

Габриглобин – возможности и эффективность клинического применения

А.Г. Лютов^{1,2}, В.А. Алешкин², Е.К. Донюш³, Л.Б. Заякина⁴, Е.В. Мостовская¹, Д.В. Соколов⁵

¹ ООО «Иммуно-Гем», Москва

² ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

⁵ Ассоциация специалистов последипломного образования врачей, Москва

В статье отражены механизмы, обеспечивающие качество, безопасность применения и клиническую эффективность современного отечественного препарата иммуноглобулина для внутривенного введения «Габриглобин-IgG».

Технологические особенности производства Габриглобина определяют высокое качество препарата, целостность молекулы IgG и его Fc-фрагмента. Препарат удовлетворяет современным требованиям к иммуноглобулинам человека для внутривенного введения, содержит широкий спектр аутогенных антител, интактную молекулу IgG, обладает длительным периодом полураспада, обеспечивает полноценное взаимодействие с Fc-рецепторным аппаратом клеток. Габриглобин оказывает лечебный эффект, при наличии показаний к применению, при терапии агаммаглобулинемии, тяжелых вирусных и бактериальных инфекциях, сепсисе, синдроме полиорганной недостаточности, при лечении септических осложнений после ожогов, системной красной волчанки, системных васкулитов и аутоиммунной крапивницы.

Ключевые слова: внутривенный иммуноглобулин, IgG, механизм действия, показания к применению.

Gabriglobin-IgG – possibilities and efficiency of clinical application

A.G. Lyutov, V.A. Aleshkin, E.K. Donyush, L.B. Zayakina, E.V. Mostovskaya, D.V. Sokolov

The article considers mechanisms supporting quality, safety of application and clinical efficiency of Gabriglobin-IgG - modern domestic medication of immunoglobulin for intravenous introduction.

The technological characteristics of production of Gabriglobin ensure high quality of medication, wholeness of IgG molecule and its Fc-fragment. The medication matches all modern requirements to human immunoglobulins for intravenous introduction. The preparation contains large spectrum of aboriginal antibodies and intact IgG molecule, possesses prolonged half-value period, provides full-fledge interaction with Fc-receptor apparatus of cells. The Gabriglobin renders curative effect if there are indications for application, in case of agammaglobulinemia therapy, severe viral and bacterial infections, sepsis, poly-organic insufficiency syndrome, treatment of septic complications after burns, systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis and autoimmune nettle rash.

Keywords: intravenous immunoglobulin, IgG, mechanism of action, indication for application.

Препараты иммуноглобулина для внутривенного введения являются эффективным средством лечения целого ряда тяжелых заболеваний. Они служат единственным лекарственным средством патогенетической терапии первичных гуморальных иммунодефицитов, используются для восполнения дефицита антител при гипогаммаглобулинемии, применяются для иммуномодулирующей терапии и лечения тяжелых вирусных и бактериальных инфекций, а также сепсиса [1].

Особое место на отечественном фармацевтическом рынке занимает «Габриглобин-IgG» (Габриглобин), ЛС-000412, представляющий собой иммуноглобулин для внутривенного введения (ИГВВ) класса IgG, который производится без использования протеолитических ферментов и химических модификаторов. Это позволяет сохранять биологическую активность и естественные бифункциональные свойства молекулы иммуноглобулина G (IgG). Препарат получают путем перевода иммуноглобулинов в раствор с низким зна-

Лютов Андрей Германович, д.б.н., профессор

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора
125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10

E-mail: immunogem@mail.ru

чением pH, равным 4,2. Эти условия сохраняются на всем протяжении технологического цикла, что обеспечивает высокую концентрацию мономерного IgG, отсутствие полимеров и агрегатов.

Габриглобин отличается высокой вирусологической безопасностью, которая обеспечивается процедурой карантинизации плазмы. Этот процесс предусматривает обязательный первичный контроль плазмы крови доноров на вирусные маркеры, хранение замороженной плазмы в течение 6-ти месяцев и повторное обследование доноров. При отсутствии выявления возбудителей инфекционных заболеваний у доноров индивидуальные порции плазмы объединяются в минипулы, которые тестируются методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие вирусных нуклеиновых кислот. После этого более 1000 индивидуальных порций плазмы объединяют и фракционируют этиловым спиртом, что многократно снижает риск передачи инфекционных агентов [2]. В технологической схеме производства Габриглобина предусмотрены две стадии инактивации возможно присутствующих вирусов. На первом этапе раствор очищенного иммуноглобулина в этаноле выдерживают при величине pH 4,0-4,2 в течение 18 часов, после чего удаляют вероятно присутствующие и уже инаktivированные вирусы фильтрацией. На втором этапе готовый полуфабрикат выдерживается при величине pH 4,0-4,5 в течение 21 суток. Многочисленными исследованиями доказано, что инаktivация вирусов при данных условиях гарантирует вирусологическую безопасность препаратов крови [3]. Готовый продукт дополнительно контролируется на отсутствие антител к вирусам иммунодефицита человека 1 и 2 типов, антител к вирусу гепатита С и поверхностного антигена вируса гепатита В.

Высокое качество Габриглобина и стабильность параметров препарата от серии к серии обеспечивается использованием инновационной технологии его получения. Правильно выбранная величина pH обуславливает низкую антикомплементарную активность и высокое содержание мономерного IgG, что обеспечивает безопасность препарата при внутривенном введении, так как при значении pH 4,0-4,5 иммуноглобулины наиболее стабильны [4]. Технологический процесс получения препарата позволяет максимально сохранить весь спектр антител, присутствующих в крови доноров, обеспечить разнообразие подклассов иммуноглобулина G, в том числе и такого лабильного, как IgG3, а также сохранить антиидиотипические антитела, цитокины, белки главного комплекса гистосовместимости (HLA) и растворимые рецепторы (CD4 и CD8) для HLA [5]. Данные минор-

ные компоненты чрезвычайно важны для реализации естественных защитных свойств препарата.

Клиническая эффективность иммуноглобулинов при лечении тяжелых вирусных и бактериальных инфекций и восполнении дефицита антител при гуморальных иммунодефицитах определяется наличием и титром антител к возбудителям различных заболеваний, причем антитела в препаратах иммуноглобулина должны быть достаточно разнообразными и содержаться в значимых титрах к большинству потенциальных возбудителей вирусной и бактериальной природы [6]. Чем к большему числу бактериальных и вирусных антигенов регистрируется наличие антител, тем большего эффекта можно ожидать от того или иного препарата иммуноглобулина [7].

Многочисленными исследованиями [4, 8], выполненными с 2004 по 2015 г, показано, что препарат Габриглобин содержит антитела ко многим бактериям, вирусам, антигенам хламидий и трихомонад, а уровень антител стабилен от серии к серии (табл.). Это позволило, для информирования лечащего врача,

Таблица			
Содержание антител к возбудителям бактериальных и вирусных инфекций в препарате «Габриглобин-IgG»			
	Наименование возбудителя	Содержание антител	Размерность
Бактериальные инфекции	Стафилококк (α-стафилолизин)	2	МЕ/мл
	Дифтерийная палочка	36,2	Мг/мл
	Возбудитель коклюша	279	Ед/мл
	Менингококк	2,91	КП
	Сальмонеллы	1:40	титр
	Шигеллы	1:20	титр
	Chlam. trachomatis	413	АЕ/мл
	Chlam. pneumoniae and psittaci	285	АЕ/мл
	Trichomonas vaginalis	149	АЕ/мл
Вирусные инфекции	Вирус кори	25	МЕ/мл
	Вирус гепатита А	8221	АЕ/мл
	HbsAg,	14,2	МЕ/г
	Респираторно-синтициальный вирус	3285	ОЕ/мл
	Вирус гриппа	1:80	титр
	Вирус краснухи	69506	МЕ/мл
	Вирус клещевого энцефалита	52	АЕ/мл
	Цитомегаловирусу	15568	АЕ/мл
	Вирус Эпштейна-Барр	51552	АЕ/мл
	Вирус простого герпес,	14492	АЕ/мл
	Вирус герпеса 8 типа HHV8	7342	АЕ/мл
Содержание антител выражены в международных единицах (МЕ/мл), мг/мл, арбитражных единицах (АЕ), единицах оптической плотности (ОЕ), коэффициенте позитивности (КП) или в виде титра (разведения)			

предусмотреть определение титра антител в каждой серии препарата к стафилококку (α -стафилолизину), цитомегаловирусу, вирусам кори, простого герпеса и гриппа, с указанием содержания этих антител на упаковке.

В связи с тем, что спектр и количественное содержание антител в препарате иммуноглобулина зависят от многих факторов, таких как: инфицированность населения, уровень заболеваемости бактериальными и сезонными вирусными инфекциями, экологическая обстановка, напряженность иммунитета, способность населения к иммунному ответу и иммунологической памяти, препараты иммуноглобулинов, полученные из плазмы доноров, проживающих на данной территории, целесообразнее всего использовать в том же регионе.

Широкий спектр антител и интактная молекула IgG позволили с высокой эффективностью применить Габриглобин для иммунозаместительной терапии при первичных иммунодефицитах [9]. Именно при данной патологии выявляются все важнейшие свойства современного иммуноглобулинового препарата: скорость нарастания концентрации и длительность сохранения IgG в сыворотке крови, отсутствие побочных реакций.

Габриглобин назначали в разовой дозе 0,6 г на кг веса пациента, трехкратно с интервалом три недели, больным, у которых, несмотря на проводимую до этого заместительную терапию, сохранялось значительное снижение показателей концентрации IgG в сыворотке крови.

Уже на первый день после введения Габриглобина отмечалось значительное повышение концентрации IgG в крови, в среднем в 2-3 раза, у некоторых больных – в 5-6 раз. Начало снижения достигнутой концентрации IgG наблюдалось у этих пациентов лишь на 15-й день после введения препарата, длительность сохранения повышенного уровня IgG в крови была более 21 дня. За время применения Габриглобина отмечалось уменьшение частоты рецидивов хронических болезней, что способствовало снижению потребности и уменьшению длительности применения антибактериальной терапии.

Наличие в Габриглобине антител к вирусу клещевого энцефалита и вирусам семейства *Herpesviridae* обеспечивает его высокий терапевтический эффект при лечении энцефалитов различной этиологии [10]. При исследовании 64-х детей в возрасте от 5 до 18 лет, с энцефалитом, вызванным в 62,5% случаев вирусами герпеса 1-2, 3, 4, 5 и 6 типов, в 25% случаев – бактериями, среди которых преобладали боррелии, было установлено, что применение в со-

ставе комплексной терапии Габриглобина приводит к уменьшению сроков восстановительного периода на $16,4 \pm 4,2$ суток и сокращению продолжительности пребывания в стационаре на $7,4 \pm 2,5$ суток, по сравнению с группой детей, не получавших иммуноглобулин. В группе детей, которых лечили Габриглобином, отмечены достоверно меньшие частота развития и степень выраженности клинических симптомов резидуального дефицита, достоверно снижалась частота остаточных изменений, а также значительно сокращалась частота обострений при подостром и хроническом течении энцефалита.

В последнее годы активно обсуждается вопрос о применении ИГВВ при сепсисе и септических состояниях. В сводном обзоре клинических исследований [11] показано, что применение стандартного поликлонального иммуноглобулина статистически значимо, по сравнению с плацебо или со стандартной терапией, уменьшает смертность среди взрослых пациентов с сепсисом. Проанализированные результаты 43-х рандомизированных из 88-ми доступных контролируемых исследований за период с 1966 по 2012 г. подтверждают, что препараты поликлонального внутривенного иммуноглобулина ($n = 1430$) снижают смертность по сравнению с плацебо или отсутствием интервенции у взрослых пациентов с бактериальным сепсисом и септическим шоком (отношение рисков (ОР) = 0,81, 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,70-0,93 [11]. Мета-анализ не позволил выявить значимых различий в смертности от сепсиса лишь при введении определенных ограничений на анализируемые исследования (с низким риском предвзятости).

В литературе отмечается, что отсутствие убедительных доказательств в снижении смертности при сепсисе связано с тем, что прикладные исследования по иммуноглобулинотерапии сепсиса не лишены множественных серьезных недостатков, которые могли обусловить систематическую ошибку в их результатах [12]. ИГВВ, которые обладают антибактериальной и противовирусной активностью, крайне необходимо использовать для лечения сепсиса, назначая их как можно раньше после установления диагноза [13]. Рекомендуемая дозировка иммуноглобулина должна составлять 0,2-1,75 г/кг, причем значительное снижение смертности при сепсисе достигается при использовании иммуноглобулина в течение не менее 3-х суток.

Успешное применение Габриглобина при внутриутробном, ожоговом и посттравматическом сепсисе подтверждают приводимые ниже данные. Так, использование Габриглобина у 50-ти обожженных

пациентов для профилактики развития сепсиса при ожогах и лечения уже начавшегося сепсиса в ФГБУ "Институт хирургии им. А.В. Вишневского" МЗ РФ показало, что введение препарата по 100-300 мл (0,1-0,3 г/кг), в зависимости от тяжести состояния, один раз в сутки в течение 3-4 суток, сопровождалось положительными результатами, которые выражались в полном восстановлении дефицита IgG, повышении или восстановлении дефицитных ключевых иммунных показателей и отмене выраженной эндогенной интоксикации. Улучшались или полностью нивелировались основные клинико-лабораторные критерии сепсиса, такие как лейкоцитоз, частота сердечных сокращений и дыхания, АД, общий белок, количество тромбоцитов, СОЭ, уровень прокальцитонина, наличие протеинурии, клиническое состояние и температура. Общая эффективность в группе лечения [14] составила 79% (без Габриглобина – 32%), в группе профилактики сепсиса – 72% (без Габриглобина – 37%).

Целесообразность включения ИГВВ в комплексную терапию сепсиса связана с их возможностью ограничивать избыточное действие провоспалительных цитокинов, повышать клиренс эндотоксинов и стафилококкового суперантигена, устранять анергию, усиливать эффект беталактамных антибиотиков [15].

У новорожденных с септическими осложнениями клиническая эффективность Габриглобина изучена в Детской клинической больнице №1 г. Санкт-Петербурга и в родильном отделении ГКБ № 29 г. Москвы [16].

Показанием для назначения Габриглобина 78 новорожденным с массой тела при рождении от 650 до 4000 г в ДКБ № 1 служили гнойно-септические заболевания (52 ребенка), внутриутробные инфекции (18 детей) и иммунодефицитные состояния у недоношенных (8 детей). Большинство детей находилось в отделении реанимации в крайне тяжелом состоянии на искусственной вентиляции легких, инфузионной и массивной антибиотикотерапии, гемодинамической терапии инотропами, адреналином и т.п. Габриглобин вводили внутривенно микроструйным методом в дозе 0,2 г/кг массы тела трехкратно. Клинический эффект, как правило, проявлялся после второго введения, а улучшение состояния детей наступало через 6-8 часов после трансфузии и выражалось в стабилизации гемодинамики, смягчении параметров искусственной вентиляции легких и снижении потребности в волемиических препаратах. Положительный эффект был достаточно длительным и приводил к стабильному улучшению состо-

яния больных. Эти дети не потребовали повторных курсов терапии иммуноглобулином. Клинический эффект сопровождался улучшением лабораторных показателей анализов крови [16].

В родильном отделении ГКБ № 29 Департамента здравоохранения г. Москвы в период с 2005 по 2009 г. была проведена оценка эффективности применения Габриглобина в комплексной терапии 128-ми недоношенных новорожденных с тяжелым течением внутриутробной инфекции (ВУИ). Гестационный возраст новорожденных детей составил 28-36 недель. Препарат назначали в дозе 5 мл/кг массы тела, 1 раз в сутки, в локтевую вену, со скоростью 5 мл в час трехдневным курсом или более продолжительным курсом – до 7 введений. Введение препарата проводилось под контролем частоты сердечных сокращений, дыхания, цвета кожных покровов, температуры тела. Смертность детей в контрольной группе при использовании традиционной терапии составила 32%, тогда как в группе с использованием Габриглобина – только 8%. Основной причиной смерти явились инфекционно-воспалительные заболевания внутриутробного происхождения.

По отзывам других лечебных учреждений г. Москвы (родильные дома № 11, 18) применение Габриглобина в комплексном лечении ВУИ у недоношенных новорожденных массой тела от 563 до 4096 г обеспечивает выраженный положительный эффект, характеризующийся уменьшением инфекционного токсикоза, снижением лейкоцитоза и компенсацией лейкопении.

Проблема лечения тяжелых инфекций, сепсиса и полиорганной недостаточности в хирургии остается актуальной на протяжении многих лет. Кардиохирургические операции, выполняемые в условиях искусственного кровообращения, сопровождаются развитием синдрома системного воспалительного ответа, активацией условно-патогенной флоры и реализацией феномена бактериальной транслокации уже во время операции. Развивающиеся при этом вторичные иммунодефициты приводят к тяжелым инфекционным осложнениям и развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), что значительно ухудшает течение послеоперационного периода, повышает сроки госпитализации больных, летальность. Включение Габриглобина в комплексное лечение кардиохирургических больных с ранними проявлениями СПОН, развившегося после операции в условиях искусственного кровообращения у 68-ми кардиохирургических больных продемонстрировало снижение тяжести состояния, оцениваемое по шкале SOFA, в 2 раза, и уменьшение летальности на

28 суток – с 38% до 17% [17]. Во время лечения кардиохирургических больных Габриглобином не было зарегистрировано ни одного случая развития побочных реакций на введение препарата.

Препараты поливалентных иммуноглобулинов активно используются не только для лечения инфекционных и септических осложнений, но и для их профилактики, хотя отдельные исследователи считают, что использование ИГВВ с профилактической целью неэффективно [18]. Тем не менее, опыт применения Габриглобина для лечения и профилактики септических осложнений и СПОН показывает высокую эффективность препарата при данной патологии [17]. Проведение оперативных вмешательств без восполнения уровня циркулирующего IgG у пациентов с агаммаглобулинемией, или коррекции количества тромбоцитов у больных тромбоцитопениями и купирования геморрагического синдрома вообще невозможно.

Получены убедительные аргументы в пользу применения Габриглобина при аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре [1, 19]. В исследование включено 60 больных с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой (АИТП), средний возраст которых составил 4,9 лет (от 4 месяцев до 14 лет), среднее количество тромбоцитов до начала лечения – $23 \times 10^9/\text{л}$. Часть пациентов (35%) получали гормональную терапию (преднизолон 2 мг/кг/сут в течение 21-их суток, метипред 30 мг/кг/сут парентерально в течение 3 суток), из них 38% детей были резистентны к кортикостероидам. У остальных больных наблюдался полный и неполный ответ на глюкокортикоиды, однако при снижении либо отмене терапии у всех детей отмечался рецидив заболевания.

Пациенты получали инфузию Габриглобина в стартовой дозе 1 г/кг в течение 1-2 дней. Два ребенка получили повторное введение препарата в той же дозе в связи с сохраняющейся тромбоцитопенией (всего на курс – 2 г/кг). У двух детей стартовая доза препарата составила 2 г/кг в связи с подготовкой к аденотомии.

Клиническое улучшение после применения Габриглобина наступало через 8-12 часов и выражалось в купировании геморрагического синдрома и увеличении количества тромбоцитов, в среднем, до $202 \times 10^9/\text{л}$. Полный гематологический ответ достигнут у 73,2% детей (число тромбоцитов более $150 \times 10^9/\text{л}$), частичный гематологический ответ – у 24,6% детей (число тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ – у 21% пациентов, а более $30 \times 10^9/\text{л}$ – у 3,6%). Не ответили на терапию 1,8% детей. Среди пациентов, резистентных к кортикостероидной терапии, гема-

тологический ответ получен у 88,6% детей. Длительный, в течение 6 месяцев, гематологический ответ был достигнут у 55,4% больных. Курсовой дозы препарата в 1 г/кг оказалось достаточно для получения стойкого гематологического ответа у 60,5 % больных [1, 19].

Аналогичные результаты получены при применении Габриглобина в детском отделении клиники Кировского НИИ гематологии и переливания крови, в комплексном лечении детей в возрасте от 1 до 18 лет с онкогематологическими заболеваниями и детей с гормонорезистентными формами иммунной тромбоцитопенической пурпury (ИТП). Побочных явлений, связанных с введением препарата, отмечено не было. Введение препарата на фоне интенсивной полихимиотерапии позволило сократить число инфекционных осложнений у детей с гемобластозами.

Интактная, неповрежденная молекула IgG Габриглобина позволяет использовать его для иммуномодулирующей терапии ревматоидного артрита, системной красной волчанки (СКВ), системных васкулитов и аутоиммунной крапивницы. Механизм действия препарата связан с нейтрализацией аутоантител, блокадой процесса активации комплемента и подавлением образования мембранолитического комплекса, предотвращением взаимодействия аллергена с IgE, фиксированного на тучной клетке [1, 20]. Габриглобин прошел клинические испытания в НИИ ревматологии (Москва), оказавшись высокоэффективным у больных тромбоцитопенией, ассоциированной с СКВ и болезнью Шегрена, у пациентов с антифосфолипидным синдромом и поражениями ЦНС при аутоиммунных ревматических заболеваниях [20].

Многолетние исследования коллектива авторов под руководством Б.А. Молотилова [21, 22] позволили установить, что применение Габриглобина при хронической идиопатической крапивнице с аутоиммунным механизмом развития в дозе 50 мл один раз в сутки (0,03-0,04 г/кг) в течение 4-х суток было эффективно в 93% случаев, тогда как использование традиционного лечения приводило к положительному результату только в 13% случаев. Препарат хорошо переносился, не вызывал аллергических и побочных реакций общего характера. При отдаленной оценке результатов исследования установлено полное отсутствие клинических проявлений крапивницы на протяжении одного года. Включение в комплексную терапию хронической аутоиммунной крапивницы Габриглобина повышало клиническую эффективность, сокращало сроки купирования обострения в 80% случаев, удлиняло ремиссию у 63,7% больных (Log-Rank test $p=0.0069$;

Gehan's Wilcoxon test $p=0.034$) [22]. На способ лечения хронической аутоиммунной крапивницы препаратом «Габриглобин-IgG» получен патент [23].

Таким образом, «Габриглобин-IgG» представляет собой современный безопасный и высокоэффективный отечественный препарат ИГВВ, пригодный для терапии различных заболеваний. Безопасность иммуноглобулина обеспечена комплексом мер, направленных как на предотвращение возможности попадания инфицированных порций плазмы крови в целевой продукт, так и применение специальных стадий инактивации и удаления возможно присутствующих вирусов, в соответствии с современными рекомендациями [24]. За время существования препарата с 2002 г. не зарегистрировано ни одной побочной или нежелательной реакции.

Технологические особенности производства Габриглобина, отсутствие ферментативной или химической обработки обеспечивают стабильное качество препарата от серии к серии, позволяют максимально сохранить все субклассы IgG, присутствующие в плазме крови, обеспечивают целостность и бифункциональность молекулы IgG и его Fc-фрагмента, а также сохранение антиидиотипических антител и минорных компонентов (CD4 и CD8, цитокины и белки главного комплекса гистосовместимости), которые определяют терапевтический эффект препарата.

Целостность молекулы IgG, сохранение ее в интактной, мономерной форме и способность достаточно продолжительное время циркулировать в крови позволяет с успехом использовать Габриглобин для терапии агаммаглобулинемии и общей вариабельной иммунной недостаточности (ОВИН), уменьшать частоту рецидивов хронических заболеваний, сокращать потребность и длительность применения антибактериальной терапии, обеспечивать высокое и стойкое (более 3-х недель) повышение концентрации иммуноглобулина G в сыворотке крови. Реализация терапевтического эффекта Габриглобина при данной патологии достигается за счет увеличения бактерицидной активности сыворотки, стимуляции фагоцитоза, нейтрализации бактериальных токсинов и прямого восполнения дефицита антител-иммуноглобулинов [1, 4, 16].

Широкий спектр аутоиммунных антител ко многим бактериям, вирусам, антигенам хламидий и трихомонад в Габриглобине обеспечивает высокоэффективное применение препарата при большинстве тяжелых вирусных и бактериальных инфекций и сепсисе. Габриглобин эффективен при энцефалитах различной этиологии, внутриутробных инфекци-

ях, синдроме полиорганной недостаточности после операций с искусственным кровообращением и в лечении септических осложнений после ожогов. Целесообразность включения Габриглобина в комплексную терапию септических состояний связана с его возможностью ограничивать избыточное действие провоспалительных цитокинов, связыванием и ускоренным выведением эндотоксинов и стафилококкового суперантигена, устранением анергии и усилением эффекта беталактамовых антибиотиков.

Использование Габриглобина в комплексной терапии недоношенных детей с тяжелым течением внутриутробной микст-инфекции существенно повысила эффективность лечения. Дети, получавшие препарат, менее продолжительно находились на искусственной вентиляции легких, раньше переводились из реанимации в отделение выхаживания маловесных детей, значительно снижалась частота летальных исходов. На фоне терапии Габриглобином реже отмечалось осложненное течение болезни и генерализация инфекции с летальным исходом, повышался уровень иммуноглобулинов классов G и M, которые содержат основное количество антитоксических противомикробных и противовирусных антител.

Наличие антиидиотипических антител, высокое содержание в препарате иммуноглобулина подкласса IgG4, который блокирует развитие атопических аллергических реакций, позволяет использовать Габриглобин при терапии системной красной волчанки, системных васкулитов и аутоиммунной крапивницы.

Препарат «Габриглобин-IgG» удовлетворяет всем современным требованиям к иммуноглобулинам человека для внутривенного введения, содержит широкий спектр аутоиммунных антител, интактную молекулу IgG, обладает длительным периодом полураспада, обеспечивает полноценное взаимодействие с Fc-рецепторным аппаратом клеток и оказывает лечебный эффект при всех известных показаниях для назначения иммуноглобулинов.

Литература

1. Донюш Е.К. Использование внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике. Вопросы современной педиатрии. // 2011, Т. 10, № 2, с. 49-63
2. Prince A.M., Plet M., Horowitz B. Effect of Cohn fractionation conditions on infectivity of the AIDS virus. // N. Eng. Med. – 1986. – V. 314. – P. 386-387.
3. Русанов В.М., Левин И. Лечебные препараты крови // М.- 2004. - 284 с.
4. Караулов А.В., Алешкин В.А., Решетник В.В., Афанасьев С.С., Лютов А.Г., Алешкин А.В., Афанасьев М.С. Воробьева Е.А. Инновационные биотехнологии иммунобиологических

- фармацевтических препаратов в поддержании состояния здоровья и качества жизни населения страны. // Иммунология. - 2015. - Т. 36, № 3. - С. 176-183
5. Аверченков В.М., Палагин И.С. Внутривенные иммуноглобулины: механизмы действия и возможности клинического применения. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия*. // 2004, т. 6, № 3, с. 273-281.
 6. Исаков В.А., Исаков Д.В. Современные средства и перспективы терапии герпесвирусных инфекций // *Terra medica*. - 2001. - № 2. - С. 6-9.
 7. Krause I, Wu R, Sherer Y, Patanik M, Peter JB, Shoenfeld Y. *In vitro* antiviral and antibacterial activity of commercial intravenous immunoglobulin preparations - a potential role for adjuvant intravenous immunoglobulin therapy in infectious diseases. *Transfus. Med.*, 2002, № 2, p.133-139.
 8. Бочкарева С.С., Лютов А.Г., Новикова Л.И., Алешкин В.А., Денисов А.К. Репертуар антител к вирусным и бактериальным патогенам в препарате внутривенного иммуноглобулина Габриглобин-IgG. // *Инфекционные болезни*, 2010, № 4, с.31-37.
 9. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. Новый отечественный иммуноглобулин G – Габриглобин в комплексной терапии больных обшей/вариабельной/иммунной недостаточностью. // *Вестник Российской военно-медицинской академии*, 2005. - 1, 13, с. 41-43
 10. Скрипченко Н.В. Внутривенные иммуноглобулины при нейроинфекциях у детей. Пособие для врачей. // СПб.-2008.-18 с
 11. Alexandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F., Mantaring J.B. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, 16 (9). CD001090.
 12. Almansa R., Tamayo E., Andaluz-Ojeda D., Nogales L., Blanco J., Eiros J.M., Gomez-Herreras J.I., Bermejo-Martin J.F. The original sins of clinical trials with intravenous immunoglobulins in sepsis. // *Critical Care*. - 2015. - 19:90, p.1-3
 13. Oda S., Aibiki M., Ikeda T., Imaizumi H., Endo S., Ochiai R., Kotani J., Shime N., Nishida O., Noguchi T., Matsuda N., Hirasawa H. The Japanese guidelines for the management of Sepsis. // *Journal of Intensive Care* 2014, 2:55, p.1-38.
 14. Земсков В.М. Алексеев А.А., Козлова М.Н., Барсуков А.А., Соловьева М.С., Ахмадов М.А. Изучение клинико-иммунологической эффективности иммунозаместительной терапии Габриглобином при лечении ожоговой болезни и ее осложнений. // *РМЖ Хирургия*, 2012, № 5, с. 216-222.
 15. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. *Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство* // М.: Литтерра, 2006. - С. 37
 16. Алешкин В.А., Лютов А.Г. Использование поливалентного иммуноглобулина для внутривенного введения «Габриглобин-IgG» при лечении бактериальных и вирусных инфекций. // *Информационное письмо*. Москва, 2010, 48 с.
 17. Козлова М.Н., Попцов В.Н., Сускова В.С., Лютов А.Г., Шумаков Д.В., Емец В.И., Быстрых О.А., Сусков С.И., Топтыгина А.П., Бочкарева С.С. Клинико-иммунологическое обоснование применения внутривенного иммуноглобулина G-Габриглобина у больных с синдромом полиорганной недостаточности после операций с искусственным кровообращением. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2008, № 6, с.34-39.
 18. Werdan K., Pilz G., Bujdoso O. Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, Viell B, Marget W, Seewald M, Walger P, Stuttmann R, Speichermann N, Peckelsen C, Kurowski V, Osterhues HH, Verner L, Neumann R, Müller-Werdan U. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. // *Crit. Care Med*. 2007, V.35, p.2693-2701.
 19. Донюш Е.К., Лютов А.Г., Сосков Г.И., Новичкова Г.А., Тюкалова Н.Р. Опыт применения Габриглобина у детей с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой. // *Вопросы онкологии и химиотерапии*, 2003, № 1, с.87-90
 20. Соловьев С.К. Внутривенный иммуноглобулин в ревматологической практике. *Ревматология*. 2012, № 2(70), с. 63-65.
 21. Молотилев Б.А., Алешкин В.А., Орлова Е.А., Новикова Л.И., Лютов А.Г. Анализ эффективности различных методов лечения хронической аутоиммунной крапивницы. // *Медицинские науки. Клиническая медицина*, 2013 № 2(26), с. 83-93.
 22. Болыц Е.А. Методы диагностики аутоиммунной крапивницы и эффективность лечения с использованием отечественного препарата «Габриглобин-IgG». Автореф. дисс.к.м.н., Пенза, 2012, 27 с.
 23. Молотилев Б.А. Алешкин В.А., Орлова Е.А., Новикова Л.И., Лютов А.Г., Бочкарева С.С. Способ лечения больных аутоиммунной хронической крапивницы с использованием внутривенного введения препарата «Габриглобин». Патент № 2467764, Бюлл. № 33.
 24. Кудашева Э.Ю., Борисевич И.В., Иванов В.Б., Климов В.И., Корнилова О.Г., Лебединская Е.В., Буянтян Н.Д. Современные технологические подходы к обеспечению вирусной безопасности препаратов иммуноглобулинов человека. // *Успехи современного естествознания*.-2015.- № 5, с.132-138.