

Особенности проведения высокодозной внутривенной иммунотерапии у пациентов со сниженным уровнем IgA в неврологической практике: обзор литературы и описание клинического случая

А.С. Ризванова¹, Н.В. Белова¹, А.А. Раскуражев¹, Д.А. Гришина¹, Н.И. Литвинов², Д.Е. Кутепов², Ю.В. Рябинкина², Т.В. Латышева³, Н.А. Супонева¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80;

²ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ (Волынская); Россия, 121352 Москва, Староволынская ул., 10;

³ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Алина Сафовна Ризванова rizvanova.alina@gmail.com

Внутривенная высокодозная иммунотерапия — один из высокоэффективных доказанных методов лечения ряда аутоиммунных заболеваний нервной системы. В настоящее время накоплено достаточно знаний о спектре побочных эффектов и подходах к их профилактике и мониторингу. Большая часть из них нивелирована совершенствованием технологии процесса производства, однако анафилактические реакции остаются одной из неконтролируемых, хотя и редко встречающихся нежелательных реакций. Развитие аллергических реакций связывают с наличием у пациента антител к иммуноглобулину класса А (IgA), что проявляется снижением уровня IgA при рутинном иммунологическом исследовании. В статье представлен обзор литературы о распространенности дефицита IgA, его причинах. Описаны современный взгляд на необходимость рутинного исследования уровня IgA перед курсом внутривенной иммунотерапии, подходы к снижению риска развития серьезных нежелательных реакций в таких случаях. Представлен клинический случай лечения пациента с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией и сниженным уровнем IgA.

Ключевые слова: внутривенная иммунотерапия, побочный эффект, нежелательное явление, анафилактическая реакция, снижение уровня IgA, профилактика

Для цитирования: Ризванова А.С., Белова Н.В., Раскуражев А.А. и др. Особенности проведения высокодозной внутривенной иммунотерапии у пациентов со сниженным уровнем IgA в неврологической практике: обзор литературы и описание клинического случая. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(3):58–64.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-3-58-64

Features of high-dose intravenous immunotherapy administration in patients with reduced IgA level in neurological practice: literature review and description of a clinical case

A.S. Rizvanova¹, N.V. Belova¹, A.A. Raskurazhev¹, D.A. Grishina¹, N.I. Litvinov², D.E. Kutepov², Yu.V. Ryabinkina², T.V. Latysheva³, N.A. Suponeva¹

¹Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

²Clinical Hospital No. 1, Administration of the President of the Russian Federation (Volynskaya); 10 Starovolynskaya St., Moscow 121352, Russia;

³Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Intravenous high-dose immunotherapy is one of the highly effective proven treatments for a number of autoimmune diseases of the nervous system. Nowadays there is enough knowledge about the spectrum of side effects and approaches to their prevention and monitoring. Most of them are leveled by improving the technology of the production process, but anaphylactic reactions remain one of the uncontrolled, albeit rare, undesirable reactions. The development of allergic reactions is associated with the presence of antibodies to immunoglobulin class A (IgA) in the patient, which is manifested by a decrease in the level of IgA during routine immunological examination. The article provides a review of the literature on the prevalence of IgA deficiency, its causes. A modern view of the need for routine testing of IgA level before the course of intravenous immunotherapy, approaches to reduce the risk of developing serious adverse reactions in such cases is described. A clinical case of treatment of a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and a reduced level of IgA is presented.

Key words: intravenous immunotherapy, side effect, adverse event, anaphylactic reaction, hypo-IgA, prevention

For citation: Rizyanova A.S., Belova N.V., Raskurazhev A.A. et al. Features of high-dose intravenous immunotherapy administration in patients with reduced IgA level in neurological practice: literature review and description of a clinical case. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(3):58–64.

Введение

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) человеческий — антителосодержащий продукт, полученный вследствие очистки большого количества человеческой плазмы более 10 тыс. доноров с использованием техники отделения фракции иммуноглобулинов (Ig) от других белков и компонентов плазмы, содержащий более 95 % Ig класса G (IgG) и только следовые значения IgA и IgM [1, 2].

Успешный опыт применения внутривенной иммунотерапии в клинической практике насчитывает более 30 лет. На сегодняшний день препараты ВВИГ используются в качестве иммуномодулирующей и иммунозаместительной терапии в различных областях медицины (гематология, педиатрия, ревматология, онкология, неврология и др.) не только в рамках утвержденных показаний, но и за ними (off label) [2, 3]. Широкое использование препаратов человеческого Ig в лечении обширного спектра заболеваний обусловлено их мультимодальным действием (противовоспалительное, иммуномодулирующее, противомикробное и др.), а также безопасностью и хорошей переносимостью [3–5].

В неврологической практике на основании исследований, обладающих I уровнем доказательности, препараты ВВИГ рекомендованы для лечения хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП), синдрома Гийена–Барре, миастении Гравис (при обострениях и в краткосрочном лечении тяжелого течения заболевания), мультифокальной моторной нейропатии и синдрома ригидного человека (степень рекомендаций A) [1, 4, 6]. Для лечения неврологических заболеваний используется так называемая высокодозная внутривенная иммунотерапия — от 1 до 2 г/кг массы тела пациента за 2–5-дневный курс лечения. Очевидно, что применение больших доз может быть сопряжено с высокими рисками развития нежелательных реакций на фоне терапии, в связи с чем этому вопросу уделяется особое внимание [7]. Как показывает опыт, опасения специалистов, сталкивающихся с необходимостью проведения курса внутривенной иммунотерапии, чаще всего связаны с отсутствием практики рутинного проведения данного вида лечения, страхом развития анафилактических реакций и фатальных исходов. В некоторых случаях это становится серьезным препятствием: пациенты получают помощь несвоевременно или вовсе получают отказ. Особенно это касается нестандартных ситуаций, например обнаружение сниженного уровня IgA в сыворотке крови пациента перед проведением курса внутривенной иммунотерапии.

В связи с этим вопрос безопасности терапии ВВИГ сохраняет свою актуальность, что побудило авторов к написанию данной статьи.

Нежелательные реакции на фоне внутривенной иммунотерапии

Нежелательные реакции, ассоциированные с внутривенной терапией, составляют до 15 % на все инфузии ВВИГ, однако большая часть характеризуется как легкие и обратимые — головная боль, озноб, покраснение лица, сыпь. Более серьезные реакции наблюдаются значительно реже, в 2–6 % случаев (см. таблицу) [2]. Стоит отметить, что при подкожном введении препарата частота последних в среднем составляет менее 1 %, как и в целом при данном способе введения наблюдается меньшее число нежелательных реакций, что делает возможным проведение высокодозной иммунотерапии в домашних условиях [8].

Тяжелые анафилактические реакции на фоне применения препаратов ВВИГ — очень редкое, однако жизнеугрожающее явление. Чаще всего они встречаются у пациентов с дефицитом IgA, вызванным наличием антител (IgG или реже IgE), которые, взаимодействуя с IgA в препарате человеческого Ig, могут вызвать анафилактическую реакцию [9, 10]. Поэтому в ряде инструкций к препаратам ВВИГ данному состоянию уделено особое внимание в разделе противопоказаний.

Несмотря на крайне низкую вероятность возникновения анафилаксии, в рутинной практике распространено проведение лабораторного теста на определение исходного уровня IgA в сыворотке крови у любого пациента перед началом внутривенной иммунотерапии. Тем не менее тактика ведения пациента со сниженным уровнем IgA остается дискуссионной, поскольку непосредственное определение анти-IgA IgG-антител в настоящее время недоступно в России и ряде других стран, в то время как коммерческое определение уровня анти-IgA IgE-антител недоступно пока для всего мирового медицинского сообщества.

Состояния, ассоциированные с дефицитом IgA

IgA — класс антител, который в организме выполняет преимущественно защитную роль в слизистых оболочках, предупреждая микробную инвазию, и поддерживает иммунный гомеостаз с микробиотой [11]. IgA обычно отсутствует при рождении, к 1 году жизни его содержание достигает приблизительно 30 % уровня взрослого человека. К подростковому возрасту

Нежелательные реакции на фоне внутривенной иммунотерапии
 Undesirable effects during intravenous immunotherapy

Частота Frequency	Нежелательная реакция Undesirable effects
Частые (до 15 %) Common (up to 15 %)	Головная боль, миалгии, боль в спине, утомляемость, лихорадка, сыпь, тошнота, рвота, отечность/боль в месте инфузии, эритема, гипо-/гипертензия, тахикардия Headache, myalgia, backpain, fatigue, fever, rash, nausea, vomiting, edema/pain at the point of infusion, erythema, hypo/hypertension, tachycardia
Нечастые (до 6 %) Uncommon (up to 6 %)	Боль в груди, одышка, выраженная головная боль, асептический менингит, уртикарная сыпь, зуд, тромбоз эмболии (церебральная ишемия, инсульты, инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен, легочная эмболия, почечная интоксикация), гемолитические реакции вследствие изоагглютининовой реакции к Rh или другим группам крови, анафилактические/анафилактоидные реакции Chest pain, shortness of breath, pronounced headache, aseptic meningitis, urticarial rash, itch, thromboembolisms (cerebral ischemia, strokes, myocardial infarction, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, nephrotoxicity), hemolytic reactions caused by isoagglutinin reaction to Rh or other blood groups, anaphylactic/anaphylactoid reactions
Редкие (частные случаи) Rare (individual cases)	Анафилаксия вследствие IgE- или IgG-антител к IgA, прогрессирующая нейродегенерация, артрит, нарушения ритма сердца, острое поражение легких, ассоциированное с гемотрансфузией, нейтропения, псевдогипонатриемия, увеит, гипотермия, лимфоцитарный плевральный выпот, кожные реакции (лейкоцитокластический васкулит кожи, мультиформная эритема, крапивница, дисгидротическая экзема, макулопапулезная или экзематозная сыпь, алопеция) [2] Anaphylaxis caused by IgE or IgG antibodies to IgA, progressive neurodegeneration, arthritis, cardiac rhythm disorders; acute pulmonary disorders associated with blood transfusion; neutropenia, pseudo hyponatremia, uveitis, hypothermia, lymphocytic pleural effusion, skin reactions (leukocytoclastic vasculitis, erythema multiforme, urticaria fever, dyshidrotic eczema, maculopapular or eczematous rash, alopecia) [2]

Примечание. Ig – иммуноглобулин.
 Note. Ig – immunoglobulin.

уровень IgA составляет 0,8–4,0 г/л и обычно не меняется в течение жизни [12–14].

Уровень IgA, при котором состояние определяется как IgA-иммунодефицит, по данным большинства работ, составляет в среднем <7 мг/дл (0,07 г/л; 5–10 мг/дл), так как для многих лабораторий это наименьшая детектируемая концентрация Ig в сыворотке крови. При показателях уровня IgA выше 7 мг/дл, но в 2 раза ниже нормальных значений, состояние может быть расценено как частичный дефицит IgA [12, 13]. Последнее встречается также довольно часто, однако клиническая значимость этого состояния не определена.

Известно, что снижение уровня IgA наблюдается при таких состояниях, как селективный дефицит IgA, общий переменный иммунодефицит, дефицит подкласса IgG₂, атаксия-телеангиэктазия, ряд иммунодефицитных состояний, острый и хронический лимфобластный лейкоз, хроническая миелогенная лейкемия, макроглобулинемия, болезнь тяжелых цепей, и в ряде случаев – при применении некоторых препаратов (антиконвульсанты, ряд нестероидных противовоспалительных препаратов, сульфасалазин и др.) [12, 13].

Однако чаще всего дефицит IgA является селективным – наиболее распространенная форма первичного иммунодефицита [15, 13]. Это состояние встречается повсеместно, и его распространенность составляет в среднем 1:600 европейцев [15]. Данных о распространенности среди жителей России нет, однако в Российском национальном регистре больных с первичным иммунодефицитом, существующем с 1989 г., имеются

сведения о менее 1000 пациентов с селективным дефицитом IgA [16].

По данным ряда исследований, 2 из 3 пациентов с IgA-иммунодефицитом относительно здоровы и не нуждаются в проведении дополнительной диагностики и лечения. Однако до 20 % случаев дефицита IgA могут быть ассоциированы с дефицитом IgG и зачастую являются частью синдрома общего переменного иммунодефицита [17]. Показано, что только у 20–40 % пациентов с селективным дефицитом IgA и приблизительно у 29 % пациентов с общим переменным иммунодефицитом обнаруживаются анти-IgA-антитела. При этом именно они обуславливают возникновение анафилактических реакций при проведении внутривенной иммунотерапии. Кроме того, нередко эта категория больных страдает атопическими и аутоиммунными заболеваниями, что, в свою очередь, само по себе может предрасполагать к гистаминолиберирующим реакциям, т. е. потенцировать анафилактоидные реакции.

Анафилактические реакции, ассоциированные с наличием антител к IgA

По разным данным, анти-IgA IgG-антитела обнаруживаются в среднем у 25–30 % пациентов с дефицитом IgA, вызванным различными причинами, описанными выше. Анти-IgA IgE-антитела обнаруживаются намного реже. Следует подчеркнуть, что у абсолютного большинства уровень IgA в таком случае составляет следовые значения или не детектируется. Кроме того, в ряде работ встречаются данные о наличии анти-IgA IgG-антител у 2–7 % здоровых лиц [9, 17–20].

Первая анафилактическая реакция, ассоциированная с ВВИГ у пациента с дефицитом IgA, обусловленным наличием анти-IgA-антител, описана в 1968 г. [19]. С тех пор подобные наблюдения встречаются в литературе в единичных случаях.

В обзоре R. Rachid и соавт. проанализированы 27 описанных клинических случаев дефицита IgA и наличия анти-IgA IgG-антител, в которых в ответ на терапию препаратами человеческого IgG развились анафилаксия и другие нежелательные явления, такие как боль в животе, лихорадка, миалгия, тошнота [10]. Так, у подавляющего большинства пациентов уровень IgA составлял <10 мг/дл (следовые значения), препараты человеческого IgG вводили внутримышечно либо внутривенно, с содержанием IgA в препарате в большинстве случаев >50 мг/мл. Кроме того, тяжесть анафилаксии напрямую зависела от уровня IgA и титра анти-IgA IgG-антител. У большинства пациентов курс иммунотерапии был благополучно продолжен с использованием подкожного способа введения препарата и/или с меньшим содержанием IgA. В этом обзоре также описаны 49 пациентов с дефицитом IgA и наличием анти-IgA IgG-антител, которые перенесли курс лечения Ig без развития нежелательных явлений [10]. Следовательно, связь наличия антител к IgA с возникновением анафилактической реакции у пациентов, получающих терапию препаратами человеческого IgG, неоднозначна [21].

Таким образом, на основании проведенного анализа данных литературы можно заключить, что пониженное содержание IgA в сыворотке крови не может достоверно служить признаком наличия анти-IgA-антител, а следовательно, быть абсолютным противопоказанием к проведению терапии ВВИГ. Именно поэтому необходимость в рутинном определении уровня IgA перед началом терапии ставится отдельными авторами под сомнение [17].

В зарубежной практике перед началом терапии уровень IgA определяется только у тех пациентов, у которых уже были отмечены нежелательные реакции на фоне применения любых препаратов плазмы крови, в том числе ВВИГ [22].

Примечательно, что даже в случае снижения уровня IgA целесообразность рутинного определения анти-IgA-антител не установлена [10]. Опасения могут вызывать лишь случаи содержания IgA в следовых количествах или его полное отсутствие.

Клинический случай

Пациент, 64 лет, с диагнозом ХВДП (резистентная к глюкокортикостероидным препаратам форма), был рекомендован курс терапии ВВИГ по стандартной схеме: стартовая доза 2 г/кг массы тела с последующим введением препарата в дозе 1 г/кг массы тела [23, 24]. Перед началом терапии у пациента рутинно исследовали уровень IgA. При 1-м измерении уровень IgA составил 0,47 г/л,

что насторожило лечащих врачей в отношении вероятности наличия антител к IgA и возможного риска развития анафилаксии на фоне введения препарата. Это отстрочило начало терапии в общей сложности примерно на 1 мес. При повторном анализе в другой лаборатории уровень IgA составил 0,68 г/л. В 3-й лаборатории трижды было проведено исследование уровня IgA, который составил 0,89–0,95 г/л. Ни в одном из обследований не было зафиксировано следовых значений IgA.

В последующем больному все-таки проведен полноценный первичный курс терапии ВВИГ в общей дозе 2 г/кг массы тела, с обычной скоростью введения препарата. На фоне инфузий не зарегистрировано нежелательных явлений. Пациент перенес терапию удовлетворительно, с положительным эффектом в отношении неврологического дефицита: достигнута стойкая ремиссия, значительно снизился уровень инвалидизации. Повторные курсы терапии ВВИГ в поддерживающей дозе проходили без особенностей.

Обсуждение

Позднее нами был проведен анализ данных литературы, посвященный рекомендациям по тактике ведения пациентов, нуждающихся в высокодозной внутривенной иммунотерапии, но имеющих, по мнению специалистов, повышенные риски развития нежелательных явлений, связанных с дефицитом IgA, и др.

По данным литературы, освещенным выше, оснований для изменения тактики лечения пациента не было, поскольку состояние больного не могло быть расценено как IgA-дефицит (ни в одном из исследований значения не достигали <0,07 г/л или следовых) и вероятность возникновения анафилактических реакций у данного больного была чрезвычайно мала.

Приведенный клинический случай демонстрирует, что неправильная трактовка результатов исследования уровня IgA может ввести в заблуждение, приведя к дополнительным исследованиям и задержке начала терапии.

Тактика ведения пациентов с риском развития нежелательных явлений на фоне введения внутривенного иммуноглобулина (по данным литературы и собственного опыта)

Несмотря на скепсис зарубежных авторов в отношении рутинного определения уровня IgA перед началом внутривенной терапии, по нашему мнению, делать это необходимо. Полученные данные помогут насторожить врача в отношении возможных нежелательных реакций и решить вопрос о целесообразности премедикации либо изменении тактики ведения пациента. Так, в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России наблюдались 2 пациента с правильным диагнозом «аллергия на плазму» в связи с перенесенной анафилаксией на фоне переливания плазмы крови в послеоперационном периоде. Результаты

дополнительного обследования позволили установить диагноз селективного иммунодефицита IgA и в дальнейшем запретить назначение им препаратов, содержащих IgA (плазма крови, свежая кровь, поливалентные Ig). Однако были даны другие рекомендации: при необходимости можно использовать очищенные Ig и отмытые эритроциты, с предшествующей премедикацией. Это явилось ценной информацией для будущих urgentных и плановых ситуаций, которые могут потребовать введения препаратов крови данным пациентам.

В случае высокой настороженности в отношении риска возникновения нежелательных реакций на фоне введения ВВИГ (при наличии у пациента в анамнезе непереносимости компонентов крови, в том числе развитие побочных эффектов при предшествующем введении препаратов ВВИГ, следовые значения IgA и/или наличие анти-IgA IgG-антител, поливалентной аллергии, частых инфекционных заболеваний и др.) предусмотрены следующие тактики ведения пациентов:

- подкожный способ введения препаратов IgG, который по сравнению с внутривенным обладает в целом меньшим процентом нежелательных реакций;
- выбор препарата с наименьшим содержанием IgA ($\leq 2,5$ мг/мл), что ассоциировано с меньшим риском развития анафилактических реакций у пациентов с первичным иммунодефицитом с селективной или неселективной гипо-IgA-глобулинемией, а также имеющих антитела к IgA, образовавшиеся ранее вследствие предшествующих повторных инфузий препаратов, содержащих IgA [22, 23]. В качестве препарата выбора в данном случае может рассматриваться препарат Привиджен (10 % раствор человеческого Ig нормального; CSL Behring) из-за минимального в классе содержания IgA и высокой безопасности (инструкции по медицинскому применению препаратов человеческого Ig, зарегистрированных в России);
- введение препарата в первые часы инфузии на низкой скорости и дальнейшее увеличение скорости введения при хорошей переносимости [25–27].

Кроме того, известен эффект толерантности к препаратам ВВИГ, при котором после эпизода анафилаксии последующие инфузии переносятся удовлетворительно. Это может быть связано с блокированием анти-IgA-антител при повторных инфузиях препарата [24].

Хорошо зарекомендовала себя практика премедикации пациентов антигистаминными препаратами, нестероидными противовоспалительными (парацетамол 650–1000 мг, ибупрофен 200–400 мг), а при неэффективности вышеперечисленных — блокаторами H₂-рецепторов (ранитидин 75–300 мг) или глюкокортикостероидами (гидрокортизон 100–200 мг, преднизолон 20–40 мг) [10, 26].

У пациентов с высоким риском развития нежелательных реакций, в том числе у тех, у кого уже были

такие эпизоды ранее, внутривенные инфузии рекомендуется проводить под наблюдением врачей с наличием в медицинском учреждении всех необходимых условий для реанимационных мероприятий [28].

Следует отметить, что на сегодняшний день не зафиксировано ни одного случая анафилаксии у пациентов с дефицитом IgA, в том числе обусловленным наличием анти-IgA-антител, на фоне подкожного введения IgG [9, 29]. В настоящее время в России проходят регистрацию препараты человеческого Ig нормального для подкожного введения, которые в ближайшем будущем можно будет рекомендовать к применению [30].

Заключение

Препараты ВВИГ в последнее время нашли широкое применение в клинической практике и все чаще используются для лечения неврологических заболеваний. Относительная безопасность и хорошая переносимость позволяют применять их у детей, беременных женщин и пожилых лиц. В редких случаях возможно развитие тяжелых, жизнеугрожающих нежелательных реакций, однако оценка риска их возникновения предусматривает взвешенный подход во избежание необоснованной задержки лечения или отказа от терапии. Целесообразным представляется выбирать препараты с обширной доказательной базой эффективности и безопасности применения в неврологической практике. Например, препарат Привиджен показал высокую эффективность и безопасность по результатам масштабных клинических исследований, включивших более 200 пациентов с ХВДП [31].

При наличии возможности рекомендуется измерять уровень IgA у пациента до начала инфузий и оценивать риски развития нежелательных реакций на фоне препаратов человеческого Ig. Ключевым в их определении выступает аллергологический анамнез (атопия, крапивница, мастоцитоз, и особенно аллергия на компоненты препаратов крови), а также реакция на первую инфузию ВВИГ, которую во всех случаях обязательно необходимо проводить в условиях стационара.

Крайне важно, что настороженность в отношении развития нежелательных реакций не должна препятствовать лечению, но при этом требует взвешенного подхода с оценкой соотношения риска и пользы терапии. Риск побочных эффектов, связанный с наличием дефицита IgA, анамнестическими данными или просто отсутствием возможности измерения IgA до начала лечения, не должен рассматриваться как абсолютное противопоказание к проведению терапии. В таких случаях рекомендуется рассмотреть предложенную выше тактику лечения, заключающуюся в выполнении премедикации, выборе препарата ВВИГ, содержащего наименьшее количество IgA, и в тщательном соблюдении скорости введения (согласно инструкции).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lünemann J.D., Nimmerjahn F., Dalakas M.C. Intravenous immunoglobulin in neurology – mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015;11(2):80. DOI: 10.1038/nrneuro.2014.253. PMID: 25561275.
- Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F. et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(3):S1–S46. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023. PMID: 28041678.
- Gelfand E.W. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med* 2012;367(21):2015–25. DOI: 10.1056/NEJMr1009433. PMID: 23171098.
- Lünemann J.D., Quast I., Dalakas C.M. Efficacy of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. *Neurotherapeutics* 2016;13(1):34–46. DOI: 10.1007/s13311-015-0391-5. PMID: 26400261.
- Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. М.: Горячая линия-Телеком, 2013. [Suponeva N.A., Piradov M.A. Intravenous immunotherapy in neurology. Moscow: Goryachaya liniya-Telekom, 2013. (In Russ.)].
- Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P. et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases (2008). *Eur J Neurol* 2008;15(9):893–908. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02246.x. PMID: 18796075.
- Супонева Н.А., Пирадов М.А. Особенности проведения внутривенной иммунотерапии в неврологической клинике. Эффективная фармакотерапия 2014;(6):36–43. [Suponeva N.A., Piradov M.A. Peculiarities of the intravenous therapy in the neurologic clinic. *Effektivnaya farmakoterapiya = Efficient Pharmacotherapy* 2014;(6):36–43. (In Russ.)].
- Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologics: targets & therapy* 2012;6:277. DOI: 10.2147/BTT.S25188.
- Rachid R., Castells M., Cunningham-Rundles C., Bonilla F.A. Association of anti-IgA antibodies with adverse reactions to γ -globulin infusion. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(1):228–30. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.061. PMID: 21397310.
- Rachid R., Bonilla F.A. The role of anti-IgA antibodies in causing adverse reactions to gamma globulin infusion in immunodeficient patients: a comprehensive review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3):628–34. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.047. PMID: 21835445.
- Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21(5):30–9. DOI: 10.1023/A:1012241117984. PMID: 11720003.
- Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010;30(1):10–6. DOI: 10.1007/s10875-009-9357-x. PMID: 20101521.
- Latiff A.H., Kerr M.A. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem* 2007;44(2):131–9. DOI: 10.1258/000456307780117993. PMID: 17362578.
- Bonilla F.A., Bernstein I.L., Khan D.A. et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(5):S1–S63. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)61142-8. PMID: 15945566.
- WHO Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol* 1997;109(1):1–28. PMID: 9274617.
- Бочарова К.А. Диагностика и лечение первичного иммунодефицитного состояния: селективный дефицит иммуноглобулина А. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2012;4(123):259–65. [Bocharova K.A. Diagnostics and management of primary immunodeficiency disease: The selective IgA deficiency. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* 2012;4(123):259–65. (In Russ.)].
- Bocharova K.A. Diagnostics and management of primary immunodeficiency disease: The selective IgA deficiency. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* 2012;4(123):259–65. (In Russ.)].
- Lilic D., Sewell W.A. IgA deficiency: what we should – or should not – be doing. *J Clin Pathol* 2001;54(5):337–8. DOI: 10.1136/jcp.54.5.337. PMID: 11328829.
- Sandler S.G., Eckrich R., Malamut D., Mallory D. Hemagglutination assays for the diagnosis and prevention of IgA anaphylactic transfusion reactions. *Blood* 1994;84(6):2031–5. PMID: 8081004.
- Vyas G.N., Perkins H.A., Fudenberg H.H. Anaphylactoid transfusion reactions associated with anti-IgA. *Lancet* 1968;2(7563):312–5. PMID: 4173734.
- Vyas G.N., Perkins H.A., Yang Y.M., Basantani G.K. Healthy blood donors with selective absence of immunoglobulin A: prevention of anaphylactic transfusion reactions caused by antibodies to IgA. *J Lab Clin Med* 1975;85(5):838–42. PMID: 804531.
- Ferreira A., Garcia Rodriguez M.C., Lopez-Trascasa M. et al. Anti-IgA antibodies in selective IgA deficiency and in primary immunodeficient patients treated with γ -globulin. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;47(2):199–207. DOI: 10.1016/0090-1229(88)90072-4. PMID: 2450712.
- Stiehm E.R. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfus Med Rev* 2013;27(3):171–8. DOI: 10.1016/j.tmr.2013.05.004. PMID: 23835249.
- Супонева Н.А., Гришина Д.А. Внутривенная высокодозная иммунотерапия: практические рекомендации по применению в лечении дизиммунных заболеваний периферического нейромоторного аппарата. Нервно-мышечные болезни 2015;5(4):16–23. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-16-23. [Suponeva N.A., Grishina D.A. Intravenous high-dose immunotherapy: practical recommendations for use in the treatment of neurological disimmune diseases. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2015;5(4):16–23. (In Russ.)].
- Супонева Н.А., Наумова Е.С., Гнедовская Е.В. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия у взрослых: принципы диагностики и терапии первой линии. Нервно-мышечные болезни 2016;6(1):44–53. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-1-44-53. [Suponeva N.A., Naumova E.S., Gnedovskaya E.V. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adults: diagnostic approaches and first line therapy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(1):44–53. (In Russ.)].
- Orbach H., Katz U., Sherer Y., Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29(3):173–84. DOI: 10.1385/CRIAI:29:3:173. PMID: 16391392.
- Bonilla F.A. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(6):1238–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.08.033. PMID: 18842292.
- Björkander J., Hammarström L., Smith C.I. et al. Immunoglobulin prophylaxis in patients with antibody deficiency syndromes and anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* 1987;7(1):8–15. DOI: 10.1007/bf00915419. PMID: 3494039.
- Eijkhout H.W., van den Broek P.J., van Der Meer J.W. Substitution therapy in immunodeficient patients with anti-IgA antibodies or severe adverse reactions

- to previous immunoglobulin therapy. *Neth J Med* 2003;61(6):213–7. PMID: 12948165.
29. Sundin U., Nava S., Hammarström L. Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy. *Clin Exp Immunol* 1998;112(2):341–6. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1998.00571.x. PMID: 9649200.
30. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Использование внутривенных иммуноглобулинов в лечении нервно-мышечных заболеваний. Иммуноглобулины для внутривенного введения: практические аспекты применения. Под ред. А.Г. Румянцева, А.Ю. Щербины. М.: Практическая медицина, 2018. С. 166–2010. [Piradov M.A., Suponeva N.A. Use of intravenous immunoglobulins in treatment of neuromuscular disorders. Immunoglobulins for intravenous administration: practical aspects of use. Eds. A. G. Rumyantsev, A. Yu. Scherbina. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2018. P. 166–2010. (In Russ.)].
31. Léger J.M., De Bleecker J.L., Sommer C. et al. Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *J Peripher Nerv Syst* 2013;18(2):130–40. DOI: 10.1111/jns5.12017. PMID: 23781960.

Вклад авторов

А.С. Ризванова: обзор публикаций по теме статьи, описание клинического случая, написание текста рукописи;
 Н.В. Белова, Д.А. Гришина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 А.А. Раскуражев, Н.И. Литвинов, Д.Е. Кутепов: описание клинического случая;
 Ю.В. Рябинкина, Т.В. Латышева: написание текста рукописи;
 Н.А. Супонева: описание клинического случая, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.S. Rizvanova: developing the research design, case description, article writing;
 N.V. Belova, D.A. Grishina: developing the research design, article writing;
 A.A. Raskurazhev, N.I. Litvinov, D.E. Kutepov: case description;
 Yu.V. Ryabinkina, T.V. Latysheva: article writing;
 N.A. Suponeva: case description, developing the research design, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.С. Ризванова/A.S. Rizvanova: <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>
 Н.В. Белова/N.V. Belova: <https://orcid.org/0000-0003-0792-5332>
 А.А. Раскуражев/A.A. Raskurazhev: <https://orcid.org/0000-0003-0522-767X>
 Д.А. Гришина/D.A. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>
 Н.И. Литвинов/N.I. Litvinov: <https://orcid.org/0000-0003-4220-8208>
 Д.Е. Кутепов/D.E. Kutepov: <https://orcid.org/0000-0001-7236-6288>
 Ю.В. Рябинкина/Yu.V. Ryabinkina: <https://orcid.org/0000-0001-8576-9983>
 Т.В. Латышева/T.V. Latysheva: <https://orcid.org/0000-0001-5880-8174>
 Н.А. Супонева/N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Financing. The study was carried out in the framework of the state assignment of the Research Center of Neurology.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 10.09.2018. Принята к публикации: 03.10.2018.

Article received: 10.09.2018. Accepted for publication: 03.10.2018.