

Dr. Szklenarik György o. örgy. *, Dr. Dobronyi István **, Dr. Novák János o.ezds., az orvostudományok doktora, Dr. Merkel Dagmár

Immunglobulinok mennyiségének változása a szérumban nem specifikus gammaglobulin kezelést követő órákban

Szerzők 20 mg/testsúly kg dózisu intravenás IgG készítmény beadása utáni első órákban égett betegek és kontrollként szolgáló egészséges emberek szérumában az IgG szintjének gyors — de átmeneti — csökkenését észlelték. A jelenség okának tisztázására végzett állatkísérletekben az említett jelenség csak homolog készítmény alkalmazásakor lépett fel, autolog IgG beadása nem okozott szintcsökkenést. A jelenség részleteinek felderítésére és okának tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

Az immunglobulinok terápiás alkalmazása közel évszázados múltra tekint vissza. Először Emil von Behring használt lóban termelt antitoxint tartalmazó savót diphteriás és tetanuszos betegek kezelésére. Mivel az állatokban termelt antitestek alkalmazása veszélyes szövődményekkel is jár, ez a kezelési módszer csak szűk körben került alkalmazásra. Ma állatban termelt antiszérumot, illetve ennek immunglobulinkészítményét csak tetanusz, diphteria, rabies, gáz-ganraena, botulizmus és kígyómérgezés esetén használják. Újabban immunsuppressiv terápiához antilymphocyta és antithymocyta globulint is előállítanak állatok immunizálásával.

Cohn hideg alkohollal frakcionálta az emberi szérumproteineket. Az ún. Cohn II. frakció túlnyomó többségében gammaglobulint tartalmaz. Így megnyílt az út a donorvérekből előállítható specifikus és nem specifikus immunglobulin terápia előtt. Az ún. standard immunglobulint válogatás nélküli donorok véreből, placentából és retroplacentális vérből állítják elő, az egyes kórokozókra specifikus ún. hiperimmun gammaglobulint vagy a betegségen átesett, netán immunizált donorok véreből állítják elő. Speciális hiperimmun globulint állítottak elő hepatitis B, herpes zooster, rabies, tetanus, vaccinia, mumps és pertussis ellen, illetve Rh-incompatibilitás kivédésére.

* Jelenlegi munkahelye: Fővárosi Tétényi úti kórház, I. Belgyógyászati osztály

** Jelenlegi munkahelye: Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet

Az antibiotikumok bevezetése a terápiába az 1940-es években a bakteriális infekciók halálózását jelentősen csökkentette. Az *in vitro* antibiotikus aktivitáshoz azonban nem mindig társul a várt klinikai eredmény (25, 39). A *Pseudomonas aeruginosa* szepszís halálózása például még ma is 40—90%-os (3,16), különösen égési sérülés kapcsán (26).

Többek között e tapasztalatok is vezettek oda, hogy a septicus kórosatok terápiájában megjelentek az immunglobulin készítmények. *Fisher* (15) és *Waisbren* (41) például antibiotikumokkal egyidejűleg történő alkalmazásukat javasolja, mivel így a terápiás hatás kifejezettebb.

A bakteriális fertőzések problémája a termikus sérülés gyógykezelésében különös jelentőségű, minthogy leggyakrabban ez vezet halálhoz (28). Ebben fontos szerepet játszik az égett szervezete immunrendszerének számottevő funkciózavara, pontosabban funkciócsökkenése (27, 29, 32, 42).

A újszülöttkori szepszishez (36), általános sebészeti fertőzésekhez (13, 14, 22, 31) hasonlóan az immunglobulin terápia megjelent az égésbetegség kezelésének rendszerében is (35). Kitént ugyanis, hogy más — pl. sebészi — stressz állapotokkal analóg módon (30) a termikus trauma hatására 1—2 órán belül az immunglobulinok szintje a sérültek szérumban jelentősen csökken (1, 6, 20, 23, 40). Ennek mértéke arányos a seb felszíni kiterjedésével (42), klinikailag manifesztté általában csak 20—30% körüli kiterjedésű égés esetén válik. A seb gyógyulásával párhuzamosan, illetve kis késéssel az immunsuppressio megszűnik.

Magunk égett betegekben 1,5 g iv. IgG készítmény beadása után nem észleltünk szintemelkedést a szérumban, a bevitt mennyiség nem jelentkeztet szervezeti többletként, s — további, bár átmeneti — szintesökkenést váltott ki. Ennek magyarázatára, a terápiás hatásossági érték megállapítására klinikai és állatkísérletes munkát végeztünk. Ez utóbbiak felvetették a homológ-autolog IgG bevitel jelentőségét. Munkánkban e kísérletekről, illetve klinikai tapasztalatainkról számolunk be.

Anyagok és módszerek

Vizsgálatainkhoz Venagamma (Human) intravénásan is adható human immunglobulint használtunk, melyet a gyár 6%-os oldatban, 5 ml-es kiszerelésben hoz forgalomba. A készítmény előállítási módját nem közlik.

A *klinikai kísérletekben* 5 önként jelentkező fiatal felnőtt férfi vett részt. Valamennyiüknek 1,5 gramm (25 ml) Venagammát adtunk infúzióban, a készítményt 100 ml steril fiziológiás sóoldattal ötszöröse hígítottuk. Az oldatot 30/perc cseppszámmal infundáltuk. Immunglobulin meghatározásra vérmintákat vettünk közvetlenül a készítmény beadása előtt, a beadás után 30 perccel, majd 8 órán keresztül óránként és a 20. órában. Párhuzamosan mindig meghatároztuk a hematokrit értékét is.

Az *állatkísérletekhez* 2,5—3 kg súlyú új-zélandi nyulakat használtunk, valamennyi állattól szív-punkcióval 30 ml vért vettünk, ezt +4°-on centrifugáltuk, majd a leszívott savókat felhasználásáig —20°C-on tároltuk.

A savókból kiperaráltuk az IgG-t és hat héttel a szív-punkció után az állatoknak vénásan 60—60 mg IgG-t adtunk be iv. Hét állat a saját véréből preparált immunglobulint kapta vissza, nyolc állat pedig más állatok véréből előállított immunglobulinok keverékét. Az állatok immunglobulin szintjének meghatározásához kiindulási értéként az immunglobulin beadása előtt vett vért használtuk, ehhez

összehasonlítottuk az immunglobulinok beadása után 1, 8, 24 és 48 órával, fülvénából vett vér immunglobulin tartalmát.

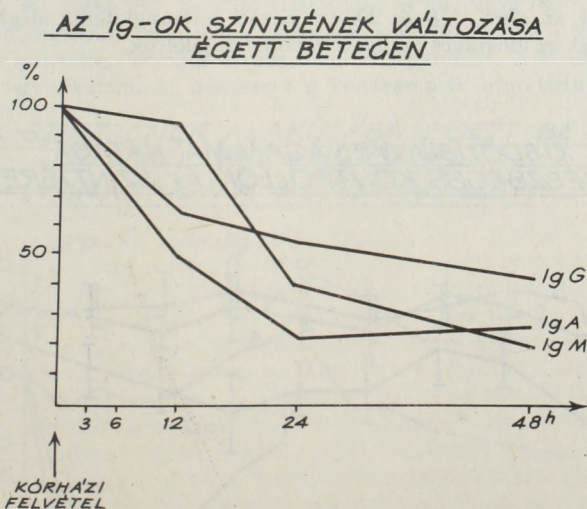
Gélszűrés: a nyulakból nyert vérsavókat Sephadex G—200-as oszlopon szűrtük. Az eluciót 0,1 M TRIS—HCL (pH 8,0) pufferral végeztük, 3 ml-es frakciókat gyűjtöttünk. A frakciók fehérje tartalmát az OD_{280} alapján, illetve *Lowry és munkatársai* (23) módszere szerint Folin reakcióval határoztuk meg. A frakciókat 24 órán keresztül +4°C-on steril fiziológiás oldattal szemben dializáltuk, majd fehérje tartalmukat újból meghatároztuk. Az egyes frakciókat *Sheidegger* (33) mikro-immunoelektroforetikus módszerével azonosítottuk. Antitestként a Human által termelt anti-nyúl polivalens juh szérumot használtunk. Az immunglobulin tartalmú frakciók fehérje tartalmát 10 mg/ml-re állítottuk be (gyakorlatilag csak IgG-t tartalmaztak).

Az immunglobulinok mennyiségi meghatározását mind a human-, mind az állatsavók esetében *Mancini és munkatársai* (24) módszere szerint 2%-os agargélben (*Noble, Difco*) végeztük. Antisavóként antihuman IgG-t (gammaláncspecifikus juhsavó), IgM-t (múlánc specifikus kecskesavó), IgA-t (alfalánc specifikus kecskesavó) és anti-nyúl IgG-t (tengerimalac savó) használtunk, valamennyi Human gyártmány.

Az egyes vérmintákból a *hematokrit meghatározást* mikromódszerrel végeztük.

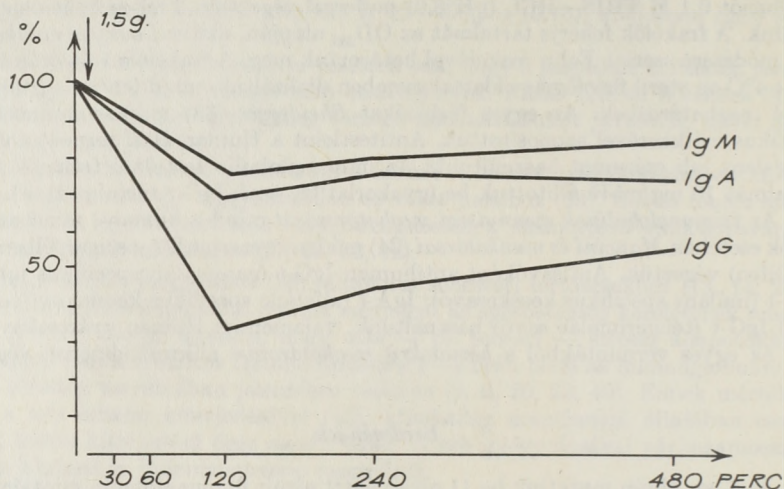
Eredmények

Az 1. sz. ábrán mutatjuk be 11 olyan égett sérült immunglobulin szintjének alakulását, akiknél középsúlyos égésbetegség alakult ki. A 0 időpontban a kórházi felvételtől vett vérminták immunglobulin tartalmát ábrázoltuk, tehát a sérülést követő 1—4 órán belüli talált értéket.



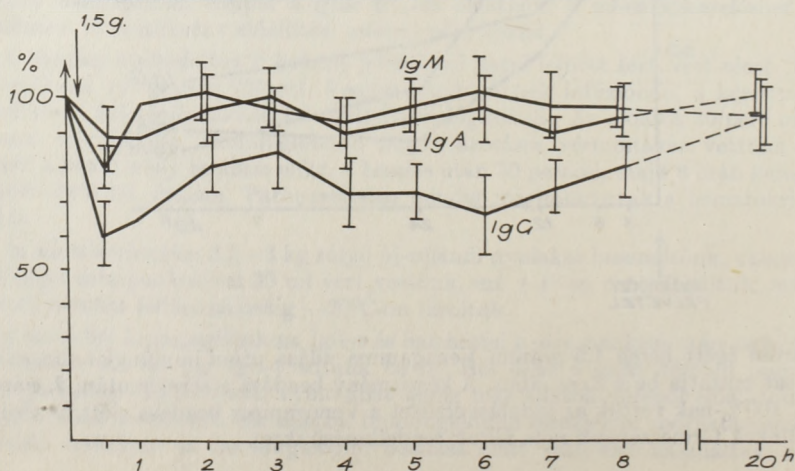
Három égett beteg 1,5 gramm Venagamma adása utáni immunglobulin szint-változását mutatja be a 2. sz. ábra. A készítmény beadása a sérülés utáni 2. napon történt. 100%-nak vettük az indulási értéket a Venagamma beadása előtt (a sérülés előtti értékek természetesen nem álltak rendelkezésünkre).

EGYSZERI KISDÓZISÚ „VENAGAMMA” HATA'SA
ÉGETT BETEG Ig-SZINTJÉRE



A klinikai kísérletben résztvevő 5 fiatal férfi immunglobulin szintjének alakulását mutatja a 3. sz. ábra. A 8. és 20. óra között immunglobulin meghatározás nem történt, ezért ezt az időszakot szaggatott vonallal jelöltük.

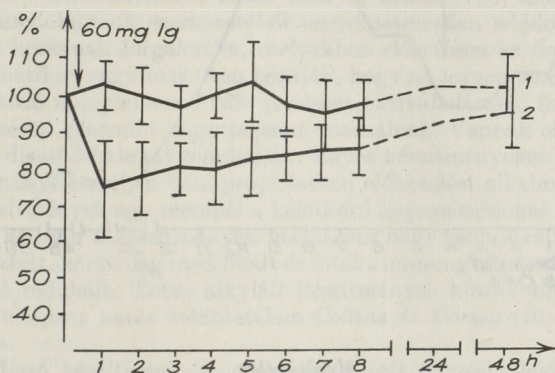
KISDÓZISÚ „VENAGAMMA” HATA'SA
EGÉSZSÉGES KONTROLLOK Ig SZINTJÉRE



A kísérleti állatok immunglobulin szintjének változásait az autolog-, illetve heterolog IgG adására a 4. sz. ábra szemlélteti.

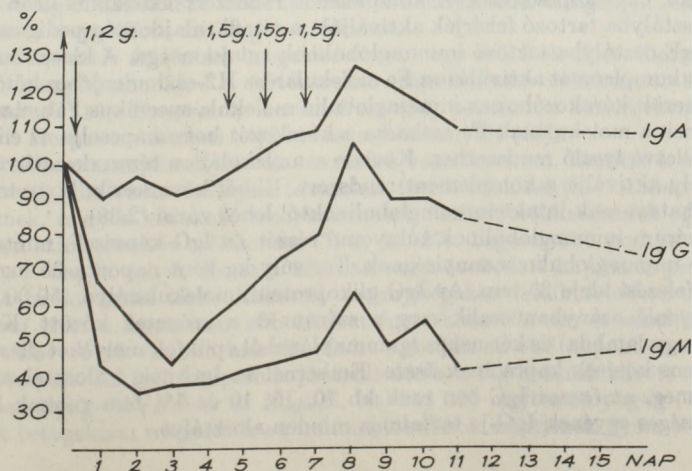
Értékelhető hematokrit változást sem a klinikai, sem az állatkísérletes vizsgálatok során nem találtunk.

KISÉRLETI ÁLLATOK Ig-SZINTJÉNEK
VÁLTOZÁSAI AUTOLOG (1), ILLETVE HETEROLOG (2)
ADÁSA UTÁN

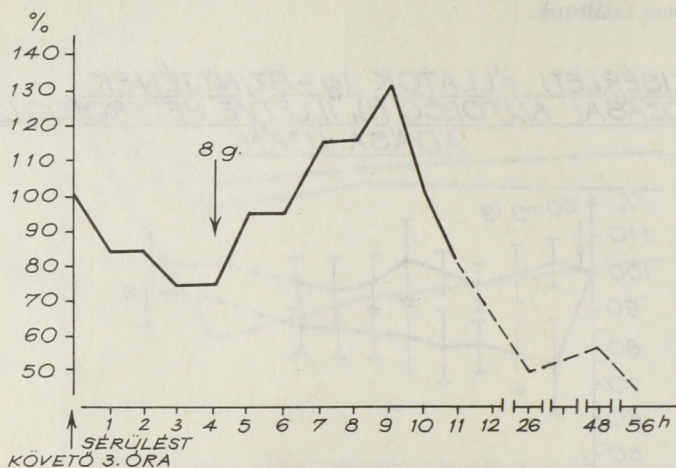


Az 5. és 6. sz. ábrán két, hasonló kiterjedésű és mélységű (80%, II/1—2 fokú) égett beteg immunglobulin szintjének változását ismertetjük. Az 5. sz. ábrán bemutatott esetben ismételten adtunk ki dózisban Venagammát. A 6. sz. ábrán bemutatott esetben egy alkalommal, összesen 8 g Venagammát infundáltunk.

Ig-OK SZINTJÉNEK ALAKULÁSA ÉGETT BETEGEN
ISMÉTELTELT, KISDÓZISÚ
„VENAGAMMA” ADÁSA MELLETT



IgG-SZINT ALAKULÁSA ÉGETT BETEGEN 100 mg/kg
„VENAGAMMA” ADÁSA UTÁN



Megbeszélés

Az immunglobulinok a plazmában és a szövetekben előforduló olyan fehérjék, amelyek antitest tulajdonsággal rendelkeznek. Az immunglobulinokat 6 osztályba sorolják: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE és secretory—IgA. Közülük értékelhető mennyiségben az immunglobulin készítmények csak IgG-t tartalmaznak.

Az immunglobulinokra jellemző a funkcionális és strukturális dualizmus. Az antigének determináns csoportjával reagáló rész az N-terminálist reprezentáló Fab-molekulaszakaszon helyezkedik el. Az effektor funkciók Fc-szakaszához kötődik a komplement rendszer komponenseivel való kölcsönhatás, valamint a sejtek Fc receptoraihoz való kapcsolódás. A komplement rendszert klasszikus úton az IgG és az IgM osztályba tartozó fehérjék aktiválják, a citofil tulajdonság pedig csak az IgG, IgM és IgE osztályba tartozó immunglobulinok tulajdonsága. A klasszikus úton bevezetett komplement aktiválás az Fc molekularész H2-es doménjéhez kötött. A szervezetbe került kórokozóhoz az immunglobulin molekula specifikus Fab része kötődik, majd ennek a molekulának Fc szakasza a kórokozót hozzákapcsolja az elimináló fagocita-, illetve lysaló rendszerhez. Közben a molekulában térszerkezeti változás jön létre, mely aktiválja a komplement rendszert. Ebből következik, hogy teljes, hatásos védőhatást csak intakt immunglobulinoktól lehet várni (2,38).

A szérum immunglobulinok túlnyomó részét az IgG képviseli, mintegy 80%-a az összes immunglobulin mennyiségnek. Testsúly kg-ként naponta 35 mg képződik. Átlagos felezési ideje 25 nap. Az IgG glikoprotein, molekulásúlya 150 000 dalton és közel egyenlő arányban oszlik meg a szérum és a szövetek között. Két könnyű (kappa vagy lambda) és két nehéz (gamma) láncból épül fel, melyeket diszulfid hidak és kovalens kötések kapcsolnak össze. Embernél az IgG-nek 4 alosztálya különböztethető meg, az összes IgG-ben ezek kb 70, 15, 10 és 5%-ban vannak képviselve. Az egészséges egyének IgG-je tartalmaz minden alosztályt.

A hideg alkoholos frakcionálással előállított immunglobulin preparátum hajlamos a spontán aggregációra. Ha ezt az immunglobulint vénásan adják, az aggregálódott, térszerkezeti átalakuláson átment immunglobulinok aktiválják a komplement rendszert, amelynek 5a-frakciója histamin felszabadulást vált ki, növeli az érfalak átteresztőképességét, továbbá simaizom összehúzó hatása mellett anaphylatoxin-szerű hatása is van. Végeredményben ez felelős az iv. adott immunglobulin kezelés során kialakuló mellékhatásokért. Ez az ultracentrifugálással 10 S szedimentációjú aggregátum csakúgy nem képes a baktériumokat opszonizálni, mint az egyes készítmények előállításakor keletkező 3,5 S szedimentációjú immunglobulin fragmentumok (17). Antibakteriális hatás csak az intakt (7 S) molekuláktól várható.

Az immunglobulinok szerkezetéből természetszerűen adódott, hogy olyan készítményeket hozzanak forgalomba, melyekben előzetesen az immunglobulin molekulákat enzimatis vagy más úton bontják, hogy ne legyen lehetőség a H2 domenben elhelyezkedő komplement-fixáló rendszer aktiválódására. Az enzimatis bontáshoz rendszerint plasmint vagy pepsint használnak. Vannak olyan készítmények, melyekben a diszulfid-hidakat redukálják. Egyes készítményeket savas kezeléssel állítanak elő, mások esetében beta-propiolacton előkezelést alkalmaznak. E kezelések mellett a készítmények egy részénél a keletkező aggregátumokat PEG-gel távolítják el. Mindezek alapján a készítmények ma három nagy csoportra oszthatók: enzimatisan emésztett, kémiailag modifikált és intakt immunglobulinokat tartalmazó preparátumok. A redukált, illetve alkylált készítmények között állatkísérletben, égésbetegségben kifejtett hatás tekintetében *Collins és Dorsey* (10) nem talált szignifikáns eltérést.

A különböző készítményekben található IgG felezési idejére az irodalomban ellentmondások az adatok (nyilvánvalóan az egyes készítményeket előállító gyárak is érdekeltek ebben). Egyes adatok szerint a készítményekben található IgG felezési ideje megegyezik a normál IgG felezési idejével, más adatok ezt felére, negyedére teszik, különösen az emésztett készítményeknél (9, 37). Égettekben eddig nem sikerült meghatározni a felezési időt (35). Az enzimatisan bontott immunglobulinok nyilvánvalóan nem tudják tökéletesen ellátni a védekezésben játszott szerepüket (a Fab és Fc egymástól el van választva). Ezért érthető, hogy szeptikémiás betegkezelésről egymásnak ellentmondó adatokat is találhatunk (22). Ezeknek a készítményeknek az adása szeptikus kóresetben azért is meggondolandó, mert a nem specifikus immunglobulinok Fab része lefedheti a baktériumok antigénjeit, ezáltal lehetetlenné teszi a specifikus antitestek kötődését.

A posztoperatív fertőzések megelőzésében, nagy műtétek előtt, illetve után infundált immunglobulinokkal a fertőzéseket szignifikánsan csökkentették *Duswald és munkatársai* (13). *Eygonet és munkatársai* (14) peritonitis kezelésében láttak jó eredményt. Herpes zoosterben is jó hatásának bizonyult (11).

Égettek immunsuppressióját sok tényezőre vezetik vissza. Említik a prostaglandinok szerepét, illetve az ún. égési toxinokat teszik felelőssé (21). Abban a szerzők megegyeznek, hogy a védekező mechanizmusok funkciócsökkenésének egyik jele a szérum IgG szint jelentős csökkenése (7, 8, 18, 27). Legmélyebb pontját a sérülést követő 2—5. napon éri el. Ezért a kórosan megnövekedett kapilláris permeabilitás folytán az extravasalis térbe kiáramló mennyiségeket teszik felelőssé *Daniels és munkatársai* (12). A legalacsonyabb értéket égettekben *Shirani és munkatársai* (35) a traumát követő 48. órában mérték. Ezért ajánlják az első napokban az immunglobulin terápiát. Az IgG terápiához javasolt dózisok tág határok között mozognak, 100 mg/testsúlykg-tól (*Holder és Naglich*, cit. 35) 500 mg/testsúlykg-ig (10,35).

Égett betegekben magunk is az immunglobulinok szintjének gyors csökkenését

találtuk (1. sz. ábra). Meglepő volt, hogy a kis dózisu (20 mg/testsúlykg) Venagamma adás (átmenetileg) az immunglobulinok — főleg az IgG — további csökkenését okozta (2. sz. ábra). A klinikai kísérletek egészséges egyénekben e jelenséget igazolták (3. sz. ábra). Állatkísérletes adataink szerint *csak a heterolog* fehérje beadása után észlelhető az átmeneti IgG csökkenés a szérumban (4. sz. ábra). Azokban a humán esetekben, melyekben naponta adtuk a 20 mg/testsúlykg dózisu gammaglobulin készítményt, illetve 110 mg/testsúlykg adagban alkalmaztuk, az IgG szintjének emelkedését találtuk (5. és 6. sz. ábra).

A jelenség magyarázatára nincs adatunk. *Holder és Naglich* felveti, hogy az égetteknél gyakori pseudomonas fertőzés kapcsán a baktérium protease enzimje bontja az immunglobulinokat. Ha ez így van, a kis dózisok beadása után a szérumszint csökkenés számottevő lehet és mért értékeinket magyarázhatja. *Shirami és munkatársai* (35) is tapasztalták a beadott immunglobulin hamaros bomlását és ezt az égési felszín kiterjedésével proporciónálisnak találták. A beadott immunglobulinok kiáramlása az érpályából nem okozhatta az általunk észlelt jelenséget, mivel egészséges egyékekben is bekövetkezett a szérum immunglobulin szint átmeneti csökkenése. Megfontolásra szorul az általunk alkalmazott készítmény előállítás módja, e tényező szerepére utalnak *Lindquist és munkatársai* (22). Ez a probléma még további vizsgálatra szorul. Szerepet játszhat az immunglobulinok által (tér szerkezeti átalakulás miatt) aktivált komplement rendszer is. A beadott készítmény esetleges rövid felezési ideje sem játszhatott szerepet, mivel az biztosan hosszabb, mint a beadástól a szérum szint csökkenéséig eltelt idő.

Az állatkísérletek arra utalnak, hogy a homolog immunfehérje beadása magyarázza a talált hatást, mivel az autolog immunglobulin a nyulakban nem idézett elő IgG szint csökkenést.

A kis dózisok elégtelenségét jól szemlélteti az 1. és 2. sz. ábra összevetése, melyből kitűnik, hogy a 20 mg/testsúlykg-os mennyiség nem változtatott a szérum IgG szintjén.

Mindezt összevetve arra a következtetésre jutottunk, hogy a kis dózisu (< 100 mg/testsúlykg) immunglobulinterápia a beadást követő szérumszint csökkenés miatt veszélyekkel jár. A naponta ismételt 50 mg/testsúlykg-os dózisok a 2—3 naponként ismételt 150 mg/testsúlykg-os dózisnak megfeleltek és a szérum szintet emelték.

Ismertetett észleléseinket kis dózisu immunglobulin terápia kapcsán tettük. Arról nem találtunk adatokat, hogy a beadást követő órákban hogyan alakul a szérumban az immunglobulinok mennyisége.

Az immunglobulin kezelésről 1984-ben, Budapesten, a Magyar Haematológiai Társaság szimpoziomot tartott, ahol — érthetően — csak a nagy dózisok hatásáról esett szó, és nem közöltek a beadás után rövid időn (24 órán) belül mért értékeket. Ezért tartottuk tapasztalatainkat közlésre érdemesnek. Eddigi vizsgálataink alapján feltételezhető, hogy a nagy dózisok (> 150 mg/kg) alkalmazása esetén is fellép átmeneti IgG szintcsökkenés a szérumban, de ezt a beadott mennyiség elfedi.

TRODALOM

1. Arturson G., Högman C. F., Johansson S. G. O., Killander J.: Changes in immunoglobulin levels in severely burned patients. *Lancet* 1969/I. 546.
2. Bach J.—F. (Ed.): Immunology (2nd ed.). John Wiley and Sons, 1982, New York.
3. Balch A. L., Hammer M., Smith R. P., Sutphen N.: *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: susceptibility of 100 blood culture isolates to seven antimicrobial agents and its clinical significance. *J. Lab. Clin. Med.* 94: 201 (1979).
4. Barandun S.: Die Gammaglobulin-Therapie. Chemische, immunologische und klinische Grundlagen. *Bibliotheca Haematologica 17* (additamentum ad *Acta Haematol.*), 1964, Karger, Basel.
5. Behring v. E.: cit. Barandun S.
6. Birke G., Liljedahl S. O., Norberg R.: Studies in Burns. Immunoglobulin and macroglobulin patterns and bacterial flora during treatment of burns with warm dry air. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 3: 39 (1969).
7. Bjornson A. B., Altemeier W. A., Bjornson H. S.: Changes in humoral components of host defense following burn trauma. *Ann. Surg.* 186: 88 (1977).
8. Bjornson A. B., Bjornson H. S., Lincoln N. A., Altemeier W. A.: Relative roles of burn injury, wound colonisation and wound infection in induction of alterations of complement function in a guinea pig model of burn injury. *J. Trauma* 24: 106 (1984).
9. Bläker F., Helluge H. H., Mai K.: Plasmaelimination intravenös verträglicher immunglobuline bei Patienten mit humoralen Immundefekten. *Dtsch.med.Wschr.* 97: 1151 (1972).
10. Collins M. S., Dorsey J. H.: Comparative anti-pseudomonas activity of chemically modified and native immunoglobulin G. *Am. J. Med.* 76: 155 (1984).
11. Dahm A.: Einsatz von Immunglobulinen bei Zoster. *Die gelben Hefte* 17: 26 (1977).
12. Daniels J. C., Fukushima M., Larson D. L., Abston S., Ritzmann S. É.: Tissue levels of various globulins in burned patients. *J. Trauma* 11: 699 (1971).
13. Duswald K. H., Müller K., Seifert J., Ring J.: Zur Frage der Wirksamkeit von i. v. Gammaglobulin gegen bakterielle Infektionen chirurgische Patienten. *Münch. med. Wschr.* 122: 832 (1980.)
14. Eygonnet J. P., Abrard E., Ajjan N., Estienne B.: Interest of polyvalent intravenous immunoglobulins in the treatment of severe peritoneal infections. 18th Congr. ISH and 16th Cong. ISBT, 1980. Montreal.
15. Fischer M. W.: Synergism between human gammaglobulin in *Pseudomonas* infections. *Antibiot. Chemother.* 7: 315 (1957).
16. Flick M. R., Cluff L. E.: *Pseudomonas* cateremia: review of 108 cases. *Am. J. Med.* 60: 501 (1976).
17. Furth R., Leigh P. C. J., Klein F.: Correlation between opsonic activity for various microorganisms and composition of gammaglobulin preparations for intravenous use. *J. Infect. Dis.* 149: 511 (1984).
18. Gelfand J. A.: Infections in burn patients. *Amer. J. Med.* 76: 158 (1984).
19. Jones R. J., Roe E. A., Gupta J. L.: Controlled trial of pseudomonas immunoglobulin and vaccine in burn patients. *Lancet* 1890/II : 1263.
20. Kohn J.: Abnormal immune response in burns. *Postgrad. Med. J.* 48 : 335 (1972).
21. Kremer B., Allgöwer M., Graf M., Schmidt K. H., Schoelmerich J., Schoenenberger G. A.: The present status of research in burn toxins. *Int. Care Med.* 7 : 77 (1981).
22. Lindquist L., Lundbergh P., Maasing R.: Pepsin-treated human gamma-globulin in bacterial infections. *Vox Sang.* 40 : 329 (1981).
23. Lowry O. M., Rosenbrough N. J., Farr A. C., Randall R. J.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193 : 265 (1951).
24. Mancini G., Carbonara A. O., Heremany I. F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2 : 235 (1965).
25. McCracken G. H., Schinefeld H. R.: Changes in the pattern of neonatal septicemia and meningitis. *Am. J. Dis. Child* 112 : 33 (1966).
26. McManus W. F., Goodwin C. W., Mason A. O., Pruitt B. A.: Burn wound infection. *J. Trauma* 21 : 753 (1981).
27. Munster A. M.: Immunologic response of trauma and burns. *Am. j. Med.* 76 : 142 (1984).
28. Pruitt B. A.: The burn patient. *Curr. Prob. Surg.* 16 : 45 (1979).
29. Pruitt B. A., McManus A. T.: Opportunistic infections in severely burned patients. *Am. J. Med.* 76 : 146 (1984).
30. Rebkin Ju. V., Szokolova T. F.: Iszledovanije cirkulirujusschih immunüh komplektov u bolnüh sz tjazsолоj mechanicsseszkоj travmoј. *Ortop. Travmat. Protez.* 1984 : 37, 9. szám.

31. Ring J., Duswald K. H.: Probleme der intravenösen Gamma-globulin Therapie. *Klin. Wschr.* 58 : 797 (1980).
32. Schneidekraut M. J., Loegering D. J.: Effect of extravascular hemolysis on the RES depression following thermal injury. *Exp. Mol. Pathol.* 40 : 271 (1984).
33. Sheidegger J. J.: Une micro methode l'immuno electrophorèse. *Int. Arch. Allergy* 7 : 103 (1955).
34. Sharma V. K., Agarwal D. S.: Study of immune status of patients with severe burns. *Indian J. Med. Res.* 72 : 872 (1980).
35. Shirani K. Z., Vaughan G. M., McManus A. T., May B. W., McManus W. F., Pruitt B. A., Mason A. D.: Replacement therapy with modified immunoglobulin G in burn patients. *Am. J. Med.* 76 : 175 (1984).
36. Sidiropoulos D., Böhme U., von Muralt G., Morell A., Barandun S.: Immunglobulinsubstitution bei der Behandlung der neonatalen Sepsis. *Schweiz. med. Wschr.* 111 : 1649 (1981).
37. Spiegelberger H. L., Weigle W. O.: The catabolism of homologous and heterologous 7 S gamma globulin fragments. *J. Exp. Med.* 121 : 323 (1961).
38. Stiehm E. R.: Standard and special human immune serum globulins as therapeutic agents. *Pediatrics* 63 : 301 (1979).
39. Verghese A., Berk S. L., Boelen L. J., Smith J. K.: Group B Streptococcal pneumonia in the elderly. *Arch. Intern. Med.* 142 : 1642 (1982).
40. Vul Sz. M., Pánová Ju. M.: Szogyerzésnie immunoglobulinov v krvi bolnñh sz termicesz-kimi ozsogami. *Klin. Med.* 7 : 72 (1976).
41. Waisbren B. A.: The treatment of bacterial infections with the combination of antibiotics and gamma globulin. *Antibiot. Chemother.* 7 : 322 (1957).
42. Yurt R. W., McManus A. T., Mason A. D., Pruitt B. A.: Increased susceptibility to infection related to extent of burn injury. *Ann. Surg.* 119 : 183 (1984).

Майор м/с Дь. Склениарик, И. Доброни, полковник м/с Я. Новак, д. Меркел:

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНО-ГЛОБУЛИНОВ
В СЫВОРОТКЕ В ПЕРВЫЕ ЧАСЫ ПОСЛЕ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ГАММА-ГЛОБУЛИНОВОЙ ТЕРАПИИ**

В первые часы после внутривенного введения IgG препарата в дозе 20 мг/кг веса, авторы наблюдали быстрое, но преходящее снижение уровня IgG в сыворотке обожженных и здоровых лиц, исследованных в качестве контроля. В опытах на животных, проведенных для выявления причин данного явления, снижение наблюдалось только в случае применения гомологического препарата. Введение аутологического IgG не привело к снижению уровня. Для выяснения природы и причин данного явления необходимы дальнейшие опыты и исследования.

Maj. Gy. Szklenarik M.D.M.C., I. Dobronyi M.D., col. J. Novak M.D.M.C., D. Merkel M.D.:

**QUANTITATIVE CHANGES OF SERUM IMMUNE GLOBULINS IN THE
FIRST HOURS AFTER NON-SPECIFIC GAMMA GLOBULIN TREATMENT**

The authors have found a quick—but transitional—decrease of the serum IgG level in burned patients and healthy men examined as a control in the first hours after intravenous administration of IgG in a dose of 20 mg/kg BW. Experiments made in animals to elicit the cause of this phenomenon showed that this change occurred only using homologous preparation, the administration of autologous IgG didn't result in a decrease of the serum IgG level. For eliciting the nature of this phenomenon and revealing its causes further investigations are needed.