

# Иммуноглобулины в неврологической практике: обзор литературы

С.С. Никитин<sup>1,2</sup>, Л.М. Борискина<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Практическая неврология»; Россия, 117258 Москва, ул. Кржижановского, 17/2;

<sup>2</sup>Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням»; Россия, 117478 Москва, Каширское шоссе, 24/15;

<sup>3</sup>«Клиника Центральная» ООО «Нормодент-Центр»; Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 13/13

**Контакты:** Лидия Михайловна Борискина boriskina.lidiya@gmail.com

Сегодня высокодозная терапия иммуноглобулинами человека получает все большее распространение в лечении болезней нервной системы. Эффективность и безопасность использования иммуноглобулинов доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией, синдромом Гийена–Барре, мультифокальной моторной нейропатией, что отражено в систематических обзорах. Обсуждаются вопросы о дозах, интервалах и продолжительности лечения и необходимости повторных инфузий при этих состояниях. Использование высокодозной терапии иммуноглобулинами является опцией при миастенических кризах и обострениях миастении гравис, синдроме ригидного человека, а также терапией 2-й линии при дерматомиозите и в некоторых случаях при полимиозите. Применение иммуноглобулинов при рассеянном склерозе, миозите с включениями, резистентной эпилепсии остается не до конца обоснованной. В обзоре обсуждается эффективность высокодозной терапии иммуноглобулинами в неврологии на основании информативных исследований, с учетом основных критериев выбора препарата для адекватной внутривенной иммунотерапии.

**Ключевые слова:** внутривенные иммуноглобулины, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, синдром Гийена–Барре, мультифокальная моторная нейропатия, дерматомиозит, эпилепсия, аутоиммунные расстройства

**Для цитирования:** Никитин С.С., Борискина Л.М. Иммуноглобулины в неврологической практике: обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2019;9(1):32–51.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-1-32-51

## Immunoglobulins in neurological practice: a review of the literature

S.S. Nikitin<sup>1,2</sup>, L.M. Boriskina<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Medical Center “Practical Neurology”; Build. 2, 17 Krzhizhanovskogo St., Moscow 117258, Russia;

<sup>2</sup>Association of Neuromuscular Disorders Specialists; Build 15, 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 117478, Russia;

<sup>3</sup>“Normodent Center” «Clinic Central» Build 13, 13 Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia

Today intravenous immunoglobulins are used increasingly in the management of patients with neurological conditions. The efficacy and safety of intravenous immunoglobulins treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, Guillain–Barre syndrome and multifocal motor neuropathy have been established in randomized controlled trials and declared in systematic reviews. There are discussions about the dose, timing, duration and necessity of repeated infusions in these disorders. The intravenous immunoglobulins treatment is an option in myasthenia gravis crisis and exacerbations the disease, stiff-person syndrome, a second-line therapy in dermatomyositis and some patients with polymyositis. The use of intravenous immunoglobulins in patients with multiple sclerosis, inclusion body myositis, resistant epilepsy is not finally proved. The review discussed the data of immunoglobulins efficacy in neurological disorders based on informative studies with an emphasis on the main criteria for choosing a drug for effective high-dose intravenous immunotherapy.

**Key words:** intravenous immunoglobulin, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Guillain–Barre syndrome, multifocal motor neuropathy, dermatomyositis, multiple sclerosis, epilepsy, autoimmune disorders

**For citation:** Nikitin S.S., Boriskina L.M. Immunoglobulins in neurological practice: a review of the literature. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2019;9(1):32–51.

### Введение

Широкое клиническое применение иммуноглобулина (ИГ) человека стало возможным после того, как Е. Cohn в 1940 г. предложил метод фракционирования белков плазмы крови. Для получения ИГ в про-

мышленных масштабах сегодня применяется усовершенствованный метод Кона [1, 2]. Первоначально ИГ использовали только для внутримышечного введения [3], поскольку все попытки внутривенного применения заканчивались неудачно. Однако инъекция в мышцу

дает низкую скорость поступления препарата в системный кровоток, а также при этом значительная часть активного вещества разрушается в месте введения. Основной проблемой при попытке внутривенного применения было образование агрегатов из-за активации Fc-фрагмента ИГ при производстве и, как следствие, запуска работы системы комплемента. Только в 70–80-х годах были разработаны способы обработки плазмы, позволяющие избежать активации Fc-фрагмента молекулы ИГ и сделать препарат безопасным для внутривенного введения [4, 5]. Это явилось поворотным технологическим моментом и началом нового этапа в использовании ИГ в медицине. Основными показаниями к назначению ИГ стали первичный и вторичный иммунодефицит (после радио- и химиотерапии в онкологии, иммуносупрессии при трансплантации тканей, потере белков плазмы при кровотечениях, массивных ожогах, некоторых паразитарных заболеваниях) [2, 6]. В последующем были предложены схемы высокодозной терапии внутривенными ИГ (ВВИГ) [7]. Сегодня опубликованы результаты плацебо-контролируемых исследований по эффективности ВВИГ для ряда болезней периферической нервной системы и мышц, при которых ИГ стал препаратом терапии первой линии. Однако для некоторых редких аутоиммунных поражений нервной системы эффективность ВВИГ ограничивается клиническими наблюдениями, так как для оценки достоверности результата число наблюдаемых пациентов недостаточно. Несмотря на это, невозможно недооценивать важность отдельных сообщений и открытых исследований ВВИГ [8].

**Цель настоящего обзора** — рассмотреть опыт применения ВВИГ со времени внедрения метода в практику при основных неврологических нозологиях (табл. 1), а также предоставить данные об основных критериях, которые должен учитывать врач при выборе препарата ИГ среди всех существующих форм на фармацевтическом рынке.

В предлагаемом обзоре неслучайно приводятся источники литературы старше 10 лет, так как это были единственные сообщения с результатами, которые в последующем не пересматривались и неоднократно цитировались.

#### Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

Самое большое число исследований по эффективности применения ВВИГ в неврологической практике относится к использованию препарата при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП). Распространенность ХВДП среди взрослых составляет 1,0–1,9 на 100 тыс. человек у взрослых [9] и 0,48 на 100 тыс. у детей [10]. Исследования I уровня доказательности подтверждают, что ВВИГ эффективна для длительного лечения ХВДП. Доза, частота и продолжительность терапии зависят

**Таблица 1.** Основные неврологические заболевания, для лечения которых применяется внутривенная высокодозная терапия иммуноглобулинами

Table 1. Main neurological diseases for which treatment intravenous high-dose immunoglobulin therapy is applied

Группа неврологических болезней Group of neurological diseases	Нозологическая форма Nosological form
Периферические нейропатии Peripheral neuropathy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy;</li> <li>• синдром Гийена–Барре Guillain – Barre syndrome;</li> <li>– острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; acute inflammatory demyelinating polyneuropathy;</li> <li>– острая моторная аксональная полинейропатия; acute motor axonal polyneuropathy;</li> <li>– острая моторно-сенсорная аксональная полинейропатия; acute motor-sensory axonal polyneuropathy;</li> <li>– синдром Миллера Фишера; Miller Fisher syndrome;</li> <li>– энцефалит Бикерстаффа; Bickerstaff encephalitis;</li> <li>• мультифокальная моторная нейропатия; multifocal motor neuropathy;</li> <li>• парапротеинемическая нейропатия, ассоциированная с IgM paraproteinemic neuropathy associated with IgM</li> </ul>
Болезни нервно-мышечной передачи Neuromuscular transmission diseases	<ul style="list-style-type: none"> <li>• миастения гравис; myasthenia gravis;</li> <li>• миастенический синдром Ламберта–Итона myasthenic Lambert–Eaton syndrome</li> </ul>
Идиопатические воспалительные миопатии Idiopathic inflammatory myopathies	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дерматомиозит; dermatomyositis;</li> <li>• полимиозит; polymyositis;</li> <li>• миозит с тельцами включений inclusion body myositis</li> </ul>
Другие аутоиммунные поражения нервной системы Other nervous system autoimmune disorders	<ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром ригидного человека; stiff-person syndrome;</li> <li>• рассеянный склероз multiple sclerosis</li> </ul>
Эпилепсия Epilepsy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• синдром Леннокса–Гасто, синдром Веста; Lennox–Gasto syndrome, West syndrome;</li> <li>• энцефалит Расмуссена; Rasmussen encephalitis;</li> <li>• синдром Ландау–Клеффнера Landau–Kleffner syndrome</li> </ul>

от состояния пациента, характера течения болезни и ответа на лечение. Сегодня недостаточно данных по сравнительному анализу эффективности таких известных методов лечения ХВДП, как ВВИГ, кортикостероидная терапия, плазмаферез и иммунодепрессанты [11].

В 2 исследованиях I уровня доказательности и в 2 работах II уровня сравнивали ВВИГ с плацебо при лечении ХВДП [12–15]. В перекрестном исследовании I уровня 117 пациентов получали нагрузочную дозу 2 г/кг, а затем 1 г/кг ВВИГ или плацебо (альбумин) каждые 3 нед [12]. Пациентов переводили на альтернативное лечение в случае ухудшения состояния или при отсутствии улучшения в ходе исследования. Участники, которые полностью прошли 24 нед лечения 1-го периода испытания, были повторно распределены по группам для однократной процедуры ВВИГ или введения плацебо. Первичной конечной точкой было улучшение показателя на 1 балл или более по шкале INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Score). По сравнению с плацебо улучшение состояния отмечено в группе ВВИГ (21 и 54 % соответственно,  $p = 0,0002$ ). Четыре пациента выбыли из исследования. Нежелательные эффекты (НЭ) чаще возникали в группе ВВИГ, чем плацебо (55 и 17 % соответственно), однако представленность НЭ (наиболее часто головная боль, гипертермия, повышение артериального давления) была небольшой и одинаковой в обеих группах [12].

В другом исследовании I уровня доказательности принимали участие 53 пациента с ХВДП, не получавшие ранее лечения, которых также распределили в группы ВВИГ или плацебо. В первой группе вводили ВВИГ в дозе 1 г/кг на 1, 2 и 21-й дни наблюдения [13]. Первичным результатом было изменение на 42-й день средних показателей силы мышц по модифицированной шкале оценки мышечного дефицита (MRC, Medical Research Council). У получавших ВВИГ показатель увеличился на 0,63, а в группе плацебо уменьшился на 0,1 ( $p = 0,006$ ) относительно исходных данных.

В 2 исследованиях II уровня при сравнении ВВИГ с плацебо преимущество терапии ВВИГ сопоставимо с результатами исследований I уровня [14, 15]. В двойном слепом исследовании II уровня ВВИГ сравнивали с пероральным приемом преднизолона. Для этого 32 пациента были распределены на группы: получавшие сначала ВВИГ, а затем преднизолон, и те, у которых назначение кортикостероида предшествовало ВВИГ [16]. Доза преднизолона составляла 60 мг/сут с последующим постепенным снижением в течение 6 нед до 10 мг/сут, доза ВВИГ — 2 г/кг в течение 1–2 сут. У 24 больных, закончивших курс лечения в ходе исследования, отмечено улучшение состояния относительно исходного независимо от того, в какой группе они оказались. При подведении итогов отмечено, что исследование не ставило своей целью оценить равнозначность выбранных способов лечения.

При использовании ВВИГ в качестве терапии 1-й линии при ХВДП используются ИГ разных производителей. В частности, продолжаются активные исследования по эффективности 5 % и 10 % октагам при болезнях периферических нервов [17]. С 2011 г. обязательным этапом производства препарата октагам стало проведение хроматографии с удалением активированного фактора XI, что обеспечивает снижение НЭ. Это было доказано пострегистрационным надзором за безопасностью (PASS, Post-Authorization Safety Surveillance) у 2 тыс. пациентов, получивших не менее 20 тыс. доз 5 % или 10 % октагама [18]. Октагам представлен широким спектром дозировок, что позволяет рационально использовать препарат и предлагать разные схемы лечения (табл. 2). Доступность ИГ в концентрации 10 % снижает в 2 раза нагрузку объемом по сравнению с 5 % раствором, что имеет решающее значение в педиатрической практике, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями почек, риском тромбоэмболии, беременных, пожилых больных и в случаях, требующих ограничения объема инфузии [19].

Таблица 2. Лекарственные формы препарата октагам

Table 2. Trading forms of octagam

Октагам 5 % Octagam 5 %	мл ml	20	50	100	200
	г g	1	2,5	5	10
Октагам 10 % Octagam 10 %	мл ml	20	50	100	200
	г g	2	5	10	20

Сегодня в литературе приводятся разные схемы назначения ВВИГ при ХВДП. Остается актуальной стандартная доза 0,4 г/кг/сут, 2–5 дней (2 г/кг на курс). В последующем введение повторяют в той же или уменьшенной дозе, обычно 1 г/кг, с интервалом в 1 мес или с индивидуальной периодичностью [20, 21]. Клиническое улучшение обычно наблюдается через 7–10 дней после инфузии, а продолжительность эффекта не превышает 40 дней, что совпадает со временем циркуляции введенного ИГ в крови. При выборе дозы и интервала терапии ВВИГ единственным критерием является состояние пациента. В случаях, когда проведение нескольких курсов ВВИГ не дает желаемого результата, рекомендуется изменить схему лечения или прекратить использование препарата.

Заслуживают внимания и другие предложенные схемы назначения ВВИГ при ХВДП. Например, 0,8 г/кг 1 раз в неделю или по 0,4 г/кг 1 раз в месяц в комбинации с предварительным курсом плазмафереза [22]; комбинация ВВИГ и глюкокортикостероидов — 1 нед ВВИГ в дозе 2 г/кг массы тела, затем по 1 г/кг массы

тела и 1,0 г метилпреднизолона в течение 18 нед. На фоне предложенной комбинации способов лечения отмечалось быстрое улучшение и ремиссия в течение года [21].

Последние данные по эффективности 5 % и 10 % раствора препарата октагам представлены в исследовании S. Wietek, которое включало результаты 4 неинтервенционных пострегистрационных наблюдений PASS в период с июня 2011 г. по март 2014 г. [18]. Представлены данные 2397 пациентов, из которых 260 (11,2 %) получали октагам по неврологическим показаниям, причем у 58 (22,3 %) из них диагностирована ХВДП (средний возраст 64,6 года, от 18 до 88 лет). В ходе исследования пациенты с ХВДП получили 813 инфузий со средним интервалом между курсами 4,5 нед. Средняя доза на курс составляла 0,8 г/кг (среднесуточная доза 0,3 г/кг). Из 58 пациентов оценка состояния за длительный период наблюдения проведена у 41: в 81,1 % состояние стабилизировалось, в 16,6 % достигнуто клиническое улучшение и только у 2,3 % больных даже на фоне лечения состояние продолжало ухудшаться. Частота НЭ в рассматриваемых случаях составила 0,7 % [18].

В ряде случаев несоответствие основным и поддерживающим критериям затрудняет диагностику ХВДП. На основании обследования и лечения 19 пациентов с подозрением на ХВДП, из которых у 13 введение ВВИГ дало положительный эффект, высказано мнение, что выбранный способ терапии в подобных случаях является потенциально оправданной стратегией выявления реагирующих на ВВИГ больных, которым в конечном итоге устанавливается диагноз ХВДП [23].

### Синдром Гийена–Барре

Данная патология поражает чаще взрослое население, пик заболеваемости приходится на 50–70 лет. Классификация синдрома Гийена–Барре (СГБ) включает несколько основных форм в зависимости от характера поражений: острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ОВДП), острая моторная аксональная нейропатия (ОМАН), острая моторно-сенсорная аксональная нейропатия (ОМСАН), а также синдром Миллера Фишера (офтальмоплегия, мозжечковая атаксия и арефлексия). СГБ является самоограничивающимся заболеванием, которое обычно прогрессирует в течение от 10 сут до 4 нед. В 40 % развивается дыхательная недостаточность из-за слабости дыхательной мускулатуры и требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Через 2–4 нед, как правило, начинается спонтанное восстановление, и 80 % больных уже через 3 мес могут самостоятельно передвигаться. До 20 % взрослых имеют остаточный моторный и сенсорный дефицит. Смертность при современной высококвалифицированной медицинской помощи достигает 1–3 %, к группе риска в первую очередь относятся пациенты старшей возрастной категории [11, 24].

До недавнего времени основным способом лечения СГБ был плазмаферез. На основании ряда обширных плацебо-контролируемых исследований показано, что плазмаферез сокращает время до появления первых признаков восстановления, время восстановления ходьбы без поддержки и время нахождения на ИВЛ [25–28].

По мере внедрения в практику ВВИГ клинические наблюдения и пилотные исследования показали, что раннее назначение ВВИГ эффективно при лечении тяжелых форм СГБ. На основании первых результатов рандомизированных проспективных исследований по сравнению плазмафереза и ВВИГ, опубликованных в 1992 г., выдвинуто предположение о большой эффективности ВВИГ. Необходимо отметить, что от 25 до 34 % пациентов в обеих группах реагировали на терапию недостаточно [29]. Через 2–3 нед после лечения до 10 % пациентов перенесли рецидив с положительным ответом на возобновление терапии, что служит доказательством эффективности ВВИГ при сохраняющейся активности процесса [30]. Неблагоприятными прогностическими факторами при СГБ являются предшествующая желудочно-кишечная или цитомегаловирусная инфекция, возраст старше 50 лет, а также оценка менее 40 баллов по шкале MRC в начале лечения [25–28, 31].

Особого внимания заслуживает международное многоцентровое исследование, в котором приняли участие более 300 больных с тяжелой формой СГБ. Пациенты были разделены на 3 группы: получавшие плазмаферез, ВВИГ или комбинацию обоих методов. Кривые восстановления во всех 3 группах оказались практически идентичны. Дополнительный эффект от последовательного применения обоих методов лечения был незначительным [32, 33]. Проведенное в 2016 г. сопоставление эффективности плазмафереза и ВВИГ у пациентов с СГБ при анализе 14 исследований, удовлетворяющих критериям информативности, достоверных различий не выявило [34]. Наоборот, в небольшом рандомизированном одноцентровом исследовании 3 групп из 45 пациентов обнаружено, что эффективность применения комбинации плазмафереза и ВВИГ превосходит применение этих методов по отдельности [35].

Несмотря на единую точку зрения по отсутствию эффективности кортикостероидов и, соответственно, нежелательности их назначения при СГБ, проведено мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, не выявившее увеличения эффекта ВВИГ при одновременном введении высоких доз кортикостероидов (5 сеансов по 500 мг) у 112 больных [36].

Остается открытым вопрос о целесообразности повторного применения ВВИГ при отсутствии улучшения или предпочтительного использования плазмафереза в качестве альтернативного метода лечения.



В отдельном исследовании проанализировали содержание общего сывороточного ИГ класса G (IgG) до и через 2 нед после инфузии ВВИГ, а также сопоставили повышение IgG с терапевтическим эффектом от терапии через 6 нед. На основании результатов, полученных у 174 пациентов, показано, что изменение общего сывороточного IgG сильно варьирует, и чем меньше его концентрация после лечения, тем хуже исход [37]. Данное наблюдение указывает на возможную роль серийных измерений IgG для обоснования выбора дозы ВВИГ при повторном введении.

Представлены данные 3 пациентов с аксональной формой СГБ (2 с ОМАН и 1 с ОМСАН), которые через 4 нед после первого курса ВВИГ, проведенного на ранних сроках болезни, по-прежнему нуждались в ИВЛ [38]. Повторный курс ВВИГ через 5–7,3 нед после поступления привел к улучшению состояния, и уже через 3–5 дней после последней инфузии пациенты смогли дышать самостоятельно, а также значительно уменьшилась выраженность вегетативных симптомов. Данное наблюдение оправдывает повторные курсы ВВИГ при тяжелых формах СГБ. В настоящий момент в Нидерландах продолжается исследование по эффективности и целесообразности повторных курсов ВВИГ у пациентов с тяжелыми формами СГБ (SID-GBS trial, Netherlands Trial Register NTR2224), у которых первый цикл ВВИГ в дозе 2 г/кг не дал желаемых результатов [39].

В целом Кокрановский обзор подтвердил равноценность ВВИГ и плазмафереза, но при этом, согласно данным ряда исследований, эффективность выбранного способа лечения все же может варьировать у пациентов с разными формами СГБ [40].

Контролируемое исследование по определению дозы ВВИГ продемонстрировало, что назначение курса в дозе 0,4 г/кг массы тела в течение 6 сут (2,4 г/кг на курс) улучшило состояние пациентов на ИВЛ в отличие от курса по 0,4 г/кг в течение 3 сут (1,2 г/кг на курс) [27]. В другом исследовании период времени восстановления ходьбы с опорой в на фоне дозы 2,4 г/кг составил около 86 сут, в то время как при приеме 1,2 г/кг этот период составил до 152 сут [76]. В этих 2 исследованиях, включавших 24 пациента с СГБ (серопозитивных по анти-GM1-антителам), те, кто получал ВВИГ ( $n = 10$ ), выздоравливали быстрее по сравнению с теми, кому проводили плазмаферез ( $n = 14$ ) [41]. Ретроспективные данные 54 пациентов показали, что частота рецидивов после ВВИГ не выше, чем после плазмафереза [42]. НЭ, связанными с ВВИГ, являются аллергические реакции, головная боль, рвота, кожная сыпь, протеинурия, а в отдельных случаях — инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, эмболия легочной артерии и нефротический синдром. Предварительная терапия стероидами не улучшает переносимость ВВИГ при СГБ [43].

Таким образом, показания к лечению ВВИГ взрослых пациентов с СГБ, неспособных самостоятельно

ходить, подтверждаются данными I уровня доказательности. Вопрос о том, следует ли назначать ВВИГ пациентам с легкими нарушениями, которые могут передвигаться без посторонней помощи, остается недостаточно освещенным данными научно обоснованных исследований. У пациентов, не отвечающих на лечение, с незначительным увеличением общего сывороточного IgG на фоне терапии может быть назначен повторный курс ВВИГ.

Отдельного рассмотрения требует применение ВВИГ у детей с СГБ. Первые сообщения о применении ИГ у детей появились почти одновременно с сообщениями о лечении взрослых [44, 45]. Сегодня имеются многочисленные отдельные исследования и серии наблюдений, посвященные лечению детей с использованием ВВИГ, однако выводы относительно терапевтического эффекта были по большей части получены из исторического сравнения с более ранними пациентами или данными литературы [46, 47]. J. Yata и соавт. провели открытое проспективное исследование ВВИГ на основании валидизированного балла по шкале Хьюза у 11 детей. Среднее время до улучшения хотя бы на 1 балл составило 10 дней от начала лечения. После ВВИГ состояние 72 и 81 % пациентов улучшилось на 1 балл в течение 2 и 4 нед соответственно; у 30 и 64 % улучшение отмечено как минимум на 2 балла через 2 и 4 нед соответственно [48]. Эти данные практически идентичны результатам другого исследования с участием 51 ребенка [8], и они оказались намного лучше, чем у взрослых [49]. Представлено только одно контролируемое исследование, в котором подтверждена эффективность ВВИГ у 9 детей, получивших полный курс лечения, по сравнению с 9, не получавшими данную терапию [50]. В другом исследовании дети, получавшие ВВИГ, выздоравливали быстрее, чем те, кому проводили плазмаферез. Лечение назначали ведущие специалисты в соответствии с опытом и личными предпочтениями, что приводило, возможно, к распределению более тяжелых случаев в группу плазмафереза [51]. В ретроспективных исследованиях детей с самыми тяжелыми неврологическими проявлениями, признаками аксонального повреждения и потребностью в ИВЛ часто не обнаруживали ожидаемого эффекта от ВВИГ или плазмафереза [52–54].

При лечении детей с СГБ некоторые авторы вводили ВВИГ не в стандартной дозе (0,1 г / кг в течение 5 дней), рекомендованной для других иммунологических заболеваний у детей и взрослых, а в дозе 1 г/кг в течение 2 дней и 2 г/кг в течение 1 дня. Эти открытые наблюдения указывают на удивительно быструю регрессию симптомов, подтверждая преимущество такого режима дозирования [55–57]. Данные результаты были проверены в проспективном рандомизированном исследовании, которое, однако, не выявило различий в скорости выздоровления у детей, получавших суммарную дозу 2 г/кг массы тела ВВИГ в течение

2 или более 5 дней. Дополнительным выводом было то, что дети, чье лечение проходило в течение более короткого периода, чаще страдали кратковременными рецидивами. Раннее назначение ВВИГ у детей, которые могли ходить без посторонней помощи, привело к несколько более быстрому улучшению, но не уменьшило тяжесть заболевания [49]. Тем не менее у детей, которым грозит утрата способности ходить, оправдано проведение ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение 2–5 дней.

### Мультифокальная моторная нейропатия

Мультифокальная моторная нейропатия (ММН) относится к аутоиммунным поражениям периферических нервов и характеризуется прогрессирующими, ассиметричными парезами дистальных отделов конечностей (чаще рук). При обследовании выявляются множественные блоки проведения по двигательным волокнам при отсутствии клинических и нейрофизиологических сенсорных нарушений. Наличие антител к ганглиозиду GM1 типа ИГ класса М (IgM) не относится к критериям постановки диагноза, но является дополнительным диагностическим признаком у 30–80 % пациентов. ММН встречается в 10 раз реже ХВДП. Терапия глюкокортикоидами и плазмаферез неэффективны и даже могут привести к ухудшению. Эффективность циклофосфида наблюдалась у 70 % исследованных пациентов, но препарат обладает выраженной токсичностью [58].

В многочисленных неконтролируемых исследованиях при введении ВВИГ у пациентов с ММН с аутоантителами IgG и IgM к ганглиозиду GM1 показано, что до 80 % пациентов имели временное улучшение и около 60 % пациентов получали долговременный эффект с увеличением силы мышц в ответ на повторные, обычно ежемесячные инфузии ВВИГ. Большинство исследований продемонстрировали клинические эффекты в течение нескольких дней уже после первой инфузии. Эффект сохранялся 4–6 нед, а у некоторых пациентов даже до нескольких месяцев. Имеются сообщения об отдельных случаях полного выздоровления после одного или нескольких циклов терапии. Не получено данных о корреляции выраженности и длительности терапевтического эффекта с уровнем антител до и на фоне лечения с исходным [59, 60], а также с возрастом дебюта и продолжительностью ММН.

В рандомизированном контролируемом исследовании II уровня [61] 19 пациентов с ММН были распределены на группы получения ВВИГ в дозе 0,5 г/кг/сут в течение 5 дней или плацебо в течение 3 мес. Пациенты, не отвечавшие на лечение в одной из групп, переводились на альтернативное лечение еще на 3 мес с окончательной оценкой результата после всего курса. Первичной конечной точкой было улучшение показателей по шкале MRC через 4 мес. Из 9 пациентов, получавших ВВИГ, 7 ответили на лечение по сравнению с 2 больными с улучшением состояния в группе

плацебо из 9 человек ( $p = 0,03$ ). Легкие НЭ обнаружены только в группе ВВИГ. Анализ в подгруппах показал более высокую эффективность у пациентов, которые в прошлом получали ВВИГ, по сравнению с теми, которые никогда не получали ИГ до начала исследования (8 из 9 пациентов с предшествующим лечением ВВИГ ответили на лечение по сравнению с 5 из 9 без предшествующей терапии). В перекрестном исследовании II уровня было зарегистрировано 16 пациентов, которым вводили плацебо или ИГ внутривенно по 0,4 г/кг в течение 5 сут. Первичный эффект от лечения оценивали по изменению силы мышц через 28 сут по модифицированной шкале NDS (Neurologic disability scale), а вторичную конечную точку определяли по силе сжатия кисти, изменению блока проведения при нейрофизиологическом исследовании и субъективной оценке состояния пациента. Все пациенты завершили исследование, 13 из 16 имели легкие НЭ. Показатели по шкале NDS улучшились на  $6,7 \pm 3,3$  балла у пациентов, получавших ВВИГ, и ухудшились на  $2,1 \pm 3,0$  балла у получавших плацебо ( $p = 0,038$ ). Все вторичные показатели исхода терапии улучшились в группе ВВИГ: 11 из 16 пациентов сообщили об улучшении и ни одного сообщения не было в группе плацебо [62].

В небольшом перекрестном исследовании II уровня 5 пациентов получали ВВИГ в дозе 0,4 г/кг/сут или плацебо в течение 5 сут. Первичным критерием оценки результата лечения было нарастание силы через 28 дней в 2 мышцах по шкале MRC ( $p < 0,05$ ) [63].

J. Leger и соавт. опубликовали плацебо-контролируемое двойное слепое перекрестное исследование с участием 19 пациентов; из 9 получавших ВВИГ 7 пациентов ответили на терапию, тогда как в группе плацебо улучшение отмечено лишь в 2 из 9 наблюдений ( $p = 0,03$ ). Эффективность ВВИГ отмечена только при ежедневной оценке двигательной активности, однако не отразилась на результатах тестирования по шкале MRC, электрофизиологических параметрах или на титре IgM анти-GM1 [61]. Другие 3 плацебо-контролируемых исследования также продемонстрировали значительную эффективность ВВИГ у 60–100 % пациентов с ММН [62–64].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании III фазы, которое длилось более 15 мес, 44 пациента с ММН получали стандартную дозу 2 г/кг ВВИГ каждые 2–4 нед. Исследование включало 5 курсов за 12 нед: 3 курса были плацебо-неконтролируемыми с назначением ВВИГ, 2 – слепыми контролируемыми с распределением пациентов на группы ВВИГ или плацебо. Пациенты на фоне приема ВВИГ показали значительное увеличение силы сжатия кисти. Исследование поддержало текущую рекомендацию о применении ВВИГ в качестве терапии первой линии для ММН [65], а также легло в основу для рекомендаций Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA,

Food and Drug Administration) по лечению ММН в 2013 г. [66].

Долгосрочный эффект терапии ВВИГ также изучали в нескольких исследованиях в течение ряда лет. В результате выявлено очевидное нарастание силы тестируемых мышц после введения 2 г/кг массы тела в течение 5 дней. Тем не менее в последующие 4–8 лет непрерывной терапии в дозе 7–48 г/кг/нед наблюдалось прогрессирующее повреждение аксонов вовлеченных нервов и клиническое ухудшение [67–69]. Влияние ВВИГ на состояние исходно измененных периферических нервов было показано в исследовании, где на фоне проведения 5 курсов терапии в дозе 2 г/кг было отмечено уменьшение площади поперечного сечения по данным ультразвукового исследования [70].

В то же время S. Vucic и соавт. задокументировали клиническое и электрофизиологическое улучшение у пациентов, которые после курсов ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение 5 дней ежемесячно 3 мес в дальнейшем получали поддерживающую терапию в течение 3,5–12 лет со средней поддерживающей дозой 1,63 г/кг/мес [71]. Авторы высказали мнение, что лучший результат зависит от значительно более высокой поддерживающей дозы ВВИГ. В недавних небольших проспективных исследованиях показано, что ВВИГ можно заменить подкожным введением ИГ. У 6 из 7 пациентов при систематическом увеличении дозы подкожного введения ИГ с 0,1–1,1 до 1,2 г/кг и 2 г/кг/мес за 6 мес наблюдалось улучшение [72].

Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ/Общества периферической патологии нервной системы (European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society, EFNS/PNS) по лечению по ММН ВВИГ – терапия первого выбора у пациентов с тяжелыми нарушениями, рекомендуемая доза 2 г/кг в течение 2–5 дней. Если начальная терапия ВВИГ эффективна, следует рассмотреть повторное проведение терапии ВВИГ. Частота введения должна быть адаптирована к индивидуальным потребностям пациента, обычно 1 г/кг каждые 2–4 нед или 2 г/кг каждые 4–8 нед. В случае недостаточной эффективности ВВИГ следует рассмотреть возможность применения иммуносупрессантов, таких как циклофосфамид, циклоспорин, азатиоприн, интерферон бета-1a или ритуксимаб [73].

Таким образом, ВВИГ может быть рекомендована в качестве основной и долгосрочной терапии ММН на основании серии рандомизированных контролируемых исследований с участием 78 пациентов. Однако следует помнить, что 30 % больных могут не отвечать на терапию. В случаях неэффективности лечения показано применение иммунодепрессантов, возможно, в комбинации с ВВИГ. Циклофосфамид также эффективен для этого заболевания, однако препарат следует использовать с большой осторожностью из-за его потенциально серьезного накопительного эффекта.

### **Парапротеинемическая нейропатия, связанная с IgM, и моноклональная гаммапатия**

Такие состояния, как парапротеинемия и моноклональная гаммапатия, могут приводить к появлению хронических симптомов из-за продукции антинейронных антител, которые трудно отличить от проявлений ХВДП, аксональной сенсомоторной полинейропатии или чисто сенсорной нейропатии. Клиническая картина обычно не коррелирует с типом выявляемых антител. Чаще всего определялись антитела IgM против миелинассоциированного гликопротеина MAG, но также и против сульфатидов [67].

Результаты оценки плазмафереза при полинейропатии с моноклональной гаммапатией были разочаровывающими, однако следует оговориться, что продолжительность терапии, вероятно, была слишком короткой [8]. Недостаточно данных для оценки роли ВВИГ в лечении парапротеинемической нейропатии, связанной с IgM (уровень V) [11].

В 1996 г. M. Dalakas и соавт. впервые опубликовали результаты двойного слепого перекрестного исследования I уровня доказательности с включением данных 22 пациентов с парапротеинемической нейропатией, связанной с IgM, которые были рандомизированы для получения либо ВВИГ в дозе 2 г/кг, либо плацебо [74]. В первичной конечной точке через 2 нед по шкале INCAT не было выявлено достоверных различий между группами. В исследовании II уровня оценивали данные 11 больных [75], которые получали ВВИГ в дозе 2 г/кг или плацебо в течение 3 мес. По шкале MRC и другим показателям исхода за период лечения не было выявлено существенных различий между группами. Таким образом, основываясь на 1 исследовании I уровня и 1 исследовании II уровня, можно предположить, что ВВИГ неэффективен для лечения нейропатии, связанной с парапротеином IgM. Для вынесения однозначного суждения необходимы дополнительные исследования с участием большего числа пациентов. В другом плацебо-контролируемом исследовании 10 из 22 пациентов ответили в течение короткого периода времени на ВВИГ [74]. X. Mariette и соавт. выполнили рандомизированное исследование и не выявили убедительных признаков эффективности ВВИГ (успех был отмечен только у 1 из 10 пациентов); и наоборот, 8 из 10 пациентов хорошо ответили на альтернативную терапию интерфероном альфа [76]. Однако эти авторы не смогли воспроизвести тот же положительный результат спустя несколько лет в другом плацебо-контролируемом исследовании. Сегодня стандартом лечения MAG-ассоциированных полинейропатий считается терапия ритуксимабом.

По заключению EFNS/PNS использование ВВИГ в качестве стандартной терапии IgM-парапротеинемических демиелинизирующих нейропатий не рекомендуется, а при полинейропатиях, ассоциированных с моноклональной гаммапатией IgM, его следует рассматривать с большой осторожностью [73].

## Аутоиммунное поражение нервно-мышечной передачи

**Миастения гравис (МГ)** проявляется динамической патологической мышечной утомляемостью, глазодвигательными, бульбарными и дыхательными нарушениями в ответ на введение антихолинэстеразных препаратов. В основе патогенеза МГ лежит доказанная роль антител к ацетилхолиновым рецепторам (АЦХ-рецепторам). Снижение концентрации антител к кроличьим моноклональным антителам (rabbit monoclonal antibody, RAX) после проведения плазмафереза или иммуносупрессии приводит к улучшению состояния [8].

Основываясь на известных патогенетических механизмах развития МГ, попытки лечения ВВИГ делали еще 80-х годах XX в. А. Fateh-Moghadam и соавт. лечили 3 пациентов с генерализованной МГ с помощью ВВИГ, содержащих ИГ из подкласса 7S, и 1 пациента — с помощью ВВИГ, содержащих ИГ из подкласса 5S. Эффективность оценивали по снижению уровня антител к АЦХ-рецепторам и уменьшению клинических проявлений. Улучшение отмечено только у получавших терапию 7S-ВВИГ [77]. Исследование G. Ippoliti и соавт. показало улучшение на 1–3 балла по шкале Oosterhuis у 6 из 7 пациентов с умеренными проявлениями МГ и очевидными симптомами в покое, однако концентрация антител к АЦХ-рецепторам не изменилась. У этих пациентов не было улучшений на фоне приема азатиоприна (100–175 мг) или преднизолона (50–125 мг) [78]. Изменение концентрации антител к АЦХ-рецепторам также было незначительным в исследованиях E. Arsura и соавт. и F. Balzereit и соавт. в 1986 г. Однако 11 из 12 пациентов с тяжелой острой генерализованной МГ отметили улучшение в течение нескольких дней после инфузии ВВИГ на 2–4 балла по клинической шкале Oosterhuis [79, 80]. Между тем P. Gajdos и соавт. [81] пролечили 21 пациента, из которых у 10 было ухудшение состояния. Результаты терапии были интерпретированы как положительные во всех остальных случаях, так как сила мышц увеличивалась как минимум на 20 пунктов по 100-балльной шкале в течение 15 дней или можно было прекратить ИВЛ. V. Cosi и соавт. после курса ВВИГ у 37 пациентов с МГ в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней отмечали улучшение состояния при оценке тяжести миастении по шкале Ossermann, купирование бульбарных нарушений или и то и другое через 12 дней после начала терапии. Любые из вышеперечисленных улучшений наблюдались у 70,3 % и сохранялись до 60 дней у 58,7 % больных. Улучшение на 2 группы вверх по классификации Ossermann было зарегистрировано у 54,1 % пациентов через 12 дней и сохранялось до 60 дней у 37,8 %. Процент пациентов с улучшением достоверно не различался между больными, поступившими на лечение в длительно текущем, резистентном к лекарственной терапии, стабильном состоянии ( $n = 26$ ),

и пациентами, которые начали лечение ВВИГ в состоянии резкого ухудшения МГ ( $n = 11$ ). Ни в одном из наблюдений не было отмечено НЭ при проведении ВВИГ [82]. О. Hilkevich и соавт. наблюдали очевидную стабилизацию состояния и снижение потребности в кортикостероидах и пиридостигмине у 11 пациентов, получавших длительное ежемесячное лечение ВВИГ (в среднем больше 20,3 мес) [83]. Отсутствие эффекта от ВВИГ у 6 пациентов с МГ по результатам M. Uchiyama и соавт. следует рассматривать с учетом того, что пациенты получали гораздо более низкую дозу ВВИГ, чем в других исследованиях [84]. С. Huang и соавт. использовали ВВИГ у 6 пациентов перед проведением тимэктомии с положительным эффектом уже через 3,3 дня и максимальным положительным результатом через 6,5 дня [85].

При сопоставлении плазмафереза и ВВИГ в исследовании J. Ronager и соавт. у 12 больных со стабильно тяжелой МГ показано одинаковое улучшение состояния через 1–4 нед, причем при плазмаферезе эффект наступал немного быстрее [86]. J. Liu и соавт. распределили 40 пациентов с поздним началом МГ в группы получавших плазмаферез, иммуноабсорбцию или ВВИГ. Уровень антител к АЦХ-рецепторам значительно снижался во всех 3 группах, но меньше всего после применения ВВИГ [87]. Улучшение, оцениваемое по изменению силы мышц при МГ, было выше в группе плазмафереза и иммуноабсорбции по сравнению с ВВИГ. В 2016 г. на основании анализа 10 исследований, удовлетворяющих критериям, было показано отсутствие достоверных различий в эффективности плазмафереза и ВВИГ у пациентов с МГ [34].

Согласно данным плацебоконтролируемого двойного слепого исследования L. Zinman и соавт. улучшение МГ наступило через 14 и 28 дней после применения ВВИГ и было значительно выше, чем в контрольной группе, при обострении МГ у пациентов с более высоким исходным показателем по шкале оценки тяжести миастении (QMGs, Quantitative Myasthenia Gravis score) [88].

**Миастения гравис у детей.** Применение ВВИГ в исследовании T. Sakano и соавт. для лечения глазной формы МГ у девочки 8 лет, которая перестала отвечать на терапию кортикостероидами, показало временный эффект: через 7 мес терапии снова появилось двоение, развился птоз [89]. Симптомы не уменьшались после увеличения дозы ВВИГ. D.N. Hegmann отметили кратковременное улучшение состояния у 3 детей в возрасте от 2 до 13 лет после 2 курсов ВВИГ [90]. Проспективное открытое исследование 10 детей с МГ показало достоверное улучшение симптомов на фоне ВВИГ у 8, однако у 2 детей эффект сохранить не удалось [91]. Лечение транзиторной неонатальной МГ с помощью ВВИГ не показало улучшения состояния относительно наблюдения за спонтанным течением состояния [92, 93].



**Терапия внутривенными высокодозными иммуноглобулинами при лечении обострения миастении и миастенических кризов**

Использование ВВИГ для купирования обострения миастении и миастенических кризов (МК) дало противоречивые результаты. Улучшение состояния при введении ВВИГ отмечено у 9 из 10 пациентов с МК при отсутствии корреляции между степенью улучшения и возрастом пациента, длительностью болезни и уровнем антител к АЦХ-рецепторам [60]. Попытка купирования МК у 4 пациентов однократными курсами ВВИГ в дозе 0,2–0,4 г/кг в течение 3–5 дней не увенчалась успехом, впрочем, так же как и назначением кортикостероидов [94]. Уменьшение выраженности бульбарных симптомов наблюдалось только после 4–8 процедур плазмафереза. Необходимо отметить, что в цитируемом исследовании плазмаферез начали через 48 ч после ВВИГ, что могло привести к снижению эффекта введения ИГ. В открытом проспективном исследовании у 10 пациентов с тяжелой генерализованной МГ, не отвечающей на высокие дозы кортикостероидов, циклоспорин и азатиоприн, через  $6 \pm 2$  дня после ВВИГ в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней с последующей поддерживающей терапией 0,4 г/кг каждые 6 нед удалось не только добиться улучшения состояния, но и его поддержания в течение длительного времени. Тяжесть болезни уменьшилась на  $2,5 \pm 0,8$  балла по шкале Osserman в течение года ( $p < 0,001$ ) [95]. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании P. Gajdos и соавт. показали, что при обострении МГ дозы ВВИГ 2 г/кг и 1 г/кг оказались одинаково эффективными [96].

В 3 исследованиях сравнивали эффекты ВВИГ и плазмафереза у пациентов с МК. В проспективном исследовании P. Gajdos и соавт. обследованы 87 пациентов с обострением МГ, которое проявлялось одним из клинических признаков: затруднение глотания, острая дыхательная недостаточность или генерализованная мышечная слабость [97]. Сравнивали группу получавших ВВИГ в дозе 0,4 г/кг/сут ( $n = 46$ , где 23 пациента получали инфузии в течение 3 дней и 23 — в течение 5 дней) с теми, кому проводили 3 курса плазмафереза ( $n = 41$ ). При этом лечение азатиоприном или стероидами продолжалось со 2-й недели после проведения процедур в той дозе, которую пациенты получали до обострения. На 15-й день результат лечения при оценке мышечной силы по шкале QMGs был примерно одинаковым в обеих группах. Причем НЭ наблюдали в группе плазмафереза чаще, чем среди получавших ВВИГ (20 и 2 % соответственно) [97]. В ретроспективном многоцентровом исследовании A. Qureshi и соавт. показано преимущество плазмафереза по сравнению с ВВИГ, что обеспечивало клиническое улучшение, возможность более ранних сроков снятия с ИВЛ и общие положительные результаты через 1 мес [98]. Однако у многих пациентов на фоне

плазмафереза отмечены тяжелые НЭ (было 6 случаев инфекционного поражения, 6 — сердечно-сосудистой недостаточности и 1 — коагулопатии). При исследовании 84 пациентов со средней и тяжелой степенью МГ, получавших лечение ВВИГ или плазмаферез, не выявлено достоверных различий между выбранными способами терапии [99].

По результатам Кокрановского обзора [100] изучали эффективность ВВИГ для купирования тяжелых обострений МГ или лечения хронического течения болезни. По данным 6 рандомизированных контролируемых исследований, в которых были приведены результаты определения краткосрочного эффекта от ВВИГ, сделаны следующие выводы: при обострении МГ по сравнению с плацебо у 66 больных выявлено преимущество ВВИГ; при сопоставлении плазмафереза и ВВИГ у 99 пациентов с МГ через 2–4 нед после проведения курса лечения не выявлено достоверной разницы по эффективности использованных методов терапии; терапия ВВИГ не обнаружила преимуществ по сравнению с назначением кортикостероидов у 33 больных МГ; сопоставление эффекта ВВИГ по схеме 1 г/кг курсами по 1 или 2 дня у 173 пациентов с МГ не выявило достоверных различий.

Таким образом, сегодня нет единого алгоритма лечения МГ. Большие дозы кортикостероидов и иммуносупрессанты остаются основными рекомендуемыми препаратами. Использование ВВИГ для лечения МГ показано:

- у пациентов с МК с риском развития бульбарного паралича или дыхательной недостаточности;
- больных с тяжелой МГ (выше IIb стадии по шкале Ossermann);
- для предоперационной подготовки к тимэктомии пациентов с тяжелой МГ (которая должна проводиться только после стабилизации состояния пациента);
- у пациентов, резистентных к кортикостероидам или имеющих серьезные побочные эффекты на фоне их приема;
- в течение первых 3 мес в случаях необходимости терапии азатиоприном или микофенолатом до появления первых терапевтических эффектов;
- у пациентов с хронической МГ, у которых ответ на иммуносупрессию недостаточный или отсутствует [8].

Введение ИГ также может проводиться подкожно (уровень доказательности IV) [101].

Необходимо отметить, что в последние годы все чаще для лечения МГ рассматриваются препараты на основе моноклональных антител (экулизумаб, ритуксимаб и др.) [102].

**Миастенический синдром Ламберта–Итона**

В основе патогенеза миастенического синдрома Ламберта–Итона лежит появление аутоантител

к потенциалзависимым кальциевым каналам P/Q-типа (VGCC). Дисфункция или уменьшение числа этих каналов тормозит пресинаптическое высвобождение ацетилхолина, что приводит к нарушению нервно-мышечной передачи и мышечной слабости. У большинства пациентов симптомы заметно уменьшаются при терапии кортикостероидами и азатиоприном. Для оценки положительных эффектов ВВИГ при синдроме Ламберта—Итона было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое двойное перекрестное исследование с участием 9 пациентов, демонстрирующее значительное улучшение мышечной силы на фоне лечения по сравнению с плацебо: максимальный эффект был достигнут через 2–4 нед и продолжался до 8 нед [103–106]. ВВИГ показана для кратковременного лечения пациентов с синдромом Ламберта—Итона при ухудшении состояния, у которых иммунодепрессанты не дали адекватного эффекта или у которых наблюдались угрожающие побочные эффекты на фоне альтернативного лечения. Эффективность долгосрочной терапии ВВИГ при синдроме Ламберта—Итона не доказана.

Описан 1 случай серонегативного синдрома Ламберта—Итона с отсутствием антител к P/Q-VGCC-каналам с положительным эффектом ВВИГ в дозе 2 г/кг продолжительностью до 4 мес и улучшением состояния после 2-го курса в той же дозе [107].

#### **Дерматомиозит и полимиозит у взрослых**

Единственное плацебо-контролируемое исследование эффективности ВВИГ у 15 пациентов с дерматомиозитом (ДМ) продемонстрировало значительный эффект в виде нарастания мышечной силы. Первые признаки улучшения проявились через 2 нед после начала терапии, но очевидное улучшение силы отмечено после 2-го или 3-го курса ВВИГ [108]. В пилотном исследовании данных 20 пациентов с ДМ или полимиозитом (ПМ) при лечении разными дозами ВВИГ в течение 4 мес отмечено улучшение у 15 пациентов (75 %), начальные эффекты наблюдались уже после первых 2 курсов ВВИГ. Максимальный терапевтический эффект был зафиксирован после 4-го вливания, клиническое улучшение сохранялось в среднем в течение 1 года [109] и было подтверждено в последующих сообщениях [110]. При выборе ВВИГ в качестве терапии первой линии у 11 пациентов с ПМ или ДМ только у 3 из них наблюдалось увеличение мышечной силы [111]. В другом исследовании у 35 пациентов с ПМ, резистентных к иммуносупрессивной терапии (глюкокортикоиды, азатиоприн и циклофосфамид), терапия ВВИГ проводилась 4–6 мес в дозе 1 г/кг 2 дня подряд 1 раз в месяц, отмечено увеличение мышечной силы [112]. Из 30 пациентов с ПМ/ДМ с недостаточным ответом на кортикостероиды и иммуносупрессоры в 77 % случаев показан эффект продолжительной терапии ВВИГ в стандартной исходной дозе [113]. Авто-

ры рекомендуют рассматривать пациента как резистентного к терапии ВВИГ, а также переводить на более низкие дозы ИГ не ранее чем через 6 мес после регулярных инфузий ИГ. Следует обратить внимание на то, что продолжительность лечения у 19 и 8 пациентов составила от 2 до 5 лет соответственно.

Подводя итог, можно сказать, что у 66 % пациентов с ДМ/ПМ наблюдался положительный эффект в ответ на ВВИГ в виде нарастания мышечной силы, хотя объективно результат оценки силы проводился не во всех исследованиях. Как и в случае с МГ, результаты исследования эффективности ВВИГ у пациентов с воспалительной миопатией трудно сравнивать, поскольку для оценки эффекта не использовалась единая система оценки.

В свете вышеупомянутых данных терапия ВВИГ может применяться у пациентов с ДМ/ПМ в следующих случаях [108–114]:

- недостаточный эффект от применения глюкокортикоидов и иммуносупрессантов;
- повторное ухудшение состояния, несмотря на адекватные дозы иммунодепрессантов;
- непереносимость иммунодепрессантов.

А также у детей и подростков использование ВВИГ обсуждается в свете минимальных побочных эффектов по сравнению с использованием цитостатиков, особенно с учетом необходимости долгосрочного применения.

#### **Миозит с тельцами включений**

При попытке лечения 19 пациентов с миозитом с тельцами включений (МТВ) на фоне использования ВВИГ в неконтролируемом исследовании у 4 наблюдалось временное субъективное увеличение мышечной силы [115]. В 2 контролируемых исследованиях эффективности ВВИГ у пациентов с МТВ не наблюдали объективного нарастания силы, субъективно пациенты чувствовали себя лучше после терапии [116, 117]. Также не выявлено достоверного влияния ВВИГ на течение болезни, но отмечена временная стабилизация функции глотания в ряде случаев. Сходные результаты представлены в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании эффективности ВВИГ при МТВ [117].

Представленные в литературе данные не позволяют рекомендовать использование ВВИГ у пациентов с МТВ в качестве стандартной терапии [113, 114]. В случаях нарушения глотания предлагается проведение 1 курса ВВИГ в дозе 2 г/кг с оценкой эффекта через 2–4 нед. Вопрос о целесообразности повторных инфузий остается открытым.

#### **Аутоиммунные заболевания центральной нервной системы**

##### **Рассеянный склероз**

Рассеянный склероз (РС) является наиболее распространенным воспалительным заболеванием центральной

нервной системы у молодых людей. Этиология неизвестна, но многочисленные находки указывают на аутоиммунный патогенез. Заболевание характеризуется повторными неврологическими рецидивами, которые обычно переходят в полную ремиссию в течение нескольких дней или недель на начальной стадии. Обычно после 10 лет развития болезни при отсутствии лечения ремиттирующее течение переходит в хроническое вторично-прогрессирующее течение без каких-либо явных обострений примерно у половины пациентов; женщины страдают в 3 раза чаще. Высокая частота эпизодов, неполная регрессия симптомов и множественные очаги демиелинизации при МРТ указывают на плохой прогноз уже в начале заболевания. Разные иммуномодулирующие вещества используются для лечения РС, преследуя 3 цели: сокращение продолжительности эпизодов, уменьшение их частоты, замедление прогрессирования болезни, которая приводит к необратимым изменениям в центральной нервной системе и стойкой инвалидности.

Самые последние и убедительные результаты клинических испытаний показывают, что препараты интерферона, глатирамера ацетата и некоторые новые пероральные лекарственные средства могут уменьшать частоту рецидивов и задерживать прогрессирование заболевания, если лечение начинают уже после первого эпизода. Использование ВВИГ при РС с позиции перечисленных терапевтических целей было изучено только в небольших и/или открытых и отдельных контролируемых исследованиях.

Применение ВВИГ в дозе 0,5 г/кг у 22 пациентов во время рецидива показало кратковременное улучшение у 15 из 22 пациентов в течение 2 нед [119]. В открытых проспективных наблюдениях у пациентов с невритом зрительного нерва, резистентных к стероидам, назначение ВВИГ приводило к улучшению офтальмологических параметров в 78 % случаев [120].

В другом исследовании сравнивали эффективность последовательного назначения ВВИГ в дозе 0,4 г/кг в течение 5 дней ( $n = 12$ ) и 1000 мг метилпреднизолона внутривенно в течение 3 дней ( $n = 5$ ). Показано недостоверное незначительное улучшение по результатам МРТ у получавших ВВИГ и в конечном итоге никаких различий при оценке по шкале EDSS [121]. В 2 рандомизированных исследованиях пациентов, получавших высокие дозы метилпреднизолона, не показано дополнительного эффекта ВВИГ как при оценке клинических проявлений, так и по данным МРТ [122, 123].

В плацебо-контролируемом исследовании D. Pöhlau и соавт. с назначением ВВИГ в дозе 0,4 г/кг/мес в течение 24 мес были включены 34 пациента с первично- и вторично-прогрессирующим РС. При оценке результата терапии без разделения пациентов на группы первично- и вторично-прогрессирующего РС показано, что после ВВИГ очередное ухудшение состояния

было через 74 мес, а у получавших плацебо — через 62 мес ( $p = 0,04$ ) [124].

В ряде репрезентативных исследований констатируется отсутствие эффекта ВВИГ с сохранением стойкого неврологического дефицита у пациентов с РС [125–127].

Таким образом, сегодня нет доказательной базы относительно плацебо, чтобы рекомендовать ВВИГ с целью снижения частоты рецидивов и предотвращения развития новых очагов по данным МРТ. Поскольку эффект ВВИГ при лечении РС явно хуже, чем эффект таких иммуномодулирующих веществ, как интерферон и глатирамера ацетат, данный вид терапии не рекомендуется в качестве терапии первой линии при демиелинизирующих заболеваниях головного мозга. Использование ВВИГ можно рассматривать только у пациентов с РС, которые не переносят другие методы лечения с использованием иммуномодулирующих препаратов и у больных с рецидивирующим течением болезни в дозе 0,2 мг/кг/мес (10–15 г/мес). Терапия ВВИГ также может быть рекомендована в постнатальном периоде кормящим матерям, даже несмотря на то, что эффективность лечения доказана только в открытых исследованиях. Назначение ВВИГ не рекомендуется пациентам, страдающим первично- или вторично-прогрессирующим хроническим РС.

### Эпилепсия

В 1977 г. появилось сообщение о снижении частоты приступов у детей, получавших ИГ внутримышечно по поводу рецидивирующих инфекций [128]. Вопрос об эффективности ВВИГ при эпилепсии обсуждается с 90-х годов прошлого столетия [129, 130]. Положительный терапевтический эффект был продемонстрирован у 174 из 373 детей с устойчивой к фармакологическому лечению эпилепсией, включенных в 29 исследований. Полная ремиссия судорог в среднем отмечена у 23 % пациентов, а улучшение констатировано у 63 % больных; по данным электроэнцефалографического исследования улучшение отмечено в 45 % случаев. Несмотря на представленные результаты, авторы не сочли возможным утверждать, что ВВИГ является достоверно эффективным способом лечения эпилепсии по сравнению с рутинной терапией. В пользу недоказанности эффективности ВВИГ при судорожных состояниях также свидетельствует обновленный обзор иммунологических основ эпилепсии и возможных эффектов ИГ [131]. Основным аргументом, ограничивающим вынесение суждения об эффективности ВВИГ при эпилепсии, является недостаточное число информативных исследований.

Единственное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по эффективности ВВИГ при эпилепсии включало 61 подростка и молодых людей с фокальной, устойчивой к терапии эпилепсией, которые получали в общей сложности 7 инфузий ВВИГ

в течение 6 мес; 18 пациентов получали плацебо, 14 — ВВИГ в дозе 100 мг/кг, 14 — в дозе 250 мг/кг и 15 — в дозе 400 мг/кг за 1 инфузию. Спустя 6 мес у 5 пациентов из группы плацебо и 7 из 40, получавших ВВИГ, отмечалось снижение судорог больше чем на 50 % [132].

Основание для назначения ВВИГ при резистентных эпилепсиях в раннем детстве подтверждается предполагаемыми иммунопатогенетическими факторами патогенеза судорожных состояний [133]. Острые вирусные и бактериальные энцефалопатии не только вызывают судорожные состояния, но могут приводить к последующему развитию эпилепсии, которая особенно трудно поддается лечению. Подострая энцефалопатия (синдром Расмуссена) и аутоиммунно-сосудистые расстройства часто проявляются очаговыми и генерализованными эпилептическими припадками. Адренокортикотропный гормон и кортикостероиды в ряде случаев обладают высокой эффективностью, особенно при тяжелой эпилепсии в раннем детстве; показатели ремиссии достигают 70 % у пациентов с синдромом Веста.

Сообщения по использованию ВВИГ в основном касаются детей с фармакорезистентной эпилепсией, например при синдроме Веста или Леннокса—Гасто. Неоднозначность результатов по использованию ВВИГ определяется различиями в отборе пациентов в исследование, тяжести клинических проявлений, используемой схеме лечения и критериях оценки эффективности терапии. Это приводит к тому, что положительный результат лечения варьирует в диапазоне 25—50 % и его следует интерпретировать с большой осторожностью. По данным литературы, использование ВВИГ несколько более многообещающее у пациентов с постэнцефалитной эпилепсией с лабораторными признаками воспалительной активности [134, 135]. Заслуживают внимания несколько наблюдений синдрома Ландау—Клеффнера, в которых объективизировано положительное влияние ВВИГ на нейропсихологические нарушения [136—140].

Несмотря на имеющиеся сообщения о положительном эффекте ВВИГ, в целом данный вид терапии не может быть рекомендован для случаев эпилепсии без признаков воспалительной этиологии.

### Синдром ригидного человека

Синдром ригидного человека (СРЧ) проявляется прогрессирующей мышечной ригидностью, болезненными спазмами аксиальных и мышц проксимальных отделов конечностей. Аутоиммунная природа заболевания основывается на обнаружении в 60 % случаев в сыворотке крови антител к рецепторам к глутаматдекарбоксилазе — ферменту, катализирующему синтез гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) из глутаминовой кислоты и концентрирующемуся в окончаниях ГАМКергических нейронов. При сочетании СРЧ со злокачественными новообразованиями могут обнаруживаться антитела к амфифизину, регулирующие

плотность ГАМКергических рецепторов на мембране аксонов. Антитела к амфифизину отрицательно влияют на экспрессию ГАМК-рецепторов, приводя к повышению возбудимости нейронов.

В исследовании Е. Karlson и соавт. описаны 3 пациента с СРЧ, у которых терапия ВВИГ оказалась эффективной после безуспешных попыток лечения плазмаферезом и кортикостероидами [141, 142]. Отмечалось улучшение ходьбы и возможность в последующем передвигаться с посторонней помощью. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании у 16 пациентов, получавших ВВИГ в дозе 2 г/кг/мес в течение 3 мес показано снижение ригидности, которое сохранялось от 6 нед до 1 года [143]. Учитывая ограничения способов лечения СРЧ, проведение инфузий ВВИГ может быть рекомендовано как рациональный подход к лечению, эффективность которого сугубо индивидуальна.

### Выбор препарата для проведения внутривенной высокодозной терапии иммуноглобулинами

Согласно 16-му пересмотру перечня жизненно важных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения от марта 2009 г., «состав препаратов разных производителей различается и лекарственные средства не могут рассматриваться как эквивалентные». Препараты человеческого ИГ также не являются одинаковыми и отличаются по способу производства, составу, содержанию разных подгрупп ИГ (класса А (IgA), IgM, IgG), а также по способу и количеству стадий элиминации и инактивации вирусов.

При выборе препарата необходимо учитывать качество самого препарата и наличие доказательных исследований по его применению, а также возможные факторы риска у пациентов, нуждающихся в проведении ВВИГ (возраст, сопутствующие заболевания эндокринной, сердечно-сосудистой, свертывающей систем, функцию почек, тяжесть состояния и длительность основного заболевания и т. д.). Так, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пожилых лиц и детей важно максимально снизить нагрузку объемом, необходимо выбрать раствор соответствующей концентрации (10 %), что особенно важно для длительной терапии ВВИГ (табл. 3).

Выбранный для лечения препарат ИГ должен отвечать требованиям Российского законодательства и иметь разрешение к применению у взрослых и детей. Так, например, препарат октагам разрешен к применению как у взрослых, так и у детей с 0 лет.

Для пациентов с высокими рисками нарушения функции почек важен тип стабилизатора, гарантирующий снижение рисков со стороны выделительной системы. В многочисленных исследованиях показано, что развитие нежелательных явлений напрямую зависит от стабилизатора [145—151]. Нужно учитывать, что риски НЭ могут повышаться при назначении



**Таблица 3.** Основные характеристики и возможные факторы риска нежелательных эффектов [143, с изменениями]  
**Table 3.** Main characteristics and possible risk factors for undesirable effects [143, with changes]

Возможные факторы риска у пациента Patient risk factors	Основные характеристики препарата ВВИГ Main characteristics of the drug IVIG					
	Высокое содержание сахаров High sugar content	Высокая осмоляльность/осмолярность High osmolality-osmolality	Высокое содержание натрия High sodium content	Нагрузка объемом Volume load	Концентрация IgA Concentration of IgA	Низкое значение pH Low pH
Почечная недостаточность Renal impairment						
Болезни сердечно-сосудистой системы Cardiovascular disease						
Тромбоэмболические нарушения Thromboembolic disorders						
Ожирение Obesity						
Обездвиженность пациента Immobility of patient						
Пожилой возраст Older age						
Сахарный диабет и повышенная толерантность к глюкозе (Pre) diabetes mellitus	Для растворов, содержащих глюкозу Glucose-containing solution					
Детский возраст Pediatric age						
Дефицит IgA с наличием анти-IgA антител IgA deficiency with anti-IgA antibodies						

**Примечание.** Цветом выделены ситуации, в которых состав препарата для внутривенной высокодозной терапии иммуноглобулинами (ВВИГ) может приводить к нежелательным эффектам. IgA — иммуноглобулин класса A.

**Note.** Color highlighted the situations in which the composition of the drug for treatment intravenous high-dose immunoglobulin therapy can lead to undesirable effects. IgA — type A of immunoglobulin.

отдельных групп препаратов (гипотензивных, антибиотиков, диуретиков, цитостатиков и др.), а также у большинства больных старше 45 лет, имеющих хроническую почечную патологию или вторичное поражение почек (хронический пиелонефрит, почечную недостаточность, амилоидоз, сахарный диабет, гипертоническую болезнь и др.) [152]. В ряде исследований доказано, что препараты ВВИГ, стабилизированные мальтозой, имеют значительно меньшие риски [153]. Исследования по переносимости и безопасности препарата октагам, содержащего мальтозу, сообщают, что среди 114698 проведенных инфузий процент развития НЭ был минимальный и составил 0,35 % [154].

При выборе препарата важной является вирусная безопасность плазмы, из которой он изготовлен. Первичный контроль должен проводиться уже на уровне забора донорской крови. В процессе производства проводится 2-й этап вирусной очистки путем фракционирования этанолом по Кону, методами фильтрации и ультрафильтрации. Полная безопасность препарата

обеспечивается инактивацией вирусов, которая может проводиться несколькими методами: сольвент/детергентным, инкубацией с низким pH, обработкой бета-пропиолактоном или октановой кислотой. При производстве должно быть использовано не менее 2 методов инактивации и особое внимание уделено гарантированной элиминации парвовируса B19 в связи с риском развития жизнеугрожающих инфекций. Информация об этапах очистки препаратов от вирусов, включающая инактивацию парвовируса B19, должна быть обязательно указана в инструкции по использованию препарата.

Эффективность действия препарата зависит от концентрации IgG, которая должна быть не менее 95 %. В инструкции по применению также указывается распределение подклассов IgG, которое должно максимально соответствовать распределению в нормальной плазме: IgG1 ~66 %, IgG2 ~23 %, IgG3 ~7 %, IgG4 ~4 %. Эти критерии являются одним из условий оптимального терапевтического эффекта ИГ [17].

**Таблица 4.** Параметры, определяющие выбор препарата для внутривенной высокодозной терапии иммуноглобулинами  
**Table 4.** Main parameters for the choice of drug for intravenous high-dose therapy with immunoglobulins

Характеристики, потенциально влияющие на эффективность препарата для внутривенной высокодозной терапии иммуноглобулинами Characteristics that potentially affect to effectiveness of drug for intravenous high-dose therapy with immunoglobulins	
Содержание IgG в препарате, распределение подклассов The content of IgG in the drug, the distribution of subclasses	<ul style="list-style-type: none"> <li>— общее содержание IgG &gt;95 %;</li> <li>— the total IgG content is &gt;95 %;</li> <li>— физиологическое распределение подклассов IgG: IgG1 — 66 %, IgG2 — 23 %, IgG3 — 7 %, IgG4 — 4 %</li> <li>— physiological distribution of IgG subclasses: IgG1 — 66 %, IgG2 — 23 %, IgG3 — 7 %, IgG4 — 4 %</li> </ul>
Характеристики, потенциально влияющие на безопасность препарата для внутривенной высокодозной терапии иммуноглобулинами Characteristics that potentially affect the safety of the drug for intravenous high-dose immunoglobulin therapy	
Форма выпуска Presentation	<ul style="list-style-type: none"> <li>— предпочтительное использование готовых 5–10 % растворов</li> <li>— preferred use of ready-made 5–10 % solutions</li> </ul>
Концентрация внутривенных иммуноглобулинов Concentration of intravenous immunoglobulins	<ul style="list-style-type: none"> <li>— содержание димеров и мономеров IgG должно быть не менее 90 % общего содержания IgG;</li> <li>— the content of dimers and monomers of IgG must be at least 90 % of the total content of IgG;</li> <li>— содержание полимеров и агрегатов не более 3 % от общего содержания IgG;</li> <li>— the content of polymers and aggregates is not more than 3 % of the total IgG content;</li> <li>— антитела к HBsAg — не менее 0,5 МЕ на 1 г иммуноглобулина;</li> <li>— antibodies to HBsAg — not less than 0.5 IU per 1 g of immunoglobulin</li> <li>— минимум 2 типа антител (1 вирусное и 1 бактериальное), для которых имеются международные эталоны, концентрация антител в 3 раза выше, чем в исходном пуле плазмы</li> <li>— at least 2 types of antibodies (1 viral and 1 bacterial), for which there are international standards, the concentration of antibodies is 3 times higher than in the original plasma pool</li> </ul>
Содержание натрия Concentration of sodium	<ul style="list-style-type: none"> <li>— осмоляльность не менее 240 мОсморь/кг</li> <li>— osmolality not less than 240 mOsmol/kg</li> </ul>
Содержание IgA Concentration of IgA	<ul style="list-style-type: none"> <li>— указано содержание IgA и не превышать заявленную концентрацию</li> <li>— IgA content indicated and do not exceed the declared concentration</li> </ul>
Стабилизатор/уровень pH Stabilizer/pH level	<ul style="list-style-type: none"> <li>— препараты, содержащие мальтозу, имеют значительно более низкий риск острого повреждения почек;</li> <li>— drugs containing maltose have a significantly lower risk of acute kidney damage;</li> <li>— pH 4,0–7,4;</li> <li>— стабильность ВВИГ должна быть доказана соответствующими исследованиями во время разработки препарата</li> <li>— stability must be proven by appropriate research during drug development</li> </ul>
Очистка препарата Drug cleaning	<ul style="list-style-type: none"> <li>— метод производства должен включать стадии удаления и/или инактивации известных возбудителей инфекций с целью обеспечения безопасности препарата в отношении передачи инфекции;</li> <li>— the production method should include the steps of removing and/or inactivating known pathogens to ensure the safety of the drug in relation to transmission;</li> <li>— на этапе фракционирования, на финальной стадии приготовления раствора в процессе производства не добавляются антимикробные консерванты</li> <li>— at the stage of fractionation, at the final stage of solution preparation, antimicrobial preservatives are not added during the production process</li> </ul>
Титры изогемагглютининов Isohemagglutinin titer	<ul style="list-style-type: none"> <li>— титр анти-А / В-изогемагглютининов меньше 1:64</li> <li>— anti-A/B titer of isohemagglutinins less than 1:64</li> </ul>
Дополнительно Additionally	<ul style="list-style-type: none"> <li>— изготовлен из плазмы больше 1000 доноров;</li> <li>— made from plasma more than 1000 donors;</li> <li>— активатор прекалликреина не больше 35 МЕ/мл;</li> <li>— prekallikrein activator no more than 35 IU/ml;</li> <li>— антикомплемментарная активность: связывание комплемента не больше 50 % (1 гемолитическая единица CH<sub>50</sub> на 1 мг иммуноглобулина);</li> <li>— anticomplementary activity: complement binding is not more than 50 % (1 hemolytic unit CH<sub>50</sub> per 1 mg of immunoglobulin);</li> <li>— имеет функционально неповрежденный Fc-фрагмент;</li> <li>— has a functionally intact Fc-fragment;</li> <li>— обладает хорошей переносимостью;</li> <li>— well tolerated;</li> <li>— не обладает тромбогенной (прокоагулянтной) активностью</li> <li>— does not possess thrombogenic (procoagulant) activity</li> </ul>

**Примечание.** HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; IgA — иммуноглобулин класса А; IgG — иммуноглобулин класса G.  
**Note.** HBsAg — hepatitis B virus surface antigen; IgA — type A of immunoglobulin; IgG — type G of immunoglobulin.

Основные обязательные критерии, которым должен соответствовать препарат при выборе для лечения, представлены в табл. 4.

### Заключение

Применение ВВИГ открыло новую эпоху в лечении болезней разного генеза и продолжает приобретать все больше показаний в медицине. До сих пор спектр эффективности ВВИГ до конца не установлен, что определяет необходимость дополнительных контролируемых многоцентровых клинических исследований. Доказана достоверная эффективность ВВИГ при разных формах СГБ (ОВДП, ОМАН, ОМСАН и др.), ХВДП, ММН и ДМ. Использование ВВИГ меняет прогноз миастенических кризов и тяжелого течения

миастении. Однако при других неврологических болезнях (РС, полимиозит, МТВ, полинейропатия, ассоциированная с IgM, гаммапатии, эпилепсии, СРЧ) эффект ВВИГ непостоянный или доказан недостаточно. Сегодня продолжают обоснованные исследования повторных курсов ВВИГ при разных формах СГБ, а также разрабатываются и тестируются новые схемы дозирования и частоты введения препарата при ХВДП.

Специалисты при выборе препарата ВВИГ должны учитывать его характеристики и особенности состояния каждого конкретного пациента. В последние годы увеличивается число фирм-производителей ИГ, что вселяет надежду на снижение стоимости эффективного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cohn E.J., Strong L.E., Hughes W.L. et al. Preparation and properties of serum and plasma proteins; a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc* 1946;68:459–75. PMID: 21015743. DOI: 10.1021/ja01207a034.
- Casadevall A., Dadachova E., Pirofski L.A. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol* 2004;2(9):695–703. PMID: 15372080. DOI: 10.1038/nrmicro974.
- Martin P.R., Scheidegger J.J., Wenger P. et al. Behavior of intramuscular, intravenous and oral gamma globulin. *Blut* 1959;5(2):104–14. PMID: 13671094.
- Schultze H.E., Schwick G., Birkhard J. On the antibody nature of properdin. *Z Immun Exp Ther* 1962;123:307–25. PMID: 13987245.
- Barandum S., Kistler P., Jeunet F., Isliken H. Intravenous administration of human gamma-globulin. *Vox Sang* 1962;7:157–74. PMID: 13864762. DOI: 10.1159/000464763.
- Intravenous immunoglobulin: prevention and treatment of disease. *NIH Consens State Sci Statements* 2004;21(1):1–23. PMID: 17308551.
- Imbach P., Barandum S., d'Apuzzo V. et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981;1(8232):1228–31. PMID: 6112565. DOI: 10.1016/S0140-6736(81)90810-2.
- Wahn V., Orange J.S. Clinical use of immunoglobulins. 2nd edition. Bremen: Uni-Med, 2013. P. 251.
- McLeod J.G., Pollard J.D., Macaskill P. et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol* 1999;46:910–3. PMID: 10589544. DOI: 10.1002/1531-8249(199912)46:6<910::aid-ana14>3.0.co;2-2.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куренков А.Л. и др. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия. Клинические рекомендации. Электронное издание, 2016. С. 6. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kurenkov A.L. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical guidelines. Electronic edition, 2016. P. 6. (In Russ.)].
- Patwa H.S., Chaudhry V., Katzberg H. et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorder: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2012;78(13):1009–15. PMID: 22454268. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824de293.
- Hughes R.A., Donofrio P., Bril V. et al. Intravenous immunoglobulin (10 % caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136–44. PMID: 18178525. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70329-0.
- Mendell J.R., Barohn R.J., Freimer M.L. et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001;56:445–9. PMID: 11222785. DOI: 10.1212/wnl.57.5.938.
- Hahn A.F., Bolton C.F., Zochodne D., Feasby T.E. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996;119:1067–77. PMID: 8813271. DOI: 10.1093/brain/119.4.1067.
- Vermeulen M., van Doorn P.A., Brand A. et al. Intravenous immunoglobulin-treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:36–9. PMID: 8429321. DOI: 10.1136/jnnp.56.1.36.
- Hughes R., Bensa S., Willison H. et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:195–201. PMID: 11506402. DOI: 10.1002/ana.1088.
- Frenzel W., Wietek S., Svae T.E. et al. Tolerability and safety of octagamR (IVIg): a postauthorization safety analysis of four noninterventional phase IV trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016;54(11):847–55. PMID: 27719744. DOI: 10.1080/10245332.2017.1385892.
- Wietek S. Octagam® for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: results from three observational studies. *Neurodegener Dis Manag* 2018;8(4):227–31. PMID: 29517417. DOI: 10.2217/nmt-2018-0006.
- Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологических растворов способно улучшить результаты терапии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2(2):77–83. DOI:10.17650/2311-1267-2015-2-2-77-83. [Kirgizov K.I., Skorobogatova E.V. Intravenous immunoglobulins: the use of modern physiological solutions can improve the results of therapy. *Rossiyskiy Zhurnal Detskoy Gematologii i Onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(2):77–83. (In Russ.)].
- Nevo Y. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J*

- Paediatr Neurol 1998;2(4):169–77. PMID: 10726588. DOI: 10.1016/s1090-3798(98)80016-0.
21. Eftimov F., Winer J.B., Vermeulen M. et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD001797. PMID: 19160200. DOI: 10.1002/14651858.CD001797.pub2.
22. Rabie M., Nevo Y. Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies. Eur J Paediatr Neurol 2009;13(3):209–18. PMID: 18585069. DOI: 10.1016/j.ejpn.2008.04.009.
23. Lucke M.I., Adrichem M.E., Wieske L. et al. Intravenous immunoglobulins in patients with clinically suspected chronic immune-mediated neuropathy. J Neurol Sci 2019;397:141–5. PMID: 30623818. DOI: 10.1016/j.jns.2018.12.036.
24. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Внутривенная иммунотерапия в неврологии. Москва: Горячая линия–Телеком, 2013. С. 312. [Suponeva N.A., Piradov M.A. Intravenous immunotherapy in neurology. Moscow: Goryachaya liniya–Telecom, 2013. P. 312. (In Russ.)].
25. Raphael J.C., Chastang C., Jais J.P. et al. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain–Barre syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain–Barre syndrome: role of replacement fluids. Ann Neurol 1987;22(6):753–61. PMID: 2893583. DOI: 10.1002/ana.410220612.
26. GBS study group. Plasmapheresis and acute Guillain–Barre syndrome. The Guillain–Barre Syndrome Study Group. Neurology 1985;35:1096–104. PMID: 4022342. DOI: 10.1212/WNL.35.8.1096
27. Raphael J.C., Chevret S., Harboun M. et al. Intravenous immune globulins in patients with Guillain–Barre syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(2):235–8. PMID: 11459901. DOI: 10.1136/jnnp.71.2.235.
28. Koningsveld R., Steyerberg E.W., Hughes R.A. et al. A clinical prognostic scoring system for Guillain–Barre syndrome. Lancet Neurol 2007;6(7):589–94. PMID: 17537676. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70130-8.
29. Meche F.G., Schmitz P.I. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain–Barre syndrome. Dutch Guillain–Barre Study Group. N Engl J Med 1992;326(17):1123–9. PMID: 1552913. DOI: 10.1056/NEJM199204233261705.
30. Kleyweg R.P., van der Meche F.G. Treatment related fluctuations in Guillain–Barre syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54(11):957–60. PMID: 1800666. DOI: 10.1136/jnnp.54.11.957.
31. Visser L.H., Schmitz P.I., Meulstee J. et al. Prognostic factors of Guillain–Barre syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. Dutch Guillain–Barre Study Group. Neurology 1999;53(3):59–604. PMID: 10449126. DOI: 10.1212/wnl.53.3.598.
32. Bril V., Ilse W.K., Pearce R. et al. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain–Barre syndrome. Neurology 1996;46(1):100–3. PMID: 8559353. DOI: 10.1016/s0887-7963(96)80021-6.
33. PE/Sandoglobulin Guillain–Barre Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain–Barre syndrome. Lancet 1997;349(9047):225–30. PMID: 9014908. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)09095-2.
34. Ortiz-Salas P., Vélaz-Van-Meerbeke A., Galvis-Gomez C.A., Rodriguez Q.J. Human immunoglobulin versus plasmapheresis in Guillain–Barre syndrome and myasthenia gravis: a meta-analysis. J Clin Neuromuscul Dis 2016;18(1):1–11. DOI: 10.1097/CND.0000000000000119.
35. Haupt W.F., Birkmann C., van der Ven C., Pawlik G. Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain–Barre syndrome. Ther Apher 2000;4(3):198–200. PMID: 10910019. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2000.00182.x.
36. Koningsveld R., Schmitz P.I., Meche F.G. et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain–Barre syndrome: randomised trial. Lancet 2004;363(9404):192–6. PMID: 14738791. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)15324-x.
37. Kuitwaard K., de Gelder J., Tio-Gillen A.P. et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain–Barre syndrome. Ann Neurol 2009;66(5):597–603. PMID: 19938102. DOI: 10.1002/ana.21737.
38. Godoy D.A., Rabinstein A. Is a second cycle of immunoglobulin justified in axonal forms of Guillain–Barre syndrome? Arq Neuropsiquiatr 2015;73(10):848–51. PMID: 26465402. DOI: 10.1590/0004-282X20150136.
39. Walgaard C., Jacobs B.C., Lingsma H.F. et al. Second IVIg course in Guillain–Barre syndrome patients with poor prognosis (SID-GBS trial): Protocol for a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. J Peripher Nerv Syst 2018;23(4):210–5. PMID: 30151941. DOI: 10.1111/jns.122860.
40. Hughes R.A., Swan A.V., van Doorn P.A. Intravenous immunoglobulin for Guillain–Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2010;(6):CD002063. PMID: 20556755. DOI: 10.1002/14651858.CD002063.pub4.
41. Kuwabara S., Mori M., Ogawara K. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain–Barre syndrome with IgG anti-GM1 antibody. Muscle Nerve 2001;24(1):54–8. PMID: 11150966. DOI: 10.1002/1097-4598(200101)24:1<54::aid-mus6>3.0.co;2-9.
42. Romano J.G., Rotta F.T., Potter P. et al. Relapses in the Guillain–Barre syndrome after treatment with intravenous immune globulin or plasma exchange. Muscle Nerve 1998;21(10):1327–30. PMID: 9736064. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199810)21:10<1327::aid-mus14>3.3.co;2-9.
43. Odaka M., Tatsumoto M., Hoshiyama E. et al. Side effects of combined therapy of methylprednisolone and intravenous immunoglobulin in Guillain–Barre syndrome. Eur Neurol 2005;53(4):194–6. PMID: 15970631. DOI: 10.1159/000086477.
44. Ceccarelli M., Piffieri M., Simoni F. et al. Initial experiences in the use of intravenous immunoglobulins in Guillain–Barre–Strohl syndrome. Pediatr Med Chir 1987;9(6):719–21. PMID: 3444744.
45. Rapin F., Astruc J., Echenne B., Rodière M. Pediatric use of intravenous immunoglobulins in immunomodulation. Apropos of 34 cases. Current data. Ann Pediatr (Paris) 1988;35(7):481–8. PMID: 3178111.
46. Nicolaides P., Appleton R.E. Immunoglobulin therapy in Guillain–Barre syndrome in children. Dev Med Child Neurol 1995;37(12):1110–4. PMID: 8566469. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1995.tb11972.x.
47. Vallée L., Dulac O., Nuyts J.P. et al. Intravenous immune globulin is also an efficient therapy of acute Guillain–Barre syndrome in affected children. Neuropediatrics 1993;24(4):235–6. PMID: 8232785. DOI: 10.1055/s-2008-1071548.
48. Yata J., Nihei K., Ohya T. et al. High-dose immunoglobulin therapy for Guillain–Barre syndrome in Japanese children. Pediatr Int 2003;45(5):543–9. PMID: 14521529. DOI: 10.1046/j.1442-200x.2003.01768.x.
49. Korinthenberg R., Schessl J., Kirschner J., Mönning J.S. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain–Barre syndrome: a randomized trial. Pediatrics 2005;116(1):8–14. PMID: 15995024. DOI: 10.1542/peds.2004-1324.
50. Gürses N., Uysal S., Cetinkaya F. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain–Barre syndrome. Scand J Infect Dis 1995;27(3):241–3. PMID: 8539548. DOI: 10.3109/00365549509019016.
51. Vajsar J., Sloane A., Wood E., Murphy E.G. Plasmapheresis vs intravenous



- immunoglobulin treatment in childhood Guillain-Barre syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148(11):1210-2. PMID: 7921126. DOI: 10.1001/archpedi.1994.02170110096019.
52. Graf W.D., Katz J.S., Eder D.N. et al. Outcome in severe pediatric Guillain-Barre syndrome after immunotherapy or supportive care. *Neurology* 1999;52(7):1494-7. PMID: 10227643. DOI: 10.1212/wnl.52.7.1494.
53. Korinthenberg R., Mönting J.S. Natural history and treatment effects in Guillain-Barre syndrome: a multicentre study. *Arch Dis Child* 1996;74(4):281-7. PMID: 8669925. DOI: 10.1136/adc.74.4.281.
54. Reisn R.C., Pocięcha J., Rodriguez E. et al. Severe Guillain-Barre syndrome in childhood treated with human immune globulin. *Pediatr Neurol* 1996;14(4):308-12. PMID: 8805174. DOI: 10.1016/0887-8994(96)00050-1.
55. Kanra G., Ozon A., Vajsar J. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 1997;1(1):7-12. PMID: 10728186. DOI: 10.1016/s1090-3798(97)80004-9.
56. McGhee B., Jarjour I.T. Single-dose intravenous immune globulin for treatment of Guillain-Barre syndrome. *Am J Hosp Pharm* 1994;51(1):97-9. PMID: 8135270. DOI: 10.1093/ajhp/51.1.97.
57. Shahar E., Shorer Z., Roifman C.M. et al. Immune globulins are effective in severe pediatric Guillain-Barre syndrome. *Pediatr Neurol* 1997;16(1):32-6. PMID: 9044398. DOI: 10.1016/s0887-8994(96)00253-6.
58. Pestronk A. Multifocal motor neuropathy: diagnosis and treatment. *Neurology* 1998;51(5):S22-4. PMID: 9851726. DOI: 10.1212/wnl.51.6\_suppl\_5.s22.
59. Bouche P., Moulouguet A., Younes-Chennoufi A.B. et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block: a study of 24 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(1):38-44. PMID: 7608707. DOI: 10.1136/jnnp.59.1.38.
60. Schuchardt V., Hotz M., Hund E. et al. Experiences with high dosage immunoglobulin G in neuromuscular diseases. *Nervenarzt* 1993;64(2):98-103. PMID: 8450901.
61. Leger J.M., Chassande B., Musset L. et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001;124:145-53. PMID: 11133794. DOI: 10.1093/brain/124.1.145.
62. Federico P., Zochodne D.W., Hahn A.F. et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000;55:1256-62. PMID: 11087764. DOI: 10.1212/wnl.55.9.1256.
63. Azulay J.P., Blin O., Pouget J. et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1994;44:429-32. PMID: 8145910. DOI: 10.1212/wnl.44.3\_part\_1.429.
64. Van den Berg L.H., Kerkhoff H., Oey P.L. et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(3):248-52. PMID: 7673950. DOI: 10.1136/jnnp.59.3.248.
65. Koski C., Beydoun S., Schiff R. et al. Efficacy, safety, and tolerability of intravenous gammaglobulin (IGIV, 10%) in a Phase 3, randomized, placebo-controlled, cross-over trial for the treatment of multifocal motor neuropathy (MMN). *Neurology* 2012;78(1):PL02.002. DOI: 10.1212/WNL.78.1\_MeetingAbstracts.PL02.002.
66. Jinka M., Chaudhry V. Treatment of multifocal motor neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16(2):269. PMID: 24395647. DOI: 10.1007/s11940-013-0269-y.
67. Toyka K.V., Hartung H.P. Chronic inflammatory polyneuropitis and neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1996;9(3):240-50. PMID: 8839619. DOI: 10.1097/00019052-199606000-00016.
68. Van den Berg L.H., Franssen H., Wokke J.H. The long-term effect of intravenous immunoglobulin treatment in multifocal motor neuropathy. *Brain* 1998;121(Pt 3): 421-8. PMID: 9549518. DOI: 10.1093/brain/121.3.421.
69. Van den Berg-Vos R.M., Franssen H., Wokke J.H., Van den Berg L.H. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain* 2002;125(Pt8):1875-86. PMID: 12135977. DOI: 10.1093/brain/awf193.
70. Никитин С.С., Наумова Е.С., Дружинин Д.С. Оценка динамики площади поперечного сечения периферических нервов при мультифокальной моторной нейропатии по данным ультразвукового исследования на фоне внутривенной терапии иммуноглобулинами: описание клинического случая. *Нервно-мышечные болезни* 2016;6(4):46-51. DOI: 10.17650/2222-8721-2016-6-4-46-51. [Nikitin S.S., Naumova E.S., D.S. Druzhinin. The sonographic dynamics of peripheral nerves cross sectional area changes in multifocal motor neuropathy treated with intravenous immunoglobulin: case report. *Nervno-myshechnye Bolezni = Neuromuscular Diseases* 2016;6(4):46-51. (In Russ.)].
71. Vucic S., Black K.R., Chong P.S., Cros D. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology* 2004;63(7):1264-9. PMID: 15477549. DOI: 10.1212/01.wnl.0000140497.85952.f.a.
72. Baumann A., Hess C.W., Sturzenegger M. IVIg dose increase in multifocal motor neuropathy: a prospective six month follow-up. *J Neurol* 2009;256(4):608-14. PMID: 19367358. DOI: 10.1007/s00415-009-0130-0.
73. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2006;11(1):9-19. PMID: 16519778. DOI: 10.1111/j.1085-9489.2006.00059.x.
74. Comi G., Roveri L., Swan A. et al. A randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002;249:1370-7. PMID: 12382151. DOI: 10.1007/s00415-002-0808-z.
75. Dalakas M.C., Quarles R.H., Farrer R.G. et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996;40(5):792-5. PMID: 8957021. DOI: 10.1002/ana.410400516.
76. Mariette X., Chastang C., Clavelou P. et al. A randomised clinical trial comparing interferon-alpha and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. The IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63(1):28-34. PMID: 9221964. DOI: 10.1136/jnnp.63.1.28.
77. Fateh-Moghadam A., Besinger U., Wick M. High-dose immunoglobulin therapy in autoimmune diseases. *Immun Infekt* 1984;12(2):129-33. PMID: 6085502.
78. Ippoliti G., Cosi V., Piccolo G. et al. High dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984;6:809. PMID: 6148545. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)90729-3.
79. Arsura E.L., Bick A., Brunner N.G. et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 1986;146(7):1365-8. PMID: 3718134. DOI: 10.1001/archinte.1986.00360190143020.
80. Balzereit F., Fateh-Moghadam A., Besinger K. et al. Myasthenia gravis. Humoral diagnostic and therapie einer autoimmunkrankheit. *MMW* 1986;128:654-7.
81. Gajdos P., Outin H., Morel E. et al. High dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis: an alternative to plasma exchange? *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:842-4. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb51387.x.

82. Cosi V., Lombardi M., Piccolo G., Erbetta A. Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Acta Neurol Scand* 1991;84(2):81–4. PMID: 1950455. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1991.tb04912.x.
83. Hilkevich O., Drory V.E., Chapman J., Korczyn A.D. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy in myasthenia gravis. *Clin Neuropharmacol* 2001;24(3):173–6. PMID 11391130. DOI: 10.1097/00002826-200105000-00010.
84. Uchiyama M., Ichikawa Y., Takaya M. et al. High dose gamma globulin therapy of generalized myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:868–70. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb51396.x.
85. Huang C.S., Hsu H.S., Kao K.P. et al. Intravenous immunoglobulin in the preparation of thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2003;108(2):136–8. PMID: 12859292. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2003.00131.x.
86. Ronager J., Ravnborg M., Hermansen I., Vorstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Organs* 2001;25(12):967–73. PMID: 11843764. DOI: 10.1046/j.1525-1594.2001.06717.x.
87. Liu J.F., Wang W.X., Xue J. et al. Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoadsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis. *Ther Apher Dial* 2010;14(2):153–60. PMID: 20438536. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2009.00751.x.
88. Zinman L., Ng E., Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68(11):837–41. PMID: 17353471. DOI: 10.1212/01.wnl.0000256698.69121.45.
89. Sakano T., Hamasaki T., Kinoshita Y. et al. Treatment for refractory myasthenia gravis. *Arch Dis Child* 1989;64(8):1191–3. PMID: 2782938. DOI: 10.1136/adc.64.8.1191.
90. Herrmann D.N., Carney P.R., Wald J.J. Juvenile myasthenia gravis: treatment with immune globulin and thymectomy. *Pediatr Neurol* 1998;18(1):63–6. PMID: 9492094. DOI: 10.1016/s0887-8994(97)00136-7.
91. Selcen D., Dabrowski E.R., Michon A.M., Nigro M.A. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol*. 2000;22(1):40–3. PMID: 10669204. DOI: 10.1016/s0887-8994(99)00112-5.
92. Bassan H., Muhlbaur B., Tomer A., Spier Z. High-dose intravenous immunoglobulin in transient neonatal myasthenia gravis. *Pediatr Neurol*. 1998;18(2):181–3. PMID: 9535308. DOI: 10.1016/s0887-8994(97)00174-4.
93. Tagher R.J., Baumann R., Desai N. Failure of intravenously administered immunoglobulin in the treatment of neonatal myasthenia gravis. *J Pediatr* 1999;134(2):233–5. PMID: 9931536. DOI: 10.1016/s0022-3476(99)70422-1.
94. Stricker R.B., Kwiatkowska B.J., Habis J.A. et al. Myasthenic Crisis. Response to Plasmapheresis Following Failure of Intravenous  $\gamma$ -Globulin. *Arch Neurol* 1993;50(8):837–40. PMID: 8352670. DOI: 10.1001/archneur.1993.00540080046012.
95. Achiron A., Barak Y., Miron S., Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000;4(23):551–5. PMID: 10716766. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(200004)23:4<551::aid-mus14>3.3.co;2-f.
96. Gajdos P., Tranchant C., Clair B. et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005;62(11):1689–93. PMID: 16286541. DOI: 10.1001/archneur.62.11.1689.
97. Gajdos P., Chevret S., Clair B. et al. Plasma exchange and intravenous immunoglobulin in autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:720–6. PMID: 9668320. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11008.x.
98. Qureshi A.I., Choudhry M.A., Akbar M.S. et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999;52(3):629–32. PMID: 10025801. DOI: 10.1212/wnl.52.3.629.
99. Barth D., Nabavi N.M., Ng E. et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76(23):2017–23. PMID: 21562253. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821e5505.
100. Gajdos P., Chevret S., Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002277. PMID: 18254004. DOI: 10.1002/14651858.CD002277.pub3.
101. Beecher G., Anderson D., Siddiqi Z.A. Subcutaneous immunoglobulin in myasthenia gravis exacerbation: A prospective, open-label trial. *Neurology* 2017;89(11):1135–41. PMID: 28814461. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004365.
102. Dalakas M.C. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nat Rev Neurol* 2019;15(2):113–24. PMID: 30573759. DOI: 10.1038/s41582-018-0110-z.
103. Bain P.G., Motomura M., Newsom-Davis J. et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996;47(3):678–83. PMID: 8797464. DOI: 10.1212/wnl.47.3.678.
104. Muchnik S., Losavio A.S., Vidal A. et al. Long-term follow-up of Lambert–Eaton syndrome treated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20(6):674–8. PMID: 9149073. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199706)20:6<674::aid-mus3>3.0.co;2-5.
105. Rich M.M., Teener J.W., Bird S.J. Treatment of Lambert–Eaton syndrome with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 1997;20(5):614–5. PMID: 9140371. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199705)20:5<614::aid-mus13>3.0.co;2-w.
106. Takano H., Tanaka M., Koike R. et al. Effect of intravenous immunoglobulin in Lambert–Eaton myasthenic syndrome with small-cell lung cancer: correlation with the titer of anti-voltage-gated calcium channel antibody. *Muscle Nerve* 1994;17(9):1073–5. PMID: 8065398. DOI: 10.1002/mus.880170919.
107. Okada A., Koike H., Nakamura T. et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin for treatment of Lambert–Eaton myasthenic syndrome without anti-presynaptic P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies: a case report. *Neuromuscul Disord* 2015;25(1):70–2. PMID: 25444432. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.08.006.
108. Dalakas M.C., Illa I., Dambrosia J.M. et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993;329(27):1993–2000. PMID: 8247075. DOI: 10.1056/NEJM199312303292704.
109. Cherin P., Herson S., Wechsler B. et al. Efficacy of intravenous gammaglobulin therapy in chronic refractory polymyositis and dermatomyositis: an open study with 20 adult patients. *Am J Med* 1991;91(2):162–8. PMID: 1714235. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90009-m.
110. Cherin P., Herson S. Indications for intravenous gammaglobulin therapy in inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:50–4. PMID: 7964854. DOI: 10.1136/jnnp.57.suppl.50.
111. Cherin P., Piette J.C., Wechsler B. et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 11 adult patients. *J Rheumatol* 1994;21(6):1092–7. PMID: 7932419.
112. 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;46(2):467–74. PMID: 11840450. DOI: 10.1002/art.10053.
113. Foreman C., Russo P., Davies N. et al. Use of intravenous immunoglobulin therapy for myositis: an audit in South Australian patients. *Intern Med J* 2017;47(1):112–5. PMID: 28076913. DOI: 10.1111/imj.13308.
114. Vermaak E., Tansley S.L., McHugh N.J. The evidence for immunotherapy

- in dermatomyositis and polymyositis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2015;34(12):2089–95. PMID: 26299472. DOI: 10.1007/s10067-015-3059-y.
115. Soueidan S.A., Dalakas M.C. Treatment of inclusion-body myositis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1993;43(5):876–9. PMID: 8492940. DOI: 10.1212/wnl.43.5.876.
  116. Dalakas M.C., Sonies B., Dambrosia J. et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1997;48(3):712–6. PMID: 9065553. DOI: 10.1212/wnl.48.3.712.
  117. Dalakas M.C., Koffman B., Fujii M. et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin combined with prednisone in the treatment of IBM. *Neurology* 2001;56(3):323–7. PMID: 11171896. DOI: 10.1212/wnl.56.3.323.
  118. Walter M.C., Lochmüller H., Toepfer M. et al. High-dose immunoglobulin therapy in sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2000;247(1):22–8. PMID: 10701893. DOI: 10.1007/s004150050005.
  119. Poehlau D., Federlein J., Postert T. et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment for patients with primary or secondary progressive multiple sclerosis – outline of a double-blind randomized, placebo-controlled trial. *Mult Scler* 1997;2(3):149–52. PMID: 9291171. DOI: 10.1177/135245859700300217.
  120. Tselis A., Perumal J., Caon C. et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. *Eur J Neurol* 2008;15(11):1163–7. PMID: 18727675. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02258.x.
  121. Elovaara I., Kuusisto H., Wu X. et al. Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse. *Clin Neuropharmacol* 2011;34(2):84–9. PMID: 21301327. DOI: 10.1097/WNF.0b013e31820a17f3.
  122. Sorensen P.S., Haas J., Sellebjerg F. et al. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology* 2004;63(11):2028–33. PMID: 15596745. DOI: 10.1212/01.wnl.0000145798.61383.39.
  123. Visser L.H., Beekman R., Tijssen C.C. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of i.v. immune globulins in combination with i.v. methylprednisolone in the treatment of relapses in patients with MS. *Mult Scler* 2004;10(1):89–91. PMID: 14760960. DOI: 10.1191/1352458504ms978sr.
  124. Pöhlau D., Przuntek H., Sailer M. et al. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler* 2007;13(9):1107–17. PMID: 17623736. DOI: 10.1177/1352458507078400.
  125. Noseworthy J.H., O'Brien P.C., Weinshenker B.G. et al. IV immunoglobulin does not reverse established weakness in MS. *Neurology* 2000;55(8):1135–43. PMID: 11071491. DOI: 10.1212/wnl.55.8.1135.
  126. Noseworthy J.H., O'Brien P.C., Petterson T.M. et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology* 2001;56:1514–22. PMID: 11402108. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)01226-0.
  127. Stangel M., Boegner F., Klatt C.H. et al. Placebo controlled pilot trial to study the remyelinating potential of intravenous immunoglobulins in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68(1):89–92. PMID: 10601410. DOI: 10.1136/jnnp.68.1.89.
  128. Pechadre J.C., Sauvezie B., Osier C., Gibert J. The treatment of epileptic encephalopathies with gamma globulin in children (author's transl). *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1977;7(4):443–7. PMID: 77033.
  129. Duse M., Tiberti S., Plebani A. et al. IgG2 deficiency and intractable epilepsy of childhood. *Monogr Allergy* 1986;20:128–34. PMID: 3773903.
  130. Engelen B.G., Renier W.O., Weemaes C.M. et al. Immunoglobulin treatment in epilepsy, a review of the literature. *Epilepsy Res* 1994;19(3):181–90. PMID: 7698094. DOI: 10.1016/0920-1211(94)90061-2.
  131. Villani F., Avanzini G. The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy. *Neurol Sci* 2002;23(1):S33–7. PMID: 12032585. DOI: 10.1007/s100720200013.
  132. Rijckevorsel-Harmant K., Delire M., Schmitz-Moorman W., Wieser H.G. Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. Results of the first double-blind/dose finding clinical study. *Int J Clin Lab Res* 1994;24(3):162–6. PMID: 7819596. DOI: 10.1007/bf02592447.
  133. Aarli J.A. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev* 1993;15(1):41–9. PMID: 8338210. DOI: 10.1016/0387-7604(93)90005-s.
  134. Barontini F., Maurri S., Amantini A. "Epilepsia partialis continua" due to multifocal encephalitis: favourable outcome after immunoglobulin treatment. *Ital J Neurol Sci* 1994;15(3):157–61. PMID: 8056563. DOI: 10.1007/bf02339208.
  135. Sandstedt P., Kostulas V., Larsson L.E. Intravenous gammaglobulin for post-encephalitic epilepsy. *Lancet* 1984;8412(324):1154–5. PMID: 6209514. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)91585-X.
  136. Fayad M.N., Choueiri R., Mikati M. Landau–Kleffner syndrome: consistent response to repeated intravenous gamma-globulin doses: a case report. *Epilepsia* 1997;38(4):489–94. PMID: 9118856. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01740.x.
  137. Lagae L.G., Silberstein J., Gillis P.L., Casaer P.J. Successful use of intravenous immunoglobulins in Landau–Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 1998;18(2):165–8. PMID: 9535304. DOI: 10.1016/s0887-8994(97)00157-4.
  138. Mikati M.A., Saab R. Successful use of intravenous immunoglobulin as initial monotherapy in Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2000;41(7):880–6. PMID: 10897161. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb00257.x.
  139. Mikati M.A., Saab R., Fayad M.N., Choueiri R.N. Efficacy of intravenous immunoglobulin in Landau–Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 2002;26(4):298–300. PMID: 11992758. DOI: 10.1016/s0887-8994(01)00402-7.
  140. Mikati M.A., Kurdi R., El-Khoury Z. et al. Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: open-label study and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2010;17(1):90–4. PMID: 20004620. DOI: 10.1016/j.yebeh.2009.10.020.
  141. Karlson E.W., Sudarsky L., Ruderman E. et al. Treatment of stiff-man syndrome with intravenous immune globulin. *Arthritis Rheum* 1994;37(6):915–8. PMID: 8003064. DOI: 10.1002/art.1780370621.
  142. Barker R.A., Marsden C.D. Successful treatment of stiff man syndrome with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(4):426–7. PMID: 9120475. DOI: 10.1136/jnnp.62.4.426.
  143. Dalakas M.C., Fujii M., Li M. et al. High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001;345(26):1870–6. PMID: 11756577. DOI: 10.1056/NEJMoa01167.
  144. Cherin P., Cabane J. Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. *BioDrugs* 2010;24(4):211–23. PMID: 20623988. DOI: 10.2165/11537660-000000000-00000.
  145. Debes A., Bauer M., Kremer S. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam: a 10-year prospective observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(9):1038–47. PMID: 17636556. DOI: 10.1002/pds.1449.
  146. Wiles C.M., Brown P., Chapel H. et al. Intravenous immunoglobulin in neurological disease: a specialist review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(4):440–8. PMID: 11909900.
  147. Maródi L. Regulation of anti-inflammatory activity of intravenous immunoglobulin via inhibitory Fcγ-receptors. *Pediatr Res* 2001;50:551. DOI: 10.1203/00006450-200111000-00001.
  148. Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. Immunomodulation of autoimmune and

- inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345(10):747–55. PMID: 11547745. DOI: 10.1056/nejmra993360.
149. Shah S. Pharmacy considerations for the use of IGIV therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(16):S5–11. PMID: 16100386. DOI: 10.2146/ajhp050282.
150. Lemm G. Composition and properties of IVIg preparations that affect tolerability and therapeutic efficacy. *Neurology* 2002;59(12):S28–32. PMID: 12499468. DOI: 10.1212/wnl.59.12\_suppl\_6.s28.
151. Cherin P., Cabane J. Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use. *BioDrugs*. 2010;24(4):211–23. PMID: 20623988. DOI: 10.2165/11537660-000000000-00000.
152. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины, от создания до наших дней. *Педиатрия* 2018;97(6):135–43. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-124-132. [Kondratenko I.V., Bologov A.A. Intravenous Immunoglobulins, From Creation To The Present. *Pediatrics* 2018;97(6):135–43. (In Russ.)].
153. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am J Nephrol* 2013;38:275–84. PMID: 24051350. DOI: 10.1159/000354893.
154. Debes A., Bauer M., Kremer S. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam: a 10-year prospective observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16(9):1038–47. PMID: 17636556. DOI: 10.1002/pds.1449.

#### Вклад авторов

С.С. Никитин: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Л.М. Борискина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

#### Authors's contributions

S.S. Nikitin: review of publications of the article's theme, writing the text of the article;

L.M. Boriskina: review of publications of the article's theme, writing the text of the article.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

С.С. Никитин/S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3292-2758>

Л.М. Борискина/L.M. Boriskina: <https://orcid.org/0000-0003-3232-1573>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 27.12.2018. **Принята к публикации:** 24.02.2019.

**Article received:** 27.12.2018. **Accepted for publication:** 24.02.2019.