

Роль иммуноглобулинов для внутривенного введения в лечении системных заболеваний соединительной ткани у детей

Г.А.Лыскина

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

В лечении 48 больных в возрасте от 1 года до 15 лет (1-я основная группа) с системными заболеваниями соединительной ткани наряду с базисной терапией глюкокортикоидами и цитостатиками применяли препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения. У всех больных течение заболевания осложнилось оппортунистической инфекцией. Использовали стандартные поливалентные иммуноглобулины (Интраглобин, ИМБио), обогащенный иммуноглобулином М Пентаглобин, в 2 случаях – Цитотект. Для определения эффективности терапии оценивали динамику основного заболевания и инфекционных осложнений у больных 1-й и 2-й (контрольной, 48 детей) групп. У 60% больных 1-й группы в течение 2–4 нед отмечен лучший результат по основному заболеванию; у большинства больных через 6 мес отсутствовали признаки инфекционных осложнений. Особенно эффективным было назначение препаратов больным с тяжелой системной красной волчанкой и системными васкулитами. При анализе эффективности различных доз выявлено, что чем больше доза препарата (лучшим из которых по эффективности был Пентаглобин), тем эффективнее он действует на течение основного заболевания. Но для лечения инфекционного процесса была достаточна невысокая доза (200–400 мг/кг). По результатам исследования разработаны показания к внутривенному назначению иммуноглобулинов: активное течение системного заболевания соединительной ткани в условиях иммуносупрессивной терапии, клинические и лабораторные признаки оппортунистической инфекции.

Ключевые слова: иммуноглобулины для внутривенного введения, системные заболевания соединительной ткани, инфекционные осложнения, дети

Role of immunoglobulins for intravenous infusion in treatment of connective-tissue systemic diseases in children

G.A.Lyskina

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

In treating a total of forty-eight 1-to-15-year-old children (making up study group I) suffering from systemic connective tissue diseases, along with the basic therapy with glucocorticoids and cytostatics, we used preparations of immunoglobulins for intravenous administration. The course of the disease was complicated by a concomitant opportunistic infection in all the children concerned. We used standard polyvalent immunoglobulins (intraglobin, IMBio), pentaglobin enriched with immunoglobulin M, and in two cases - cytotect. In order to determine the therapeutic efficacy, we assessed the dynamics of the main disease and infectious complications in the patients from Group I and Group II (being the control group comprising 48 children). 60% of the Group I patients during 2–4 weeks showed a better result by the main disease; six months after, there were no signs of infectious complications in the majority of the patients. Especially effective was prescribing the drugs for the patients with severe systemic lupus erythematosus and systemic vasculitis. Analysing the efficacy of various doses revealed that the higher the dose of the drug concerned (of which pentaglobin having proved to possess the highest efficacy) the more effectively it acted upon the course of the main disease. However, a low dose (200–400 mg/kg) was sufficient for treatment of the infectious process. Based on the obtained results, we developed indications for intravenous administration of immunoglobulins: active course of the connective-tissue systemic disease in conditions of immunosuppressive therapy, clinical and laboratory signs of an opportunistic infection.

Key words: immunoglobulins for intravenous administration, connective-tissue systemic diseases, infectious complications, children

Иммуноглобулины для внутривенного введения – препараты нормального иммуноглобулина человека, полученного из пула сывороток нескольких тысяч доноров. В последние годы по показаниям их применяют в лечении различных заболеваний. В клинической практике используют стандартные иммуноглобулины, обогащенные иммуноглобулином М (Пентаглобин), а также специфические иммуноглобулины, предназначен-

ные для купирования определенного инфекционного процесса (например, Цитотект для профилактики и лечения цитомегаловирусной инфекции, Гепатект для профилактики гепатита В). В наиболее часто назначаемом стандартном препарате иммуноглобулинов для внутривенного введения содержится нормальный спектр иммуноглобулина G, включающий в себя антитела к экзогенным аллергенам, естественные антитела к аутоантигенам. Также в нем присутствуют небольшие количества иммуноглобулинов A, E, M. Иммуноглобулины для внутривенного введения содержат и другие иммунные факторы: растворимые CD4 и CD8, детерминанты HLA I и II классов в небольшом количестве [1, 2]. Пентаглобин содержит помимо иммуноглобулинов G по 12% M и A. Молекула иммуноглобулина M в отличие от иммуноглобулина G – пентамер, имеет не 2, а 10 мест связывания

Для корреспонденции:

Лыскина Галина Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней ММА им. И.М.Сеченова

Адрес 119435, Москва, Б. Пироговская, 19

Телефон. (095) 246-7337

E-mail: LASG2000@mail.ru

Статья поступила 16.09.2002 г., принята к печати 20.12.2002 г.

антигена; она находится в сосудистом русле и без препятствия попадает в зону инфекции. Отличается выраженной способностью активировать комплемент. Агглютинация антигенов и степень фагоцитоза иммуноглобулина *M*-антигенкомплексов выше в 100 раз, а опсонизация микроорганизмов – в 1000 раз.

Применение иммуноглобулинов для внутривенного введения в лечении системных заболеваний соединительной ткани базируется на сообщениях об их эффективности при лечении болезни Кавасаки, системной красной волчанки, дерматомиозита и полимиозита, гранулематоза Вегенера, а также о перспективах эффективного лечения тяжелых форм аутоиммунных заболеваний, осложненных вторичной инфекцией или рефрактерных к стандартной терапии [2–4].

Историческая справка. Обоснование применения иммуноглобулинов для внутривенного введения при системных заболеваниях соединительной ткани.

Использование иммуноглобулинов в терапии стало возможным с тех пор, когда Кох и соавт. в 1946 г. впервые описали метод выделения иммуноглобулинов из плазмы людей. Вначале использовали лишь иммуноглобулины для внутримышечного введения, но этот способ не получил широкого распространения ввиду выраженной болезненности и недостаточной эффективности. Препараты иммуноглобулинов стали активно применять в клинической практике с появлением новой фармацевтической формы – иммуноглобулинов для внутривенного введения, особенно обогащенных гипериммуноглобулинов [5].

Впервые их высокие дозы применили в начале 80-х годов прошлого столетия для лечения иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей и геморрагических осложнений у больных, имеющих антитела к VIII фактору. Оказалось, что их введение позволяет быстро снизить иммунологическую активность болезни и приводит к повышению количества тромбоцитов на 3–5-й день лечения. Внутривенное использование иммуноглобулинов у больных с ингибиторной формой гемофилии А делает возможным проведение заместительной терапии, так как уровень антител к фактору VIII снижается [1]. M. Ballou [1], впервые изучивший возможные механизмы действия введенных внутривенных иммуноглобулинов, полагает, что данные препараты могут быть полезны в лечении ряда аутоиммунных расстройств таких, как:

- Иммунные цитопении:

идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунная гемолитическая анемия, иммунная нейтропения;

- Аутоиммунные коагулопатии:

дефицит антигемофильного фактора VIII, антифосфолипидный синдром;

- Болезнь Кавасаки;

- Заболевания соединительной ткани:

системная красная волчанка, ревматоидный артрит, ANCA-позитивные васкулиты, ювенильный дерматомиозит;

- Аутоиммунные неврологические заболевания;

Myasthenia gravis, хроническая воспалительная полинейропатия, синдром Гийена–Барре, воспалительная миопатия.

В течение последних лет в специализированном отделении клиники детских болезней Московской медицинской академии им И.М.Сеченова проводится научное исследование эффективности и безопасности внутривенного применения иммуноглобулинов при системных заболеваниях соединительной ткани, к которым по МКБ-Х отнесены узелковый полиартериит и подобные состояния, васкулопатии, системная красная волчан-

ка, дерматомиозит, системная склеродермия. Развитие этих заболеваний обусловлено наследственной предрасположенностью в условиях воздействия провоцирующих средовых факторов – инфекционных, эндокринных и пр. В патогенезе системных заболеваний соединительной ткани большое значение имеют аутоиммунные нарушения и иммунокомплексные механизмы. Это – поликлональная активация *B*-клеток инфекционными агентами, активация *T*-клеток «суперантигеном», нарушение «идиотипической» регуляции, дефекты генов, кодирующих структуру иммуноглобулинов, *T*-клеточных рецепторов и цитокинов, нарушение толерантности к собственным антигенам; гиперпродукция циркулирующих иммунных комплексов и нарушение механизмов их выведения, блокада функциональной активности *Fc*-рецепторов мононуклеарных фагоцитов.

В основе лечения системных заболеваний соединительной ткани лежит принцип подавления активности и поддержания ремиссии с помощью противовоспалительных иммунодепрессивных препаратов – глюкокортикоидов (ГК), цитостатиков (ЦС). В тяжелых случаях используют инфузионную терапию, пульс-терапию (ГК, ГК+ЦС), плазмаферез синхронизированный с пульс-терапией.

В условиях длительной иммуносупрессивной терапии важное место занимают лечение и профилактика нозокомиальных инфекций. Инфекционные осложнения требуют назначения поливалентной химиотерапии с применением противовирусных препаратов, антибиотиков широкого спектра действия, антимикотических средств. Но в условиях аутоиммунного патологического процесса и лекарственного иммунодефицита подобная тактика не всегда успешна. Вышеизложенное свидетельствует о том, что наряду с традиционной терапией необходимо использовать препараты, оказывающие как иммуносупрессивное действие, направленное либо на подавление синтеза, либо на нейтрализацию уже синтезированных аутоантител, так и иммуномодулирующее действие. Таким препаратом является внутривенный иммуноглобулин.

При системных заболеваниях соединительной ткани включение в терапию иммуноглобулинов для внутривенного введения преследует две цели: патогенетическое воздействие на основное заболевание и лечение оппортунистической инфекции, затрудняющей проведение необходимой больному противовоспалительной иммуносупрессивной терапии. Окончательной версии воздействия иммуноглобулинов при системных заболеваниях соединительной ткани, не существует. Признанными на сегодняшний день [6, 7] механизмами действия при внутривенном введении иммуноглобулинов считаются:

1. блокада *Fc*-рецепторов клеток моноцитарно-макрофагальной системы;

2. модуляция *Fc*-рецепторной агрессии;

3. иммуномодуляция;

4. коррекция аутоиммунных нарушений через взаимодействие антиидиотипических антител;

5. подавление комплемент зависимого повреждения тканей и клеток;

6. ингибирование продукции противовоспалительных цитокинов;

7. нейтрализация токсинов микроорганизмов;

8. модификация распознавания антигенов клетками-мишенями вследствие присутствия в препарате растворимых *CD4* и *CD8* и *HLA*-молекул I и II классов.

Обычно иммуноглобулины внутривенно назначают в курсовой дозе от 400 мг до 2 г на 1 кг массы тела больного (в зависимости от клинической ситуации). Курс лечения составляет, как правило, 2–5 введений с суточным интервалом или ежедневно. Препарат вводят внутривенно с соблюдением мониторинга безопасности:

- препарат должен быть подогрет до температуры тела;
- скорость введения не должна превышать 20 капель/мин;
- наблюдение за пациентом осуществляется во время инфузии и в течение 1–2 ч после нее;
- проводится обязательный контроль уровня трансаминаз и азотистых шлаков у больных с исходной патологией печени и почек.

При необходимости препарат вводят повторно.

Пациенты и методы

Анализ эффективности иммуноглобулинов для внутривенного введения при системных заболеваниях соединительной ткани проведен путем сравнения результатов лечения в двух группах (см. таблицу). В лечении 48 больных в возрасте от 1 года до 15 лет (1-я, основная группа) наряду с базисной терапией глюкокортикоидами и цитостатиками применяли иммуноглобулины. Продолжительность болезни на момент внутривенного введения иммуноглобулинов составляла у 10 больных несколько месяцев, у 13 – от 1 года до 3 лет, у остальных – от 4 до 7 лет. Во 2-й группе (сравнения) 48 больным второй группы проводилась только традиционная базисная терапия.

Первоначальной мотивацией для назначения иммуноглобулинов была сложность лечения инфекционных осложнений на фоне базисной терапии. В дальнейшем нами установлена прямая корреляционная зависимость активности основного заболевания от степени инфицированности больного.

В обеих группах в активном периоде заболеваний отмечались аналогичные клинические синдромы системного поражения: лихорадочный, кожно-слизистый, суставной, реже – почечный, цереброваскулярный, цитопенический. У больных с дерматомиозитом наблюдался миопатический синдром, при гранулематозе Вегенера – гранулематоз орбиты.

Клиническими признаками инфекции в обеих группах были фурункулез, стрептодермия, абсцессы, нагноение кальцина-тов, мочевиная инфекция, рецидивирующий герпес, частые острые респираторные вирусные инфекции, пневмония. В 1-й

группе у 2 больных отмечена цитомегаловирусная инфекция и у 2 – сепсис. Изначально в 1-й группе наблюдалась большая частота инфекционных проявлений.

При лабораторном исследовании у $\frac{1}{3}$ детей выявлены герпесвирусы типов 1 и 2, реже – цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, хламидии, микоплазма. Основным показанием для назначения иммуноглобулинов было наличие инфекционных осложнений, лимитирующих дозы базисной терапии у тяжелых больных с активно текущим заболеванием.

Использовали стандартные иммуноглобулины (интраглобин, аналоги) или обогащенный иммуноглобулином М пентаглобин в курсовой дозе 140–1000 мг/кг в трех или двух введениях, у двух больных с манифестной цитомегаловирусной инфекцией – цитотект. Мониторинг безопасности проводился по принятым рекомендациям.

Реакций на внутривенное введение иммуноглобулинов, препятствующих проведению всего курса лечения, мы не наблюдали. При изучении динамики лабораторных показателей отмечена тенденция к преходящему снижению уровня гемоглобина и уменьшению количества эритроцитов почти в половине случаев. У 2 больных выявлено повышение трансферазной активности и у одного – азотистых шлаков с возвращением к первоначальным значениям в течение 2 нед. В этих трех случаях имела патология печени и почек.

Эффективность лечения в связи с разнообразием нозологических форм проводилась по разработанной нами балльной оценке активности основного заболевания и инфекционного индекса, который определяли у каждого больного путем подсчета суммы инфекционных проявлений в балльном эквиваленте. Анализ динамики заболевания и инфекционных проявлений в группах проводили через 1 и 6 мес после начала терапии. Результаты лечения оценивались как хорошие, удовлетворительные и отсутствие эффекта.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные литературы, касающиеся оценки эффективности внутривенно введенных иммуноглобулинов при системных заболеваниях соединительной ткани немногочисленны и противоречивы. Большинство работ касается лечения системной красной волчанки, отмечен положительный эффект при цитопенических кризах. В исследовании [8] назначение этих препаратов позволило контролировать степень активности волчанки и снизить дозу глюкокортикостероидов у всех обследуемых больных. Ряд исследователей полагают, что внутривенно введенные иммуноглобулины, вероятно, будут эффективны у больных с люпус-нефритом, однако описано и усиление протеинурии у пациентов с системной красной волчанкой, получивших такой курс лечения [8, 9]. В нашем исследовании внутривенно введенный иммуноглобулин также был эффективен у больных с тромбоцитопеническим кризом и гемолитической анемией. Но учитывая сведения литературы, а также факт увеличения концентрации креатинина и мочевины в крови у одной больной с люпус-нефритом и почечной недостаточностью после такого введения мы с осторожностью (и в меньшей дозе) назначали препарат пациентам с почечной недостаточностью.

Имеется сообщение об улучшении состояния у 6 из 7 больных с ювенильным тяжелым дерматомиозитом, получивших иммуноглобулины внутривенно. Улучшение выражалось в ин-

Таблица. Группы обследованных больных

Характеристика групп	Основная группа (1), n=48	Группа сравнения (2), n=48
Мальчики/девочки	1,7 : 1	1,8 : 1
Возраст:		
• до 7 лет	16	14
• – старше 7 лет	32	34
Диагноз:		
Системная красная волчанка	20 (42%)	21 (44%)
Дерматомиозит	12 (25%)	10 (21%)
Системные васкулиты:	16 (33%)	17 (35%)
в том числе:		
• гранулематоз Вегенера	3	5
• узелковый полиартериит	5	8
• неспецифический аортоартериит	3	4
• синдром Кавасаки и др.	5	
Лечение:		
• глюкокортикостероиды	45 (97%)	47 (97%)
• цитостатики	24 (50%)	28 (57%)

дукции ремиссии и поддержании ее сниженной дозой глюкокортикостероидов [10]. Наш небольшой опыт по лечению пациентов с дерматомиозитом препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения позволяет пока говорить лишь о положительном воздействии иммунотерапии на оппортунистическую инфекцию, особенно выраженную в данной группе больных с тяжелым инвалидизирующим заболеванием.

По мнению ряда авторов, лечение больных с системными васкулитами (болезнь Kawasaki, гранулематоз Вегенера) препаратами иммуноглобулинов имеет несомненный, положительный эффект [11, 12]. Отмечен положительный эффект в виде снижения иммунологической активности заболевания, уменьшения протеинурии и улучшения общей клинической картины у 15 из 16 пациентов с гранулематозом Вегенера [13]. В нашем исследовании при использовании препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения при системных васкулитах мы наблюдали улучшение состояния большинства пациентов. У больных с гранулематозом Вегенера отмечались улучшение общего самочувствия, уменьшение болей в области орбит, уменьшение эритроцитурии, индуцирование ремиссии заболевания. Быстрый выраженный положительный эффект зарегистрирован у 3 пациентов с синдромом Kawasaki и у 3 больных с аortoартериитом. Однако у одной больной с тяжелой формой узелкового полиартериита, рефрактерной к базисной терапии, внутривенное введение иммуноглобулина не изменило прогрессирующий характер течения болезни.

По нашим данным, включение иммуноглобулинов для внутривенного введения в схему комплексного лечения системных заболеваний соединительной ткани в большинстве случаев дает положительный эффект относительно как течения основного заболевания, так и купирования оппортунистических инфекций. Среди наблюдавшихся нами больных эффект лечения был достоверно лучше в основной группе: в течение 2–4 нед у 60% больных (против 17% в группе сравнения) отмечен хороший эффект по основному заболеванию, а через 6 мес – у большинства больных отсутствовали признаки инфекционных осложнений.

Особенно эффективным было лечение больных с тяжелой системной красной волчанкой и с системными васкулитами. При анализе клинической динамики наблюдали более высокий процент купирования в течение 2–4 нед кожно-слизистого, суставного, почечного синдромов. Что касается цитопенического, цереброваскулярного

синдромов и гранулематоза глазниц, то их исчезновение у всех больных в указанные сроки отмечено только в основной группе. Лабораторные показатели активности в течение 1-го месяца лечения отражали ту же закономерность, что и клинические. Средний показатель клинико-лабораторной активности к концу месяца в основной группе снизился на 2,5 балла, а в группе сравнения – на 1 балл. Положительный эффект с уменьшением активности на 2–3 балла был более выражен при введении иммуноглобулинов в комплекс лечения на 1-ом году заболевания и при лечении кризовых состояний. Успешное внутривенное применение иммуноглобулинов в комплексе с подавляющими дозами глюкокортикостероидов и цитостатиков свидетельствует о возможности их синергического, а не антагонистического действия. Эффективное снижение



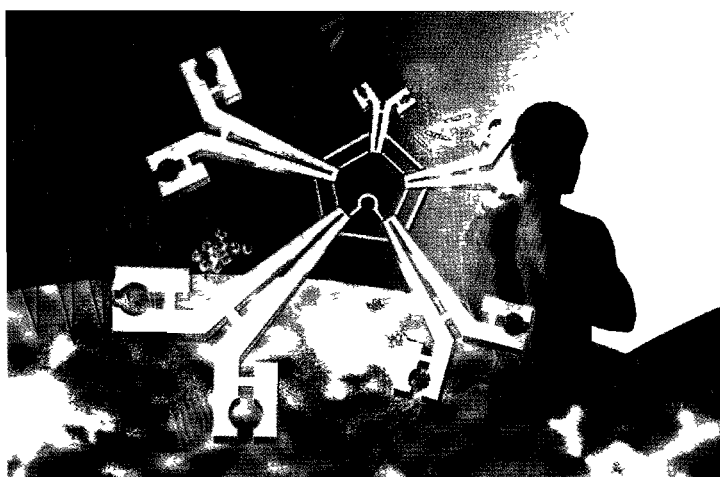
За дополнительной
информацией
обращайтесь:

Представительство
«Биотест
Фарма ГмбХ»
в России

117997 Москва,
ул. Вавилова,
д. 69, офис 428.
Тел. (095) 954 87 96
938 23 41
938 23 43
Факс. 954 87 96

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ФИРМЫ «БИОТЕСТ ФАРМА ГмбХ», Германия

Немецкое качество — залог гарантированной
вирусбезопасности и высокой эффективности.



ПЕНТАГЛОБИН

Первый и единственный поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека для внутривенного введения, обогащенный IgM

Еще один шанс выживания при сепсисе и септическом шоке.

ИНТРАГЛОБИН

Стандартный поливалентный IgG-препарат в виде готового 5% раствора для внутривенного введения.

**Единственный стандартный иммуноглобулин
с пятью ступенями вирусинактивации.**

ЦИТОТЕКТ

Первый и единственный внутривенно переносимый анти-ЦМВ-гипериммуноглобулин (содержание антител к вирусу цитомегалии минимум 50 M.E.)

**Единственная возможность терапии и профилактики
цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин,
новорожденных и детей раннего возраста.**

ГЕПАТЕКТ

Первый внутривенно переносимый иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения (содержание антител к гепатиту В минимум 50 M.E.) в виде готового 10% раствора

Стратегия немедленной защиты от гепатита В.

активности способствовало более быстрому снижению суточной дозы глюкокортикостероидов в основной группе практически без рецидива болезни. В группе сравнения обострение наблюдали у 9 больных, у 2 из них с генерализованной вирусно-бактериальной инфекцией, что потребовало отмены необходимой цитостатической терапии.

Положительное воздействие внутривенно введенных иммуноглобулинов, которое может нивелировать побочные эффекты цитостатической терапии, подтверждается разными авторами. По нашим данным, разительной оказалась динамика показателя степени инфицированности в обследуемых группах в течение 6 мес от начала лечения высокими дозами глюкокортикостероидов и цитостатиков. Если в первой группе она снизилась в 2 раза, то во 2-й – увеличилась в 4 раза. У больных группы сравнения доля случаев бактериальной инфекции составляла почти 90%, наиболее часто встречались мочевиная инфекция, бактериальное инфицирование кожи и мягких тканей, пневмония, бронхит. Таким образом, иммуноглобулины по отношению к интеркуррентной инфекции у больных системными заболеваниями соединительной ткани, давали не только лечебный, но и профилактический эффект. По нашим наблюдениям, их применение позволяет упростить выбор антибиотика и сократить сроки антибиотикотерапии.

Качество эффективности этих препаратов зависело от курсовой дозы и используемого препарата. Чем больше доза иммуноглобулина, тем эффективнее препарат действовал на купирование активности заболевания. Но для лечения инфекционных осложнений была достаточна курсовая доза 200–400 мг/кг.

Лучшим по эффективности был Пентаглобин. Введение пентаглобина позволяло добиться положительной динамики со стороны инфекционных осложнений при использовании меньших доз. Пентаглобин также был эффективен как метод профилактики обострений системной красной волчанки при сочетании ее с самого начала с тяжелыми инфекциями и тромбоцитопенией. На фоне применения низких доз (150 мг/кг) препарата 2 раза в год у 4 таких больных не отмечено обострений на протяжении нескольких лет.

Результаты исследования и данные литературы позволяют сформулировать конкретные показания к внутривенному использованию иммуноглобулинов в комплексном лечении системных заболеваний соединительной ткани у детей:

Активная фаза

- Синдром Кавасаки – первые 10 дней заболевания (острая лихорадочная стадия);
- Системная красная волчанка: II–III степень активности; гематологический криз (тромбоцитопения, гемолитическая анемия, панцитопения);
- Системные заболевания соединительной ткани в сочетании с интеркуррентной инфекцией;
- Гранулематоз Вегенера.

Стадия ремиссии

- Инфекционные осложнения на фоне иммуносупрессивной терапии;
- Дерматомиозит – нагноение кальцинатов.

Выводы

1. Включение препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в схему лечения детей с системной крас-

ной волчанкой, дерматомиозитом и системными васкулитами представляет собой попытку этиотропной терапии путем уменьшения количества циркулирующих аутоантител и иммунных комплексов, стабилизации гиперреакции лимфоцитов, титра комплемента, нормализации числа тромбоцитов, активации гуморального и клеточного иммунитета, а также противоинфекционной терапии путем элиминации инфекционного агента.

2. Внутривенное введение иммуноглобулинов в курсовой дозе более 800 мг/кг в комплексе с базисной терапией способствует наступлению полноценной ремиссии.

3. В случае выявления у больного персистирующей вирусной инфекции или развития инфекционных осложнений назначение этих препаратов в курсовой дозе 200–400 мг/кг позволяет в необходимом объеме продолжать противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию.

4. Наилучшая эффективность в лечении системных заболеваний соединительной ткани достигается при использовании иммуноглобулина для внутривенного введения, обогащенного иммуноглобулином М (Пентаглобин), достаточная курсовая доза которого составляет $\frac{2}{3}$ – $\frac{1}{2}$ от рекомендованной для стандартных препаратов.

5. Необходимо включить внутривенное введение иммуноглобулинов в формуляр лечения системных заболеваний соединительной ткани у детей.

Литература

1. Ballow M, Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin therapy *Pediatr Infect Dis J* 1994, 13 806–811
2. Лыскина Г А, Трофимова В В Применение препаратов внутривенных иммуноглобулинов в комплексном лечении системных заболеваний соединительной ткани у детей *Педиатрия*, 2000, 2 62–67
3. Насонов Е Л, Соловьев С К, Шайков А В, Богданова М В Внутривенный иммуноглобулин в ревматологии *Клиническая фармакология и терапия* 1995 4 44–49
4. Aharon A, Levy Y, Bar-Doyan Y, et al Successful treatment of early secondary myelofibrosis in SLE with IVIG *Lupus*, 1997, 6 4 408–411
5. Мартин Т Д Вопросы применения вводимого внутривенно иммуноглобулина *Тер Архив* 1996, 10 83–88
6. Бергер Р Х, Боде-Бергер С М, Фролик Ю Ц Иммуноглобулины для внутривенного введения *Medizinische klinic* 1995, 9 520–526
7. Barren K, Sher M, Silverman E Intravenous immunoglobulin therapy magic or black magic *J Rheumatol* 1992, 19 94–97
8. Francioni C, et al Long-term IVIG treatment in systemic lupus erythematosus *Clin Exp Rheumatol* 1994, 12 163–168
9. Heyeman C A, Gudger C A, Beckwith J V Intravenous immunoglobulin inducing remission in systemic lupus erythematosus *Ann Pharmacother* 1997, 31 2 242–244
10. Nsai M J, Lai C C, Lin S C, et al Intravenous immunoglobulin in juvenile dermatomyositis *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Isa Clin* 1997 38 2 11–15
11. Cersany W M, Predicting coronary aneurysms in Kawasaki disease *Am J Cardiol* 1998, 81 9 31162–31164
12. Cziel Y, Silverman E D Intravenous immunoglobulin therapy in a child with cutaneous polyarteritis nodosa *Clin Exp Rheumatol* 1998, 16 2 187–189
13. Jayne D R, Esnault V, Lockwood C M ANCA anti-idiotypic antibodies and the treatment of systemic vasculitis with intravenous immunoglobulin *J Autoimmun* 1993, 6 207–219