

Гетерологичные сывороточные препараты в практике современной медицины

О. В. Перелыгина, Е. И. Комаровская, А. В. Мухачева, Л. В. Саяпина,
Ю. И. Обухов, В. П. Бондарев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Поступила 21.12.2016 г. Принята к публикации 07.02.2017 г.

Представлены сведения о применении гетерологичных антитоксических сывороток для лечения некоторых инфекционных заболеваний и укусов змей. Несмотря на успехи вакцинопрофилактики, в мире ежегодно регистрируются случаи дифтерии и столбняка. Нередки случаи ботулизма и газовой гангрены. Остается актуальным вопрос о лечении при укусах змей. Гетерологичные гипериммунные сыворотки преимущественно получают из крови лошадей, иммунизированных бактериальными анатоксинами или токсинами, ядами змей. АнтIVENОМЫ — единственные антитоды против укусов ядовитых змей, пауков и скорпионов. Гетерологичные сыворотки и антIVENОМЫ входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств в России и Перечень основных лекарственных средств ВОЗ. Необходимо совершенствовать работу в области стандартизации единых подходов к обоснованию требований к качеству вновь регистрируемых и находящихся в обращении на территории Российской Федерации препаратов специфических иммуноглобулинов и антитоксических сывороток для обеспечения учреждений здравоохранения эффективными и безопасными средствами экстренной специфической профилактики и лечения инфекционных заболеваний и поражений токсинами.

Ключевые слова: гипериммунные сыворотки; гетерологичные иммуноглобулины; антитоксические сыворотки; антIVENОМ; антИТОКСИН; токсикоинфекция; дифтерия; ботулизм; столбняк; газовая гангрена; укус змеи.

Библиографическое описание: Перелыгина ОВ, Комаровская ЕИ, Мухачева АВ, Саяпина ЛВ, Обухов ЮИ, Бондарев ВП. Гетерологичные сывороточные препараты в практике современной медицины. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017; 17(1): 41–47.

Гетерологичные сыворотки и иммуноглобулины (далее — сыворотки) представляют собой лекарственные средства, содержащие очищенные иммуноглобулины и/или их фрагменты, полученные из сыворотки или плазмы животных различных видов, иммунизированных соответствующими антигенами. История применения гетерологичных сывороток в России насчитывает уже более 100 лет, начиная с применения препаратов, представляющих собой малоочищенный цельный иммуноглобулин лошади до создания современного продукта, содержащего очищенный комплекс биологически активных фрагментов иммуноглобулина. Препараты гетерологичных иммуноглобулинов и сывороток на протяжении многих лет используются в комплексной терапии ряда инфекционных заболеваний, а также в качестве средства экстренной профилактики.

По направленности действия относительно возбудителей заболеваний сыворотки могут быть антибактериальными, противовирусными или антитоксическими. Особое место занимают сыворотки против Т-лимфоцитов человека, которые применяют для профилактики оттор-

жения трансплантата при пересадке органов и лечения апластической анемии (табл. 1).

В Российской Федерации зарегистрировано более 10 наименований гетерологичных иммуноглобулинов и сывороток против различных бактериальных и вирусных инфекций [1].

Наиболее часто используемым из противовирусных препаратов является иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади. Современные данные о распространении бешенства в мире и Российской Федерации за последнее десятилетие свидетельствуют о неблагоприятной эпидемиологической ситуации [2, 3]. В России помощь при укусе бешеными или подозрительными на бешенство животными получают с применением антирабического иммуноглобулина в комбинации с антирабической вакциной для профилактики заболевания людей бешенством. В США и ЕС применяют иммуноглобулин антирабический человеческий.

Из гетерологичных противовирусных препаратов из сыворотки крови лошадей ранее в СССР и в России были разработаны: иммуноглобулин противооспенный, имму-

Таблица 1. Антитимоцитарные сыворотки, зарегистрированные в России

Название препарата (видовая принадлежность)	Производитель
Тимоглобулин® (кроличий иммуноглобулин)	«Джензайм Европа Б. В.», Нидерланды
Антилимфолин (козий или кроличий)	ФГУ «Российский геронтологический научно-клинический центр» Минздрава России
Атгам (лошадиный иммуноглобулин)	«Фармация и Анджон Кампани», США
АТГ-Фрезениус С (кроличий иммуноглобулин)	«Фрезениус Биотех ГмБХ», Германия

ноглобулин против Боливийской геморрагической лихорадки, иммуноглобулин против лихорадки Марбург, иммуноглобулин против лихорадки Эбола, иммуноглобулин против лихорадки Ласса, иммуноглобулин против японского энцефалита, иммуноглобулин против Венесуэльского энцефаломиелиита лошадей (табл. 2), предназначенные для использования в особых ситуациях [4–11].

Несмотря на то, что в терапии инфекционных заболеваний достигнуты значительные успехи, гетерологичные сывороточные препараты в ряде случаев не потеряли своей актуальности. Антибактериальные сыворотки наиболее активно использовали до эры антибиотиков, гетерологичные сыворотки и иммуноглобулины в настоящее время применяют в комплексе мер экстренной профилактики и терапии при ряде инфекционных заболеваний и укусах змей и насекомых. Особое внимание в мире уделяется препаратам, включенным ВОЗ в Перечень основных лекарственных средств (WHO Model List of Essential Medicines) [12]. Из гетерологичных препаратов крови в Перечень включен дифтерийный анитоксин и антивеномы (препараты против ядов змей, пауков, скорпионов). ВОЗ отмечает, что медикаменты, включенные в национальные Перечни, предназначены для того, чтобы быть доступными учреждениям здравоохранения постоянно в достаточном количестве, в подходящих лекарственных формах, в надлежащем качестве и с ценой, приемлемой и физическим лицам, и общественным организациям [13]. В Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения в России, ежегодно утверждаемый распоряжением Правительства Российской Федерации, включены все специфические анитоксические гетерологичные сыворотки российского производства: противодифтерийная, противостолбнячная, противогангренозная поливалентная, противоботулинические типов А, В и Е, сыворотка против яда гадюки (антивеном) [14].

В России зарегистрированы антибактериальные иммуноглобулины — иммуноглобулин противолептоспирозный из сыворотки крови волков и иммуноглобулин противосибиреязвенный из сыворотки крови лошади [15–18].

На основании анализа данных о препаратах, регулярно проходящих сертификационные испытания, можно сделать вывод, что препараты анитоксических сывороток применяются и в настоящее время, несмотря на успехи антибактериальной терапии с использованием новейших фармацевтических противобактериальных лекарственных средств и стандартов лечения.

Тем не менее, выпуск таких анитоксических сывороток, как противоботулинические типов А, В, Е, противоган-

гренозная поливалентная и противодифтерийная в настоящее время снизился.

Наибольшее применение в настоящее время в России находит сыворотка противостолбнячная, которая широко применяется при экстренной специфической профилактике и лечении столбняка. По официальным данным Росздравнадзора в России ежегодно регистрируются несколько случаев столбняка. В литературе описаны случаи заболевания детей в возрасте до 3 лет. Дети не были вакцинированы по причине медицинского отвода. Для специфической терапии применяют человеческий противостолбнячный иммуноглобулин и противостолбнячную сыворотку лошадиной.

Заболеваемость столбняком в европейском регионе за последние 5 лет составила менее 0,03 на 100000 населения. Некоторые случаи имели летальный исход. Основная группа заболевших — люди пенсионного возраста (65 лет и старше), а также наркоманы, употребляющие наркотики путем внутривенной или внутримышечной инъекции. Для лечения столбняка в ЕС применяют человеческий противостолбнячный иммуноглобулин. Но данный препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, доказана его неэффективность при интратекальном введении [19, 20].

Одной из наиболее тяжелых бактериальных токсикоинфекций является ботулизм, который даже при использовании современных методов терапии нередко является причиной смерти пациентов. В России ежегодно регистрируются 400–500 случаев заболевания людей, употреблявших продукты, содержащие ботулотоксин. По данным Роспотребнадзора летальность среди больных в настоящее время составляет 15–30 % [21, 22]. Следует отметить, что наряду с патогенетическим и симптоматическим лечением, важная роль принадлежит противоботулинической сыворотке (лошадиной), способной нейтрализовать ботулинические токсины. В ЕС уровень заболеваемости ботулизмом составляет около 200 случаев в год (0,03 случая на 100000 населения). В некоторых европейских странах и Великобритании встречаются случаи раневого ботулизма среди наркоманов, употребляющих наркотики путем внутривенной или внутримышечной инъекции. Случаи детского ботулизма крайне редки. Для лечения ботулизма в комплексе с другими методами лечения применяется ботулинический анитоксин (лошадиный), который, несмотря на возможные побочные эффекты, сокращает длительность заболевания и снижает летальность [23].

В руководствах FDA США и ЕМА для лечения и профилактики ботулизма рекомендовано применение нескольких гетерологичных сывороток (бивалентный анитоксин BAT-AB и моновалентный анитоксин BAT-E, «Sanofi

Таблица 2. Разработанные отечественные противовирусные иммуноглобулины из сыворотки крови лошадей

Название препарата	Разработчик
Имуноглобулин против лихорадки Эбола	ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России
Имуноглобулин противооспенный	ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России
Имуноглобулин против лихорадки Ласса	ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России
Имуноглобулин против Боливийской геморрагической лихорадки	ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России
Имуноглобулин против лихорадки Марбург	ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России
Имуноглобулин антирабический	Российский научно-исследовательский противочумный институт «Мироб»; Харьковское предприятие по производству иммунобиологических и лекарственных препаратов «Биолек»

Pasteur Ltd.); гептавалентный антитоксин НВАТ, «Can-gene», США) [24, 25].

Серьезную проблему представляет проведение профилактических и лечебных мероприятий при развитии раневых инфекций, в том числе газовой гангрены. Поскольку частота развития таких осложнений, как раневая инфекция зависит, прежде всего, от характера ранения, сроков и качества оказания хирургической помощи, заболеваемость газовой гангреной регистрируется в основном в военное время. Вместе с тем известно, что и в мирное время причинами заболевания газовой гангреной могут быть травмы различного характера, осложнения после хирургических вмешательств, в частности трансплантационных операций, а иногда и внутримышечные инъекции [26]. В США ежегодно регистрируется приблизительно 3000 случаев в год. В эпидемиологических отчетах приведены случаи газовой гангрены по всему миру. В ЕС случаи этого заболевания зафиксированы среди инъекционных наркоманов. Среди пострадавших в результате стихийных бедствий также наблюдаются случаи инфицирования ран с дальнейшим развитием газовой гангрены. Современные методы лечения этого заболевания в США и ЕС включают антибиотикотерапию, хирургическую обработку очага инфекции, гипербарическую оксигенацию [27, 28].

Тем не менее, развитие современной хирургии, в том числе военно-полевой, ее высокая мобильность и наличие современных материалов и средств интенсивной терапии не исключает использования гетерологической сыворотки для предотвращения развития гангрены. В связи с этим сыворотка противогангренозная поливалентная лошадиная, которая в свое время в комплексе с хирургическими мероприятиями помогла спасти многих пациентов от ампутации, в настоящее время может рассматриваться не только с исторической точки зрения.

Особое место в ряду гетерологических сывороточных препаратов занимает антивеном — сыворотка против яда гадюки обыкновенной лошадиная, выпускаемая в России (ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России). Сыворотка против яда гадюки имеет ограниченное применение, связанное с сезонной активацией этого вида змей. В отличие от вышеупомянутых антитоксических сывороток, активность которых выражается в Международных единицах, активность данной сыворотки, не имеющей аналогов в мире, выражается в антитоксических единицах, определенных на основании способности сыворотки нейтрализовать дозу змеиного яда, значительно превосходящую ту, которая может попасть в организм человека при укусе гадюкой, обитающей на территории России. Антивеномы включены в Перечень лекарственных средств первой необходимости практически во всех странах. Эксперты ВОЗ делают особый акцент на недоступность эффективных антивеномов для лечения укусов ядовитых змей, встречающихся в различных регионах мира. Наиболее страдает от отсутствия антивеномов население в Сахарском регионе в Африке, юго-восточной Азии. Следует отметить, что существует незначительное количество современных научных публикаций, посвященных лечению отравлений ядом гадюки. В настоящее время в России случаи укусов ядовитыми змеями и их исходы не фиксируются в сводках Росздравнадзора. Имеются лишь отрывочные сообщения в научных публикациях и Интернете, из которых следует, что при поступлении укушенного змеей человека проводится симптоматическое лечение, так как стационары и травмпункты не обеспечены сывороткой против яда гадюки.

Массовая вакцинация населения способствовала, в частности, снижению заболеваемости дифтерией и, соответственно, потребности в противодифтерийной сыворотке. Несмотря на то, что уровень заболеваемости дифтерией в ЕС и России достаточно низкий (<0,01 на 100000 населения), в разных странах региона ежегодно регистрируются лабораторно подтвержденные случаи заболевания дифтерией как среди детей, так и среди взрослого населения. Однако специфика заболевания и тяжесть осложнений таковы, что некоторые стандарты лечения предполагают введение противодифтерийной сыворотки лошадиной до подтверждения диагноза токсической формы и утяжеления состояния пациента. На практике противодифтерийную сыворотку вводят на начальной стадии, согласно клиническому диагнозу, настолько быстро, насколько возможно, даже до того, как получен подтвержденный бактериологический результат из лаборатории. Это связано с тем, что она может нейтрализовать свободный токсин, который еще не проник внутрь клеток-мишеней [29, 30]. Исследования в Латвии показали, что дифтерийный антитоксин лошадиный неэффективен при введении после второго дня проявляющихся симптомов [31]. Случаи последних трех лет выявили возможные задержки в клиническом и лабораторном подтверждении заболевания. Самой насущной проблемой, как отмечают многие клиницисты и эксперты ВОЗ, является отсутствие или ограниченный доступ к дифтерийному антитоксину, необходимому для лечения токсической формы дифтерии в самые короткие сроки. Поэтому наличие адекватного количества противодифтерийной сыворотки в медицинских учреждениях национального и регионального уровня необходимо для своевременного лечения пациентов при лабораторно-подтвержденных или подозреваемых случаях заболевания [32, 33].

ВОЗ настоятельно рекомендует каждой стране иметь собственный постоянно возобновляемый запас противодифтерийной сыворотки. В настоящее время среди производителей этого препарата можно назвать Россию, Бразилию, Хорватию и Индию [34, 35]. Но также существуют серьезные опасения экспертов, что Хорватия и Бразилия остановят производство в связи с высокими требованиями регуляторных органов к безопасному производству медицинских препаратов из крови. Необходимо отметить, что в иностранных публикациях и в сообщениях ВОЗ Россия фигурирует как производитель и потенциальный поставщик антитоксических сывороток, в том числе и дифтерийного антитоксина.

Для того, чтобы найти свидетельства применения серотерапии был выполнен поиск публикаций клинических случаев диагностики и лечения ботулизма, газовой гангрены, столбняка и дифтерии. Анализ нескольких описанных клинических случаев заболеваний в Российской Федерации ботулизмом, дифтерией и столбняком подтвердил первостепенную роль раннего начала специфической терапии. Авторы публикаций особое внимание уделяют недостаточной доступности антитоксических сывороток [36–39].

Чужеродный белок, являющийся главным компонентом гетерологических сывороточных препаратов, при поступлении в организм человека при парентеральном введении сывороток может вызвать различные неблагоприятные явления в виде аллергических реакций немедленного типа, включая анафилактический шок, или развития сывороточной болезни [40, 41].

Для предотвращения подобных явлений обязательно перед введением сыворотки с лечебной или профилактической целью проверяют чувствительность человека к белку лошади в соответствии со схемами, приведенными в инструкциях по применению гетерологичных сывороток. В России все сыворотки, за исключением противозмеиной, выпускают в комплекте с сывороткой, разведенной 1:100. Пренебрежение этим правилом в сочетании с недостаточностью противошоковой терапией при возникновении аллергического шока может приводить к летальному исходу [42].

С 1 января 2016 г. в России введена в действие Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания [43], в которую взамен фармакопейных статей ГФ СССР X включены статьи на гетерологичные сывороточные препараты и современные методы их оценки.

Это позволит продолжить работу в области стандартизации единых подходов к обоснованию требований к качеству вновь регистрируемых и находящихся в обращении на территории Российской Федерации препаратов специфических иммуноглобулинов и антитоксических сывороток, а также обеспечит учреждения здравоохранения эффективными и безопасными средствами экстренной специфической профилактики и лечения инфекционных заболеваний и поражений токсинами [44].

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств. Министерство здравоохранения Российской Федерации [официальный сайт]. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
2. International travel and health. Vaccines: rabies. WHO [официальный сайт]. Available from: <http://www.who.int/topics/rabies/ru>.
3. Rabies. Fact Sheet № 99. WHO; 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en>.
4. Борисевич ИВ, Черникова НК, Марков ВИ, Краснянский ВП, Борисевич СВ, Рождественский ЕВ. Опыт клинического применения специфического иммуноглобулина из сыворотки крови лошадей в качестве средства экстренной профилактики лихорадки Эбола. *Вопросы вирусологии* 2017; 62(1): 25–9.
5. Борисевич ИВ, Потрываева НВ, Мельников СА, Евсеев АА, Краснянский ВП, Максимов ВА. Получение иммуноглобулина к вирусу Марбург на основе сыворотки крови лошадей. *Вопросы вирусологии* 2008; 53(1): 39–41.
6. Краснянский ВП, Градобоев ВН, Борисевич ИВ, Потрываева НВ, Лебединская ЕВ, Черникова НК, Тиманькова ГД. Разработка и изучение свойств иммуноглобулина против лихорадки Ласса. *Вопросы вирусологии* 1997; 42(4): 168–71.
7. Михайлов ВВ, Борисевич ИВ, Тиманькова ГД, Краснянский ВП, Потрываева НВ, Лебединская ЕВ, Черникова НК. Препарат, содержащий иммуноглобулин против лихорадки Эбола, из сыворотки крови лошадей, жидкий (иммуноглобулин Эбола). Патент Российской Федерации № 2130318 С1; 1996.
8. Краснянский ВП, Михайлов ВВ, Лукин ЕП, Борисевич ИВ, Потрываева НВ, Мельников СА и др. Препарат, содержащий иммуноглобулин против венесуэльского энцефаломиелита лошадей из сыворотки крови лошадей жидкий (иммуноглобулин лошадиный ВЭЛ). Патент Российской Федерации № 2261113 С1; 2003.
9. Хмелев АЛ, Борисевич ИВ, Черникова НК, Махлай АА, Михайлов ВВ, Яковлев АК и др. Оценка безопасности профилактического использования иммуноглобулинов против вирусных геморрагических лихорадок из сывороток крови лошадей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2012; (6): 103–6.
10. Хмелев АЛ, Борисевич ИВ, Пантюхов ВБ, Пирожков АП, Сыромятникова СИ, Шатохина ИВ и др. Использование морских свинок для оценки эффективности гетерологичного иммуноглобулина против боливийской геморрагической лихорадки. *Вопросы вирусологии* 2009; 54(4): 42–4.
11. Борисевич ИВ, Михайлов ВВ, Хамитов РА, Краснянский ВП, Черникова НК, Евсеев АА, Миронов АН. Использование обезьян для доклинической оценки специфических средств профилактики и лечения геморрагических лихорадок Эбола и Ласса. В кн.: *Организм и окружающая среда: жизнеобеспечение и защита человека в экстремальных условиях. Мат. российской конференции*. 2000. С. 210.
12. WHO Model Lists of Essential Medicines. Geneva: WHO; 2015. Available from: <https://go.gl/Phv1iv>.
13. Essential medicines and health products: Essential medicines. WHO. Available from: <https://go.gl/mnOZB0>.
14. Распоряжение от 26 декабря 2015 г. № 2724-р. Правительство России [официальный сайт]. Available from: <https://go.gl/3soXwG>.
15. Комиссаров АВ, Жучихин ЮС, Васильев ПГ, Климов ВИ, Луб МЮ, Нестеров ЮЕ и др. Сравнительное изучение качества препаратов противосибирезвенного глобулина, полученных при создании производства в НИИ микробиологии МО РФ и выпускаемых ранее в Тбилиском НИИ вакцин и сывороток. В кн.: *Диагностика, лечение и профилактика инфекционных заболеваний. Биотехнология. Ветеринария. Мат. юбилейной научной конференции, посвященной 50-летию Центра военно-технических проблем биологической защиты НИИ микробиологии МО РФ*. 1999. С. 95–6.
16. Пименов ЕВ, Комиссаров АВ, Луб МЮ, Васильев ПГ, Жучихин ЮС, Комоско ГВ и др. Освоение и усовершенствование технологии производства глобулина противосибирезвенного лошадиного жидкого для медицинских целей. В кн.: *Диагностика, лечение и профилактика опасных инфекционных заболеваний. Биотехнология. Ветеринария. Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 70-летию НИИ микробиологии МО РФ*. 1998. С. 326–7.
17. Комиссаров АВ, Комоско ГВ, Лещенко АА, Луб МЮ, Пименов ЕВ, Дармов ИВ и др. Изучение процесса стерилизующей фильтрации жидкого противосибирезвенного лошадиного глобулина. *Биотехнология* 2002. (2): 66–74.
18. Шевцов АН, Борисевич ИВ, Дармов ИВ, Кожухов ВВ, Луб МЮ, Козлова ТН и др. Сывороточный иммунобиологический препарат для профилактики и лечения сибирской язвы. *Биотехнология* 2011; (1): 42.
19. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). [официальный сайт]. Available from: <https://go.gl/yh6aMt>.
20. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). [официальный сайт]. Available from: <https://go.gl/ngzNRm>.
21. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [официальный сайт]. Available from: <http://www.rospotrebnadzor.ru/>.
22. Федеральная служба государственной статистики [официальный сайт]. Available from: <https://go.gl/VMI1C0>.
23. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [официальный сайт]. Available from: <https://go.gl/o7ZTSA>.
24. U. S. Food & Drug Administration. U. S. Department of Health and Human Services [официальный сайт]. Available from: <https://go.gl/FLZTwP>.
25. U. S. Food & Drug Administration. U. S. Department of Health and Human Services [официальный сайт]. Available from: <https://go.gl/Zqwuvt>.
26. Гординская НМ, Дука АМ, Акмайкина НЗ. Опыт работы и особенности организации и проведения противоэпидемических мероприятий при подозрении на анаэробную инфекцию в стационарах. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии* 2008; (12): 153–5.
27. Prevention and management of wound infection. Technical and Guidelines. WHO. Available from: <https://go.gl/ljYVmX>.
28. Centers of Disease Control and Prevention. US Department of Health and Human Services [официальный сайт]. Available from: <https://go.gl/FC1DeP>.
29. Begg N. Manual for the management and control of diphtheria in the European Region. Expanded programme on immunization. Copenhagen: WHO; 1994.
30. Centers for Disease Control and Prevention. *Corynebacterium diphtheriae*. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 13th ed. 2015. Available from: <https://go.gl/v2EE5U>.

31. Logina I, Donaghy M. Diphtheritic polyneuropathy: a clinical study and comparison with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(4): 433–8.
32. Both L, White J, Mandal S, Efstratiou A. Access to diphtheria antitoxin for therapy and diagnostics. *Euro Surveill*. 2014; 19(24): pii: 20830.
33. ECDC Epidemic Intelligence Information System for Vaccine Preventable Diseases (EPIS-VPD) [официальный сайт]. Available from: <https://goo.gl/a4UyIb>.
34. Immunization, Vaccines and Biologicals. Diphtheria. WHO. Available from: <https://goo.gl/GCkhB6>.
35. Корженкова МП, Малышев НА, Берко АИ, Арсеньев ВА. Дифтерия (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации. М.: 2008.
36. Трихлеб ВИ, Палатная ЛО, Выговская ОВ, Трохимович ЛП, Арсентьева НВ. Ботулизм: особенности современного течения. Случаи из практики. *Актуальная инфектология* 2015; 4(9): 88–93.
37. Иванова ЛА, Гарас МН, Болтенков ВЛ, Гук ЛИ. Случай пищевого ботулизма у подростков. *Актуальная инфектология* 2015; 3(8): 56–63.
38. Богадельников ИВ, Прокудина ЛИ, Бобрышева АВ, Бездольная ТН, Хамид Фазель, Крюгер ЕА и др. Столбняк забыт, но не исчез. *Здоровье ребенка* 2012; 2(37): 42–9.
39. Гординская НМ, Дука АМ, Акмайкина НЗ. Опыт работы и особенности организации и проведения противоэпидемических мероприятий при подозрении на анаэробную инфекцию в стационарах. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии* 2008; 12: 153–5.
40. Борисевич ИВ, Авдеева ЖИ, Алпатовая НА, Давыдов ДС, Гайдера ЛА, Горбунов МА и др. Медицинские иммунобиологические препараты. Справочник. Т. 2. Иммуноглобулины человека, сыворотки и иммуноглобулины гетерологические, моноклональные антитела, пробиотики, бактериофаги, аллергены, цитокины (вводимые людям). М. 2011. С. 81–103.
41. Супотницкий МВ, Елапов АА, Борисевич ИВ, Кудашева ЭЮ, Климов ВИ, Лебединская ЕВ и др. Препараты крови человека и животных в аспекте показателей качества, эффективности и безопасности. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2015; (3): 33–48.
42. Снегирева ИИ, Романов БК, Озерецковский НА. Безопасность применения препаратов крови по данным пострегистрационного мониторинга. *Успехи современного естествознания* 2015; (5): 146–51.
43. Государственная фармакопея РФ. 13-е изд. Т. 3. М.; 2015. Available from: <http://www.femb.ru/feml>.
44. Борисевич ИВ, Кудашева ЭЮ, Перельгина ОВ, Миронов АН, Меркулов ВА, Бондарев ВП и др. Состояние проблемы стандартизации специфических иммуноглобулинов и антитоксических сывороток. *Медицинская иммунология* 2015; 17(5): 379.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Перельгина Ольга Викторовна. Начальник лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Комаровская Елена Игоревна. Эксперт 1-й категории лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Мухачева Анастасия Вячеславовна. Ведущий эксперт лаборатории вирусных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Саяпина Лидия Васильевна. Главный эксперт управления экспертизы противобактериальных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Обухов Юрий Иванович. Начальник управления экспертизы противобактериальных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП.

Бондарев Владимир Петрович. Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Адрес для переписки: Перельгина Ольга Викторовна; Pereligina@expmed.ru

Комаровская Елена Игоревна; Komarovskaya@expmed.ru

Clinical experience with heterologous serum products

O. V. Perelygina, E. I. Komarovskaya, A. V. Mukhacheva, L. V. Sayapina,
Yu. I. Obukhov, V. P. Bondarev

Federal State Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

The article contains data on the use of heterologous serum products in the treatment of some infectious diseases and snake bites. Despite achievements of preventive vaccination there are still cases of diphtheria and tetanus registered annually all over the world. Cases of botulism and gas gangrene are not uncommon either. There is also an important problem of snake bites treatment. Heterologous serum is mainly derived from the blood of horses immunized with bacterial anatoxins or toxins (snake venoms). They are included into the Russian List of Vital and Essential Medicines and in the WHO Essential Medicines List. Antivenoms are the only effective antidotes for the bites of venomous snakes, spiders, and scorpions. However, despite a self-evident demand in such products, there is a lack of antitoxic serum caused by the phasing out of its production in some countries, its low economic efficiency and stringent regulatory requirements for the safe production of blood products.

Key words: hyperimmune serum; heterologous immunoglobulins; antitoxic serum; antivenom; antitoxin; toxic infection; diphtheria; tetanus; gas gangrene; snake bite.

For citation: Perelygina OV, Komarovskaya EI, Mukhacheva AV, Sayapina LV, Obukhov Yul, Bondarev VP. Clinical experience with heterologous serum products. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2017; 17(1); 41–47.

References

1. State Register of Medicines. Russian Federation Ministry of Health [official site]. Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).
2. International travel and health. Vaccines: rabies. WHO [official site]. Available from: <http://www.who.int/topics/rabies/ru>.
3. Rabies. Fact Sheet № 99. WHO; 2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en>.
4. Borisevich IV, Chernikova NK, Markov VI, Krasnyanskiy VP, Borisevich SV, Rozhdestvenskiy EV. An experience in the clinical use of specific immunoglobulin from horse blood serum for prophylaxis of Ebola haemorrhagic fever. *Voprosy virusologii* 2017; 62(1): 25–9 (in Russian).
5. Borisevich IV, Potryvayeva NV, Melnikov SA, Yevseyev AA, Krasnyanskiy VP, Maksimov VA. Design of equine serum-based Marburg virus immunoglobulin. *Voprosy virusologii* 2008; 53(1): 39–41 (in Russian).
6. Krasnyanskiy VP, Gradoboev VN, Borisevich IV, Potryvaeva NV, Lebedinskaya EV, Chernikova NK, Timankova GD. Development and study of the properties of immunoglobulin against Lassa fever. *Voprosy virusologii* 1997; 42(4): 168–71 (in Russian).
7. Mikhaylov VV, Borisevich IV, Timankova GD, Krasnyanskiy VP, Potryvaeva NV, Lebedinskaya EV, Chernikova NK. The preparation containing immunoglobulin against Ebola fever from horse blood serum liquid (immunoglobulin Ebola). Patent RUS 2130318 C1; 1996 (in Russian).
8. Krasnyanskiy VP, Mikhaylov VV, Lukin EP, Borisevich IV, Potryvaeva NV, Melnikov SA, et al. The preparation containing immunoglobulin against VEE from horse blood serum liquid (immunoglobulin against VEE from horse blood serum). Patent RUS 2261113 C1; 2003 (in Russian).
9. Khmelev AL, Borisevich IV, Chernikova NK, Makhlay AA, Mikhaylov VV, Yakovlev AK, et al. Evaluation of safety of prophylactic use of immunoglobulins against viral hemorrhagic fevers from horse blood sera. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii* 2012; (6): 103–6 (in Russian).
10. Khmelev AL, Borisevich IV, Pantyukhov VB, Pirozhkov AP, Syromyatnikova SI, Shatokhina IV, et al. Use of guinea pigs to evaluate the efficacy of a heterologous immunoglobulin against Bolivian hemorrhagic fever. *Voprosy virusologii* 2009; 54(4): 42–4 (in Russian).
11. Borisevich IV, Mikhaylov VV, Khamitov RA, Krasnyanskiy VP, Chernikova NK, Evseev AA, Mironov AN. Use of monkeys for the preclinical evaluation of specific means of prevention and treatment of hemorrhagic fevers Ebola and Lassa. In: *Organisms and environment: Human livelihoods protection in extreme conditions*. Mater. Ross. Konf. 2000. P. 210 (in Russian).
12. WHO Model Lists of Essential Medicines. Geneva: WHO, 2015. Available from: <https://goo.gl/Phv1iv>.
13. Essential medicines and health products: Essential medicines. WHO. Available from: <https://goo.gl/mnOZB0>.
14. Government Decree of 26 December 2015, № 2724-p. Available from: <https://goo.gl/3soXwG> (in Russian).
15. Komissarov AV, Zhuchikhin YuS, Vasilyev PG, Klimov VI, Lub MYu, Nesterov YuE, et al. Comparative study of quality of anthrax immune globulin preparations obtained by the establishment of production at the Institute of Microbiology of the Russian Defense Ministry and released earlier in the Tbilisi Institute of Vaccines and Serum. In: *Diagnosis, treatment and prevention of infectious diseases. Veterinary. Biotechnology. Mat. Yubil nauch konf, posvyashchennoy 50-letiyu Tsentra voenno-tehnicheskich problem boil zashchity NII mikrobiologii MO RF*. 1999. P. 95–6 (in Russian).
16. Pimenov EV, Komissarov AV, Lub MYu, Vasilyev PG, Zhuchikhin YuS, Komosko GV, et al. The development and improvement of production technology against anthrax globulin equine liquid for medical purposes. In: *Diagnosis, treatment and prevention of infectious diseases. Biotechnology. Veterinary. Mat. Yubil nauch konf, posvyashchennoy 70-letiyu NII mikrobiologii MO RF*. 1998. P. 326–7 (in Russian).
17. Komissarov AV, Komosko GV, Leshchenko AA, Lub MYu, Pimenov EV, Darmov IV, et al. The sterilizing filtration of horse anti-anthrax liquid globulin preparation. *Biotechnologiya* 2002. (2): 66–74 (in Russian).
18. Shevtsov AN, Borisevich IV, Darmov IV, Kozhukhov VV, Lub MYu, Kozlova TN, et al. Serum immunobiological preparation for prophylaxis and therapy of anthrax. *Biotechnologiya* 2011; (1): 42–6 (in Russian).
19. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). [official site]. Available from: <https://goo.gl/yh6aMt>.
20. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). [official site]. Available from: <https://goo.gl/ngzNRm>.
21. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing [official site]. Available from: <http://www.rosпотребнадзор.ru> (in Russian).
22. Federal State Statistics Service. Russian Federation [official site]. Available from: <https://goo.gl/VMI1C0> (in Russian).
23. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). [official site]. Available from: <https://goo.gl/o7ZTSA>.
24. U. S. Food & Drug Administration. U. S. Department of Health and Human Services [official site]. Available from: <https://goo.gl/FLZTwP>.
25. U. S. Food & Drug Administration. U. S. Department of Health and Human Services [official site]. Available from: <https://goo.gl/Zqwuvt>.
26. Gordinskaya NM, Duka AM, Akmajkina NZ. Experience and features of the organization and conduct of anti-epidemic measures in cases of suspected anaerobic infection in hospitals. *Far-Eastern J Infect Dis*. 2008; (12): 153–5 (in Russian).
27. Prevention and management of wound infection. Technical and Guidelines. WHO. Available from: <https://goo.gl/ljYVmx>.
28. Centers of Disease Control and Prevention. US Department of Health and Human Services [official site]. Available from: <https://goo.gl/FC1DeP>.
29. Begg N. Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region. Expanded Programme on Immunization. Copenhagen: WHO; 1994.
30. Centers for Disease Control and Prevention. *Corynebacterium diphtheriae*. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 13th ed. 2015. Available from: <https://goo.gl/v2EE5U>.
31. Logina I, Donaghy M. Diphtheritic polyneuropathy: a clinical study and comparison with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67(4): 433–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.67.4.433>.
32. Both L, White J, Mandal S, Efstathiou A. Access to diphtheria antitoxin for therapy and diagnostics. *Euro Surveill*. 2014; 19(24): pii: 20830. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20830>.
33. ECDC Epidemic Intelligence Information System for Vaccine Preventable Diseases (EPIS-VPD) [official site]. Available from: <https://goo.gl/a4UyIb>.
34. Immunization, Vaccines and Biologicals. Diphtheria. WHO. Available from: <https://goo.gl/GCkhB6>.
35. Korzhenkova MP, Malyshev NA, Berko AI, Arsen'ev VA. Diphtheria (clinic, diagnostics, treatment). Guidelines. Moscow. 2008 (in Russian).
36. Trihleb VI, Palatnaja LO, Vygovskaja OV, Trohimovich LP, Arsen'eva NV. Botulism: features of the modern trend. Cases from practice. *Curr Infectology* 2015; 4(9): 88–93 (in Russian).
37. Ivanova LA, Garas MN, Boltenkov VL, Guk LI. The case of foodborne botulism in adolescents. *Curr Infectology* 2015; 3(8): 56–63 (in Russian).
38. Bogadel'nikov IV, Prokudina LI, Bobrysheva AV, Bezdol'naja TN, Hamid Fazel', Krjuger EA, et al. Tetanus is forgotten, but not gone. *Child Health* 2012; 2(37): 42–9 (in Russian).
39. Gordinskaya NM, Duka AM, Akmajkina NZ. Experience and features of the organization and conduct of anti-epidemic measures in cases of suspected anaerobic infection in hospitals. *Far-Eastern J Infect Dis*. 2008; 12: 153–5 (in Russian).

40. Borisevich IV, Avdeeva ZhI, Alpatova NA, Davydov DS, Gayderova LA, Gorbunov MA, et al. Medical immunobiological preparations. Directory. V. 2. Human immunoglobulins, sera and heterologous immunoglobulins, monoclonal antibodies, probiotics, bacteriophages, allergens, cytokines (administered to humans). Moscow. 2011. P. 81–103 (in Russian).
41. Supotnitsky MV, Elapov AA, Borisevich IV, Kudasheva EYu, Klimov VI, Lebedinskaya EV, et al. Blood preparations of humans and animals in terms of their quality, efficacy and safety. Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2015; (3): 33–48 (in Russian).
42. Snegireva II, Romanov BK, Ozereckovskij NA. The safety of blood products according to the post-marketing monitoring. Uspekhi sovrestestvoznaniya 2015; (5): 146–51 (in Russian).
43. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th edition. V. 3. Moscow; 2015. Available from: <http://www.femb.ru/feml> (in Russian).
44. Borisevich IV, Kudasheva EYu, Perelygina OV, Mironov AN, Merkulov VA, Bondarev VP, et al. State of the problem of standardization of specific immunoglobulins and antitoxic sera. Meditsinskaya immunologiya 2015; 17(5): 379 (in Russian).

Authors

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Perelygina OV. Head of the Laboratory of Toxoids and Antitoxic Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Medical Sciences.

Komarovskaya EI. 1st professional category expert of the Laboratory of Toxoids and Antitoxic Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Medical Sciences.

Muhacheva AV. Leading expert of the Laboratory of Viral Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality.

Sayapina LV. Chief expert of the Division for Expert Evaluation of Antibacterial Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products. Doctor of Medical Sciences, professor.

Obukhov Yul. Head of the Division for Expert Evaluation of Antibacterial Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products.

Bondarev VP. Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products. Doctor of Medical Sciences, professor.