

Внутривенный иммуноглобулин в ревматологии: новые данные и проект клинических рекомендаций

Е.Л. Насонов¹, Т.М. Решетняк¹, Т.В. Бекетова^{1,2,3}, З.Н. Сукмарова¹, А.С. Старкова¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации

121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

³ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет» 107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A

³Moscow Polytechnic University 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@irramn.ru

Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@irramn.ru

Поступила 10.11.2025
Принята 11.11.2025

Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) – клинико-иммунологические синдромы, характеризующиеся развитием как уникальных, так и общих (частично перекрещивающихся) клинических и патологических проявлений, разнообразием вариантов течения и прогрессирования, «ответа» на противовоспалительную терапию и тяжести «коморбидной» патологии. В спектре препаратов, применяющихся для лечения САРЗ, определенные позиции уже более 50 лет занимает внутривенный иммуноглобулин (ВИГ), другим не менее важным показанием для назначения которого является заместительная терапия при первичных (inborn errors of immunity) и вторичных иммунодефицитах. Фактически ВИГ является прототипом «биологических агентов», предшествующим разработке моноклональных антител (мАТ) для лечения заболеваний человека. В нарративном обзоре рассматриваются новые данные, касающиеся эффективности и безопасности ВИГ при САРЗ; значение ВИГ в заместительной терапии у пациентов с гипогаммаглобулинемией, в первую очередь связанной с анти-В-клеточной терапией. Представлен проект клинических рекомендаций, касающихся применения ВИГ для лечения САРЗ.

Ключевые слова: системные аутоиммунные ревматические заболевания, внутривенный иммуноглобулин, анти-В-клеточная терапия

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Бекетова Т.В., Сукмарова ЗН, Старкова АС. Внутривенный иммуноглобулин в ревматологии: новые данные и проект клинических рекомендаций. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(6):559–575.

INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN RHEUMATOLOGY: NEW DATA AND DRAFT CLINICAL GUIDELINES

Evgeny L. Nasonov¹, Tatiana M. Reshetnyak¹, Tatyana V. Beketova^{1,2,3}, Zulfiya N. Sukmarova¹, Anna S. Starkova¹

Systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD) are clinical and immunological syndromes characterized by the development of both unique and common (partially overlapping) clinical and pathological manifestations, a variety of course and progression options, “response” to anti-inflammatory therapy and the severity of “comorbid” pathology. Intravenous immunoglobulin (IVIG) has held a prominent position in the spectrum of drugs used to treat SARD for over 50 years. Another equally important indication for its use is replacement therapy for primary (inborn errors of immunity) and secondary immunodeficiencies. In fact, IVIG is a prototype of “biological agents”, preceding the development of monoclonal antibodies (mAbs), which began to be used in clinical practice for the treatment of SARDs. This narrative review examines new data regarding the efficacy and safety of IVIG in SARDs and the role of IVIG in replacement therapy in patients with hypogammaglobulinemia, primarily associated with anti-B cell therapy. Draft clinical guidelines regarding the use of IVIG for the treatment of SARDs are presented.

Key words: systemic autoimmune rheumatic diseases, intravenous immunoglobulin, anti-B cell therapy

For citation: Nasonov EL, Reshetnyak TM, Beketova TV, Sukmarova ZN, Starkova AS. Intravenous immunoglobulin in rheumatology: new data and draft clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):559–575 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-559-575

1. Введение

Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) – клинико-иммунологические синдромы, характеризующиеся развитием как уникальных, так и общих (частично перекрещивающихся) клинических и патологических проявлений, разнообразием вариантов течения и прогрессирования, «ответа» на противовоспалительную терапию и тяжести «коморбидной» патологии [1–3]. Для лечения САРЗ в начале XXI века разработано и внедрено в клиническую практику более 20 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих активность провоспалительных цитокинов, патологическую активацию

В-клеток, ко-стимуляцию Т-клеток, и группа синтетических «таргетных» препаратов, в первую очередь ингибиторы янус-киназы (JAK, Janus kinase), модулирующих сигнализацию цитокинов, участвующих в развитии воспаления [4–6].

В спектре препаратов, применяющихся для лечения САРЗ, определенные позиции уже более 50 лет занимает внутривенный иммуноглобулин (ВИГ) [7–10], другим важным показанием для назначения которого является заместительная терапия при первичных (inborn errors of immunity) и вторичных иммунодефицитах [11]. Фактически ВИГ можно рассматривать как прототип «биологических агентов» (ГИБП), моноклональных антител (мАТ) и рекомбинантных белков,

которые совершили революцию в лечении САРЗ в начале XXI века. Интерес к применению ВИГ при САРЗ сохраняется и даже нарастает, несмотря на широкое внедрение инновационных методов «таргетной» терапии, позволившей кардинально улучшить исходы заболеваний в отношении качества и продолжительности жизни [4–6]. Ограниченностю доказательств эффективности ВИГ на основе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) препятствует включению ВИГ в клинические рекомендации и стандарты лечения большинства САРЗ. В то же время, по данным многочисленных неконтролируемых клинических исследований, применение ВИГ в высоких дозах по «незарегистрированным показаниям» (off-label), нередко в качестве терапии «спасения» (rescue), весьма эффективно у пациентов с САРЗ в отношении определенного спектра клинических проявлений, рефрактерных к стандартной терапии [7–10]. Очевидно, что это направление терапии ВИГ в определенной степени соответствует современным тенденциям ревматологии, акцентировавшей внимание на проблеме «трудно поддающихся лечению» (D2T, difficult-to-treat) пациентов с САРЗ [12–15]. Новый аспект применения ВИГ в ревматологии связан с все более широким применением анти-В-клеточной терапии, основанной на использовании мАТ к В-клеткам [16–19], а совсем недавно – и CAR-T-клеточной (chimeric antigen receptor T cell) терапии [20–22], нередко приводящей к развитию гипогаммаглобулинемии, ассоциирующейся с риском инфекционных осложнений и снижением эффективности вакцинации.

Все это вместе взятое послужило основанием для данной публикации, представляющей собой нарративный обзор, целью которого является обсуждение новых данных, касающихся перспектив и потенциальных показаний для применения ВИГ в ревматологии и разработке проекта клинических рекомендаций, касающихся фармакотерапии САРЗ с использованием ВИГ.

2. Характеристика и механизмы действия внутривенного иммуноглобулина

Напомним, что иммуноглобулины (Ig) – это гликопротеины, синтезирующиеся плазматическими клетками в ответ на различные антигенные стимулы, которые, выполняя функцию антител, участвуют в регуляции широкого спектра физиологических и патологических процессов в организме человека [11]. В зависимости от структуры Fc-фрагмента молекулы Ig они подразделяются на четыре класса: IgG, IgM, IgA и IgE. IgG в свою очередь подразделяются на субклассы IgG1, IgG2, IgG3, IgG4; IgA – на субклассы IgA1 и IgA2. Наиболее распространенным Ig (75–80% от всего пула Ig) является IgG, концентрация которого в плазме варьирует от 7 до 16 г/л; концентрация IgA (15%) составляет 0,7–4,5 г/л; концентрация IgM – 0,4–3 г/л.

ВИГ представляет собой полиспецифический IgG, получаемый из плазмы здоровых доноров (5000–10000 человек) путем серии строго стандартизованных процедур: ферментная обработка при низких значениях pH; холодовое спиртовое фракционирование (процедура Cohn – Oncley); хроматография; элиминация вирусов. Стабильность препарата обеспечивается высокой концентрацией IgG (не менее 20%) и добавлением различных стабилизаторов.

В каждом препарате ВИГ содержится >95% IgG (IgG1 – 55–70%; IgG2 – 0–6%; IgG4 – 0,7–2,6%), <2,5% IgA и следовые количества IgM.

Показания для назначения ВИГ условно подразделяются на две основные категории [11]:

1. Низкодозовая заместительная терапия при иммунодефицитах.

2. Высокодозовая иммуномодулирующая и антивоспалительная терапия.

После внутривенного введения период полужизни ВИГ составляет 3–4 недели. При использовании в качестве заместительной терапии доза ВИГ составляет 0,4–0,6 г/кг 1 раз в месяц, что позволяет достигнуть уровня IgG в плазме в диапазоне от 1,2 до 1,4 г/л, что достаточно для предотвращения инфекционных осложнений у иммунодефицитных пациентов. При проведении иммуномодулирующей терапии ВИГ вводится в высокой дозе (1,0–3,0 г/кг), позволяющей достигнуть концентрации IgG в плазме в пределах 2,5–3,5 г/л. Обычно протокол включает инфузии ВИГ по 400 мг/день в течение 5 дней.

Потенциальные механизмы, определяющие иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты ВИГ, многообразны, опосредуются как Fab-, так и Fcγ-фрагментами молекулы IgG и детально рассмотрены в серии обзоров [23–26]. Следует особо подчеркнуть, что антивоспалительный потенциал ВИГ во многом определяется выраженностью сиалирования Fc-домена молекулы IgG, определяющей характер взаимодействия с ингибиторными рецепторами (FcRIIb, DC-SIGN), экспрессирующими-ся на макрофагах и дендритных клетках [26].

Полагают, что существуют как общие, так и специфические механизмы действия ВИГ, значение которых может зависеть от преобладающих механизмов патогенеза при различных САРЗ [7].

Универсальный механизм действия ВИГ связан с присутствием в составе нормального IgG широкого спектра так называемых «естественных» (natural) антител, которые синтезируются особой субпопуляцией В-клеток (B1-клетки) в отсутствии антигенной стимуляции [27]. Эти антитела, блокируя патогенные эффекты микроорганизмов и участвуя в клиренсе продуктов разрушения клеток, рассматриваются как «первая линия» защиты от вирусных и бактериальных инфекций. Другим компонентом ВИГ являются антидиотипические антитела (распознают антиген-связывающий участок молекулы IgG, локализованный в Fab-фрагменте), которые обладают способностью блокировать эффекты патогенных аутоантител и в целом играют важную роль в поддержании гомеостаза иммунной системы. Важные механизмы действия ВИГ при САРЗ могут быть связаны с ингибицией образования мембраноатакующего комплекса (C5b-9) системы комплемента, восстановлением нарушенного метаболизма иммунных клеток [28], модуляцией активности макрофагов, нейтрофилов, В-клеток [23, 26] и Т-регуляторных (Трег) клеток [29], дефект которых играет фундаментальную роль в патогенезе САРЗ [30, 31].

3. Клиническая эффективность

Материалы, касающиеся эффективности ВИГ при САРЗ, суммированы в таблице 1.

Таблица 1. Эффективность внутривенного иммуноглобулина при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях

Авторы	Характеристика исследования	Основные результаты
Системная красная волчанка		
Sakthiswary R., D'Crus D. [32]	Метаанализ (3 контролируемых и 10 наблюдательных исследований)	<ul style="list-style-type: none"> Снижение индекса активности ($p=0,002$) Увеличение уровня компонентов комплемента ($p=0,001$)
Goodfield M. et al. [33]	Клинические наблюдения Резистентная кожная КВ ($n=12$) Доза ВИГ – 1 г/кг, затем 400 мг в течение нескольких месяцев	<ul style="list-style-type: none"> Ремиссия (улучшение >75%) – 5 пациентов Частичная ремиссия (улучшение >50%) – 2 пациента Минимальный эффект (улучшение <50%) – 3 пациента Острый кожный васкулит – 1 пациент (отмена терапии)
Kaya M.N. et al. [34]	Ретроспективное исследование Резистентная СКВ ($n=31$) Доза ВИГ – 2 г/кг/мес. Гематологические нарушения ($n=20$) Тромбоцитопения ($n=8$)	<ul style="list-style-type: none"> Снижение протеинурии ($p<0,001$). Снижение уровня антител к ДНК ($p<0,001$). Увеличение уровня комплемента ($p<0,001$).
Primo-Gabriel C. et al. [35]	Систематический обзор СКВ ($n=198$)	<ul style="list-style-type: none"> Клинический эффект – 84,3% пациентов Полный эффект – 31,3% пациентов Частичный эффект – 53% пациентов Поражение органов дыхания ($n=5$) – 100% пациентов Поражение сердца ($n=18$) – 82,4% пациентов Нейропсихические нарушения ($n=18$) – 53,8% пациентов НР (умеренные) – 20,2% пациентов
Nieto-Aristizábal I. et al. [36]	Одноцентровое ретроспективное исследование СКВ ($n=63$) Доза ВИГ – 2 г/кг в течение 2–5 дней Основные показания: тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, гипогаммаглобулинемия, инфекционные осложнения	<ul style="list-style-type: none"> Стабилизация гематологических нарушений, ассоциирующаяся со статистически значимым снижением индекса SLEDAI-2K Летальность 1 пациента (септический шок, активность СКВ) НР умеренные
Camara I. et al. [37]	Одноцентровое наблюдательное исследование СКВ ($n=52$) Доза ВИГ – 400 мг/кг в течение 5 дней Основные показания: активность инфекции ($n=27$); резистентность к стандартной терапии ($n=26$)	<p>Активность заболевания и инфекции ($n=27$):</p> <ul style="list-style-type: none"> Полная ремиссия – 9 пациентов, Частичная ремиссия – 8 пациентов Отсутствие эффекта – 8 пациентов Общая эффективность – 62,96% пациентов <p>Резистентность к терапии ($n=26$):</p> <ul style="list-style-type: none"> Полная ремиссия – 6 пациентов Частичная ремиссия – 12 пациентов Отсутствие эффекта – 8 пациентов <p>Общая эффективность – 69,23%</p> <p>Обострение через 3–23 мес. – 7 пациентов</p>
Cajamacra-Barón J. et al. [38]	Систематический обзор (28 публикаций) Волчаночный нефрит, рефрактерный к стандартной терапии	<ul style="list-style-type: none"> Эффективность – 60–70% (кроме ВН V класса) Нормализация протеинурии (<0,5 г) – 24% пациентов НР – 11,5–24,1% пациентов
Системная склеродермия		
Koczanowski S. et al. [39]	Систематический обзор (12 публикаций, 266 пациентов)	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение кожного фиброза Уменьшение болей в мышцах и суставах Уменьшение симптомов поражения ЖКТ Стабилизация функции легких Снижение дозы ГК Улучшение качества жизни
Neto M. et al. [40]	Обзор клинических наблюдений ($n=25$) Различные ЖКТ-симптомы	<ul style="list-style-type: none"> Улучшение ЖКТ-симптомов
Tandaipan J. et al. [41]	Ретроспективное многоцентровое исследование ($n=78$); «перекрест» с ИФМ (41%)	<ul style="list-style-type: none"> Улучшение мышечной силы – 92% пациентов ($p=0,001$) Снижение КФК ($p=0,02$) Уменьшение mRSS ($p=0,015$) Снижение общего счета UCLA-GIT ($p=0,05$) Обнаружение анти-РНК полимеразы III: отсутствие эффекта в отношении поражения ЖКТ ($p=0,039$) Стабилизация кардиореспираторных проявлений НР – 12 пациентов (отмена ВИГ – 1 пациент)

Авторы	Характеристика исследования	Основные результаты
АНЦА-системные васкулиты		
Crickx E. et al. [42]	Одноцентровое ретроспективное исследование (<i>n</i> =92) Основное показание: рецидивирующее течение (83%)	<ul style="list-style-type: none"> Ремиссия (6 мес.) – 56% пациентов Неэффективность терапии – 7% пациентов НР – 33% пациентов Отмена терапии – 7% пациентов
Benavides-Villanueva F. et al. [43]	Одноцентровое наблюдательное исследование (<i>n</i> =28) Доза ВИГ – 2 г/кг Основные показания: рецидивирующее/рефрактерное течение (<i>n</i> =25); тяжелая инфекция (<i>n</i> =3); оба показания (<i>n</i> =5)	<p>Снижение BVAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Через 1 мес. – 34,6% пациентов Через 2 года – 56,5% пациентов <p>Снижение дозы ГК</p>
Shimizu T. et al. [44]	Метаанализ (9 исследований; <i>n</i> =184)	<ul style="list-style-type: none"> Снижение BVAS (<i>p</i>=0,0006) Снижение титров АНЦА (<i>p</i>=0,0006) Снижение концентрации СРБ (<i>p</i>=0,002)
Danieli M.G. et al. [45]	ЭГПА (18 пациентов; 9 пациентов с ВИГ + плазмаферез; 8 пациентов – стандартная терапия)	<p>Ремиссия (12 мес.)</p> <ul style="list-style-type: none"> ВИГ – 100% пациентов; контроль – 44% пациентов <p>Положительная динамика на фоне ВИГ по сравнению с контролем:</p> <ul style="list-style-type: none"> BVAS (<i>p</i><0,01) Счет тяжести васкулита (<i>p</i><0,02) Модифицированный счет Rankin (<i>p</i><0,04) Снижение частоты обострений и остеопороза
Koike H et al. [46]	Многоцентровое РКИ Ремиссия ЭГПА с дистальной нейропатией (<i>n</i> =23)	<ul style="list-style-type: none"> Положительная динамика мышечного индекса (<i>p</i>=0,002) Уменьшение нейропатической боли по ВАШ (<i>p</i>=0,005) Эффект ВИГ сохранялся 8 нед.
Другие васкулопатии		
Gao Y., Jin H. [47]	Ливедо-васкулит (<i>n</i> =80) Систематический обзор Доза ВИГ – 1–2 г/кг, каждые 4 нед.	<ul style="list-style-type: none"> Общая эффективность – 95% Уменьшение болей, исчезновение кожных язв и нефрологических проявлений, снижение дозы ГК Тяжелые НР – нет
Kim E.J. et al. [48]	Рефрактерный ливедо-васкулит (<i>n</i> =7) Доза ВИГ – 2 г/кг ежемесячно	<ul style="list-style-type: none"> Снижение клинического счета (эритема, язва, боль; <i>p</i><0,001) Обострение – 6 пациентов Длительная ремиссия (7 лет) – 1 пациент
Идиопатические воспалительные миопатии		
Goswami R.P. et al. [49]	Систематический обзор и метаанализ (29 исследований; 576 пациентов; 576 пациентов с ИВМ, 32 пациента с ювенильным дерматомиозитом)	<p>Все пациенты, получавшие ВИГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Частичный мышечный ответ – 88,5% пациентов <p>ВИГ в качестве «первой линии» терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> Частичный мышечный ответ – 77,07% пациентов Обострение – 22,76% пациентов Уменьшение интенсивности поражения кожи и дисфагии Снижение дозы ГК и иммунодепрессантов – 40,9% пациентов Частота НР – очень низкая
Galimberti F. et al. [50]	Ретроспективное исследование (<i>n</i> =42) Рефрактерный кожный ДМ (<i>n</i> =15) Рефрактерный кожный ДМ с поражением легких (<i>n</i> =27)	<ul style="list-style-type: none"> Улучшение поражения кожи – 83% пациентов Отмена или снижение дозы иммunosупрессивных препаратов – 80% пациентов
Marie I. et al. [51]	Ретроспективное исследование (<i>n</i> =73) ПМ/ДМ с рефрактерным поражением пищевода Доза ВИГ – 2 мг/кг/мес.	<ul style="list-style-type: none"> Исчезновение признаков поражением пищевода – 82,2% пациентов
Bounfour T. et al. [52]	Одноцентровое ретроспективное исследование (<i>n</i> =27) ДМ с тяжелым изолированным поражением кожи	<ul style="list-style-type: none"> Полный эффект – 19 (70%) пациентов Обострение – 10 (53%) пациентов Эффективность повторного курса ВИГ – 6 из 10 пациентов
Raaphorst J. et al. [53]	Метаанализ Cochrane (16 исследований; 789 пациентов)	<p>Эффективность по сравнению с ПЛ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Снижение инвалидности: SMD=0,86 Увеличение мышечной силы: SMD=0,78 Эффективность по критериям ACR/EULAR: RR=1,80 Улучшение кожных симптомов: MD=8,20 НР: RR=1,91

Авторы	Характеристика исследования	Основные результаты
Lim J. et al. [54]	Открытое РКИ, фаза II ($n=20$) ВИГ в качестве первой линии терапии ДМ ($n=9$); ИОНМ ($n=6$); миозит с перекрестным синдромом ($n=4$); антисинтетазный синдром ($n=1$)	<ul style="list-style-type: none"> Умеренное улучшение – 8 (42%) пациентов через 9 нед., 6 пациентов через 3 нед. Терапия «спасения» (rescue) – 7 пациентов
Aggarwal R. et al. [55–57] Werth V.P. et al. [58]	РПКИ, фаза III ProDERM ($n=95$) Доза ВИГ – 2 мг/кг каждые 4 нед., затем 6 инфузий в открытом режиме	<ul style="list-style-type: none"> TIS ($p<0,001$) Счет CDASI-D ($p<0,0001$) <p>Положительная динамика системных проявлений (ВАШ):</p> <ul style="list-style-type: none"> Легочные ($p<0,001$) Скелетные ($p<0,001$) Конституциональные ($p<0,001$) Желудочно-кишечные ($p=0,005$) Артрит ($p=0,01$) Артрапсия ($p<0,001$) Усталость ($p=0,008$) Дисфония ($p=0,04$) Похудание ($p=0,04$) Дисфагия ($p<0,001$) НР: ВИГ – 57,7%; ПЛ – 22,9% Отмена терапии ВИГ из-за НР – 8 пациентов
Другие заболевания		
Roncicke M. et al. [59]	Гангренозная пиодермия Ретроспективное исследование ($n=81$) Монотерапия или комбинированная терапия	<p>Эффективность терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> Через 1 мес. – 49,3% пациентов Через 6 мес. – 18,8% пациентов (полный эффект) НР – 12,3% пациентов

Примечание: КВ – красная волчанка; ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; НР – нежелательные реакции; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ГК – глюкокортикоиды; ИФМ – иммуноферментный метод; КФК – креатинфосфокиназа; mRSS – modified Rodnan Skin Score; UCLA-GIT – University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trials Consortium gastrointestinal tract 2.0; BVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; СРБ – С-реактивный белок; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангитом; ИВМ – идиопатическая воспалительная миопия; ДМ – дерматомиозит; ПМ – полимиозит; ПЛ – плацебо; SMD – standardized mean difference; АCR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology); RR – relative risk; MD – mean difference; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ИОНМ – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; TIS – Total Improvement Score; CDASI – Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index

3.1. Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание, которое рассматривается как прототип системной аутоиммунной патологии человека и характеризуется гиперпродукцией широкого спектра аутоантител, участвующих в аутоиммунном повреждении тканей, и развитием коморбидной патологии [60, 61]. В настоящее время в лечении СКВ достигнут значительный прогресс, связанный с оптимизацией терапии глюкокортикоидами (ГК), применением гидроксихлорохина и особенно ГИБП, блокирующих активацию В-клеточно-го иммунитета и синтез интерферона типа I, что позволяет достигнуть ремиссии у большинства пациентов [62].

Применение ВИГ весьма эффективно у пациентов с тяжелым течением СКВ, рефрактерным к стандартной терапии, обладает определенным стероид-сберегающим эффектом [32–38, 63–67]. Имеются данные об эффективности ВИГ у пациентов с АФС [68–70], в том числе с катастрофическим АФС [71], в отношении нейропсихических проявлений и акушерской патологии [72–77], при тяжелом поражении кожи (панникулит, везикулобулезная сыпь, язвы голени), миокардите и синдроме активации макрофагов [78].

Предполагается, что при СКВ эффективность ВИГ связана с разнообразными механизмами, включая модуляцию функциональной активности Т- и В-клеток, син-

тез провоспалительных цитокинов, включая интерферон (ИФН) типа I, подавление активации комплемента и образование иммунных комплексов.

3.2. Системная склеродермия

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим кожным фиброзом, облитерацией микрососудистого русла, избыточным отложением внеклеточного матрикса во внутренних органах и гиперпродукцией «склеродермических» аутоантител [79].

Потенциальная эффективность ВИГ, проявляющаяся снижением отложения коллагена в коже и синтеза трансформирующего фактора роста (ТФР) β и интерлейкина (ИЛ) 4, была продемонстрирована в пре-клинических исследованиях на модели склеродермии у лабораторных животных [80]. Особый интерес представляет исследование о потенциальных «мишениях» ВИГ на модели НОСИ (hypochlorous acid)-индуцированной модели ССД, в котором было показано предотвращение кожного воспаления и фиброза, ассоциирующегося с уменьшением инфильтрации кожи иммунными клетками, экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли (ФНО) α , ИЛ-6), предотвращением нарушения гомеостаза клеток селезенки [81].

В серии клинических исследований [41] и систематических обзорах [39, 40] продемонстрировано положительное

влияние ВИГ на кожный счет Rodnan, поражение суставов и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая псевдообструкцию кишечника [82–84]. Последнее связывают с давлением синтеза антител к мускариноподобным рецепторам [84]. Примечательно, что у пациентов с субтипов ССД, ассоциированным с обнаружением антител к топоизомеразе I, имела место резистентность к терапии ВИГ [41].

3.3. Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

Системные васкулиты (СВ) – заболевания, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных реакций. АНЦА-ассоциированный СВ – группа САРЗ, характеризующаяся некротизирующим васкулитом с отсутствием иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) со специфичностью к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР3). Группа АНЦА-СВ включает микроскопический полиангит (МПА), гранулематоз с полиангитом (ГПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангитом (ЭГПА) [85].

По данным метаанализа, лечение ВИГ ассоциируется со статистически значимым снижением индекса BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), титров АНЦА, концентрации С-реактивного белка в течение 6 месяцев после введения препарата [44]. В недавнем исследовании, в которое вошли пациенты с рефрактерным течением АНЦА-СВ или обострением на фоне стандартной терапии, отмечены быстрая положительная динамика индекса BVAS в течение 1 мес. (34,6% пациентов) и в течение 2 лет (55,5% пациентов) и снижение дозы ГК [43].

Данные о применении ВИГ для лечения других форм СВ ограничены. Отмечена эффективность терапии ВИГ (в комбинации с ГК) при артериите Такаясу [86], рефрактерном узелковом полиартериите [87–90], IgA-васкулите (поражения ЖКТ и кожи) [91, 92] и болезни Бехчета [93, 94].

3.4. Идиопатические воспалительные миопатии

Идиопатическая воспалительная миопатия (ИВМ) – аутоиммунное заболевание, включающее четыре субтипа:

дерматомиозит (ДМ), иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (ИОНМ), антисинтетазный синдром и миозит с «включениями», – которые характеризуются тяжелой прогрессирующей проксимальной мышечной слабостью, различаются по спектру клинических проявлений, иммунологических нарушений и «ответу» на противовоспалительную терапию [95]. В сыворотках пациентов с ИВМ выявляется широкий спектр миозит-специфических и миозит-ассоциированных аутоантител.

Первое РПКИ, продемонстрировавшее эффективность ВИГ при рефрактерном ДМ, было проведено М.С. Dalakas и соавт. [96] еще в 1994 г. Материалы, суммированные в серии обзоров [97, 98] и метаанализе Cochrane [53], свидетельствуют об эффективности ВИГ в отношении поражения кожи, интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) и дисфагии. По данным пилотного исследования (фаза II), введение ВИГ эффективно примерно у половины пациентов с недавно развившейся ИВМ в качестве «первого» противовоспалительного препарата [54].

Особый интерес представляют данные РКПИ ProDERM (фаза III), убедительно продемонстрировавшие эффективность ВИГ у пациентов с ДМ как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективах [55–58]. У пациентов с ИВМ эффективность ГИБП не зависит от возраста, пола, этнической принадлежности, длительности заболевания, начальной дозы ГК и неэффективности предшествующей терапии [99]. Наиболее выраженный эффект отмечен в отношении кожных симптомов (гелиотропная сыпь, эритема в области околоногтевого ложа) [100] и у пациентов с положительными результатами определения антител к фактору транскрипции TIF1-γ (transcriptional intermediary factor 1 gamma) [99]. В целом эффективность терапии была выше у пациентов, в сыворотках которых были обнаружены миозит-специфические антитела (или при отсутствии антител), чем у пациентов, в сыворотках которых были обнаружены миозит-ассоциированные антитела, а пациенты с ИЗЛ были более рефрактерны к ВИГ, чем пациенты без ИЗЛ.

Согласно международным рекомендациям, ВИГ следует использовать в качестве препарата «первой линии» у пациентов с тяжелым ДМ, а при умеренно тяжелом и легком ДМ – в качестве «второй» и «третьей» линии терапии [98] (табл. 2).

Таблица 2. Международные рекомендации по применению внутривенного иммуноглобулина у пациентов с идиопатической воспалительной миопатией

Организации	Рекомендации	Уровень доказательности
German Society of Neurology/ German Society of Rheumatology [101]	Начальная терапия при тяжелом течении ВИГ 2 г/кг в течение 6 месяцев Резистентность к стандартной терапии ВИГ 2 г/кг в течение 6 месяцев	Нет данных
European Neuromuscular Center [102]	Анти-SRP-миопатия и анти-HMGCR-миопатия ВИГ 2 г/кг в течение 6 мес.	Нет данных
Brazilian Society of Rheumatology [103]	Рефрактерное течение миозита ВИГ 2 г/кг в виде монотерапии или комбинации с иммуносупрессантами	B; C
Japan College of Rheumatology/ Japanese Society of Neurology, Japanese Dermatological Association [104]	Резистентность к терапии ГК ВИГ 1–2 г/кг	B; C1
British Society for Rheumatology [105]	Рефрактерное или тяжелое течение миозита ВИГ (в комбинации с циклоспорином А)	B

Примечание: ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; SRP – signal recognition particle; HMGCR – 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase; ГК – глюкокортикоиды

Одно из доказанных точек приложения ВИГ – ингибиция активации системы комплемента, а именно формирование мембрано-атакующего комплекса (C5a-C9) в мышечных капиллярах [106]. Недавно получены данные, свидетельствующие об активации синтеза ИФН типа I при ИВМ [107, 108], играющего важную роль в иммунопатогенезе САРЗ [109, 110]. Одним из биомаркеров, индуцированных ИФН типа I, является Siglec-1 (Sialic acid-binding Ig-like lectin), экспрессия которого увеличена при ИВМ [108, 111, 112] и коррелирует с выраженностью мышечной слабости. У пациентов с ИВМ на фоне монотерапии ВИГ отмечено снижение экспрессии Siglec-1, коррелирующее с клиническим улучшением [108].

3.5. Аутоиммунная патология при COVID-19

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, связанным с вирус-индуцированным аутоиммунитетом и аутовоспалением [113, 114]. Развитие иммунопатологического процесса у пациентов с COVID-19, «длительным» COVID-19 и после вакцинации против вируса SARS-CoV-2 может сопровождаться развитием экстрапульмональных симптомов, характерных для широкого круга аутоиммунных заболеваний [115]. Ряд препаратов, в начале разрабатывавшихся для лечения САРЗ (ГК, ингибиторы ИЛ-6, ИЛ-1, JAK), в настоящее время «репозиционированы» для лечения осложнений COVID-19, связанных с развитием гипервоспаления [116].

Результаты клинических исследований, касающихся эффективности ВИГ при COVID-19, противоречивы [117]. По данным метаанализа (5 рандомизированных контролируемых и 12 наблюдательных исследований; 1925 пациентов, получавших ВИГ, и 2786 пациентов группы контроля), терапия ВИГ не приводила к снижению летальности, длительности госпитализации и потребности в вентиляции легких. Однако у пациентов с тяжелым течением COVID-19 применение ВИГ ассоциировалось со снижением летальности ($p=0,02$) [118]. Данные клинических наблюдений свидетельствуют об определенной эффективности ВИГ у пациентов с неврологическими проявлениями COVID-19, включающими полинейропатию, энцефалит, судороги и др. [119].

После завершения острого периода инфекции вирус SARS-CoV-2 нередко характеризуется длительным персистированием определенного спектра клинических проявлений, которые определяются как «длительный (long) COVID-19 [120] и характеризуются легочными и нейропсихическими (напоминают миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости/фибромиалгию, нейропатию) проявлениями, реже – системными воспалительными, аутоиммунными, кардиоваскулярными, почечными, мышечно-скелетными симптомами и чаще имеют место у пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19. Имеются данные об эффективности ВИГ у пациентов с «длительным» COVID-19, проявляющимся разнообразными неврологическими (в первую очередь когнитивными – аутоиммунный энцефалит) и кардиоваскулярными симптомами и иммунологическими нарушениями [117, 121, 122].

3.6. Рецидивирующий перикардит

Перикардит – клинический синдром, характеризующийся воспалением и утолщением перикарда, относится к числу наиболее распространенных форм воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы [123]. Особое внимание привлекает рецидивирующий перикардит (РП), нередко встречающийся при САРЗ [124, 125].

По данным метаанализа, включавшего пациентов с РП (45% пациентов – с идиопатическим), после однократного введения ВИГ (0,4–0,5 г/кг/день в течение 5 дней), у 83% пациентов наблюдалось развитие ремиссии, позволившей отменить ГК, но рецидивы перикардита имели место у 26,6% пациентов [126]. Совсем недавно было проведено многоцентровое когортное исследование, включавшее 43 пациентов с рефрактерным РП (84% пациентов – с идиопатическим), среди которых 60% ранее получали антагонист рецепторов ИЛ-1 (анакинру) [127]. Введение ВИГ (400–500 мг/кг/день) ассоциировалось с развитием ремиссии у 93% пациентов; частота рецидивов и необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии снизилась с 1,80 до 0,46 события и с 0,79 до 0,6 события соответственно ($p<0,001$). Отмечено также уменьшение потребности в назначении ГК (с 72,1% до 19,4%; $p<0,001$) и анакинры (с 60,5% до 23,3%; $p<0,02$). НР отмечены у 37% пациентов, но только у одного пациента возникла необходимость в отмене ВИГ из-за развития нейтропении.

3.7. Анти-В-клеточная терапия и внутривенный иммуноглобулин

Учитывая данные о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в развитии аутоиммунной патологии [128], специфическая модуляция функции и истощение (depletion) В-клеток занимают центральное место в фармакотерапии САРЗ [4, 129–131]. Предварительные данные свидетельствуют об определенной эффективности комбинированной терапии МАТ к CD20 ритуксимабом (РТМ) и ВИГ, что может быть связано с синергическим механизмом действия этих препаратов при САРЗ [132, 133]. Механизмы, определяющие иммуномодулирующие эффекты ВИГ многообразны: связывание с ингибиторным рецептором CD22, запускающее серию ассоциированных с В-клеточным рецептором (ВКР) сигнальных путей (включая активацию Erk1/2), способствующих апоптозу В-клеток; связывание с ингибиторным рецептором Fc γ RIIb, ведущее к ингибиции ВКР-индуцированной Ca $^{2+}$ -сигнализации и клеточной пролиферации; анти-идиотипическая регуляция синтеза аутоантител; ингибиция связанный с Toll-подобными рецепторами (TLR, Toll-like receptors) 9 и TLR-7 активации В-клеток и супрессия TLR-индуцированного синтеза цитокинов [134, 135]. В связи с этим представляют интерес данные об эффективности комбинированной терапии РТМ и препаратом белимумаб, представляющим собой МАТ к BAFF (B cell activating factor) при «рефрактерной» СКВ [136, 137]. Примечательно, что у пациентов с демиелинизирующей нейропатией на фоне лечения ВИГ отмечено снижение концентрации BAFF [138–140]. Однако данные, касающиеся клинической эффективности комбинированной терапии РТМ и ВИГ, касаются главным образом пациентов с пузырчаткой, а при САРЗ пока немногочисленны [133] (табл. 3).

Таблица 3. Эффективность комбинированной терапии ритуксимабом и внутривенным иммуноглобулином при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях

Авторы	Заболевание (n)	Результаты
Watson E. et al. [141]	СКВ с поражением ЦНС (n=1)	Исчезновение нейропсихических симптомов и снижение активности СКВ
Cheikh M.M. et al. [142]	СКВ с поражением ЦНС и почек (n=1)	Уменьшение нейропсихических симптомов и ремиссия нефрита
Birnbaum J. et al. [143]	Синдром Шегрена и сенсорная нейропатия (n=1)	Уменьшение признаков нефропатии
Lima K et al. [144]	Рефрактерная нейропатия, связанная с системным васкулитом (n=2)	Положительная динамика неврологических проявлений
	Гранулематоз с полиангитом и нейропатия (n=1)	

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ЦНС – центральная нервная система

3.8. Системные аутоиммунные ревматические заболевания, иммунодефициты и внутривенный иммуноглобулин

Иммунодефициты, определяющиеся как патологические состояния, связанные с ослаблением или дисфункцией иммунной системы, характеризующейся увеличением риска инфекций, злокачественных новообразований и САРЗ, подразделяются на первичные (врожденные ошибки иммунитета) и вторичные, наиболее часто связанные с приемом иммуносупрессивных препаратов, в том числе применяемых для лечения САРЗ [145–147]. Примечательно также, что у пациентов с врожденными ошибками иммунитета нередко развиваются различные «ревматологические» и «автоиммунные» симптомы (артрит, артральгии, псориаз, васкулит, склеродермоподобные проявления, спленомегалия, лимфаденопатия и др.) [148]. При САРЗ наиболее часто развитие вторичного иммунодефицита и гипогаммаглобулинемии отмечается на фоне анти-В-клеточной терапии, реже – других антивоспалительных

препаратах, включая ГК, иммуносупрессивные препараты, ингибиторы ФНО- α , ингибиторы JAK [145, 146]. Особенno большое клиническое значение имеет развитие вторичной гипогаммаглобулинемии, связанное с анти-В-клеточной терапией, проявляющаяся снижением трех основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM), нарушением регенерации В-клеток, что обуславливает увеличение риска инфекционных осложнений и потенциальную необходимость проведения заместительной терапии ВИГ [16–22, 149–154].

В последние годы особое внимание привлекает внимание проблема гипогаммаглобулинемии как осложнения CAR-T-клеточной терапии [21, 22], интерес к применению которой для лечения наиболее тяжелых клинических форм САРЗ неуклонно возрастает [4, 130, 131]. Разработан алгоритм, касающийся применения заместительной терапии ВИГ у пациентов с гипогаммаглобулинемией, развивающейся на фоне лечения РТМ и CAR-T-клеточной терапии [155, 156] (рис. 1).

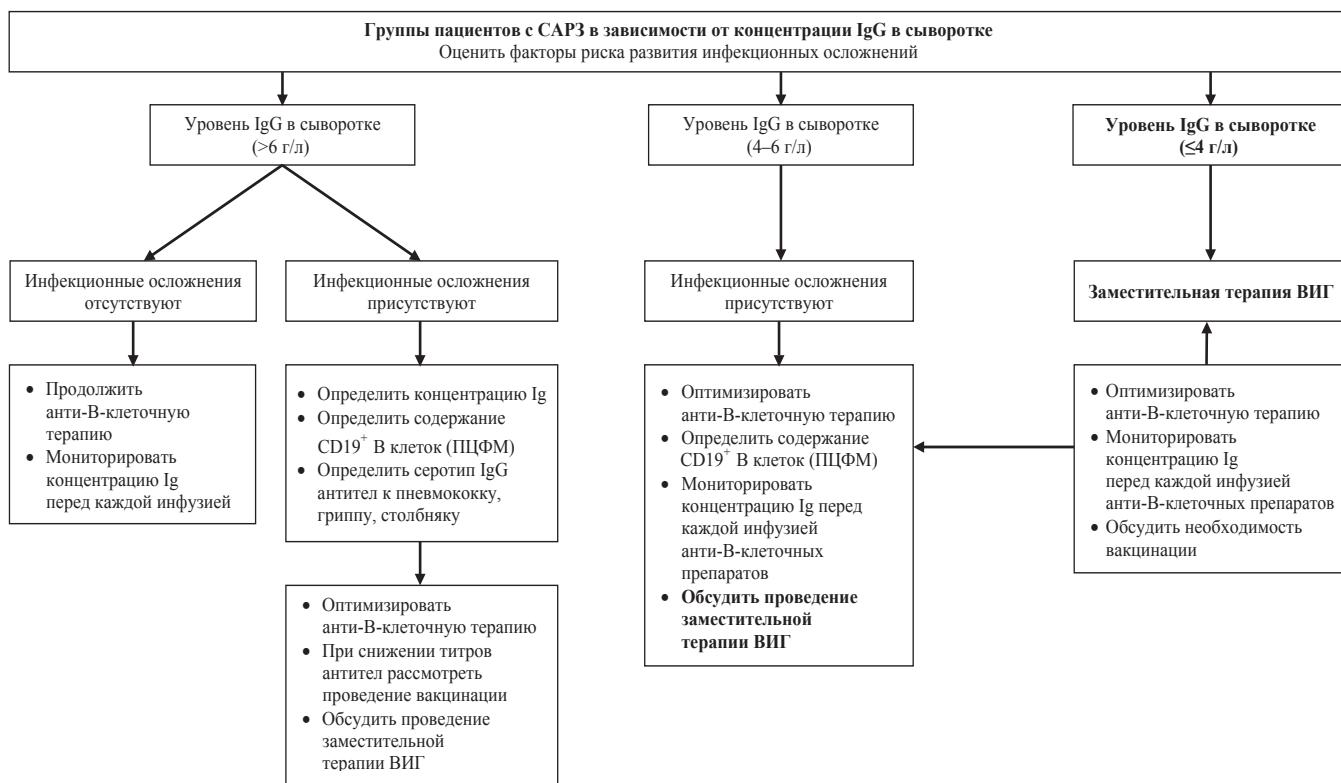


Рис. 1. Алгоритм применения внутривенного иммуноглобулина (ВИГ) у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями (САРЗ) на фоне анти-В-клеточной терапии: ПЦФМ – проточная цитофлуориметрия; Ig – иммуноглобулины

Следует также подчеркнуть, что в период пандемии COVID-19 применение анти-В-клеточной терапии ассоциировалось с высоким риском тяжелого течения инфекции и летальности [157], что частично может быть связано именно с развитием гипогаммаглобулинемии. Данные, касающиеся применения ВИГ именно у этой категории пациентов с COVID-19, немногочисленны, но свидетельствуют о положительном влиянии на клинические проявления и биомаркеры воспаления [158–161].

При обсуждении механизмов действия ВИГ при COVID-19 (и, вероятно, других инфекциях), необходимо иметь в виду, что в составе коммерческих ВИГ присутствуют нейтрализующие антитела к SARS-CoV-2 [160, 162–164], которые при раннем назначении могут лимитировать персистирование инфекции, снижать риск летальных исходов, особенно у «иммунокомпрометированных» пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты [155], и у пациентов с низким ответом на вакцинацию. В этом отношении ВИГ в определенной степени имитирует антивирусные эф-

фекты реконвалесцентной плазмы, полученной от больных, перенесших COVID-19, или мАТ к SARS-CoV-2, которые широко применялись в период пандемии COVID-19 для профилактики и лечения инфекции [164]. Примечательно, что в партиях ВИГ, полученных после начала пандемии COVID-19, титры анти-SARS-CoV-2 антител были существенно выше, чем в партиях препаратов, произведенных до 2020 г. [161].

4. Нежелательные реакции

НР на фоне ВИГ подразделяются на немедленные и отсроченные и существенно варьируют по тяжести [165, 166]. В подавляющем большинстве случаев НР мягкие и умеренные, а тяжелые НР (гиперволемия, острая почечная недостаточность, тромбоэмбolicкие осложнения и анафилактические реакции) встречаются очень редко (табл. 4). Тяжелые НР чаще встречаются у пациентов пожилого возраста и имеющих тяжелую коморбидную патологию.

Таблица 4. Нежелательные реакции на фоне лечения внутривенным иммуноглобулином [165, 166]

Нежелательные реакции	Частота (%)/ тяжесть	Факторы риска	Механизмы	Предотвращение и лечение
Во время инфузии:				
• гриппоподобные симптомы • гиперемия • головные боли • тошнота, рвота • умеренная артериальная гипертензия • миалгии • артриты	1–15%	Транзиторная	• Быстрая скорость инфузии • Первая инфузия ВИГ	• Fc-рецептор, опосредованное высвобождение ПГ, активация тромбоцитов и лейкоцитов, синтез цитокинов • Агрегация IgG, образование ИК, индуцирующих активацию комплемента
Во время инфузии и в течение нескольких дней после инфузии:				
• острый внутрисосудистый гемолиз	<0,1%	Умеренная	• Высокая доза ВИГ • Группы крови (кроме 0) • Многорожавшие женщины • Высокие титры анти-А- и анти-В-антител	• Пассивный перенос антител против антигенов АBO и Rh • Текущее воспаление
Через 48–72 ч после инфузии:	<0,1%	Транзиторная, умеренная	• Быстрая скорость инфузии • Мигрени в анамнезе	• Синдром высвобождения цитокинов
В течение 24 ч после инфузии ВИГ:	<0,1%	Умеренная, тяжелая	• Первая инфузия • Возраст >60 лет • Высокая доза ВИГ • Тромбоэмболия в анамнезе • Кардиоваскулярные факторы риска	• Реологические свойства ВИГ, способствующие увеличению вязкости крови • Контаминация факторами свертывания крови • Сосудистый спазм, связанный с высвобождением вазоактивных молекул • Формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов
В течение 2 ч после инфузии ВИГ:	<1%	Умеренная, тяжелая	• Предшествующее увеличение вязкости крови (полицитемия, парапротеинемия) • Сердечная и почечная недостаточность	• Гипергаммаглобулинемия • Увеличение вязкости крови
				• Адекватная гидратация

Нежелательные реакции	Частота (%)/ тяжелость	Факторы риска	Механизмы	Предотвращение и лечение
В течение 1–10 дней после инфузии ВИГ: • острая почечная недостаточность	<1% Умеренная, тяжелая	• Возраст >60 лет • Ожирение • Диабет 1-го типа • Предшествующее поражение почек • Сепсис • Парапротеинемия • Использование нефротоксических препараторов	• Прямое повреждение проксимальных клубочков и эпителиальных клеток • Осмотическое повреждение почечных канальцев, связанное с присутствием стабилизаторов в препаратах ВИГ (сахарозы, манозы, глюкозы) • Преципитация криоглобулинов	• Адекватная гидратация • Мониторинг функции почек до и после инфузии ВИГ • Отмена потенциально нефротоксических препараторов • Скрининг криоглобулинемии и IgM ревматоидного фактора
В период инфузии ВИГ • Анафилактические реакции, не связанные с IgE	<0,1% Умеренная, тяжелая	• Дефицит IgA	• IgG анти-IgA антитела, реагирующие с IgA в составе ВИГ	• Остановка инфузии • Наблюдение и лечение в ОИТ • Выявление дефицита IgA • Применение ВИГ без IgA

Примечание: ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ПГ – простагландин; ИК – иммунный комплекс; ГК – глюкокортикоиды; ОИТ – отделение интенсивной терапии

Таблица 5. Клинические рекомендации по применению внутривенного иммуноглобулина у пациентов с системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями [11, 165, 166]

Рекомендации	Уровень доказательности
1. Общие рекомендации	
1.1. Для снижения риска НР до введения препарата ВИГ следует хранить в холодильнике при температуре 4 °C	5
1.2. Введение ВИГ предпочтительнее проводить в центрах терапии ГИБП	
2. До начала терапии ВИГ	
2.1. Провести оптимальную гидратацию у пациентов	
2.2. Оценить противопоказания к терапии, факторы риска развития НР (табл. 4)	
2.3. Лабораторное обследование: общий анализ крови, альбумин, АСТ, АЛТ, креатинин, маркеры вирусов гепатита В и С, ВИЧ, SARS-CoV-2 (в период пандемии), уровень иммуноглобулинов (выявление дефицита IgA и гипергаммаглобулинемии), концентрация IgM ревматоидного фактора и криоглобулинов	5
3. Факторы риска развития НР (табл. 4)	
4. Противопоказания	
4.1. Тяжелые, потенциально смертельные осложнения на фоне предшествующего введения ВИГ (анафилактический шок и др.)	
4.2. Дефицит IgA	
5. Тактика применения ВИГ	
5.1. Низкодозовая заместительная терапия у пациентов с гипогаммаглобулинемией: 400–600 мг/кг в месяц до достижения концентрации IgG в плазме 1,2–1,4 г/л 1 раз в мес. (рис. 1).	
5.2. Высокодозовая иммуномодулирующая терапия у пациентов с аутоиммунными заболеваниями: 1,0–3,0 г/кг до достижения концентрации IgG в плазме 2,5–3,5 г/л. При курсовом лечении в дозе 2 г/день вводить ВИГ по 400 мг/день в течение 5 дней	
5.3. Скорость инфузии ВИГ в течение первых 15–30 мин – 0,5–1 мг/кг в час, при отсутствии НР увеличить до 3–6 мг/кг/час	
6. Показания	
6.1. Идиопатические воспалительные миопатии:	
• В качестве препарата первого ряда при ДМ	В
• При резистентности к стандартной терапии	1A
6.2. Системная красная волчанка:	
• Поражение ЦНС, цитопения, перикардит, миокардит, АФС (?)	3
• Резистентность к стандартной терапии	
6.3. Системная склеродермия:	
• Поражение кожи и ЖКТ при резистентности к стандартной терапии	3
6.4. АНЦА-системные васкулиты:	
• Резистентность к стандартной терапии	3
6.5. Ливедо-васкулит:	
• Резистентность к стандартной терапии	3

Рекомендации	Уровень доказательности
6.6. Рецидивирующий перикардит: <ul style="list-style-type: none"> В качестве препарата первого ряда, особенно при подозрении на наличие инфекции Резистентность к стандартной терапии 	3
6.7. Все САРЗ <ul style="list-style-type: none"> При снижении концентрации IgG < 4 г/л и риске развития инфекционных осложнений в первую очередь на фоне анти-В-клеточной терапии 3 	
7. Мониторинг эффективности высокодозовой терапии ВИГ: <ul style="list-style-type: none"> Проводить с использованием стандартизованных индексов, рекомендованных для оценки эффективности терапии соответствующих САРЗ с обязательным включением индексов оценки качества жизни (HAQ, SF-36 и индексов, рекомендуемых при конкретных заболеваниях) 	5

Примечание: НР – нежелательные реакции; ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; ДМ – дерматомиозит; ЦНС – центральная нервная система; АФС – антифосфолипидный синдром; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; HAQ – Health Assessment Questionnaire; SF-36 – Short Form 36

5. Проект клинических рекомендаций

Клинические рекомендации, касающиеся показаний для назначения терапии ВИГ, носят предварительный характер и основываются на материалах отдельных клинических наблюдений, включающих небольшое число (или единичных) пациентов и мнении экспертов. В подавляющем большинстве случаев введение ВИГ в качестве иммуномодулирующего препарата рекомендуется при резистентности к стандартной терапии и в комбинации с другими противовоспалительными препаратами, применяющимися для лечения САРЗ по зарегистрированным показаниям (табл. 5).

6. Перспективы

Лечение ВИГ в высоких дозах следует рассматривать как важным дополнительный метод лечения САРЗ, потенциально эффективный у пациентов с определенным спектром клинических проявлений, резистентных к стандартной терапии и, вероятно, имеющих риск развития инфекционных осложнений, который следует рассматривать в рамках одной из центральных проблем современной ревматологии – ведение D2T-пациентов с фенотипами САРЗ [12].

Учитывая риск развития гипогаммаглобулинемии у пациентов с САРЗ, получающих анти-В-клеточную терапию, необходима разработка персонифицированных алгоритмов заместительной терапии ВИГ, возможно, с использованием более высоких (иммуномодулирующих) доз препарата, чем рекомендуется пациентам с иммунодефицитами.

Применение ВИГ может иметь особые перспективы у пациентов с САРЗ в период пандемии вирусных инфекций и у пациентов, получающих современные «агрессивные» методы фармакотерапии, ассоциирующиеся с иммуносупрессией и, как следствие, с риском инфекционных осложнений, и должно быть гармонизировано с программами вакцинопрофилактики. Специальных исследований заслуживает изучение эффективности комбинированной анти-В-клеточной терапии и ВИГ. Следует особо подчеркнуть, что применение ВИГ имеет очень большое значение для других разделов медицины, в первую очередь неврологии [167], дерматологии [168], репродуктивной медицины [169] и педиатрии [170].

В свете новых данных, касающихся расширения показаний для применения ВИГ, особенно актуальным представляется создание Российского регистра пациентов, получающих ВИГ для лечения аутоиммунных заболеваний и в качестве заместительной терапии при развитии гипогаммаглобулинемии, в первую очередь на фоне анти-В-клеточной терапии.

Заключая рассмотрение перспектив фармакотерапии САРЗ, патогенетически связанных с гиперпродукцией «патогенных» IgG аутоантител, следует акцентировать внимание на фундаментальной роли неонатального Fc-рецептора (FcRn, neonatal Fc receptor), который, взаимодействуя с IgG, предохраняет его от деградации в лизосомах. Фармакологическая ингибиция FcRn, блокируя связывание IgG с FcRn, приводит к ускорению клиренса патогенных IgG аутоантител. В настоящее время ведется активная разработка специфических ингибиторов FcRn, представляющих собой мАТ (или их Fc-фрагменты), реагирующие с FcRn с высокой аффинностью, которые обладают способностью конкурентно ингибирать связывание IgG с FcRn *in vivo*, что приводит к ускорению клиренса «патогенных» IgG аутоантител [171]. Предварительные данные клинических исследований свидетельствуют об эффективности ингибиторов FcRn при IgG-опосредованных аутоиммунных заболеваниях, включая САРЗ [171, 172]. В то же время, поскольку насыщение FcRn рассматривается в качестве одного из важных механизмов действия ВИГ [7, 8], клинические преимущества ингибиторов FcRn по сравнению с ВИГ требуют дальнейших исследований.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369-395. doi: 10.1111/joim.12395
- Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol*. 202;19(8):509-524. doi: 10.1038/s41581-023-00720-1
- Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397-420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397-420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний – от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):262-279. [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases – from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):262-279 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-262-279
- Насонов ЕЛ. Достижения фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний в XXI веке. *Терапевтический архив*. 2025;97(5):401-411. [Nasonov EL. Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases in the 21st century. *Terapevicheskii arkhiv*. 2025;97(5):401-411 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2025.05.203213
- Ramírez-Valle F, Maranville JC, Roy S, Plenge RM. Sequential immunotherapy: Towards cures for autoimmunity. *Nat Rev Drug Discov*. 2024;23(7):501-524. doi: 10.1038/s41573-024-00959-8
- Danieli MG, Antonelli E, Gammeri L, Longhi E, Cozzi MF, Palmeri D, et al. Intravenous immunoglobulin as a therapy for autoimmune conditions. *Autoimmun Rev*. 2025;24(1):103710. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103710
- Bayry J, Ahmed EA, Toscano-Rivero D, Voniessen N, Genest G, Cohen CG, et al. Intravenous immunoglobulin: Mechanism of action in autoimmune and inflammatory conditions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(6):1688-1697. doi: 10.1016/j.jaip.2023.04.002
- Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Насонов ЕЛ. Место внутривенного иммуноглобулина при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2015;9(4):59-67. [Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Nasonov EL. The place of intravenous immunoglobulin in rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):59-67 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-59-67
- Егорова ОН, Тарасова ГМ, Дашина АВ, Сазхина ЕГ. Особенности применения внутривенных иммуноглобулинов при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2024;18(3):78-84. [Egorova ON, Tarasova GM, Datsina AV, Sazhina EG. Peculiar features of intravenous immunoglobulins application in rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):78-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-3-78-84
- Arumugham VB, Rayi A. Intravenous immunoglobulin (IVIG). Treasure Island (FL):StatPearls Publishing;2025.
- Nagy G, Gunkl-Tóth L, Dorgó AM, McInnes IB. The concept of difficult-to-treat disease in rheumatology: Where next? *Lancet Rheumatol*. 2025;7(4):e274-e289. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00340-0
- Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, Fenoglio R. Refractory systemic lupus erythematosus: Identification and pharmacological management. *Drugs*. 2023;83(2):117-134. doi: 10.1007/s40265-022-01824-x
- Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Lau CS, Hamijoyo L, Cho J, Lateef A, et al. Prevalence and outcomes of a pilot definition of severe refractory systemic lupus erythematosus: Observations from a multinational Asia-Pacific cohort. *Arthritis Res Ther*. 2025;27(1):155. doi: 10.1186/s13075-025-03622-8
- Parodis I, Wincup C, Touma Z, Andersen J, Strand V, Sjöwall C. Holistic approaches in systemic lupus erythematosus: Do physicians avoid addressing difficult-to-treat but highly relevant symptoms? *RMD Open*. 2025;11(1):e005400. doi: 10.1136/rmdopen-2024-005400
- Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e184169. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4169
- Athni TS, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(6):699-712. doi: 10.1016/j.anai.2023.01.018
- Sacco KA, Abraham RS. Consequences of B-cell-depleting therapy: Hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunotherapy*. 2018;10(8):713-728. doi: 10.2217/imt-2017-0178151
- Tieu J, Smith RM, Gopaluni S, Kumararatne DS, McClure M, Manson A, et al. Rituximab associated hypogammaglobulinemia in autoimmune disease. *Front Immunol*. 2021;12:671503. doi: 10.3389/fimmu.2021.671503
- Blincoe A, Labrosse R, Abraham RS. Acquired B-cell deficiency secondary to B-cell-depleting therapies. *J Immunol Methods*. 2022;511:113385. doi: 10.1016/j.jim.2022.113385
- Wat J, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia after chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: Characteristics, management, and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):460-466. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.037
- Sutherland NM, Zhou B, Zhang L, Ong MS, Hong JS, Pak A, et al. Association of CD19⁺-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy with hypogammaglobulinemia, infection, and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;155(2):605-615. doi: 10.1016/j.jaci.2024.10.021
- Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: How does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):176-189. doi: 10.1038/nri3401
- Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology – mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(2):80-89. doi: 10.1038/nrneurol.2014.253
- Segú-Vergés C, Caño S, Calderón-Gómez E, Bartra H, Sardon T, Kaveri S, et al. Systems biology and artificial intelligence analysis highlights the pleiotropic effect of IVIg therapy in autoimmune diseases with a predominant role on B cells and complement system. *Front Immunol*. 2022;13:901872. doi: 10.3389/fimmu.2022.901872
- Hematianlarki M, Nimmerjahn F. Immunomodulatory and anti-inflammatory properties of immunoglobulin G antibodies. *Immunol Rev*. 2024;328(1):372-386. doi: 10.1111/imr.13404
- Danieli MG, Claudi I, Buti E, Gammeri L, Gangemi S, Shoenfeld YJ. Natural autoantibodies and their functional therapeutic roles in intravenous immunoglobulin. *Front Aging*. 2025;6:1682457. doi: 10.3389/fragi.2025.1682457
- Rambabu N, Alzaid F, Andelković BD, Retnakumar SV, Karanam A, Bonam SR, et al. Regulation of immune cell metabolism by therapeutic normal IgG intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;156(2):418-432. doi: 10.1016/j.jaci.2025.05.003
- Kaufman GN, Massoud AH, Dembele M, Yona M, Piccirillo CA, Mazer BD. Induction of regulatory T cells by intravenous immunoglobulin: A bridge between adaptive and innate immunity. *Front Immunol*. 2015;6:469. doi: 10.3389/fimmu.2015.00469
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):430-437. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430-437 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
- Dominguez-Villar M, Hafler DA. Regulatory T cells in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2018;19(7):665-673. doi: 10.1038/s41590-018-0120-4
- Sakthiswary R, D'Cruz D. Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus:

A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(16):e86. doi: 10.1097/MD.00000000000000086

33. Goodfield M, Davison K, Bowden K. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus (LE). *J Dermatolog Treat.* 2004;15(1):46-50. doi: 10.1080/09541440042000269

34. Kaya MN, Kılıç Ö, Canbaş M, Özgünen MS, Güneş EÇ, Yılmaz S. Role of intravenous immunoglobulins in the management of systemic lupus erythematosus: A single-centre experience. *Lupus Sci Med.* 2024;11(2):e001402. doi: 10.1136/lupus-2024-001402

35. Primo-Gabriel C, García-Gómez C, Calvo-Alén J. Systematic literature review of intravenous immunoglobulin use in non-renal and non-hematologic systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2025;34(3):261-269. doi: 10.1177/09612033251319402

36. Nieto-Aristizábal I, Martínez T, Urbano MA, Posso-Osorio I, Plata IF, García-Robledo JE, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: A single-center experience with 63 patients. *Lupus*. 2019;28(13):1566-1570. doi: 10.1177/0961203319883680

37. Camara I, Sciascia S, Simoes J, Pazzola G, Salas V, Karim Y, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: A series of 52 patients from a single centre. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(1):41-47.

38. Cajamarca-Barón J, Buitrago-Bohórquez J, Mendoza Orozco JE, Segura O, Guavita-Navarro D, Gallego-Cardona L, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin in patients with lupus nephritis: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2022;21(11):103182. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103182

39. Koczanowski S, Morrisroe K, Fairley J, Nikpour M, Oon S, Brown Z. Role of intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis (SSc): A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;68:152471. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152471

40. Neto M, Albuquerque F, Oliveira J, Cadório MJ, Salvador MJ, Santiago T. Efficacy assessment of intravenous immunoglobulin for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis using UCLA SCTC GIT: Case-based review. *J Scleroderma Relat Disord.* 2024 Oct 1:23971983241273852. doi: 10.1177/23971983241273852

41. Tandaipan J, Guillén-Del-Castillo A, Simeón-Aznar CP, Carreira PE, De la Puente C, Narváez J, et al. Immunoglobulins in systemic sclerosis management. A large multicenter experience. *Autoimmun Rev.* 2023;22(11):103441. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103441

42. Crickx E, Machelart I, Lazaro E, Kahn JE, Cohen-Aubart F, Martin T, et al.; French Vasculitis Study Group. Intravenous immunoglobulin as an immunomodulating agent in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: A French nationwide study of ninety-two patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):702-712. doi: 10.1002/art.39472

43. Benavides-Villanueva F, Loricera J, Calvo-Río V, Corrales-Selaya C, Castañeda S, Blanco R. Intravenous immunoglobulin therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Eur J Intern Med.* 2023;117:78-84. doi: 10.1016/j.ejim.2023.06.021

44. Shimizu T, Morita T, Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:959-967. doi: 10.1093/RHEUMATOLOGY/KEZ311

45. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, Logullo F, Salvi A, Danieli G. Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1649-1654. doi: 10.1136/ard.2003.015453

46. Koike H, Akiyama K, Saito T, Sobue G; Research Group for IVIg for EGPA/CSS in Japan. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): a multicenter, double-blind trial. *J Neurol.* 2015;262(3):752-9. doi: 10.1007/s00415-014-7618-y.

47. Gao Y, Jin H. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin for treating refractory livedoid vasculopathy: A systematic review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223221097331. doi: 10.1177/20406223221097331

48. Kim EJ, Yoon SY, Park HS, Yoon HS, Cho S. Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in refractory ulcerated livedoid vasculopathy: Seven cases and a literature review. *Dermatol Ther.* 2015;28(5):287-290. doi: 10.1111/dth.12233

49. Goswami RP, Haldar SN, Chatterjee M, Vij P, van der Kooi AJ, Lim J, et al. Efficacy and safety of intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy in idiopathic inflammatory myopathy: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022;21(2):102997. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102997

50. Galimberti F, Kooistra L, Li Y, Chatterjee S, Fernandez AP. Intravenous immunoglobulin is an effective treatment for refractory cutaneous dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(8):906-912. doi: 10.1111/ced.13607

51. Marie I, Menard JF, Hatron PY, Hachulla E, Mouthon L, Tieb K, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: A series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(12):1748-1755. doi: 10.1002/acr.20325

52. Bounfour T, Bouaziz JD, Bézier M, Cordoliani F, Saussine A, Petit A, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulins for the treatment of dermatomyositis skin lesions without muscle disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(9):1150-1157. doi: 10.1111/jdv.12223

53. Raaphorst J, Gullick NJ, Shokraneh F, Brassington R, Min M, Ali SS, et al. Non-targeted immunosuppressive and immunomodulatory therapies for idiopathic inflammatory myopathies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;8(8):CD015855. doi: 10.1002/14651858.CD015855

54. Lim J, Eftimov F, Verhamme C, Brusse E, Hoogendoijk JE, Saris CGJ, et al. Intravenous immunoglobulins as first-line treatment in idiopathic inflammatory myopathies: A pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1784-1792. doi: 10.1093/rheumatology/keaa459

55. Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, et al.; ProDERM Trial Group. Trial of intravenous immune globulin in dermatomyositis. *N Engl J Med.* 2022;387(14):1264-1278. doi: 10.1056/NEJMoa2117912

56. Aggarwal R, Schessl J, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, Moiseev S, et al.; ProDERM investigators. Efficacy of intravenous immunoglobulin for systemic manifestations of dermatomyositis beyond muscular and cutaneous: Sub-analysis of the ProDERM study. *Rheumatol Ther.* 2025;12(5):855-871. doi: 10.1007/s40744-025-00775-5

57. Aggarwal R, Schessl J, Charles-Schoeman C, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, et al.; ProDERM investigators. Safety and tolerability of intravenous immunoglobulin in patients with active dermatomyositis: Results from the randomised, placebo-controlled ProDERM study. *Arthritis Res Ther.* 2024;26(1):27. doi: 10.1186/s13075-023-03232-2

58. Werth VP, Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, Levine T, Kopasz N, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulins (IVIg) in improving skin symptoms in patients with dermatomyositis: A post-hoc analysis of the ProDERM study. *EClinicalMedicine*. 2023;64:102234. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102234

59. Ronicke M, Sollfrank L, Vitus MV, Walter LJ, Krieter M, Moellenken M, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pyoderma gangrenosum: A multicenter retrospective analysis in 81 patients. *Am J Clin Dermatol.* 2025;26(1):139-146. doi: 10.1007/s40257-024-00904-w

60. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39

61. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(4):397-412 (In Russ.).] doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412

62. Scherlinger M, Kolios AGA, Kyttaris VC, Tsokos GC. Advances in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Drug Discov.* 2025 Jul 17. doi: 10.1038/s41573-025-01242-0

63. Namas R, Abdulla FA, Elarabi M. Intravenous immunoglobulin in the management of refractory lupus profundus. *Lupus.* 2022;31(8):1012-1016. doi: 10.1177/0961203321099873

64. Espírito Santo J, Gomes MF, Gomes MJ, Peixoto L, C Pereira S, Acabado A, et al. Intravenous immunoglobulin in lupus panniculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(2-3):307-318. doi: 10.1007/s12016-009-8162-x

65. Al Qadri NG, Al Nooh B, Al Tewerki MM, Almotairi A, Alajlan S. Intravenous immunoglobulin in the management of lupus erythematosus panniculitis. *Cureus.* 2020;12(1):e6790. doi: 10.7759/cureus.6790

66. Meridor K, Shoenfeld Y, Tayer-Shifman O, Levy Y. Lupus acute cardiomypathy is highly responsive to intravenous immunoglobulin treatment: Case series and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(18):e25591. doi: 10.1097/MD.000000000025591

67. Sherer Y, Levy Y, Shoenfeld Y. Marked improvement of severe cardiac dysfunction after one course of intravenous immunoglobulin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 1999;18(3):238-240. doi: 10.1007/s100670050091

68. Sherer Y, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy of antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Apr;39(4):421-6. doi: 10.1093/rheumatology/39.4.421

69. Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2016;15(3):226-235. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.009

70. Lalmahomed TA, Walter IJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Kooman J, Limper M. On the use of intravenous immunoglobulins for the treatment of the antiphospholipid syndrome – A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(6):102828. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102828

71. Rodriguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. What we know and what we don't know about catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(SI):SI46-SI53. doi: 10.1093/rheumatology/kead556

72. Urban ML, Bettoli A, Serena C, Comito C, Turrini I, Fruttuoso S, et al. Intravenous immunoglobulin for the secondary prevention of stillbirth in obstetric antiphospholipid syndrome: A case series and systematic review of literature. *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102620. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102620

73. Kaneko K, Tsutsumi S, Fujita D, Sugiura-Ogasawara M, Mitsu- da N, Matsubara K, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for obstetric antiphospholipid syndrome refractory to conventional therapy: A single-arm, open-labelled multicentre clinical trial. *Mod Rheumatol.* 2024;34(3):515-522. doi: 10.1093/mr/road062

74. Yuan X, Zhang W, Wang T, Jiang P, Wang ZK, Li CQ. Use of intravenous immunoglobulin in antiphospholipid antibody positive patients with high risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Peer J.* 2024;12:e18419. doi: 10.7717/peerj.18419

75. Nagata M, Kaneko K, Kohno C, Mishima S, Okazaki Y, Murashima A. A case of successful pregnancy following multidrug treatment including rituximab and intravenous immunoglobulin for primary antiphospholipid antibody syndrome refractory to conventional treatment. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2020;4(1):47-50. doi: 10.1080/24725625.2019.1648633

76. Dombernowsky NW, Nielsen EN, Law I, Nielsen JE. Beneficial effect of intravenous immunoglobulin treatment in a patient with antiphospholipid syndrome associated chorea. *J Neurol Sci.* 2018;390:52-53. doi: 10.1016/j.jns.2018.04.011

77. Santos G, João A, Sousa L. Leg ulcers in antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus treated with intravenous immunoglobulin. *J Dermatol Case Rep.* 2014;8(2):38-41. doi: 10.3315/jdcr.2014.1169

78. Gouda W, Alsaqabi F, Moshrif A, Abbas AS, Abdel-Aziz TM, Islam MA. Macrophage activation syndrome triggered by systemic lupus erythematosus flare: Successful treatment with a combination of dexamethasone sodium phosphate, intravenous immunoglobulin, and cyclosporine: A case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):497. doi: 10.1186/s13256-021-03072-1

79. Volkmann ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2023;401(10373):304-318. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0

80. Blank M, Levy Y, Amital H, Shoenfeld Y, Pines M, Genina O. The role of intravenous immunoglobulin therapy in mediating skin fibrosis in tight skin mice. *Arthritis Rheum.* 2002;46(6):1689-1690. doi: 10.1002/art.10363

81. Speca S, Farhat MM, Jendoubi M, Guerrier T, Sanges S, Stau-mont-Sallé D, et al. Intravenous immunoglobulins improve skin fibrosis in experimental models of systemic sclerosis. *Sci Rep.* 2023;13(1):15102. doi: 10.1038/s41598-023-42464-9

82. Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, Denton CP, Ong VH. Sus-tained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gas-trointestinal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:115-119. doi: 10.1093/RHEUMATOLOGY/KEV318

83. Matsuda KM, Yoshizaki A, Kuzumi A, Toyama S, Awaji K, Miyake T, et al. Rapid improvement of systemic sclerosis-associat-ed intestinal pseudo-obstruction with intravenous immunoglobulin administration. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(9):3139-3145. doi: 10.1093/rheumatology/kead093

84. Kumar S, Singh J, Kedika R, Mendoza F, Jimenez SA, Blo- main ES, et al. Role of muscarinic-3 receptor antibody in systemic sclerosis: Correlation with disease duration and effects of IVIG. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;310(11):G1052-G1060. doi: 10.1152/ajpgi.00034.2016

85. Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, Mastroianni Kirsztajn G, Stone JH. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet.* 2024;403(10427):683-698. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01736-1

86. Kierzkowska B, Lipińska J, Barańska D, Niewiadomska-Jarosik K, Biernacka-Zielinska M, et al. Takayasu's arteritis mimicking Kawasaki disease in 7-month-old infant, successfully treated with glucocorticosteroids and intravenous immunoglobulins. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3655-3659. doi: 10.1007/s00296-010-1518-y

87. Asano Y, Ihn H, Maekawa T, Kadono T, Tamaki K. High-dose intravenous immunoglobulin infusion in polyarteritis nodosa: Report on one case and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2006;25:396-398. doi: 10.1007/S10067-005-0015-2

88. Uziel Y, Silverman ED. Intravenous immunoglobulin therapy in a child with cutaneous polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16:187-189.

89. Marie I, Miranda S, Girszyn N, Soubrane JC, Vandhuick T, Lev- esque H. Intravenous immunoglobulins as treatment of severe cutaneous polyarteritis nodosa. *Intern Med J.* 2012;42:459-462. doi: 10.1111/J.1445-5994.2012.02739.X

90. Balbir-Gurman A, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Intravenous immunoglobulins in polyarteritis nodosa restricted to the limbs: Case reports and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:S28-S30.

91. Öner N, Çelikel E, Tekin ZE, Güngörer V, Kurt T, Tekgöz PN, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in immunoglobulin A vasculitis with gastrointestinal tract involvement. *Clin Exp Med.* 2023;23(5):1773-1782. doi: 10.1007/s10238-022-00950-w

92. Mauro A, Mauro S, Rega R, Martemucci L, Sottile R. Successful treatment of hemorrhagic bullous Henoch-Schonlein purpura with intravenous immunoglobulins. *Pediatr Dermatol.* 2019;36:e34-e36. doi: 10.1111/PDE.13715

93. Cantarini L, Stromillo ML, Vitale A, Lopalco G, Emmi G, Silves-tri E, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin treatment in refractory Behcet's disease with different organ involvement: A case series. *Isr Med Assoc J.* 2016;18(3-4):238-242.

94. Seider N, Beiran I, Scharf J, Miller B. Intravenous immunoglobulin therapy for resistant ocular Behcet's disease. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(11):1287-1288. doi: 10.1136/bjo.85.11.1287

95. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Hol- mqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):86. doi: 10.1038/s41572-021-00321-x

96. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, 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. doi: 10.1056/NEJM199312303292704

97. Patwardhan A. The value of intravenous immunoglobulin therapy in idiopathic inflammatory myositis in the current transformed era of biologics. *Cureus.* 2020;12(2):e7049. doi: 10.7759/cureus.7049

98. Gandiga PC, Ghetie D, Anderson E, Aggrawal R. Intravenous immunoglobulin in idiopathic inflammatory myopathies: A practical guide for clinical use. *Curr Rheumatol Rep.* 2023;25(8):152-168. doi: 10.1007/s11926-023-01105-w

99. Charles-Schoeman C, Schessl J, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, Moiseev S, et al. Predictors of response to intravenous immunoglobulin in patients with dermatomyositis: The ProDERM study. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(6):3767-3776. doi: 10.1093/rheumatology/keab070

100. Danieli MG, Tonacci A, Paladini A, Longhi E, Moroncini G, Allegra A, et al. A machine learning analysis to predict the response to intravenous and subcutaneous immunoglobulin in inflammatory myopathies. A proposal for a future multi-omics approach in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2022;21(6):103105. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103105

101. Sunderkötter C, Nast A, Worm M, Dengler R, Dörner T, Gantner H, et al. Guidelines on dermatomyositis – excerpt from the interdisciplinary S2k guidelines on myositis syndromes by the German Society of Neurology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(3):321-338. doi: 10.1111/ddg.12909

102. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W; Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(1):87-99. doi: 10.1016/j.nmd.2017.09.016

103. De Souza FHC, de Araújo DB, Vilela VS, Simões RS, Bernardo WM, Frank TA, et al. The Brazilian Society of Rheumatology recommendations on investigation and diagnosis of systemic autoimmune myopathies. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):42. doi: 10.1186/s42358-019-0085-5

104. Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, et al. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *J Dermatol.* 2019;46(1):e1-e18. doi: 10.1111/1346-8138.14604

105. Oldroyd AGS, Lilleker JB, Amin T, Aragon O, Bechman K, Cuthbert V, et al.; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(5):1760-1768. doi: 10.1093/rheumatology/keac115

106. Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest.* 1994;94(5):1729-1735. doi: 10.1172/JCI117520

107. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Derfoul A, Pak K, Plotz P, Miller FW, et al. Identification of distinctive interferon gene signatures in different types of myositis. *Neurology.* 2019;93(12):e1193-e1204. doi: 10.1212/WNL.0000000000008128

108. Kamperman RG, Veldkamp SR, Evers SW, Lim J, van Schaik I, van Royen-Kerkhof A, et al. Type I interferon biomarker in idiopathic inflammatory myopathies: Associations of Siglec-1 with disease activity and treatment response. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(5):2979-2986. doi: 10.1093/rheumatology/keae630

109. Crow MK, Olferiev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:369-393. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952

110. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461

111. Lerkvaleekul B, Veldkamp SR, van der Wal MM, Schatorjé EJH, Kamphuis SSM, van den Berg JM, et al. Siglec-1 expression on monocytes is associated with the interferon signature in juvenile dermatomyositis and can predict treatment response. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(5):2144-2155. doi: 10.1093/rheumatology/keab601

112. Graf M, von Stuckrad SL, Uruha A, Klotsche J, Zorn-Pauly L, Unterwalder N, et al. SIGLEC1 enables straightforward assessment of type I interferon activity in idiopathic inflammatory myopathies. *RMD Open.* 2022;8(1):e001934. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001934

113. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):123-132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020; 58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132

114. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus infection 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Her Russ Acad Sci.* 2022;92(4):398-403. doi: 10.1134/S1019331622040062

115. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(6):315-332. doi:10.1038/s41584-021-00608-z

116. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, van Crevel R, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(1):39-50. doi: 10.1038/s41591-021-01643-9

117. Morse BA, Motovilov K, Michael Brode W, Michael Tee F, Melamed E. A review of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuroimmune conditions, acute COVID-19 infection, and post-acute sequelae of COVID-19 syndrome. *Brain Behav Immun.* 2025;123:725-738. doi: 10.1016/j.bbi.2024.10.006

118. Liu X, Zhang Y, Lu L, Li X, Wu Y, Yang Y, et al. Benefits of high-dose intravenous immunoglobulin on mortality in patients with severe COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1116738. doi: 10.3389/fimmu.2023.1116738

119. Manganotti P, Garascia G, Furlanis G, Buoite Stella A. Efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIg) on COVID-19-related neurological disorders over the last 2 years: An up-to-date narrative review. *Front Neurosci.* 2023;17:1159929. doi: 10.3389/fnins.2023.1159929

120. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2

121. Thompson JS, Thornton AC, Ainger T, Garvy BA. Long-term high-dose immunoglobulin successfully treats long COVID patients with pulmonary, neurologic, and cardiologic symptoms. *Front Immunol.* 2023 2;13:1033651. doi: 10.3389/fimmu.2022.1033651

122. Naeem S, Oros SM, Adams CS, Rakesh G. Treatment of cognitive deficits and behavioral symptoms following COVID-19-associated autoimmune encephalitis with intravenous immunoglobulin: A case report and review of the literature. *Cureus.* 2023;15(12):e51071. doi: 10.7759/cureus.51071

123. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015;36(42):2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318

124. Ceriani E, Agozzino F, Berra S, Gidaro A, Bindi P, Pavarani A, et al. Duration of disease and long-term outcomes in patients

with difficult-to-treat recurrent pericarditis: A chronic condition treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, corticosteroids, and anti-interleukin-1 agents. *ACR Open Rheumatol.* 2025;7(1):e11776. doi: 10.1002/acr2.11776

125. Насонов ЕЛ, Сумарова ЗН, Попкова ТВ, Белов БС. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (Анакинра). *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(1):47-61. [Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, Belov BS. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(1):47-61 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-47-61

126. Imazio M, Lazaros G, Picardi E, Vasileiou P, Carraro M, Toussoulis D, et al. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis: A systematic review of all published cases. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(4):263-269. doi: 10.2459/JCM.0000000000000260

127. Collini V, Venturelli F, Bergi R, Andreis A, De Biasio M, Merlo M, et al. Human intravenous immunoglobulins for recurrent pericarditis: A multicentre cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2025 Apr 28:zwaf250. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf250

128. Collet A, Guerrier T, Sanges S, Chépy A, Sobanski V, Launay D, et al. Autoreactive B cells in autoimmune diseases: Mechanisms, functions and clinical implications. *Autoimmun Rev.* 2025;24(8):103851. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103851

129. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(5):539-548. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548

130. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2

131. Scherlinger M, Nocturne G, Radic M, Launay D, Richez C, Bousso P, et al.; Club for Innovative Immunotherapies in Immune-mediated Inflammatory diseases (C3I). CAR T-cell therapy in autoimmune diseases: Where are we and where are we going? *Lancet Rheumatol.* 2025;7(6):e434-e447. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00377-1

132. Ahmed AR, Kaveri S. Reversing autoimmunity combination of rituximab and intravenous immunoglobulin. *Front Immunol.* 2018;9:1189. doi: 10.3389/fimmu.2018.01189

133. de Carvalho JF, Skare TL. Rituximab combined with intravenous immunoglobulin in autoimmune diseases: A systematic review. *Adv Rheumatol.* 2025;65(1):19. doi: 10.1186/s42358-025-00450-x

134. Mitrevski M, Marrapodi R, Camponeschi A, Cavaliere FM, Lazzari C, Todi L, et al. Intravenous immunoglobulin and immunomodulation of B-Cell – *in vitro* and *in vivo* effects. *Front Immunol.* 2015;6:4. doi: 10.3389/fimmu.2015.00004

135. Hori A, Fujimura T, Kawamoto S. Anti-inflammatory intravenous immunoglobulin (IVIg) suppresses homeostatic proliferation of B cells. *Cytotechnology.* 2018;70(3):921-927. doi: 10.1007/s10616-017-0176-2

136. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила АМ. Белиумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383

137. Van Schaik M, Arends EJ, Wetzel MJAL, Kraaij T, Verbruggen SH, van der Kooij SW, et al. Long-term safety and efficacy of the combination of belimumab and rituximab in the treatment of severe and refractory SLE: A preliminary report. *Lupus Sci Med.* 2025;12(1):e001424. doi: 10.1136/lupus-2024-001424

138. Bick S, Tschernatsch M, Karg A, Fuehlhuber V, Trenczek TE, Faltermeier K, et al. Intravenous immunoglobulin inhibits BAFF production in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – a new mechanism of action? *J Neuroimmunol.* 2013;256(1-2):84-90. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.01.001

139. Ritter C, Förster D, Albrecht P, Hartung HP, Kieseier BC, Lehmann HC. IVIG regulates BAFF expression in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neuroimmunol.* 2014;274(1-2):225-229. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.06.007

140. Le Pottier L, Sapir T, Bendaoud B, Youinou P, Shoenfeld Y, Pers JO. Intravenous immunoglobulin and cytokines: Focus on tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:426-432. doi: 10.1196/annals.1423.044

141. Watson E, Minehan S, White R. It's never Lupus... until it is; Primary neuropsychiatric systemic lupus erythematosus presenting as psychosis treated with intravenous immunoglobulin and rituximab: A case study. *Neurology.* 2017;88(S16):6-191. doi: 10.1212/WNL.88.16_supplement.P6.191

142. Cheikh MM, Bahakim AK, Aljabri MK, Alharthi SM, Alharthi SM, Alsaeedi AK, et al. Neuropsychiatric lupus and lupus nephritis successfully treated with combined IVIG and rituximab: An alternative to standard of care. *Case Rep Rheumatol.* 2022;2022:5899188. doi: 10.1155/2022/5899188

143. Birnbaum J, Lalji A, Piccione EA, Izubdak I. Magnetic resonance imaging of the spinal cord in the evaluation of 3 patients with sensory neuropathies: Diagnostic assessment, indications of treatment response, and impact of autoimmunity: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e8483. doi: 10.1097/MD.0000000000008483

144. Lima K, Tavee J, Dua A. Combination rituximab and intravenous immunoglobulin for treatment of refractory vasculitic neuropathy: A case series. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(10):4884-4887. doi: 10.1093/rheumatology/keab069

145. Cannon L, Pan A, Kovalick L, Sarkissian A, Wu EY. Secondary immunodeficiencies and infectious considerations of biologic immunomodulatory therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;130(6):718-726. doi: 10.1016/j.anai.2023.02.010

146. Regina J, Doms J, Kampouri E, Gerber C, Manuel O, Bart PA, et al. Immunodeficiencies in adults: Key considerations for diagnosis and management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2025;68(1):92. doi: 10.1007/s12016-025-09103-9

147. Martinson ML, Lapham J. Prevalence of immunosuppression among US adults. *JAMA.* 2024;331(10):880-882. doi: 10.1001/jama.2023.28019

148. Tobin JM, Cooper MA. Rheumatologic and autoimmune features of inborn errors of immunity: Implications for diagnosis and management. *J Hum Immun.* 2025;1(3):e20250034. doi: 10.70962/jhi.20250034

149. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2015;57:60-65. doi: 10.1016/j.jaut.2014.11.009

150. Wijetilleka S, Mukhtyar C, Jayne D, Ala A, Bright P, Chinoy H, et al. Immunoglobulin replacement for secondary immunodeficiency after B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic disease: Systematic literature review. *Autoimmun Rev.* 2019;18(5):535-541. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.010

151. Cortazar FB, Pendergraft WF 3rd, Wenger J, Owens CT, Laliberte K, Niles JL. Effect of continuous B cell depletion with rituximab on pathogenic autoantibodies and total IgG levels in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1045-1053. doi: 10.1002/art.40032

152. Besada E. Low immunoglobulin levels increase the risk of severe hypogammaglobulinemia in granulomatosis with polyangiitis patients receiving rituximab. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:6. doi: 10.1186/s12891-015-0860-3

153. Md Yusof MY, Vital EM, McElvenny DM, Hensor EMA, Das S, Dass S, et al. Predicting severe infection and effects of hypogammaglobulinemia during therapy with rituximab in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1812-1823. doi: 10.1002/art.40937

154. Reddy V, Martinez L, Isenberg DA, Leandro MJ, Cambridge G. Pragmatic treatment of patients with systemic lupus erythematosus with rituximab: long-term effects on serum immunoglobulins. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(6):857-866. doi: 10.1002/acr.22993

155. Alvarez E, Longbrake EE, Rammohan KW, Stankiewicz J, Hersh CM. Secondary hypogammaglobulinemia in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy: Pathogenesis, risk of infection, and disease management. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;79:105009. doi: 10.1016/j.msard.2023.105009

156. Hill JA, Giralt S, Torgerson TR, Lazarus HM. CAR-T – and a side order of IgG, to go? – Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood Rev.* 2019;38:100596. doi: 10.1016/j.blre.2019.100596

157. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деплекция В-клеток при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393

158. Billi B, Cholley P, Grobost V, Clément M, Rieu V, Le Guenno G, et al. Intravenous immunoglobulins for the treatment of prolonged COVID-19 in immunocompromised patients: A brief report. *Front Immunol.* 2024;15:1399180. doi: 10.3389/fimmu.2024.1399180

159. Vasconcelos J, Portugal R, Torres R, Falcão S. Intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for patients with worsening COVID-19 under rituximab. *BMJ Case Rep.* 2021;14(6):e243338. doi: 10.1136/bcr-2021-243338

160. Upasani V, Townsend K, Wu MY, Carr EJ, Hobbs A, Dowgieler G, et al. Commercial immunoglobulin products contain neutralizing antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike protein. *Clin Infect Dis.* 2023;77(7):950-960. doi: 10.1093/cid/ciad368

161. Grönig R, Walde J, Ahlm C, Forsell MNE, Normark J, Rasmussen J. Intravenous immunoglobulin therapy for COVID-19 in immunocompromised patients: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2024;144:107046. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107046

162. Osaka T, Yamamoto Y, Soma T, Yanagisawa N, Nagata S. Cross-reactivity of antibodies in intravenous immunoglobulin preparation for protection against SARS-CoV-2. *Microorganisms.* 2023;11(2):471. doi: 10.3390/microorganisms11020471

163. Cousins K, Sano K, Lam B, Röltgen K, Bhavsar D, Singh G, et al. Detection of SARS-CoV-2 antibodies in immunoglobulin products. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(8):2534-2541.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2023.05.005

164. Casadevall A, Focosi D. Lessons from the use of monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 spike protein during the COVID-19 pandemic. *Annu Rev Med.* 2025;76(1):1-12. doi: 10.1146/annurev-med-061323-073837

165. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1299. doi: 10.3389/fimmu.2018.01299

166. Ahmed J, Choi Y, Ko T, Lim J, Hajjar J. Use of immunoglobulin replacement therapy in clinical practice: A review. *J Immunother Precis Oncol.* 2025;8(1):34-46. doi: 10.36401/JIPO-24-7

167. Dalakas MC. Update on intravenous immunoglobulin in neurology: Modulating neuro-autoimmunity, evolving factors on efficacy and dosing and challenges on stopping chronic IVIg therapy. *Neurotherapeutics.* 2021;18(4):2397-2418. doi: 10.1007/s13311-021-01108-4

168. Emre S. Intravenous immunoglobulin treatment: Where do dermatologists stand? *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12854. doi: 10.1111/dth.12854

169. Velikova T, Sekulovski M, Bogdanova S, Vasilev G, Peshevskaya-Sekulovska M, Miteva D, et al. Intravenous immunoglobulins as immunomodulators in autoimmune diseases and reproductive medicine. *Antibodies (Basel).* 2023;12(1):20. doi: 10.3390/antib12010020

170. Wong PH, White KM. Impact of immunoglobulin therapy in pediatric disease: A review of immune mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):303-314. doi: 10.1007/s12016-015-8499-2

171. Zhu L, Li L, Wu J. FcRn inhibitors: Transformative advances and significant impacts on IgG-mediated autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2025;24(3):103719. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103719

172. Yang CW, Xia T, Tan Q, Jie LG, Lou AJ, Li XX, et al. From promise to practice: Evaluating the clinical impact of FcRn inhibition in IgG-mediated autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol.* 2025;16:1656937. doi: 10.3389/fimmu.2025.1656937

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Бекетова Т.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

Сукмарова З.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7858-7820>

Старкова А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3173-773X>