

И.В. Кондратенко, А.А. Бологов

**ВНУТРИВЕННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ,  
ОТ СОЗДАНИЯ ДО НАШИХ ДНЕЙ**

ОСП РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ



В настоящее время одну из ведущих позиций среди всех иммунобиологических лекарственных средств, зарегистрированных и разрешенных к применению у детей, занимают иммуноглобулины для внутривенного введения (ВВИГ). История создания сывороток для лечения инфекционных заболеваний, а затем и ВВИГ имеет более чем 100-летнюю историю. В статье изложена история создания иммуноглобулинов, описаны особенности строения различных классов, механизм действия, а также кратко охарактеризованы применяющиеся в настоящее время препараты.

**Ключевые слова:** иммуноглобулины для внутривенного введения, история создания, особенности строения, механизм действия, современные препараты ВВИГ.

**Цит.:** И.В. Кондратенко, А.А. Бологов. Внутривенные иммуноглобулины, от создания до наших дней. Педиатрия. 2018; 97 (6): 124–132.

I.V. Kondratenko, A.A. Bologov

**INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS, FROM CREATION  
TO THE PRESENT DAY**

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Currently, one of the leading positions among all immunobiological drugs registered and approved for use in children belongs to immunoglobulins for intravenous administration (IVIG). Creation of sera for the treatment of infectious diseases, and then IVIG has more than 100 years of history. The article describes the history of creation of immunoglobulins, structural features of various classes, mechanism of action, and also describes the preparations currently used.

**Keywords:** intravenous immunoglobulins, history of creation, structural features, mechanism of action, modern IVIG drugs.

**Quote:** I.V. Kondratenko, A.A. Bologov. Intravenous immunoglobulins, from creation to the present day. *Pediatrics*. 2018; 97 (6): 124–132.

Опыт использования антител (АТ) в составе лечебных сывороток для профилактики и лечения инфекционных заболеваний насчитывает более чем 100-летнюю историю. Однако этот метод имел ряд недостатков, включая развитие побочных реакций.

Основной состав плазмы крови представлен факторами свертывания, альбумином, альфа-, бета- и гамма-глобулинами (см. таблицу, рис. 1). Способ разделения белков крови на составляющие разработан в 1940 г. Е.Ж. Сohn и соавт. Он

основан на фракционировании при разной концентрации этанола и рН (рис. 2) [1, 2].

Практическое применение непосредственно иммуноглобулинов стало возможным только в 50-е годы XX столетия, когда шире стал распространяться метод фракционирования белков плазмы по Сohn (Кону), усовершенствованный вариант которого используется до настоящего времени. С его помощью возможно не только выделять в чистом виде и в большом количестве гамма-глобулины из нормальной плазмы, но и

**Контактная информация:**

**Кондратенко Ирина Вадимовна** – д.м.н., проф., зав. отделением клинической иммунологии и ревматологии РДКБ ФГБОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
Адрес: Россия, 1195718, г. Москва, Ленинский пр-кт, 117  
Тел.: (495) 936-91-47,  
E-mail: ikondratenko@rambler.ru  
Статья поступила 8.11.18,  
принята к печати 26.11.18.

**Contact Information:**

**Kondratenko Irina Vadimovna** – MD., prof., head of Clinical Immunology and Rheumatology Department, Pirogov Russian National Research Medical University  
Address: Russia, 1195718, Moscow, Leninsky Prospect, 117  
Tel.: (495) 936-91-47,  
E-mail: ikondratenko@rambler.ru  
Received on Nov. 8, 2018,  
submitted for publication on Nov. 26, 2018.

Таблица

Состав фракций глобулинов сыворотки

Белковый компонент сыворотки	Состав
Альфа <sub>1</sub> -глобулины	α <sub>1</sub> -антитрипсин, α-кислый гликопротеин, протромбин, α <sub>1</sub> -липопротеины, тироксинсвязывающий белок, транскортин
Альфа <sub>2</sub> -глобулины	α <sub>2</sub> -макроглобулин, гаптоглобин, церулоплазмин, аполипопротеин
Бета-глобулины	трансферрин, гемопексин, компоненты комплемента, липопропейды, С-реактивный белок
Гамма-глобулины	IgA, IgG, IgM, IgE

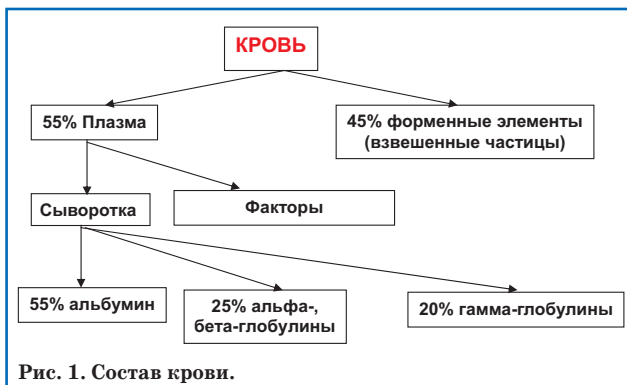


Рис. 1. Состав крови.



Рис. 2. Диаграмма фракционирования белков плазмы крови человека этанолом (по методу Копа).

готовить из них лечебные препараты, содержащие АТ в высокой концентрации [1, 2].

**Молекулярное строение иммуноглобулинов, аффинность и авидность**

Понятия АТ и иммуноглобулины не являются идентичными. Свойствами АТ обладают белковые молекулы, имеющие глобулярную структуру, называемые иммуноглобулинами. Термин «иммуноглобулин» отражает химическую структуру молекулы без учета ее специфичности к конкретному антигену (АГ). Термин «антитело» определяет функциональные свойства молекулы и учитывает специфичность конкретного иммуноглобулина в отношении АГ (например, АТ к столбнячному анатоксину). Иммуноглобулины/АТ существуют в двух формах: мембранной в

составе В-клеточного рецептора (BCR) и растворимой (собственно АТ) [3, 4].

Молекулы иммуноглобулинов состоят из двух видов парных полипептидных цепей: легкие (L, от англ. Light – легкий), с низкой молекулярной массой, и тяжелые (H, от англ. Heavy – тяжелый), с высокой молекулярной массой. Все 4 цепи соединены вместе дисульфидными связями. Мономерный иммуноглобулин содержит две легкие и две тяжелые цепи. Каждая из цепей содержит гомологичные сегменты – домены. Во всех цепях N-концевой домен участвует в распознавании АГ. Главную роль в этом играет пространственное соответствие (комплементарность) распознающей части молекулы иммуноглобулина с распознаваемым АГ. Специфичность иммуноглобулинов определяется первичной структурой антигенраспознающих доменов, называемых переменными (V – variable). Структура остальных доменов молекулы иммуноглобулина является постоянной. Эти домены называются константными (C – constant). C-домены осуществляют эффекторные функции иммуноглобулина, предназначенные для взаимодействия с рецепторами клеток, активации комплемента. Легкие цепи содержат один V- и один C-домен, а тяжелые – один V- и три-четыре C-домена. По осуществляемым функциям молекулы иммуноглобулина делят на два типа фрагментов – 2 Fab (Fragment antigen binding) и Fc (Fragment cristallizable) (свойство было изучено при помощи расщепления молекулы иммуноглобулина протеазами). Fab-фрагмент (связывающий АГ) содержит V-домены обеих цепей, CL- и CH1-домены. Fc-фрагменты содержат CH-домены (рис. 3) [3].

Выделяют два типа L-цепей – κ и λ, соотношение которых составляет 3:2. Строение CH-доменов обуславливает разделение молекул иммуноглобулинов на изоотипы или классы. В зависимости от их структуры выделяют 5 классов иммуноглобулинов – IgM, IgG, IgA, IgD и IgE (латинские буквы обозначения иммуноглобулинов соответствуют греческим в названии H-цепей). Иммуноглобулины класса G и A раз-

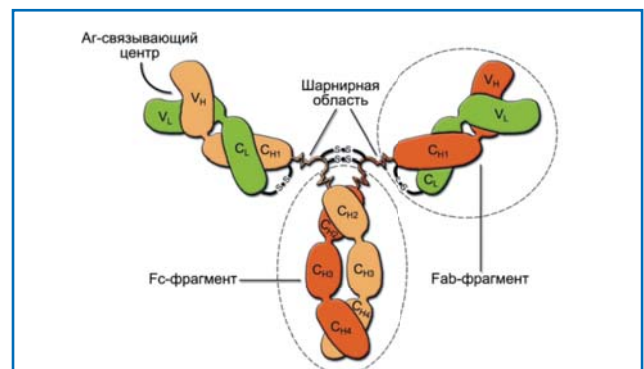


Рис. 3. Молекула иммуноглобулина.

L – легкие цепи; H – тяжелые цепи; V – переменная область; C – константная область; N-концевые области L- и H-цепей (V-область) образуют два антигенсвязывающих центра – (Fab)2-фрагмент. Fc-фрагмент молекулы взаимодействует со своим рецептором на мембране различных типов клеток (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки) [3].

деляют на подклассы (также в зависимости от особенностей H-цепей). У человека выделяют 4 подкласса IgG (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>) и два IgA (IgA<sub>1</sub> и IgA<sub>2</sub>). IgG, IgD и IgE представляют собой мономеры, IgM – пентамер, IgA может существовать в виде мономера или димера (секреторный IgA). На C-концах тяжелых цепей IgM и IgA J-цепь (Joining – связывающая) связывает остатки цистеина (рис. 4) [3].

Гипервариабельные участки V-области АТ непосредственно и комплементарно связывают АГ с помощью ионных, ван-дер-ваальсовых, водородных и гидрофобных взаимодействий (связей). Сродство между АГ и АТ количественно характеризуют понятиями «аффинность» и «авидность». Силу химической связи одного антигенного эпитопа (эпитоп – участок молекулы АГ, непосредственно участвующий в образовании ионных, водородных, ван-дер-ваальсовых и гидрофобных связей с активным центром Fab-фрагмента) с одним из активных центров молекулы иммуноглобулина называют аффинностью. Аффинность количественно принято оценивать по константе диссоциации (в моль<sup>-1</sup>) одного антигенного эпитопа с одним активным центром. Силу связи целой молекулы АТ со всеми антигенными эпитопами, которые ей удалось связать, называют авидностью [4, 5].

**Переключение изотипов иммуноглобулинов и соматический мутагенез V генов иммуноглобулинов**

Воздействие АГ на первичный репертуар BCR ведет к формированию высокоаффинных IgG, IgA и/или IgE-АТ через процессы рекомбинации (переключения) классов (class switch recombination – CSR) и соматических гипермутаций (somatic hypermutations – SHM) – двух уникальных действий, обеспечиваемых специализированным микроокружением зародышевого центра. Эти процессы служат молекулярной основой изотипического разнообразия иммуноглобулинов и последовательной смены их классов при активации и антигензависимой дифференцировке В-лимфоцитов. В зародышевом центре лимфоузла/селезенки/лимфоидной ткани кишечника происходят активация, интенсивная пролиферация, SHM и CSR и позитивная селекция В-клеток, экспрессирующих высокоаффинные BCR, и последующая дифференцировка их в плазматические клетки и В-клетки памяти. Во время CSR происходит замещение инициального C<sub>H</sub> тяжелой цепи, экспрессированного с VH DJH кластером, на нижележащие C<sub>γ</sub>, C<sub>α</sub> или C<sub>ε</sub>. Во время SHM происходят точечные мутации в V цепях ДНК Ig (приблизительно в миллион раз больше, чем при спонтанных соматических мутациях).

Принадлежность иммуноглобулина к определенному классу зависит от того, какой константный участок тяжелой цепи (CH) он несет. Переключение изотипов H-цепей иммуноглобулинов запускается в процессе иммунного ответа и происходит в результате внутриврохромосомных

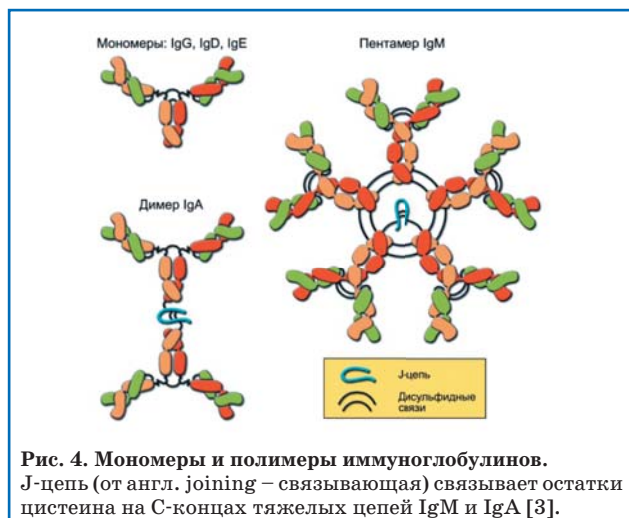


Рис. 4. Мономеры и полимеры иммуноглобулинов. J-цепь (от англ. joining – связывающая) связывает остатки цистеина на C-концах тяжелых цепей IgM и IgA [3].

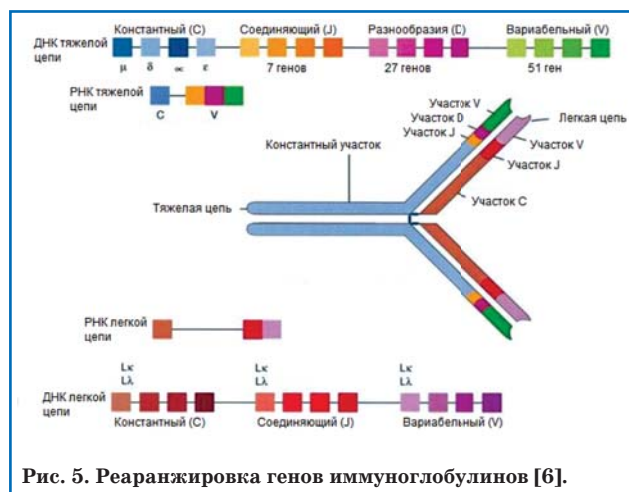


Рис. 5. Реаранжировка генов иммуноглобулинов [6].

делеционных рекомбинаций. Для этого необходимо взаимодействие с Т-клетками, реализуемое через молекулы CD40 и CD40L (CD154), а также при помощи цитокинов. Для переключения необходимо не только взаимодействие Т- и В-клеток, но и действие цитокинов, секретируемых Т-хелперами. Именно поэтому переключение изотипов происходит преимущественно при Т-зависимом иммунном ответе (рис. 5) [6].

**Механизм действия иммуноглобулинов**

Участие АТ в реализации иммунной защиты может осуществляться как путем прямого действия на молекулы или организмы (носители АГ), так и косвенно путем привлечения дополнительных эффекторных механизмов (комплемент, фагоциты) (рис. 6) [2].

Первый механизм защитного действия АТ заключается в нейтрализации токсинов и поверхностной блокаде патогенов. Экзотоксины – основные факторы патогенности ряда микроорганизмов (например, возбудителей дизентерии, столбняка, ботулизма, газовой гангрены). На нейтрализующей способности АТ основаны серотерапия и серопрфилактика дифтерии, бешенства, заболеваний, вызываемых анаэробными бактериями. Блокада нейтрализующими АТ поверхности вирусов препятствует инфицированию ими клеток. Нейтрализация АГ – основная функция АТ субклассов IgG<sub>2</sub> и IgG<sub>4</sub>, слабо



связывающих комплемент и не взаимодействующих с Fc-рецепторами фагоцитов. Блокирующая активность АТ связана с нарушением функций мембранных структур патогенов, с которыми взаимодействуют АТ. Взаимодействуя с АГ поверхности микроорганизмов, АТ нарушают их подвижность и препятствуют адгезии на поверхности эпителиальных клеток слизистых оболочек, тем самым предотвращая колонизацию эпителиального покрова и проникновение патогенов через эпителиальный барьер во внутреннюю среду организма.

Второй, значительно больше востребованный механизм действия АТ, – их защитная активность, опосредованная связыванием комплемента. Формируя иммунный комплекс (ИК) с АГ поверхности чужеродных клеток (прежде всего патогенов), АТ образуют ИК, с которым связывается сывороточная молекула C1q. Далее происходят каскадная активация комплемента по классическому пути и реализация двух эффекторных иммунных механизмов. Один из них связан с опсонизацией – отложением на поверхности клетки-мишени избыточного количества фрагментов C3b. При дальнейшем расщеплении эти фрагменты превращаются в iC3b и C3d, распознаваемые C3-рецепторами фагоцитирующих клеток, что обеспечивает поглощение и разрушение ими патогена. Второй механизм обусловлен литическим действием комплемента: последовательное вовлечение в реакцию «поздних» компонентов комплемента завершается формированием (с преимущественным участием фактора C9) в мембране клетки-мишени поры, нарушающей целостность клеточной стенки микроорганизма и приводящей к его гибели. Комплементсвязывающая способность в наибольшей степени свойственна АТ классов IgM, IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub> (в связи с высоким сродством их Fc-доменов к C1q). Вклад прямого литического действия комплемента в суммарный защитный эффект невелик и распространяется на ограниченный круг микроорганизмов, прежде всего нейссерий.

Третий механизм защитного действия АТ реализуется через привлечение эффекторных клеток. АТ в составе растворимых ИК распознаются Fc-рецепторами, что обеспечивает их поглощение (эндоцитоз) и последующее расщепление ИК внутри клеток. Элиминацию растворимых ИК осуществляют преимущественно макрофаги. АТ, связывающиеся с молекулами поверхности патогенов или иных чужеродных клеток, сами по себе, без комплемента, оказывают опсонизирующее действие, так как распознаются Fc-рецепторами фагоцитов и тем самым облегчают фагоцитоз. Опсонизирующей активностью в наибольшей степени обладают АТ изотипов IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub>. Fc-рецепторы широко представлены на всех фагоцитирующих клетках. Богаче всего ими макрофаги, которые экспрессируют все три основных типа рецепторов (в

т.ч. FcγRI, способный связывать свободные, не входящие в иммунный комплекс АТ). На этом основан особый механизм вовлечения АТ в реализацию эффекторных функций макрофагов. Свободные АТ фиксируются FcγRI на их поверхности. При накоплении в тканевой жидкости больших количеств АТ к определенным патогенам (при инфицировании) макрофаги могут удерживать на своей поверхности большое число молекул АТ одной специфичности. Это обеспечивает специфическое распознавание патогена макрофагами, которые сами по себе не способны осуществлять антигенспецифическое распознавание. Такие макрофаги называют армированными, они обладают очень высокой антимикробной активностью.

Четвертый механизм действия АТ – антителозависимый клеточно-опосредованный цитоллиз. АТ, прикрепленные к клеткам-мишеням (опухолевым, аллогенным), облегчают реализацию клеточного (контактного) цитолиза НК-клетками. В этом случае наибольшую активность проявляют АТ изотипов IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub> – в соответствии с их наибольшим сродством к рецептору FcγRIII, экспрессируемому естественными киллерами. Распознавание фиксированных АТ облегчает узнавание киллером клетки-мишени. Для реализации цитолиза требуется экспрессия на поверхности НК-клеток рецептора FcγRIII (молекулы CD16). Это характерно для субпопуляции естественных киллеров с фенотипом CD56loCD16+, преобладающей в циркуляции. Такой же механизм цитолиза используют другие клетки, не являющиеся «профессиональными» контактными киллерами, например, нейтрофилы и макрофаги.

Таким образом, как и клеточные факторы адаптивного иммунитета, АТ реализуют свое защитное действие, преимущественно привлекая факторы врожденного иммунитета – фагоциты, естественные киллеры, компоненты комплемента. При этом они существенно повышают их эффективность и придают их действию прицельность.

Кроме вышеописанных эффектов, иммуноглобулины уменьшают повреждение тканей при воспалительном ответе, повышают продукцию перекисных радикалов, обладают иммуномодулирующей активностью (рис. 6). Функции иммуноглобулинов разных классов несколько отличаются. В большинстве процессов участвует IgG (рис. 6) [7].

При первичном иммунном ответе вначале секретируются АТ класса М. Пик синтеза IgM-АТ выявляют на 5–6-е, а IgG-АТ – на 10–12-е сутки. Высокое содержание сывороточных IgG-АТ сохраняется до 20–25 суток, а затем оно медленно снижается в течение 2–3 мес. АТ класса IgG, точнее subclasses IgG<sub>1</sub>, доминируют среди сывороточных иммуноглобулинов, особенно при вторичном иммунном ответе. В слизистых оболочках преобладают синтез и секреция АТ клас-

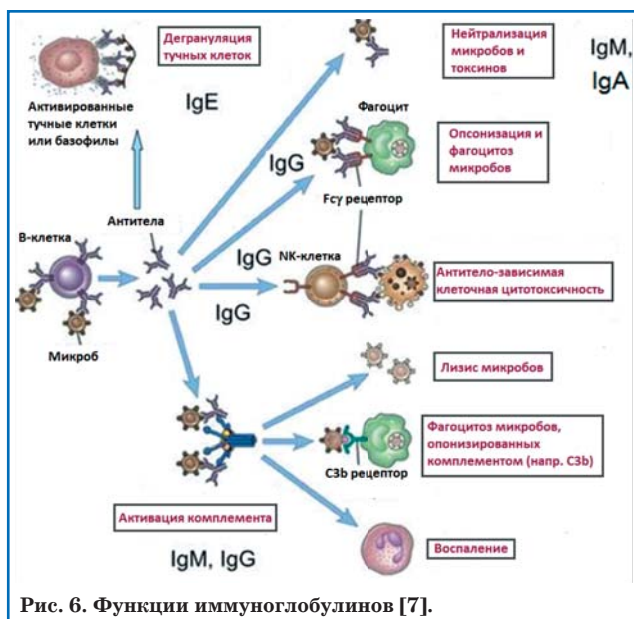


Рис. 6. Функции иммуноглобулинов [7].

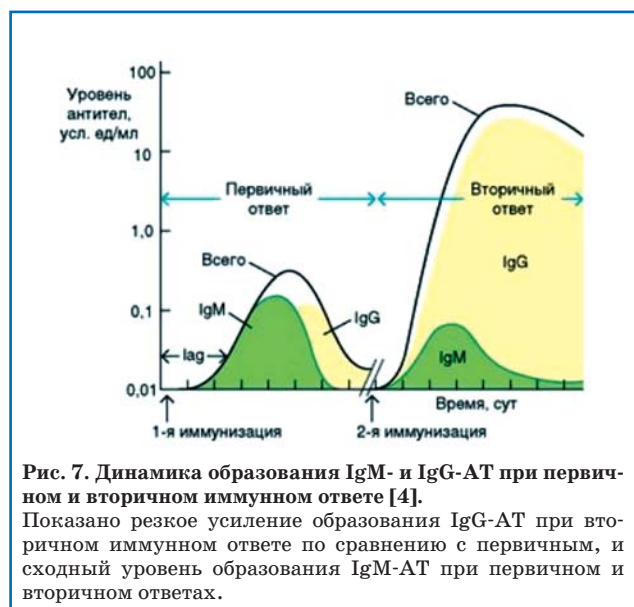


Рис. 7. Динамика образования IgM- и IgG-АТ при первичном и вторичном иммунном ответе [4]. Показано резкое усиление образования IgG-АТ при вторичном иммунном ответе по сравнению с первичным, и сходный уровень образования IgM-АТ при первичном и вторичном ответах.

са IgA (до 90% от всех секретируемых иммуноглобулинов) (рис. 7) [4].

**Типы и функции Fc-рецепторов**

Распознавание патогенов и других клеток, опсонизированных АТ класса G, осуществляется с помощью Fc-рецепторов. Рецепторы человека для IgG (FcγRs) различаются по функциям, аффинности к Fc-фрагменту АТ и экспрессии на разных клетках. Существует 5 активирующих FcγR: высокоаффинный FcγRI связывающийся с мономерными IgG и 4 низкоаффинных (FcγRIIA, FcγRIIC, FcγRIIA and FcγRIIB), которые связываются только с IgG иммунных комплексов. Активирующие FcγR содержат в цитоплазматических доменах иммунорецепторные тирозиновые активирующие структуры ((immunoreceptor tyrosine-based activating motifs (s)), представленные в FcγRIIA и FcγRIIC α-цепью. FcγRI и FcγRIIA представлены димерами из лиганд-связывающей α-цепи и сигнал-передающей γ-цепи. FcγRIIB является гликозил фосфоинозитол (glycosylphosphatidylinositol

– GPI) связанным рецептором, не имеющим цитоплазматического домена. FcγRIIB вызывает активацию клеток в ассоциации с интегринами. FcγRIIB является единственным ингибирующим рецептором. Это низкоаффинный рецептор, связывающий IgG иммунных комплексов. Он содержит иммунорецепторную тирозиновую ингибирующую структуру (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif – ITIM) в цитоплазматическом домене. Связывание FcγRIIBc иммунными комплексами приводит к фосфорилированию ITIM и ингибированию активационного сигнального каскада. FcRn – неонатальный Fc-рецептор. На ранних этапах жизни организма неонатальный Fc-рецептор обеспечивает усвоение АТ IgG из крови или молока матери, а у взрослых играет важную роль в поддержании гомеостаза АТ этого изотипа, защищая их от преждевременной деградации. У людей FcRn экспрессируется на эндотелиальных клетках, дендритных клетках, макрофагах, гранулоцитах (выявляется в сосудах, ЦНС, подоцитах почек, эпителии кишечника и легких) (рис. 8). FcR несколько различаются по экспрессии на клетках. FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIA экспрессируются на миелоидных клетках, FcγRI, FcγRIIA и FcγRIIB – на гранулоцитах, негативная регуляция на этих клетках осуществляется через FcγRIIB. На В-клетках экспрессируется только FcγRIIB, который оказывает негативное действие на активацию В-клеточных рецепторов ИК и АГ. FcγR связываются с разными субклассами IgG с разной аффинностью: FcγRIIB – высокоаффинное соединение с IgG<sub>1</sub>, далее по убыванию IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgG<sub>2</sub>. Уровень связывания субклассов IgG с активирующими FcγRs и ингибирующим FcγRIIB определяет активационный потенциал клеток (рис. 8) [8].

**Терапевтическое применение иммуноглобулинов**

Первое упоминание о применении «плазматического глобулина» у пациента с агаммаглобулинемией относится к 1952 г. Пациенту был введен подкожно человеческий плазматический глобулин (Squibb) 20 мл, содержащий 3,2 мг гамма-глобулина. Спустя 6 дней удивительно высокое количество гамма-глобулина было обнаружено в сыворотке его крови методом электрофореза [9].

Вначале иммунобиологической фарминдустрией был налажен выпуск иммуноглобулинов для внутримышечного введения (ИГВМ). ИГВМ характеризуется низкой скоростью поступления молекул иммуноглобулина в системный кровоток и существенным уровнем их разрушения в месте введения [10]. Предпринимавшиеся попытки внутривенного введения препаратов ИГВМ оказались крайне неудачными, так как сопровождались выраженными побочными эффектами. В дальнейшем было показано, что серьезные побочные эффекты при внутривенном введении ИГВМ обусловлены мощной стимуля-

Структура	Наименование	CD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	Основные функции
	FcγRI	CD64	FCGR1A 6x10 <sup>7</sup>	Не связывается	6x10 <sup>7</sup>	3x10 <sup>7</sup>	Активация
	FcγRIIA	CD32A	FCGR2A 5x10 <sup>6</sup> 3x10 <sup>6</sup>	4x10 <sup>6</sup> 1x10 <sup>6</sup>	9x10 <sup>6</sup> 9x10 <sup>6</sup>	2x10 <sup>5</sup> 2x10 <sup>5</sup>	Активация
	FcγRIIB	CD32B	FCGR2B 1x10 <sup>5</sup> 1x10 <sup>5</sup>	2x10 <sup>4</sup> 2x10 <sup>4</sup>	2x10 <sup>6</sup> 2x10 <sup>6</sup>	2x10 <sup>5</sup> 2x10 <sup>5</sup>	Активация
	FcγRIIC	CD32C	FCGR2C 1x10 <sup>5</sup>	2x10 <sup>4</sup>	2x10 <sup>6</sup>	2x10 <sup>5</sup>	Ингибция
	FcγRIIIA	CD16A	FCGR3A 2x10 <sup>5</sup> 1x10 <sup>5</sup>	7x10 <sup>4</sup> 3x10 <sup>4</sup>	10x10 <sup>6</sup> 8x10 <sup>6</sup>	2x10 <sup>5</sup> 2x10 <sup>5</sup>	Активация
	FcγRIIIB	CD16B	FCGR3B 2x10 <sup>5</sup>	Не связывается	1x10 <sup>6</sup>		Активация
	FcRn	Не определено	FCGR7 8x10 <sup>7</sup>	5x10 <sup>7</sup>	3x10 <sup>9</sup>	2x10 <sup>9</sup>	Транспорт и рециркуляция IgG
	TRIM21	Не определено	TRIM21 5x10 <sup>6</sup>	5x10 <sup>6</sup>	2x10 <sup>6</sup>	5x10 <sup>6</sup>	Активация, транспорт в протеосомы

Рис. 8. Структура и функции Fc-рецепторов к IgG.

Существует 5 активирующих FcγRs: высокоаффинный FcγRI, связывающийся с мономерными IgG, и 4 низкоаффинных (FcγRIIA, FcγRIIC, FcγRIIIA и FcγRIIIB). TRIM21 (tripartite motif-containing protein 21) – внутриклеточный рецептор, опосредует доставку опсонизированных частиц (включая вирусы) в протеосомы [8].

цией системы комплемента агрегатами, состоящими из молекул иммуноглобулина. Оказалось, что в процессе производства ИГВМ происходит активация Fc-фрагмента иммуноглобулина, что и приводит к образованию агрегатов. Только после разработки и внедрения в практику специальных методов обработки плазмы, препятствующих активации Fc-фрагмента молекулы АТ, появилась возможность производства безопасных препаратов ВВИГ [11, 12]. В 70–80-е годы внедрены технологии, позволившие создать ВВИГ, открывшие новую эру в лечении иммунной недостаточности и аутоиммунных заболеваний.

Первым показанием к использованию ВВИГ была заместительная терапия при недостаточности иммуноглобулинов и связанных с этим нарушениях противoinфекционной резистентности, возникающих при первичных (генетически детерминированных) и вторичных иммунодефицитах, возникающих при воздействии неблагоприятных факторов на организм. Такими неблагоприятными факторами могут быть химио- и радиотерапия злокачественных новообразований, иммуносупрессивная терапия в трансплантологии, потеря белков плазмы и иммунокомпетентных клеток при кровопотерях, операциях, ожоговой болезни; воздействие эндотоксинов при некоторых инфекционных и паразитарных заболеваниях [2, 13]. Механизмы действия молекул IgG, содержащихся в ВВИГ (так же, как и естественного сывороточного IgG), являются опосредуемые как Fc-, так и

Fab'2-фрагментами. Fc-зависимыми функциями ВВИГ являются опсонизация и фагоцитоз; активация системы комплемента с формированием мембрано-атакующего комплекса (МАК), который вызывает цитоллиз бактериальной стенки (комплемент-зависимая цитотоксичность); антитело-зависимая клеточная цитотоксичность (деструкция инфицированных вирусами и внутриклеточными паразитами клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами и НК). В естественных условиях эти функции практически не могут быть обеспечены из-за недостаточного для таких влияний количества иммуноглобулина. Fab'2-зависимыми функциями являются прямая антимикробная активность; нейтрализация (уменьшение репликации) вирусов с помощью нескольких механизмов (блокирование присоединения вируса к клетке организма, нарушение декапсидации вириона в клетке (нейтрализующие АТ обычно распознают протеины или гликопротеины на поверхности вириона)); нейтрализация токсинов и ферментов, продуцируемых бактериями (прямая конкуренция между АТ и молекулой-мишенью, субстратом токсина или индукция конформаций несовместимых с нормальными функциями токсинов и ферментов) (рис. 8) [14–16].

Иммуномодулирующая терапия высокодозовым ВВИГ является высокоэффективной и безопасной, так как не имеет таких осложнений, как выраженное иммуносупрессивное и токсическое действие химиотерапевтических препаратов. Эффект высокодозовой терапии (1–5 г/кг массы тела пациента в течение последовательных 2–3 дней) обеспечивается следующими механизмами: предоставлением нейтрализующих АТ к неизвестному до настоящего времени причинному инфекционному агенту, подавлением формирования аутоАТ по принципу антиидиотипического действия, блокированием Fc-рецепторов IgG на фагоцитирующих клетках, подавлением пролиферации Т-клеток и продукции иммуноглобулинов, взаимодействием с системой комплемента, угнетением активации и действия цитокинов, блокированием экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках. Высокие дозы ВВИГ оказывают влияние на клетки врожденного и адаптивного иммунитета (рис. 9 и 10) [14, 16, 17].

Механизм действия заместительной терапии заключается в связывании и нейтрализации микробного АГ, блокировании присоединения вирусов и бактерий к клетке-мишени, опсонизации и инициации поглощения и переваривания вирусов и бактерий фагоцитами, наличием нейтрализующих АТ против суперантигенов (рис. 9). Стандартными дозами ВВИГ для заместительной терапии являются 400–500 мг/кг массы тела пациента 1 раз в 3–4 недели (период полураспада IgG). Необходимо обратить внимание на то, чтобы претрансфузионный уровень сывороточного IgG (у пациентов с агаммаглобулине-



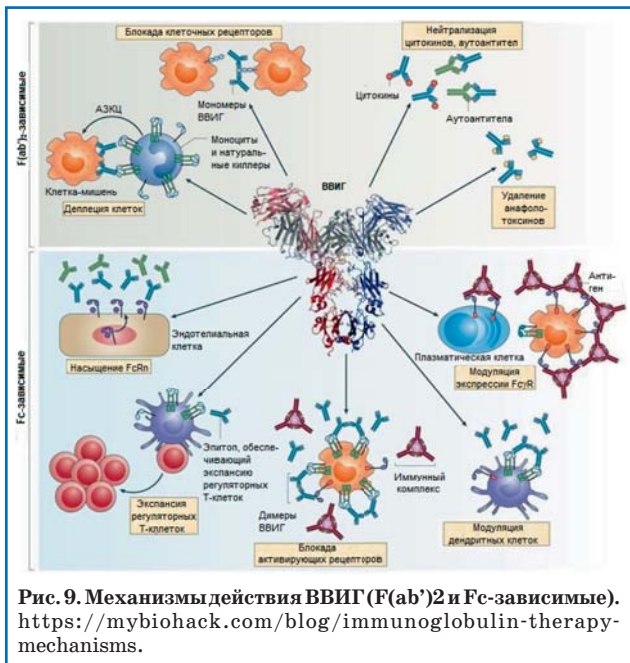


Рис. 9. Механизмы действия ВВИГ (F(ab')<sub>2</sub> и Fc-зависимые). <https://mybiohack.com/blog/immunoglobulin-therapy-mechanisms>.



Рис. 10. Влияние ВВИГ на клеточный иммунитет [17].

мией) был не менее 5–6 г/л. Хорошее состояние и нормальный претрансфузионный уровень IgG не являются показанием для уменьшения дозы вводимого ВВИГ и/или увеличения интервалов между трансфузиями [18–22]. Заместительная терапия ВВИГ проводится больным с первичными иммунодефицитами с нарушениями продукции АТ (со сниженным или нормальным содержанием общего IgG), при СПИДе у детей с повторающимися инфекциями, пациентам после аллогенной трансплантации костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток, при развитии гипогаммаглобулинемии на фоне медикаментозной иммуносупрессии, при хроническом лимфобластном лейкозе.

Первым заболеванием, при котором была использована высокодозовая терапия ВВИГ, была аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура [23]. В настоящее время ВВИГ используется при различных аутоиммунных заболеваниях, таких как хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия, синдром Гиена-Барре, болезнь Kawasaki. Все вышеуказанные состояния указаны как показания в инструкциях по применению различных препаратов ВВИГ.

Однако в клинической практике ВВИГ применяется с хорошим эффектом при значительно большем спектре заболеваний [20, 24, 25, 27–29, 31–43]. В 2008 г. было проведено исследование, выявившее, что ВВИГ применяется для лечения заболеваний, не указанных в показаниях («unlabeled»), более чем в 150 случаях [26].

Согласно типовому формуляру ВОЗ (основан на 16-й редакции перечня жизненно-важных лекарственных средств ВОЗ (март 2009 г.)) в статье «иммуноглобулин человека нормальный» указано: «Препараты различных производителей различаются и не могут рассматриваться как эквивалентные» («Formulations from different manufacturers vary and should not be regarded as equivalent»). Препараты иммуноглобулина человека нормального не являются эквивалентными, так как имеют разный способ производства, разный состав, разное содержание IgA, IgM и подклассов IgG, разные способы и количество стадий инактивации и элиминации вирусов. У иммунобиологических препаратов производственный процесс влияет на качество. Поэтому так важно определиться в выборе препарата при рассмотрении клинической ситуации и быть уверенным в его эффективности и безопасности.

Вирусная безопасность препарата ВВИГ обеспечивается вирусной безопасностью плазмы и совершенством технологии производства. Контроль плазмы осуществляется при обследовании доноров в донорских центрах, карантинизацией с обязательным контрольным обследованием доноров в этот период. В процессе производства обязательны вирусная очистка и вирусная инактивация. Вирусная очистка включает фракционирование этанолом по Кону (уменьшает концентрацию вирусного загрязнения, физически удаляя вирусные частицы); методы фильтрации и ультрафильтрации (удаляют оболочечные – гепатиты В, С, ВИЧ и безоболочечные – гепатит А, парвовирус В19 вирусы). Однако вышеперечисленных методов недостаточно для полного удаления вирусных частиц. Методы, используемые для вирусной инактивации, варьируют у разных производителей: сольвент/детергентный метод, инкубация с низким рН, обработка бета-пропиолактоном, обработка октановой (каприловой) кислотой. Должно быть использовано не менее двух методов вирусной инактивации. Особое внимание необходимо обращать на гарантии элиминации парвовируса В19.

В противоположность здоровым людям, у которых парвовирусная инфекция манифестирует в виде инфекционной эритемы или полиартропатии, у пациентов группы риска (первичные, вторичные иммунодефициты, аутоиммунные цитопении, состояние после трансплантации костного мозга и солидных органов) парвовирус В19 может вызвать серьезные нарушения кроветворения, в особенности эритропоэза. В связи с риском развития жизнеугрожающих инфекций, обусловленных парвовирусом В19,

необходимо выбирать препараты иммуноглобулина человека нормального, в инструкции по применению которых указаны этапы вирусэлиминации, включающие инактивацию парвовируса В19.

Эффективность и переносимость ВВИГ обеспечиваются следующими факторами: 100% сохранностью Fc-фрагмента, общим содержанием IgG > 95%, содержанием мономеров и димеров > 90%, отсутствием фрагментов. Распределение подклассов IgG должно быть известно, подтверждено инструкцией по медицинскому применению и максимально соответствовать распределению в нормальной плазме: IgG<sub>1</sub> ~66%, IgG<sub>2</sub> ~23%, IgG<sub>3</sub> ~7%, IgG<sub>4</sub> ~4%. АТ, относящиеся к различным подклассам IgG, имеют специфическую направленность действия в отношении определенных возбудителей. Подклассы IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub> преимущественно содержат АТ к белковым и вирусным антигенам, IgG<sub>2</sub> – к бактериальным полисахаридам (капсульные АГ пневмококка), IgG<sub>4</sub> играют определенную роль в иммунной реакции против паразитарных заболеваний и лишены способности связывать комплемент. Сохранение физиологического соотношения подклассов IgG является одним из условий обеспечения оптимального терапевтического эффекта препаратов ВВИГ [44].

В настоящее время в мире всего 5 производителей препаратов плазмы (Октафарма и др.) имеют сертификат QSEAL (Quality Standards of Excellence Assurance and Leadership), выданный РРТА – «За твердые гарантии стандартов качества и лидерство» (Международная Ассоциация терапии белками плазмы РРТА (Plasma Protein Therapeutics Association), www.pptaglobal.org).

При выборе препарата ВВИГ, кроме гарантий его безопасности и биохимических характеристик, учитываются и другие факторы: стабилизатор (растворитель), концентрация, осмоляльность, допустимая скорость введения, разрешенный возраст в инструкции по медицинскому применению. На сегодняшний день только 4 препарата ВВИГ имеют четкое указание в инструкции по медицинскому применению о возможности использования у новорожденных детей. Например, препарат Октагам разрешен с 0 лет – это дает возможность применять препарат без ограничений и отвечать тре-

бованиям Российского законодательства о целях качественного оказания медицинской помощи, обуславливаемого, в том числе, правильностью выбора методов лечения и степенью достижения запланированного результата лечения.

У детей и пациентов с наличием сопутствующей патологии предпочтительно использовать концентрированные (10%) препараты, которые позволяют уменьшить объем вводимой жидкости. Это особенно важно при проведении высокодозовой терапии. Стабилизаторами ВВИГ служат растворы мальтозы, сукрозы, глюкозы, глицина и L-пролина. Показано, что препараты ВВИГ, содержащие мальтозу, имеют значительно более низкий риск острого повреждения почек [45].

Наш опыт применения показал высокую эффективность и безопасность применения современных физиологичных 10% ВВИГ, в частности препарата Октагам® 10%, который доказал эффективность и безопасность как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике. В недавнем исследовании PISA эффективность терапии на фоне препарата Октагам® была оценена экспертами как «благоприятная»: в 80% снизилась частота инфекционных заболеваний, в 77% – их тяжесть, в 74% – продолжительность инфекции, в 72% – потребность в антибиотикотерапии [46].

### Заключение

ВВИГ являются препаратами, широко используемыми в современной клинической практике. Для достижения успеха в терапии и предотвращения развития нежелательных эффектов рекомендуется учитывать как особенности состояния пациентов, так и характеристики используемых препаратов ВВИГ. Наш опыт применения показал высокую эффективность и безопасность применения современных физиологичных 10% ВВИГ при проведении заместительной и иммуномодулирующей терапии у детей с первичными иммунодефицитами и аутоиммунными заболеваниями.

**Конфликт интересов:** авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов и дополнительном финансировании.

Kondratenko I.V.  0000-0003-4834-4075

Bologov A.A.  0000-0002-0265-5778

### Литература

1. Cohn EJ, Strong LE, Hughes WL, Mulford DJ, Ashworth JN, Melin M, Taylor HL. Preparation and properties of serum and plasma proteins; a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J. Am. Chem. Soc.* 1946; 68: 459–475.
2. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004; 2 (9): 695–703.
3. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы. М.: Геотар-Медиа, 2013.
4. Ярилин А.А. Иммунология. М.: Геотар-медиа, 2010.
5. Хаитов Р.М. Иммунология. М.: Геотар-Медиа, 2016.
6. Gennery AR, Cant A. Applied physiology: immune competence. *Current Pediatrics.* 2006; 6: 447–452.
7. Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 6<sup>th</sup> Ed. eBook ISBN: 9781437700787 Published Date: 1<sup>st</sup> June 2007.
8. Guilliams M, Bruhns P, Saeyns Y, Hammad H, Lambrecht BN. The function of Fcγ receptors in dendritic cells and macrophages. *Nature Reviews Immunology.* 2014; 14: 94–108.
9. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952; 9: 722–727.
10. Martin Du Pan R, Scheidegger JJ, Wenger P, Koechli B, Roux J. Behavior of intramuscular, intravenous and oral gamma globulin. *Blut.* 1959; 5 (2): 104–114.
11. Schultze HE, Schwick G, Birkhard J. On the antibody nature of properdin. *Z. Immun. Exp. ther.* 1962; 123: 307–325.



12. Barandum S, Kistler P, Jeunet F, Isliken H. Intravenous administration of human gamma-globulin. *Vox Sang.* 1962; 7: 157–174.
13. Intravenous immunoglobulin: prevention and treatment of disease. NIH Consensus Statement, National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. 1990; 8 (5): 1–23.
14. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (3): 176–189.
15. Patil V, Kaveri SV. The mechanisms of action of IVIG in autoimmune and inflammatory diseases. *ISBT Scient Series.* 2013; 3A: S17-02.
16. Hartung HP. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg. *J. Neurol.* 2008; 255 (Suppl. 3): 3–6.
17. Tha-In T, Bayry J, Metselaar HJ, Kaveri SV, Kwekkeboom J. Modulation of the cellular immune system by intravenous immunoglobulin. *Trends Immunol.* 2008; 29 (12): 608–615.
18. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Сидорова М.Ю. Патогенетическое обоснование рационального выбора иммуноглобулинов для внутривенного введения в педиатрической практике. Новое в трансфузиологии. 1999; 24: 76–82.
19. Favre O, Leimgruber A, Nicole A, Spertini F. Intravenous immunoglobulin replacement prevents severe and lower respiratory tract infections, but not upper respiratory tract and non-respiratory infections in common variable immune deficiency. *Allergy.* 2005; 60 (3): 385–390.
20. Kerr J, Quinti I, Eibl M, Chapel H, Späth PJ, Sewell WA, Salama A, van Schaik IN, Kuijpers TW, Peter HH. Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in Europe. *Front. Immunol.* 2014; 5: 629–648.
21. Schroeder HW Jr, Dougherty CJ. Review of intravenous immunoglobulin replacement therapy trials for primary humoral immunodeficiency patients. *Infection.* 2012; 40 (6): 601–611.
22. Eibl MM. History of immunoglobulin replacement. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2008; 4: 737–764.
23. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, Rossi E, Schöni M, Vest M, Wagner HP. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet.* 1981; 1 (8232): 1228–1231.
24. Kaveri SV, Maddur MS, Hegde P, Lacroix-Desmazes S, Bayry J. Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy. *Clin. Exp. Immunol.* 2011; 164 (Suppl. 2): 2–5.
25. Caccavelli L, Field AC, Betin V, Dreillard L, Belair MF, Bloch MF, Bruneval P, Kazatchkine M, Bellon B. Normal IgG protects against acute graft-versus-host disease by targeting CD4(+) CD134(+) donor alloreactive T cells. *Eur. J. Immunol.* 2001; 31 (9): 2781–2790.
26. Leong H, Stachnik J, Bonk ME, Matuszewski KA. Unlabeled uses of intravenous immune globulin. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2008; 65 (19): 1815–1824.
27. Barnett C, Wilson G, Barth D, Katzberg HD, Brill V. Changes in quality of life scores with intravenous immunoglobulin or plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013; 84 (1): 94–97.
28. Bujnowska A, Michon M, Konopelski P, Hryniewiecka E, Jalbrzykowska A, Perkowska-Ptasinska A, Cieciora T, Zagodzón R, Paczek L, Ciszek M. Outcomes of prolonged Treatment With Intravenous Immunoglobulin Infusions for Acute Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Transplant. Proc.* 2018; 50 (6): 1720–1725.
29. Danieli MG, Calcabrini L, Calabrese V, Marchetti A, Logullo F, Gabrielli A. Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. *Autoimmun. Rev.* 2009; 9 (2): 124–127.
30. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, Logullo F, Salvi A, Danieli G. Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63 (12): 1649–1654.
31. Dourmishev LA, Guleva DV, Miteva LG. Intravenous Immunoglobulins: Mode of Action and Indications in Autoimmune and Inflammatory Dermatoses. *Int. J. Inflamm.* 2016; 2016: 3523057.
32. Duarte AC, Sousa S, Nunes T, Cordeiro A, Gonçalves P. Intravenous human immunoglobulin for the treatment of severe longitudinal extensive transverse myelitis associated with systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol. Port.* 2018; 43 (2): 154–155.
33. Galimberti F, Kooistra L, Li Y, Chatterjee S, Fernandez AP. Intravenous immunoglobulin is an effective treatment for refractory cutaneous dermatomyositis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2018. doi.org/10.1111/ced.13607
34. Herzog-Tzarfati K, Shiloah E, Koren-Michowitz M, Minha S, Rapoport MJ. Successful treatment of prolonged agranulocytosis caused by acute parvovirus B19 infection with intravenous immunoglobulins. *Eur. J. Intern. Med.* 2006; 17 (6): 439–440.
35. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (10): 747–755.
36. Larsson L, Mobini R, Aukrust P, Gullestad L, Wallukat G, Waagstein F, Fu M. Beneficial effect on cardiac function by intravenous immunoglobulin treatment in patients with dilated cardiomyopathy is not due to neutralization of anti-receptor autoantibody. *Autoimmunity.* 2004; 37 (6–7): 489–493.
37. Nosadini M, Mohammad SS, Suppiej A, Sartori S, Dale RC; IVIG in Neurology Study Group. Intravenous immunoglobulin in paediatric neurology: safety, adherence to guidelines, and long-term outcome. *Dev. Med. Child Neurol.* 2016; 58 (11): 1180–1192.
38. Peterlana D, Puccetti A, Simeoni S, Tinazzi E, Corrocher R, Lunardi C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in chronic idiopathic pericarditis: report of four cases. *Clin. Rheumatol.* 2005; 24 (1): 18–21.
39. Rutter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44 (6): 1010–1024.
40. Suchak R, Macedo C, Glover M, Lawlor F. Intravenous immunoglobulin is effective as a sole immunomodulatory agent in pyoderma gangrenosum unresponsive to systemic corticosteroids. *Clin. Exp. Dermatol.* 2007; 32 (2): 205–207.
41. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, Ballow M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (3S): S1–S46.
42. Кургузов К.И., Скоробогатова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины: применение современных физиологических растворов способно улучшить результаты терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015; 2 (2): 77–83.
43. Dantal J. Intravenous immunoglobulins: in-depth review of excipients and acute kidney injury risk. *Am. J. Nephrol.* 2013; 38 (4): 275–284.
44. Frenzel W, Wietek S, Svae TE, Debes A, Svore D. Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-interventional phase IV trials. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2016; 54 (11): 847–855.