

Место внутривенного иммуноглобулина при ревматических заболеваниях

Середавкина Н.В., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Терапия внутривенным человеческим иммуноглобулином (ВВИГ) была и продолжает оставаться необходимой при ряде заболеваний. В то же время доказательная база применения ВВИГ в ревматологии крайне мала. Клинический опыт показывает, что ВВИГ эффективен при тромбоцитопенической пурпуре, синдроме Гийена–Барре и хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, развившихся на фоне ревматических заболеваний, таких как системная красная волчанка, воспалительные миопатии и ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулиты. В обзоре рассмотрены показания к назначению ВВИГ, режим дозирования, преимущества и нежелательные реакции, приведен анализ отечественной и зарубежной литературы по данному вопросу.

Ключевые слова: внутривенный иммуноглобулин; ревматические заболевания.

Контакты: Наталия Валерьевна Середавкина; n_seredavkina@mail.ru

Для ссылки: Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Насонов ЕЛ. Место внутривенного иммуноглобулина при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2015;9(4):59-67.

The place of intravenous immunoglobulin in rheumatic diseases

Seredavkina N.V., Reshetnyak T.M., Nasonov E.L.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Therapy with intravenous human immunoglobulin (IVIg) was and continues to remain essential for a number of diseases. At the same time the evidence base for IVIg use is extremely small in rheumatology. Clinical experience shows that IVIg is effective in treating thrombocytopenic purpura, Guillain–Barre syndrome, and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, which develop in the presence of rheumatic diseases, such as systemic lupus erythematosus, inflammatory myopathies, and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. The review considers indications for the use of IVIg, its dosage regimen, benefits, and adverse reactions and analyzes the Russian and foreign literature on this issue.

Keywords: intravenous immunoglobulin; rheumatic diseases.

Contact: Natalia Valeryevna Seredavkina; n_seredavkina@mail.ru

For reference: Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Nasonov EL. The place of intravenous immunoglobulin in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):59-67.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-59-67>

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) является продуктом переработки плазмы крови, взятой от большого числа доноров, и содержит антитела к чужеродным антигенам, к собственным антигенам (естественные аутоантитела) и к другим антителам (идиотипические антитела) [1, 2]. В последние годы круг показаний для применения ВВИГ при аутоиммунных заболеваниях постоянно растет.

Предполагаемые механизмы действия ВВИГ включают взаимодействие с антиидиотипической сетью, системами комплемента и цитокинов, подавление провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 1 α , ИЛ6, снижение экспрессии молекул адгезии [3] и потребления компонентов комплемента (С3а, С3b, С4b и С5а) [4], увеличение в крови уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ10), цитоллиз клеток-мишеней посредством комплемент- и антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и индукции апоптоза клеток-мишеней через рецепторы Fc-фрагмента, а также сиализацию Fc-фрагмента IgG;

нейтрализацию патогенных аутоантител и модуляцию молекул активации и костимуляции, влияющих на дифференцировку Т- и В-клеток и дендритных клеток [2, 5, 6]. ВВИГ подавляет экспансию аутореактивных В-лимфоцитов через Fc γ RIIb-сигнальный путь, идиотип-опосредованное ингибирование рецепторов В-клеток и нейтрализацию цитокинов, например, таких как фактор активации В-клеток (BAFF и APRIL) [6].

В зависимости от вида молекулы, с которой взаимодействует ВВИГ, последний может оказывать как противовоспалительный, так и провоспалительный эффект. Противовоспалительная активность проявляется при назначении высоких доз ВВИГ, тогда как провоспалительная активность, включая активацию компонентов комплемента или присоединение IgG через рецептор (R) Fc-фрагмента, в частности, к клеткам-эффекторам врожденного иммунитета, наблюдается при низких дозах. В зависимости от участия в реакциях Fab-фрагмента или Fc-фрагмента иммуноглобулина запускаются разные механизмы действия (см. рисунок).

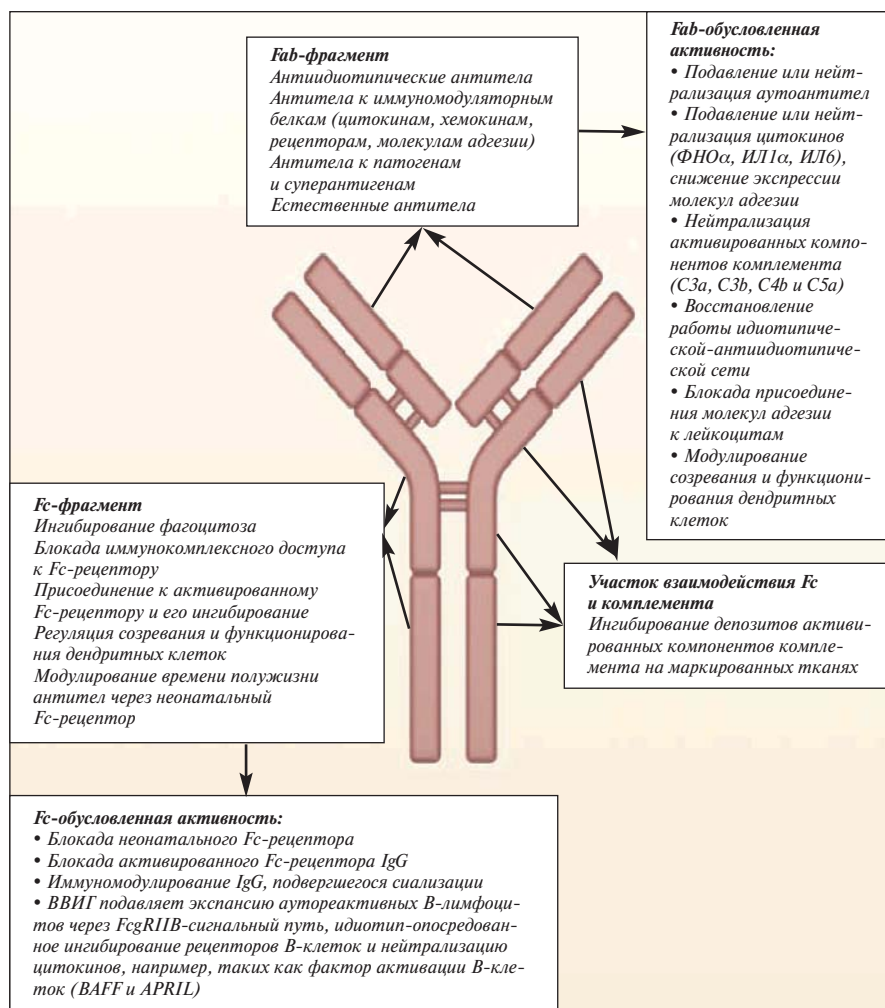
Способность ВВИГ нейтрализовать активированные компоненты комплемента (в том числе С3а) обеспечивает теоретические предпосылки применения ВВИГ при всех заболеваниях, в патогенезе которых система комплемента играет ведущую роль.

Учитывая широкий спектр таких болезней и дорогостоящее производство ВВИГ, современные показания должны ограничиваться жизнеугрожающими состояниями. Под эгидой Департамента здравоохранения Великобритании в Англии и Уэльсе была создана Национальная программа управления спросом (НПУС), которая рекомендует разделить показания к ВВИГ по 4 цветам в зависимости от приоритета заболевания, эффективности ВВИГ и уровня доказательности [7] (табл. 1).

Режим дозирования, преимущества, безопасность, нежелательные реакции внутривенного иммуноглобулина. Дозы ВВИГ, используемые для лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, в 4–5 раз превышают таковые при иммунодефицитах. Наиболее часто назначаемая доза — 2 г на 1 кг массы тела — вводится в течение 2–5 дней 1 раз в месяц длительно (до достижения эффекта) и приводит к повышению уровня IgG в крови до 2500–3500 мг/дл [1].

Существуют свидетельства эффективности и низких доз ВВИГ. G. Zandman-Goddard и соавт. [8], ретроспективно проанализировав 62 больных СКВ, которые получали ВВИГ в дозе приблизительно 0,5 г/кг, отметили в целом снижение индекса SLEDAI, однако динамики в отношении тромбоцитопении, алопеции и васкулита не наблюдалось.

Противопоказаниями к назначению ВВИГ являются дефицит IgA, тромбофилия (относительное противопоказание — ВВИГ применяется с осторожностью), хроническая почечная недостаточность в поздней стадии, тяжелая сердечная недостаточность. В остальных случаях введение ВВИГ переносится хорошо и очень редко сопровождается развитием нежелательных реакций (НР; это касается препарата ВВИГ, который не содержит сахарозы!) [9]. Легкие и преходящие НР при применении высоких доз ВВИГ выявляются у 36% пациентов. К непосредственным НР относятся головная боль, гиперемия лица, дисфория, тяжесть в груди, лихорадка, озноб, миалгии, слабость, диспноэ, боль в спине, тошнота, рвота, диарея, изменения артериального давления, тахикардия и анафилактические реакции, особенно у пациентов с дефицитом IgA. Непосредственные НР появляются во время инфузии или в течение 30 мин после нее. Отсроченные НР развиваются позднее и включают острую почечную недостаточность (ОПН), тромбоэмболию легких и другие тромботические осложнения, асептический



Структура молекулы IgG [1]

менингит, нейтропению, гемолитическую анемию, псевдогипонатриемия, кожные реакции и единичные случаи артритов [9]. У пациента с мигренью в анамнезе можно ожидать более тяжелого приступа головной боли. В большинстве случаев легкие НР не являются показанием для отмены лечения и проходят при снижении скорости введения препарата.

Для предотвращения НР на фоне инфузии рекомендуется проводить премедикацию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антигистаминными препаратами или низкими дозами глюкокортикоидов (ГК). G. Zandman-Goddard и соавт. [10] предлагают перед назначением ВВИГ внутривенно вводить 100–200 мг гидрокортизона.

Одной из наиболее тяжелых НР ВВИГ является ОПН, которая развивается в интервале от нескольких часов до 5 сут после инфузии и проявляется транзиторной олигурией преимущественно в ответ на введение сахарозосодержащего ВВИГ, что ведет к осмотическому повреждению клубочков. В некоторых случаях при ОПН может потребоваться проведение гемодиализа, но, как правило, почечная недостаточность полностью обратима и уровень креатинина возвращается к исходному в течение последующих 2 нед. При лечении пациентов пожилого возраста и/или с сахарным диабетом, дегидратацией, наличием заболеваний почек в анамне-

О Б З О Р Ы

Таблица 1. Показания для назначения ВВИГ в ревматологии [7]

| Приоритет | Заболевания/состояния |
|---------------|---|
| Высокий | Болезнь Kawasaki Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия Синдром Гийена–Барре ИТП |
| Средний | Воспалительные миопатии Врожденная блокада сердца Аутоиммунная гемолитическая анемия |
| Низкий | СКВ без вторичных цитопений Ишемический инсульт при АФС Катастрофический АФС Системные васкулиты и АНЦА-ассоциированные заболевания Васкулит ЦНС Системный ювенильный идиопатический артрит Комплексный регионарный болевой синдром |
| Нет показаний | Ревматоидный артрит Синдром хронической усталости |

Примечание. ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, СКВ – системная красная волчанка, АФС – антифосфолипидный синдром, АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ЦНС – центральная нервная система.

Таблица 2. Показания с высоким приоритетом для назначения ВВИГ в ревматологии [7]

| Показания | Условия | Рекомендации; уровень доказательности |
|---|---|---------------------------------------|
| Болезнь Kawasaki | Во всех случаях. Однократное введение ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение 8–12 ч вместе с аспирином 80–100 мг/кг в 3–4 приема | A; Ia |
| СКВ-ассоциированная ИТП | ВВИГ применяется в дозе 1 г/кг/сут в течение 2 дней, при условии что ГК и другие препараты неэффективны или противопоказаны и уровень тромбоцитов критический (угроза кровотечения/других осложнений) | C; III |
| Синдром Гийена–Барре | Пять инфузий ВВИГ в дозе минимум 400 мг/кг/сут | C; III |
| Хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия | Инфузии ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение 5 дней ежемесячно 3 мес | C; III |

зе, артериальной гипертензией и гипервизким синдромом следует рассматривать ВВИГ как потенциально нефротоксичный препарат и применять с осторожностью [9].

Механизм тромбоза на фоне применения ВВИГ остается неясным. Предполагают, что вязкость крови зависит от суммарной дозы ВВИГ и нарастает в течение 1 мес после введения препарата [11]. Кроме того, ВВИГ может усиливать агрегацию тромбоцитов, активировать коагуляционный каскад и приводить к ангиоспазму [12]. Для снижения риска тромбозных осложнений при ревматических заболеваниях рекомендуются коррекция дозы (уменьшение дозы и скорости введения) и назначение антитромботических препаратов. Введение ВВИГ должно проводиться под постоянным наблюдением медицинского персонала.

Еще одним свойством ВВИГ является снижение резистентности к ГК. Подобные состояния описаны при различных аутоиммунных и воспалительных заболеваниях (при бронхиальной астме, ревматоидном артрите, СКВ, неспецифическом язвенном колите, реакции отторжения трансплантата и др.). В связи с этим ВВИГ может играть ключевую роль в лечении большинства таких состояний посредством улучшения рецептор-связывающей способности к ГК после 3–6 мес терапии за счет подавления продукции провоспалительных цитокинов [13].

G. Zandman-Goddard и соавт. [14] проанализировали клинические исходы и стероид-сберегающий эффект ВВИГ у 17 пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями. Все больные получали высокие дозы ВВИГ (2 г/кг в течение 5 дней в месяц курсом 6 мес с последующей терапией каждые 2–3 мес) и ГК. В большинстве случаев до введения ВВИГ проводилась премедикация дексаметазоном внутривенно в дозе 100–200 мг. Результаты показали, что стероид-сберегающий эффект выражался в снижении суточной дозы преднизолона в среднем на 11,25 мг. Еще в одном исследовании [15] назначение 20 больным СКВ высоких доз ВВИГ (2 г/кг в течение 5 дней в месяц курсами от 1 до 8 мес) в большинстве случаев позволило снизить дозу ГК в 2 раза. После курса ВВИГ отмечалось значительное снижение счета SLEDAI (с 19+4,7 до 4+ 2,9; $p < 0,0001$), что отражает клиническую эффективность лечения [15].

Показания для назначения внутривенного иммуноглобулина в ревматологии. Показания с высоким приоритетом для назначения ВВИГ в ревматологии суммированы в табл. 2.

Для части показаний применения ВВИГ были выполнены двойные слепые плацебоконтролируемые исследования его эффективности и переносимости. Однако для большинства остальных показаний сведения об эффективности ВВИГ взяты из результатов небольших контролируемых исследований, клинических испытаний или личного опыта врачей.

СКВ. Сведения об эффективности и переносимости ВВИГ при СКВ исходят из небольших клинических исследований, обзоров ряда случаев и описаний отдельных случаев [16]. Авторы демонстрируют эффективность высоких доз ВВИГ в отношении различных проявлений СКВ, таких как миокардит, тампонада сердца, терминальная стадия почечной недостаточности, хорея, полирадикуллопатия, поражение ЦНС, миелофиброз и пневмонит, панцитопения, ге-

молитическая анемия, тромбоцитопения, приобретенные (вторичные) ингибиторы VIII фактора свертывания крови, вторичная болезнь фон Виллебранда, истинная эритроцитарная аплазия, экссудативный плеврит и перикардит, гломерулонефрит, вторичные васкулиты [1, 10, 16]. ВВИГ способствует снижению активности СКВ, что проявляется в уменьшении счета SLEDAI [17, 18].

Волчаночный нефрит — наиболее неблагоприятное и частое проявление СКВ. Применение ГК и цитостатиков у больных СКВ сопряжено с риском развития инфекции, что является одной из причин заболеваемости и смертности среди таких пациентов. В данной ситуации ВВИГ рассматривается как один из предпочтительных методов одновременного снижения активности аутоиммунного заболевания и лечения инфекции [16]. Y. Levy и соавт. [19] описали 7 пациентов с мембранозным или мембранозно-пролиферативным волчаночным гломерулонефритом, получивших от 1 до 6 курсов ВВИГ. Во всех случаях наблюдалось уменьшение протеинурии, улучшение длилось до 6 мес. Однако, по данным пилотного испытания C. Francioni и соавт. [20], улучшение было временным и наблюдалось только при низкой или средней активности СКВ. Единственное небольшое пилотное рандомизированное исследование эффективности ВВИГ по сравнению с традиционным лечением (циклофосфамидом — ЦФ) включало 14 пациентов с мембранозно-пролиферативным нефритом, получавших в прошлом ГК и ЦФ, им назначали или ЦФ в течение 6 мес, или ВВИГ ежемесячно. Уровень протеинурии и клиренс креатинина в двух группах достоверно не различался [16].

В последние десятилетия из-за нехватки донорских ресурсов с целью уменьшения объема используемой крови были предприняты попытки изготовить болезнь-специфический ВВИГ в частности для СКВ [8]. Патогенные аДНК-специфичные В-лимфоциты при СКВ могут стать мишенями для целенаправленного терапевтического вмешательства. И одним из интенсивно изучаемых механизмов действия ВВИГ является регуляция антиидиотипических антител, взаимодействующих с В-клетками и подавляющих патогенные идиотипы [16, 21]. Эти антиидиотипические антитела могут ингибировать присоединение патогенных антител к соответствующим антигенам *in vitro* и снижать уровень антител *in vivo* [21, 22]. Другое возможное объяснение для положительного эффекта антиидиотипических антител включает их негативный эффект на созревание В-клеток в антитело-продуцирующие плазматические клетки *in vitro* или на изменение Th2-клеточного ответа на Th1-ответ.

Y. Shoenfeld и соавт. [22] предприняли попытки целевого молекулярного воздействия на аДНК при помощи специфических анти-аДНК антиидиотипических антител, фракционированных из ВВИГ. После назначения препарата лабораторным мышам (NZBxW/F1 mice) отмечалось достоверное снижение титров аДНК, улучшение клинической картины гломерулонефрита — снижение протеинурии и уменьшение депозитов иммуноглобулинов в гломерулах пораженных почек. Кроме того, обращало на себя внимание значительное увеличение продолжительности жизни пролеченных мышей по сравнению с контрольной группой. Введение специфического фракционированного ВВИГ было в 200 раз эффективнее, чем введение нативной формы ВВИГ [22].

Еще одной точкой приложения фракционированного ВВИГ при СКВ является атеросклероз. Фосфорилхолин

(ФХ) — это эпитоп, представленный на клеточной стенке С-гликана всех пневмококковых серотипов, филярийных круглых червей и спирохет, который способен к выявлению защитного антитело-ассоциированного ответа на пневмококковую инфекцию у мышей [23]. Кардиоваскулярные нарушения при СКВ могут проявляться ускоренным атеросклерозом, частично вследствие дислипидемии и повышения уровня окисленных липопротеинов низкой плотности. J. Su и соавт. [24] продемонстрировали, что анти-ФХ-IgM могут обладать защитными свойствами. Пассивное введение анти-ФХ ингибирует развитие атеросклероза у мышей с дефицитом аполипротеина. Атеропротективная активность анти-ФХ-ВВИГ определяется посредством ингибирования тромбоцит-опосредованной активации эндотелия, что проявляется гиперэкспрессией сосудистых и межклеточных (1-го типа) молекул адгезии. Низкие титры анти-ФХ были зарегистрированы у больных СКВ. Вот почему разработка и применение анти-ФХ-специфичного ВВИГ могут играть решающую роль у пациентов с длительно текущей СКВ при повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений в молодом возрасте.

При СКВ-ассоциированной иммунной тромбоцитопении 65% больных, получавших ВВИГ, продемонстрировали повышение уровня тромбоцитов выше $50 \cdot 10^9/\text{л}$, но эффект был преходящий [25]. При гемолитической Кумбс-позитивной анемии эффект ВВИГ не столь показателен, как при тромбоцитопении, только у 40% пациентов отмечалось повышение уровня гемоглобина на 20 мг/л через 10 дней лечения [9]. ВВИГ назначается только в тяжелых и/или резистентных случаях СКВ. Лишь несколько авторов отметили положительный эффект ВВИГ у больных СКВ и ассоциированным синдромом Гийена—Барре [26], лечение должно быть начато не позднее чем через 3 мес с момента появления симптомов. При воспалительной полиневропатии и синдроме Гийена—Барре рекомендации справедливы независимо от их этиологии, специальных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) эффективности ВВИГ при соответствующих СКВ-ассоциированных симптомах не проводилось [7].

Врожденная полная блокада сердца (ВПБС) — одно из самых тяжелых проявлений неонатальной СКВ. Только у 1–2% aRo/aLa-позитивных женщин беременность осложняется ВПБС [27], однако частота рецидива при следующей беременности составляет 15–20% [28]. Независимо друг от друга D.M. Friedman и соавт. [29] и C.N. Pisoni и соавт. [30] пришли к выводу о неэффективности применения ВВИГ для снижения частоты рецидивов развития ВПБС у новорожденных от матерей с СКВ, однако в обоих исследованиях женщины получали ВВИГ в минимальной дозе — 400 мг/кг массы тела. При исследовании сывороток крови у рожениц с СКВ, у малышей которых развилась ВПБС, было отмечено высокое соотношение идиотипических/антиидиотипических антител по сравнению с женщинами, имевшими здоровых детей [31]. Авторы пришли к выводу, что неадекватный ответ на лечение был следствием имеющегося идиотипа и/или недостаточной дозы ВВИГ. Тем не менее с целью профилактики ВПБС Департамент здравоохранения Великобритании рекомендует введение ВВИГ в дозе 400 мг/кг. В. Mulhearn и I.N. Bruce [7] рекомендуют более высокую дозу — 2 г/кг массы тела.

АФС. Существуют единичные исследования эффективности ВВИГ при тромботических проявлениях АФС. Н.С. Ногн и соавт. [32] наблюдали купирование неврологической симптоматики у пациентов с ишемическим инсультом на фоне АФС после введения ВВИГ. РПКИ не проводилось. Британский Комитет по стандартам в гематологии рекомендует проводить первичную профилактику тромбозов у больных АФС при помощи антикоагулянтов, ВВИГ назначается только при неэффективности традиционных препаратов или при развитии тромбоцитопении [7, 33].

Однако исследования в этой области продолжаются. Фракционирование ВВИГ было выполнено и для АФС: были созданы специфические анти-анти- β_2 -гликопротеин-1 антиидиотипические антитела [34]. D. Cassavo и соавт. [35] показали дозозависимое ингибирование активности антител к кардиолипину (аКЛ) F(ab)2-фрагментом, выделенным из ВВИГ, предположив, что взаимодействие фракции ВВИГ и аКЛ произошло в непосредственной близости от антигенсвязывающего активного центра.

В 1988 г. L.D. Carteras и соавт. [36] впервые описали случай успешного применения ВВИГ у беременной женщины с АФС и синдромом потери плода (СПП) в ранние сроки и доложили о родоразрешении живым доношенным плодом после ежемесячной терапии ВВИГ в течение всего срока гестации. В дальнейшем было выполнено несколько РПКИ сравнительной эффективности ВВИГ и плацебо на фоне традиционных методов лечения (антикоагулянты + низкие дозы аспирина) с участием женщин с СПП в рамках АФС [16, 37], полученные результаты были противоречивы. По данным метаанализов больших групп пациентов, ВВИГ не имел преимуществ перед стандартной схемой лечения, однако его использование в качестве «терапии отчаяния» при неблагоприятном прогнозе неизменно приводило к хорошим результатам [38].

Существуют теоретическая доказательная база эффективности ВВИГ при акушерском АФС с позиции рассмотрения механизма действия иммуноглобулина при СПП, а также многочисленные описания случаев благополучных исходов беременности при СКВ и АФС на фоне терапии ВВИГ [39–41], что подтверждено результатами небольших открытых клинических испытаний [42]. Но с 2012 г., в соответствии с рекомендациями Национальной программы управления спросом, в Великобритании ВВИГ не используется у беременных с АФС [7].

Еще одним показанием для назначения ВВИГ является катастрофический АФС (КАФС) [43]. Учитывая тяжесть течения болезни, высокий уровень смертности, редкость заболевания (КАФС развивается не более чем в 1% всех случаев АФС [44]), рекомендации по лечению базируются на результатах исследования механизма действия ВВИГ и описании случаев его высокой эффективности при КАФС; клинических исследований эффективности иммуноглобулина при КАФС не проводилось. S. Vucsiarelli и соавт. [45] ретроспективно проанализировали 250 описаний случаев КАФС и выявили, что благодаря своевременно начатой комплексной терапии антикоагулянтами, ГК, свежезамороженной донорской плазмой и ВВИГ уровень смертности у больных КАФС можно снизить с 50% [46] до 20%. Подобные результаты получены и в текущем многоцентровом проекте The CAPS Registry, который проводится под эгидой Европейско-

го форума по антифосфолипидным антителам (European Forum on Antiphospholipid Antibodies) [47].

АНЦА-ассоциированные системные васкулиты. Способность ВВИГ регулировать продукцию аутоантител В-клетками через идиотипические/антиидиотипические реакции сделала его препаратом выбора в терапии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов (ААСВ) при резистентности и/или непереносимости традиционных препаратов (ритуксимаб, ГК, цитостатики), в случаях инфекции или при беременности [48, 49]. Ограничивают назначение ВВИГ его стоимость и необходимость повторных курсов [50].

Эффективность и безопасность ВВИГ при ААСВ оценивались в нескольких открытых испытаниях. V. Martinez и соавт. [49] исследовали эффективность и безопасность 6-месячного курса низких доз ВВИГ (0,5 г/кг) при обострениях гранулематоза с полиангиитом Вегенера (ГВ) и микроскопического полиангиита (МПА), развившихся во время терапии либо в течение года после отмены ГК и/или иммунодепрессантов. Показан положительный эффект в 100% случаев (20 из 20 больных), который сохранялся в среднем в течение 6–8 мес. Y. Levy и соавт. [51] зарегистрировали улучшение у 6 из 10 больных ААСВ, резистентных к стандартной терапии, на фоне высоких доз ВВИГ (2 г/кг ежемесячно, от 1 до 6 курсов). D.R. Jayne и С.М. Lockwood [52] использовали ВВИГ в качестве монотерапии у 6 больных с впервые диагностированным ААСВ. Через 1 год лечения у 4 из 6 пациентов наблюдалась полная ремиссия, у 2 из них при сроке от 16 до 48 мес наблюдения развилось обострение. С. Richter и соавт. [53] отметили улучшение кожной и оториноларингологической симптоматики у 40% больных. Состояние почек (гломерулонефрит), органов зрения (склерит, конъюнктивит) и сердца (перикардит) оставалось без динамики.

Большинство опубликованных работ проводилось с участием больных ГВ и МПА. Эффективность ВВИГ при синдроме Черджа–Строс (СЧС) оценивалась отдельно. В 2004 г. N. Tsurikisawa и соавт. [54] продемонстрировали достоверное улучшение неврологической симптоматики и патологии сердца у 15 пациентов с СЧС, резистентных к терапии ГК с циклофосфаном или без него. В исследовании долгосрочной эффективности ВВИГ одновременно с сеансами плазмафереза или самостоятельно на фоне приема ГК и циклофосфана при СЧС было показано, что в группе ВВИГ улучшение сохранялось в течение длительного срока (в среднем до 3 лет), что было достоверно дольше, чем в контрольной группе [55]. Из-за отсутствия рандомизации и небольшой выборки интерпретация результатов остается сомнительной.

Имеются отдельные описания случаев успешного применения ВВИГ при геморрагическом васкулите и узловой эритеме. Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдался главным образом при тяжелых гастроинтестинальных проявлениях пурпуры Шенлейна–Геноха, но существовало сообщение о парадоксальном персистирующем поражении почек на фоне ВВИГ при геморрагическом васкулите [16].

Системная склеродермия. Существует множество экспериментальных данных, свидетельствующих, что ВВИГ способен изменить фенотип фибробластов при системной склеродермии (ССД). Например, применение ВВИГ в дозе 2 г/кг у мышей с плотной кожей (животная модель ССД) снижало количество депозитов коллагена и уменьшало экспрессию

гена коллагена 1-го типа [56]. ВВИГ повышает уровень матриксной металлопротеиназы 1 и снижает содержание проколлагена 1-го типа, трансформирующего фактора роста β и гладкомышечного актина α в фибробластах больных ССД [57]. ВВИГ блокирует активность Fas (который относится к суперсемейству рецепторов ФНО α и отвечает за передачу сигнала апоптоза) посредством анти-Fas-антител, что также способствует редуцированию фиброза [58].

Однако о реальном применении ВВИГ при ССД свидетельствуют только единичные описания случаев или результаты небольших испытаний. ВВИГ применяется при тяжелом резистентном течении ССД в случае неэффективности и/или непереносимости традиционных цитостатиков, алфацепта, ритуксимаба, иматиниба [59]. Так, в исследовании F. Nacci и соавт. [60] были включены 7 пациентов с ССД с тяжелым рефрактерным суставным синдромом. На фоне ВВИГ в дозе 2 г/кг были отмечены достоверное уменьшение боли в суставах, восстановление функции суставов кистей, уменьшение числа баллов кожного счета. В 6 из 7 случаев удалось достигнуть медикаментозной ремиссии, что свидетельствует о высокой эффективности ВВИГ при ССД, резистентной к традиционным противоревматическим препаратам. H. Amital и соавт. [61] обследовали 8 пациентов с фиброзными заболеваниями легких (3 из них страдали ССД) и показали, что у всех этих больных фиброзные изменения редуцировались после введения ВВИГ. В исследовании S.L. Roelman и соавт. [62] через 1 год лечения на фоне ВВИГ в дозе 2 г/кг наблюдалось достоверное снижение кожного счета (модифицированный кожный счет Родмана) на 8,3 балла по сравнению с D-пеницилламином (2,47 балла) и перорально принимаемым бычьим коллагеном 1-го типа (3,4 балла). Единственное РПКИ эффективности ВВИГ при ССД продемонстрировало отсутствие преимуществ ВВИГ перед плацебо, однако ВВИГ вводился однократно в дозе 400 мг/кг [63].

Идиопатические воспалительные миопатии. К идиопатическим воспалительным миопатиям относятся полимиозит, дерматомиозит, ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) и миозит с включениями. В 1993 г. M.C. Dalakas и соавт. [64] выполнили небольшое пилотное исследование ВВИГ у больных резистентным дермато-/полимиозитом. Результаты показали, что у 9 из 12 пациентов, получавших ВВИГ, отмечалось улучшение, по сравнению с 3 из 11 больных из группы плацебо. В исследовании P. Cherin и соавт. [65] у 25 из 35 больных резистентным полимиозитом наблюдались увеличение мышечной силы, нормализация уровня ферментов и купирование кожных симптомов, у всех пациентов удалось снизить дозу ГК более чем на 50%. Одно из последних РПКИ эффективности и безопасности ВВИГ при рефрактерных дермато- и полимиозите продемонстрировало отсутствие преимуществ назначения ВВИГ по сравнению с контролем, однако решение об отмене ВВИГ в связи с неэффективностью было принято лишь через 8 нед после его начала, что, вероятно, является слишком коротким периодом для наступления эффекта ВВИГ [66].

M.J. Tsai и соавт. [67] применяли ВВИГ в составе комплексной терапии у 7 детей с ЮДМ. При назначении ВВИГ 1 раз в месяц у 6 из 7 детей наблюдалось клиническое выздоровление, однако впоследствии у 4 из них развивалось обострение заболевания. По данным ретроспективного исследования S.M. Al-Maouf и соавт. [68], введение ВВИГ способствовало значительному снижению дозы ГК у 12 из 18

детей с ЮДМ, у которых имелась зависимость или резистентность к ГК. За 3 мес доза ГК была снижена более чем на 50% без клинических и биохимических признаков обострения заболевания.

Современные рекомендации назначения ВВИГ при дермато- и полимиозите исходят от Европейского дерматологического форума и Европейской федерации неврологических обществ: в качестве препарата первой линии ВВИГ назначается при жизнеугрожающем течении дермато-/полимиозита и в качестве препарата второй линии при резистентном течении болезни и/или как стероид-сберегающий агент. При миозите с включениями вопрос о назначении ВВИГ остается открытым [7].

Болезнь Kawasaki. Впервые заболевание описано в 1967 г. японским педиатром Т. Kawasaki как «острый лихорадочный кожно-слизистый синдром», развивающийся у маленьких детей, который в отсутствие лечения приводил к 100% летальности. За прошедшее время стало известно, что назначение ВВИГ детям с болезнью Kawasaki купировало кожно-слизистый синдром и предупреждало развитие аневризм коронарных артерий (АКА) [69].

Эффективность назначения ВВИГ при болезни Kawasaki подтверждена большим числом наблюдений [16]. По результатам исследований, на фоне терапии ВВИГ количество новых АКА по сравнению с группами плацебо значительно сократилось. Сравнительный метаанализ различных режимов назначения ВВИГ показал неоспоримые преимущества однократного введения ВВИГ в больших дозах перед остальными способами дозирования препарата: на фоне однократного введения ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение 30 дней отмечалось достоверное снижение количества АКА. Эффективность высоких доз ВВИГ также была доказана в отношении лихорадочного синдрома [70].

ВВИГ у детей с болезнью Kawasaki эффективен в высоких дозах (2 г/кг) не позднее чем через 2 сут после начала заболевания; для достижения максимального эффекта курс лечения должен составлять 10 дней [70]. По данным РПКИ с участием 178 пациентов с острым течением болезни Kawasaki, назначение комбинированного лечения ВВИГ и ГК достоверно улучшило течение и исход болезни, не вызывая при этом побочных эффектов. Другое РПКИ показало отсутствие эффективности повторного введения ВВИГ или дополнительного назначения инфликсимаба у 24 ВВИГ-резистентных пациентов с острым течением болезни Kawasaki. На клеточном уровне внутривенное введение человеческого иммуноглобулина восстанавливает выявленные у пациентов с болезнью Kawasaki T- и B-клеточные нарушения, особенно в отношении CD 5+ В-лимфоцитов [16].

Системный вариант ювенильного идиопатического артрита, или болезнь Стилла. В большинстве случаев информация по эффективности и переносимости ВВИГ при рефрактерной болезни Стилла исходит из результатов небольших неконтролируемых клинических испытаний и описаний случаев. Ретроспективный обзор литературы показал значительное улучшение у 27 пациентов, что проявлялось нормализацией температуры тела, снижением дозы ГК, но не отмечено влияния на артриты [17]. Напротив, E.D. Silverman и соавт. [71] выявили у 5 из 8 больных стойкое купирование суставного синдрома и/или уменьшение утренней скованности на фоне ежемесячного лечения ВВИГ. Во всех случаях доза ГК была уменьшена в среднем на 80%. Единствен-

ное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было выполнено E.D. Silverman и соавт. [72], оно включало 31 пациента с рефрактерной болезнью Стилла. Пациенты получали 1,5 г/кг ВВИГ или плацебо (0,1% альбумин). И хотя у большинства пациентов, получивших инфузии ВВИГ, наблюдалось улучшение, статистически различия были не достоверны. Однако в последнее время показания для ВВИГ при болезни Стилла полностью пересмотрены в связи с более детальным пониманием патогенеза болезни и появлением данных РПКИ об эффективности ряда биологических агентов, таких как тоцилизумаб, канакинумаб, анакинра, адалимумаб и этанерцепт [7].

Другие ревматические заболевания. По данным множества исследований, ВВИГ зарекомендовал себя неэффективным препаратом для лечения ревматоидного артрита [16, 73, 74] и синдрома хронической усталости [7].

Существует несколько описаний случаев, свидетельствующих об эффективности ВВИГ при артритах, резистентном кожном васкулите, периферической полиневропатии и нарушениях автономной нервной системы в рамках синдрома Шегрена [75, 76]. Аутоантитела к М3-мускариновым рецепторам (аМЗР) обуславливают нарушения постганглионарной холинергической нейротрансмиссии и являются причиной для дисфункции диафрагмы и желудочно-кишечного тракта у пациентов с синдромом Шегрена. A.J. Smith и соавт. [77] показали, что антиидиотипические аМЗР-анти-

тела в составе ВВИГ способствовали снижению аМЗР-обусловленного ингибирования активности гладкой мускулатуры и улучшению симптомов у 3 пациентов (с «первичным» синдромом Шегрена, глютеновой болезнью и антисинтезным синдромом).

Небольшое открытое исследование было посвящено оценке эффективности ВВИГ при поражении глаз при болезни Бехчета [78]. Четыре пациента (общее число пораженных глаз – 6), резистентных к проводимой терапии ГК и циклоспорином А, получали низкие дозы ВВИГ (0,5 г/кг) ежемесячно более 1 года. У всех пациентов (во всех глазах) наблюдалось улучшение.

Исследований ВВИГ при идиопатическом анкилозирующем спондилите (болезни Бехтерева), как и описаний случаев назначения препарата при данной нозологии, не существует.

Заключение. В течение десятилетий была доказана важная роль ВВИГ в лечении ряда тяжелых ревматических болезней. Однако гетерогенность и орфанность этих заболеваний не позволяют дать более детальную оценку эффективности ВВИГ при различных показаниях. Применение эффективных ВВИГ у больных в зависимости от имеющихся факторов риска и коморбидности отвечает современному пониманию персонализированного лечения и отражает потребность в проведении дальнейших исследований, поиске новых терапевтических подходов и применения ВВИГ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 2012;367(21):2015-25. doi: 10.1056/NEJMra1009433.
- Durandy A, Kaveri SV, Kuijpers TW, et al. Intravenous immunoglobulins – understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol.* 2009;158 Suppl 1:2-13. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04022.x.
- Gupta M, Noel GJ, Schaefer M, et al. Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment. *J Clin Immunol.* 2001;21(3):193-9. doi: 10.1023/A:1011039216251.
- Basta M. Ambivalent effect of immunoglobulins on the complement system: activation versus inhibition. *Mol Immunol.* 2008;45(16):4073-9. doi: 10.1016/j.molimm.2008.07.012.
- Shoenfeld Y, Katz U. IVIg therapy in autoimmunity and related disorders: our experience with a large cohort of patients. *Autoimmunity.* 2005;38(2):123-37. doi: 10.1080/08916930500059633.
- Le Pottier L, Sapir T, Bendaoud B, et al. Intravenous immunoglobulin and cytokines: focus on tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:426-32. doi: 10.1196/annals.1423.044.
- Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(3):383-91. doi: 10.1093/rheumatology/keu429.
- Zandman-Goddard G, Blank M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: from the bench to the bedside. *Lupus.* 2009;18(10):884-8. doi: 10.1177/0961203309106921.
- Katz U, Achiron A, Sherer Y, et al. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev.* 2007;6(4):257-9. doi: 10.1016/j.autrev.2006.08.011.
- Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;29(3):219-28. doi: 10.1385/CRAI:29:3:219.
- Jean R, Bastard E, Cretel E, et al. Intravenous immunoglobulin and antiphospholipid syndrome: comment on the article by Erkan et al. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2711; author reply 2711-3. doi: 10.1002/art.20387.
- Wolberg AS, Kon RH, Monroe DM, et al. Coagulation factor XI is a contaminant in intravenous immunoglobulin preparations. *Am J Hematol.* 2000;65(1):30-4. doi: 10.1002/1096-8652(200009)65:1<30::AID-AJH5>3.0.CO;2-J.
- Gross KL, Lu NZ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;300(1-2):7-16. doi: 10.1016/j.mce.2008.10.001.
- Zandman-Goddard G, Krauthammer A, Shoenfeld Y. The steroid-sparing effect of IVIG. *Expert Rev Clin Immunol.* 2007;3(5):773-80. doi: 10.1586/1744666X.3.5.773.
- Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin-clinical and serological response. *Lupus.* 1999;8(9):705-12. doi: 10.1191/096120399678841007.
- Vaitla PM, McDermott EM. The role of high-dose intravenous immunoglobulin in rheumatology. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(6):1040-8. doi: 10.1093/rheumatology/keq021.
- Sherer Y, Kuechler S, Jose Scali J, et al. Low dose intravenous immunoglobulin in systemic lupus erythematosus: analysis of 62 cases. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(1):55-7.
- Zandman-Goddard G, Krauthammer A, Levy Y, et al. Long-term therapy with intravenous immunoglobulin is beneficial in patients with autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42(2):247-55. doi: 10.1007/s12016-011-8278-7.
- Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29(5):321-7. doi: 10.1016/S0049-0172(00)80018-9.
- Francioni C, Galeazzi M, Fioravanti A, et al. Long-term IVIG treatment in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12(2):163-8.
- Caccavo D, Vaccaro F, Ferri GM, et al. Antiidiotypes against antiphospholipid antibodies are present in normal polyspecific immunoglobulins for therapeutic use. *J Autoimmun.* 1994;7(4):537-48. doi: 10.1006/jaut.1994.1039.

22. Shoenfeld Y, Rauova L, Gilburd B, et al. Efficacy of IVIG affinity-purified anti-double-stranded DNA anti-idiotypic antibodies in the treatment of an experimental murine model of systemic lupus erythematosus. *Int Immunol.* 2002;14(11):1303-11. doi: 10.1093/intimm/14.11.1303.
23. Krause I, Blank M, Sherer Y, et al. Induction of oral tolerance in experimental antiphospholipid syndrome by feeding with polyclonal immunoglobulins. *Eur J Immunol.* 2002;32(12):3414-24. doi: 10.1002/1521-4141(200212)32:12<3414::AID-IMMU3414>3.0.CO;2-F.
24. Su J, Hua X, Concha H, et al. Natural antibodies against phosphorylcholine as potential protective factors in SLE. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(8):1144-50. doi: 10.1093/rheumatology/ken120.
25. Arnal C, Piette JC, Leone J, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol.* 2002;29(1):75-83.
26. Santiago-Casas Y, Peredo RA, Vila LM. Efficacy of low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus presenting with Guillain-Barre syndrome-like acute axonal neuropathies: report of two cases. *Lupus.* 2013;22(3):324-7. doi: 10.1177/0961203313476358.
27. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, et al. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr.* 2003;142(6):678-83. doi: 10.1067/mpd.2003.233.
28. Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):3091-7. doi: 10.1002/art.24768.
29. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):1138-46. doi: 10.1002/art.27308.
30. Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):1147-52. doi: 10.1002/art.27350.
31. Routsias JG, Kyriakidis NC, Friedman DM, et al. Association of the idiotype: antiidiotype antibody ratio with the efficacy of intravenous immunoglobulin treatment for the prevention of recurrent autoimmune-associated congenital heart block. *Arthritis Rheum.* 2011;63(9):2783-9. doi: 10.1002/art.30464.
32. Horn HC, Grau K, Junker P. IVIG treatment for progressive stroke in the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus.* 2004;13(6):478-80. doi: 10.1191/0961203303lu1035cr.
33. Штивельбанд ИБ, Кондратьева ЛВ, Решетняк ТМ. Применение внутривенно-го иммуноглобулина при тромбоцитопении у больных с антифосфолипидным синдромом. Научно-практическая ревматология. 2004;42(3):93-8 [Shtivel'band IB, Kondrat'eva LV, Reshetnyak TM. The use of intravenous immunoglobulin for thrombocytopenia in patients with antiphospholipid syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2004;42(3):93-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-3-93-98.
34. Blank M, Anafi L, Zandman-Goddard G, et al. The efficacy of specific IVIG anti-idiotypic antibodies in antiphospholipid syndrome (APS): trophoblast invasiveness and APS animal model. *Int Immunol.* 2007;19(7):857-65. doi: 10.1093/intimm/dxm052.
35. Caccavo D, Vaccaro F, Ferri GM, et al. Antiidiotypes against antiphospholipid antibodies are present in normal polyspecific immunoglobulins for therapeutic use. *J Autoimmun.* 1994;7(4):537-48. doi: 10.1006/jaut.1994.1039.
36. Carreras LD, Perez GN, Vega HR, et al. Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss: successful treatment with gammaglobulin. *Lancet.* 1988;2(8607):393-4. doi: 10.1016/S0140-6736(88)92859-0.
37. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):122-7. doi: 10.1016/S0002-9378(00)70500-X.
38. Perricone R, De Carolis C, Kröegler B, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pregnant patients affected with systemic lupus erythematosus and recurrent spontaneous abortion. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(5):646-51. doi: 10.1093/rheumatology/ken046.
39. Решетняк ТМ. Новые возможности в лечении антифосфолипидного синдрома. Тромбоз, гемостаз и реология. 2012;2(50):33-43 [Reshetnyak TM. New possibilities in the treatment of antiphospholipid syndrome. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2012;2(50):33-43 (In Russ.)].
40. Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 440 с. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antiphospholipid syndrome]. Moscow: Litterra; 2004. 440 p.].
41. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(6):672-8. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02443.x.
42. Sciascia S, Giachino O, Roccatello D. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(3):409-13.
43. Макацария АД, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ. Катастрофический антифосфолипидный синдром и тромботический «шторм». Сибирский медицинский журнал. 2010;25(4 выпуск 2);118-23 [Makatsariya AD, Bitsadze VO, Khizroeva DKh. Catastrophic antiphospholipid syndrome and thrombotic «storm». *Sibirskii meditsinskii zhurnal = Siberian Medical Journal.* 2010;25(4 issue 2);118-23 (In Russ.)].
44. Cervera R. Lessons from the «Euro-Phospholipid» project. *Autoimmun Rev.* 2008;7(3):174-8. doi: 10.1016/j.autrev.2007.11.011.
45. Bucciarelli S, Cervera R, Espinosa G, et al. Mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: causes of death and prognostic factors. *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):72-5. doi: 10.1016/j.autrev.2006.06.007.
46. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(6):355-77. doi: 10.1097/00005792-200111000-00002.
47. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum On Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): descriptive analysis of a series of 280 patients from the «CAPS Registry». *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):240-5. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.008.
48. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(10):1615-6. doi: 10.1093/rheumatology/kem146a.
49. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):308-17. doi: 10.1002/art.23147.
50. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, et al. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD007057. doi: 10.1002/14651858.CD007057.pub3.
51. Levy Y, Sherer Y, George J, et al. Serological and clinical response to treatment of systemic vasculitis and associated autoimmune disease with intravenous immunoglobulin. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;119(3):231-8. doi: 10.1159/000024199.
52. Jayne DR, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin as sole therapy for systemic vasculitis. *Br J Rheumatol.* 1996;35(11):1150-3. doi: 10.1093/rheumatology/35.11.1150.
53. Richter C, Schnabel A, Csernok E, et al.

- Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 1995;101(1):2-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb02268.x.
54. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(1):80-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61714-0.
55. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, et al. Longterm effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1649-54. doi: 10.1136/ard.2003.015453.
56. Blank M, Levy Y, Amital H, et al. The role of intravenous immunoglobulin therapy in mediating skin fibrosis in tight skin mice. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1689-90. doi: 10.1002/art.10363.
57. Asano Y, Ihn H, Asashima N, et al. A case of diffuse scleroderma successfully treated with high-dose intravenous immune globulin infusion. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(6):824-6. doi: 10.1093/rheumatology/keh600.
58. Molina V, Blank M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and fibrosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005;29(3):321-6. doi: 10.1385/CRIAI:29:3:321.
59. Cantarini L, Rigante D, Vitale A, et al. Intravenous immunoglobulins (IVIg) in systemic sclerosis: a challenging yet promising future. *Immunol Res*. 2015;61(3):326-37. doi: 10.1007/s12026-014-8615-z.
60. Nacci F, Righi A, Conforti ML, et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):977-9. doi: 10.1136/ard.2006.060111.
61. Amital H, Rewald E, Levy Y, et al. Fibrosis regression induced by intravenous immunoglobulin treatment. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):175-7. doi: 10.1136/ard.62.2.175.
62. Poelman CL, Hummers LK, Wigley FM, et al. Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2015;42(2):236-42. doi: 10.3899/jrheum.140833.
63. Takehara K, Ihn H, Sato S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2 Suppl 76):151-6.
64. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high dose immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1993-2000. doi: 10.1056/NEJM199312303292704.
65. Chérin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):467-74. doi: 10.1002/art.10053.
66. Miyasaka N, Hara M, Koike T, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2012;22(3):382-93. doi: 10.1007/s10165-011-0534-4.
67. Tsai MJ, Lai CC, Lin SC, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in juvenile dermatomyositis. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1997;38(2):111-5.
68. Al-Mayouf SM, Laxer RM, Schneider R, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. *J Rheumatol*. 2000;27(10):2498-503.
69. Furusho K, Sato K, Soeda T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1983;2(8363):1359. doi: 10.1016/S0140-6736(83)91109-1.
70. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004000. doi: 10.1002/14651858.cd004000.
71. Silverman ED, Laxer RM, Greenwald M, et al. Intravenous gamma globulin therapy in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33(7):1015-22. doi: 10.1002/art.1780330714.
72. Silverman ED, Cawkwell GD, Lovell DJ, et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: a randomised placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 1994;21(12):2353-8.
73. Emery P, Spath P, Affentranger P. A placebo controlled double blind study of high dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1027-9. doi: 10.1002/art.1780390621.
74. Kanik KS, Yarboro CH, Naparstek Y, et al. Failure of low-dose intravenous immunoglobulin therapy to suppress disease activity in patients with treatment-refractory rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39(6):1027-9. doi: 10.1002/art.1780390621.
75. Zeuner RA, Schroeder JO, Schröder F, et al. Successful application of high dose intravenous immunoglobulins in Sjogren's syndrome associated arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(11):936. doi: 10.1136/ard.54.11.936-a.
76. Rajabally YA, Seow H, Abbott RJ. Immunoglobulin-responsive dysautonomia in Sjogren's syndrome. *J Neurol*. 2007;254(5):674-5. doi: 10.1007/s00415-006-0378-6.
77. Smith AJ, Jackson MW, Wang F, et al. Neutralization of muscarinic receptor autoantibodies by intravenous immunoglobulin in Sjogren syndrome. *Hum Immunol*. 2005;66(4):411-6. doi: 10.1016/j.humimm.2005.01.020.
78. Seider N, Beiran I, Scharf J, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for resistant ocular Behcet's disease. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(11):1287-8. doi: 10.1136/bjo.85.11.1287.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.