

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

Сельков С.А., Соколов Д.И., Чепанов С.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург

Резюме. В современной медицинской практике широкое распространение получило использование препаратов внутривенных иммуноглобулинов в терапии различных патологических состояний, в том числе в акушерской клинике. К настоящему времени они стали препаратами выбора при лечении антифосфолипидного синдрома у беременных женщин, а также внутриутробной цитомегаловирусной инфекции.

Ключевые слова: иммуноглобулины для внутривенного введения, антифосфолипидный синдром, беременность.

Sel'kov S.A., Sokolov D.I., Chepanov S.V.

IMMUNOREGULATORY EFFECTS OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS

Abstract. Treatment with intravenous immunoglobulins (IVIg) is widely used in modern clinical practice in order to cure different clinical disorders, including obstetric conditions. Currently, IVIGs have become drugs of choice for treatment of anti-phospholipid syndrome in pregnant women, like as in cases of intrauterine cytomegalovirus infection. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 1, pp 5-12)

Keywords: intravenous immunoglobulins, antiphospholipid syndrome, pregnancy.

В клинической практике внутривенные иммуноглобулины стали использовать с 40-х годов XX века, когда Кон с сотрудниками (Cohn E.J. et al., 1946) описал метод выделения иммуноглобулинов путем спиртового фракционирования человеческой плазмы. С этого времени начали появляться первые препараты иммуноглобулинов, сначала для внутримышечного введения, а затем, с 60-х годов XX века, и для внутривенного введения, применяемые при врожденных нарушениях гуморального звена иммунитета. С 80-х годов XX века их стали применять с иммуномодулирующей целью при некоторых аутоиммунных заболеваниях, в том числе и в акушерско-гинекологической практике, в частности в терапии антифосфолипидного синдрома, привычного невынашивания беременности, бесплодия [4].

Адрес для переписки:

Чепанов Сергей Владимирович, врач клинической лабораторной диагностики,
ФГБУ «НИИАГ им Д.О. Отта» СЗО РАМН,
лаборатория иммунологии
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
Тел.: (812) 328-98-50.
E-mail: chepanovsv@gmail.com

С тех пор проведено достаточно много клинических исследований, оценивающих эффект иммуноглобулинов как иммуномодуляторов, но получить однозначных данных о позитивном влиянии препаратов внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) так и не удалось [6, 44, 51].

Иммуноглобулиновые препараты, применяющиеся в терапевтических целях, представляют собой полиспецифические иммуноглобулины, изготовленные из плазмы здоровых доноров [31]. Их можно разделить на специфические и неспецифические [6]. Последние содержат преимущественно иммуноглобулины класса IgG, при этом классы иммуноглобулинов IgM и IgA должны отсутствовать или не превышать 2%. Представителями этого класса препаратов являются интраглобин, габриоглобин, интратек, октагам, иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения и другие. Специфические ВВИГ содержат повышенный титр антител против конкретного возбудителя. Представителями являются цитотект, неоцитотект, содержащие повышенный титр антител к цитомегаловирусу, неогепатект, содержащий повышенный титр антител к вирусу гепатита В и другие. Имеются также обогащенные ВВИГ,

содержащие антитела класса IgG и повышенный уровень антител классов IgM и IgA (пентаглобин) [4].

Всемирной организацией здравоохранения и Европейской фармакопеей определены единые требования к производству препаратов [31]. Так, с целью обеспечения безопасности передачи инфекционных заболеваний, метод производства должен содержать стадии удаления и инактивации всех известных возбудителей инфекций. Препарат должен изготавливаться из плазмы более 1000 доноров. Благодаря этому, имеется достаточно широкий спектр антител против чужеродных антигенов, синтезируемых плазматическими клетками в результате активации адаптивного иммунного ответа. Антитела, входящие в состав препарата, должны иметь функционально неповрежденный Fc-фрагмент, благодаря которому осуществляется реализация биологических свойств иммуноглобулинов за счет взаимодействия с Fc-рецепторами на клетках иммунной системы организма. Препарат должен обладать хорошей переносимостью, не содержать консервант.

Показания к применению иммуноглобулинов для внутривенного введения

Основным показанием для применения иммуноглобулина человека для внутривенного введения является заместительная терапия у больных с нарушением гуморального звена иммунитета как врожденного, так и приобретенного характера [20], профилактика и терапия инфекций, часто имеющих при этих заболеваниях, лечение сепсиса и септического шока, в частности, обогащенным препаратом пентаглобин [8]. Показанием к применению гипериммунных препаратов, содержащих высокие титры специфических антител, является цитомегаловирусная инфекция. По данным разных авторов, от 50 до 99% взрослого населения инфицированы цитомегаловирусом [2]. Риск клинически значимой манифестации цитомегаловирусной инфекции возрастает во время беременности, у новорожденных и при иммунодефицитных состояниях [3]. Применение препаратов, содержащих повышенный титр антител к цитомегаловирусу, позволяет у беременных женщин снизить риск антенатальной передачи вируса и поражения плода [39]. Неогепатект используется для профилактики гепатита В у новорожденных, родившихся от матерей-носительниц поверхностного антигена вируса гепатита В, у взрослых и детей старше двух лет, не вакцинированных против гепатита В и подвергшихся опасности заражения из-за контакта с материалом, в отношении которого имелись подозрения на его инфицирование (например, в случае нарушения целостности кожного по-

крова при уколе инъекционной иглой или непосредственного контакта со слизистой оболочкой) [3]. Иммуномодулирующая терапия внутривенными иммуноглобулинами с целью коррекции иммунного ответа у больных с системными и аутоиммунными заболеваниями относится к числу наименее изученных областей [11]. Убедительно доказана эффективность применения иммуноглобулинов при таких заболеваниях как идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура [16], болезнь Кавасаки [42], аутоиммунные полинейропатии и другие [8]. В акушерско-гинекологической практике аутоиммунные синдромы занимают важное место в развитии различных форм акушерской патологии. Общеизвестны проблемы невынашивания беременности у женщин с системной красной волчанкой [5]. К настоящему времени хорошо изучены проявления антифосфолипидного синдрома при беременности. Одним из подходов к терапии антифосфолипидного синдрома является использование иммуноглобулинов для внутривенного введения [4]. При этом у беременных он занимает особое место, поскольку использование других препаратов, в частности подавляющих синтез аутоиммунных антител, очень ограничено при беременности.

Антифосфолипидный синдром

Наиболее значимыми причинами репродуктивных потерь являются нарушения иммунных механизмов, обеспечивающих нормальное оплодотворение яйцеклетки, имплантацию, плацентацию, инвазию трофобласта и дальнейшее прогрессирование беременности. Примером аутоиммунных нарушений является антифосфолипидный синдром [54]. Во время беременности антифосфолипидные антитела выявляют у 2-4% женщин. Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности антифосфолипидный синдром диагностируют в 27-42% случаев [5]. Описанию антифосфолипидного синдрома способствовал разработанный Harris et al. в 1983 г. радиоиммунный метод выявления антикардиолипидных антител. Предложенные им единицы GPL (антикардиолипидные антитела класса IgG) и MPL (антикардиолипидные антитела класса IgM), названные стандартами Harris, используются и по настоящее время для стандартизации тест-систем [29]. В том же году Graham Hughes дал описание антифосфолипидного синдрома, сопоставив клинические проявления и лабораторные данные [30].

Установлено, что синтез антифосфолипидных антител ассоциирован с рядом патологических состояний при беременности: невынашиванием, антенатальной гибелью плода, венозными тромбозами, тромбоцитопениями, гестозами (в том числе тяжелыми и прогностически неблагоприятными).

ятными), развитием хронической плацентарной недостаточности [4, 5, 54, 58].

Антифосфолипидные антитела представляют собой гетерогенную популяцию иммуноглобулинов, взаимодействующих с отрицательно заряженными, реже с нейтральными фосфолипидами [55]. Они могут возникать под влиянием экзогенных и эндогенных стимулов. Экзогенные стимулы связаны в основном с инфекционными антигенами, они ведут к образованию транзиторных антител, которые не вызывают тромбоэмболических нарушений. Примером таких антифосфолипидных антител являются антитела, выявляемые при реакции Вассермана. Антитела, образующиеся под воздействием эндогенных стимулов, связаны с нарушением эндотелиального звена гемостаза. Эти антифосфолипидные антитела вызывают тромбоэмболические нарушения, нередко связанные с инсультами, инфарктами у молодых людей, с другими тромбозами и тромбоэмболиями [15]. Объяснение этому феномену было получено после установления того, что для связывания с фосфолипидами антител, присутствующих в сыворотках больных аутоиммунными, но не инфекционными заболеваниями, необходимо наличие плазменного компонента (кофактора), который был идентифицирован как β 2-гликопротеин-1 [26]. Было показано, что антитела, изолированные из сывороток больных аутоиммунными заболеваниями, реагировали с фосфолипидами только в присутствии β 2-гликопротеина-1, в то время как связывание антител с фосфолипидами, синтезирующимися у больных различными инфекционными заболеваниями (малярия, инфекционный мононуклеоз, туберкулез, гепатит А и сифилис), не требовало в системе кофактора [5].

При взаимодействии β 2-гликопротеин-зависимых антифосфолипидных антител с фосфолипидами мембраны эндотелиальных клеток происходит активация Toll-подобных рецепторов (TRL2/TRL4) [27] с индукцией сигнальных путей, приводящих к экспрессии транскрипционного фактора NF- κ B и активации генов провоспалительных цитокинов, результатом этого является индукция провоспалительной и прокоагулянтной активности эндотелиальных клеток [34]. Происходит гиперэкспрессия клеточных молекул адгезии, индуцируется апоптоз эндотелиальных клеток, нарушается образование протромботического комплекса, что ведет к развитию протромботического состояния с изменением сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и хроническим потреблением факторов коагуляции, напоминающего ДВС-синдром [2]. В дальнейшем развивается дисрегуляция в системе гемостаза и системная эндотелиальная дисфункция.

Проявлениями эндотелиальной дисфункции считается усиленная адгезия и агрегация тромбоцитов, нарушение баланса между синтезом простациклина и тромбоксана и внутрисосудистый тромбоз в фетоплацентарном комплексе, который является интегральным этиопатогенетическим фактором большинства акушерских патологий [7].

Антифосфолипидный синдром на сегодняшний день не включен в список показаний по применению препарата иммуноглобулинов для внутривенного введения, его использование при данной нозологии находится за пределами инструкций «off-label», так как проведенные исследования не дают однозначных клинических данных о позитивном влиянии препарата при данном виде патологии [6, 22, 44]. В связи с этим исследования иммунорегуляторных эффектов внутривенных иммуноглобулинов остаются актуальной задачей клинической фармакологии.

Механизмы иммунорегуляторного действия ВВИГ

Несмотря на широкое применение внутривенных иммуноглобулинов, исследователи так и не пришли к единому мнению о механизмах их действия [1, 18, 47]. Ниже приведена таблица, в которой отражаются различные механизмы влияния препарата на различные звенья иммунной системы, способность иммуноглобулинов поддерживать аутоотолерантность и снижать иммуноопосредованное воспаление (табл. 1).

Благодаря тому, что современные препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения изготавливают из пула плазмы более 1000 доноров [31], они имеют достаточно широкий спектр антител против наиболее часто встречающихся чужеродных антигенов. За счет наличия нейтрализующих и опсонизирующих антител увеличивается бактерицидная активность сыворотки, стимулируется фагоцитоз, нейтрализуются токсины, суперантигены [1, 40]. Присутствие антиидиотипических антител тормозит развитие аутоиммунных заболеваний, напрямую блокируя контакт антител с аутоантигенами или путем связывания и уничтожения клеток, экспрессирующих антитела [47].

Внутривенные иммуноглобулины предупреждают комплемент-зависимое повреждение эндотелия с помощью связывания C3- и C4-компонентов комплемента [35], обладают способностью воздействовать на продукцию и активность цитокинов TNF α , IFN γ , IL-2, IL-6, IL-8 и других [48], как напрямую, за счет наличия блокирующих антител, так и опосредованно, через дендритные клетки, макрофаги. Показано, что под влиянием внутривенных иммуноглобулинов происходит подавление созревания и диффе-

ТАБЛИЦА 1. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ НА РАЗЛИЧНЫЕ ЗВЕНЬЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (ПО BAURY J. NATURE CLINICAL PRACTICE RHEUMATOLOGY, 2007)

Клетки-мишени	Механизм влияния внутривенных иммуноглобулинов на клетки-мишени
НК-клетки	активация антителоопосредованной клеточной цитотоксичности
Т-регуляторные клетки	повышение супрессорной активности
Эндотелиальные клетки	ингибирование адгезионных молекул
	блокада рецепторов для адгезионных молекул и хемокинов
	ингибирование активации и пролиферации
	регуляция продукции хемокинов и цитокинов
Макрофаги	индукция FcR1B-рецепторов
	блокада других Fc-рецепторов
	ингибирование продукции провоспалительных цитокинов
	индукция продукции противовоспалительных цитокинов
В-клетки	ингибирование пролиферации
	регуляция продукции антител
	индукция апоптоза
Дендритные клетки	ингибирование продукции провоспалительных цитокинов
	индукция продукции противовоспалительных цитокинов
	ингибирование эндоцитоза
	ингибирование пролиферации и созревания

ренцировки дендритных клеток, ингибирование секреции интерлейкина 12 дендритными клетками и увеличение секреции интерлейкина 10, что приводит к подавлению активации и дифференцировки Т-лимфоцитов, снижает их цитотоксическую активность [28].

Под влиянием ВВИГ происходит увеличение экспрессии TGF- β , IL-10 и транскрипционного фактора FoxP3 в Т-регуляторных клетках, отмечается повышение их супрессорной активности [14], что является необходимым для поддержания аутоотолерантности, снижения иммуноопосредованного воспаления и способствует прогрессированию физиологической беременности.

В препаратах ВВИГ за счет идиотип-антиидиотипических взаимоотношений образуются димеры и мультимеры иммуноглобулинов, они связываются с поверхностью зрелых дендритных клеток и тем самым провоцируют антителоопосредованную клеточную цитотоксичность НК-клеток в отношении дендритных клеток, индуцируя их апоптоз [43]. Таким образом, происходит редуцирование пула иммуногенных антиген-презентирующих клеток, мигрирующих в ткани из лимфатических узлов или присутствующих в лимфоузлах. Тем самым снижается последующий Т-клеточный ответ на антиген – такой эффект назван эффектом охлаждения «cool down» иммунного ответа после длительной стимуляции [52].

В основе большинства биологических эффектов иммуноглобулинов лежит их взаимодействие с Fc-рецепторами, благодаря этому происходит активация либо угнетение функций клеток, таких как В-клетки, макрофаги, дендритные клетки, НК-клетки и другие экспрессирующие данный вид рецепторов [12]. Выделяют следующие виды Fc-рецепторов для иммуноглобулина класса G: Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIA (CD32a), Fc γ RIIB (CD32b), Fc γ RIIIA (CD16a), Fc γ RIIIB (CD16b) [23]. Рецепторы Fc γ RI обладают наибольшей аффинностью к иммуноглобулинам, их функциональная активность максимально выражена в раннем иммунном ответе, это единственный тип рецепторов, который способен связывать свободно циркулирующие иммуноглобулины. Fc γ RII и Fc γ RIII – рецепторы с низкой аффинностью, они способны связывать иммуноглобулины только в комплексе с антигеном, их активность проявляется в поздней стадии иммунного ответа. Активирующий компонент Fc-рецептора содержит в себе иммунорецепторный активирующий мотив на основе тирозина (ITAM) и содержится в рецепторах: Fc γ RI (CD64), Fc γ RIIA (CD32a), Fc γ RIIIA (CD16a), Fc γ RIIIB (CD16b) [43]. При индукции активационной сигнальной последовательности происходит активация сигнальных путей, что приводит к повышению внутриклеточного кальция и срабатыванию кальций-зависимых сигнальных путей, проявляющейся активацией клеток с повышением их фагоцитарной

активности, оксидативным выбросом, высвобождением цитокинов, активацией антитоо-посредованной клеточной цитотоксичности [23]. Подавляющий компонент Fc-рецептора содержит иммунорецепторный ингибирующий мотив на основе тирозина (ITIM) и содержится только в рецепторе FcγRIIB(CD32b). В результате его активации происходит рекрутирование тирозин-фосфатаз SHP1, SHP2, SHIP, которые удаляют фосфатную группу из тирозиновых остатков протеинкиназ, участвующих в передаче сигналов, происходит блокирование поступления кальция в клетку, что предотвращает процессы дегрануляции, фагоцитоза, выброса цитокинов эффекторными клетками [41].

Одним из важных свойств ВВИГ является защита эндотелия сосудов от повреждающего действия различных факторов, приводящих к развитию претромботического состояния [60]. На поверхности эндотелиальных клеток под воздействием медиаторов воспаления, циркулирующих иммунных комплексов, токсинов, гемодинамической перегрузки, происходит экспрессия Fc-рецепторов, которых в физиологических условиях на поверхности эндотелия нет [32, 44, 48, 50]. При терапии внутривенными иммуноглобулинами, за счет использования больших доз био-препарата [19], создается высокая концентрация иммуноглобулинов в кровотоке, благодаря чему происходит активация минорной популяции Fc-рецепторов, имеющих в цитоплазматической части последовательность ITIM [46]. В результате происходит подавление провоспалительной и прокоагулянтной активности эндотелиальных клеток, снижение экспрессии молекул адгезии P-selectin, ICAM-1 [53], обеспечивающих взаимодействие эндотелиоцитов с лейкоцитами периферической крови, экспрессирующими CD11a и CD11b молекулы, за счет которых обеспечивается их трансэндотелиальная миграция [56]. В результате происходит сдерживание лейкоцитарной инфильтрации тканей и предотвращение дальнейшего прогрессирования патологического процесса, приводящего к повышенной тромбогенности сосудистой стенки.

Регулирование плазматического уровня и трансмембранный перенос иммуноглобулинов осуществляется эндотелиальными клетками за счет экспрессии рецептора FcRn [36]. Иммуноглобулины путем пиноцитоза захватываются эндотелиальными клетками. Только в кислой среде, внутри эндосомы, связываются с FcRn-рецепторами, затем переносятся на поверхность клетки, где в нейтральной среде происходит диссоциация связи иммуноглобулинов с рецепторами и возвращение их в кровотоки [43]; не связавшиеся иммуноглобулины подвергаются

деградации в лизосомальных гранулах (рис. 1). Таким образом, при избытке иммуноглобулинов, что наблюдается при использовании препаратов ВВИГ в больших дозировках, происходит насыщение рецептора FcRn и, как следствие, увеличение катаболизма антител (в том числе и патологических аутоантител), что приводит к снижению их концентрации в кровотоке [45, 57].

Как возможный механизм протективного действия внутривенных иммуноглобулинов рассматривается их влияние на экспрессию молекулы CD200, также известной как OX-2 — трансмембранного иммунорегуляторного белка, принадлежащего к суперсемейству иммуноглобулинов, с молекулярной массой 45 кДа [17]. Она экспрессируется на эндотелиальных клетках, клетках трофобласта, децидуальной ткани, В-, Т-клетках и других [38]. При взаимодействии молекулы CD200 с рецептором CD200R [59], экспрессирующимся на дендритных клетках, макрофагах, происходит активация IDO (индолил 2,3-диоксигеназы), что приводит к увеличению катаболизма аминокислоты триптофана, лимитирующей в большей степени синтез белков, вследствие чего происходит блокирование клеточного цикла, результатом которого является снижение пролиферации Т-клеток, НК-клеток [21] и, как итог, обеспечение иммунологической толерантности, необходимой для сохранения беременности (рис. 2).

Представленный анализ описанных в литературе данных позволяет рассматривать ВВИГ не только как средство заместительной терапии различных иммунодефицитных состояний (первичных и вторичных, связанных с инфекционными процессами), но и как эффективные

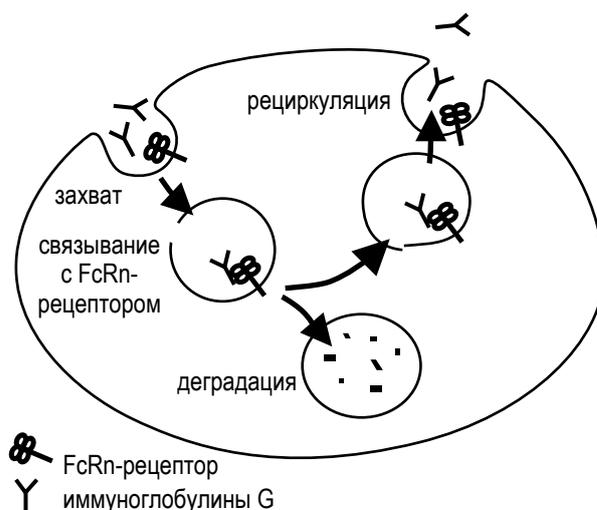


Рисунок 1. Регулирование плазматического уровня иммуноглобулинов с помощью FcRn-рецепторов, экспрессированных в эндосомах эндотелиальных клеток (по Bleeker W.K. Blood, 2001)

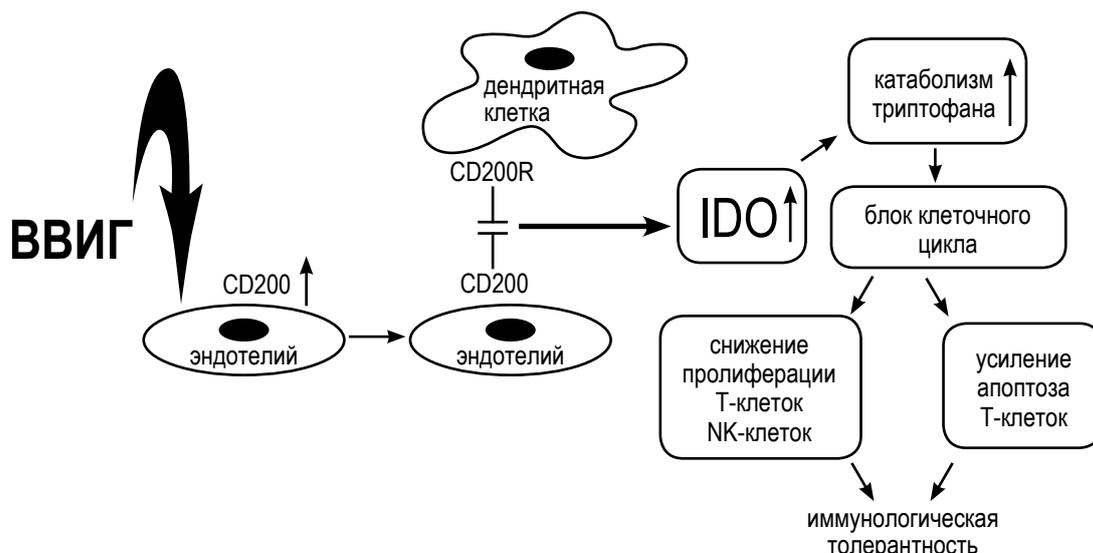


Рисунок 2. Механизм индукции иммунологической толерантности внутривенными иммуноглобулинами

Примечание. ВВИГ – иммуноглобулины для внутривенного введения; IDO – индолил 2,3-диоксигеназа.

иммуномодулирующие препараты, способные влиять на различные звенья иммунной системы, оказывать протективное действие, снижать иммуноопосредованное воспаление, поддерживать ауто толерантность. С достаточно широкой сферой применения. В том числе при аутоиммунной патологии. В этом плане антифосфолипидный синдром в акушерской клинике является одной из важнейших областей применения ВВИГ, использование которых позволяет предотвратить преждевременное прерывание беременности.

Список литературы

1. Аверченков В.М., Плагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. – 2004. – № 3.
2. Веденева Г.Н., Фоменко Б.А., Евсюкова И.И., Сельков С.А. Состояние и последующее развитие новорожденных детей от матерей с цитомегаловирусной инфекцией // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1997. – Т. 42, № 3. – С. 25-29.
3. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза: учебное пособие. – М., 2005. – 195с.
4. Кондратенко И.В., Заплатников А.Л., Боголов А.А. Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? // Детская больница. – 2010. – № 4.
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии // Русский медицинский журнал. – 2006. – Специальный выпуск. – С. 2-10.

6. Мигунов В.Н., Ковалева Л.Г. Иммуноглобулины и их применение в клинической практике. Общая характеристика // www.blood.ru 30.01.06 г.

7. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литтерра, 2004. – 440 с.

8. Румянцев А.Г. Основные свойства внутривенных иммуноглобулинов и показания к их применению // Вопросы онкологии, гематологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 39-50.

9. Сельков С.А., Селютин А.В., Зайнулина М.С. Влияние иммуномодулирующей терапии на клинико-лабораторные показатели беременных с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 3. – С. 152-160.

10. Сидельникова В.М. «Привычная потеря беременности»: руководство. – М.: Триада-Х, 2000. – 304 с.

11. Ушкалова Е.А., Шифман Е.М. Проблема нерегламентированного применения иммуноглобулина для внутривенного введения в акушерстве // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 74-80

12. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

13. Krupa A., Fudala R., Stankowska D. Anti-Chemokine Autoantibody: Chemokine Immune Complexes Activate Endothelial Cells via IgG Receptors // Am. J. Respir Cell Mol. Biol. – 2009. – Aug; 41 (2). – P. 155-169.

14. Kessel A., Ammuri H., Peri R. Intravenous Immunoglobulin Therapy Affects T Regulatory Cells by Increasing Their Suppressive Function // The J. of

Immunology. – 2007. – Oct. 15; 179 (8). – P. 5571-5575

15. Arnout J., Jankowski M. Antiphospholipid syndrome // *The Hematology J.* – 2004. – N 5. – P. 1-5.

16. Blanchette V.S., Luke B., Andrew M. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura // *J. Pediatr.* – 1993. – Dec; 123 (6). – P. 989-95.

17. Chen Zhiqi. Cloning and characterization of the human CD200 promoter region // A thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of Master of Science, Graduate Department of the Institute of Medical Science. – University of Toronto, 2001. – P. 85.

18. Chong B.H., Chong J.J. IVIg immune inhibitory activity: APC is key // *Blood.* – 2010. – Mar 4; 115 (9). – P. 1663-64.

19. Core SPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) // European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. London 2004. – July. – CPMP/BPWG/859/95 rev. 2.

20. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia // Second Edition 2012.

21. Clark D.A., Wong K., Banwatt D. CD200-dependent and nonCD200-dependant pathways of NK cell suppression by human IVIG // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2008. – March; 25(2-3). – P. 67-72.

22. Empson M.B, Lassere M. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant (Review) // *The Cochrane Library* 2011. – Issue 3.

23. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Fcγ receptors as regulators of immune responses // *Nature Reviews Immunology.* – 2007. – Vol. 8. – P. 34-47.

24. Fishman P., Bar-Yehuda S., Shoenfeld Y. IVIg to prevent tumor metastases // *Int. J. Oncol.* – 2002. – Oct; 21 (4). – P. 875-880.

25. Freiberger T., Grodeck L. Association of FcRn expression with lung abnormalities and IVIG catabolism in patients with common variable immunodeficiency // *Clin Immunol.* – 2010. – Sep; 136 (3). – P. 419-425.

26. Jacob H. Rand. Molecular Pathogenesis of the Antiphospholipid Syndrome // *Circulation Research.* – 2002. – January. – P. 29-37.

27. Jean-Eric Alard, Fanny Gaillard, Capucine Daridon. TLR2 Is One of the Endothelial Receptors for β2-Glycoprotein I // *J. Immunol.* – 2010. – Aug 1; 185 (3). – P. 1550-1557

28. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Carbonneil C. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin // *Blood.* – 2003. – Jan 15; 101 (2). – P. 758-765.

29. Harris E.N., Charavi A.E. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus // *Ibid.* – 1983. – Vol. 2. – P. 1211-1214.

30. Hughes G.R.V. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant // *Brit. Med. J.* – 1983. – Vol. 187. – P. 1088-1089.

31. Human normal immunoglobulin for intravenous administration // *European Pharmacopoeia PA/PH/Exp. 6B/T (11) 14 PUB.*

32. Tanigaki K., Mineo Ch., Ivan S. C-Reactive Protein Inhibits Insulin Activation of Endothelial Nitric Oxide Synthase via the Immunoreceptor Tyrosine-Based Inhibition Motif of FcγRIIB and SHIP-1 // *Circ. Res.* – 2009. – June 5; 104 (11). – P. 1275-1282.

33. Damianovich M., Blank M., Raiter A. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) specific activity of intravenous immunoglobulin (IVIg) // *International Immunology.* – 2009. – Vol. 21, N 9. – P. 1057-1063.

34. Meroni P.L., Borghi M.O. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Jun; 7 (6). – P. 330-39.

35. Miletic VD, Hester CG and Frank MM. Regulation of complement activity by immunoglobulin. I. Effect of immunoglobulin isotype on C4 uptake on antibody-sensitized sheep erythrocytes and solid phase immune complexes // *The J. of Immunology.* – 1996. – Vol. 156, Issue 2. – P. 749-757.

36. Goebel N.A., Babbey C.M. Neonatal Fc Receptor Mediates Internalization of Fc in Transfected Human Endothelial Cells // *Mol. Biol. Cell.* – 2008. – December; 19 (12). – P. 5490-5505.

37. Dussault N., Ducas E., Racine C. Immunomodulation of human B cells following treatment with intravenous immunoglobulins involves increased phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 // *International Immunology.* – 2008. – Vol. 20, N 11. – P. 1369-1379.

38. Barclay N., Gavin J. CD200 and membrane protein interactions in the control of myeloid cells // *Trends in Immunology.* – 2002. – Vol. 23, Issue 6, 1 June. – P. 285-290.

39. Nigro G., Adler S.P., La Torre R., Best A.M. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – N 353. – P. 1350-62.

40. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. The antiinflammatory activity of IgG: the intravenous IgG paradox // *J. Exp Med.* – 2007. – Jan 22; 204 (1). – P. 11-15.

41. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Fcγ Receptors: Old Friends Review and New Family Members // *Immunity*. – 2006. – Jan 24. – P. 19-28.
42. Oates-Whitehead R.M., Baumer J.H., Haines L., Love S. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2003; (4): CD004000.
43. Travers P., Walport M., Shlomchik M. *Immunobiology: By Charles Janeway*. – 2004. – 6th Edition
44. Porter T.F., La Coursiere Y., Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage: review The Cochrane Collaboration. – 2010.
45. Radulescu L., Antohe F. Neonatal Fc receptors discriminates and monitors the pathway of native and modified immunoglobulin G in placental endothelial cells // *Hum. Immunol.* – 2004. – June; 65 (6). – P. 578-585.
46. Samuelsson A., Towers T.L., Ravetch J.V. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fcγ receptor // *Science*. – 2001. – Jan 19; 291 (5503). – P. 484-486.
47. Sewell W.A.C., Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin // *Immunology*. – 2002. – December; 107 (4). – P. 387-393.
48. Sewell W.A.C., North M.E., Cambroner R. In vivo modulation of cytokine synthesis by intravenous immunoglobulin // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – June; 116 (3). – P. 509-515.
49. Vielma S., Virella G., Gorod A.J. Chlamydia pneumoniae Infection of Human Aortic Endothelial Cells Induces the Expression of FC- Receptor II (Fc_γRII) // *Clinical Immunology*. – 2002. – Vol. 104, N 3, September. – P. 265-273.
50. Devaraj S., Davis B., Simon S.I. CRP promotes monocyte-endothelial cell adhesion via Fc_γ receptors in human aortic endothelial cells under static and shear flow conditions // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2006. – Sep; 291 (3). – P. 1170-1176.
51. Stephenson M.D., Kutteh W.H. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial // *Human Reproduction*. – 2010. – Vol. 25, N 9. – P. 2203-2209
52. Tha-In T., Metselaar H.J. Intravenous immunoglobulins suppress T-cell priming by modulating the bidirectional interaction between dendritic cells and natural killer cells // *Blood*. – 2007. – Vol. 110, N 9. – P. 3253-62.
53. Arumugam T.V., Tang S.-C. Intravenous immunoglobulin (IVIG) protects the brain against experimental stroke by preventing complement-mediated neuronal cell death // *PNAS*. – 2007. – Vol. 104, N 35. – P. 14104-14109.
54. Tripodi A., de Groot P.G., Pengo V. Antiphospholipid syndrome: laboratory detection, mechanisms of action and treatment // *J. of Internal Medicine*. – 2011. – Aug 270 (2). – P. 110-22.
55. Urbanus R.T., de Groot P.G. Antiphospholipid antibodies--we are not quite there yet // *Blood Rev.* – 2011. – Mar; 25 (2). – P. 97-106.
56. Gill V., Doig Ch., Knight D. Targeting Adhesion Molecules as a Potential Mechanism of Action for Intravenous Immunoglobulin // *Vascular Medicine*. – 2005. – 112 (13). – P. 2031-2039.
57. Wim K., Jessica L., Teeling C. Accelerated autoantibody clearance by intravenous immunoglobulin therapy: studies in experimental models to determine the magnitude and time course of the effect // *Blood*. – 2001. – Vol. 98, N 10. – P. 3136-3142.
58. Wong R.C., Favaloro E.J. Clinical features, diagnosis, and management of the antiphospholipid syndrome // *Thromb Hemost.* – 2008. – Apr; 34 (3). – P. 295-304.
59. Wright G.J., Cherwinski H., Foster-Cuevas M. Characterization of the CD200 receptor family in mice and humans and their interactions with CD200 // *J. Immunol.* – 2003. – Sep 15; 171 (6) – P. 3034-46.
60. Xu C, Poirier B. Modulation of endothelial cell function by normal polyspecific human intravenous immunoglobulins: a possible mechanism of action in vascular diseases // *Am. J. Pathol.* – 1998. – Oct; 153 (4). – P. 1257-66.
61. Shoenfeld Y., Levy Y., Fishman P. Shrinkage of Melanoma Metastases Following High Dose Intravenous Immunoglobulin Treatment // *IMAJ*. – 2001. – Vol. 3. – P. 698-699.

поступила в редакцию 19.06.2012

отправлена на доработку 15.08.2012

принята к печати 09.10.2012