

УДК 615.37:547.962]: 615.032

DOI: 10.14427/jipai.2018.3.39

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения: механизмы терапевтического действия

М.П. Потапнев, Ф.Н. Карпенко

Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, г. Минск, Беларусь

Human normal immunoglobulin for intravenous administration: mechanisms of therapeutic effects

M.P. Potapnev, F.N. Karpenko

Republican Center for Transfusiology & Medical BioTechnologies, Minsk, Belarus

Аннотация

Препараты нормального иммуноглобулина человека для внутривенного введения (ВВИГ) широко используются в медицинской практике. В то же время за последние 40 с лишним лет происходит постоянное совершенствование технологий получения препарата и расширение показаний для его применения. В представленном обзоре описаны основные препараты ВВИГ и характеристики его качества, детально рассмотрены механизмы действия *in vitro* и *in vivo*. Наиболее подробно представлено действие ВВИГ как носителя антиидиотипических антител, взаимодействующих в аутоантителами, цитокинами и клеточными рецепторами, ассоциированными с воспалением. Показано, что иммуноглобулины в составе препаратов ВВИГ оказывают иммуномодулирующее действие в отношении макрофагов, дендритных клеток, В клеток, повышая уровень Т-регуляторных клеток в периферической крови. Сделано заключение о том, что ВВИГ является не только препаратом заместительной (при дефиците IgG) терапии, но также сетевым лекарственным препаратом с противовоспалительным, иммуномодулирующим и антиаллергическим действием, что определяет его расширенное клиническое применение.

Ключевые слова

Иммуноглобулин человека для внутривенного введения, механизмы действия, антитела, цитокины, рецепторы, иммунокомпетентные клетки, иммуномодуляция

История препаратов иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения (ВВИГ) началась с 1980-х годов, когда они пришли на смену внутримышечным препаратам иммуноглобулинов. В конце 1990-х – начале 2000-х годов они также стали применяться подкожно.

Summary

Normal human immunoglobulin for intravenous administration (IVIG) is widely used in medical practice. Over the last 40 years new technologies were applied for IVIG manufacture, and new indications were introduced to spread medical application of IVIG. This review presents the list of IVIG preparations and requirements of their quality control. Mechanisms of IVIG therapeutic effects are precisely described as well as the drug's activity *in vitro* and *in vivo*. Antiidiotypic antibodies possess neutralizing activity against autoantibodies, cytokines and inflammatory cell receptors. Normal immunoglobulin G displays Fc-dependent immunomodulatory activity on proinflammatory macrophages, dendritic cells, B cells. The level of T-regulatory cells increases after IVIG administration. It was concluded that IVIG can now be considered both as a target therapeutic for IgG deficiency and as a drug with a network action with anti-inflammatory, immunomodulatory and antiallergic activities. The last one determines expanded application of IVIG in medical practice.

Keywords

Immunoglobulin for intravenous administration, mechanisms of therapeutic action, antibodies, cytokines, cell receptors, immunomodulation

В настоящее время обсуждаются около 100 заболеваний, при которых терапия с использованием ВВИГ регламентирована или имела терапевтический эффект [1]. В течение всех этих лет применение ВВИГ зависело от качества препарата (I-II-II-IV поколение) и накопления знаний о

механизмах его действия на различные патологические состояния и реакции [2-4]. Современные требования к качеству препаратов ВВИГ определены Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) и Европейской Фармакопеей (табл.1). Требования к качеству препаратов ВВИГ постоянно повышаются, что связано с необходимостью 1) сохранения в натуральной виде молекулы IgG, составляющее около 95% всего белка в препарате, 2) отсутствия примесей белков, определяющих появление реакций и осложнений на введение пациентам ВВИГ, 3) повышения уровня вирусной (микробиологической) безопасности препарата. Перечень препаратов ВВИГ, используемых в настоящее время, представлен в таблице 2.

Механизмы действия внутривенного иммуноглобулина

Определение показаний для клинического применения ВВИГ и возможные побочные реакции и осложнения зависят от понимания механизмов действия препаратов. Основные известные механизмы действия ВВИГ представлены в таблице 3. Как видно из таблицы, исторически первое назначение ВВИГ – это заместительная терапия, связанная с (первичным) дефицитом IgG (субклассов IgG). На сегодняшний день показано, что даже у случае применения ВВИГ при первичном дефиците антител (ПАД)

– X- связанной агаммаглобулинемии и общем переменном иммунодефиците (ОВИД) применение ВВИГ оказывает как заместительное, так и иммуномодулирующее действие [7]. В то же время заместительное действие препаратов ВВИГ рассматривается как основное для клинического применения. Так в США 50% выпускаемого ВВИГ предназначены именно для применения при первичных иммунодефицитных состояниях, связанных с гуморальным иммунитетом (антителами, иммуноглобулинами класса IgG) [1]. Следует отметить, что наряду с препаратами ВВИГ, содержащими практически только IgG, выпускаются препараты ВВИГ, обогащенные IgM и IgA (Пентаглобин и другие). Такие препараты применяются преимущественно при сепсисе и в детской практике [2, 8]. Терапевтическое значение препаратов ВВИГ при осуществлении заместительной функции связано с наличием широкого спектра антител, оказывающих прямое действие. Оно включает реакции агглютинации, опсонизации и нейтрализацию патогенных микробов. Список инактивируемых возбудителей включает бактерии *Haemophilus influenzae*, *pneumococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также вирусы и грибы. Это делает препараты ВВИГ востребованными как при первичных иммунодефицитных состояниях, так и при вторичных. К перечню последних можно

Таблица 1. Основные требования к препаратам иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения [5, 6, с дополнениями]

№	Перечень основных требований к препаратам ВВИГ
1	сырьем должна служить пул плазмы не менее 1000 доноров
2	технология производства должна включать не менее трех этапов активации разных типов (оболочечных и необолочечных) вирусов
3	препарат должен содержать не менее 2 типов антител (против вирусов и против бактерий), превышающих более чем в 3 раза концентрацию в исходном пуле плазмы при титровании относительно международного эталона
4	препарат должен содержать не менее 0,5 МЕ антител к HBsAg на 1 г ВВИГ
5	распределение подклассов IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 должно соответствовать нормальному
6	молекулы IgG в препарате должны иметь функционально неповрежденный Fc- участок
7	содержание мономеров и димеров должно составлять не менее 90% общего содержания IgG
8	содержание полимеров и агрегатов должно составлять не более 3% общего содержания IgG
9	содержание IgA лимитировано
10	препарат не должен содержать антимикробные консерванты
11	препарат не должен проявлять тромбогенную (прокоагулянтную) активность
12	препарат не должен проявлять избыточную антикомплементарную активность (связывание компонента
13	активатор прекалликреина – не более 35 МЕ/мл
14	титр анти-А и анти-В изогемагглютининов – менее 1:64
15	осмоляльность не менее 240 мОсмоль/кг (10% ВВИГ)

Таблица 2. Перечень препаратов внутривенного иммуноглобулина, используемых для лечебных целей [1, 2, 9]

Наименование	Производитель	Путь введения	Форма	Стабилизатор
Сандоглобулин Sandoglobulin/ Carimune NF	CSL Behring	в/в	3-12%, лио-филизи- рованные	Сахароза
Флебогамма, Flebogamma DIF	Girfols	в/в	5 или 10% жидкий	Сорбит
Gammagard	Baxter	в/в	10% жидкий или 5% лиофи-лизи- рованный	Глицин или глюко- за соответственно
Gammaplex	BPL	в/в	5% жидкий	Сорбит, глицин
Gammar	Aventis/Behring	в/в	5% лиофили- лизированный	Сахароза
Gammastan	Talecris Biotherapeutics	в/м	15-18% жидкий	Глицин
Gammunex-C	Talecris Biotherapeutics	в/в или п/к	10% жидкий	Глицин
Hizentra	CSL Behring	п/к	20% жидкий	Пролин
Iveegam EN	Baxter	в/в	5% жидкий	Глюкоза
Nanogam	Sanguin	в/в	5% жидкий	Глюкоза
Octagam	Octapharma	в/в	5% и 10% лиофи-ли- зированный	мальтоза
Panglobulin	CSL Behring	в/в	3-12% лиофи- лизированный	глюкоза
Polygam S/D	Baxter	в/в	5% и 10% лиофи- лизированный	Глицин
Privigen	CSL	в/в	10% жидкий	Пролин
Venoglobulin-S	Alpha therapeutic	в/в	5% и 10% жидкий	Сорбит
Vivaglobin	CSL Behring	п/к	16% жидкий	Глицин
Hamunex-C	Talecris Biotherapeutics	в/в.	10% жидкий	глицин
Имбиоглобулин	Микроген, Россия	в/в.	5% жидкий	Мальтоза, глюкоза, глицин
Иммуновенин	Микроген, Россия	в/в.	5% лиофилизиро- ванный	Мальтоза, глюкоза, глицин
Габриглобин	АФП, Россия	в/в.	5% жидкий	мальтоза
Pentaglobin	Biotest Pharma	в/в	5% жидкий	глюкоза

относи ожоговую болезнь, различную онкопатологию, тяжелые энтеропатии, а также сепсис и септический шок) [3]. Поскольку спектр антител в препаратах ВВИГ в отношении определенных инфекционных агентов не стандартизирован, они рассматриваются как поливалентные. В то же время существует линейка препаратов специфических иммуноглобулинов (антистафилококковый, противостолбнячный, противогерпетический, антирабический, антицитомегаловирусный, против сибирской язвы, против гепатита В, ветряной оспы и другие) с документированным титром антител направленного действия. Потребность в них существует в тяжелых случаях инфекционного заболевания пациентов и осо-

бенно при фармакорезистентности возбудителя инфекции [9, 15].

Специфичность противомикробных антител в препаратах ВВИГ направлена против токсинов, внутренних и наружных (оболочечных) антигенов, суперантигенов возбудителя. Блокирование антителами микробных суперантигенов как индукторов массивной активации Т лимфоцитов одновременно является основой для иммуномодулирующего действия ВВИГ и ослабления состояния синдрома токсического шока (например, при стафилококковой инфекции). Аналогичное действие оказывают антиидиотипические антитела, взаимодействующие с переменными участками Т-клеточных и В-клеточных

Таблица 3. Основные механизмы терапевтического действия препаратов иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения [3, 4, 10-14, с дополнениями]

№	Функции	Механизмы	Патология
	заместительная	замещение недостатка или отсутствия IgG или их субклассов, замещение антител при дефекте их выработки	первичные иммунодефицитные состояния, септические инфекции
	иммуномодулирующая	подавление фагоцитоза (тромбоцитов, иммунных комплексов) за счет блокирования FcγR, нейтрализация и повышения клиренса патогенных аутоантител через идиотипические детерминанты и FcRn рецепторы, подавление активации моноцитов и нейтрофилов, подавление созревания дендритных клеток (ДК), усиление образования толерогенных ДК, подавление пролиферации Т клеток, ЕКТ клеток, подавление цитотоксичности ЕК клеток, подавление продукции ИЛ-2, ИЛ-12, переключение Th1- на Th2 - зависимый тип иммунного ответа, подавление активации В клеток и продукции антител, подавление экспрессии молекул МНС- I и МНС-II, CD40 на антиген-представляющих клетках (ДК, В клетках), стимулирует образование и супрессорную функцию Т регуляторных клеток, подавляет взаимодействие молекул МНС с аутоантигенами для представления Т клеткам, подавляет образование Th17 клеток из CD4+ Т клеток и секрецию ими провоспалительных ИЛ-17А, ИЛ21, ССL20	иммунная тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Кавасаки, привычные абортс беременных, неврологические расстройства
	противовоспалительная	нейтрализация (активированного) комплемента (С3b и С4b, С3а и С5а), подавление выработки провоспалительных цитокинов (хемокинов, ИЛ-12, ИНФ- α/β), стимуляция продукции антагониста рецептора к ИЛ-1, ТРФ-β, ИЛ-10; Fc-зависимая активация ингибиторного FcγRIIB и FcγRIIB - зависимого подавления воспаления, связывание с ингибиторными лектинами SIGLEC9 и SIGLEC8 на поверхности нейтрофилов и эозинофилов, подавляет адгезию и прикрепление нейтрофилов к эндотелию сосудов	ревматоидные заболевания, дерматомиозиты, болезнь Кавасаки
	регулирование клеточной смерти	антиапоптотическое: повышение уровня Bcl-2 белка в нейрональных клетках и клетках эндотелия сосудов, проапоптотическое: в отношении активированных нейтрофилов, Т клеток, В клеток	хрон. воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия
	противоаллергическое	Стимулирует образование Th2 типа иммунного ответа, стимулирует образование и активацию Т регуляторных клеток взаимодействует с активированными С4а и С5а компонентами комплемента (анафилатоксинами), нейтрализует патогенных аутоантител антиидиотипическими антителами	Астма, атопический дерматит, хронический риносинусит с носовыми полипозами, хроническая идиопатическая крапивница, эозинофильный эзофагит

Примечание: большинство эффектов связаны с Fc-участком IgG, часть эффектов связаны с Fab-фрагментами IgG

рецепторов и блокирующие активация Т и В клеток соответственно [3, 10, 16].

Иммуномодулирующее действие препаратов ВВИГ связано с широким спектром нормальных/естественных и антиидиотипических антител. Антиидиотипические антитела взаимодействуют с (F(ab) фрагментами аутоантител при множестве заболеваний, в том числе аутоантител, специфических к фактору VIII свертывания крови, тиреоглобулину, ДНК, антифосфолипидных антител [12, 17]. Антиидиотипические антитела в составе препаратов ВВИГ направлены против циркулирующих (ауто)антител, в том числе цитотоксических, специфических к молекулам HLA, CD5, CD4, а также антифосфолипидных антител, что предотвращает, например, реакции отторжения плода в организме матери, имевшей эпизоды невынашивания беременности [13, 17, 18].

Основным механизмом иммуномодулирующего действия ВВИГ считается способность блокировать активацию FcγR клеточных рецепторов моноцитов/макрофагов, что ослабляет возможность из активации иммунными комплексами, массово образующимися при патологических состояниях, в том числе при идиотипической тромбоцитопенической пурпуре. Ингибиторное действие ВВИГ на ДК опосредуется блокированием FcγRIIA и TLR7/9 рецепторов и сохраняется длительное время [12]. Неонатальный Fc рецептор (FcRn) является внутриклеточным рецептором эндотелиальных и миелоидных клеток для связывания и защиты IgG от деградации ферментами (при низких значениях pH), чем поддерживается их уровень в периферическом кровотоке. При гипергаммаглобулинемии или при патологических состояниях, когда появляются аутоантитела, преимущественно нормальные антитела связываются с FcRn, а остальные IgG, включая аутоантитела, остаются в эндосомах клеток несвязанными, поэтому разрушаются под действием лизосомальных ферментов [3]. Это объясняет повышенный катаболизм патогенных аутоантител на ранних этапах развития артрита и поражений кожи после введения препаратов ВВИГ [12,19].

Помимо активирующих FcγRI, FcγRIIA, FcγRIII рецепторов, содержащих ITAM последовательность, существует ингибиторный низкоаффинный FcγRIIB, содержащий ITIM последовательность. Как оказалось, действие ВВИГ опосредуется вовлечением и повышенной экспрессией на макрофагах именно FcγRIIB рецептора.

В составе препаратов ВВИГ имеются антитела, направленные против пептидной последователь-

ности Arg-Gly-Asp межклеточного матрикса. Поэтому они снижают уровень межклеточного взаимодействия и миграцию клеток. Введение экзогенного ВВИГ в кровотоки приводит к блокированию/снижению экспрессии на клетках адгезивных молекул ICAM, ELAM, что подавляет миграцию и активацию иммунных клеток, активацию эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Иммуномодулирующее действие высоких (но не низких) доз ВВИГ также проявляется в связывании/инактивации активированных компонентов комплемента C3b, C4b, C1q, C3a и C5a компонентов комплемента, иммунных комплексов, что предотвращает комплемент-зависимую гибель клеток и повреждение тканей, снижает клинические проявления микроангиопатии. Основные иммуномодулирующие свойства ВВИГ связаны с их блокирующим действием в отношении активации и созревания ДК, В клеток, Т клеток. Применение ВВИГ приводит к накоплению толерогенных CD11c+ ДК со сниженной продукцией цитокинов. Это наблюдается как у здоровых лиц, так и у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями, в том числе X-сцепленной агаммаглобулинемией. При этом наблюдали повышение экспрессии CD1a, с которым связывают созревание ДК [18, 20]. Подавление активации и пролиферации Т лимфоцитов (без индукции апоптоза) под действием антигенов или поликлональных активаторов связано с естественными антителами в препаратах ВВИГ и опосредовано Fc-участками иммуноглобулинов. В части случаев (патологических состояний) в препарате ВВИГ обнаруживают анти-CD95 антитела, которые способны вызывать апоптоз лейкозных клеток, моноцитов, Т и В лимфоцитов [13, 19]. Препараты ВВИГ оказывают Fc-опосредованное подавление активации фагоцитоза макрофагами. Благодаря блокированию Fc-рецепторов ВВИГ подавляет реакции антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ) миелоидными клетками и естественными киллерными (ЕК) клетками.

В препарате ВВИГ анти-CD95(Fas) антитела-антигонисты могут подавлять Fas-опосредованный апоптоз кератиноцитов при токсическом эпидермальном некролизе (синдроме Лайела). В то же время анти-Fas антитела – агонисты в составе ВВИГ могут вызывать каспаз-зависимый апоптоз лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов. Интересно, что низкие дозы ВВИГ вызывают подавление апоптоза активированных нейтрофилов, а высокие – усиливают апоптоз нейтрофилов и эозино-

филов. При патологических состояниях (сепсисе) присутствие цитокинов воспаления (ИНФ- γ и ГМ-КСФ) усиливает гибель нейтрофилов по Fas-зависимому и –независимому пути [21]. Антитела к Siglec-9, поверхностным молекулам нейтрофилов, и антитела к Siglec-8, поверхностным молекулам эозинофилов, базофилов и тучных клеток, обнаружены в препаратах ВВИГ и участвуют в распознавание «свое/чужое». Введение пациентам препаратов ВВИГ приводит к дозо-зависимой клеточной гибели нейтрофилов (антитела к Siglec-9) и эозинофилов (анти-Siglec-8), особенно в присутствии цитокинов ИНФ- γ и ГМ-КСФ или ИЛ-5 и ГМ-КСФ соответственно [21]. С этим связывают терапевтический эффект ВВИГ у пациентов с сепсисом и ревматоидном артрите, или гиперэозинофильном синдроме соответственно, когда разрушение/удаление активированных лейкоцитов, поддерживающих воспалительный процесс, играет благотворное действие.

Введение препаратов ВВИГ пациентам через 7 дней приводило к снижению количества фолликулярных хелперных Т клеток (CD3+ CD4+ CD185+), повышению количества Т регуляторных клеток и их активации (HLA-DR+). Кроме того, увеличивалось количество наивных В-лимфоцитов, несущих ингибиторный функционал (CD19+CD23+). Количество провоспалительных CD16+ миелоидных ДК снижалось, а невоспалительных миелоидных ДК (CD165-CD62L+, CD195+) – повышалось [18].

Другой основой иммуномодулирующего действия ВВИГ является наличие в препаратах растворимых молекул CD4 и HLA класса II, которые конкурируют с клеточными молекулами и подавляют активацию CD4+ Т клеток – хелперов [19].

Противовоспалительная активность препаратов ВВИГ имеет прямые и опосредованные механизмы. К прямым относят наличие в ВВИГ нормальных/естественных антител к ИЛ-1 β , ФНО- α , ИНФ γ , а также ИЛ-12, а также наличие растворимых рецепторов к этим цитокинам, ингибиторов цитокинов. Опосредованные механизмы подавления продукции и секреции клетками цитокинов воспаления связаны с Fc γ -зависимым блокированием активации моноцитов, дендритных клеток (ДК), CD4+ и СВ8+ Т клеток и других клеток-продуцентов цитокинов. Влияние на продукцию (или ее блокирование) цитокинов, препараты ВВИГ изменяют баланс Th1/Th2 типов иммунного ответа [13, 19]. При многих заболеваниях применение пациентам препаратов ВВИГ вызывает дисбаланс цитоки-

нов ИЛ-17 и ИЛ-6/ ИЛ-10 и ТРФ- β , связанных с соотношением Th17/Т рег. клетки [18]. При этом низкий показатель соотношения под действием ВВИГ повышался, а высокий – понижался, что благоприятно сказывалось на сохранение беременности у женщин со спонтанными абортми [22]. Проведение курса терапии с применением ВВИГ практически всегда сопровождалось повышением содержания в периферической крови пациентов Т регуляторных клеток. При этом возрастает количество Foxp3+ Т регуляторных клеток и снижается соотношение Th17/Т регуляторных клеток, в том числе у пациентов с синдромом Guillain-Barre [23]. Это объясняется тем, что связывание ВВИГ с Т регуляторными клетками осуществляется посредством «Т регитопа» в СН1 - СН2 доменах тяжелых молекулярных цепей иммуноглобулина G. Последний отличается высоким сродством к молекулам МНС класса, стимулирует избирательно CD3+ CD4+CD25++Foxp3+ Т регуляторные клетки, осуществляющие супрессорную функцию [3].

Противовоспалительное действие ВВИГ, опосредованное Fc γ –рецепторами, в основном связывают с наличием молекул IgG с повышенным содержанием остатков сиаловой кислоты в области СН2 домена. Они обладают более высоким (в десятки раз) противовоспалительной активностью и в норме количество таких IgG составляет около 10% всех IgG. Противовоспалительное действие определяется распознаванием этих участков молекул IgG специальными SIGN-R1 рецепторами на поверхности макрофагов и ДК, которые выделяют ИЛ-33, стимулирующий продукцию базофилами ИЛ-4, вызывающим усиленную экспрессию на макрофагах ингибиторных Fc γ RIIB рецепторов [3, 12, 24]. Богатые остатками сиаловой кислоты молекулы IgG также подавляют формирование иммунных комплексов с участием белков системы комплемента и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность. Количество таких IgG снижается при ревматоидном артрите, васкулитах, воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта [24]. В тоже время при аутоиммунных заболеваниях действие ВВИГ может быть и не связано со степенью сialiлирования молекул IgG и активации SIGN-R1, ведущих к сверх-экспрессии ингибиторных Fc γ RIIB рецепторов. ВВИГ при этом может подавлять активацию ДК и макрофагов, секрецию хемокинов и Fc γ R – опосредованный фагоцитоз. Считается, что димеры и иммунные комплексы в составе препаратов за счет Fc-опосредованного взаимодей-

ствия с миелоидными клетками играют ведущую роль в противовоспалительном действии ВВИГ. Этим определяется его эффективность при артритах и идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП).

Препараты ВВИГ оказывают действие не только на лейкоциты и эндотелий кровеносных сосудов, но и на нервные и клетки кожи, предотвращая их апоптоз и повышая жизнеспособность, что оказывает дополнительный терапевтический эффект.

Препараты ВВИГ нейтрализуют (через F(ab')₂-опосредованное взаимодействие C3a и C5a компоненты комплемента, выступающие в качестве анафилатоксинов. Это приводит к ослаблению/блокированию анафилактической реакции пациентов [12].

Использование ВВИГ при многих аутоиммунных заболеваниях предполагает получение благоприятного клинического ответа за счет блокирования фагоцитарных клеток, нейтрализации агрессивных аутоантител антиидиотипическими антителами, ускоренный клиренс аутоантител за счет конкурентного насыщения неонатальных Fc рецепторов, подавление продукции провоспалительных цитокинов, нейтрализации активированных компонентов комплемента [25].

Среди пула антител в препарате ВВИГ наибольшим противовоспалительным потенциалом обладают катионные IgG, преимущественно взаимодействующие с отрицательно заряженными внешними мембранами клеток. Показана их взаимодействие с антиген-представляющими клетками (ДК и В клетками), где они конкурируют с антигенами за взаимодействие с молекулами МНС класса II для представления Т клеткам. В результате снижается активация Т клеток и Т-зависимая продукция аутоантител [26]. Поэтому применение ВВИГ с противовоспалительной целью требует более высоких доз препарата для введения пациентам. Следует отметить, что клиническое применение препаратов ВВИГ принципиально разделяют на заместительную

терапию или иммуномодулирующую терапию. Если в первой модальности препараты назначают в дозах 400 (200 – 600) мг/кг веса через 3-4 недели, то во второй – по 2-4 г/кг массы тела курсами 3-5 дней [1, 12, 19].

Заключение

Несмотря на длительную историю применения ВВИГ, показания к его применению постоянно расширяются вместе с увеличением объема знаний и новых механизмах лечебного действия препаратов. Являясь препаратом не адресной терапии, а препаратом системного действия, ВВИГ все шире применяется у пациентов при слабой эффективности классических фармакологических препаратов. Это сопровождается изменением его использования не как препарата заместительной терапии (при сниженном уровне IgG в периферической крови пациента), а как противовоспалительного препарата (особенно в практике неврологических заболеваний человека), в том числе препарата терапии аутоиммунных заболеваний. Обоснованием его эффективности по новым клиническим показаниям являются множественные описанные механизмы действия в отношении антител (аутоантител), цитокинов, компонентов комплемента, так и в отношении связанных с заболеваниями субпопуляций (иммунокомпетентных) клеток. Клинические эффекты зависят также от дозировки препарата, что предполагает разные механизмы действия, опосредованные эффекторными молекулами и клетками, низких и высоких доз ВВИГ. Знание патогенетических факторов, опосредующих действие ВВИГ у пациента, позволит использовать его в лечебных целях с большей эффективностью и безопасностью.

Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения Республики Беларусь (НИР госрегистрации 20170021).

Конфликт интересов, связанных с опубликованием статьи, у авторов отсутствует.

Литература

1. Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J. Allergy and Clin Immunology*. 2017; 139(3suppl.): S1-S46. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.023>
2. Кондратенко И.В., Заплатников А.Л., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? (лекция). *Детская больница* 2010; 4: 56 – 60.
3. Лазанович В.А., Просекова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы терапевтических эффектов. *Медицинская иммунология* 2014; 16 (4): 311 – 22.
4. Lazarus A.H. Mechanisms of action and immunomodulation by IVIg. *Antibody Therapy*, 2018: 73-83.
5. Супотницкий М.В., Еланов А.А., Борисевич И.В. и соавт. Иммуноглобулины для внутривенного введения в аспекте показателей качества, эффективности и безопасности. *Успехи современного естествознания*, 2015; № 5. 84 – 94.
6. Киргизов К.И. Терапия внутривенными иммуноглобулинами в детской гематологии-онкологии и при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Рос. журнал детской гематологии и онкологии*. 2018; 5.2: 32 – 9. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-2-32-39
7. Quinti I., Mitrevski M. Modulatory effects of antibody replacement therapy to innate and adaptive immune cells. *Frontiers in immunology*. 2017; 8: art 697. DOI:10.3389/fimmu.2017.00697

8. Румянцев А.Г. Основные свойства внутривенных иммуноглобулинов и показания к их применению. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2011. 10 (2): 39 – 50.
9. Антонов А.Г. Ашиткова Н.В., Бирюкова Т.В. и соавт. Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии. Вопросы практической педиатрии, 2007. 2 (2): 56 – 64.
10. Асеева Е.А., Соловьев С.К. Перспективы применения внутривенного иммуноглобулина при аутоиммунных ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2014;1: 45 – 52. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-45-52>
11. Seite J.F., Hillion S., Harbonnier Th., Pers J-O. Intravenous immunoglobulin and B cells. When the product regulates the producer. Arthritis c& Rheumatology. 2015; 67(3): 595 – 603. <https://doi.org/10.1002/art.38910>
12. Galeotti C., Kaveri S.V., Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. Intern Immunology. 2017; 29 (11): 491-8. <http://doi.org/10.1093/intimm/dxx039>
13. Han A.R., Lee S.K. Immune modulation of i.v. immunoglobulin in women with reproductive failure. Reproductive Medicine and Biology. 2018; 17 (1): 115 – 24. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12078>
14. Ahmed A.R., Kaveri S. Reversing autoimmunity combination of rituximab and intravenous immunoglobulin. Frontiers in immunology. 2018; 9: art 1189. doi: 10.3389/fimmu.2018.01189
15. Заплатников А.Л. Специфические иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике. Педиатрическая фармакология. 2007; 4 (1): 48 – 50.
16. Аверченков В.М., Палагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004; 6 (3): 273 – 81.
17. Сельсков С.А., Соколов Д.И., Чепанов С.В. Иммунорегуляторные эффекты иммуноглобулинов для внутривенного введения. Медицинская иммунология. 2013; 15 (1): 5-12.
18. Muyayalo K.P., Li Z-H., Mor G., Liao A-H. Modulatory effect of intravenous immunoglobulin on Th17/Treg cell balance in women with unexplained recurrent spontaneous abortion. Am. J.Reprod. Immunol. 2018;e13018. DOI: 10.1111/aji.13018
19. Jolles S., Sewell W.A.C, Misbah S.A. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. Clinical & Experimental Immunology. 2005; 142(1): 1-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02834.x>
20. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Donkova-Petrini V., et al. Natural antibodies sustain differentiation and maturation of human dendritic cells. Proc Natl. Acad. Sci. USA. 2004; 101(39): 14210- 5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402183101>
21. von Gunten S., Simon H. U. Cell death modulation by intravenous immunoglobulin. J. Clin. Immunol. 2010; 30 (Suppl.1): S24-S30. DOI: 10.1007/s10875-010-9411-8
22. Kim D.J., Lee S.K., Kim J.Y., et al. Intravenous immunoglobulin G modulates peripheral blood Th17 and Foxp3(+) regulatory T cells in pregnant women with recurrent pregnancy loss. Am. J. Reprod. Immunology. 2014;71(5): 441 – 50.
23. <https://doi.org/10.1111/aji.12208>
24. Maddur M.S., Rabin M., Hegde P. et al. Intravenous immunoglobulin exerts reciprocal regulation of Th1/Th17 and regulatory T cells in Guillain-Barre syndrome patients. Immunol. Res. 2014; 60 (2-3): 320- 9. DOI: 10.1007/s12026-014-8580-6.
25. Prabagar M.G., Choi H.J., Park J.Y., Kang Y.S. Intravenous immunoglobulin-mediated immunosuppression and the development of an IVIG substitute. Clin.Exp Medicine. 2014;14 (4):361–73. DOI: 10.1007/s10238-013-0255-4
26. Crow A.R., Brinc D., Lazarus A.H. New insight into the mechanism of action of IVIg: the role of dendritic cells. J Throm Haemost. 2009; 7 (Suppl.1):245- 8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03420.x
27. Trepanier P., Aubin E.A., Bazin R. IVIG-mediated inhibition of antigen presentation: predominant role of naturally occurring cationic IgG. Clin Immunol. 2012; 142 (3): 383- 9. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.12.014>

Сведения об авторах:

Потаннев Михаил Петрович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клеточных биотехнологий Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий.

Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, д.160. Телефон: 8 (017) 289-86-20. E-mail: mpotapnev@yandex.by

Карпенко Федор Николаевич - кандидат медицинских наук, директор Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, д.160. Телефон: 8 (017) 289-87-45. Email: fedor-doc@tut.by

Поступила 20.09.2018