

ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИВЕННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Е. А. Латышева, Т. В. Латышева

ГНЦ институт иммунологии ФМБА, Москва

Use of Intravenous Immunoglobulins in Intensive Therapy

E. A. Latysheva, T. V. Latysheva

State Research Center, Institute of Immunology, Moscow

Основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии являются инфекционные осложнения, в том числе сепсис и септический шок. Иммуноглобулины — один из самых мощных механизмов противинфекционной защиты. Вопрос о необходимости применения внутривенных иммуноглобулинов в urgentных ситуациях до сих пор остается нерешенным. Механизмы действия иммуноглобулинов многообразны и зависят от дозы и времени назначения. В статье проводится анализ данных зарубежной и отечественной литературы о возможных точках приложения внутривенных иммуноглобулинов при лечении острых состояний, сопровождающихся сепсисом. Приведены данные собственного опыта использования внутривенных иммуноглобулинов при лечении токсико-эпидермального некролиза. **Ключевые слова:** внутривенные иммуноглобулины, сепсис, токсико-эпидермальный некролиз.

The main cause of death in the intensive care units is infectious complications, including sepsis and septic shock. Immunoglobulins are the most potent mechanisms in anti-infective defense. Whether intravenous immunoglobulins should be used in urgent situations remains to be solved. The mechanisms of action of immunoglobulins are diverse and depend on dosage and time of use. The paper analyzes the data available in the Russian and foreign literature on the possible points of use of intravenous immunoglobulins in the treatment of acute conditions accompanied by sepsis. It also gives the authors' data on the use of intravenous immunoglobulins to treat toxic epidermal necrolysis. **Key words:** intravenous immunoglobulins, sepsis, toxic epidermal necrolysis.

Причиной смерти больных в отделениях интенсивной терапии и реанимации (ОИР) нередко является развитие инфекционных осложнений [1]. При этом уровень смертности составляет от 20 до 50% при сепсисе и септическом шоке [2, 3].

За последние 20 лет произошел существенный прорыв в понимании механизмов развития и принципов лечения сепсиса и других urgentных ситуаций [4–6]. При детальном изучении закономерностей взаимоотношений инфекционного агента с человеческим организмом было установлено, что одним из механизмов развития сепсиса является общая системная воспалительная реакция с выбросом различных медиаторов в ответ на воздействие микробных агентов [7].

Возбудителями сепсиса могут быть бактерии, грибы, простейшие и вирусы. На долю бактерий приходится более 95% случаев. Этиологическая структура микробных агентов в каждом конкретном лечебном учреждении во многом определяется его профилем и комплексом используемых антибактериальных препаратов. Существует определенная взаимосвязь между локализацией первичного очага инфекции и характером микрофлоры, инициировавшей генерализованный инфек-

ционно-воспалительный ответ. В некоторых случаях причиной развития сепсиса может быть условно-патогенная флора (например, в случае развития синдрома транслокации).

Клинические и патофизиологические особенности сепсиса заключаются в том, что клиническая картина развернутого сепсиса остается сходной, несмотря на разнообразие возбудителей и первичных очагов. Патогенез заболевания связан с распространением из первичного очага микробных агентов и их токсинов, в том числе суперантигенов, вызывающих мощный выброс провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения.

Суперантигенами являются бактериальные и вирусные белки [8], вызывающие активацию Т-лимфоцитов, посредством взаимодействия с антигенраспознающим Т-клеточным рецептором [9]. Примерами суперантигенов являются:

- стрептококковый САГ (streptococcal superantigen — SSA) — *Streptococcus pyogenes*;
- энтеротоксин некоторых штаммов *Clostridium perfringens*;
- энтеротоксин В (staphylococcal enterotoxin В — SEB) — стафилококковый токсин-1 стафилококкового токсического шокового синдрома (staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 — TSST-1), продуцируемый *S.aureus*.

Тем не менее, учитывая то что их взаимодействие с Т-лимфоцитами осуществляется не через антиген-специфический участок вариабельных доменов Т-лим-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Латышева Елена Александровна (Latysheva E. A.)
E-mail: ealat@mail.ru

фоцитарного рецептора, а в области 4-го гипервариабельного V-домена β -цепи, содержащего маркерные последовательности V β -субсемейств, активационная реакция Т-лимфоцитов на суперантигены неспецифична в отношении лимфоидных клонов [10]. Количество активированных Т-лимфоцитов может достигать 20–30% от их общего числа [9]. Высвобождаемые активированными Т-лимфоцитами цитокины вызывают неконтролируемый каскад реакций и активацию макрофагально-моноцитарного звена. Так, механизм защитной реакции с участием эффекторных клеток постепенно превращается в мощную разрушительную систему с выделением активных воспалительных медиаторов в токсических концентрациях. При этом граница перехода защита/разрушение весьма условна, что и обуславливает сложности терапевтического воздействия.

В конечном итоге происходит дисрегуляция системной воспалительной реакции, которую называют «медиаторным хаосом». Эта реакция становится автономной, неконтролируемой и независимой от действия инициирующего фактора [6]. Итогом является вторичное выделение аналогичных цитокинов, повреждающих эндотелий, нарушающих коагуляционные и перфузионные процессы и в конечном счете приводящие к развитию ДВС синдрома и недостаточности жизненно-важных органов и систем.

Кроме того, бактериальные суперантигены являются независимыми от Т-лимфоцитов активаторами различных механизмов иммунного ответа и взаимодействуют также с циркулирующими иммуноглобулинами и поверхностными иммуноглобулиновыми рецепторами В-лимфоцитов [11]. При этом поликлональная активация приводит к неизбежному вовлечению в процесс аутореактивных В-клеток, запускающих дополнительное аутоиммунное повреждение клеток и тканей, усугубляя дисфункцию органов. Вовлечение в процесс органов-мишеней в конечном итоге и приводит к развитию полиорганной недостаточности.

Неизбежным следствием чрезмерной активации лимфоцитов в отдаленные сроки после взаимодействия с суперантигеном любого происхождения, в том числе с бактериальными, оказывается их глубокая анергия, которая прежде всего характерна для Т- и В-лимфоцитов с развитием «иммунного паралича» [10].

Общая депрессия иммунной системы при сепсисе — следствие угнетения как неспецифических, так и специфических факторов защиты. При этом страдает как система врожденного, так и приобретенного (адаптивного) иммунитета («иммунопаралич» В-лимфоцитов, анергия Т-клеток), что требует применения коррекции иммунных нарушений [12–17].

Дисфункция цитокинов при наличии генерализованной инфекции и присутствия как аутоинтоксикации, так и экзогенного токсикоза приводит к полной дезорганизации иммунной системы с выработкой мощных эндогенных иммуносупрессорных, подавляющих пролиферацию Т-лимфоцитов, факторов [12]. Возникает лимфопения, которая усиливает дисбаланс лимфо-

цитов с разной функциональной специализацией. В этих условиях увеличивается численность нулевых клеток, свидетельствующих о нарушении дифференцировки иммунокомпетентных клеток, приводящая в конечном итоге к снижению синтеза антител, ослаблению бактерицидной активности фагоцитов, замедлению синтеза медиаторов, принимающих участие в миграции макрофагов в очаг воспаления.

Учитывая то, что наиболее активными веществами, способными нейтрализовать суперантигены, являются иммуноглобулины и С-реактивный белок (CRP) [18] из циркуляции исчезают специфические иммуноглобулины М и G за счет расхода на перекрестную связь с суперантигенами, токсическими субстанциями и продуктами дегенерации тканей. При этом нарушаются процессы активации комплементарных систем организма, обеспечивающих фагоцитарные реакции, хемотаксис и мембранолиз.

Несмотря на единство патофизиологических механизмов развития сепсиса, степень его тяжести во многом определяется исходным состоянием макроорганизма: наличием сопутствующей патологии, причинами развития сепсиса, степенью анемии, гипопротеемии и др.

Уровень белка, а точнее, степень гипопротеемии, наблюдаемая при сепсисе, является одним из маркеров тяжести состояния и во многом определяет исход заболевания [19, 20]. Обширные гнойные раны с высоким уровнем бактериальной инвазии, ожоговые поверхности, кровопотери приводят к интенсивному потреблению факторов клеточного и гуморального иммунитета и потере белка. Кроме того, отмечается и усиление катаболических процессов, что в конечном итоге приводит к дальнейшему усугублению истощения гуморального звена иммунитета.

Кроме дезинтоксикационной, антибактериальной и других видов симптоматической терапии, основным принципом иммунокоррекции при сепсисе является восполнение недостающего звена иммунной защиты. Учитывая активное участие иммуноглобулинов в реализации активности клеточного иммунитета, а также системы комплемента, в последнее время показания к применению иммуноглобулинов постоянно расширяются, и все больше внимания уделяется попыткам использования иммуноглобулинов в urgentных ситуациях. Так, в США большая часть иммуноглобулинов назначается в ситуациях, которые не входят в официальные показания к назначению данного препарата («off-label») [21]. Однако данные об эффективности ВВИГ при сепсисе и септическом шоке в настоящее время противоречивы.

Иммуноглобулины являются фактором приобретенного иммунитета, осуществляющего быструю и специфическую элиминацию бактериального агента и его метаболитов, активируя целый каскад иммунных реакций. Однако действие их на этом не ограничивается, как было показано в последних клинических исследованиях, в зависимости от дозы они могут оказывать как иммуномодулирующее, так и иммуносупрессивное действие.

В настоящее время иммуноглобулины хорошо изучены как структурно, так и функционально. Все иммуноглобулины имеют одинаковую структуру и состо-

ят из двух идентичных легких и двух идентичных тяжелых цепей. В зависимости от разновидности тяжелых цепей выделяют 5 классов иммуноглобулинов: IgA, IgG, IgM, IgE, IgD, имеющих различное значение для организма. Структурно в молекуле иммуноглобулина выделяют 2 фрагмента: Fab и Fc, которые определяют различные функции иммуноглобулинов.

Fab-фрагмент имеет уникальную структуру и отвечает за связывание с антигеном нековалентной связью, после чего комплекс антиген-антитело с помощью Fc фрагмента связывается с фагоцитами или активирует систему комплемента. Fc фрагмент не обладает антиген-связывающей способностью, но определяет свойства, специфичные для разных классов иммуноглобулинов. Взаимодействие Fc-фрагмента с Fc рецептором иммунокомпетентных клеток приводит к активации киллерных клеток, выделению медиаторов воспаления, распознавания, захвата и разрушения обсонизированных антигенов. Активированная система комплемента приводит к формированию пор на бактериальной клетке, через которые осуществляется ее осмотическое набухание и лизис, а выделяемые при активации комплемента C3a и C5a компоненты привлекают фагоцитирующие клетки в очаг воспаления, усиливая фагоцитарную активность.

Роль иммуноглобулинов различных классов в иммунном ответе и защитных функциях иммунной системы различна. Основное значение в urgentных ситуациях приобретают иммуноглобулины класса М и G. Ранее других начинают синтезироваться IgM, составляющие 10% общего пула иммуноглобулинов, они и являются первичными антителами, которые образуются сразу же после первого контакта с антигеном. Они усиливают фагоцитоз бактериальных и вирусных агентов, активируют и регулируют активность системы комплемента. Иммуноглобулины класса G составляют 70% всего пула иммуноглобулинов и являются адаптивными высокоспецифическими антителами. Они обладают высоким сродством к антигену, выполняют эффекторные и регуляторные функции, обеспечивая защиту организма от микроорганизмов и их токсинов. Имеются биологические различия в подклассах IgG. Основными (50%) являются Th2-зависимые IgG1-антитела, они обладают высоким сродством к Fc-рецепторам всех типов. Эти антитела опсонизируют клетки-мишени, активируют NK-клетки, армируют макрофаги и активируют комплемент. Аналогичными свойствами обладают Th1-зависимые IgG3 антитела. IgG4 не приводят к активации комплемента, не взаимодействуют с белком А золотистого стафилококка; IgG2 образуются после воздействия углеводных антигенов, данный подкласс IgG плохо проникает через плаценту. Образование и разрушение иммуноглобулинов в обычных условиях находятся в равновесном состоянии, однако в условиях генерализованного инфекционного процесса катаболизм превалирует над синтезом.

Учитывая описанные эффекты иммуноглобулинов, в 90-х годах при тяжелых инфекционных процессах были предприняты первые попытки использования гипериммунной плазмы, содержащей в высоком титре

антитела, направленные на связывание эндотоксина, являющегося общей детерминантой грамотрицательных бактерий [22]. В процессе обработки данных, были получены противоречивые результаты, не позволившие рекомендовать гипериммунную плазму к широкому применению [23, 24].

Следующим этапом явилось создание препаратов иммуноглобулинов, полученных из крови здоровых доноров. Попытки создания иммуноглобулина для внутримышечного введения не увенчались успехом в связи с низкой скоростью поступления иммуноглобулинов в системный кровоток и высокими показателями разрушения в месте введения препарата [25]. Введение иммуноглобулинов для внутримышечного использования внутривенно приводило к возникновению большого количества побочных реакций. Позже было показано, что эти реакции были связаны с активацией комплемента агрегатами иммуноглобулинов.

В дальнейшем усилия были направлены на создание безопасных и эффективных препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ). ВВИГ являются продуктом, приготовленным из сыворотки 1000–15000 доноров в 1 флаконе и в зависимости от дозы используются как в качестве заместительной терапии (в дозе 0,4–0,8 г/кг 1 раз в 3–4 недели), так и в качестве иммуномодулирующего агента (в дозе 2 г/кг/месс) [26].

Коммерческие ВВИГ содержат специфический репертуар антител, способных инактивировать широкий спектр антигенов, включающих суперантигены [27, 28]; хотя концентрации определенных специфических антител в различных препаратах ВВИГ существенно зависят от популяции доноров и могут значительно отличаться [26].

Механизмы терапевтического действия иммуноглобулинов сложны, но в последние годы отмечается существенный прогресс в их понимании [27].

Описаны выраженные способности ВВИГ угнетать пролиферацию Т-клеток, при этом данный эффект характерен для интактных IgG и не опосредован через Fc-фрагмент иммуноглобулина [29]. Направление (стимуляция/подавление) как антиген-зависимой, так и антиген-независимой реакции на вводимый иммуноглобулин зависит от дозы [26].

Очень важным явилось открытие того, что ВВИГ вызывают подавление пролиферации антиген-специфических Т-клеток без индукции апоптоза [30]. Так, при токсико-эпидермальном некролизе (ТЕН), где отмечается чрезмерная экспрессия fas-лигандов, вызывающих апоптоз кератиноцитов, приводящий к эпидермальному некролизу, ВВИГ могут быть донорами fas-блокирующих антител, ингибирующих смерть кератиноцитов [31]. Аналогичная ситуация возникает с замедлением апоптоза клеток эпидермиса при введении иммуноглобулинов больным с тяжелым atopическим дерматитом [32].

Кроме того, в ряде исследований было показано, что ВВИГ «замораживают» клетки в фазе G0/G1, пре-

пятствуя переходу в S-фазу [33]. Препараты ВВИГ содержат антитела к чужеродным агентам, к аутоантигенам и к другим антигенам (идиотипические антитела). Эффект иммуноглобулинов, по результатам проведенных исследований, не ограничивается временем полураспада препарата и поэтому не является следствием только конкурентного участия в борьбе с патогеном.

Терапия IgG может приводить к значительным изменениям в иммунной регуляции, касающимся дендритных клеток, клеток макрофагально-макроцитарного звена, естественных киллеров, различных субпопуляций Т-лимфоцитов. Участие ВВИГ в регуляции дендритных клеток активно используется в лечении аутоиммунных заболеваний (Синдром Гийена-Барре, болезнь Кавасаки, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и др.). Было показано, что высокие концентрации ВВИГ ингибируют дифференцировку и созревание дендритных клеток и способность их обрабатывать и презентировать аутоантигены [34]. В низкой дозе ВВИГ дают прямо противоположный эффект: на дендритных клетках у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью при их дифференцировке в присутствии ВВИГ отмечалась повышенная экспрессия CD1 и костимулирующих молекул [35]. Аналогичная ситуация наблюдается у больных с х-сцепленной агаммаглобулинемией.

Вторым путем реализации иммуномодулирующего действия ВВИГ является активация моноцитарно-макрофагального звена. ВВИГ влияют на транскрипцию различных генов воспаления, понижают содержание циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1- β и др), кроме того, IgG запускает продукцию моноцитами антагониста рецептора ИЛ-1, который является мощнейшим противовоспалительным агентом [36].

Это, безусловно, далеко не все механизмы, посредством которых реализуется действие ВВИГ в различных клинических ситуациях, однако понимание уже этих механизмов делает очевидным тот факт, что для успешной терапии ВВИГ необходим тщательный анализ ситуации: рациональный выбор времени введения и дозы ВВИГ.

Литературные данные о влиянии ВВИГ на течение и прогноз при сепсисе весьма противоречивы. В одних исследованиях было показано, что добавление внутривенного IgG в комплексную терапию сепсиса и септического шока статистически значимо улучшало прогноз и течение заболевания [37], в других — что не оказывало достоверного влияния [38].

Возможно, это обусловлено тем, что группа больных сепсисом очень разнородна и, как было показано выше, время назначения и доза имеют принципиальное значение. Так, раннее назначение ВВИГ G при сепсисе, а также назначение их в период «цитокинового хаоса» в среднетерапевтических концентрациях может оказаться весьма эффективным в реализации как заместительного эффекта (особенно при исходно низких уровнях белка, гамма-фракции), так и иммуномодулирующего.

Введение IgG в период наступления анергии может оказаться бесполезным.

Несвоевременное назначение или неадекватная доза ВВИГ будут приводить к неэффективности терапии. В случаях позднего назначения ВВИГ предпочтение, безусловно, следует отдать препаратам ВВИГ, содержащим в своем составе IgM.

Самой частой причиной госпитализации в ОИР в условиях Института иммунологии является развитие токсико-эпидермального некролиза (TEN) на лекарственные препараты. Несмотря на то что в основе этого синдрома лежит системная иммунологическая клеточно-опосредованная реакция организма на терапевтическую дозу медикамента, проявляющаяся развитием системного генерализованного неспецифического васкулита от серозного до некротического (рисунок), основной причиной смерти больных TEN является развитие инфекционно-септических осложнений.

С 1986 года в отделении реанимации ГНЦ — Институт иммунологии было пролечено 54 больных TEN, при этом смертность составила всего 5,6% (по данным мировой литературы, данная цифра составляет 30–60% [39]).

Нами разработаны алгоритмы ведения данных больных [40], которые включают в себя (помимо ГКС в минимально необходимых дозах, дезинтоксикационных средств, антибиотиков и др. терапии) препараты заместительной терапии. Исходно, с целью профилактики гнойно-септических осложнений мы использовали свежемороженную плазму, однако с 90-х гг. с появлением



Больная Т. Токсико-эпидермальный некролиз.

нием ВВИГ мы начали активное применение препарата Октагам, позволившее более эффективно и безопасно контролировать развитие инфекционных осложнений, в первую очередь сепсиса.

Использование ВВИГ при ТЕН с целью заместительной терапии оправдано в первую очередь в связи с огромными потерями белка и большой площадью входных ворот для инфекции (площадь поражения у наших больных составляла >70% поверхности тела), а также невозможностью адекватного синтеза иммуноглобулинов в условиях тяжести состояния. Однако эффект ВВИГ при ТЕН, вероятно, как указывалось выше, связан не только с замещением иммуноглобулинов, но и с блокадой развития апоптоза эпидермальных клеток, что делает их незаменимыми в комплексе лечебных мероприятий при ТЕН.

Несмотря на то что все больше публикаций появляется об использовании иммуноглобулинов при ТЕН, дозы ВВИГ до настоящего времени неотработанны [41]. В нашей практике мы используем среднетерапевтические дозы ВВИГ, назначая их в ранние сроки заболевания. Некоторые авторы рекомендуют введение ВВИГ в высокодозном режиме [42].

Ключевым является своевременность назначения терапии, при этом маркерами необходимости добавле-

ния ВВИГ являются: снижение уровня общего белка, абсолютного количества гамма-фракции, снижение уровня иммуноглобулинов класса G.

Таким образом, действие иммуноглобулинов на развитие каскада иммунных реакций многообразно, разнонаправлено и зависит от дозы препарата и времени его назначения. При этом, несвоевременно начиная терапию иммуноглобулинами, мы не можем остановить развернутую картину сепсиса, когда основные механизмы полиорганной недостаточности становятся малоуправляемыми, и таким образом незаслуженно дискредитируем данный вид терапии. Даже самый эффективный препарат будет абсолютно бесполезен при его неправильном применении. Вероятнее всего, именно поэтому в ряде исследований были получены негативные результаты использования иммуноглобулинов G при сепсисе. Для формирования окончательного суждения об эффективности применения препаратов ВВИГ при сепсисе и других urgentных ситуациях необходимо дальнейшее проведение исследований с целью формирования рекомендаций относительно показаний к введению ВВИГ при сепсисе с учетом особенностей состава различных видов ВВИГ, отработки доз и временных рамок введения ВВИГ в различных клинических ситуациях.

Литература

1. Turgeon A. F., Hutton B., Fergusson D. A. et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (3):193–203.
2. Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (16): 1546–1554.
3. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. Earlygoal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (19): 1368–1377.
4. Белянин В. Л., Рыбакова М. Г. Сепсис. Патологическая анатомия. СПб.: 2004. 55.
5. Мишнев О. Д., Щеголев А. П., Трусов О. А. Сепсис в начале XXI века. Клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. Методические рекомендации. М.: Литтера; 2006. 111–126.
6. Савельев В. С. (ред.). 50 лекций по хирургии. М.; 2003. 317–320.
7. Skirecki T., Borkowska-Zielinska U., Zlotowicz M., Hoster G. Sepsis immunopathology: perspectives of monitoring and modulation of the immune disturbances. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)* 2012; 60 (2): 123–135.
8. Мишнев О. Д., Щеголев А. И., Лысова Н. Л., Тинькова И. О. Печень и почки при эндотоксемии. Виртуальная хирургия. М.: изд-во РГМУ; 2003.
9. Быкова А. С., Караулова А. В., Воробьева А. А. Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов. М.: Практическая медицина; 2006. 288.
10. Козлов В. К. Сепсис: иммунопатогенез тяжелого сепсиса. *Клин. иммунология, аллергология, инфектология* 2009; 4 (3): 22.
11. Козлов В. К., Винницкий Л. И. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса. *Общая реаниматология.* 2005; 1 (4): 65–76.
12. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. К.: АННА-Т; 2007. 296.
13. Черных Е. Р., Курганова Е. В., Сеников В. В. Цитокин-зависимые механизмы Т-клеточных дисфункций при хирургическом сепсисе. *Цитокины и воспаление* 2005; 4 (2): 45–53.
14. Долina О. А., Шкроб Л. О. Коррекция иммунных нарушений у больных с абдоминальным сепсисом. *Общая реаниматология.* 2011; VII (1): 55–57.
15. Мороз В. В., Перепелица С. А., Голубев А. М., Голубев М. А. Цитокины — маркеры иммунореактивности у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (5): 36–41.
16. Матвеева В. Г., Головкин А. С., Григорьев Е. В., Попасенко А. В. Роль триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках, в активации врожденного иммунитета. *Общая реаниматология.* 2011; VII (3): 70–74.
17. Борщикова Т. И., Епифанцева Н. Н., Суржикова Г. С., Чурляев Ю. А. и соавт. Иммунный статус в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы при развитии гнойно-септических осложнений. *Общая реаниматология.* 2010; VI (3): 35–42.
18. Назаров П. Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука; 2001. 423.
19. Fan J. H., Zhu Y. M., Zhang X. P. Correlation of hypoproteinemia with C-reactive protein and procalcitonin in children with sepsis. *Zhongqou Danq Dai Er Ke Za Zhi* 2010; 12 (11): 870–873.
20. Mangialardi R. J., Martin G. S., Bernard G. R. et al. Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. *Ibuprofen in Sepsis Study Group. Crit. Care Med.* 2000; 28 (9): 3137–3145.
21. Pierce L. R., Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus. Med. Rev.* 2003; 17 (4): 241–251.
22. Белобородов В. Б., Вумицкая И. М. Современная концепция применения внутривенных иммуноглобулинов для внутривенного введения при сепсисе и септическом шоке. <http://www.biotestpharma.ru/index.php?news=17>
23. Calandra T., Baumgartner J. D. Anti-endotoxin therapy. Clinical trials for the treatment of sepsis (update in Intensive Care and emergency Medicine 19) Berlin–Heidelberg: Springer; 1995. 237–250.
24. Greenman R. L., Schein R. M., Martin M. A. et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. *JAMA* 1991; 266 (8): 1097–1102.
25. Кондратенко И. В., Заплатников А. Л., Болозов А. А. Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? Лекция. *Детская больница* 2010; 4 (42): 56–62.
26. Jolles S., Sewell W. A., Misbah S. A. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 142 (1): 1–11.
27. Sewell W. A., Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology* 2002; 107 (4): 387–393.
28. Takei S., Arora Y. K., Walker S. M. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. *J. Clin. Invest.* 1993; 91 (2): 602–607.
29. Klaesson S., Ringden O., Markling L. et al. Immune modulatory effects of immunoglobulins on cell-mediated immune responses in vitro. *Scand. J. Immunol.* 1993; 38 (5): 477–484.
30. Aktas O., Waiczies S., Grieger U. et al. Polyspecific immunoglobulins (IVIg) suppress proliferation of human (auto)antigen-specific T cells without inducing apoptosis. *J. Neuroimmunol.* 2001; 114 (1–2): 160–167.

31. Viard I., Wehrli P., Bullani R. et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282 (5388): 490–493.
32. Trautmann A., Akdis M., Schmid-Grendelmeier P. et al. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (5): 839–846.
33. van Schaik I. N., Vermeulen M., Brand A. *In vitro* effects of polyvalent immunoglobulin for intravenous use. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994; 57 (Suppl): 15–27.
34. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Carbonneil C. et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* 2003; 101 (2): 758–765.
35. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Kazatchkine M. D. et al. Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. *Blood* 2004; 104 (8): 2441–2443.
36. Карачунский А. И., Румянцева Ю. В., Мансурова Е. Г. Механизмы действия внутривенных иммуноглобулинов и перспективы их применения в детской онкогематологической практике. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2010; 9 (4): 3–11.
37. Alejandria M. M., Lansang M. A., Dans L. F., Mantaring J. B. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database of systemic reviews* 2002; 1: CD001090.
38. Darenberg J., Ihendyane N., Sjölin J. et al. Intravenous Immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37 (3): 333–340.
39. Yeong E. K., Lee C. H., Hu F. C., M Z. W. Serum bicarbonate as a marker to predict mortality in toxic epidermal necrolysis. *J. Intensive Care Med.* 2011; 26 (4): 250–254.
40. Хаумов П. М. (ред.). *Клиническая аллергология. Руководство для практических врачей.* М.: МЕДпресс-информ; 2002. 462–471.
41. Del Pozzo-Magana B. R., Lazo-Langner A., Carleton B. et al. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* 2011; 18: e121–e133.
42. Chen J., Wang B., Zeng Y., Xu H. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases. *Eur. J. Dermatol.* 2010; 20 (6): 743–747.
16. Matveyeva V. G., Golockin A. S., Grigoryev E. V., Ponasenko A. V. Role of Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells in the Activation of Innate Immunity. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (3): 70–74. (In Rus.)
17. Borshchikova T. I., Epifantseva N. N., Surzhikova G. S. et al. Immune Status in the Acute Period of Severe Brain Injury in the Development of Pyoseptic Complications. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2010; 6 (3): 35–42. (In Rus.)
18. Nazarov P. G. *Acute-phase inflammatory reactants.* Saint Petersburg: Nauka; 2001. 423. (In Rus.)
19. Fan J. H., Zhu Y. M., Zhang X. P. Correlation of hypoproteinemia with C-reactive protein and procalcitonin in children with sepsis. *Zhongqou Danq Dai Er Ke Za Zhi* 2010; 12 (11): 870–873.
20. Mangialardi R. J., Martin G. S., Bernard G. R. et al. Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. *Ibuprofen in Sepsis Study Group. Crit. Care Med.* 2000; 28 (9): 3137–3145.
21. Pierce L. R., Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus. Med. Rev.* 2003; 17 (4): 241–251.
22. Beloborodov V. B., Vitvitskaya I. M. The current concept of use of intravenous immunoglobulins in sepsis and septic shock. <http://www.biotestpharma.ru/index.php?news=17> (In Rus.)
23. Calandra T., Baumgartner J. D. Anti-endotoxin therapy. *Clinical trails for the treatment of sepsis (update in Intensive Care and emergency Medicine 19)* Berlin–Heidelberg: Springer; 1995. 237–250.
24. Greenman R. L., Schein R. M., Martin M. A. et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. *JAMA* 1991; 266 (8): 1097–1102.
25. Kondratenko I. V., Zaplatnikov A. L., Bologov A. A. Intravenous immunoglobulins: What and when? A lecture. *Detskaya Bolnitsa* 2010; 4 (42): 56–62. (In Rus.)
26. Jolles S., Sewell W. A., Misbah S. A. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 142 (1): 1–11.
27. Sewell W. A., Jolles S. Immunomodulatory action of intravenous immunoglobulin. *Immunology* 2002; 107 (4): 387–393.
28. Takei S., Arora Y. K., Walker S. M. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. *J. Clin. Invest.* 1993; 91 (2): 602–607.
29. Klaesson S., Ringdén O., Markling L. et al. Immune modulatory effects of immunoglobulins on cell-mediated immune responses in vitro. *Scand. J. Immunol.* 1993; 38 (5): 477–484.
30. Aktas O., Waiczies S., Grieger U. et al. Polyspecific immunoglobulins (IVIg) suppress proliferation of human (auto)antigen-specific T cells without inducing apoptosis. *J. Neuroimmunol.* 2001; 114 (1–2): 160–167.
31. Viard I., Wehrli P., Bullani R. et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282 (5388): 490–493.
32. Trautmann A., Akdis M., Schmid-Grendelmeier P. et al. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (5): 839–846.
33. van Schaik I. N., Vermeulen M., Brand A. *In vitro* effects of polyvalent immunoglobulin for intravenous use. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994; 57 (Suppl): 15–27.
34. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Carbonneil C. et al. Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood* 2003; 101 (2): 758–765.
35. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Kazatchkine M. D. et al. Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. *Blood* 2004; 104 (8): 2441–2443.
36. Karachunsky A. I., Rumyantseva Yu. V., Mansurova E. G. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulins and prospects for their use in pediatric oncohematologic practice. *Voprosy Hematologii, Onkologii i Immunopatologii v Peditrii* 2010; 9 (4): 3–11. (In Rus.)
37. Alejandria M. M., Lansang M. A., Dans L. F., Mantaring J. B. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database of systemic reviews* 2002; 1: CD001090.
38. Darenberg J., Ihendyane N., Sjölin J. et al. Intravenous Immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37 (3): 333–340.
39. Yeong E. K., Lee C. H., Hu F. C., M Z. W. Serum bicarbonate as a marker to predict mortality in toxic epidermal necrolysis. *J. Intensive Care Med.* 2011; 26 (4): 250–254.
40. Khaitov R. M. (ed.). *Clinical Allergology. A manual for the practitioner.* Moscow: MEDpress-inform; 2002. 462–471. (In Rus.)
41. Del Pozzo-Magana B. R., Lazo-Langner A., Carleton B. et al. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* 2011; 18: e121–e133.
42. Chen J., Wang B., Zeng Y., Xu H. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases. *Eur. J. Dermatol.* 2010; 20 (6): 743–747.

References

Поступила 25.04.12