

УДК [615.373.3:577.112.825].032.14

Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения

В.М. Аверченков, И.С. Палагин

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Первоначально внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) применялись в качестве заместительной терапии при лечении больных с врожденными иммунодефицитами, протекающими с поражением гуморального звена иммунной системы. В дальнейшем ВВИГ начали с успехом использовать в комплексной терапии системных и аутоиммунных заболеваний. Несмотря на широкое применение, исследователи не пришли к единому мнению о механизмах действия ВВИГ. Имеются данные, что клинический эффект ВВИГ достигается в результате: 1) блокады Fc γ рецепторов; 2) предотвращения активации белков системы комплемента; 3) нейтрализации суперан-

тигенов; 4) регуляции секреции цитокинов; 5) антиидиотипических взаимодействий. Большинство препаратов ВВИГ не вызывают активации комплемента и поэтому хорошо переносятся пациентами, но иногда могут индуцировать нежелательные лекарственные реакции (НЛР), что, вероятно, связано с другими механизмами действия. В этом обзоре рассматриваются различные механизмы действия ВВИГ, а также возможные причины развития НЛР.

Ключевые слова: внутривенные иммуноглобулины, механизмы действия, показания, нежелательные лекарственные реакции.

Intravenous Immunoglobulins: Mechanisms of Action and Possible Clinical Applications

V.M. Avertchenkov, I.S. Palagin

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Historically, intravenous immunoglobulins (ivlg) were initially used as replacement therapy in patients with antibody deficiency disorders. Later on ivlg were suggested to have advantages in treatment of patients with autoimmune and systemic inflammatory diseases. Different mechanisms of ivlg activity have been proposed, such as

neutralization of superantigens, inhibition of complement deposition, Fc γ receptor blockade, etc. The data on possible side effects of ivlg and its suggested mechanisms are also presented.

Key words: intravenous immunoglobulins, mechanisms of action, indications, side effects.

Контактный адрес:
Иван Сергеевич Палагин
214016, Смоленск, а/я 5
Факс: (0812) 611294
Эл. почта: palagin@antibiotic.ru

Введение

Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ), применяющиеся в терапевтических целях, представляют собой полиспецифичные иммуноглобулины, преимущественно IgG, изготовленные из плазмы здоровых доноров [1]. Вследствие большого числа доноров (от 3000 до 100000 человек) препараты ВВИГ имеют широкий спектр антител, синтезируемых плазматическими клетками человека в результате активации адаптивного иммунитета против часто встречающихся чужеродных антигенов, а также естественные аутоантитела. ВВИГ содержат IgG и небольшое количество IgA и IgM. Кроме иммуноглобулинов в их составе содержатся растворимые рецепторы – CD4 и CD8, белки главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) и некоторые цитокины [2]. Распределение субклассов IgG в коммерческих препаратах ВВИГ соответствует профилю нормальной сыворотки. Время полувыведения инфузиранных ВВИГ – около 3 нед. В настоящее время разработаны методы удаления из препаратов потенциально контаминирующих вирусных частиц путем физического разделения.

Стандарты для выпуска препаратов ВВИГ установлены Европейской и Американской Фармакопеями. Важным считается ограничение комплемент-активирующей активности и концентрации агрегантов IgG, поскольку основной причиной развития *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР) при инфузии иммуноглобулинов является системная активация комплемента содержащимися в препаратах агрегантами IgG. Производители ВВИГ улучшили технологию выпуска, применяя методы алкиляции лизиновых остатков β -проприолактоном или расщепляя с помощью пепсина агреганты IgG. Изменение технологии выпуска привело к улучшению переносимости препаратов, но существенно снизило активность в отношении Fc-рецепторов. Все применяемые методы очистки ВВИГ в первую очередь направлены на стабилизацию естественной структуры иммуноглобулинов, предотвращение образования и удаление агрегантов [3]. Высокомолекулярные агреганты элиминируются путем дополнительной преципитации с использованием полиэтиленгликоля или этанола, при ионообменной хроматографии, применении пепсина (рН 4,0) или при хранении всего раствора при рН 4,0. Снижение агрегации вследствие лиофилизации в замороженных препаратах достигается добавлением человеческого альбумина, полиэтиленгликоля, глицина или сахарозы.

Перечисленные методы помогают избежать образования агрегантов, однако не изменяют кон-

центрацию димеров IgG в препаратах. Было высказано предположение, что именно их присутствие вызывает идиотип-антиидиотипические взаимодействия. Высокое содержание димеров обусловлено выделением ВВИГ из большого числа донорских пулов плазмы [4]. На концентрацию димеров IgG влияют как физические факторы (рН, ионная сила растворов), так и использование замороженных или жидких препаратов ВВИГ. Исходя из этого в коммерческих препаратах ВВИГ концентрация димеров IgG различна, поскольку и условия, способствующие их образованию, различаются.

Fc-рецепторы (FcR) играют большую роль в иммунной защите. Взаимодействие иммуноглобулинов с FcR лежит в основе таких биологических эффектов, как активация киллерных клеток, выделение медиаторов воспаления, распознавание, захват и разрушение обсонизированных антигенов, транспорт Ig и др. Поскольку активация FcR может иметь значение и в лечебном действии ВВИГ, и в развитии НЛР, возникает необходимость более подробного их рассмотрения.

Fc-рецепторы. FcR к IgG составляют отдельный класс фиксированных на поверхности клетки молекул, включающий рецепторы, которые обладают способностью либо стимулировать, либо угнетать реакции клеток в ответ на связывание с IgG или комплексом антиген-антитело. Fc γ R, активирующий клетки-мишени, состоит из одного или нескольких внутрицитоплазматических доменов, так называемых тирозинсодержащих иммунорецепторных молекул (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif* – ITAM). FcR с ITAM бывают двух типов: многоцепочные рецепторы, состоящие из лиганд-связывающей FcR α -субъединицы, ассоциированной с одной или двумя сигнальными единицами трансдукции, или одноцепочные IgG-рецепторы, уникальные для человека и имеющие только один ITAM в своем цитоплазматическом сегменте [5]. Связывание иммуноглобулина с FcR вызывает два типа ответных реакций: один – вследствие активации клеток, а другой – в результате образования комплекса рецептор-лиганд (феномен интернализации). Fc γ R, не имеющие в своем составе ITAM, не запускают клеточную активацию и могут быть подразделены на две подгруппы. Первая включает в себя подавляющие активность одноцепочные рецепторы, внутрицитоплазматические домены которых содержат тирозиновые ингибирующие молекулы (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif* – ITIM). Рецепторы второй подгруппы не влияют на активацию клетки, участвуют в транспортировке иммуноглобулинов через эпителий (например, по-

лимерный рецептор IgA и IgM (pIgR) и неонатальный FcR к IgG (FcRn)).

FcγRI. FcγRI человека (CD64) состоит из трех подобных иммуноглобулину внеклеточных доменов. Первые два – гомологичны двум доменам FcγRII и FcγRIII. Третий внеклеточный домен обеспечивает высокую аффинность связывания IgG с FcγRI ($K_a=10^7-10^9/\text{моль}$) [6]. FcγRI находятся на поверхности моноцитов, макрофагов [7] и нейтрофилов, активируются γ -интерфероном (ИФН γ), гранулоцитарно-макрофаг колониестимулирующим фактором (GM-CSF) и другими медиаторами [8].

FcγRII. FcγRII находятся на поверхности практически любых клеток, имеющих FcγR, за исключением естественных киллеров. FcγRII (CD32) состоит из двух сходных с иммуноглобулином доменов. Он проявляет высокую авидность при связывании комплексов IgG, однако при этом не способен удерживать мономеры IgG, то есть FcγRII лучше связывается с иммунными комплексами, чем с отдельными молекулами IgG. FcγRIIB уникален среди всех FcγR и по структуре, и по функции. Молекула этого рецептора не связана с сигнальным мембранным комплексом, но несмотря на это имеет характерную внутриклеточную аминокислотную последовательность ITIM [5,8]. При стимуляции анти-Ig F(ab')₂ В-лимфоциты начинают интенсивно делиться благодаря перекрестному связыванию фиксированных на поверхности клетки иммуноглобулинов, хотя сами по себе неизменные антииммуноглобулиновые антитела не являются стимуляторами. Этот феномен может быть интерпретирован как связывание FcγRIIB молекулы В-лимфоцитов с Fc-доменом антитела и последующим образованием перекрестной связи посредством антииммуноглобулинового антитела между рецептором к антигену и FcγRIIB. Исходя из представленных данных, FcγRIIB В-лимфоцитов могут ингибировать продукцию антител при иммунном ответе *in vivo*. Помимо В-лимфоцитов, экспрессирующих только FcγR к IgG, FcγRIIB имеется на поверхности макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток и отсутствует только у Т-лимфоцитов и естественных киллеров [8]. Ряд исследователей придерживаются мнения, что ингибирующий сигнал с помощью FcγRIIB является наиболее общим механизмом иммуносупрессии [9]. Эффект заключается в блокировании поступления кальция в клетку, что предотвращает процессы дегрануляции, фагоцитоза, *антителозависимой клеточной цитотоксичности* (АЗКЦ) и выброса цитокинов [10].

FcγRIII. Мембранные FcγRIII имеют две изоформы [10], содержащие по два Ig-подобных домена и демонстрирующие низкую или промежуточ-

ную аффинность к мономерному IgG [6]. FcγRIIIA отвечает за АЗКЦ и фагоцитоз, является трансмембранным рецептором естественных киллеров и макрофагов, но отсутствует у нейтрофилов [11]. FcγRIIB присутствует только у нейтрофилов. Этот рецептор не активирует нейтрофилы, являясь своеобразной ловушкой для иммунных комплексов [12]. FcγRIIB может проявлять синергизм с FcγRIIA [13], находящимся на поверхности нейтрофилов, для обеспечения АЗКЦ и фагоцитоза. Стимуляция макрофагов, моноцитов и нейтрофилов иммунными комплексами или анти-FcγR моноклональными антителами повышает внутриклеточную концентрацию ионов кальция [14]. Для активации эффекторных клеток необходимо перекрестное связывание двух или более молекул рецепторов.

FcRn. Функцию трансэпителиального переноса IgG выполняет FcRn, относящийся к молекулам HLA I. Этот рецептор является мембранным гликопротеидом массой 45 кДа и близок по структуре к рецептору для IgG на лейкоцитах. Связывание IgG с FcRn зависит от pH, причем лучше проходит в кислой среде, а диссоциация – в нейтральной. Этот рецептор выполняет функцию регуляции катаболизма плазматического пула IgG.

Механизм действия ВВИГ

Препараты ВВИГ зарекомендовали себя как эффективные и безопасные средства при длительном лечении больных с иммунодефицитами гуморального типа. Кроме того, их все чаще применяют в терапии широкого спектра аутоиммунных и системных воспалительных заболеваний, протекающих с выраженными нарушениями в иммунной системе (таблица). Однако в рандомизированных клинических исследованиях хороший эффект при применении ВВИГ наблюдался лишь при нескольких заболеваниях [15]. Для большинства иммунных расстройств нет убедительных доказательств эффективности препарата и недостаточно данных о том, какие схемы терапии являются оптимальными.

Известно, что при первичных иммунодефицитах действие ВВИГ обусловлено компенсацией нехватки иммуноглобулинов. Но при системных и аутоиммунных расстройствах лечебный эффект ВВИГ объяснить не просто. В настоящее время доказано существование нескольких механизмов, базирующихся на взаимодействии между Fc-фрагментом инфузиранных ВВИГ и Fc-рецепторами клеток-мишеней или на взаимодействии различных участков экзогенных антител с эндогенными иммуноглобулинами. При этом иммуномодулирующий эффект основан на профилактике или сни-

Перечень заболеваний, в патогенезе которых играют роль иммунные нарушения, и сведения об эффективном применении ВВИГ при этих заболеваниях

Первичные иммунодефициты: *	Дерматомиозит*
Х-сцепленная агаммаглобулинемия	Болезнь Кавасаки*
общий вариабельный иммунодефицит	Васкулиты с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	Антифосфолипидный синдром
Приобретенная иммунная тромбоцитопения	Повторные спонтанные аборт
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Синдром Фелти
Аутоиммунная эритроцитопения	Ювенильный ревматоидный артрит
Аутоиммунная нейтропения	Эритродермия
Связанная с В19-парвовирусом эритроцитопения	Ревматоидный артрит
Аутоиммунные синдромы с антителами к VIII фактору свертывания крови	Рассеянный склероз
Приобретенный вариант болезни Виллебранда	Инсулин-зависимый сахарный диабет
Синдром Гиллена–Барре*	Стероид-зависимая бронхиальная астма
Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия	Стероид-зависимый тяжелый атопический дерматит
Мультифокусная нейропатия	Болезнь Крона*
Тяжелая миастения*	ВИЧ у детей
Полимиозит	

Примечание. * Заболевания, при которых эффективность ВВИГ доказана в контролируемых исследованиях.

жении активности аутоиммунного заболевания после введения донорских иммуноглобулинов.

Действие ВВИГ на эффекторные функции

FcR. Многие положительные эффекты могут быть достигнуты при взаимодействии ВВИГ с моноцитами и макрофагами. У этих клеток есть три вида Fc-рецепторов, активация которых вызывает многочисленные ответные реакции клеток *in vitro*, а *in vivo* связывание ВВИГ с Fc-рецепторами индуцирует обратимую блокаду рецепторного аппарата фагоцитов. Эти взаимодействия лежат в основе быстрой кратковременной аутоиммунной цитопении (например, при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре). Связывание Fc-домена IgG с Fc-рецептором на поверхности клеток активирует В-лимфоциты и моноциты [16].

Существует гипотеза, что при аутоиммунных расстройствах эффективность действия высоких доз экзогенного IgG коррелирует со степенью катаболизма эндогенных IgG [17]. Механизм, которому концентрация Ig в плазме регулирует уровень катаболизма IgG, был описан у мышей с очень низким уровнем β_2 -микроглобулина. Иммунизация этих животных не вызывала длительного увеличения концентрации IgG в сыворотке крови

при нормальном увеличении количества IgM. Низкий уровень сывороточного IgG был обусловлен отсутствием FcRn. Этот рецептор в избытке обнаруживается в эндотелиальных клетках, связывая проникающий путем пиноцитоза IgG только в кислой среде эндосом. Диссоциация связи IgG с рецептором наступает при попадании транспортной везикулы в нейтральную среду на поверхности клеток. Несвязанный с FcRn IgG разрушается в лизосомах. При высокой концентрации IgG в плазме рецепторы насыщаются, что приводит к деградации эндосомальной фракции IgG.

Таким образом, эффективность высоких доз ВВИГ при заболеваниях, в патогенезе которых ведущую роль играют аутоантитела, основана на насыщении FcRn, что приводит к увеличению катаболизма IgG, в том числе и аутоантител [18].

Комплемент. Способность ВВИГ тормозить активацию белков системы комплемента *in vivo* была продемонстрирована на модели реакции Форссмана у морских свинок. ВВИГ предотвращали комплемент-опосредованное повреждение тканей антителами кролика, специфичными к эндотелиальным клеткам свиньи [19]. Эффективность ВВИГ объясняется способностью экзогенных IgG предотвращать доступ C3 и C4 фракций комплемента к

IgG и IgM-опсонизированным мишеням. Подавление активации комплемента достигается путем связывания большого числа соответствующих акцепторных сайтов экзогенного IgG с тиоэфирами молекул C3 и C4 фракций комплемента.

Предотвращение связывания C3 и C4 с клетками-мишенями лежит в основе положительного эффекта терапии препаратами ВВИГ заболеваний с комплемент-опосредованным повреждением тканей (например, при дерматомиозите). Эффективность применения ВВИГ при лечении дерматомиозита подтверждена клинически. Возможно, указанный механизм действия имеет место и при лечении других сходных заболеваний, например миастении.

В последние годы появились новые данные, уточняющие пути предотвращения активации комплемента. Установлено, что ингибирование комплемента ВВИГ в большей степени основывается на механизме конкурентного связывания некоторых фракций экзогенного IgG с C1q-компонентом комплемента [20].

Цитокины и цитокиновые рецепторы. Цитокины играют главную роль в патогенезе воспалительных и аутоиммунных заболеваний, эффективность терапии которых с использованием ВВИГ основана на способности экзогенных иммуноглобулинов регулировать продукцию цитокинов. При лечении острых воспалительных заболеваний, например синдрома Кавасаки, основным механизмом действия ВВИГ является торможение продукции провоспалительных цитокинов моноцитами. Мононуклеары периферической крови, культивируемые в присутствии IgG, синтезируют антагонисты к рецептору ИЛ-1 (ИЛ-1-ра) [21]. И напротив, мононуклеары периферической крови у детей с синдромом Кавасаки, культивируемые в присутствии специфических агонистов, спонтанно вырабатывают высокий уровень ИЛ-1 [22].

В настоящее время не имеется достаточных сведений об изменении продукции цитокинов у пациентов, находящихся на лечении препаратами ВВИГ. Причиной тому является невозможность точно оценить продукцию лимфокинов Т-клеток *in vivo*. Было показано существенное снижение продукции Т-клеточных лимфокинов при инкубации ВВИГ с мононуклеарами периферической крови [23]. При изучении продукции цитокинов *in vitro* установлено, что ВВИГ снижают синтез ИЛ-2, ФНО- β , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-5, тогда как продукция INF- γ и ФНО- α практически не изменяется. Таким образом, ВВИГ снижают продукцию Т-клеточных лимфокинов и не влияют на монокины. Исключением являются

ИЛ-6 (выработка подавляется), а также ИЛ-1 α и ИЛ-8 (синтез активируется). ВВИГ индуцирует образование ИЛ-1 α и, в меньшей степени, TGF- β . Тормозящее влияние этих медиаторов лежит в основе супрессии Т-клеток при инфузии ВВИГ. Значительное увеличение концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ИЛ-1 α наблюдалось у пациентов с первичной гипогаммаглобулинемией при однократном введении ВВИГ, что косвенно подтверждает факт выброса указанных цитокинов *in vivo* [24].

ВВИГ могут влиять на активность цитокинов при помощи содержащихся в препарате естественных нейтрализующих антител к цитокинам и к цитокиновым рецепторам [25]. Препараты ВВИГ содержат TGF- β , способный оказать иммуномодулирующий и иммуносупрессивный эффекты [26]. Таким образом, одним из механизмов эффективности ВВИГ может быть стимуляция выработки противовоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами.

Антиидиотипические взаимодействия

Препараты ВВИГ, полученные от здоровых доноров, не должны содержать патологических аутоантител. Однако это не препятствует возникновению антиидиотипических взаимодействий [27]. Известны несколько механизмов, по которым антиидиотипы могут тормозить развитие аутоиммунных заболеваний, напрямую блокируя контакт аутоантител с мишенью или путем связывания и уничтожения клеток, экспрессирующих антитела [28]. Таким образом, ВВИГ содержат антиидиотипические антитела, которые связываются и нейтрализуют патогенные антитела и препятствуют их взаимодействию с аутоантигеном [29]. Действительно, фрагменты F(ab)₂, содержащиеся в ВВИГ, снижают функциональную активность или блокируют связывание аутоантител с соответствующими аутоантигенами, например аутоантител с VIII фактором свертывания крови, тиреоглобулином. Этим объясняется быстрое снижение титра антител к VIII фактору свертывания и антител к нейтрофилам, наблюдаемое у больных гемофилией и пациентов с болезнью Вегенера при лечении ВВИГ [30].

Супрессивные эффекты ВВИГ могут быть краткосрочными или длительными. При краткосрочных титр аутоантител быстро снижается вследствие пассивного переноса нейтрализующих антиидиотипических антител. Но иногда эффект ВВИГ может сохраняться намного дольше, чем период полувыведения препарата. Длительное действие может быть следствием влияния ВВИГ на рецепторы В-лимфоцитов, что приводит к снижению продукции иммуноглобулинов [31]. Более того, в зависи-

мости от дозы препараты ВВИГ подавляют выработку IgG В-лимфоцитами, модифицированными вирусом Эпштейна–Барра [32]. Однако механизмы, лежащие в основе угнетения пролиферации Т- и В-лимфоцитов при введении ВВИГ *in vitro*, еще не изучены. Связывание антиидиотипических антител с антигенными детерминантами и поверхностными IgM или IgG на В-лимфоцитах вызывает снижение продукции антител [33]. Кроме того, ВВИГ могут снизить уровень антител, так как в препаратах содержатся антитела к CD5-молекулам [34]. Более того, было показано, что ВВИГ индуцируют апоптоз В- и Т-клеточных линий [35]. Таким образом, ВВИГ могут изменять профиль антител у пациента, разрушая В-лимфоциты. Этот механизм лежит в основе лечения неврологических заболеваний, в патогенезе которых основная роль отводится антитело-опосредованным аутоиммунным процессам. ВВИГ хорошо зарекомендовали себя при лечении таких заболеваний, как миастения, миастенический синдром Ламберта – Итона и некоторых видов нейропатии [36].

Другие эффекты препаратов ВВИГ

Суперантигены. ВВИГ содержат нейтрализующие антитела против эпитопов суперантигенов и антитела против V β 3, V β 8, V β 17 генов TCR рецептора Т-лимфоцитов [37]. Кроме этого, доказана способность ВВИГ тормозить суперантиген-опосредованную активацию Т-клеток. Ингибирующая способность ВВИГ не зависит от связывания с TCR рецептором и в большой степени обусловлена непосредственной нейтрализацией суперантигенов специфическими антителами. Суперантигены (бактериальные токсины, энтеротоксины и вирусы) стимулируют несенсибилизированные Т-клетки и активируют синтез лимфокинов [38]. Таким образом, нейтрализация суперантигенов препятствует нежелательной активации и клональной экспансии цитотоксических Т-лимфоцитов. Подобный механизм лежит в основе эффективности препаратов ВВИГ, блокирующих суперантигены при лечении болезни Кавасаки. Более того, ВВИГ содержат антитела к вариабельным и стабильным участкам CD4 и белкам, синтезированным на матрице генов HLA I, что обуславливает иммуномодулирующие эффекты ВВИГ.

Анти-CD4-антитела, полученные из препаратов ВВИГ, связываются с CD4+ Т-лимфоцитами человека, ингибируют пролиферацию и предотвращают инфицирование CD4+ Т-клеток вирусом иммунодефицита человека *in vitro*. Для антител к пептидам HLA I, выделенным из препаратов ВВИГ, показана способность ингибировать CD8-опосредованную

цитотоксичность вируса гриппа. Более того, применение ВВИГ у гипериммунизированных пациентов, находящихся на гемодиализе, приводило к уменьшению титра цитотоксических антител к HLA I, что может быть использовано при подготовке пациентов к трансплантации [39].

Все перечисленные факты не выявляют единый механизм, определяющий эффективность ВВИГ в терапии всех аутоиммунных заболеваний или хотя бы одного из них.

Нежелательные лекарственные реакции на введение ВВИГ

Назначение высоких доз ВВИГ может привести к развитию НЛР. Эти эффекты могут быть вызваны либо так называемыми «примесями» в коммерческих препаратах (вирусами, растворимыми субстанциями иммуноглобулинов, отличных от IgG), либо непосредственно активным компонентом – IgG.

Генерализованные реакции. Генерализованные НЛР после приема ВВИГ регистрируются у 1–15% больных [40]. Наиболее часто НЛР проявляются через 30–60 мин после начала инфузии и не являются тяжелыми. Это могут быть малые системные реакции (головная боль, миалгия, лихорадка, озноб, боль в спине, диарея и/или рвота), вазомоторные и кардиоваскулярные нарушения (изменение артериального давления, тахикардия) [41, 42]. Иногда развивается удушье и появляется ощущение сдавления в груди. Подобные эффекты быстро купируются при снижении дозы ВВИГ или прекращении введения. Для устранения симптомов могут быть использованы *нестероидные противовоспалительные средства* (НПВС) и/или антигистаминные препараты. Достаточно редко генерализованные НЛР возникают спустя несколько суток после инфузии ВВИГ (иммунокомплексный тип аллергических реакций) [43].

Считается, что НЛР на введение ВВИГ связаны с наличием агрегантов иммуноглобулина, которые активируют комплемент. Наличие в препаратах димеров IgG, состоящих из комплексов идиотип–антиидиотип или антиген–антитело, или образование их *in vivo* при инфузии, может стать причиной НЛР, особенно при быстром формировании этих комплексов. Как и агреганты, димерный IgG способен *in vivo* и *in vitro* связывать и активировать экспрессирующие FcR клетки – макрофаги и нейтрофилы [44]. Вазоактивные протеазы, такие как калликреиноген или калликреин, потенциально могут вызвать НЛР [45], хотя в настоящее время препараты ВВИГ тщательно проверяются на наличие подобных компонентов. Кроме перечисленного, НЛР

могут индуцировать цитокины и другие медиаторы воспаления. По данным ряда исследователей, у пациентов с первичными иммунодефицитами после инфузии ВВИГ регистрируется увеличение уровня ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и рецепторов к ФНО [24], что может оказывать влияние на терапевтический эффект препаратов. Однако по данным других исследователей, частота и выраженность НЛР на введение ВВИГ у здоровых добровольцев коррелирует с концентрацией в плазме ИЛ-6 и тромбоксана В₂ [46].

Серьезные анафилактические реакции могут возникать при лечении ВВИГ пациентов с врожденным дефицитом IgA [47]. Развитие анафилактического шока связано с наличием антиIgA антител в сыворотке крови пациентов. Среди больных с гипогаммаглобулинемией более склонны к развитию осложнений лица с комбинированным типом иммунной недостаточности. У тяжелобольных с нарушениями сердечной деятельности высок риск развития вазомоторных осложнений, которые проявляются повышением артериального давления и/или сердечной недостаточностью. Сердечно-сосудистые эффекты являются следствием гиперосмолярности, вызванной инфузией ВВИГ, тогда как вазомоторные НЛР индуцируются калликреином, содержащимся в препаратах.

Редкой НЛР на применение препаратов ВВИГ является почечная недостаточность [48]. Отмечено, что почечная недостаточность наблюдается чаще при введении препаратов ВВИГ, содержащих в ка-

честве стабилизатора сахарозу. У большинства пациентов снижение функции почек регистрировалось еще до применения иммуноглобулинов, а введение ВВИГ лишь усугубило эти нарушения. Сходные данные (увеличение концентрации креатинина в плазме) были получены при обследовании пациентов с гломерулонефритом, получавших ВВИГ для лечения нефротического синдрома. Исследование функции почек перед назначением препаратов ВВИГ не обязательно, но представляется важным в связи с вышеизложенными сведениями [49].

Заключение

Таким образом, применение препаратов ВВИГ в комплексной терапии больных с системными и аутоиммунными заболеваниями является эффективным и безопасным методом лечения. Клинические научные исследования, а также применение современных технологий производства и очистки препаратов позволяют свести к минимуму НЛР на инфузии ВВИГ.

Немногочисленные работы российских исследователей, использовавших ВВИГ в комплексной терапии больных с различными видами иммунопатологии, подтверждают эффективность и безопасность этого способа лечения [50]. Однако в ряде случаев полученные данные нельзя считать абсолютно достоверными в связи с относительно небольшим числом пролеченных пациентов и неполным соблюдением правил качественной клинической практики (GCP) при проведении этих исследований.

Литература

1. Kazatchkine M., Kaveri S. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001; 345:747-55.
2. Lam L., Whitsett C.F., McNicholl J.M., Hodge T.W., Hooper J. Immunologically active proteins in intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1993; 342:678.
3. Kistler P., Nitschmann H. Large scale production of human plasma fractions. *Vox Sang* 1962; 7:414.
4. Tankersley D., Preston M., Finlayson J. Immunoglobulin G dimer: an idiotypic-anti-idiotypic complex. *Mol Immunol* 1988; 22:41-8.
5. Ravetch J. Fc receptors. *Cell* 1994; 78:553-60.
6. Gavin A., Hulett M., Hogarth P. Molecular basis for the interaction of Fc receptors with immunoglobulins. In: van de Winkel J.G.J., Hogarth P.M., editors. *The Immunoglobulin Receptors and Their Physiological and Pathological Roles in Immunity*. Vol 26. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 1998; p11-35.
7. Looney R., Abraham G., Anderson C. Human monocytes and U937 cells bear two distinct Fc receptors for IgG. *J Immunol* 1986; 136:1641-7.
8. Ravetch J., Lanier L. Immune inhibitory receptors. *Science* 2000; 290:84-9.
9. Daeron M. Negative regulation of mast cell activation by receptors for IgG. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113:138-41.
10. Edberg J., Redecha P., Salom J., Kimberly R. Human Fc γ RIII (CD16): Isoforms with distinct allelic expression, extracellular domains and membrane linkages on polymorphonuclear and natural killer cells. *J Immunol* 1989; 143:1642-9.
11. Simmons D., Seed B. The Fc γ receptor of natural killer cells is a phospholipid-linked membrane protein. *Nature* 1988; 333:568-570.
12. Selvaraj P., Rosse W., Silber R., Pringer T. The major Fc γ receptor in blood has a phosphatidylinositol anchor and its deficiency in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nature* 1988; 333:565-7.
13. Ravetch J., Kinet J. Fc receptors. *Ann Rev Immunol* 1991; 9:457-92.
14. Young J., Ko S., Cohn A. The increase in intracellular free

- calcium associated with IgG γ 2b/ γ 1 Fc receptor-ligand interaction: role in phagocytosis. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81:5430.
15. Imbach P., Barandun S., d'Apuzzo V. High dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenia purpura in childhood. Lancet 1981; 1:1228-31.
 16. Fridmann W. Regulation of B-cell activation and antigen presentation by Fc receptors. Curr Opin Immunol 1993; 5:355-60.
 17. Yu Z., Lennon V. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. N Engl J Med 1999; 340:227-8.
 18. Bleeker W., Teeling J., Hack C. Accelerated autoantibody clearance by intravenous immunoglobulin therapy: studies in experimental models to determine the magnitude and time course of the effect. Blood 2001; 98:3136-42.
 19. Basta M., Kirhsbom P., Frank M., Fries L. Mechanisms of therapeutic effect of high dose intravenous immunoglobulin. Attenuation of acute, complement-dependent immune damage in a guinea pig model. J Clin Invest 1989; 84:1974-81.
 20. Mollnes T., Hogasen K., Hoaas B., Michaelsen T., Garred P., Harboe M. Inhibition of complement-mediated red cell lysis by immunoglobulins is dependent on the Ig isotype and its C1 binding properties. Scand J Immunol 1995; 41:449-56.
 21. Ruiz P., Gomez G., Lopez R., Chien P., Rossman M., Schreiber A. Granulocyte Fc γ receptor recognition of cell bound and aggregated IgG: effect of γ -interferon. Am J Hematol 1992; 39:257-63.
 22. Leung D., Burns J., Newburger J., Geha R. Reversal of lymphocyte activation *in vivo* in the Kawasaki syndrome by intravenous gammaglobulin. J Clin Invest 1987; 79:468-72.
 23. Andersson U., Bjork L., Skansen-Saphir U., Andersson J. Down-regulation of cytokine production and IL-2 receptor expression by pooled human IgG. Immunology 1993; 79:211-6.
 24. Aukrust P., Froland S., Liabakk N., et al. Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration *in vivo*. Blood 1994; 84:2136-42.
 25. Anderson U., Bjork L., Skansen-Saphir U., Andersson J. Pooled human IgG modulates cytokine production in lymphocytes and monocytes. Immunol Rev 1994; 139:21-42.
 26. Kekow J., Reinhold D., Pap T., Ansoerge S. Intravenous immunoglobulins and transforming growth factor β . Lancet 1998; 351:184-5.
 27. Rossi F., Jayne D., Lockwood C., Kazatchine M. Anti-idiotypes against anti-neutrophil cytoplasmic antigen autoantibodies in normal human polyspecific IgG for therapeutic use in the remission sera of patients with systemic vasculitis. Clin Exp Immunol 1991; 83:298-303.
 28. Tankersley D.L. Dimer formation in immunoglobulin preparations and speculations on the mechanism of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune disease. Immunol Rev 1994; 139:159-72.
 29. Kazatchine M., Dietrich G., Hurez V. Region-mediated selection of autoreactive repertoires by intravenous immunoglobulin. Immunol Rev 1994; 139:79-107.
 30. Jayne D., Davies M., Fox C., Lockwood C. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. Lancet 1991; 337:1137-9.
 31. Delfraissy J., Tchernia G., Laurian Y., Wallon C., Galanaud P. Suppressor cell function after intravenous gammaglobulin treatment in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 1985; 60:315-22.
 32. Kondo N., Ozawa T., Mushiaki K., et al. Suppression of immunoglobulin production of lymphocytes by intravenous immunoglobulin. J Clin Immunol 1991; 11:152-8.
 33. Diegel M., Rankin B., Bolen J., Dupuis P., Kiener P. Cross linking of Fc receptor to surface immunoglobulin on E cells provides an inhibitory signal that closes the plasma membrane calcium channel. J Biol Chem 1994; 269:11409-16.
 34. Vassilev T., Gelin C., Kaveri S., Xilber M., Bounsell L., Kazatchine M. Antibodies to the CD5 molecule in normal human immunoglobulins for therapeutic use (intravenous immunoglobulins, IVIg). Clin Exp Immunol 1993; 92:369-72.
 35. Prasad N., Papoff G., Zeuner A., et al. Therapeutic preparations of normal polyspecific IgG (IVIg) induce apoptosis in human lymphocytes and monocytes: a novel mechanism of action of IVIg involving the Fas Apoptotic pathway. J Immunol 1998; 161:3781-90.
 36. Dalakas M. Intravenous immunoglobulin therapy for neurological diseases. Ann Intern Med 1997; 126:721-30.
 37. Marchalonis J., Kaymaz H., Dedeoglu F., Schluter S., Yocum D., Edmunson A. Human autoantibodies reactive with synthetic autoantigens from T α cell receptor 20 chain. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:3325-9.
 38. Takei S., Arora Y., Walker S. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory of activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. J Clin Invest 1993; 91:602-7.
 39. Glotz D., Haymann J., Niaudet P., Lang P., Druet P., Bariety J. Successful kidney transplantation of immunized patients after desensitization with normal human polyclonal immunoglobulins. Transpl Proc 1995; 27:1038-9.
 40. Duhem C., Dicato M., Ries F. Side effects of intravenous immunoglobulins. Clin Exp Immunol 1994; 97(Suppl I): 79-83.
 41. Ryan M., Webster M., Statler J. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. Clin Pediatr 1996; 35:23-31.
 42. Strangel M., Hartung H., Marx P., Gold R. Side effects of high-dose intravenous immunoglobulins. Clin Neuropharmacol 1997; 20:385-93.
 43. Hachimi-Idrissi S., de Scheffer J., Dab I., Otten J. Type III allergic reaction after infusion of immunoglobulins. Lancet 1990; 336:55.
 44. Teeling J., Bleeker W., Rigter G., van Rooijen N., Kuijpers T., Hack C. Intravenous immunoglobulin preparations induce mild activation of neutrophils *in vivo* via triggering of macrophages. Studies in a rat model. Br J Haematol 2001; 112:1031-41.
 45. Alving B., Tankersley D., Mason B., Rossi F., Aronson D., Finlayson J. Contact-activated factors: contaminants of

- immunoglobulin preparations with coagulant and vasoactive properties. *J Lab Clin Med* 1980; 96:334-46.
46. Bagdasarian A., Tonetta S., Harel W., Mamidi W., Uemura Y. IVIG adverse reactions: potential role of cytokines and vasoactive substances. *Vox Sang* 1998; 74:74-82.
47. Burks A., Sampson H., Buckley R. Anaphylactic reactions after gammaglobulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. Detection of IgE antibodies to IgA. *N Engl J Med* 1986; 314:560-3.
48. Kobosko J., Nicol F. Renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol* 1993; 37:216-7.
49. Teeling J., Bleeker W., Hack C. History, biological mechanisms of action and clinical indication of intravenous immunoglobulin preparation. *Rev Med Microbiol* 2002; 13:91-100.
50. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии. М: Медицина для всех; 2001. 240 с.