

Особенности применения внутривенных иммуноглобулинов при ревматических заболеваниях

Егорова О.Н., Тарасова Г.М., Дацина А.В., Сажина Е.Г.

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

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) — наиболее широко применяемые иммунобиологические средства, которые вырабатываются из донорской крови. Впервые они были использованы в середине XX в. для лечения первичных иммунодефицитов. Позднее их начали успешно применять при различных аутоиммунных, воспалительных и других заболеваниях. В настоящее время растет число фундаментальных и клинических исследований, посвященных механизму действия и эффективности разных доз ВВИГ. В то же время многое остается неясным, противоречивым, а некоторые данные и вовсе носят взаимоисключающий характер.

Ключевые слова: внутривенные иммуноглобулины; ревматические заболевания; показания к назначению; высокие и низкие дозы.

Контакты: Ольга Николаевна Егорова; onegorova@yandex.ru

Для ссылки: Егорова ОН, Тарасова ГМ, Дацина АВ, Сажина ЕГ. Особенности применения внутривенных иммуноглобулинов при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2024;18(3):78–84. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-78-84

Peculiar features of intravenous immunoglobulins application in rheumatic diseases

Egorova O.N., Tarasova G.M., Datsina A.V., Sazhina E.G.

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

Intravenous immunoglobulins (IVIg) are the most commonly used immunobiological agents produced from donor blood. They were first used in the mid-twentieth century for the treatment of primary immunodeficiencies. Later, they were successfully used to treat a variety of autoimmune, inflammatory and other diseases. There are currently a growing number of basic and clinical studies looking at the mechanism of action and efficacy of different doses of IVIg. At the same time, much remains unclear, contradictory, and some data are mutually exclusive.

Keywords: intravenous immunoglobulins; rheumatic diseases; indications for use; high and low doses.

Contact: Olga Nikolaevna Egorova; onegorova@yandex.ru

For reference: Egorova ON, Tarasova GM, Datsina AV, Sazhina EG. Peculiar features of intravenous immunoglobulins application in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):78–84. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-78-84

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) — объединенные препараты поликлонального иммуноглобулина, полученного из плазмы нескольких тысяч здоровых доноров. Обычно препарат содержит >95% немодифицированного IgG, который преимущественно представлен IgG1 (55–70%) и IgG2 (0–6%), а также IgA (<25%) и следовым количеством IgM [1]. Первое упоминание о применении иммуноглобулина относится к середине 30-х годов XX в. [2]. Внедрение данного метода в клиническую практику началось в 1944–1945 гг., когда C.W. Ordman и J. Stokes у детей, а затем у американских солдат впервые внутримышечно (в/м) использовали препараты нормального сывороточного гамма-глобулина для лечения и профилактики кори и инфекционного гепатита [3, 4]. В 1952 г. иммуноглобулин впервые был применен подкожно для лечения иммунодефицита [5]. Препараты для внутривенного (в/в) введения появились в 70-х годах прошлого столетия. Они имели малую степень очистки, проходили обработку алкилированием, теряя при этом функциональную активность, оказывали слабое иммуномодулирующее действие и вызывали массу неблагоприятных реакций (озноб, лихорадку, шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания). В 1981 г. P. Imbach и соавт.

[6] заметили, что у пациентов с иммунной тромбоцитопенией и гипогаммаглобулинемией, получавших ВВИГ, нормализовались лабораторные показатели. Позже, благодаря применению фракционирования и хроматографии плазмы препарата, появилась возможность вводить большие дозы ВВИГ не только при первичном иммунодефиците, но и при аутоиммунных, острых воспалительных и других заболеваниях [7–9].

Спрос на ВВИГ в разных странах неуклонно растет, что обусловлено повышением доступности и осведомленности врачей о пользе препарата, ростом числа клинических показаний к его назначению и улучшением выживаемости пациентов [8].

Наибольшее широко ВВИГ в высоких дозах применяется при вторичных и первичных гипогаммаглобулинемиях, хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии и миастении [10, 11]. Между тем в рандомизированных клинических исследованиях показана значимая эффективность препарата и при системной красной волчанке (СКВ), болезни Стилла, воспалительных миопатиях, системных васкулитах (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), идиопатическом

лобулярном паникулите, болезни Kawasaki и других ревматических заболеваниях (РЗ; см. таблицу), а также при аутоиммунной гемолитической анемии, болезни «трансплантат против хозяина», синдроме ригидного человека, нейромиелите, аутоиммунном энцефалите, иммунной тромбоцитопенической пурпуре, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, хроническом В-клеточном лимфоцитарном лейкозе, ВИЧ-инфекции у детей и др. [9, 12–14].

Механизмы действия ВВИГ сложны и до конца не изучены в естественных условиях. В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании многих из них, и, вероятно, при каждом отдельном заболевании может действовать несколько таких механизмов. Так, подтверждена роль ВВИГ в модулировании активации В- и Т-лимфоцитов и эффекторных функций, нейтрализации патогенных аутоантител и др. [9, 14–19]. Одновременно ВВИГ изменяют и регулируют функции различных иммунных клеток и молекул, что приводит к ингибированию активации макрофагов и моноцитов [14–16, 20], транскрипции воспалительных генов и снижению уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 1 α , ИЛ6, ИЛ17A, ИЛ17F, ИЛ21, CCL20, молекул адгезии, снижающих экспрессию хемокинов, хемокиновых рецепторов и нейтрализующих суперантителы [16–19].

Обычно введение высоких доз ВВИГ вызывает противовоспалительный эффект. В низких дозах препараты активируют клетки комплемента или врожденные иммунные эффекторные клетки посредством связывания их рецепторов (Fc γ R) с Fc и оказывают преимущественно провоспалительное действие [21]. Кроме того, инфузии ВВИГ могут увеличивать чувствительность к глюкокортикоидам (ГК) за счет повышения их связывания с рецепторами, особенно у пациентов с тяжелыми состояниями, устойчивыми к данным препаратам (например, тяжелой астмой) [22].

ВВИГ при многих заболеваниях являются дополнительной терапией. Так, в/в введение этих препаратов показано наряду с использованием традиционных иммуносупрессивных средств или при их замене из-за отсутствия ответа и/или при развитии нежелательных явлений (НЯ), а также при гипоиmuноглобулинемии, угрозе присоединения инфекционных состояний и для достижения стероидсберегающего эффекта [14, 23].

До настоящего времени обсуждается и изучается эффективность разных доз ВВИГ при многих заболеваниях. В литературе имеются многочисленные доказательства эффективности высоких доз (≥ 2 г/кг/мес) ВВИГ при иммуноопосредованных заболеваниях. Таким пациентам необходимо назначать препарат сразу после установления диагноза и продолжать лечение неопределенно долго [8]. В то же время другие исследования подтверждают эффективность более низких доз ВВИГ — средневысоких (0,8–1 г/кг/мес) или низких (0,4–0,6 г/кг/мес) — для лечения воспалительных/аутоиммунных заболеваний [23, 24]. При гипоиmuноглобулинемии, гипогаммаглобулинемии и/или других иммунодефицитных состояниях заместительная терапия ВВИГ рекомендуется в возрастающей дозе, адаптированной для каждого пациента с учетом переносимости препарата — по 0,3–0,6 г/кг/мес [15, 25]. Период полувыведения ВВИГ у здоровых людей составляет около 3 нед.

Перед в/в введением препарата необходимо определять уровень иммуноглобулина в сыворотке крови, так как у па-

циентов с селективным дефицитом IgA после инфузии ВВИГ может развиваться анафилактическая реакция из-за наличия в сыворотке антител к IgA. Кроме того, гиперглобулинемия может способствовать повышению вязкости крови [26].

Побочное действие современных препаратов ВВИГ, как правило, незначительно. Однако при лечении высокими дозами могут возникать редкие (у 0,6–3% больных) серьезные НЯ, такие как тромбоэмболические осложнения [13], а также головная боль, гиперемия лица, дисфория, тяжесть в груди, лихорадка, озноб, миалгии, слабость, диспноэ, боль в спине, тошнота, рвота, диарея, изменение артериального давления, тахикардия и анафилактические реакции, в частности у пациентов с дефицитом IgA [25, 27]. Для минимизации риска НЯ, особенно при наличии факторов риска, используют низкую скорость инфузии [28]. Для предотвращения НЯ на фоне введения препарата рекомендуется премедикация анальгетиками, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или антигистаминными препаратами либо низкими дозами ГК [25, 29].

Противопоказаниями к назначению ВВИГ являются дефицит IgA, тромбофилия (относительное противопоказание, у таких пациентов ВВИГ следует применять с осторожностью), хроническая почечная недостаточность в поздней стадии, тяжелая сердечная недостаточность.

ВВИГ активно используются при РЗ, их доза зависит от клинической картины (см. таблицу).

СКВ — мультисистемное заболевание с различными проявлениями. Для высоких доз ВВИГ (2 г/кг/4–6 нед в течение 6–12 мес) неофициальным показанием остается наличие рефрактерного заболевания, при котором стандартные иммуносупрессивные средства противопоказаны или плохо переносятся. ВВИГ также назначаются для достижения стероидсберегающего эффекта [30]. ВВИГ применяются при различных проявлениях заболевания (гематологических, инфекционных, неврологических), но наиболее часто — при нефрите [13]. Интересные результаты представили Y. Shergar и соавт. [31], которые вводили препарат по 0,5 г/кг/мес 62 пациентам с СКВ и наблюдали уменьшение активности заболевания со снижением SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Между тем на тромбоцитопению, алопецию и кожный васкулит препарат существенного не влиял, а купирование протеинурии отмечено лишь в нескольких случаях [31]. Недавно N. Binello и соавт. [32] сообщили о женщине с острым течением СКВ, нефротическим синдромом, поражением кожи, сердца и центральной нервной системы, антифосфолипидным синдромом (АФС) и отсутствием эффекта высоких доз ГК. И только введение ВВИГ по 0,4 г/кг/сут в течение 3 дней способствовало стабилизации состояния уже через 72 ч после инфузии первой дозы препарата. Аналогичные результаты представили и другие авторы (см. таблицу) [33, 34]. Однако без ответа остается еще много вопросов, таких как определение дозы ВВИГ для отдельных клинических фенотипов и продолжительность лечения при СКВ, в связи с чем необходимы дополнительные исследования.

АФС — в литературе представлены данные около 802 больных (99% из них — небеременные женщины) с этим заболеванием, которые получали терапию ВВИГ [35]. В ходе исследования пациенткам с высоким риском тромбоза назначали препарат в дозе 0,4 г/кг/мес в дополнение к традиционной

ОБЗОРЫ / REVIEWS

Сравнительная эффективность различных доз ВВИГ при РЗ
Comparative efficacy of different doses of IVIG in rheumatic diseases

Показания	Режим дозирования	Результат
СКВ	2 г/кг в течение 5 дней каждые 4 нед или каждый 1–4-й и 21–24-й день месяца в течение 6–12 мес	В 79% случаев значительное или умеренное улучшение: уменьшение воспалительных изменений суставов, лихорадки, тромбоцитопении, нервно-психических проявлений и др., снижение уровня антител к двуспиральной ДНК, стероидсберегающий эффект с сохранением положительного результата на протяжении 5–12 мес
	1 г/кг 2 дня подряд каждый месяц в течение 6 мес	Лучшая выживаемость пациентов
	0,5 г/кг/мес в течение 6 мес	Клиническое улучшение многих специфических проявлений заболевания наряду со снижением SLEDAI
	По 0,4 г/кг/сут в течение 3–5 дней на протяжении 6 мес	Стабилизация состояния при поражении кожи, сердца, центральной нервной системы и нефротическом синдроме
АФС с акушерским анамнезом	1–0,4 г/кг/мес в течение 9 мес	Предотвращение повторного тромбоза у больных, невосприимчивых к традиционному лечению антикоагулянтами
Полимиозит/дерматомиозит	2 г/кг/мес в течение 3 мес	Значительное повышение мышечной силы по сравнению с плацебо
	По 0,4 г/кг в течение 5 дней на протяжении 1–6 мес	Значительное повышение мышечной силы, показателей повседневной активности без серьезных НЯ
	По 0,1 г/кг в течение 5 дней еженедельно, 2 курса	Разрешение кожных проявлений после второго курса лечения ВВИГ
СС	2 г/кг/4–5 дней/мес в течение 6 мес	Уменьшение боли/болезненности в суставах, улучшение функции кистей, регресс кожных проявлений, но без изменения уровня антител к Scl70
	>1 г/кг/сут в течение 1–6 мес	Значительное уменьшение мышечной боли/слабости, боли в суставах, уровня КФК и СРБ
Болезнь Kawasaki	1–2 г/кг/курс	Снижение риска поражения коронарных артерий и показателей активности заболевания
АНЦА-СВ	2 г/кг/ 2–4 дня или однократно в течение 4–6 мес	При гипогаммаглобулинемии и/или рецидивирующих тяжелых инфекциях на фоне применения ритуксимаба и/или иммунодепрессантов — снижение показателя активности BVAS, полная или частичная ремиссия через 8 нед, сохранение клинического эффекта более 1 года
	По 0,4–0,5 г/кг/сут 5 дней в течение 1–6 мес	Положительная динамика активности по BVAS в 65% случаев
ЛВ	2,1–1 г/кг/5 дней /мес в течение 1–6 мес	Уменьшение боли, изъязвлений кожи и неврологических симптомов, а также снижение зависимости от ГК и иммунодепрессантов
ББ	По 0,4 г/кг/5 дней в первую неделю, далее 1 раз в 2–3 нед дважды, затем в той же дозе 1 раз в 3 нед в течение 3 мес, затем каждые 6 нед в течение 1 года	Заживление язв через 4 дня, купирование суставных проявлений, поражения глаз и кожи через 2 мес
Болезнь Шергена	1 г/кг/нед в течение 1–3 мес	Выраженное уменьшение проявлений лимфоцитарного интерстициального пневмонита и тромбоцитопении
	По 0,4 г/кг/5 дней каждые 3 нед — до 6 мес	Значительное улучшение после первого курса, уменьшение боли, несмотря на отмену ГК
Идиопатический лобулярный паникулит	По 1 г/кг/2 дня/мес в течение 3 мес	Быстрое уменьшение боли и объективных признаков заболевания
Болезнь Стилла	По 1 г/кг/ 2 дня в течение 1–8 мес	Значительное улучшение клинических и лабораторных проявлений, но через 3–24 мес возможен рецидив заболевания
РА	По 0,4 г/кг 3–5 дней/мес в течение 12 мес	Уменьшение боли и улучшение функциональных возможностей после 3 дней терапии

терапии (антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты) в течение 9 мес. У 5 женщин с первичным АФС лечение на протяжении 5 лет позволило предотвратить повторный тромбоз [36]. Однако не наблюдалось существенных различий в уровне антифосфолипидных антител до и через 6, 12 и 24 мес после в/в введения препарата [37]. Но ранее D. Сассаво и соавт. [38] показали дозозависимое ингибирование активности антител к кардиолипину F(ab)2-фрагментом. Н.С. Ногн и соавт. [39] сообщили о купировании неврологической симптоматики после введения ВВИГ у пациентов с ишемическим инсультом на фоне АФС.

Существует теоретическая доказательная база эффективности ВВИГ при акушерском АФС. Однако в Великобритании с 2012 г., в соответствии с рекомендациями Национальной программы управления спросом, ВВИГ не используется у беременных с АФС [40]. В настоящее время при акушерском АФС ВВИГ рассматривается как резервная терапия для отдельных пациенток, резистентных к традиционному лечению, имеющих другие аутоиммунные состояния, инфекции, противопоказания для назначения антикоагулянтов [35]. Таким образом, при АФС ВВИГ рекомендуются в качестве препаратов выбора, так как они обладают противовоспалительными и антикоагулянтными свойствами [35, 41].

Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ), в том числе полимиозит, дерматомиозит, миозит с включениями, миозит перекрытия, иммуноопосредованный некротизирующий миозит и антисинтетазный синдром, — при этих заболеваниях ВВИГ в высоких дозах обычно не используются в качестве терапии первой линии. Однако они часто применяются при рефрактерном, быстро прогрессирующем или тяжелом полимиозите/дерматомиозите либо у пациентов с противопоказаниями к приему высоких доз ГК. В настоящее время не существует рекомендаций по применению ВВИГ на фоне стандартной иммуносупрессивной терапии при ИВМ (см. таблицу). Тем не менее есть данные, что инфузии ВВИГ в сочетании с ГК значительно повышают мышечную силу, двигательную функцию и снижают уровень сывороточной креатинфосфокиназы (КФК) по сравнению с плацебо [28]. Наибольший эффект наблюдается у пациентов с поражением пищевода [42], легких [43], кожи, а также у пожилых пациентов и сохраняется от 2 до 4 мес после введения ВВИГ [44]. Разные дозы ВВИГ оказывают разное влияние на симптомы и течение заболевания (см. таблицу) [28, 42–44].

Системный склероз (СС) — у таких пациентов ВВИГ применяются с 1980-х годов в различных терапевтических дозах и схемах. На сегодняшний день проведено несколько рандомизированных клинических исследований для оценки результатов этой терапии (см. таблицу) [45–48]. Самым распространенным показанием является поражение кожи, опорно-двигательного аппарата и интерстициальное заболевание легких [45, 46]. Описаны преимущества ВВИГ в дозе 2 г/кг/5 дней/мес в течение 6 мес при желудочно-кишечных симптомах, что способствовало снижению частоты и тяжести проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [47]. Кроме того, ВВИГ уменьшали лабораторные признаки системного воспаления [48] и помогали снизить суточную дозу ГК. Между тем нет доказательств влияния данной терапии на проявления синдрома Рейно.

Васкулиты — системные воспалительные заболевания, поражающие кровеносные сосуды в одном или нескольких

органах. Единственным заболеванием этой группы, при котором ВВИГ используются в качестве терапии первой линии, является синдром Кавасаки (см. таблицу). Во всех остальных случаях начальная терапия обычно проводится высокими дозами ГК в комплексе с иммунодепрессивными и/или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), применение которых нередко сопровождается НЯ, что ведет к их отмене или снижению дозы с последующим рецидивом заболевания. У пациентов, не отвечающих на стандартную терапию, или со стремительным прогрессированием заболевания в качестве раннего лечения можно рассматривать терапию ВВИГ. Каждый из системных васкулитов может быть потенциальным показанием для применения ВВИГ [49, 50]. Значимые положительные результаты получены при АНЦА-ассоциированном СВ (АНЦА-СВ), который включает гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, а также при узелковом полиартериите, IgA-ассоциированном гломерулонефрите и др. [51]. Рекомендации ACR (American College of Rheumatology) 2021 г. по ведению пациентов с АНЦА-СВ условно предлагают применять ВВИГ (2 г/кг/3–4 дня) у пациентов с ГПА или МПА, которые не могут получать основную иммуномодулирующую терапию и/или ГИБП, а также при гипогаммаглобулинемии и/или рецидивирующих тяжелых инфекциях (см. таблицу) [52]. В то же время EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) рассматривает ВВИГ как дополнительную терапию для пациентов, у которых не удается достичь ремиссии и наблюдаются стойкая низкая активность и/или повышенный риск инфицирования, для поддержания ремиссии [26, 53]. Потенциал однократного введения ВВИГ в дозе 2 г/кг при персистирующей активности АНЦА-СВ изучался в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, которое продемонстрировало снижение активности заболевания и меньшую токсичность ВВИГ по сравнению с иммунодепрессантами. Однако этот эффект сохранялся менее 3 мес [54]. Некоторые исследователи считают, что препарат лучше применять в дозе 1 г/кг/через 2 дня/мес в течение 12 мес [25], но в большинстве исследований использовались низкие дозы ВВИГ (см. таблицу) [55, 56].

Результаты observationalного наблюдения показали, что ВВИГ как в сочетании с ГК, так и при комбинированной терапии с использованием циклофосфана или азатиоприна и/или ритуксимаба способствовали быстрому клиническому и лабораторному улучшению у рефрактерных и АНЦА-негативных пациентов с АНЦА-СВ. Интересно, что при МПА частота ответа на ВВИГ была ниже, чем при ГПА, и со временем отмечалось уменьшение индекса активности по BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score); это позволяет говорить о разных механизмах действия данной терапии при различных подтипах АНЦА-СВ [25]. Оптимальная продолжительность терапии ВВИГ неизвестна, но уже через 1 мес отмечалась положительный эффект, через 1 год ремиссия наблюдалась в 41,7–59% случаев, а через 2 года — в 57,1% [25, 57]. Однако Р.М. Fortin и соавт. [58] не подтвердили преимущества терапии ВВИГ по сравнению с традиционным лечением и пришли к выводу, что, учитывая высокую стоимость в/в инъекций, следует ограничить их применение при ГПА.

Тем не менее, несмотря на эффективность ВВИГ, мало известно об иммунорегуляторных механизмах, ответственных за их благоприятное воздействие при АНЦА-СВ.

Ливедоидная васкулопатия (ЛВ) — редкое заболевание с рецидивирующей тромботической окклюзией кожных сосудов нижних конечностей. Одобренного медикаментозного лечения данной патологии не существует. Положительный результат может дать назначение низкомолекулярных гепаринов [59], однако не все из них эффективны [60, 61]. Применение ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение 5 дней в месяц позволило после 4,4 цикла стабилизировать боль и типичные клинические проявления заболевания у 96% пациентов и достичь полного купирования симптомов у 68% (см. таблицу) [61].

Болезнь Бехчета (ББ) — выбор лечения при этой патологии зависит от тяжести системного поражения и клинической картины. Используются ГК, иммунодепрессанты и ГИБП (ингибиторы ФНО α и ИЛ1). У рефрактерных пациентов с ББ, а также при стойком поражении глаз и кожи успешно применяются ВВИГ, которые позволяют получить устойчивый ответ без НЯ (см. таблицу) [51, 62].

Болезнь Шегрена — ВВИГ показали положительный эффект у таких пациентов с тяжелой невропатией и слабостью конечностей (см. таблицу). Терапия приводила к временному уменьшению всех симптомов, но долгосрочного улучшения не отмечено [63]. Другие исследователи наблюдали значимый результат после введения ВВИГ в дозе 1 г/кг/нед на фоне применения ГК при лимфоцитарном интерстициальном пневмоните и тромбоцитопении [64].

Идиопатический лобулярный панникулит — ВВИГ применяются в единичных случаях при его торпидном течении на фоне иммуносупрессивной терапии, что позволяет быстро купировать симптомы заболевания (см. таблицу) [65].

Ревматоидный артрит (РА) — использование ВВИГ является весьма перспективным терапевтическим подходом у пациентов с РА и сопутствующим интерстициальным заболеванием легких [66], а также при наличии противопоказаний или НЯ на фоне лечения ГИБП [67]. С. Muscat и соавт. [68] вводили препарат по 0,4 г/кг/сут/мес в течение 12 мес на

фоне стандартной терапии, что позволило уменьшить боль, утреннюю скованность и улучшить функциональные возможности пациентов с РА. Однако ВВИГ не повлияли на СОЭ, уровень ревматоидного фактора (РФ) и рентгенологические проявления, но отмечено снижение концентрации ФНО α и ИЛ2 в сыворотке крови у больных РА. Другие авторы в ходе 18-недельного исследования сравнивали у пациентов с рефрактерным течением РА эффективность ВВИГ (5 мг/кг/1день/3 нед) и альбумина (5 мг/кг/1день/3 нед, контроль): не выявлено существенных различий между группами в общих показателях активности РА (оценка пациента или врача), припухлости, боли или болезненности в суставах, СОЭ, уровнях СРБ или РФ [69]. Аналогичные результаты получены в открытом проспективном исследовании у пациентов с тяжелым РА, которым ВВИГ назначали по 1 г/кг/2 дня/мес в течение 3 мес [70] или по 1,5–2,0 г/кг 1 раз в 2 мес, затем в той же дозе ежемесячно в течение 6 мес [71] в дополнение к ГК и/или НПВП. N. Katz-Agranov и соавт. [67] предположили, что при РА ВВИГ могут быть эффективны у пациентов с сопутствующими злокачественными новообразованиями, инфекциями и rhupus-синдромом, а также при болезни Стилла (см. таблицу), когда другие методы лечения противопоказаны или не применимы.

Заключение

Таким образом, в течение десятилетий была доказана важная роль ВВИГ в терапии ряда тяжелых РЗ. Однако высокая стоимость ограничивает их применение в оптимальных дозах. Поэтому в настоящее время требуется поиск наименьшей эффективной дозы и продолжительности интервала между инфузиями ВВИГ, что поможет сократить общее количество препарата, необходимого для купирования клинических и лабораторных проявлений активности заболевания и сделает лечение потенциально более доступным для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bayry J, Misra N, Latry V et al. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *Transfus Clin Biol*. 2003 Jun;10(3):165-9. doi: 10.1016/s1246-7820(03)00035-1.
- Greenberg M, Frant S, Rutstein D. «Gam-maglobulin» and «placental globulin»; comparison of their effectiveness in prevention and modification of measles. *JAMA*. 1944;126(15): 944-47.
- Ordman CW, Jennings JR, Janeway CA. Chemical, Clinical and Immunological studies on the products of human plasma fractionation. XII. The Use of Concentrated Normal Human Serum Gamma Globulin (Human Immune Serum Globulin) in the Prevention and Attenuation of Measles. *J Clin Invest*. 1944 Jul;23(4):541-9. doi: 10.1172/JCI101519.
- Stokes J, Neefe J. The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin. Preliminary note. *JAMA*. 1945;127(3): 144-45.
- Bruton O. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;(9):722-28.
- Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, et al. High-dose intravenous gamma globulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Helv Paediatr Acta*. 1981 Feb;36(1):81-6.
- Saeedian M, Randhawa I. Immunoglobulin replacement therapy: a twenty-year review and current update. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(2):151-66. doi: 10.1159/000363445. Epub 2014 Jul 10.
- Wood JG, Heywood AE, Dennington PM, et al. Trends in intravenous immunoglobulin use in New South Wales, Australia. *Intern Med J*. 2024 Jan;54(1):149-156. doi: 10.1111/imj.16175.
- Velikova T, Sekulovski M, Bogdanova S, et al. Intravenous immunoglobulins as immunomodulators in autoimmune diseases and reproductive medicine. *Antibodies (Basel)*. 2023 Mar 2;12(1):20. doi: 10.3390/antib12010020.
- National Blood Authority. National report on the issue and use of immunoglobulin (IVIg). Annual report 2015–16. Canberra: Commonwealth of Australia; 2017. <https://www.blood.gov.au/data-analysis-reporting>.
- Tavee J, Brannagan TH 3rd, Lenihan MW, et al. Updated consensus statement: Intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve*. 2023 Oct; 68(4):356-74. doi: 10.1002/mus.27922.
- Danieli MG, Antonelli E, Auria SS, et al. Low-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) in different immune-mediated conditions. *Autoimmun Rev*. 2023 Nov; 22(11):103451. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103451.
- Hadaschik E, Eming R, French LE, et al. European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Hautarzt*. 2020 Jul;71(7):542-52. doi: 10.1007/s00105-020-04610-6.
- Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Насонов ЕЛ. Место внутривенного иммуноглобулина при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2015;9(4):59-67. [Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Nasonov EL. The place of intravenous immunoglobulin in rheumatic diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):59-67. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2015-4-59-67.

15. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 2012 Nov 22;367(21):2015-25. doi: 10.1056/NEJMra1009433.
16. Лазанович ВА, Просекова ЕВ. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы терапевтических эффектов. Медицинская иммунология. 2014;16(4):311-22. [Lazanovich VA, Prosekova EV. Intravenous immunoglobulins: mechanisms of therapeutic effects. *Meditsinskaya immunologiya*. 2014; 16(4):311-22. (In Russ.)].
17. Shoenfeld Y, Gershwin ME. Intravenous immunoglobulin. *Clinic Rev Allergy Immunol*. 2005;29:165-66. doi:10.1385/CRIAI:29:3:165.
18. Bayry J, Fournier EM, Maddur MS, et al. Intravenous immunoglobulin induces proliferation and immunoglobulin synthesis from B cells of patients with common variable immunodeficiency: A mechanism underlying the beneficial effect of IVIg in primary immunodeficiencies. *J Autoimmun*. 2011 Feb;36(1):9-15. doi: 10.1016/j.jaut.2010.09.006. Epub 2010 Dec 9.
19. Maddur MS, Kaveri SV, Bayry J. Comparison of different IVIg preparations on IL-17 production by human Th17 cells. *Autoimmun Rev*. 2011 Oct;10(12):809-10. doi: 10.1016/j.autrev.2011.02.007. Epub 2011 Mar 2.
20. Blank M, Bashi T, Shoenfeld Y. Idiotype-specific intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy of autoimmune diseases. *Methods Mol Biol*. 2014;1060:353-61. doi: 10.1007/978-1-62703-586-6_18.
21. Hulett MD, Hogarth PM. Molecular Basis of Fc Receptor Function. *Adv Immunol*. 1994; 57:1-127. doi: 10.1016/s0065-2776(08)60671-9.
22. Spahn JD, Leung DY, Chan MT, et al. Mechanisms of glucocorticoid reduction in asthmatic subjects treated with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Mar;103(3 Pt 1):421-6. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70466-5.
23. 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 Apr;42(2):247-55. doi: 10.1007/s12016-011-8278-7.
24. Dalakas MC. Update on intravenous immunoglobulin in neurology: modulating neuro-autoimmunity, evolving factors on efficacy and dosing and challenges on stopping chronic IVIg therapy. *Neurotherapeutics*. 2021 Oct;18(4):2397-2418. doi: 10.1007/s13311-021-01108-4. Epub 2021 Nov 11.
25. Benavides-Villanueva F, Loricera J, Calvo-Rio V, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Eur J Intern Med*. 2023 Nov;117:78-84. doi: 10.1016/j.ejim.2023.06.021.
26. Yates M, Watts AR, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133. Epub 2016 Jun 23.
27. Katz U, Achiron A, Sherer Y, et al. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev*. 2007 Mar;6(4):257-9. doi: 10.1016/j.autrev.2006.08.011. Epub 2006 Aug 28.
28. Aggarwal R, Schessl J, Charles-Schoeman C, et al. Safety and tolerability of intravenous immunoglobulin in patients with active dermatomyositis: results from the randomised, placebo-controlled ProDERM study. *Arthritis Res Ther*. 2024 Jan 17;26(1):27. doi: 10.1186/s13075-023-03232-2.
29. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005 Dec;29(3):219-28. doi: 10.1385/CRIAI:29:3:219.
30. Toubi E, Kessel A, Shoenfeld Y. High-dose intravenous immunoglobulins: an option in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol*. 2005 Apr;66(4):395-402. doi: 10.1016/j.humimm.2005.01.022.
31. 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 Jan;10(1):55-7.
32. Binello N, Cancelli C, Passalacqua S, et al. Use of intravenous immunoglobulin therapy at unconventional doses in refractory fulminant systemic lupus erythematosus. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2018 Sep 27;5(9):000934. doi: 10.12890/2018_000934. eCollection 2018.
33. Schroeder J, Zeuner AR, Euler HH, Luffler H. High dose intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: Clinical and serological results of a pilot study. *J Rheumatol*. 1996 Jan;23(1):71-5.
34. Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin clinical and serologic response. *Lupus*. 1999;8(9):705-12. doi: 10.1191/096120399678841007.
35. Tenti S, Chelieschi S, Guidelli GM, et al. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016 Mar;15(3):226-35. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.009. Epub 2015 Dec 1.
36. 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 May-Jun;30(3):409-13. Epub 2012 Jun 26.
37. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos M, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: Consensus document from the systemic autoimmune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the Spanish Society of Nephrology (S.E.N.). *Nefrologia*. 2012;32 Suppl 1:1-35. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Dec.11298.
38. Caccavo D, Vaccaro F, Ferri GM, et al. Anti-idiotypes against antiphospholipid antibodies are present in normal polyspecific immunoglobulins for therapeutic use. *J Autoimmun*. 1994 Aug;7(4):537-48. doi: 10.1006/jaut.1994.1039.
39. Horn HC, Grau K, Junker P. IVIG treatment for progressive stroke in the primary antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus*. 2004;13(6):478-80. doi: 10.1191/0961203303lu1035scr.
40. Mulhearn B, Bruce IN. Indications for IVIG in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Mar;54(3):383-91. doi: 10.1093/rheumatology/keu429. Epub 2014 Nov 17.
41. Bitsadze V, Yakubova F, Khizroeva J, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 4; 25(1):668. doi: 10.3390/ijms25010668.
42. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: A series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Dec;62(12):1748-55. doi: 10.1002/acr.20325.
43. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung*. 2009 May-Jun;187(3):201-6. doi: 10.1007/s00408-009-9146-6. Epub 2009 Apr 22.
44. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term follow-up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: An open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;46(2):467-74. doi: 10.1002/art.10053.
45. Specia S, Farhat MM, Jendoubi M, et al. Intravenous immunoglobulins improve skin fibrosis in experimental models of systemic sclerosis. *Sci Rep*. 2023 Sep 12;13(1):15102. doi: 10.1038/s41598-023-42464-9.
46. Tandaipan J, Guillen-Del-Castillo A, Simeyn-Aznar CP, et al. Immunoglobulins in systemic sclerosis management. A large multicenter experience. *Autoimmun Rev*. 2023 Nov; 22(11):103441. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103441.
47. Matsuda KM, Yoshizaki A, Kuzumi A, et al. Rapid improvement of systemic sclerosis-associated intestinal pseudo-obstruction with intravenous immunoglobulin administration. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Sep 1; 62(9):3139-45. doi: 10.1093/rheumatology/kead093.
48. Blank M, Levy Y, Amital H, et al. The role of intravenous immunoglobulin therapy in mediating skin fibrosis in high skin mice. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1689-90. doi: 10.1002/art.10363.
49. 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 Jul;101(1):2-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb02268.x.
50. Aries PM, Hellmich B, Gross WL. Intravenous immunoglobulin therapy in vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005 Dec;29(3):237-45. doi: 10.1385/CRIAI:29:3:237.
51. Kivity S, Katz U, Daniel N, et al. Evidence

- for the use of intravenous immunoglobulins – a review of the literature. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):201-69. doi: 10.1007/s12016-009-8155-9.
52. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 american college of rheumatology/vasculitis foundation guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Aug;73(8):1088-1105. doi: 10.1002/acr.24634. Epub 2021 Jul 8.
53. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2; 83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.
54. Jayne D, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000 Jul;93(7):433-9. doi: 10.1093/qjmed/93.7.433.
55. Shimizu T, Morita T, Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 May 1; 59(5):959-967. doi: 10.1093/rheumatology/kez311.
56. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992 Mar 15;116(6):488-98. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488.
57. 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 Jan;58(1):308-17. doi: 10.1002/art.23147.
58. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, Musini V. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;2013(1):CD007057. doi: 10.1002/14651858.CD007057.pub3.
59. Weishaupt C, Strölin A, Kahle B, et al. Characteristics, risk factors and treatment reality in livedoid vasculopathy - a multicentre analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Sep;33(9):1784-1791. doi: 10.1111/jdv.15639. Epub 2019 May 14.
60. Ozden MG, Ozdemir H, Senturk N. Intravenous immunoglobulin in resistant livedoid vasculopathy: analysis of a case series. *Dermatol Ther*. 2020 Mar;33(2):e13229. doi: 10.1111/dth.13229. Epub 2020 Feb 4.
61. Kofler K, Strölin A, Geiger V, Kofler L. Intravenous immunoglobulin therapy in livedoid vasculopathy: retrospective observation of clinical outcome and patient's activity level. *J Cutan Med Surg*. 2021 Sep;25(5):504-10. doi: 10.1177/12034754211003525.
62. Cantarini L, Stromillo ML, Vitale A, et al. Efficacy and Safety of Intravenous Immunoglobulin Treatment in Refractory Behcet's Disease with Different Organ Involvement: A Case Series. *Isr Med Assoc J*. 2016 Mar-Apr;18(3-4):238-42.
63. Seeliger T, Prenzler NK, Gingele S, et al. Neuro-Sjögren: Peripheral Neuropathy With Limb Weakness in Sjögren's Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Jul 11;10:1600. doi: 10.3389/fimmu.2019.01600. eCollection 2019.
64. Mehmood M, Jog A, Niazi M, et al. Atypical 's syndrome initially presenting as lymphocytic interstitial pneumonitis followed by immune thrombocytopenia. *Case Rep Rheumatol*. 2021 Mar 15;2021:6681590. doi: 10.1155/2021/6681590.
65. Noh G, Han CW. Intravenous Immune Globulin (IVIG) Therapy After Unsuccessful Treatment with Corticosteroid and Cyclosporine A in Pfeiffer-Weber-Christian Disease: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2021 Jan 4; 22:e929519. doi: 10.12659/AJCR.929519
66. Shen X, Wang F. The additional treatment value of immunoglobulin for the treatment of rheumatoid arthritis complicated with interstitial lung disease: A propensity score-matched pilot study. *Int J Rheum Dis*. 2023 Sep; 26(9):1745-1750. doi: 10.1111/1756-185X.14808.
67. Katz-Agranov N, Khattri S, Zandman-Goddard G. The role of intravenous immunoglobulins in the treatment of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2015 Aug; 14(8):651-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.04.003. Epub 2015 Apr 12.
68. Muscat C, Bertotto A, Ercolani R, et al. Long term treatment of rheumatoid arthritis with high doses of intravenous immunoglobulins: effects on disease activity and serum cytokines. *Ann Rheum Dis*. 1995 May;54(5):382-5. doi: 10.1136/ard.54.5.382.
69. 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 Jun;39(6):1027-9. doi: 10.1002/art.1780390621.
70. Maksymowych WP, Avina-Zubieta A, Luong M, Russell AS. High dose intravenous immunoglobulin (IVIG) in severe refractory rheumatoid arthritis: no evidence for efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Nov-Dec;14(6):657-60.
71. Silverman ED, Cawkwell GD, Lovell DJ, et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: a randomized placebo controlled trial. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2353-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.03.2024/13.05.2024/15.05.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания РК 122040400024-7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The article was prepared within the framework of a research work, №/№ of state assignments PK 122040400024-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Тарасова Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-9933-5350>

Дацина А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3051-219X>

Сажина Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9797-0182>