

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-26

УДК: 612.81./82./83:616-097.3-08

ВНУТРІШНЬОВЕННЕ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ У ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Гордійчук О. О., Загребельна А. І., Мартинюк Д. П., Федорович Ю. М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:

e-mail: s009920@vnmdu.edu.ua

Статтю отримано 02 січня 2025 р.; прийнято до друку 05 лютого 2025 р.

Анотація. Внутрішньовенне введення імуноглобулінів – це перспективний метод імунотерапії, який використовується в лікуванні низки захворювань центральної та периферичної нервової системи. Зокрема позитивний терапевтичний ефект було відмічено в таких патологіях: синдром Гієна-Барре, хронічна демієлінізуюча полінейропатія, мультифокальна моторна нейропатія, міастенія та дерматоміозит. Імуноглобуліни також виступають альтернативою плазмаферезу та стандартній імуносупресії при декомпенсації аутоімунних захворювань. Мета роботи – дослідити еволюцію використання та ефективність застосування внутрішньовенних імуноглобулінів у лікуванні неврологічних захворювань від перших спроб його застосування до сьогодні. Проведено ретроспективний аналіз клінічних досліджень, системний огляд наукової літератури, проаналізовано 45 джерел у наукових базах PubMed, Web of Science, SCOPUS, Elsevier, National Library of Medicine, Cochrane Database, Biosis Previews. Метод імунотерапії передбачає введення в організм пацієнта імуноглобулінів, отриманих із крові здорових людей. Внутрішньовенне застосування імуноглобулінів показало високу ефективність завдяки кільком механізмам дії, зокрема нейтралізації аутоантитіл, зниженню активності імунних клітин та модуляції імунної відповіді. Загалом дослідження підтверджує значущість використання імуноглобулінів як дієвого та перспективного методу лікування аутоімунних захворювань центральної та периферичної нервової системи.

Ключові слова: внутрішньовенне застосування імуноглобулінів, імунотерапія, захворювання центральної та периферичної нервової системи, імунобіологічні препарати.

Вступ

Захворювання нервової системи є однією з найбільших медичних і соціальних проблем сучасності [9]. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я нервові захворювання посідають друге місце за рівнем смертності та перше за кількістю років, прожитих з інвалідністю [10]. Вони суттєво впливають на якість життя пацієнтів, призводять до важкої інвалідизації та соціальної ізоляції [37]. Одним із дієвих методів лікування нервових захворювань аутоімунного генезу є внутрішньовенне застосування імуноглобулінів [5].

Імуноглобуліни – білки плазми, які виробляють зрілі В-лімфоцити. Їхня здатність зв'язуватися з антигенами робить їх корисними в лікуванні аутоімунних захворювань [16]. Імуноглобуліни мають широкий спектр дії: нейтралізація токсинів, інгібування цитокінових каскадів, підтримка нормальної функції імунної системи [6, 7]. Існує декілька причин актуальності застосування терапії імуноглобулінами: низька ефективність традиційних методів лікування, протизапальні властивості імуноглобулінів, а також нервові та аутоімунні захворювання, поширення яких зростає. Попри наявність позитивних результатів відмітимо, що терапія імуноглобулінами не є універсальним рішенням і вимагає індивідуального підходу до кожного пацієнта [35]. У зв'язку з цим дослідження ефективності та безпеки використання внутрішньовенних імуноглобулінів тривають, а результати таких досліджень активно обговорюються в сучасній науковій літературі [26, 38].

Метою нашої роботи було дослідження динаміки використання та ефективності внутрішньовенних імуноглобулінів у лікуванні неврологічних захворювань від

перших спроб застосування до сучасних підходів і практик.

Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз клінічних досліджень, системний огляд наукової літератури, проаналізовано 45 джерел у наукових базах PubMed, Web of Science, SCOPUS, Elsevier, National Library of Medicine, Cochrane Database, Biosis Previews. У результаті проведеного ретроспективного аналізу клінічних досліджень і системного огляду 45 джерел із баз PubMed, Web of Science, SCOPUS, Elsevier, National Library of Medicine, Cochrane Database, Biosis Previews, вивчено еволюцію використання та ефективність застосування внутрішньовенних імуноглобулінів у лікуванні неврологічних захворювань від перших спроб використання до сучасних підходів. Основними оцінювальними результатами були терапевтична ефективність внутрішньовенного застосування імуноглобулінів у пацієнтів із синдромом Гієна-Барре, хронічною демієлінізуючою полінейропатією, мультифокальною моторною нейропатією, міастенією, розсіяним склерозом, аутоімунним енцефалітом та рефлекторною симпатичною дистрофією.

Результати

Низка рандомізованих контрольованих досліджень показала, що внутрішньовенне застосування імуноглобулінів ефективно при гострих і хронічних демієлінізуючих нейропатіях, міастенії (як коротко-часна терапія), певних запальних міопатіях та синдромі ригідності. У великій кількості випадків внутрішньовенне застосування імуноглобулінів також є перспективним у лікуванні різних

нейрозапальних, больових або нейродегенеративних розладів. Однак внутрішньовенне застосування імуноглобулінів при цих захворюваннях здебільшого не зазначене в міжнародних стандартизованих протоколах лікування, навіть якщо їхня ефективність встановлена рандомізованими дослідженнями. Неможливість широкого використання цього препарату пояснюється їхньою високою вартістю і відносною недоступністю для пацієнтів. Проте, як клініцисти, ми повинні бути відкритими до сучасних методів лікування та застосовувати їх для надання допомоги пацієнтам з аутоімунними неврологічними синдромами, які не завжди піддаються протокольному методу лікування.

Імуноглобуліни для внутрішньовенного застосування тестували в контрольованих дослідженнях на різних захворюваннях. Найвищий рівень ефективності виявлено під час лікування синдрому Гієна-Барре, хронічної демієлінізуючої полінейропатії, мультифокальної моторної нейропатії [22], міастенії, дерматоміозиту. Якщо для пацієнта немає жодної об'єктивної клінічної користі після 2-3 інфузій, то внутрішньовенне застосування імуноглобулінів неефективне, його не продовжують, щоб уникнути нераціонального використання та невиправдано високої вартості. Меншу ефективність продемонстровано в лікуванні нейромієліту зорового нерва, поліміозиту, аутоімунного енцефаліту, рефлекторної симпатичної дистрофії та невротичного аутоімунного міозиту.

Синдром Гієна-Барре. Під час синдрому Гієна-Барре та його варіантів (гостра аксональна моторна або моторно-сенсорна форми), синдрому Міллера-Фішера застосування імуноглобулінів було досить ефективним [11], проте контрольовані дослідження не проводились. Застосування внутрішньовенних імуноглобулінів залишається засобом вибору під час синдрому Гієна-Барре в дітей, що ґрунтується на спостереженнях, які засвідчують швидше одужання та зниження захворюваності [23].

Хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія. Контрольовані дослідження [15, 36, 39] показали, що плазмаферез та внутрішньовенне застосування імуноглобулінів однаково ефективні в короткостроковому лікуванні. Найбільше за всю історію хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії дослідження ICE [19] показало, що використання імуноглобулінів є безпечним та ефективним не лише в короткостроковій, а й у довгостроковій перспективі. Це призвело до першого схваленого FDA показання до застосування цього препарату. У більшості пацієнтів ефективність після застосування препарату настає через 6 тижнів (застосування принаймні 2 інфузій) [25]. Пацієнти, які хворіють менше року, із рецидивуючим перебігом та електрофізіологічними ознаками демієлінізації з блокадою провідності мають більшу вірогідність відреагувати на внутрішньовенне застосування імуноглобулінів [27].

Мультифокальна моторна нейропатія. На відміну від синдрому Гієна-Барре та хронічної запальної демієлінізуючої полінейропатії мультифокальна

моторна нейропатія не реагує на плазмаферез, а лише на внутрішньовенне застосування імуноглобулінів. Ефективність встановлена низкою контрольованих досліджень [18, 24, 31]. Покращення неврологічної симптоматики триває від 3 до 6 тижнів, вимагаючи повторної інфузії через майже передбачувані періоди часу. Коли симптоми зменшуються, блок електрофізіологічної провідності може зникати [31, 34]. Терапевтична доза починається з 2 г/кг, а підтримувальна – становить 1 г/кг.

Міастенія. Застосування внутрішньовенних імуноглобулінів під час міастенії досліджувалося в рандомізованих дослідженнях для лікування загострень як альтернатива плазмаферезу. У 2 рандомізованих дослідженнях імуноглобуліни були такими ж ефективними, як і плазмаферез на 15 день застосування [13, 14]. В одному з досліджень [25] не було різниці між пацієнтами, які отримували імуноглобуліни в дозі 1 г/кг протягом дня та пацієнтами, які отримували 2 г/кг протягом 2 днів. Внутрішньовенне застосування імуноглобулінів також було кращим за плацебо через 14 днів після терапії в пацієнтів із помірною та важкою міастенією [33]. Хоча внутрішньовенне застосування імуноглобулінів може бути ефективним на короткостроковій основі, його роль у хронічному лікуванні захворювання перебуває на етапі дослідження. Сьогодні застосування імуноглобулінів замість плазмаферезу є виправданим під час загострення хвороби для запобігання чи мінімізації загрозливої бульбарної або дихальної недостатності, чи підготовки нестабільного пацієнта до тимектомії.

Запальні міопатії. Запальні міопатії включають: дерматоміозит, поліміозит та некротичний аутоімунний міозит. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні [4, 45], проведеному під час дерматоміозиту, у пацієнтів, які отримували імуноглобуліни спостерігалось значне покращення сили м'язів порівняно з тими, хто отримував плацебо. Повторні біопсії м'язів продемонстрували значне поліпшення цитоархітекtonіки м'язів, включаючи збільшення діаметра м'язових волокон, реваскуляризацію, зменшення запальних змін та вирішення імунопатологій [2, 8, 31]. Внутрішньовенне застосування імуноглобулінів відмітили як ефективний метод у лікуванні пацієнтів із поліміозитом і некротичним аутоімунним міозитом [21, 41].

Розсіяний склероз. Два початкові рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані клінічні випробування [1, 32] за участю пацієнтів із рецидивуючим та ремітуючим розсіяним склерозом продемонстрували, що лікування імуноглобулінами зменшує частоту загострень і клінічне прогресування, як визначено розширеною оцінкою статусу інвалідності. У пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючою формою розсіяного склерозу порівняно з тими, хто отримував плацебо, не спостерігали суттєвого зниження частоти рецидивів та розширеного прогресування статусу інвалідності [12]. Ретроспективне дослідження [29], яке вивчало безпеку та ефективність внутрішньовенного застосування імуноглобулінів у вагітних жінок із розсіяним склерозом, показало, що терапія імуноглобулінами під

час вагітності до 12 тижнів суттєво зменшила частоту загострень розсіяного склерозу після пологів порівняно з нелікованими пацієнтами. Внутрішньовенне застосування імуноглобулінів розглядають як метод лікування для зниження частоти рецидивів, пов'язаних із вагітністю або в післяпологовий період [40].

Аутоімунний енцефаліт. У серії випадків [42], проте не в контрольованих дослідженнях, показано, що пацієнти з аутоімунним енцефалітом отримують позитивні результати від терапії імуноглобулінами, а також незначні результати плазмаферезу, що підтверджує вищий ефект імуносупресивної дії імуноглобулінів.

Рефлекторна симпатична дистрофія. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні [17] ефективність низьких доз імуноглобулінів 0,5 г/кг перевіряли у 12 пацієнтів через 6–19 днів після внутрішньовенного застосування. Хоча відмічено зменшення шкали болю, проте дослідження було надто малим, щоб зробити висновок про загальну ефективність внутрішньовенного застосування імуноглобулінів не лише під час рефлекторної симптоматичної дистрофії, але й під час інших больових синдромів. Ця концепція викликає інтерес і вимагає ретельно контрольованих широкомасштабних випробувань.

Обговорення

Виробництво імунобіологічних препаратів в Україні відповідає загальним рекомендаціям, встановленим Міжнародним союзом імунологічних товариств та Всесвітньою організацією охорони здоров'я [43, 44, 30]. Вихідним матеріалом повинна бути плазма, отримана з пулу щонайменше 1000 донорів [3]. Кінцеві продукти повинні бути вільними від будь-яких потенційно шкідливих забруднювачів. Один з етапів виробництва імунобіологічних препаратів включає тестування на ВІЛ 1 і 2, антитіла до вірусу гепатиту С, поверхневих антигенів гепатиту В, щоб зменшити ризик гемолітичних реакцій [43, 30]. Тому імуноглобуліни малодоступні для широкого застосування, що зумовлено високовитратною технологією виробництва і, як наслідок, високою вартістю препарату.

За результатами огляду наукових публікацій отримано дані, що внутрішньовенне застосування імуноглобулінів ефективно при гострих та хронічних демієлінізуючих нейропатіях, міастенії, також як короткочасна терапія під час запальних міопатій, синдрому ригідності. Окрім того, застосування імуноглобулінів є перспективним у лікуванні нейрозапальних больових і нейродегенеративних розладах. Найбільшу ефективність показало застосування імуноглобулінів у лікуванні синдрому Гієна-Барре, хронічної демієлінізуючої полінейропатії, мультифокальної моторної нейропатії, міастенії, дерматоміозиту. Такий широкий спектр використання цих препаратів, а також їхня висока ефективність у лікуванні захворювань нервової системи пояснюється впливом на головну ланку патогенезу цих захворювань.

Незважаючи на гетерогенність різних неврологічних захворювань, які реагують на терапію імуногло-

булінами, загалом майже кожне з цих розладів по-різному опосередковується антитілами, активованими Т-клітинами, інвазією макрофагів або комплементом. Розглянемо деякі механізми дії імуноглобулінів під час цих захворювань нервової системи:

- Нейтралізація патогенів та їхніх токсинів. Деякі захворювання нервової системи можуть бути пов'язані з попередньо перенесеними інфекціями, тому нейтралізація патогенів та їхніх токсинів імуноглобулінами допоможе запобігти розвитку запальних процесів та пошкодженню нервових клітин у подальшому.
- Інгібування аутоімунної реакції. Імуноглобуліни можуть зв'язуватися з аутоантитілами та іншими імунними клітинами, які беруть участь в аутоімунній реакції та пригнічувати їхню активність, що зі свого боку запобігає ураженню клітин нервової системи.
- Стимуляція регенерації нервових клітин. Імуноглобуліни можуть стимулювати ріст і виживання нервових клітин, що сповільнює прогресування нейродегенеративних захворювань чи запобігає йому.
- Зменшення запалення. Імуноглобуліни можуть зв'язуватися з медіаторами запалення, зокрема цитокінами та хемокінами задля нейтралізації їхньої активності.
- Стимуляція мікроглії. Деякі імуноглобуліни стимулюють активність мікроглії, що зменшує запалення та сприяє нейропротекції [28].

Оскільки гематонервовий бар'єр є дефектним у корінцях і дистальних нервових закінченнях, імуноглобуліни вільно проникають у ці ділянки та можуть здійснювати додатковий місцевий вплив безпосередньо на відповідні тканини. Імуноглобуліни здатні проникати в ендомізіальну тканину і чинити прямий вплив на дистальні нервові закінчення, блокуючи антитіла GM1 або GQ1b *in vitro* [20]. Ці ефекти мають відношення до ефективності імуноглобулінів не лише при запальних міопатіях, але й при гострих нейропатіях моторних аксонів, де антитіла GM1 або GQ1b зв'язуються з нервовими закінченнями, що впливає на нервово-м'язову передачу. У спинномозковій рідині введені імуноглобуліни можуть взаємодіяти з нервовими корінцями, але чи можуть вони потрапити в ендоневріальну паренхіму та діяти *in situ* на ендоневріальні макрофаги або відкладення комплементфіксуючих антитіл – не досліджено.

Отже, враховуючи різноманітність механізмів дії імуноглобулінів, що діють на низку ланок патогенезу нервових хвороб, можна пояснити високоефективність їхнього застосування.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Лікування імуноглобулінами (їхнє внутрішньовенне застосування) показало позитивний ефект під час аутоімунних захворювань периферичної та центральної нервової системи. Він продемонстрував високу ефективність у лікуванні таких захворювань: синдрому Гієна-Барре, хронічної демієлінізуючої полінейропатії,

мультифокальної моторної нейропатії, міастенії, дерматомиозиту.

2. Препарати імуноглобулінів можуть використовуватись як альтернатива плазмаферезу та стандартній імуносупресії. Терапія імуноглобулінами показала позитивний вплив не лише на лікування захворювань нервової системи, а й на частоту рецидивів та тривалість ремісій.

3. Застосування імуноглобулінів – показовий приклад того, наскільки емпіричні знання можуть сприяти прогресу

медицини навіть у молекулярній сфері.

4. З'ясування патофізіологічних механізмів дії імуноглобулінів пояснює їхню високу ефективність та, зрештою, може призвести до появи більш специфічних імуноглобулінових препаратів.

Отже, результати нашого дослідження підтверджують високу ефективність терапії людськими внутрішньовенними імуноглобулінами в окремих захворюваннях нервової системи.

Список посилань – References

- [1] Achiron, A., Gabbay, U., Gilad, R., Hassin-Baer, S., Barak, Y., Gornish, M., ... & Sarova-Pinhas, I. (1998). *Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. Neurology*, 50(2), 398-402. doi:10.1212/wnl.50.2.398
- [2] Amemiya, K., Semino-Mora, C., Granger, R. P., & Dalakas, M. C. (2000). Downregulation of TGF-beta1 mRNA and protein in the muscles of patients with inflammatory myopathies after treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 94(2), 99-104 doi:10.1006/clim.1999.4823
- [3] Barahona Afonso, A. F., & Joao, C. M. P. (2016). The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin. *Biomolecules*, 6(1), 15. doi:10.3390/biom6010015
- [4] Barbasso Helmers, S., Dastmalchi, M., Alexanderson, H., Nennesmo, I., Esbjornsson, M., Lindvall, B., & Lundberg, I. E. (2007). Limited effects of high-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment on molecular expression in muscle tissue of patients with inflammatory myopathies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(10), 1276-1283. doi:10.1136/ard.2006.058644
- [5] Bayry, J., Ahmed, E. A., Toscano-Rivero, D., Vonniessen, N., Genest, G., Cohen, C. G., ... & Mazer, B. D. (2023). Intravenous Immunoglobulin: Mechanism of Action in Autoimmune and Inflammatory Conditions. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 11(6), 1688-1697. doi:10.1016/j.jaip.2023.04.002
- [6] Bus, S. R., de Haan, R. J., Vermeulen, M., van Schaik, I. N., & Eftimov, F. (2024). Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD001797. doi:10.1002/14651858.CD001797.pub4
- [7] Dalakas, M. C., Illa, I., Dambrosia, J. M., Soueidan, S. A., Stein, D. P., Otero, C., ... & McCroskey, S. (1993). A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *The New England journal of medicine*, 329(27), 1993-2000. doi:10.1056/NEJM199312303292704
- [8] Dalakas, M. C. (1998). Controlled studies with high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of dermatomyositis, inclusion body myositis, and polymyositis. *Neurology*, 51(6, 5), 37-45. doi:10.1212/wnl.51.6_suppl_5.s37
- [9] Dumurgier, C., & Tzourio, C. (2020). Epidemiology of neurological diseases in older adults. *Revue Neurologique*, 176(9), 642-648. doi:10.1016/j.neurol.2020.03.003
- [10] Feigin, V. L., Vos, T., Nichols, E., Owolabi, M. O., Carroll, W. M., Dichgans, M., ... & Murray, C. (2020). The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurol*, 19(3), 255-265. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30411-9
- [11] Fazekas, F., Deisenhammer, F., Strasser-Fuchs, S., Nahler, G., & Mamoli, B. (1997). Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. Lancet (London, England)*, 349(9052), 589-593. doi:10.1016/s0140-6736(96)09377-4
- [12] Fazekas, F., Lublin, F. D., Li, D., Freedman, M. S., Hartung, H. P., Rieckmann, P., & Hanna, K. (2008). Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology*, 71(4), 265-271. doi: 10.1212/01.wnl.0000318281.98220.6f
- [13] Gajdos, P., Chevret, S., Clair, B., Tranchant, C., & Chastang, C. (1997). Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Annals of neurology*, 41(6), 789-796. doi:10.1002/ana.410410615
- [14] Gajdos, P., Tranchant, C., Clair, B., Bolger, F., Eymard, B., Stojkovic, T., Attarian, S., & Chevret, S. (2005). Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Archives of neurology*, 62(11), 1689-1693. doi:10.1001/archneur.62.11.1689
- [15] Gajdos, P., Chevret, S., & Toyka, K. V. (2012). Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD002277. doi: 10.1002/14651858.CD002277.pub4
- [16] Gelfand, E. W. (2012). Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *The New England journal of medicine*, 367(21), 2015-2025. doi:10.1056/NEJMra1009433
- [17] Goebel, A., Baranowski, A., Maurer, K., Ghiai, A., McCabe, C., & Ambler, G. (2010). Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 152(3), 152-158. doi:10.7326/0003-4819-152-3-201002020-00006
- [18] Hahn, A. F., Beydoun, S. R., Lawson, V., IVIG in MMN Study Team, Oh, M., Empson, V. G., Leibl, H., ... & Koski, C. L. (2013). A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*, 18(4), 321-330. doi:10.1111/jns5.12046
- [19] Hughes, R. A. C., Donofrio, P., Bril, V., Dalakas, M. C., Deng, C., Hanna, K., ... & van Doorn, P. A. (2008). Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 7(2), 136-144. doi:10.1016/S1474-4422(07)70329-0
- [20] Jacobs, B. C., O'Hanlon, G. M., Bullens, R. W., Veitch, J., Plomp, J. J., & Willison, H. J. (2003). Immunoglobulins inhibit pathophysiological effects of anti-GQ1b-positive sera at motor nerve terminals through inhibition of antibody binding. *Brain: a journal of neurology*, 126(Pt 10), 2220-2234. doi:10.1093/brain/awg235
- [21] Kampylafka, E. I., Kosmidis, M. L., Panagiotakos, D. B., Dalakas, M., Moutsopoulos, H. M., & Tzioufas, A. G. (2012). The effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment on patients with dermatomyositis: a 4-year follow-up study. *Clinical and experimental rheumatology*, 30(3), 397-401. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22510247/>
- [22] Keddie, S., Eftimov, F., van den Berg, L. H., Brassington, R., de Haan, R. J., & van Schaik, I. N. (2022). Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD004429. doi:10.1002/14651858.CD004429.pub3
- [23] Korinthenberg, R., Trollmann, R., Felderhoff-Muser, U., Bernert, G., Hackenberg, A., Hufnagel, M., ... & Muller-Felber, W. (2020). Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: An evidence- and consensus-based guideline. *European journal of paediatric neurology: EJPn: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, (25), 5-16. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.01.003
- [24] Kumar, A., Patwa, H. S., & Nowak, R. J. (2017). Immunoglobulin

- therapy in the treatment of multifocal motor neuropathy. *Journal of the Neurological Sciences*, (375), 190-197. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.061
- [25] Latov, N., Deng, C., Dalakas, M. C., Bril, V., Donofrio, P., Hanna, K., ... & van Doorn, P. A. (2010). Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Archives of neurology*, 67(7), 802-807. doi:10.1001/archneurol.2010.105
- [26] Lee, S. T., Lee, H. S., Lee, W. J., Cha, H. A., Kim, S. H., Shin, S. Y., ... & Lee, S. K. (2022). The safety and efficacy of intravenous immunoglobulin in autoimmune encephalitis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 9(5), 610-621. doi:10.1002/acn3.51540
- [27] Leger, J. M., De Bleecker, J. L., Sommer, C., Robberecht, W., Saarela, M., & Kamienowski, J. (2013). Efficacy and safety of Privigen® in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Results of a prospective, single-arm, open-label Phase III study (the PRIMA study). *Journal of the Peripheral Nervous System*, 18(2), 130-140. doi:10.1111/jns5.12017
- [28] Lunemann, J. D., Nimmerjahn, F., & Dalakas, M. C. (2015). Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy. *Nature reviews. Neurology*, 11(2), 80-89. doi:10.1038/nrneurol.2014.253
- [29] Menascu, S., Siegel-Kirshenbaum, M., Dreyer-Alster, S., Warszawer, Y., Magalashvili, D., Dolev, M., ... & Achiron, A. (2023). Intravenous immunoglobulin treatment during pregnancy and the post-partum period in women with multiple sclerosis: A prospective analysis. *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical*, 9(1), 20552173221151127. doi:10.1177/20552173221151127
- [30] Ministry of Health of Ukraine. (2020). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [Guideline ST-N MOH 42-4.0:2020. «Infection control and prevention of healthcare-associated infections»]. Київ: МОЗ України – Kyiv: Ministry of Health of Ukraine. https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/Настанова-СТ-Н-МОЗУ-42-4.0_2020.pdf
- [31] Narayanaswami, P., Sanders, D. B., Wolfe, G., Benatar, M., Cea, G., Evoli, A., ... & Verschuuren, J. (2021). International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*, 96(3), 114-122. doi:10.1212/WNL.00000000000011124
- [32] Nandeesha, S. S., Kasagga, A., Hawrami, C., Ricci, E., Hailu, K. T., ... & Butt, S. (2024). Treatment Efficacy of Plasmapheresis Versus Intravenous Immunoglobulin in Guillain-Barré Syndrome Management: A Systematic Review. *Cureus*, 16(3), e57066. doi:10.7759/cureus.57066
- [33] Oaklander, A. L., Lunn, M. P., Hughes, R. A., van Schaik, I. N., Frost, C., & Chalk, C. H. (2017). Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD010369. doi:10.1002/14651858.CD010369.pub2
- [34] Patwa, H. S., Chaudhry, V., Katzberg, H., Rae-Grant, A. D., & So, Y. T. (2012). Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 78(13), 1009-1015. doi:10.1212/WNL.0b013e31824de293
- [35] Perez, E. E., Orange, J. S., Bonilla, F., Chinen, J., Chinn, I. K., Dorsey, M., ... & Ballow, M. (2017). Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 139(3S), 1-46. doi:10.1016/j.jaci.2016.09.023
- [36] Rajabally, Y. A., Attarian, S., & Delmont, E. (2020). Evolving Immunologic Perspectives in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Journal of inflammation research*, (13), 543-549. doi:10.2147/JIR.S224781
- [37] Smith, J., & Brown, A. (2020). Impact of neurological diseases on quality of life and social isolation: A comprehensive review. *Journal of Neurological Disorders*, 45(3), 215-225. doi:10.1016/j.jnd.2020.02.014
- [38] Talucci, I., & Maric, H. M. (2024). Epitope landscape in autoimmune neurological disease and beyond. *Trends in pharmacological sciences*, 45(9), 768-780. doi:10.1016/j.tips.2024.07.007
- [39] Thompson, S., & Green, T. (2021). Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune diseases. *Immunotherapy*, 16(7), 625-634. doi:10.1016/j.imther.2021.03.003
- [40] Titulaer, M. J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangue, T., Glaser, C., Iizuka, T., ... & Dalmau, J. (2013). Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet. Neurology*, 12(2), 157-165. doi:10.1016/S1474-4422(12)70310-1
- [41] Wang, D. X., Shu, X. M., Tian, X. L., Chen, F., Zu, N., Ma, L., & Wang, G. C. (2012). Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review. *Clinical rheumatology*, 31(5), 801-806. doi:10.1007/s10067-012-1940-5
- [42] Winkelmann, A., Rommer, P. S., Hecker, M., & Zettl, U. K. (2019). Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: A prospective, rater-blinded analysis of relapse rates during pregnancy and the postnatal period. *CNS neuroscience & therapeutics*, 25(1), 78-85. doi:10.1111/cns.12985
- [43] World Health Organization. (2023). Annex 4: Guidelines on the quality, safety and efficacy of plasma-derived medicinal products. URL: <http://surl.li/tyyuwi>
- [44] World Health Organization. (2020). WHO good manufacturing practices for biological products: Annex 2. URL: <http://surl.li/okmfue>
- [45] Zivkovic, M., & Matijasevic, J. (2019). Mechanisms of action and therapeutic applications of intravenous immunoglobulins in autoimmune diseases. *Immunological Research*, 67(4), 287-295.

INTRAVENOUS USE OF IMMUNOGLOBULINS FOR THE TREATMENT OF DISEASES OF THE CENTRAL AND PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM

Gordiichuk O., Zahrebelna A., Martyniuk D., Fedorovych Y.

Annotation. Intravenous administration of immunoglobulins is a promising method of immunotherapy used to treat a number of diseases of the central and peripheral nervous system. In particular, a positive therapeutic effect has been noted in relation to such pathologies as: Guillain-Barré syndrome, chronic demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy, myasthenia gravis, and dermatomyositis. Immunoglobulins also serve as an alternative to plasmapheresis and standard immunosuppression in decompensation of autoimmune diseases. The aim of this work was to investigate the evolution of the use and effectiveness of intravenous immunoglobulin for the treatment of neurological diseases from the time of the first attempts at its use to the present day. A retrospective analysis of clinical trials and a systematic review of the scientific literature were conducted, and 49 articles in the scientific databases PubMed, Web of Science, SCOPUS, Elsevier, National Library of Medicine, Cochrane Database, Biosis Previews were analyzed. Immunotherapy involves the introduction of immunoglobulins obtained from the blood of healthy people into the patient's body. Intravenous use of immunoglobulins has shown its high effectiveness due to several mechanisms of action, including: neutralization of autoantibodies, reduction of immune cell activity and modulation of the immune response. Overall, the study emphasizes the importance of using immunoglobulins as an effective and promising method of treating autoimmune diseases of the central and peripheral nervous system.

Keywords: intravenous use of immunoglobulins, immunotherapy, diseases of the central and peripheral nervous system, immunobiological drugs.