

Е.И. Алексеева^{1, 2}, Р.В. Денисова¹, А.М. Чомахидзе¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Внутривенный иммуноглобулин в детской ревматологической практике

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая ревматологическим отделением НЦЗД, декан педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-97, e-mail: alekatya@yandex.ru

Статья поступила: 01.12.2014 г., принята к печати: 27.04.2015 г.

Современное успешное лечение ревматических болезней невозможно без применения внутривенного иммуноглобулина. Использование внутривенного иммуноглобулина основано на строгих показаниях, разработанных в результате длительных многоцентровых контролируемых исследований. В статье освещены вопросы применения иммуноглобулина в детской ревматологической практике, представлен обзор литературы с результатами оценки эффективности применения внутривенного иммуноглобулина, подтверждающий эффективность препарата лишь при некоторых ревматических заболеваниях.

Ключевые слова: дети, внутривенный иммуноглобулин, ревматические заболевания.

(Для цитирования: Алексеева Е. И., Денисова Р. В., Чомахидзе А. М. Внутривенный иммуноглобулин в детской ревматологической практике. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (2): 219–223. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1290)

ВВЕДЕНИЕ

Современное успешное лечение ревматических заболеваний невозможно без применения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ). Использование ВВИГ основано на строгих показаниях, разработанных в результате длительных многоцентровых контролируемых исследований.

Впервые препараты нормального сывороточного γ -глобулина применили С. Ordman и J. Stokes в 1944–1945 гг. для лечения и профилактики кори и инфекционного гепатита [1]. В 1952 г. О. Bruton предложил использовать препарат γ -глобулина внутримышечно для предупреждения бактериальных инфекций у детей с наследственной агаммаглобулинемией [2]. Однако по причине несовершенства методов обработки плазмы внутримышечное применение γ -глобулина было неэффективным из-за его быстрого разрушения в месте введения и низкой концентрации в крови, а внутривенное

введение лекарства вызывало серьезные побочные эффекты, связанные с активацией Fc-фрагмента молекулы иммуноглобулина (Ig) G [3, 4]. Широкое применение препаратов ВВИГ началось в 70–80-х гг. прошлого века после создания методов обработки плазмы, не приводящих к активации Fc-фрагмента иммуноглобулина [5].

ВНУТРИВЕННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

ВВИГ, используемые в терапевтических целях, представляют собой полиспецифические иммуноглобулины, преимущественно IgG, изготовленные из плазмы здоровых доноров [4, 6]. Они содержат также небольшое количество IgM и IgA. В зависимости от анамнеза донора препараты ВВИГ имеют тот или иной спектр противовирусных и антибактериальных антител, синтезируемых плазматическими клетками человека в результате активации иммунитета при контакте с различными антигенами. Кроме иммуноглобулинов, в их составе содержатся

E.I. Alekseeva^{1, 2}, R.V. Denisova¹, A.M. Chomakhidze¹¹ Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Rheumatology Practice

Modern successful treatment of rheumatic diseases is impossible without the use of intravenous immunoglobulin. The use of intravenous immunoglobulin is based on strict indications developed as a result of long-term multicenter controlled studies. The article highlights the issues of using immunoglobulin in pediatric rheumatology practice, and provides the review of literature with the results from the evaluation of the efficiency of intravenous immunoglobulin confirming the efficiency of the drug only for certain rheumatic diseases.

Key words: children, intravenous immunoglobulin, rheumatic diseases.

(For citation: Alekseeva E. I., Denisova R. V., Chomakhidze A. M. Intravenous Immunoglobulin in Pediatric Rheumatology Practice. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015; 14 (2): 219–223. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1290)

растворимые рецепторы CD4 и CD8, белки главного комплекса гистосовместимости человека (HLA), некоторые цитокины и аутоантитела [7, 8].

Механизм действия ВВИГ при развитии гуморального иммунодефицита объясняется компенсацией недостающих антител [7, 8]. В то же время при аутоиммунных заболеваниях рассматриваются несколько иные механизмы эффективности препарата:

- высокие дозы IgG, поступающего извне, вызывают обратимую блокаду рецепторов фагоцитов, активируют В лимфоциты и моноциты, а также усиливают катаболизм собственных IgG (в т.ч. аутоантител) за счет насыщения Fc-фрагмента [9–11];
- введение иммуноглобулина приводит к блокированию C₃-, C₄-фракций комплемента и снижению его функций [12];
- ВВИГ снижает синтез Т-клеточных лимфокинов (интерлейкинов 2, 3, 4, 5, 6, 10, фактора некроза опухоли α), активирует синтез интерлейкина 1, который вызывает подавление Т клеток [7];
- ВВИГ подавляет формирование антител, препятствуя взаимодействию аутоантител с аутоантигенами с участием фрагмента F(ab)₂ [3, 4, 7];
- ВВИГ увеличивает порог активации и усиливает апоптоз В лимфоцитов [11].

В настоящее время выделяют 3 группы иммуноглобулинов [3, 4]:

- стандартные иммуноглобулины для внутривенного введения, так называемый иммуноглобулин нормальный человеческий — используется как с профилактической и заместительной целью, так и для лечения аутоиммунных ревматических заболеваний;
- обогащенные иммуноглобулины для внутривенного введения, препараты с более высокой концентрацией IgA и IgM — применяются для лечения тяжелых бактериальных инфекций, сепсиса и септического шока;
- специфические или гипериммунные внутривенные иммуноглобулины, содержащие повышенное количество IgG к определенному возбудителю — для лечения соответствующих инфекций у определенных категорий пациентов (беременных, ВИЧ-инфицированных).

В 80-х гг. прошлого столетия высокие дозы ВВИГ использовали для лечения больных с первичными иммунодефицитами. В 1981 г. был впервые опубликован положительный опыт применения ВВИГ у пациента с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой. С тех пор показания для применения иммуноглобулинов постоянно расширяются. На современном этапе ВВИГ показаны при различных формах первичного иммунодефицита, сепсисе, неэффективности антибиотикотерапии, для профилактики инфекционных осложнений, в терапии аутоиммунных заболеваний [7, 13].

В 90-е гг. XX в. большой интерес представлял опыт применения ВВИГ для лечения аутоиммунных заболеваний, в т.ч. ревматических. Во многом это было связано с отсутствием препаратов, способных эффективно контролировать течение заболеваний. Учитывая невысокую эффективность и серьезные побочные эффекты нестероидных противовоспалительных глюкокортикоидных традиционных иммунодепрессантов, наряду с ними предпринимались попытки применения ВВИГ для лечения системного идиопатического артрита [14], юношеского дерматомиозита [15], системной красной волчанки [16], системных васкулитов [17]. Однако опыт многочисленных клинических исследований свидетельствует

о недостаточной эффективности ВВИГ при некоторых ревматических болезнях. В настоящее время в арсенале ревматологов появились современные генно-инженерные биологические препараты, воздействующие на основные патогенетические механизмы развития болезни, позволяющие добиться ремиссии заболевания. В связи с этим показания к назначению иммуноглобулинов существенно изменились.

ВВИГ при системном варианте ювенильного идиопатического артрита

Системный ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — хроническое ревматическое заболевание, приводящее к развитию эрозивного артрита, сопровождающееся системными проявлениями (лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, развитием полисерозитов). Его лечение основано на применении классических иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов [18].

Сведения об эффективности ВВИГ при системном ЮИА в большинстве случаев представляют собой результаты небольших открытых неконтролируемых исследований или описания отдельных клинических случаев. Одно из немногих рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности ВВИГ у пациентов с рефрактерным ЮИА провели E. D. Silverman и соавт. [19]. В исследование был включен 31 пациент с системным вариантом ЮИА. Пациенты получали ВВИГ или плацебо (0,1% альбумин) в течение 6 мес. В результате было зафиксировано уменьшение числа суставов с активным артритом (-2 и -1, соответственно), а также снижение общей активности болезни (оценивалась врачом по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) на 50 и 27%, соответственно. Однако эти различия не были подтверждены статистически [19].

В исследовании E. N. Giannini и соавт. были включены 19 пациентов с полиартикулярным ЮИА, получавших ВВИГ или плацебо в течение 4 мес. В результате было показано уменьшение числа суставов с активным артритом и снижение активности болезни (оценка врачом по ВАШ), соответственно, у 3 и 3% пациентов в группе ВВИГ; увеличение числа суставов с активным артритом и повышение активности болезни — у 30 и 91% пациентов, соответственно, в группе плацебо. Таким образом, эффективность ВВИГ в отношении прогрессирования болезни оказалась невысокой [20].

В исследовании, проведенном среди 7 взрослых пациентов с болезнью Стилла (заболевание с системным началом, подобно ЮИА, характеризуется развитием лихорадки, пятнисто-папулезной сыпи и полиартрита), у 4 из них отмечена ремиссия заболевания после нескольких (от 1 до 8) введений ВВИГ [21].

В открытом исследовании A. M. Prieur и соавт. была показана эффективность применения ВВИГ, проявлявшаяся достоверным снижением значений лабораторных показателей активности болезни (снижение СОЭ, повышение концентрации гемоглобина, уменьшение числа тромбоцитов), тогда как активность суставного синдрома сохранялась [22].

По данным P. M. Vaitla и E. M. McDermott, ежемесячное введение ВВИГ в течение от 3 до 54 мес привело к улучшению состояния 27 пациентов с системным ЮИА, проявившемуся купированием лихорадки, нормализацией лабораторных показателей активности, что позволило снизить дозу пероральных глюкокортикоидов. Вместе с тем предот-

вратить прогрессирование костно-хрящевой деструкции и развитие обострений артрита не удалось [23].

J. Opperman и D. Mobius в 1994 г. провели открытое сравнительное исследование эффективности ВВИГ и метилпреднизолона у 20 пациентов с ювенильным спондилоартритом при их применении в течение 6 мес [24]. В результате на фоне применения ВВИГ было отмечено уменьшение СОЭ с 59 до 21 мм/ч, в группе лечившихся метилпреднизолоном — с 61 до 24 мм/ч, но влияния на прогрессирование костно-хрящевой деструкции у пациентов в обеих группах не отмечалось [24].

Таким образом, большинство исследований не продемонстрировали значительной эффективности ВВИГ у пациентов с системным идиопатическим артритом. В настоящее время при системном варианте ЮИА иммуноглобулин показан с заместительной целью при развитии вторичного иммунодефицита для лечения инфекционных осложнений на фоне терапии иммунодепрессантами, в т.ч. генно-инженерными биологическими препаратами [25].

ВВИГ при синдроме активации макрофагов

Гемофагоцитарный синдром, или синдром активации макрофагов, может развиваться при любом аутоиммунном заболевании вследствие инфицирования или терапии иммунодепрессантами. Синдром проявляется лихорадкой, цитопенией, гепатоспленомегалией, коагулопатией с развитием гипофибриногенемии, повышением активности печеночных ферментов, ферритина и триглицеридов. Лечение основано на применении высоких доз глюкокортикоидов и иммунодепрессантов [26].

C. Rosario и соавт., проанализировав многочисленные сообщения о применении ВВИГ у больных с синдромом активации макрофагов, показали, что четких рекомендаций по лечению вторичного синдрома активации макрофагов нет. Возможными показаниями для применения ВВИГ при развитии синдрома являются вирусная инфекция как триггерный фактор, высокий уровень ферритина и/или наличие к нему антител [27].

ВВИГ при ювенильном дерматомиозите

Воспалительные миопатии как у взрослых, так и у детей хорошо поддаются терапии высокими дозами глюкокортикоидов и цитостатиками [18]. В то же время у некоторых пациентов отмечается развитие нечувствительности к стандартной терапии и побочных эффектов, не позволяющих проводить лечение в полном объеме [28]. Опубликованы наблюдательные проспективные и ретроспективные исследования эффективности ВВИГ при дерматомиозите. Рандомизированные исследования эффективности и безопасности ВВИГ у детей с ювенильным дерматомиозитом (ЮДМ) не проводились [29].

В.А. Lang и соавт. провели проспективное исследование, в котором наблюдали 5 пациентов с ЮДМ в возрасте от 2,5 до 15 лет. Длительность болезни составила от 1 мес до 7 лет. У больных было зафиксировано развитие резистентности к терапии глюкокортикоидами, метотрексатом и другими иммунодепрессантами. Пациентам проводились инфузии ВВИГ в дозе 1 г/кг массы тела в сут в течение 2 дней каждые 4 нед. Длительность наблюдения составила 9 мес. В результате у большинства пациентов было показано увеличение мышечной силы, ослабление (или нивелирование) кожных проявлений болезни [28].

В ретроспективном исследовании S.M. Al-Mayouf и соавт. учитывали результаты лечения 18 пациентов

с ЮДМ в возрасте до 18 лет (длительность болезни — от 2 до 90 мес). Отмечались признаки резистентности к лечению глюкокортикоидами, гормонозависимость (9 пациентов не лечились иммунодепрессантами). ВВИГ вводили в дозе 1–2 г/кг в сут в течение 1–2 дней каждые 2 нед в течение 3 мес, далее 1 раз в мес в течение 2 лет. В результате лечения у 12 пациентов было достигнуто клиническое улучшение, в т.ч. у 9, не лечившихся иммунодепрессантами. На фоне терапии ВВИГ в течение 3 мес удалось снизить дозы глюкокортикоидов более чем на 50% [30].

В 2010 г. было опубликовано ретроспективное исследование, включавшее анализ результатов лечения 6 пациентов с ЮДМ с низкой степенью активности болезни: 4 из них получали лечение ВВИГ в качестве монотерапии, 2 — в сочетании с иммунодепрессантом. Инфузии ВВИГ в дозе 2 г/кг в сут проводились каждые 4 нед в течение от 3 мес до 2,5 лет. В результате у 100% пациентов развилась ремиссия болезни. Обострение заболевания зафиксировано у 2 пациентов через 1 и 2,5 года с последующим развитием ремиссии болезни после повторного курса терапии ВВИГ. Подкожный кальциноз развился через 9 лет у 1 пациента. Побочные эффекты глюкокортикоидов не регистрировались [31].

P.M. Vaitla и соавт. описали применение ВВИГ при ЮДМ у 9 пациентов с нечувствительностью к традиционной терапии или развитием тяжелых побочных эффектов глюкокортикоидной терапии. После введения ВВИГ отмечалось улучшение состояния, что способствовало снижению дозы глюкокортикоидов 6 пациентам [32].

Таким образом, ВВИГ является препаратом 2-й линии для лечения ЮДМ и назначается при недостаточной эффективности лечения глюкокортикоидами и иммунодепрессантами [29].

ВВИГ при системной красной волчанке

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммунного воспаления и повреждения тканей и внутренних органов. В основе терапии лежит применение глюкокортикоидов, цитостатиков, генно-инженерных биологических препаратов [18].

До настоящего времени не проведено крупных исследований эффективности и безопасности терапии ВВИГ при СКВ. Опубликованы данные об эффективности ВВИГ при гематологических проявлениях СКВ: гемолитической анемии, тромбоцитопении, панцитопении, развитии антифосфолипидного синдрома, синдроме активации макрофагов [33–35].

Волчаночный нефрит — неблагоприятное и одно из самых частых проявлений СКВ. Сравнительное исследование по использованию ВВИГ ($n = 5$) и циклофосфамида ($n = 9$) у взрослых пациентов с мембранозным волчаночным нефритом было опубликовано J.N. Voletis и соавт. Показано достижение ремиссии заболевания у всех пациентов. Авторы исследования пришли к выводу, что ВВИГ может быть препаратом выбора в качестве альтернативной терапии при мембранозном волчаночном нефрите [36].

ВВИГ при антифосфолипидном синдроме

Контролируемые исследования эффективности и безопасности терапии ВВИГ при антифосфолипидном синдроме (АФС) не проводились. Опубликованы данные

об эффективности ВВИГ при катастрофическом АФС у взрослых пациентов. Анализ регистра 250 пациентов с катастрофическим АФС показал, что выживаемость больных, лечившихся ВВИГ в комплексе с антикоагулянтами, глюкокортикоидами, плазмаферезом, составила 78% по сравнению с группой пациентов, не получавших терапию ВВИГ, где выживаемость не превышала 50% [37].

Ретроспективное исследование эффективности терапии ВВИГ у 5 взрослых пациентов с АФС с рецидивирующим тромбозом показало, что на фоне инфузии препарата (0,4 г/кг в сут в течение 3 дней каждые 4 нед в течение 3 мес и далее ежемесячно более 9 мес) происходило снижение титра антифосфолипидных антител [38].

В проспективном исследовании эффективности ВВИГ у взрослых пациентов с АФС результаты лечения, включавшего инфузии препарата (0,4 г/кг в сут в комплексе с антикоагулянтами и антиагрегантами ежемесячно; 3 пациента с первичным, 4 — с вторичным АФС), сравнивались с таковыми у пациентов, получавших только антикоагулянты и антиагреганты (6 пациентов с первичным, 1 — с вторичным АФС). Период наблюдения составил 2 года. В группе больных, получавших ВВИГ, констатировано статистически значимое снижение концентрации антител к кардиолипидам, отсутствие случаев тромбоза. В группе контроля зарегистрировано 2 эпизода нарушения мозгового кровообращения и 1 случай тромбоза глубоких вен [39].

ВВИГ при васкулитах

Сравнительных исследований эффективности ВВИГ при васкулитах не проводилось. Исключением является болезнь Кавасаки. Болезнь впервые была описана японским педиатром Томисаку Кавасаки (1967) как острый лихорадочный кожно-слизистый синдром, развивающийся у маленьких детей, который в 100% случаев при отсутствии терапии приводил к смерти пациента [40].

Проведено более 20 рандомизированных исследований, доказывающих эффективность ВВИГ у пациентов с болезнью Кавасаки. ВВИГ в дозе 2 г/кг в сут в сочетании с высокими дозами аспирина является препаратом первой линии для лечения болезни Кавасаки [41]. Применение ВВИГ снижает риск развития коронарных аневризм более чем в 3 раза. При недостаточном эффекте после первого курса терапии ВВИГ показано проведение повторной инфузии препарата в дозе 2 г/кг в сут. Известно также, что однократное введение ВВИГ в дозе 2 г/кг в сут более эффективно снижает риск развития коронарных аневризм, чем инфузии препарата в дозе 0,4 г/кг в сут в течение 4 сут [42].

Высокая эффективность ВВИГ при развитии системных васкулитов, таких как болезнь Шенлейна–Геноха, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, синдром Черджа–Стросса, показана во многих пилотных исследованиях и описаниях случаев [43–45]. ВВИГ является препаратом 2-й линии при других системных васкулитах: юношеском полиартериите, ANCA-ассоциированных васкулитах и др. [46].

ВВИГ при инфекционных осложнениях

ВВИГ является препаратом выбора для лечения жизнеугрожающих инфекционных осложнений, таких как сепсис [47]. При этом ВВИГ применяют для профилактики инфекционных осложнений у пациентов с вторичным иммунодефицитом на фоне иммуносупрессивной терапии ритуксимабом. В исследовании эффективности и безопасности применения ритуксимаба у пациентов с системным идиопатическим артритом было показано снижение сывороточной концентрации IgG до 6 г/л в течение 6 мес терапии, IgM — до 0,5 г/л. Эти изменения сопровождалось статистически значимым увеличением числа инфекционных осложнений. После инфузии ВВИГ у пациентов происходило восстановление иммуноглобулинов в сыворотке крови до нормального уровня, что позволило избежать развития инфекционных осложнений патогенетической терапии [25].

Нежелательные явления, связанные с введением ВВИГ

Развитие нежелательных реакций на фоне лечения ВВИГ регистрируют у 1–15% пациентов [3, 7, 48–52]. Для ВВИГ характерны реакции легкой и средней степени тяжести, появляющиеся через 30–60 мин после инфузии: гриппоподобный синдром, лихорадка, головная боль, миалгии, тошнота, головокружение, зудящая сыпь, повышение артериального давления. Эти проявления, как правило, купируются после прекращения инфузии или при уменьшении скорости введения препарата [49, 50]. Тяжелые инфузионные реакции обычно развиваются у пациентов с низким содержанием или отсутствием IgA, поэтому целесообразно исследование сывороточной концентрации IgA перед введением ВВИГ [51]. Такие состояния, как острая почечная недостаточность, тромбоз эмболия, гематологические изменения (нейтропения, гемолитическая анемия), псевдогипонатриемия, артрит, отек легких, на фоне терапии ВВИГ возникают крайне редко [52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВВИГ — эффективное и безопасное лекарственное средство в комплексной терапии детей с ревматическими заболеваниями. Во избежание развития прогнозируемой неэффективности и побочных эффектов терапии ВВИГ следует применять по строгим показаниям:

- болезнь Кавасаки — единственное ревматическое заболевание с доказанной эффективностью терапии ВВИГ;
- другие васкулиты — при резистентности к стандартной терапии;
- ювенильный дерматомиозит — в качестве препарата 2-й линии;
- системная красная волчанка — при гематологических проявлениях и развитии АФС;
- синдром активации макрофагов — в случае вирусной этиологии триггерного фактора;
- при всех ревматических заболеваниях, в т.ч. ювенильном идиопатическом артрите — при развитии вторичного иммунодефицита и системном воспалительном ответе (сепсисе).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cohn E. J. et al. The history of plasma fractionation. *Advances in Military Medicine* ed. E. C. Andrus. Boston. 1948; 1: 364–443.
2. Bruton O. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9: 722–728.
3. Асеева Е. А., Соловьёв С. К. Перспективы применения внутривенного иммуноглобулина при аутоиммунных ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2014; 1: 45–52.
4. Schultze H. E., Schwik G. On new possibilities of intravenous gamma globulin administration. *Dtsch Med Wochenschr*. 1962; 24 (87): 1643–1644.
5. Кондратенко И. В., Заплатников А. Л., Бологов А. А. Внутривенные иммуноглобулины. Что и когда. *Детская больница*. 2010; 4: 50–60.
6. Kazatchkine M., Kaveri S. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N. Engl. J. Med*. 2001; 34: 747–755.
7. Аверченков В. М., Палагин И. С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения. *Клиническая микробиологическая и антимикробная химиотерапия*. 2004; 6 (3): 273–281.
8. Negi V.-S., Elluru S., Siberil S. et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J. Clin. Immunol*. 2007; 27 (3): 233–245.
9. Fridmann W. Regulation of B-cell activation and antigen presentation by Fc-receptors. *Curr. Opin. Immunol*. 1993; 340 (3): 355–360.
10. Yu Z., Lennon V. Mechanism of intravenous immunoglobulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *N. Engl. J. Med*. 1999; 340 (3): 227–228.
11. Bleeker W., Teeling J., Hack C. Accelerated autoantibody clearance by intravenous immunoglobulin therapy experimental models of determine the magnitude and time course of the effect. *Blood*. 2001; 98 (10): 3136–3142.
12. Mollnes T., Hogasen K., Hoass B. et al. Inhibition of complement-mediated red cells lysis by immunoglobulins is depended on the ig isotype and its C1 binding proteins. *Scand. J. Immunol*. 1995; 41 (5): 449–456.
13. Prasad N., Papoff G., Zeuner A. et al. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVig) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IV Ig involving the Fas apoptotic pathway. *J. Immunol*. 1998; 161: 3781–3790.
14. Алексеева Е. И., Исаева К. Б., Шахбазян И. Е., Жолобова Е. С. Эффективность лечения внутривенным иммуноглобулином больных с системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита. *Клиническая медицина*. 2001; 2: 30–33.
15. Al-Mayouf S. M. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. *J. Rheumatol*. 2000; 27: 2498–2503.
16. Ballou M., Park A. The uses of intravenous immune globulin in collagen vascular disorders. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1989; 84 (4 Pt. 2): 608–612.
17. Jayne D. R., Chapel H., Adu D. et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2009; 93 (7): 433–439.
18. Атлас по детской ревматологии. Под ред. А. А. Баранова, Е. И. Алексеевой. М.: ПедиатрЪ. 2009. 248 с.
19. Silverman E. D., Sawkwell G. D., Lovell D. G. et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of systemic juvenile rheumatoid arthritis: a randomized placebo controlled trial. *J. Rheumatol*. 1994; 21 (12): 2353–2358.
20. Gianini E. N., Lovell D. S. et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. A phase I/II study. *J. Rheumatol*. 1996; 23: 919–924.
21. Permal S., Wechsler B., Cabane J. et al. Treatment of Still's disease in adults with intravenous immunoglobulin. *Rev. Med. Interne*. 1995; 16 (4): 250–254.
22. Prieur S., Wechsler B., Debre V. et al. High dose immunoglobulin therapy in severe juvenile chronic arthritis: longterm follow up in 16 patients. *Clin. Exp. Rheumatol*. 1990; 8 (6): 603–608.
23. Vaitla P. M., McDermott E. M. The role of high-dose intravenous immunoglobulin in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49 (6): 1040–1048.
24. Opperman J., Mobius D. Therapeutical and immunological effects of methylprednisolone puls therapy in comparison with intravenous immunoglobulin treatment in patients with juvenile chronic arthritis. *Acta Universitatis Carolinae Medica*. 1994; 40 (1–4): 117–121.
25. Валиева С. И., Алексеева Е. И., Акулова С. С. и др. Эффективность и безопасность длительного применения ритуксимаба у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (2): 89–100.
26. Масчан М. А., Полтавец Н. В. Гемофагоцитарный синдром в неотложной педиатрии. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (2): 15–21.
27. Rosario C. et al. The Hyperferritinemic Syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Medicine*. 2013, 11: 185.
28. Lang B. A. et al. Treatment of dermatomyositis with intravenous gammaglobulin. *Am. J. Med*. 1991; 8: 169–182.
29. Wedderburn L. R., Rider L. G. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2009; 23: 655–678.
30. Al-Mayouf S. M., Laxer R. M., Schneider R. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for juvenile dermatomyositis: efficacy and safety. *J. Rheumatol*. 2000; 27 (10): 2498–2503.
31. Deborah M. Levy et al. Favorable Outcome of Juvenile Dermatomyositis Treated Without Systemic Corticosteroids. *J. Pediatr*. 2010; 156 (2): 302–307.
32. Vaitla P. M., McDermott E. M. The role of high-dose intravenous immunoglobulin in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49 (6): 1040–1048.
33. Gokce M., Bilginer Y., Besbas N. et al. Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggesting management strategies in children. *Lupus*. 2012; 21: 878–888.
34. Chetan G., Mahadevan S., Sulanthung K., Narayana P. Intravenous Immunoglobulin Therapy of Lupus Pneumonitis. *Indian J. Pediatrics*. 2007; 74 (11): 1032–1033.
35. Suri V., Varma S., Joshi K. et al. Lupus myocarditis: marked improvement in cardiac function after intravenous immunoglobulin therapy. *Rheumatol. Int*. 2010; 30: 1503–1505.
36. Boletis J. N., Ioannidis J. R., Boki K. A. et al. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for proliferative lupus nephritis. *Lancet*. 1999; 354 (9178): 569–570.
37. Bucciarelli S., Espinosa G., Cervera R. et al. Mortality in the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. Causes of Death and Prognostic Factors in Series of 250 Patients. *Arthritis Rheum*. 2006; 54 (8): 2568–2576.
38. Caccavo D., Vaccaro F., Ferry G. M. et al. Antidiotypes against antiphospholipid antibodies are present in normal polyspecific immunoglobulins for therapeutic use. *J. Autoimmun*. 1994; 21 (12): 2353–2358.
39. Tenti S., Guidelli G. M., Bellisai F., Galeazzi M. et al. Long-term treatment of antiphospholipid syndrome with intravenous immunoglobulin in addition to conventional therapy. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2013; 1–6.
40. Furusho K., Sato K., Soeda T. et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1983; 2 (8363): 1359.
41. Oates-Whitehead R. M., Baumer J. N. et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2003; 4: CD004000.
42. Eleftheriou D. et al. Management of Kawasaki disease. *Arch. Dis. Child*. 2014; 99: 74–83.
43. Boman S., Ballen J. L., Seggev J. S. et al. Dramatic responses to intravenous immunoglobulin in vasculitis. *J. Int. Med*. 1995; 238 (4): 375–377.
44. Jayne D. R., Lockwood C. M., Fox J. L. et al. Intravenous immunoglobulin as sole for the systemic vasculitis. *Brit. J. Rheumatol*. 1996; 35 (11): 1150–1153.
45. Jayne D. R., Chapel H., Adu D. et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2009; 93 (7): 433–439.
46. Pamela F. Weiss. Pediatric Vasculitis. *Pediatr. Clin. North Am*. 2012; 59 (2): 407–423.
47. Toussaint S., Geriach H. Immunoglobulins in Adult Sepsis and Septic Shock. *Curr. Infect. Dis. Rep*. 2012; 14 (5): 522–529.
48. Duhem C., Dicato M., Ries F. Side effects of intravenous immunoglobulins. *Clin. Exp. Immunol*. 1994; 97 (Suppl. 1): 79–83.
49. Ryan M., Webster M., Statler J. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. *Clin. Pediatr*. 1996; 35: 23–31.
50. Strangel M., Hartung H., Marx P., Gold R. Side effects of high dose intravenous immunoglobulins. *Clin. Neuropharmacol*. 1997; 20: 385–393.
51. Burks A., Sampson H., Buckley R. Anaphylactic reactions after gammaglobulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N. Engl. J. Med*. 1986; 314: 560–563.
52. Orbach H. et al. Intravenous Immunoglobulin Adverse Effects and Safe Administration. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2005; 29: 173–184.