

© Коллектив авторов, 2007

А.Г. Лютов¹, Е.В. Мостовская¹, А.К. Денисов¹, Ю.М. Тюриков², С.С. Бочкарева²

О БЕЗОПАСНОСТИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГАБРИГЛОБИНА – ОТЕЧЕСТВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

¹ ЗАО «Иммуно-Гем», ² ФГУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского», Москва

Спектр заболеваний, при которых используются иммуноглобулины (Ig) для внутривенного введения (ИГВВ), постоянно расширяется. Уточняются показания к применению и критерии их назначения, создаются и регистрируются новые торговые марки подобных препаратов. Появление Ig последнего поколения интенсивно способствует этому процессу [1]. Внутривенные Ig успешно используются с выраженным положительным эффектом у пациентов с врожденным дефицитом антител, в терапии тяжелых инфекционных болезней, у онкологических больных и пациентов с трансплантированными органами, иммунологическая защита которых нарушается вследствие самой болезни или химиотерапии [2].

На российском рынке давно применяются препараты зарубежного производства, такие как Пентаглобин, Интраглобин, Хумаглобин, Биавен, Октагам, И.Г. Вена, Гамимун Н и др. [3]. В настоящее время в России планируется строительство ряда заводов по переработке плазмы и выпуску ИГВВ в г.г. Москве, Кирове и Санкт-Петербурге с привлечением иностранных технологий. По-видимому, это объясняется очевидной нехваткой высококачественных препаратов для экстренной профилактики и лечения тяжелых заболеваний, так как широко используемый отечественный ИГВВ имеет серьезный недостаток, связанный с быстрым его выведением из организма.

Учитывая, что в последнее время все большее внимание российских исследователей и практических врачей привлекает Габриглобин – современный отечественный ИГВВ с низким значением рН, производимый без использования в технологическом процессе протеолитических ферментов и химических модификаторов, что позволяет полностью сохранить биологическую активность и естественные бифункциональные свойства молекулы IgG, настоящее исследование посвящено анализу эффективности и безопасности этого препарата.

Габриглобин разработан Московским НИИЭМ им. Г.Н. Габричевского и фармацевтическим предприятием «Иммуно-Гем»*. С 2002 г. этот ИГВВ выпускается Ивановской областной станцией переливания крови. Препарат представляет собой концентрат антител, выделенных спиртовым методом по Кону из плазмы крови более 1000 доноров, проверенных на отсутствие вирусных маркеров. Особенностью процесса его получения является перевод Ig в раствор с низким значением рН равным 4,2 и стабильным поддержанием этого параметра на всем протяжении технологического цикла. Препарат производится в двух модификациях: в лиофилизированном виде в комплекте с растворителем (вода для инъекций) и жидком, готовом для применения без предварительного разведения. К настоящему времени в лечебную сеть отпущено более 8 500 комплектов Ig и получен позитивный опыт его клинического применения.

ИГВВ являются достаточно дорогостоящими лекарственными средствами, поэтому их фармако-экономическая оценка складывается из нескольких составляющих, таких как безопасность, качество и клиническая эффективность [4].

Под безопасностью препаратов крови подразумевается исключение возможности передачи с ними вирусов и других возбудителей заболеваний, отсутствие побочных отрицательных реакций организма при внутривенных инфузиях за счет низкой антикомплемментарной активности, отсутствия пирогенных субстанций, низкого содержания IgA и изоагглютининов [5].

Вирусологическая безопасность Габриглобина обеспечивается в первую очередь стандартной карантинизацией плазмы. Данный процесс предусматривает обязательный первичный контроль плазмы крови доноров на вирусные маркеры, хранение замороженной плазмы в течение 6 месяцев и повторное обследование доноров. В случае отсутствия выявления современными методами возбудителей инфекционных заболеваний у доноров

* Эксклюзивный дистрибьютер: ЗАО «АПФ-трейдинг», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 8, к. 2А; тел./факс: 786-21-17, 452-42-43; E-mail: _apf@pharmapf.ru; www.pharmapf.ru.

индивидуальные порции плазмы объединяются и ее единый пул подвергается фракционированию спиртовым методом, что гарантирует дополнительную безопасность, так как контакт с этиловым спиртом понижает риск передачи инфекционных агентов на несколько логарифмов [6, 7]. Тем не менее препараты крови человека не могут быть в полной мере вирусобезопасными, поскольку не исключается риск их получения от доноров, находящихся в латентной фазе развития инфекции или же по другим причинам [8].

Известны различные подходы к инактивации и элиминации вирусов, включающие пастеризацию, химическую инактивацию, разрушение липидной оболочки вирусов с помощью детергентов, комбинированную химическую и физическую инактивацию, нейтрализацию специфическими антителами, удаление вирусов хроматографическими методами, обработку паром, нагревание в форме суспензии с химическими агентами, сухой нагрев [9, 10]. Основное требование, предъявляемое ко всем приведенным выше методам, заключается в достижении селективной инактивации вирусов без негативного воздействия на специфические свойства препаратов [11].

Доказано, что при низкой величине рН разрушаются как липидсодержащие вирусы (ВИЧ-1 и ВИЧ-2, гепатитов В и С), так и липиднесодержащие (гепатита А, парвовирус В19) [12]. Эффективность инактивации вирусов во время обработки полуфабриката Ig при низком значении рН от 4,0 до 4,5 подтверждена (валидирована) в ряде ведущих стран мира (ФРГ, США, Канады) [13–15] и

активно используется такими известными компаниями, как «Октафарма», «Сандоз», «Байер» [4].

К большому сожалению, применение инактивации вирусов при помощи сольвент-детергентной технологии (Октагам), обработки β-пропиолактоном (Интраглобин) или ферментными препаратами (отечественный иммуноглобулин человека нормальный), как правило, приводит к определенному ухудшению качества препаратов и снижению титра антител [13].

В технологическую схему производства Габриглобина включены две специальные стадии инактивации возможно присутствующих вирусов: сначала полуфабрикат Ig выдерживается при величине рН 4,0–4,5 и температуре от 5 до 10 °С в течение 21 суток, а на втором этапе флаконы с сублимационно высушенным Ig экспонируются при 60 °С в течение 72 ч. Специально проведенными исследованиями доказано, что обе стадии вирусной инактивации не ухудшают физико-химические и биологические свойства препарата. Готовый препарат дополнительно контролируется на отсутствие антител к вирусам ВИЧ человека 1-го и 2-го типов, гепатита С и поверхностному антигену вируса гепатита В.

Правильно выбранная величина рН лекарственной формы обуславливает не только обеспечение высокой безопасности препарата, связанной в том числе с низкой антикомплементарной активностью, но и высокое содержание мономерного IgG, так как при таких значениях рН сохраняется максимальная стабильность Ig (табл. 1).

Сравнение остаточного содержания IgA в препаратах различных производителей показало, что

Таблица 1

Отклонения от средних числовых значений основных показателей качества
10 производственных серий Габриглобина

Показатели качества	Норма по НТД	Значение показателей		
		минимальное и максимальное значение	среднее значение	среднегеометрическое отклонение
Прозрачность	≤ 0,02	0,001–0,006	0,0033	0,0013
Цветность	≤ 0,05	0,009–0,013	0,0107	0,00104
рН	4,0 – 4,5	4,25–4,38	4,33	0,0276
Белок, %	4,5–5,5	4,61–5,21	4,89	0,153
Натрия хлорид, %	≤ 0,3	0,1–0,12	0,102	0,0036
Электрофоретическая однородность, %	≥ 98	98–98	98	0
Содержание полимеров, %	0	0–0	0	0
Содержание димеров, %	≤ 10	1,99–3,50	2,777	0,345
Содержание мономеров, %	≥ 85	96,50–97,58	97,166	0,2988
Содержание фрагментов, %	≤ 5	0–0,45	0,088	0,1408
Антикомплементарная активность, мг белка	≥ 10	10–10	10	0

меньше всего его в иммуноглобулине И.Г. Вена (3–11 мкг/мл), а наиболее высокое – в препаратах фирмы «Биотест» (1500–2000 мкг/мл). Габриглобин, Октагам и Иммуновенин содержат в среднем 300 мкг/мл IgA [13, 16], а его количество в Сандоглобулине – около 700 мкг/мл. Важно отметить, что наличие некоторого количества IgA не является абсолютным противопоказанием к назначению Ig. Рекомендуется воздерживаться от применения ИГВВ больным с антителами к IgA только в том случае, если их титр повышался у пациентов в течение последних 2 недель [4].

По имеющимся данным [13] титр изоагглютининов в препаратах ИГВВ отечественного и импортного производства не превышал 1:8.

Одним из важнейших показателей качества ИГВВ является сохранение стабильности целого ряда параметров от серии к серии. Так, анализ 10 серий Габриглобина, выпущенных подряд Ивановской СПК в 2004 г., подтверждает высокое качество данного лекарственного средства и его соответствие требованиям нормативно-технологической документации (табл. 1). Содержание фракции IgG в Габриглобине составляет 98%. Причем 96–98% IgG находится в мономерной форме. Обращает на себя внимание полное отсутствие в Габриглобине агрегатов и полимеров.

Клиническая эффективность ИГВВ определяется наличием и титром антител к возбудителям различных заболеваний вирусной и бактериальной природы, целостностью молекулы IgG, сохранением ее в интактной, мономерной форме и способностью достаточно продолжительное время циркулировать в крови. Согласно требованиям ВОЗ период полувыведения подобных лекарствен-

ных средств из организма человека не должен быть ниже 21 суток. Габриглобин по этому параметру и другим показателям, предъявляемым к ИГВВ, полностью отвечает требованиям ВОЗ.

Антитела в иммуноглобулиновых препаратах должны быть достаточно разнообразными и содержаться в значимых титрах к большинству потенциальных возбудителей [17]. По данным экспериментальных исследований, Габриглобин содержит антитела к вирусам, бактериям, антигенам хламидий и трихомонад, преимущественно циркулирующим в популяции, проживающей как на территории России, так и стран СНГ [13, 18] (табл. 2). Дополнительно с 2006 г. каждая серия Габриглобина тестируется на содержание антител к стафилококку (α -стафилолизину), цитомегаловирусу, вирусам кори, простого герпеса, гриппа, а также к сальмонеллам. При этом обращает на себя внимание, что даже к концу срока годности препарата, который составляет 2 года, уровень антител изменяется незначительно, уменьшаясь всего лишь на 5%, в редких случаях – до 20%, тогда как титр основных антител к α -стафилолизину или вирусу кори оставался на том же уровне (табл. 2).

Выявленная нами ранее [13] и другими исследователями [16] повышенная аутоантительная активность Октагама, И.Г. Вена и Габриглобина объясняется в основном низкой величиной рН. Более вероятно, что наличие подобных антител в Габриглобине связано не только с низким значением рН, но и с другими особенностями технологического процесса получения препарата, что позволяет максимально сохранить весь спектр антител, присутствующих в крови доноров, разнообразие подклассов IgG, в том числе и такого лабильного,

Таблица 2

Содержание антител в препарате Габриглобин непосредственно после изготовления и через 2 года хранения

Наименование антител	Содержание антител	
	непосредственно после изготовления	через 2 года хранения
К вирусу кори, МЕ/мл	25	25
К α -стафилолизину, МЕ/мл	2	2
К сальмонеллам, титр	1:40	1:40
К шигеллам, титр	1:20	1:10
К вирусу гриппа, титр	1:80	1:80
К вирусу краснухи, МЕ/мл	69506	53730
К вирусу гепатита А, АЕ/мл	8221	7892
К HbsAg, МЕ/г	14,2	13,8
К цитомегаловирусу, АЕ/мл	15568	11352
К вирусу Эпштейна–Барра, АЕ/мл	51552	40777
К вирусу простого герпеса, АЕ/мл	14492	14202
К вирусу герпеса 8-го типа HHV8, АЕ/мл	7342	10278
К <i>Chlam. trachomatis</i> , АЕ/мл	413	867
К <i>Chlam. pneumoniae and psittaci</i> , АЕ/мл	285	279
К <i>Trichomonas vaginalis</i> , АЕ/мл	149	193

АЕ – арбитражные единицы.

как IgG₃, а также сохранить антиидиотипические антитела, что чрезвычайно важно для реализации естественных защитных свойств препарата.

Многообразие антительного спектра Габриглобина и его биологической активности позволяет использовать препарат не только при инфекционной патологии различного генеза (например, пневмонии, перитониты, септические осложнения ожогов, обусловленные вирусно-бактериальной инфекцией), но также для заместительной и иммуномодулирующей терапии.

Яркой иллюстрацией этого является позитивный опыт использования Габриглобина в ходе терапии единственного в России случая атипичной пневмонии, когда препарат применялся у больного С., находившегося на лечении в Амурской областной инфекционной больнице, в период ранней реконвалесценции в дозе 7,5 г (3 флакона) ежедневно в течение 3 дней (0,12 г/кг массы тела в сутки). Со вторых суток применения препарата стабилизировалось общее состояние больного, нормализовалась температура тела без последующих подъемов, уменьшился лейкоцитоз [19].

Клиническая эффективность Габриглобина доказана его применением при гнойно-септических осложнениях основного заболевания у травматологических и хирургических больных (Челябинская городская клиническая больница № 1, 18 больных), у больных с термическими ожогами, осложненными сепсисом или с наличием очагов гнойной инфекции (Челябинский межтерриториальный ожоговый центр им. Р.И. Лифшица на базе городской клинической больницы № 6, 20 пациентов), системной красной волчанке (НИИ ревматологии РАМН, Москва, Ярославская медицинская академия, 40 больных), сепсисе у новорожденных (Детская городская больница № 1 г. Санкт-Петербурга, 72 ребенка) [20].

Наиболее выраженный клинический эффект был продемонстрирован при аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуре (АИТП) у 60 детей (НИИ детской гематологии, Москва) и первичных иммунодефицитах (общей вариабельной иммунной недостаточности – ОВИН) у 10 взрослых (Институт иммунологии, Москва) [21–23]. Государственные испытания проведены в ГУ НИИ детской гематологии Минздрава РФ на базе отделения гематологии Измайловской детской клинической больницы на 60 больных и в Государственном научном центре РФ «Институт иммунологии» на 10 больных с ОВИН.

После лечения Габриглобином детей, страдающих АИТП, в 93,1% отмечалось достоверное повышение количества тромбоцитов более $50 \cdot 10^9/\text{л}$, а в 79,3% случаев – более $100 \cdot 10^9/\text{л}$. После проведенной терапии полный гематологический ответ был достигнут у 79,3% детей, неполный гематологический ответ – у 17,25% (5 пациентов из 29). Не было получено гематологического ответа на тера-

пию только у одного ребенка (3,45%). Скорость гематологического ответа составила в среднем 3,4 дня, а клиническое улучшение отмечалось уже в первые сутки терапии. Длительный, в течение 6 месяцев, гематологический ответ был достигнут у 73,1% больных.

Агаммаглобулинемия является абсолютным показанием для назначения ИГВВ [2, 24, 25]. Именно при данной патологии выявляются все преимущества и недостатки того или иного коммерческого препарата Ig: скорость достижения уровня насыщения IgG в сыворотке крови, длительность сохраняющейся концентрации и частота возникновения побочных реакций.

Больным с ОВИН Габриглобин назначался внутривенно капельно в разовой дозе 0,6 г/кг массы тела, трехкратно с интервалом в 3 недели. Несмотря на проводимую до этого заместительную терапию, у всех больных (10 человек) сохранялось значительное снижение концентрации IgG в сыворотке крови. За время применения Габриглобина было объективно отмечено уменьшение частоты рецидивов хронических заболеваний, что привело за собой сокращение потребности и длительности антибактериальной терапии. Так, например, перед началом лечения 4 больных нуждались практически в постоянном приеме антибиотиков в связи с непрерывным рецидивированием воспалительного процесса, а после завершения курса Габриглобина только один из них в последующие 2 месяца нуждался по объективным показаниям в дальнейшем приеме антибиотиков.

В качестве объективных лабораторных критериев оценки эффективности данной терапии были приняты скорость повышения концентрации IgG в сыворотке крови и длительность ее сохранения. Уже на следующий день после первого введения Габриглобина отмечалось значительное повышение концентрации IgG в крови (в среднем в 2–3 раза, а у некоторых больных до 5–6 раз). Начало снижения достигнутой концентрации IgG наблюдалось лишь на 15-й день от первого введения препарата. Длительность сохранения высокой, терапевтически значимой концентрации препарата в крови составляла более 21 суток (свыше 3 недель), что полностью соответствует широко известным и самым распространенным в России современным зарубежным аналогам [23].

Для терапии новорожденных и детей раннего возраста с гнойно-септическими осложнениями Габриглобин назначался трехкратно микроструйным внутривенным введением в дозе 0,2 г/кг массы тела. Ig вводился под постоянным контролем ЭКГ, частоты дыхания, температуры тела и артериального давления. При этом было также подтверждено, что препарат обладает стабильным и хорошо предсказуемым клиническим эффектом, что сопровождалось выраженным улучшением состояния больных, нормализацией гемодинамики,

смягчением параметров искусственной вентиляции легких и снижением потребности в волемиических лекарственных средствах [16].

Побочные негативные реакции на внутривенное введение Ig, по данным литературы, встречаются в 15–75% случаев [26]. Даже при использовании хорошо зарекомендовавших себя препаратов, таких как Сандоглобулин и Интраглобин, при лечении ювенильного ревматоидного артрита у 20% детей были отмечены нежелательные реакции. По другим данным, побочные эффекты от внутривенного применения Ig могут возникать всего лишь у 1–15% больных [27, 28]. В основном такие эффекты реализуются в виде малых системных реакций, сопровождаемые головной болью, миалгией, ознобом или вазомоторными нарушениями, легко купируемых в результате снижения скорости введения препарата. У лиц с системными заболеваниями соединительной ткани и измененной реактивностью могут отмечаться отклонения концентрации эндогенных интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ6, ИЛ8 и фактора некроза опухоли (ФНО), что, в свою очередь, при внутривенном введении Ig может привести к развитию негативных реакций [28].

Вместе с тем, по данным многочисленных литературных источников, мнение большинства известных ученых и практических врачей в разви-

тых странах Запада и у нас в России по вопросу биологической безопасности ИГВВ сводится к тому, что использование этих препаратов в обычных терапевтических дозировках с соблюдением требований инструкций на их применение как у взрослых пациентов, так и новорожденных высокоэффективно и достаточно безопасно [29]. Опыт применения у нас в стране Габриглобина подтверждает эти данные. Ни в одном случае назначения препарата новорожденным с сепсисом или взрослым больным с ожогами, посттравматическими септическими осложнениями, ОВИН, АИТП, агаммаглобулинемией, злокачественными новообразованиями и другими патологическими состояниями нежелательные реакции зарегистрированы не были.

Побочные реакции на введение Габриглобина возникали у взрослых больных системной красной волчанкой и системными васкулитами в 3,2% случаев только при использовании высоких дозировок препарата (1–2 г/кг массы тела) и у детей с АИТП – в 12,8% случаев. Основными причинами возникновения таких реакций у последних явилось нарушение скорости и режима внутривенной подачи препарата, введение Ig без предварительного подогрева до температуры тела и др., что четко прописано в инструкции [29]. Все побочные реакции проявлялись в виде возникновения субфебрильной темпе-

**Г
А
Б
Р
И
Г
Л
О
Б
И
Н**

Ассоциация АПФ представляет:

ГАБРИГЛОБИН® (gabriglobin)

иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения сухой

1. Первый отечественный внутривенный иммуноглобулин с нерасщепленной молекулой IgG.
2. Циркулирует в крови более 21 суток.
3. Пригоден по клиническим показаниям для заместительной терапии.
4. Имеет аборигенный состав антител, характерный для населения России и стран СНГ.
5. Распределение подклассов соответствует естественному.
6. Ph 4,2
7. Вводится со скоростью введения 30 - 40 капель в минуту.
8. Впервые отечественный препарат содержит более 99 % мономерного IgG.
9. Сохранены все биологические функции Fc фрагмента, ответственного за регуляцию иммунологического комплекса.

P.S. По терапевтической эффективности габриглобин не уступает лучшим зарубежным аналогам, а по соотношению «цена-качество» значительно превосходит их.



ратуры, головной боли, озноба, которые легко купировались уменьшением скорости инфузии или назначением антигистаминных средств.

Ни у одного из пациентов не отмечалось угрожающих жизни состояний. Как правило, негативный ответ возникал в основном на первое введение препарата у больных с лабильными вегетососудистыми проявлениями и гипогаммаглобулинемией, когда концентрация Ig в крови и тканях очень низкая, в связи с этим вводимый препарат начинает связываться с клетками, что и содействует возникновению подобных нежелательных реакций.

Таким образом, уникальная запатентованная технология получения отечественного ИГВВ Габриглобина с двумя специальными стадиями инактивации вирусов и низким содержанием нежелательных примесей обеспечивает хорошую переносимость препарата у взрослых, детей, включая новорожденных, и полное отсутствие серьезных побочных реакций.

Высокое содержание мономерного IgG и сохранение его естественной бифункциональной активности обеспечивает длительную циркуляцию

Ig в крови, что позволяет использовать Габриглобин для терапии гуморальных иммунодефицитов и заболеваний с аутоиммунным компонентом.

Широкий репертуар антител к циркулирующим в популяции возбудителям инфекционных заболеваний обеспечивает эффективную терапию различных тяжелых инфекций, включая такие, как посттравматические осложнения и сепсис, а наличие иммуномодулирующих свойств позволяет купировать развитие системных воспалительных реакций.

При применении Габриглобина необходимо строго следовать требованиям инструкции на его применение, в том числе в части соблюдения скорости введения (30–40 капель в минуту или 100–120 мл/ч), а также согревание раствора до температуры тела и другие требования.

Габриглобин по своим терапевтическим свойствам не уступает лучшим зарубежным аналогам, а по соотношению «цена–качество» значительно их превосходит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самсыгина Г.А., Дудина Т.А. Клиническая эффективность октагама – иммуноглобулина для внутривенного введения у детей первого года жизни. Педиатрия. 2001; 3: 83–85.
2. Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В., Горностаева Ю.А. и др. Опыт применения иммуномодулирующих препаратов у больных с первичным иммунодефицитом и синдромом вторичной иммунной недостаточности. Физиология и патология иммунной системы. 2004; 8 (2): 94–95.
3. Бочкарева С.С., Лютов А.Г., Алешкин А.В. Рынок препаратов внутривенных иммуноглобулинов. Иммуноглобулиновые препараты энтерального и внутривенного применения. Приложение к журналу «Вестник восстановительной медицины». М., 2003: 44–45.
4. Мартин Т.Д. Вопросы применения вводимого внутривенного иммуноглобулина. Тер. архив. 1996; 10: 83–86.
5. Gardi A. Quality control in the production of an immunoglobulin for intravenous use Blut. 1984; 48: 337–344.
6. Prince A.M., Plet M., Horowitz B. Effect of Cohn fractionation conditions on infectivity of the AIDS virus. N. Eng. Med. 1986; 314: 386–387.
7. Wells M.A., Wittek A.E., Epstein J.S. et al. Inactivation and partitioning of human T-cell lymphotropic virus, type III, during ethanol fractionation of plasma. Transfusion. 1986; 26: 210–213.
8. Freeman J.W. Fresh frozen plasma: can you afford the risk. Clinical Courier. 1994; 5: 1–8.
9. Kasper C.K., Silva M.C. World Federation Hemophilia. Registry of clotting factor concentrates, update of January 2003. USA: Los Angeles, 2003.
10. Русанов В.М., Левин И. Лечебные препараты крови. М., 2004.
11. Панов В.П., Карякин А.В., Иванова В.С. Основные принципы обеспечения вирусной безопасности продуктов крови. Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. Киров, 2005: 221–225.
12. Louie R.E., Galloway C.J., Dumas M.L. et al. Inactivation of hepatitis C virus in low pH intravenous immunoglobulin. Biologicals. 1994; 22 (1): 13–19.
13. Мостовская Е.В. Оптимизация технологии получения жидкой формы иммуноглобулина для внутривенного введения. Автореф. дисс... канд. биол. наук. Уфа, 2004.
14. Исрафилов А.Г., Кудашева Г.Б., Корнилова И.А. и др. Иммуновенин – первая отечественная стабильная лиофилизированная форма внутривенного иммуноглобулина в Российской Федерации. Медицинские иммунобиологические препараты в XXI веке: разработка, производство и применение. Всероссийская научная конференция. Уфа, 2005; 2: 5–12.
15. Rewie D. Novel validation approaches to obtain maximum viral clearance from an immunoglobulin production process. IBC 2nd Intern. Symp. on viral clearance. Philadelphia, 1998.
16. Мигунов В.Н., Ковалева Л.Г. Иммуноглобулины и их применение в клинической практике. Общая характеристика. /www.blood.ru/ 30.01.06 г.
17. Зимин Ю.И. Внутривенные иммуноглобулины при иммунной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия. 1994; 4: 32–34.
18. Лютов А.Г., Мостовская Е.В., Исрафилов А.Г. и др. Некоторые сравнительные характеристики препаратов иммуноглобулинов. Медицинские иммунобиологические препараты в XXI веке: разработка, производство и применение. Всероссийская научная конференция. Уфа, «Иммунопрепарат», 2005; 2: 13–21.
19. Лютов А.Г., Алешкин В.А., Платонов А.В. и др. Применение препарата Габриглобин при атипичной пневмонии. Иммуноглобулиновые препараты энтерального и внутривенного применения. Приложение к журналу «Вестник восстановительной медицины». М., 2003: 32–33.
20. Лютов А.Г., Алешкин В.А., Саломатин В.В. и др. Испытания иммуноглобулина для внутривенного введения нового поколения при гнойно-септических состояниях. Инфекция в хирургии – проблема современной медицины. III Всероссийская научно-практич. конф. с международным участием. М., ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2002: 157–158.
21. Донюш Е.К., Лютов А.Г., Сосков Г.И. и др. Опыт применения Габриглобина у детей с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой. Вопр. онкологии и химиотерапии. 2003; 1: 87–90.
22. Лютов А.Г., Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. и др. Опыт применения габриглобина у больных с агаммаглобулинемией. Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. Киров, 2005: 219–221.
23. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. Новый отечественный иммуноглобулин G – габриглобин в комплексной терапии больных общей вариабельной иммунной недостаточностью. Вест. рос. военно-мед. академии. 2005; 1 (13): 41–43.
24. Кострова О.М., Алешкин В.А. Иммуноглобулины для профилактики и лечения вирусных инфекций. Иммунология. 1995; 6: 6–11.
25. Buckley R.H., Buckley R.H. Primary cellular immunodeficiencies. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109 (5): 747–757.
26. Thomas M., Misbah S., Chapel H. et al. Hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin. Blood. 1993; 82: 3789.