининов и анти-Д антител, обуславливает конкурентоспособность отечественных препаратов ИГЧВВ на фармацевтическом рынке.

## Список литературы / References

1. Жибурт Е.Б. Трансфузиология: учебник. СПб.: Питер, 2002. 736 с. [Zhiburt E.B. Transfusion Medicine: a textbook]. St. Petersburg: Peter, 2002. 736 p.
2. Жибурт Е.Б., Караваяев А.В., Мадзаев С.Р., Губанова М.Н. Особенности национального определения антител к эритроцитам // Вестник Росздравнадзора, 2012. № 4. С. 61-63. [Zhiburt E.B., Karavaev A.V., Mazaev S.R., Gubanov M.N. Features of national definition of antibodies to red blood cells. *Vestnik Roszdravnadzora = Journal of Healthcare*, 2012, no. 4, pp. 61-63. (In Russ.)]
3. Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения: ФС.3.3.2.0008.15 // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание [Электронный ресурс]. [Normal human immunoglobulin for intravenous injection: PA.3.3.2.0008.15. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition. (In Russ.)] URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_3/HTML/#1244](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_3/HTML/#1244)

4. Испытание на анти-D антитела в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека: ОФС.1.8.2.0004.15 // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. [Электронный ресурс]. [Test for anti-D antibodies in medicinal preparations of human immunoglobulin: GPA.1.8.2.0004.15. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition. (In Russ.)] URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_2/HTML/#924](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/#924)
5. Определение анти-A и анти-B гемагглютининов в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека: ОФС.1.8.2.0005.15 // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. [Электронный ресурс]. [Determination of anti-A and anti-haemagglutinin in medicinal preparations of human immunoglobulin: GPA.1.8.2.0005.15. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition. (In Russ.)] URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_2/HTML/#928](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/#928)
6. Bellac C.L., Polatti D., Hottiger T., Girard P., Sanger M., Gilgen M. Anti-A and anti-B haemagglutinin levels in intravenous immunoglobulins: Are they on the rise? A comparison of four different analysis methods and six products. *Biologicals*, 2014, Vol. 42, pp. 57-64.
7. Berard R., Wittemore B., Scuccimarri R. Hemolytic anemia following intravenous immunoglobulin therapy in patients treated for Kawasaki disease: a report of 4 cases. *Pediatric Rheumatology*, 2012, Vol. 10, no. 1, p. 10.
8. Branch D.R. Anti-A and anti-B: what are they and where do they come from? *Transfusion*, 2015, Vol. 55, pp. S75-S79.
9. Darling L., Puget S. Haemolysis And IVIG: Why This Side Effect Increases And How To Prevents it in Dysimmune Neuropathies? *Meeting Abstracts*, p.131. URL:<http://static1.squarespace.com/static/53e0d272e4b0ea4fa48a8d40/t/5583e600e4b0b30480059c63/1434707456553/2015+PNS+Program+11June2015.pdf>
10. Daw Z., Padmore R., Neurath D., Cober N., Tokessy M., Desjardins D., Olberg B., Tinmouth A., Giulivi A. Hemolytic transfusion reactions after administration of intravenous immune (gamma) globulin: a case series analysis. *Transfusion*, 2008, Vol. 48, pp. 1598-1601.
11. European Pharmacopoeia [Электронный ресурс]: EDQM. 8<sup>th</sup> Ed. Доступ по подписке. URL: <http://online6.edqm.eu/ep801/#>
12. Hekker A.C., Klomp-Magnee W., Krijnen H.W., van Loghem J.J.Jr. A Papain Slide Test for Rh Mass Typing. *Vox Sang*, 1957, Vol. 2, pp. 128-133.
13. Jolles S., Sewell W.A.C., Misbah S.A. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clinical and Experimental Immunology*, 2005, Vol. 142, pp. 1-11.
14. Jordan S., Hsi R., Abumuhor I., Klapper E., Vo A. Assessment of Anti-A and Anti-B Antibody Titers in Different IVIG Preparations: Correlation with Risk for Hemolysis [abstract]. *Am J. Transplant.*, 2013, Vol. 13, Suppl. 5.
15. Kahwaji J., Barker E., Pepkowitz S., Klapper E., Villicana R., Peng, Chang R., Jordan S.C., Vo A.A. Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patient. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, Vol.4, no. 12, pp.1993-1997.
16. Kimber M.C. PPTA Publishes Qualitative Analyses of IVIG-Associated Hemolysis Case Series. *Fall 2015. The Source*, pp. 27-28.
17. Moscow J.A., Casper A.J., Kodis C., Fricke W.A. Positive direct antiglobulin test results after intravenous immune globulin administration. *Transfusion*, 1987, Vol. 27, pp. 248-249.
18. Nguyen T.P., Biliciler S., Wahed A., Sheikh K. Occurrence of hemolytic anemia in patients with GBS treated with high-dose IVIg. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 2014, Vol. 1, p. 50.
19. NIBSC. Red cell immunohaematology. URL: [http://www.nibsc.org/science\\_and\\_research/biotherapeutics/red\\_cell\\_immunohaematology.aspx](http://www.nibsc.org/science_and_research/biotherapeutics/red_cell_immunohaematology.aspx)
20. NIBSC. Therapeutic immunoglobulins. URL: [http://www.nibsc.org/science\\_and\\_research/biotherapeutics/large\\_volume\\_parenteral\\_medicines/therapeutic\\_immunoglobulins.aspx](http://www.nibsc.org/science_and_research/biotherapeutics/large_volume_parenteral_medicines/therapeutic_immunoglobulins.aspx)
21. Niosi Ph., Lundberg J., McCullough, Park B.H., Biggar D.W. Blood-Group Antibodies in Human Immune Serum Globulin [letter]. *The New England Journal of Medicine*, 1971, pp. 1435-1436.
22. Oberman H.A., Beck M.L. Red blood cell sensitization due to unexpected Rh antibodies in immune serum globulin. *Transfusion*, 1971, Vol. 11, pp. 382-384.
23. Padmore R. Possible mechanisms for intravenous immunoglobulin-associated hemolysis: clues obtained from review of clinical case reports. *Transfusion*, 2015, Vol. 55, pp. S59-S64.
24. Pisani G., Wirz M., Gentili G. Anti-D testing in intravenous immunoglobulins: shouldn't it be considered? [Letter]. *Vox Sang*, 1996, Vol. 71, p. 132.
25. Siani B., Willmann K., Wymann S., Marques A.A., Widmer E. Isoagglutinin reduction in human immunoglobulin products by donor screening. *Biol. Ther.*, 2014, Vol. 4, no. 1-2, pp. 15-26.
26. Steiner E.A., Butch S.H., Carey J.L., Oberman H.A. Passive anti-D from intravenous immune serum globulin [Letter]. *Transfusion*, 1983, Vol. 23, p. 363.
27. Thorpe S.J. Specifications for anti-A and anti-B in intravenous immunoglobulin: history and rationale. *Transfusion*, 2015, Vol. 55, pp. S80-S85.

28. Thorpe S. J., Fox B.J., Dolman C.D., Thorpe R. Anti-A and anti-B activity in batches of different intravenous immunoglobulin products determined using a direct haemagglutination method. *Biologicals*, 2005, Vol. 33, pp. 111-116.
29. Thorpe S.J., Fox B., Sharp G., Heath A.B., Behr-Gross M.-E., Terao E., Virata-Theimer M.L., Yu M.W. International collaborative study to evaluate candidate reference reagents to standardize haemagglutination testing for anti-A and anti-B in normal intravenous immunoglobulin products. *Vox Sang*, 2009, Vol. 97, pp. 160-168.
30. Turner C.E., Thorpe S., Brasher M. Anti-Rh D Activity of Commercial Intravenous Immunoglobulin Preparations. *Vox Sang*, 1999, Vol. 76, pp. 55-58.
31. Wilson J.R., Bhoopalam N., Fisher M. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin. *Muscle and Nerve*, 1997, Vol. 20, pp. 1142-1145.

---

**Авторы:**

**Корнилова О.Г.** — к.м.н., эксперт лаборатории иммуноглобулинов и препаратов крови ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Парамонова Е.В.** — эксперт лаборатории иммуноглобулинов и препаратов крови ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Нечаев А.В.** — эксперт лаборатории иммуноглобулинов и препаратов крови ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Кудашева Э.Ю.** — к.м.н., начальник лаборатории иммуноглобулинов и препаратов крови ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Борисевич И.В.** — д.м.н., профессор, директор Центра планирования и координации научно-исследовательских работ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Кишкурно Н.И.** — старший специалист по интеллектуальной собственности отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности Центра планирования и координации научно-исследовательских работ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

---

**Authors:**

**Kornilova O.G.**, PhD (Medicine), Expert, Laboratory of Immunoglobulin and Blood Preparations, Research Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

**Paramonova E.V.**, Expert, Laboratory of Immunoglobulin and Blood Preparations, Research Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

**Nechaev A.V.**, Expert, Laboratory of Immunoglobulin and Blood Preparations, Research Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

**Kudasheva E.Yu.**, PhD (Medicine), Head, Laboratory of Immunoglobulin and Blood Preparations, Research Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

**Borisevich I.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Center for Research Planning and Coordination, Research Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

**Kishkurno N.I.** — Senior Specialist of Intellectual Property Division for Publishing Activity and Protection of Intellectual Property, Center for Research Planning and Coordination, Research Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 26.01.2017  
Отправлена на доработку 09.02.2017  
Принята к печати 02.03.2017

---

Received 26.01.2017  
Revision received 09.02.2017  
Accepted 02.03.2017