

КОНЦЕНТРАЦИИ ПОДКЛАССОВ IgG У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА

Климович А.В.¹, Ван Линт М.Т.², Самойлович М.П.³,
Афанасьев Б.В.¹, Климович В.Б.³

¹ ГУЗ «Городская Клиническая больница № 31», Санкт-Петербург

² Центр трансплантации костного мозга Ospedale San-Martino, г. Генуя, Италия

³ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург

Резюме. Существенное повышение частоты инфекционных осложнений у реципиентов аллогенного костного мозга в раннем посттрансплантационном периоде традиционно связывали со значимым снижением содержания сывороточных IgG, что послужило обоснованием применения препаратов иммуноглобулинов в лечении этих пациентов. В настоящей работе на основании многократного повторного измерения концентраций подклассов IgG в течение первых 100 дней после трансплантации и анализа клинической картины у 36 пациентов выявлен ряд факторов, достоверно влиявших на содержание IgG. Обнаружено умеренное снижение уровней IgG после проведения режима кондиционирования, а также значительное снижение концентраций всех подклассов IgG при кровотечениях, диарее и терапии глюкокортикостероидами. В целом в течение раннего посттрансплантационного периода не выявлено периода длительного тотального дефицита подклассов IgG.

Ключевые слова: подклассы IgG, аллогенный КМ, ранний посттрансплантационный период, катаболизм иммуноглобулинов.

Klimovich A.V., Van Lint M.T., Samoilovich M.P., Afanasiev B.V., Klimovich V.B.

CONCENTRATIONS OF IgG SUBCLASSES IN ALLOGENEIC BONE MARROW RECIPIENTS

Abstract. A sufficient increase of infectious complications rate during early posttransplant period in allogeneic bone marrow (allo-BM) recipients has been traditionally explained by the prominent drop of serum IgG levels in the patients. That was the main reason for therapeutic application of intravenous human immunoglobulins in allo-BM-recipients. In present study, multiple repeated measurements of different IgG subclasses were performed in blood serum of thirty-six patients at early terms after allogeneic bone marrow transplantation period, along with analysis of individual clinical data. The study revealed several factors that show significant associations with IgG levels posttransplant. Moderate decrease in concentrations of IgG subclasses was registered after conditioning treatment carried out before the transplantation. Significantly decreased concentrations of IgG subclasses have been revealed during bleedings, diarrhea and glucocorticosteroid therapy. In general, however, no regular prolonged deficiency for total IgG subclasses was found in allogeneic bone marrow recipients during early posttransplant period. (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 1, pp 41-48)

Введение

Высокая частота вторичных инфекций и летальность от них у реципиентов аллогенного костного мозга (алло-КМ) стали поводом для многочисленных исследований состояния иммунной системы у указанной группы больных.

Адрес для переписки:

Климович Анна Владимировна
191123, Санкт-Петербург,
ул. Чайковского, 42, кв. 42.
E-mail: aklimovit@gmail.com

Нормализацию количества В-лимфоцитов у реципиентов наблюдают, как правило, уже через 1 месяц после трансплантации [6]. Несмотря на это, большинство исследователей отмечают значимое и длительное снижение содержания иммуноглобулинов (Ig) классов G и M в сыворотке крови в течение первых 9-25 месяцев [7, 15]. Эти наблюдения послужили обоснованием широкого применения препаратов Ig при лечении реципиентов алло-КМ [18, 21]. Позднее были описаны транзиторные повышения уровней Ig в первые месяцы после пересадки алло-КМ

с появлением гомогенных фракций, напоминавших таковые при моноклональных гаммапатиях [12]. Исследования не дали однозначного ответа на вопрос о принадлежности синтезируемых Ig, так как в период от 3 до 60 мес. после трансплантации в сыворотке обнаруживали IgG аллотипов как донора, так и реципиента [5, 23].

Логически снижение содержания Ig в сыворотке может определяться недостаточностью их продукции, усилением катаболизма или сочетанием этих двух факторов. Снижение продукции Ig может быть следствием торможения пролиферации, дифференцировки и функции В-лимфоцитов или нарушения механизмов регуляции [4].

С другой стороны, на уровень Ig в крови влияют и процессы выведения их из кровяного русла: катаболизм в печени и почках [20, 25], разрушение тканевыми протеолитическими ферментами [9], выход в межклеточные пространства и на поверхности слизистых оболочек вследствие повышенной проницаемости сосудов или эпителиальных покровов (при геморрагическом синдроме, диарее), утилизация антител в иммунных реакциях [2].

Целью настоящего исследования было выявление факторов, которые могут влиять на содержание подклассов IgG в сыворотках реципиентов алло-КМ. Задачи исследования состояли в том, чтобы оценить содержание IgG у реципиентов алло-КМ в целом и, проследив индивидуальные колебания уровней Ig, выяснить, каким образом химио- и иммуносупрессивная терапия, а также осложнения, возникающие в первые 100 дней после пересадки алло-КМ, влияют на концентрации подклассов IgG.

Материалы и методы

Пациенты. Обследовано 36 больных (22 мужчины, 14 женщин), которым в период с 1993 по 1997 гг. проведена пересадка алло-КМ в связи с онкогематологическими заболеваниями (острый нелимфобластный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз, неходжкинская лимфома) и апластической анемией тяжелой степени. Из 36 реципиентов алло-КМ пациентов 10 являлись пациентами Санкт-Петербургского центра трансплантации костного мозга (ЦТКМ) на базе СПб ГУЗ «Городская больница № 31» (далее — российская группа) и 26 — из отделения аллогенной ТКМ Центра трансплантации костного мозга Ospedale San-Martino г. Генуя, Италия (далее — итальянская группа). Все больные до проведения ТКМ получали специфическую терапию цитостатическими препаратами, больные с лимфопролиферативными

заболеваниями получали также терапию препаратами глюкокортикоидных гормонов. Больные апластической анемией до начала трансплантации алло-КМ иммуносупрессивной терапии не подвергались.

Средний возраст всей обследованной группы составил $31,8 \pm 12,82$ года. Индекс Карновского [19], характеризующий соматический статус больных перед началом ТКМ, составлял не менее 70.

Всем пациентам трансплантация алло-КМ произведена от совместимых по антигенам HLA I и II классов доноров. Для 29 пациентов донорами стали сиблинги, для 1 пациента — отец, 6 реципиентам итальянской группы пересажен костный мозг от неродственного донора, фенотипически по антигенам HLA. Несовместимость донора и реципиента по системе ABO отмечена в 9 случаях; так называемая «малая» — у 1 пациента, «большая» — у 5.

Пересадка алло-КМ. Кондиционирование (то есть режим иммуно- и миелоаблативной терапии, предшествующий ТКМ) проводили с использованием цитостатических химиопрепаратов (циклофосфамид, тиофосфамид, миелосан, этопозид), иммуносупрессорных препаратов: антилимфоцитарного иммуноглобулина (АЛГ) и тотального облучения тела (ТОТ) в дозе 750, 800, 990 или 1200 рад. Получение костного мозга от донора, его фракционирование и трансфузию проводили по стандартным международным протоколам, аналогичным для российской и итальянской групп [14]. Согласно общепринятой традиции день трансфузии алло-КМ (собственно, день ТКМ) условно обозначался как D0, дни, предшествовавшие трансфузии, — D-1 и далее, а дни, следующие за ТКМ, — D+1 и далее соответственно.

Оценку тяжести острой РТПХ производили по международной системе [13], основанной на суммарной оценке степени поражения основных органов-мишеней острой РТПХ (кожи, печени и желудочно-кишечного тракта). При возможности проводилась гистологическая верификация кожных проявлений РТПХ.

Анализируемые сыворотки. Всего от 36 пациентов получено 288 образцов сывороток.

Первые образцы сывороток получали от пациентов перед началом режима кондиционирования, во время или сразу после его завершения. В дальнейшем взятие сывороток производили либо систематически (14-й, 21-й, 60-й, 100-й дни после ТКМ), либо начиная с 7-го дня еженедельно и чаще, вплоть до ежедневного. День трансплантации КМ обозначен как D0, предшествовавшие

трансплантации дни — D-1 и далее соответственно, дни после трансплантации КМ обозначены как D+1 и т.д.

Концентрации подклассов IgG. Концентрации IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 определяли в граммах на литр (г/л) методом двухцентрового твердофазового иммуноферментного анализа с помощью лабораторных вариантов тест-систем, разработанных в лаборатории гибридной технологии РНЦ РХТ (ранее ЦНИРРИ МЗ РФ), Санкт-Петербург на основе моноклональных антител против подклассов IgG человека [1, 3]. За исходный уровень у каждого пациента были приняты концентрации иммуноглобулинов в сыворотке, взятой у больного в период перед началом режима кондиционирования, во время или сразу после его завершения.

Статистический анализ данных. Первичный статистический анализ полученных данных состоял в прямой оценке концентраций иммуноглобулинов в сыворотках больных. Дальнейшая статистическая обработка состояла в оценке колебаний всех исследуемых показателей в динамике у каждого пациента. Использовались методы описательной статистики (в том числе метод сравнения средних величин), непараметрические статистические методы (оценка т.н. четырехпольных таблиц по методу Фишера).

Результаты

В большинстве проб, взятых у реципиентов алло-КМ, на протяжении всего периода наблюдения концентрации подклассов IgG находились в пределах нормальных значений (табл. 1). Корреляций между уровнями IgG и основным диагнозом пациента не прослеживалось.

Вариации исходных уровней IgG1 составили от 65,6% до 196% нормальных значений, IgG2 — от находившихся ниже порога чувствительности метода до 181,8% нормальных значений; минимальный уровень IgG3 и IgG4 находился в нормальном диапазоне, максимальный составил 173,7% нормальных значений IgG3 и 130,7% нормальных значений IgG4. В целом исходные концентрации отдельных подклассов IgG не достигали нижней границы нормы у 0-2 (0-5,6%) пациентов, превышение нормальных значений по отдельным подклассам IgG зафиксировано у 2-8 (5,5-22,2%) пациентов (рис. 1).

При дальнейшем наблюдении за индивидуальными колебаниями концентраций подклассов IgG в раннем посттрансплантационном периоде был выявлен ряд закономерностей, приведенных ниже.

1) После интенсивной цитостатической и иммуносупрессивной терапии режима кондиционирования в период с D+5 до D+27 (в среднем — к D+13,9) отмечено постепенное снижение среднего содержания всех субклассов IgG на 20-63,9% по сравнению с исходными показателями. На фоне указанного снижения концентраций Ig с D+5 до D+27 минимальные значения разных подклассов IgG составили у отдельных пациентов от 0 до 83% от нормального уровня. Уровень IgG1 в этот период был ниже нормального у 8 больных (22,2%), уровень IgG2 — у 7 больных (19,4%) и уровень IgG3 — у 3 больных (8,3%), уровень IgG4 — у 4 больных (11,1%) (табл. 2). Очевидно, что наиболее заметно снижались концентрации IgG1 и IgG2 (на 63,9 и 35% соответственно). Однако следует отметить, что средний уровень всех подклассов IgG находился в пределах нормального диапазона.

2) В дальнейшем, начиная с D+15, у большинства пациентов (82,8%, N = 29) выявлено нарастание концентраций всех подклассов IgG до уровня 81-298% от исходных и до 153-454% от верхнего предела нормальных значений. Сроки указанного нарастания концентраций IgG совпадали со сроками восстановления числа мононуклеаров периферической крови (МПК) до $1 \times 10^9/\text{л}$ — одного из признаков приживления и начала функционирования донорского костного мозга (табл. 3).

Статистически достоверно отсутствие различий ($p = 0,247$ при сравнении средних величин) между средними сроками восстановления МПК ($16,9 \pm 5,2$ дня) и средними сроками нарастания концентраций подклассов IgG ($18,1 \pm 6,92$ дня).

Лишь 17,2% (5 из 29) пациентов зафиксировано стойкое снижение исследованных показателей далее на протяжении всего раннего посттрансплантационного периода — 0-52% от исходного уровня.

Содержание IgG после описанного выше «восстановления» варьировалось под воздействием ряда причин:

1) При развитии массивных геморрагических осложнений (маточное, носовое, кишечное кровотечение) отмечалось быстрое (за 2-3 дня) и существенное (на 25-500% от уровня накануне кровотечения) снижение содержания всех подклассов IgG (N = 9 больных, n = 39, $p = 0,002$). Исключение составили 2 случая легочного кровотечения, при которых не отмечено значимого снижения уровней IgG (табл. 4).

2) При развитии массивной диареи (от 500 мл жидкого стула в сутки) в случаях инфекционного, постцитостатического энтероколита и/или при

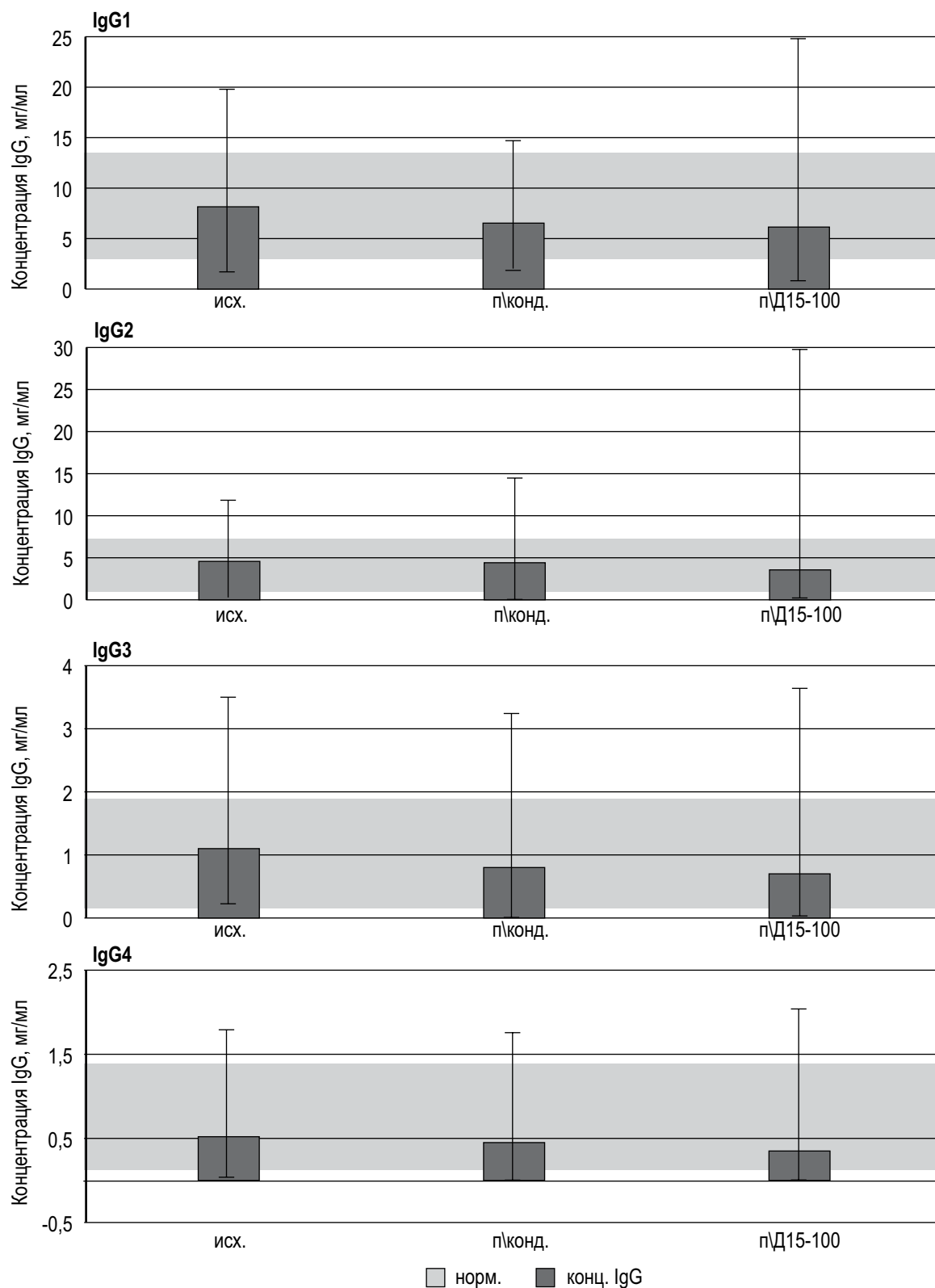


Рисунок 1. Колебания концентраций подклассов IgG у реципиентов алло-КМ

норм. – диапазон нормальных значений IgG;

конц. IgG – средняя концентрация IgG с уровнем минимальных и максимальных отклонений;

исх. – исходные концентрации IgG у пациентов;

п\конт. – концентрации IgG после завершения режима кондиционирования;

п\Д15-100 – концентрации IgG в период с 15 по 100 дни после алло-ТКМ.

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ПОДКЛАССОВ IgG У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛО-КМ

Группы сывороток	Концентрация	G1 (г/л)	G2 (г/л)	G3 (г/л)	G4 (г/л)
	нормальная	3,2-10,2	1,2-6,6	0,2-1,9	0,1-1,3
Все образцы (n* = 288, N** = 36)	средняя	6,8±3,82	3,7±3,74	0,8±0,64	0,4±0,32
	минимальная	0,7	0,0	0,0	0,0
	максимальная	24,0	30,0	3,5	2,0

Примечание. * – число исследованных сывороток, ** – число пациентов.

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ОТКЛОНЕНИЙ ОТ НОРМАЛЬНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ (N) ПОДКЛАССОВ IgG

Время оценки	IgG1		IgG2		IgG3		IgG4	
	< N*	> N**	< N	> N	< N	> N	< N	> N
Исходно	2	8	0	2	2	4	2	6
После кондиционирования	8	3	3	4	1	2	7	4
	p*** = 0,026		p*** = 0,09		p*** = 0,12		p*** = 0,34	

Примечание. Число больных n = 36, * – < N – снижение уровня, ** – > N – повышение уровня IgG, ***p – по методу Fisher.

ТАБЛИЦА 3. СООТНОШЕНИЕ СРОКОВ ПРИЖИВЛЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА И НАРАСТАНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ IgG

Оцениваемые сроки	Сроки восстановления МПК до $1 \times 10^9/\text{л}$ (Д), N (кол-во больных) = 35	Сроки роста концентраций IgG (Д), N (кол-во больных) = 22
Средний	16,9±5,20	18,1±6,92
Минимальный	10	8
Максимальный	32	31

Примечание. p = 0,247 методом сравнения средних (2-сторон.).

ТАБЛИЦА 4. ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИЙ ПОДКЛАССОВ IgG ПРИ КРОВОТЕЧЕНИИ

Динамика концентрации	При кровотечении	Без кровотечения
Концентрация IgG снижается	15*/15**	3*/3**
Концентрация IgG не снижается	7*/5**	14*/14**

Примечание. Число больных N = 9; число наблюдений n = 39*/ 37**; p = 0,002*/ p = 0,0006** (метод Fisher); * – все случаи кровотечений; ** – случаи кровотечений за исключением 2 случаев легочного кровотечения.

ТАБЛИЦА 5. ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИЙ ПОДКЛАССОВ IgG ПРИ ДИАРЕЕ

Динамика концентрации	При диарее < 500 мл/сут.	При диарее ≥ 500 мл/сут.
Концентрация IgG снижается	15	16
Концентрация IgG не снижается	29	3

Примечание. Число больных N = 26; число наблюдений n = 63; p = 0,002 (метод Fisher).

ТАБЛИЦА 6. ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИЙ ПОДКЛАССОВ IgG ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ (ГК)

Динамика концентрации	При лечении ГК	Без лечения ГК
Концентрация IgG снижается	27	14
Концентрация IgG не снижается	30	24

Примечание. Число больных N = 35; число наблюдений n = 95; p = 0,21 (метод Fisher).

ТАБЛИЦА 7. ВЛИЯНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ, ДИАРЕЙНОГО СИНДРОМА И ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ (ГК) НА РАЗВИТИЕ КРИТИЧЕСКОГО СНИЖЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ВСЕХ ПОДКЛАССОВ IgG

Критическое снижение концентраций IgG	Кровотечение ± диарея ± терапия ГК ОТМЕЧЕНЫ	Кровотечение ± диарея ± терапия ГК НЕ ОТМЕЧЕНЫ
Отмечено	8	0
Не отмечено	19	9

Примечания. Число больных N = 36; число наблюдений n = 36; p = 0,07 (метод Fisher).

кишечной форме РТПХ также отмечалось снижение концентраций всех подклассов IgG (N = 26 больных, n = 63, p = 0,002) (табл. 5). Скорость и выраженность снижения были сопоставимы с таковыми при кровотечениях.

3) При проведении терапии препаратами глюкокортикостероидов (как правило, профилактика и лечение оРТПХ метилпреднизолоном) более 3 суток в большинстве случаев отмечалась тенденция к снижению концентраций подклассов IgG (N = 35 больных, n = 95, p = 0,21) (табл. 6). Стабильность концентраций IgG при лечении метилпреднизолоном отмечалась в случаях прогрессирующей или сохраняющей высокую активность оРТПХ.

Все эпизоды, когда у реципиентов алло-КМ было зарегистрировано критическое снижение содержания всех подклассов IgG (то есть снижение более чем на 50% от минимума нормальных значений), отмечались во время и/или после массивных кровопотерь, диареи и терапии глюкокортикостероидами (табл. 7).

Обсуждение

Таким образом, вопреки неоднократным упоминаниям о длительно существующем значимом дефиците факторов гуморального иммунитета у реципиентов алло-КМ, о восстановлении до нормальных величин количественных параметров гуморального иммунитета лишь по истечении первых 3-4 месяцев после алл-ТКМ [22], данное исследование не выявило тотального снижения уровней IgG всех подклассов у большинства пациентов в течение первых 100 дней после трансплантации, что, с другой стороны, подтверждает также неоднократно опубликованные наблюдения [8]. У большинства реципиентов алло-КМ кратковременное снижение концентраций IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 после проведения цитостатической и иммуносупрессивной терапии режима кондиционирования сменялось нарастанием концентраций («восстановлением») IgG всех подклассов.

Противоречивость данных, полученных в разных исследованиях, вероятно, является результатом ряда методических особенностей: сроки

и частота взятия материала для анализа, чувствительность и специфичность используемых диагностикумов. Неоднократное и частое (вплоть до ежедневного) взятие образцов сывороток у реципиентов алло-КМ в течение раннего посттрансплантационного периода, а также использование высокочувствительных и высокоспецифичных диагностикумов на базе моноклональных антител против подклассов IgG человека, примененных в описанной работе, позволяют рассматривать результаты данного исследования как адекватный аргумент в существовавшей ранее дискуссии.

Выявленные в ходе исследования закономерности соответствуют традиционным представлениям о катаболизме иммуноглобулинов класса G.

Так, зафиксированное кратковременное снижение концентраций IgG всех подклассов после проведения режима кондиционирования связано, вероятнее всего, с известным иммуносупрессивным действием циклофосфамида [17], тотального облучения тела и других миело- и иммуноаблативных агентов, применяющихся при алло-КМ.

Отсутствие выраженного снижения концентраций подклассов IgG на фоне легочного кровотечения, вероятно, объясняется тем, что при легочном кровотечении клинически значимыми являются потери значительно меньших объемов крови.

Требуется дальнейшее уточнение взаимодействий факторов специфической и неспецифической защиты, достоверно объясняющих совпадение сроков нарастания концентраций IgG со сроками восстановления числа мононуклеаров периферической крови.

Опубликованные ранее данные о снижении содержания иммуноглобулинов класса G при кровотечениях из желудочно-кишечного тракта [10] и диарее [11, 24] были подтверждены в настоящем исследовании: массивное кишечное и/или маточное кровотечение, массивная диарея приводили к выраженному снижению содержания всех подклассов IgG.

Механизм действия глюкокортикостероидных гормонов, достоверно повышающих собственно уровень катаболизма иммуноглобулинов [16], изучен недостаточно, однако в соответствии с опубликованными данными о снижении со-

держания всех изотипов Ig в крови при применении высоких доз кортикостероидов [17] в данном исследовании применение метилпреднизолона для лечения ОРТПХ приводило к существенному уменьшению концентраций всех субклассов IgG.

Таким образом, результаты приведенного исследования могут быть использованы в формировании целенаправленной лечебной тактики применения препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения в практике интенсивного ведения реципиентов алло-КМ в раннем посттрансплантационном периоде.

Список литературы

1. Климович В.Б., Самойлович М.П., Крутецкая И.Ю., Пашкова С.Ф. Моноклональные антитела против подклассов IgG человека. Эпитопная специфичность и применение в иммуноанализе // Иммунология. — 1998. — № 3. — С. 30-32.
2. Прокопенко Л.Г., Равич-Щербо М.И. Обмен иммуноглобулинов. — М.: Медицина. — 1974.
3. Самойлович М.П., Крутецкая И.Ю., Климович В.Б., Шмидт Е.Н., Пашкова С.Ф., Котова Т.С. Моноклональные антитела против подклассов IgG человека. Получение и определение специфичности // Иммунология. — 1998. — № 3. — С. 27-30.
4. Фрейдлин И.С. Иммунная система и ее дефекты. — СПб.: НТФФ «Полисан», 1998. — С. 71-73.
5. Saxon A., Mitsuyasu R., Stevens R., Champlin R.E., Kimata H., Gale R.P. Designed Transfer of Specific Immune Responses with Bone Marrow Transplantation // J. Clin. Invest. — 1986. — Vol. 78. — P. 959-967.
6. Atkinson K. Reconstruction of the haemopoietic and immune systems after marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. — 1990. — Vol. 5, N 4. — P. 209-226.
7. Aucouturier P., Barra A., Integrator L., Cordonnier C., Schulz D., Duarte F., Vernant J.P., Preud'homme J.L. Long lasting IgG subclass and antibacterial polysaccharide antibody deficiency after allogeneic bone marrow transplantation // Blood. — 1987. — Vol. 70, N 3. — P. 779-785.
8. Bengtsson M., Smedmyr B., Festin R., Oberg G., Simonsson B., Totterman T.H. B lymphocyte regeneration in marrow and blood after autologous bone marrow transplantation: increased numbers of B cells carrying activation and progression markers // Leuk Res. — 1989. — Vol. 13, N 9. — P. 791-807.
9. Bona C., Bonila F. Textbook of Immunology. — second ed. — Amsterdam: Harwood Acad. Publ. — 1996. — P. 406.
10. Briskin B.S., Anikina T.P. Level of serum immunoglobulins in patients with gastroduodenal hemorrhages // Klin. Med. — Mosk.: 1979. — Vol. 57, N 11. — P. 20-24.
11. Fawcett W.A. 4th, Ferry G.D., Gorin L.J., Rosenblatt H.M., Brown B.S., Shearer W.T. Immunodeficiency secondary to structural intestinal defects. Malrotation of the small bowel and cavernous hemangioma of the jejunum // Am. J. Dis. Child. — 1986. — Vol. 140, N 2. — P. 169-172.
12. Gerritsen E.J., van Tol M.J., Lankester A.C., van der Weijden-Ragas C.P., Jol-van der Zijde C.M., Oudeman-Gruber N.J., Radl J., Vossen J.M. Immunoglobulin levels and monoclonal gammopathies in children after bone marrow transplantation // Blood. — 1993. — Vol. 82, N 11. — P. 3493-4502.
13. Glucksberg H., Storb R., Fefer A., Buckner C.D., Neiman P.E., Clift R.A., Lerner K.G., Thomas E.D. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. // Transplantation. — 1974. — Vol. 18, N 4. — P. 295-304.
14. Gorin N.C. Collection, manipulation and freezing of haemopoietic stem cells // Review. Clin. Haematol. — 1986. — Vol. 15, N 1. — P. 19-48.
15. Kelsey S.M., Lowdell M.W., Newland A.C. IgG subclass levels and immune reconstitution after T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation // Clin. Exp. Immunol. — 1990. — N 80. — P. 409-412.
16. Levy A.L., Waldmann T.A. The effect of hydrocortisone on immunoglobulin metabolism // J. Clin. Invest. — 1970. — Vol. 49, N 9. — P. 1679-1684.
17. Lockwood C.M. В Иммунология // Ред. А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. — М.: Мир, 2000. — С. 406.
18. Wolin M.J., Gale R.P. Intravenous immunoglobulins in clinical practice: ed. by Martin L. Lee, Vibke Strand; Marcel Dekker. — 1997. — P. 113-119.
19. Mor V., Laliberte L., Morris J.N., Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting // Cancer. — 1984. — Vol. 53, N 9. — P. 2002-2007.
20. Quan C.P., Ruffet E., Arihiro K., Pirès R. and Bouvet J.P. — 1996. High affinity serum derived Fab fragments as another source of antibodies in the gut lumen of both neonates and adults // Scand. J. Immunol. — Vol. 44, N 108. — P. 114.
21. Siadak M.F., Kopecky K., Sullivan K.M. Reduction in transplant-related complications in patients given intravenous immunoglobulin after allogeneic marrow transplantation // Review. Clin.

Exp. Immunol. — 1994. — Vol. 97, Suppl., N 1. — P. 53-57.

22. Symann M., Bosly A., Gisselbrecht C., Brice P., Franks C. Immune reconstitution after bone-marrow transplantation // Cancer Treat Rev. — 1989. — Vol. 16, Suppl. A. — P. 15-19.

23. Van Tol M.J., Gerritsen E.J., de Lange G.G., van Leeuwen A.M., Jol-van der Zijde C.M., Ouderman-Gruber N.J., de Vries E., Radl J., Vossen J.M. The origin of IgG production and homogeneous IgG components after allogeneic bone marrow transplantation // Blood. — 1996. — Vol. 87, N 2. — P. 818-826.

24. Vélazquez J.L., Sebastián Domingo J.J., Martínez Prieto C., Bañares R., Clemente G., Cos Arregi E. Immunologic aspects of chronic diarrhea in relation to inflammatory intestinal disease // Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig. — 1989. — Vol. 76, N 3. — P. 229-332.

25. Waldman T. A. and Strober W. Metabolism of immunoglobulins // Progr. Allergy. — 1969. — Vol. 13, N 1. — P. 19.

поступила в редакцию 22.10.2008

отправлена на доработку 11.11.2008

принята к печати 14.01.2009