

УДК 616.8-039.42-085.373.032.14  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-174-182>

## Опыт применения препаратов иммуноглобулина человека для внутривенного введения в лечении редких неврологических заболеваний

Терещенко Н.М., Кушнир Я.Б., Абрамова М.П., Готовчиков А.А., Краснов В.С., Соколов А.Ю., Тотолян Н.А., Амелин А.В.

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет (ПСПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова  
Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8*

### РЕЗЮМЕ

**Целью** работы является обобщение опыта применения иммуноглобулина человека нормального у пациентов с иммуноопосредованными неврологическими заболеваниями по данным одного клинического центра.

**Материалы и методы.** С 2016 по 2021 г. на базе неврологического отделения № 1 ПСПбГМУ им. И.П. Павлова проведено лечение иммуноглобулином человека нормальным 20 пациентов с различными аутоиммунными неврологическими заболеваниями периферической и центральной нервной системы. Оценку эффективности лечения проводили, анализируя динамику данных неврологического осмотра в соответствии со специализированными для конкретных заболеваний или клинических проявлений шкалами (INCAT, QMGs, MoCA, EDSS). Безопасность терапии оценивали с учетом инструкции по применению лекарственного препарата.

**Результаты.** У подавляющего числа пациентов лечение позволило стабилизировать течение болезни или сопровождалось выраженным регрессом симптомов.

**Заключение.** Рассмотренные клинические случаи применения препаратов иммуноглобулина человека нормального демонстрируют возможность их использования в лечении ряда аутоиммунных неврологических заболеваний по незарегистрированным показаниям.

**Ключевые слова:** иммуноглобулин человека нормальный, миастения, острая и хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, мультифокальная моторная нейропатия, аутоиммунный энцефалит, синдром Гийена – Барре, иммунотерапия, внутривенное введение

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Терещенко Н.М., Кушнир Я.Б., Абрамова М.П., Готовчиков А.А., Краснов В.С., Соколов А.Ю., Тотолян Н.А., Амелин А.В. Опыт применения препаратов иммуноглобулина человека для внутривенного введения в лечении редких неврологических заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины.* 2023;22(1):174–182. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-174-182>.

## Best practices in the use of human immunoglobulin preparations for intravenous administration in the treatment of rare neurological diseases

Tereshchenko N.M., Kushnir Ya.B., Abramova M.P., Gotovchikov A.A., Krasnov V.S., Sokolov A.Y., Totolyan N.A., Amelin A.V.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
6–8, Lva Tolstogo Str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim.** To describe best practices in using human normal immunoglobulin in patients with immune-mediated neurological disorders according to the data of one clinical center.

**Materials and methods.** From 2016 to 2021, 20 patients with various autoimmune disorders of the peripheral and central nervous system were treated with human normal immunoglobulin at the Neurology Unit No.1 of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. Treatment efficacy was assessed by changes in the neurological examination data according to specialized scales for specific diseases or clinical manifestations (INCAT, QMGs, MoCA, EDSS). Safety of the therapy was assessed considering the instructions to the drug.

**Results.** In the vast majority of patients, treatment allowed to stabilize the course of the disease or was accompanied by pronounced regression.

**Conclusion.** The considered clinical cases of the use of human normal immunoglobulin preparations demonstrate the possibility of their use in the treatment of a number of autoimmune neurological diseases for unregistered indications.

**Keywords:** human normal immunoglobulin, myasthenia gravis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy, autoimmune encephalitis, Guillain – Barré syndrome, immunotherapy, intravenous administration

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Tereshchenko N.M., Kushnir Ya.B., Abramova M.P., Gotovchikov A.A., Krasnov V.S., Sokolov A.Y., Totolyan N.A., Amelin A.V. Best practices in the use of human immunoglobulin preparations for intravenous administration in the treatment of rare neurological diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):174–182. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-174-182>.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для лечения широкого спектра иммуноопосредованных заболеваний центральной и периферической нервной системы (синдрома Гийена – Барре (СГБ), хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП), аутоиммунного энцефалита и др.) применяются препараты с различными запатентованными названиями и единым международным непатентованным наименованием «иммуноглобулин человека нормальный». Лекарственные формы этих препаратов предназначены в основном для внутривенного введения и часто обозначаются как «внутривенные иммуноглобулины» (ВВИГ).

Препараты ВВИГ содержат человеческие полиспецифичные иммуноглобулины (Ig), преимуще-

ственно класса G, получаемые из плазмы крови здоровых доноров, в составе которых присутствуют антитела (АТ) ко множеству антигенов, при условии соблюдения высокого уровня вирусной безопасности [1, 2]. Они могут отличаться по соотношению содержания Ig классов А и G и по механизмам инактивации антигенов. Для максимального терапевтического эффекта препарат должен содержать не менее 95% IgG при сопоставимом с нормальной сывороткой распределении по подклассам 1–4 и при минимальном количестве IgA [2, 3].

ВВИГ используются не только как средства заместительной терапии при различных иммунодефицитах, но и в качестве иммуномодулирующих агентов, при этом механизм их фармакобиологического действия изучен не полностью. В зависимости от преимущественного участия в реакциях Fab- (fragment

antigen binding) или Fc- (fragment crystallizable region) фрагментов иммуноглобулина рассматривают два возможных механизма [1, 3].

К первому относят Fab-опосредованную нейтрализацию аутоантител, провоспалительных цитокинов и активированных компонентов комплемента, индукцию апоптоза, блокаду молекул адгезии лейкоцитов и восстановление работы идиотип-антиидиотипической сети. Считается, что антиидиотипические АТ могут связывать ауто-АТ, например, к Nm-рецепторам ацетилхолина при миастении или ганглиозидам при СГБ [3]. Второй вероятный механизм, с участием Fc-фрагмента, включает активацию или ингибирование макрофагов, моноцитов, дендритных клеток, а также подавление аутореактивных В-лимфоцитов и взаимодействие с натуральными киллерами [3]. Перечисленные эффекты отчасти развиваются уже в процессе инфузии, однако клинически значимое действие после введения ВВИГ обычно регистрируется после 2-х сут и длится около 3–5 нед в зависимости от периода полувыведения конкретного препарата, который определяется как свойствами молекулы, так и в ряде случаев – факторами организма. Именно фармакокинетические параметры определяют среднюю продолжительность курса ВВИГ, которая составляет 3–5 сут [3]. По данным исследований, препараты ВВИГ обладают противовоспалительным действием именно в высоких дозах, в то время как в низких дозах они могут оказывать нежелательный провоспалительный эффект [1]. При выборе препарата ВВИГ для лечения аутоиммунных неврологических заболеваний очень важны отсутствие ограничений по разовой и суточной дозам, максимально допустимая скорость введения, а также используемый при изготовлении стабилизатор [2].

Согласно действующим в Российской Федерации инструкциям (<https://grls.rosminzdrav.ru>), показания к применению ВВИГ в неврологии ограничены СГБ, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ХВДП) и мультифокальной моторной невропатией (ММН) (табл. 1).

Таблица 1

Препараты иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения, зарегистрированные в РФ для лечения неврологических заболеваний (Государственный реестр лекарственных средств, 02.09.2021)	
Заболевание	Торговое наименование препарата ВВИГ*
Синдром Гийена – Барре	Киовиг, иммуноглобулин сигардис, иммуноглобулин сигардис МТ, привиджен, октагам, интратект, октагам 10%, габриоглобин-IgG, флебогамма 5% ДИФ, И.Г. Вена, гамунекс-С

Окончание табл.

Заболевание	Торговое наименование препарата ВВИГ*
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Привиджен, интратект, гамунекс-С
Мультифокальная моторная невропатия	Киовиг, интратект

Примечание. Согласно инструкции по применению лекарственного средства, предназначенные для внутривенного введения пентаглобин, имбиоглобулин, иммуновенин, габриоглобин и иммуноглобулин человека нормальный (производства АО «НПО «Микроген» и ГБУЗ «Нижегородский областной центр крови им. Н.Я. Климовой») могут использоваться только для заместительной терапии при иммунодефицитах.

Несмотря на то что в ряде случаев использование ВВИГ является оптимальным с позиций безопасности и эффективности, существует принципиальная проблема в виде отсутствия в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства показаний для некоторых редких неврологических расстройств. Препараты иммуноглобулина человека широко применяют в международной практике для терапии миастенического криза, идиопатических воспалительных миопатий, синдрома ригидного человека, демиелинизирующей полинейропатии, ассоциированной с моноклональной гаммапатией неясного значения (МГНЗ), некоторых форм эпилепсии, активного рассеянного склероза у женщин в период беременности. При указанных нозологиях ВВИГ используются вне инструкции (англ. off-label). В то же время они включены в стандарты оказания медицинской помощи при ХВДП, миастении гравис (МГ) и остром диссеминированном энцефаломиелите [3, 4].

Цель настоящей работы – обобщение опыта применения иммуноглобулина человека нормального в терапии иммуноопосредованных неврологических заболеваний, полученного на базе неврологического отделения № 1 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Моноцентровое обсервационное ретроспективно-проспективное когортное исследование эффективности и безопасности ВВИГ при лечении иммуноопосредованных неврологических заболеваний проводилось на базе неврологического отделения № 1 ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в период с 2016 по 2021 г. В исследование включены 20 человек (14 женщин и шесть мужчин), медиана возраста дебюта заболевания равна 49,5 [35,3; 58,5] лет. Из них три пациента с диагнозом ММН, девять – ХВДП,

три – миастенический криз, два – аутоиммунный энцефалит, два – заболевание спектра оптиконеуромиелита (ЗСОНМ), один – синдром ригидного человека (табл. 2). Препараты ВВИГ применялись на основании медицинских показаний согласно инструкции или по решению консилиума специалистов в случаях применения вне инструкции при оценке соотношения «польза – риск» согласно приказу Минздравсоцразвития Российской Федерации от 09.08.2005 г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» и Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. В терапии использовались препараты иммуноглобулина человека нормального разных торговых наименований.

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на проведение лечения препаратами ВВИГ. Лекарственные средства вводились внутривенно обученным медперсоналом непосредственно в палате пациента; процедура осуществлялась в соответствии с инструкцией и клиническими рекомендациями или согласно данным экспертных рабочих групп в случае применения off-label. Перед инфузией проводилась адекватная гидратация, определение гематокрита, уровня IgA и креатинина [2], оценивались риски тромбоза. С целью предотвращения развития системных постинфузионных реакций во всех случаях проводилась премедикация парацетамолом (1 000 мг, внутрь) и хлоропираминем (20 мг, внутримышечно) [5]. В период инфузии и в течение 1 ч после ее окончания пациент находился под наблюдением врача.

Динамику неврологического статуса оценивали ежедневно с использованием шкал, разработанных для соответствующих заболеваний (INCAT, QMGs, MoCA, EDSS). Безопасность ВВИГ оценивали по наличию и выраженности нежелательных явлений [5]. Время наблюдения с момента начала терапии составило от 2 до 30 мес.

Статистическая обработка полученных результатов не проводилась ввиду малой выборки пациентов и неоднородности данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики пациентов, а также схемы и результаты терапии препаратами ВВИГ представлены в табл. 2.

Среди пациентов с ХВДП фенотип сенсорно-моторной невропатии был представлен у семи пациентов, преимущественно моторный фенотип – у двух. В четырех случаях наблюдалось прогрессирующее течение полиневропатии, в пяти – рецидивирующее. У двух пациентов (22%) с ХВДП на фоне 2 курсов

терапии ВВИГ по данным шкалы INCAT отмечался частичный регресс симптомов. У пяти пациентов (56%) наблюдались стабилизация и отсутствие прогрессирования симптомов после проведения 2 курсов терапии с применением ВВИГ в дозе 2 г/кг. У четверых (80%) из пяти пациентов с рецидивирующим типом течения удалось предупредить новые обострения во время всего периода наблюдения.

У пациентки с ХВДП, ассоциированной с МГНЗ, в течение 7 мес непрерывной ежемесячной терапии ВВИГ со стартовой дозой в 1-й мес 2 г/кг (134 г в течение 5 сут) и последующими ежемесячными курсовыми дозами 1 г/кг (67 г в течение 3 сут) наблюдалась полная клиническая ремиссия. У пациента с атипичным вариантом ХВДП и сопутствующей подцитопатией после курса терапии в суммарной дозе 2 г/кг развилось обострение через 5 сут после окончания терапии.

В случае пациентки с синдромом ригидного человека на фоне 7 курсов регулярной терапии ВВИГ (в дозе 1–2 г/кг) наблюдалось клиническое улучшение в виде снижения гипертонуса аксиальной мускулатуры и мышц конечностей, а также уменьшения выраженности дизартрии. У двух пациентов с аутоиммунным энцефалитом, ассоциированным с антителами к GAD, на фоне 6- и 12-месячного лечения, соответственно, наблюдались стабилизация состояния, отсутствие прогрессирования когнитивного дефицита и регресс эпилептических приступов.

У пациентки с обострением ЗСОНМ во II триместре беременности и клинической картиной полного поперечного миелита на шейном уровне после курса ВВИГ отмечался существенный регресс симптомов с динамикой по шкале EDSS с 4,0 до 2,5 баллов. На фоне последующего введения препарата в поддерживающих дозах в течение 2 мес за полугодовой период наблюдения обострений не наблюдалось.

Пациентке с ЗСОНМ, ассоциированной с СКВ и выраженной лимфопенией, ежемесячно в стартовой дозе 2 г/кг и поддерживающих 0,4 г/кг в течение 3 мес проводилась противорецидивная терапия ВВИГ до восстановления уровня лимфоцитов. За период наблюдения обострений и отрицательной динамики по шкале EDSS не зарегистрировано. В дальнейшем переведена на терапию ритуксимабом.

У всех больных с миастеническим кризом со степенью тяжести по MGFA IVB и V отмечались частичный регресс симптомов и улучшение по шкале QMGs на 13 баллов. Переносимость терапии препаратами ВВИГ оценена как хорошая. Ни в одном случае не было зарегистрировано системных инфузионных реакций. Отсроченных нежелательных явлений за период наблюдения также не выявлено.

Таблица 2

Клинико-демографические характеристики пациентов, получивших терапию препаратами ВВИГ, и особенности терапии									
№	Пол/ возраст дебюта болезни/ начала терапии ВВИГ, года	Диагноз	Терапия до назначения ВВИГ	Курсовая доза, количество курсов (1 курс—5 сут, ежемесячно)	Длительность наблюдения с начала терапии, мес	Динамика состояния за период наблюдения	Оценка по стандартным шкалам		
							До лечения	После лечения	
1	Ж/47/55	ХВДП	ГКС	2 г/кг 1 курс	2	О-, П-, ЧР	INCAT для рук 3, для ног 3	INCAT для рук 3, для ног 3	
2	М/50/51	ХВДП	ГКС	2 г/кг 2 курса	4	О-, П-, ЧР	INCAT для рук 4, для ног 2	INCAT для рук 2, для ног 2	
3	Ж/60/60	ХВДП	ГКС, плазмаферез	2 г/кг 2 курса	4	О-, П-, ЧР	INCAT для рук 4, для ног 3	INCAT для рук 1, для ног 0	
4	М/58/59	ХВДП	ГКС	2 г/кг 1 курс	2	О-, П-, ЧР	INCAT для рук 1, для ног 2	INCAT для рук 1, для ног 2	
5	Ж/58/58	ХВДП	Не было	2 г/кг 2 курса	2	О-, П-, ЧР	INCAT для рук 3, для ног 2	INCAT для рук 3, для ног 2	
6	М/27/27	ХВДП	ГКС	2 г/кг 1 курс	2	О-, П-, ЧР	INCAT для рук 4, для ног 3	INCAT для рук 4, для ног 3	
7	М/64/65	ХВДП	ГКС Плазмаферез	2 г/кг 1 курс	2	О-, П-, ЧР	INCAT для рук 3, для ног 1	INCAT для рук 3, для ног 1	
8	Ж/33/34	ХВДП + МГНЗ	Плазмаферез	2 г/кг 1 курс 1 г/кг 1 курс 6 курсов	7	О-, П-, ПР	INCAT для рук 1, для ног 1	INCAT для рук 0, для ног 0	
9	М/56/56	ХВДП + подцитопатия	ГКС Плазмаферез	2 г/кг 1 курс	4	О+, П+, ЧР	INCAT для рук 4, для ног 5	INCAT для рук 4, для ног 5	
10	Ж/67/69	ММН	Не было	2 г/кг и 1 г/кг 2 курса	4	О-, П-, ЧР	INCAT для рук 3, для ног 0	INCAT для рук 3, для ног 0	
11	Ж/38/41	ММН	Не было	2 г/кг 24 курса	30	О-, П-, ПР	INCAT для рук 4, для ног 0	INCAT для рук 1, для ног 0	
12	М/52/56	ММН	Не было	2 г/кг 1 курс	2	О-, П-, ЧР	INCAT для рук 3, для ног 0	INCAT для рук 2, для ног 0	
13	Ж/49/50	Синдром ригидного человека	ГКС	2 г/кг 3 курса 1 г/кг 4 курса	11	О-, П-, ЧР	*	*	

14	Ж/30/30	АЭ, GAD +	ГКС, ритуксимаб	2 г/кг 1 курс 0,4 г/кг 6 курсов	12	О-, П-, ЧР	**MoCA 11	**MoCA 11
15	Ж/37/40	АЭ, GAD +	Не было	2 г/кг 5 курсов	6	О-, П-, ЧР	***	***
16	Ж/26/30	ЗСОНМ, AQP4-IgG+, обострение. Беременность 23 нед	Не было	2 г/кг 0,4 г/кг 0,4 г/кг 3 курса	6	О-, П-, ЧР	EDSS 4,0	EDSS 2,5
17	Ж/36/37	ЗСОНМ AQP 4- IgG+, СКВ, иммунодефи- цит	ГКС Ритуксимаб	2 г/кг 0,4 г/кг 0,4 г/кг 3 курса	4	О-, П-, ЧР	EDSS 1,5	EDSS 1,5
18	Ж/21/25	МГ, криз	ГКС, азатиоприн, плазмаферез	2 г/кг 1 г/кг 1 г/кг 1 г/кг 4 курса	4	О-, П-, ЧР	QMGs 26	QMGs 13
19	Ж/67/68	МГ, криз	ГКС	2 г/кг 1 курс	2	О-, П-, ЧР	QMGs 23	QMGs 10
20	Ж/63/64	МГ, криз	ГКС, азатиоприн, плазмаферез	2 г/кг 1 курс	2	О-, П-, ЧР	QMGs 26	QMGs 13

Примечание. АЭ – аутоиммунный энцефалит; ГКС – глюкокортикостероиды; Ж – женщина; ЗСОНМ – заболевание спектра оптиконеуромиелиита; М – мужчина; МГ – миастения гравис; МГНЗ – моноклональная гаммапатия неясного значения; ММН – мультифокальная моторная нейропатия; О – обострение есть (+)/нет (-); П – прогрессирование (П) есть (+)/нет (-); ПР/ЧР – полный/частичный регресс симптомов; СКВ – системная красная волчанка; ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия; AQP4-IgG – антитела к аквапорину 4; EDSS – расширенная шкала оценки степени инвалидизации; GAD – антитела к глутаматдекарбоксилазе; INCAI – шкала оценки выраженности симптомов при ХВДП; MoCA – Монреальская когнитивная шкала; QMGs – шкала оценки тяжести клинических проявлений миастении.

\* Для синдрома ригидного человека нет валидизированных шкал оценки выраженности симптомов; на фоне терапии отмечалось уменьшение выраженности нарушения.

\*\* Для аутоиммунного энцефалита нет валидизированных шкал оценки выраженности симптомов. У пациентки в клинической картине преобладали когнитивные нарушения, в связи с чем использовалась шкала MoCA.

\*\*\* В клинической картине преобладали генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы; для аутоиммунного энцефалита нет валидизированных шкал оценки выраженности симптомов; на фоне терапии отмечалось уменьшение частоты эпилептических приступов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного нами наблюдательного исследования свидетельствуют, что курсовое длительное применение препаратов ВВИГ в гетерогенной группе пациентов неврологического профиля в большинстве случаев приводит к стабилизации течения заболевания и регрессу симптомов. Иммуноглобулин был эффективен и безопасен не только в случаях его применения по показаниям, но и в ситуациях использования вне инструкции в связи с отсутствием других оптимальных или одобренных вариантов терапии тяжело протекающих заболеваний периферической и центральной нервной системы. Дозы стартовой и поддерживающей терапии определялись инструкцией к применению или клиническими рекомендациями и консорциумами экспертных рабочих групп в случае применения off-label. Продолжительность терапии и последующего наблюдения была различной, от 5 сут до 2,5 лет в зависимости от нозологии и клинической ситуации.

Наш положительный опыт применения ВВИГ в лечении ряда аутоиммунных неврологических заболеваний подтверждают данные, полученные другими авторами [2–4]. Известно, что ВВИГ одобрены для лечения ряда заболеваний и являются средствами первой линии в неотложной неврологической практике. Например, у пациентов с синдромом Гийена – Барре ВВИГ эффективно применяются в дозе 0,4 г/кг/сут, курсом 3–5 сут (до 2 г/кг на курс) [3, 4]. Среди участников нашего наблюдательного исследования пациентов с СГБ не было, в связи с чем сравнительная оценка эффективности ВВИГ при данной патологии не проводилась.

ВВИГ применяют в качестве препаратов выбора и при лечении ХВДП, в том числе ассоциированной с сахарным диабетом, неконтролируемой артериальной гипертензией, а также при атипичном течении заболевания, включая моторные формы [6–8]. Общепринятая стартовая доза составляет 0,4 г/кг/сут, 3–5 сут (до 2 г/кг на курс). В поддерживающем режиме при ХВДП ВВИГ могут вводиться по разным схемам: а) суммарная доза 0,4 г/кг за 1 сут 1–2 раза в неделю; б) 1 г/кг за 2–3 сут каждые 3–4 нед; в) 2 г/кг за 3–5 сут каждые 4–6 нед.

При стабилизации состояния на терапии ВВИГ в течение 6–12 мес рекомендуют постепенное снижение дозы или увеличение интервала между введениями. Допускается комбинация ГКС и ВВИГ, а также введение ВВИГ по завершении курса плазмафереза [6–8]. В нашей когорте пациентов с диагнозом ХВДП было большинство и во всех, кроме одного, случаях отмечалась положительная динамика уже после 1–

2 курсов иммунотерапии. Исключением стал случай атипичной ХВДП с острым началом, этиологически ассоциированной с подоцитопатией, характеризующейся агрессивным течением и резистентной к ГКС, плазмаферезу и ВВИГ. Особенности заболевания у пациента было наличие выраженного нефротического синдрома, обусловленного болезнью минимальных изменений (непролиферативной гломерулопатией с подоцитопатией). Предположительно, подобная клиническая картина ХВДП характерна в случае, когда мишенью аутоиммунной атаки является белок нейрофасцин, локализованный как в периферической нервной системе, так и в цитоскелете подоцитов [9].

В течение 5 сут после инфузии усиление неврологического дефицита отсутствовало, однако далее стремительно стали нарастать бульбарные нарушения и тетраплегия, приведшие к интубации и наблюдению в отделении реанимации и интенсивной терапии. В дальнейшем положительный драматический эффект имела комбинированная цитостатическая терапия (циклоспорин и ритуксимаб) и ГКС (преднизолон внутрь). Отсутствие адекватного ответа на иммуноглобулин, вероятно, можно объяснить постепенно прогрессирующим нефротическим синдромом.

Применение ВВИГ вне инструкции может оказаться эффективным при лечении парапротеинемической демиелинизирующей полинейропатии, ассоциированной с МГНЗ с Ig A и Ig G [10, 11], а также в качестве терапии второй линии у пациентов с воспалительными миопатиями (дерматомиозит, полимиозит). Доза может варьировать от 0,4 до 2 г/кг в зависимости от выраженности клинических симптомов. В настоящее время нет однозначных данных об эффективности ВВИГ при миозите с тельцами включения, а также некротизирующем аутоиммунном миозите [4, 12, 13].

При ММН доказана эффективность ВВИГ как единственного метода патогенетической терапии. Стартовая курсовая доза должна составлять не менее 2 г/кг в течение 3–5 сут. Поддерживающая суммарная доза может составлять 1 г/кг за 2–3 сут каждые 2–4 нед или 2 г/кг за 3–5 сут каждые 1–2 мес, хотя в нашей работе в одном случае ее удалось снизить до 0,5 г/кг. Как правило, пациентам с ММН требуется многолетняя непрерывная поддерживающая терапия ВВИГ [14, 15].

Синдром ригидного человека – редкое неврологическое заболевание аутоиммунной природы, ассоциированное с наличием АТ к глутаматдекарбоксилазе (GAD) и амфифизину. В настоящее время нет общепринятых схем для его терапии, однако наряду с ГКС себя успешно зарекомендовали ВВИГ

и плазмаферез. ВВИГ вводят в курсовой дозе 2 г/кг, в последующем – повторные курсы в дозе 1 г/кг. Продолжительность лечения и интервал между введениями определяется уровнем аутоантител и выраженностью клинических симптомов [16]. В нашей когорте пациентка с диагнозом синдрома ригидного человека получила 7 курсов инфузий ВВИГ, на фоне которых наблюдалось устойчивое снижение выраженности клинических проявлений.

Аутоиммунные энцефалиты – группа редких иммуноопосредованных воспалительных заболеваний ЦНС, в клинической картине которых ведущим синдромом является энцефалопатия неинфекционного генеза, ассоциированная с наличием аутоантител разных специфичностей (к белкам пресинаптических терминалей – GAD или амфифизину; к синаптическим белкам нейронов – GABA<sub>a,b</sub>-рецепторам, AMPA-рецепторам, VGС-каналам, NMDA-рецепторам и др.). Наряду с ГКС и плазмаферезом ВВИГ относят к средствам терапии первой линии, с рекомендуемой дозой 2 г/кг на курс. К препаратам второй линии относят ритуксимаб и циклофосфамид [17]. В нашем наблюдении у пациентки с неэффективностью предшествующего лечения ритуксимабом терапия ВВИГ сопровождалась стабилизацией течения на протяжении 1 года.

ВВИГ не входят в стандартную схему лечения рассеянного склероза (РС) и ЗСОНМ. Однако при РС и ЗСОНМ они используются в определенных клинических ситуациях, а именно в детском возрасте, у беременных, иногда при тяжелых обострениях или верифицированном иммунодефиците [3, 18–20]. При ЗСОНМ терапия препаратами ВВИГ для предупреждения развития рецидивов может проводиться при наличии противопоказаний к иммуносупрессантам [20]. В нашей когорте у одной пациентки с ЗСОНМ обострение развилось на фоне беременности, а у второй – на фоне лимфопении, генез которой был первоначально не ясен, а позднее была диагностирована СКВ как коморбидное состояние. Лечение ВВИГ в обоих случаях сопровождалось быстрым подавлением активности заболевания, во втором наблюдении – после неэффективности противорецидивной терапии ГКС и ритуксимабом.

Безусловно, наше наблюдательное исследование имеет ряд существенных ограничений в виде небольшой выборки и демографической неоднородности пациентов, анализа широкого спектра заболеваний, использования различных препаратов ВВИГ, отсутствия рандомизации и группы сравнения. Тем не менее результаты исследования представляются нам важным очередным свидетельством эффективности и безопасности препаратов ВВИГ при лечении

ряда иммуноопосредованных заболеваний нервной системы. Они пополняют опыт их применения в ситуациях, когда другие одобренные методы лечения неэффективны или противопоказаны или когда при определенных нозологических формах отсутствует одобренная терапия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ВВИГ для лечения редких тяжелых неврологических заболеваний возможно не только в рамках утвержденных показаний, но и off-label с учетом известных данных о патогенезе и после оценки соотношения рисков и пользы для пациентов согласно приказу Минздрава России от 09.08.2005 г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» и Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. Эти препараты имеют благоприятное соотношение эффективности и безопасности, а в ряде случаев могут быть единственным средством терапии жизнеугрожающих состояний и предупреждения глубокой инвалидности. Потенциальные системные инфузионные реакции (лихорадка, миалгии, астения, тошнота, анафилаксия) могут быть предупреждены премедикацией. Необходимы дальнейшие исследования препаратов ВВИГ для определения их оптимальных доз, кратности и частоты введения, а также продолжительности терапии при различных неврологических заболеваниях с целью научно-обоснованного расширения перечня нозологий для их применения в стандартах оказания медицинской помощи пациентам неврологического профиля.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Середавкина Н.В., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л. Место внутривенного иммуноглобулина при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2015;9(4):59–67. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-4-59-67.
2. Супонева Н.А., Пирадов М.А. Особенности проведения внутривенной иммунотерапии в неврологической клинике. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(58):12–23.
3. Lünemann J.D., Quast I., Dalakas M.C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. *Neurotherapeutics*. 2016;13(1):34–46. DOI: 10.1007/s13311-015-0391-5.
4. 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.
5. Souayah N., Hasan A., Khan H.M. et al. The safety profile of home infusion of intravenous immunoglobulin in patients with neuroimmunologic disorders. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2011;12(4):1–10. DOI: 10.1097/CND.0b013e3182212589.
6. Lehmann H.C., Burke D., Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immuno-



- pathogenesis and treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019;90(9):981–987. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320314.
7. Oaklander A.L., Lunn M.P.T., Hughes R.A.C. et al. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;1(1):CD010369. DOI: 10.1002/14651858.CD010369.pub2.
  8. Van den Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P. et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *Eur. J. Neurol.* 2010;17(3):356–363. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x.
  9. Bukhari S., Bettin M., Cathro H.P. et al. Anti-neurofascin-associated nephrotic-range proteinuria in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Kidney Med.* 2020;2(6):797–800. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.06.016.
  10. Chaudhry H.M., Mauermann M.L., Rajkumar S.V. Monoclonal gammopathy-associated peripheral neuropathy: Diagnosis and management. *Mayo Clin. Proc.* 2017;92(5):838–850. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.02.003.
  11. Nobile-Orazio E., Bianco M., Nozza A. Advances in the treatment of paraproteinemic neuropathy. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2017;19(12):43. DOI: 10.1007/s11940-017-0479-9.
  12. Schmidt J. Current classification and management of inflammatory myopathies. *J. Neuromuscul. Dis.* 2018;5(2):109–129. DOI: 10.3233/JND-180308.
  13. Barsotti S., Lundberg I.E. Current treatment for myositis. *Curr. Treatm. Opt. Rheumatol.* 2018;4(4):299–315. DOI: 10.1007/s40674-018-0106-2.
  14. Joint Task Force of the EFNS and the PNS European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – first revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010;15(4):295–301. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x.
  15. Beadon K., Guimarães-Costa R., Léger J.M. Multifocal motor neuropathy. *Curr. Opin. Neurol.* 2018;31(5):559–564. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000605.
  16. Sarva H., Deik A., Ullah A. et al. Clinical Spectrum of Stiff Person Syndrome: A Review of Recent Reports. *Tremor. Other Hyperkinet. Mov. (NY)*. 2016;6:340. DOI: 10.7916/D85M65GD.
  17. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J. Clin. Neurol.* 2016;12(1):1–13. DOI: 10.3988/jcn.2016.12.1.1.
  18. Achiron A., Kishner I., Dolev M. et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2004;251(9):1133–1137. DOI: 10.1007/s00415-004-0495-z.
  19. Бисага Г.Н., Скулябин Д.И., Попов А.Е. Перспективы применения внутривенных иммуноглобулинов при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015;115(8-2):36–43. DOI: 10.17116/jnevro20151158236-43.
  20. Trebst C., Jarius S., Berthele A. et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J. Neurol.* 2014;261(1):1–16. DOI: 10.1007/s00415-013-7169-7.

## Информация об авторах

**Терещенко Николай Михайлович** – врач-невролог, ст. лаборант, кафедра неврологии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, [nickolaitereshenko@yandex.ru](mailto:nickolaitereshenko@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9594-8926>

**Кушнир Яна Богдановна** – врач-невролог, неврологическое отделение № 1, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, [kushnir.yana2014@yandex.ru](mailto:kushnir.yana2014@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0001-7891-9883>

**Абрамова Мария Павловна** – клинический ординатор, кафедра неврологии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, [maria.p.abramova@gmail.com](mailto:maria.p.abramova@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-7081-8455>

**Готовчиков Андрей Александрович** – врач-невролог, зав. неврологическим отделением № 1, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, [gotovchikov\\_73@mail.ru](mailto:gotovchikov_73@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8567-6442>

**Краснов Владимир Сергеевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, [krasnov\\_volod@mail.ru](mailto:krasnov_volod@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-9769-447X>

**Соколов Алексей Юрьевич** – д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, [alexey.y.sokolov@gmail.com](mailto:alexey.y.sokolov@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-6141-486X>

**Тотолян Наталья Агафоновна** – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, [ntotolyan@mail.ru](mailto:ntotolyan@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6715-8203>

**Амелин Александр Витальевич** – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, [avamelin@mail.ru](mailto:avamelin@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6437-232X>

✉ **Терещенко Николай Михайлович**, [nickolaitereshenko@yandex.ru](mailto:nickolaitereshenko@yandex.ru)

Поступила в редакцию 29.04.2022;  
одобрена после рецензирования 19.05.2022;  
принята к публикации 08.09.2022