

DOI: 10.21055/0370-1069-2018-3-40-45

УДК 616.9:615.28

Л.В. Саяпина, Н.А. Гаврилова, Н.Ф. Никитюк, Ю.И. Обухов, В.П. Бондарев

**К ВОПРОСУ О ПРИМЕНЕНИИ В ПРАКТИЧЕСКОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ
ГЕТЕРОЛОГИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ***ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Российская Федерация*

В статье проведен анализ востребованности гетерологичных препаратов и показана необходимость их применения в практическом здравоохранении. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 15 гетерологичных иммуноглобулинов и сывороток, из них девять – против бактериальных и вирусных инфекций (сибирская язва, дифтерия, столбняк, ботулизм, бешенство, противогангренозная), одна – против яда змей, пять – иммуноглобулины антиtimoцитарные отечественных и зарубежных производителей. Анализ данных показал, что наиболее востребованы в клинической практике иммуноглобулин антирабический, противодифтерийная и противоботулиническая сыворотки типов А, В и Е. Выпуск же других лекарственных препаратов данной группы, например, сыворотки противогангренозной, имеет тенденцию к снижению. Достаточное обеспечение лечебно-профилактических учреждений данными препаратами имеет большое значение для оказания своевременной медицинской помощи при инфекционных заболеваниях, таких как сибирская язва, дифтерия, столбняк, ботулизм, бешенство, а также при укусах змей. В профилактике и лечении некоторых заболеваний (экстренная помощь при сибирской язве, бешенстве, укусах ядовитых змей) гетерологичные препараты до сих пор зачастую не имеют альтернативы. Основной проблемой регулирования обращения гетерологичных препаратов является отсутствие критериев качества, эффективности и безопасности, предъявляемых к другим иммунобиологическим препаратам. Выработка единых требований к стандартизации гетерологичных сывороток и иммуноглобулинов различной специфичности, принципов оценки их эффективности и безопасности, необходима для гармонизации действующих инструкций по медицинскому применению. Разработанные ранее подходы ВОЗ для гетерологичных сывороток к ядам змей могут использоваться для проведения мониторинга и процесса гармонизации нормативно-правовых документов по совершенствованию, оценке качества, эффективности и безопасности аналогичных препаратов, находящихся в обращении на фармацевтическом рынке Российской Федерации.

Ключевые слова: гетерологичные сыворотки и иммуноглобулины, бактериальные и вирусные инфекции, рекомендации ВОЗ.

Корреспондирующий автор: Саяпина Лидия Васильевна, e-mail: Sayapina@expmed.ru.

Для цитирования: Саяпина Л.В., Гаврилова Н.А., Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., Бондарев В.П. К вопросу о применении в практическом здравоохранении гетерологичных препаратов. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2018; 3:40–45. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-3-40-45

L.V. Sayapina, N.A. Gavrilova, N.F. Nikityuk, Yu.I. Obukhov, V.P. Bondarev**Concerning the Application of Heterologous Preparations in Practical Healthcare***Scientific Centre on Expertise of Medicinal Application Products, Moscow, Russian Federation*

Abstract. The paper presents the data on the assessment of the demand for heterologous drugs and highlights the need for their use in practical healthcare. Currently, 15 heterologous immunoglobulins and sera are registered in the Russian Federation. Nine of them are against bacterial and viral infections (anthrax, diphtheria, tetanus, botulism, rabies, anti-gangrenous), one – against snake venom, five other – anti-thymocyte immunoglobulins produced by domestic and foreign manufacturers. Analysis of the data has demonstrated that anti-rabies immunoglobulin, anti-diphtheria and anti-botulinic sera, A, B and E type are the most in-demand. Production of other therapeutic drugs from this group, for instance, anti-gangrenous serum, tends to decline. Adequate provision of medical curative and preventive institutions with these preparations is a significant element in timely treatment of infectious diseases such as anthrax, diphtheria, tetanus, botulism, rabies, as well as snake bites. In prophylaxis and treatment of certain diseases (emergency aid in case of anthrax, rabies, venomous snake bites) heterologous preparations still oftentimes do not have an alternative. The key problem in regulation of heterologous preparation circulation is absence of quality, efficacy and safety criteria applicable to other immunobiological preparations. Development of unified requirements to standardization of heterologous sera and immunoglobulins of various specificity, principles of efficacy and safety evaluation is necessary for harmonization of current guidelines on medical use. Earlier elaborated by WHO approaches to heterologous sera to venoms of snakes can be used for monitoring and harmonization of normative legal documents on the improvement, evaluation of quality, efficacy and safety of alternative drugs being in circulation in the pharmaceutical market of the Russian Federation.

Key words: heterologous sera and immunoglobulins, bacterial and viral infections, WHO recommendations.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Lidiya V. Sayapina, e-mail: Sayapina@expmed.ru.

Citation: Sayapina L.V., Gavrilova N.A., Nikityuk N.F., Obukhov Yu.I., Bondarev V.P. Concerning the Application of Heterologous Preparations in Practical Healthcare. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections].* 2018; 3:40–45. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-3-40-45

Received 22.06.18. *Accepted* 28.06.18.

На фармацевтическом рынке для оказания экстренной и профилактической медицинской помощи при инфекционных заболеваниях имеются гетерологичные сыворотки и иммуноглобулины. Гетерологичные препараты, наряду с вакцинами, являются одними из первых иммунобиологических лекарственных средств, широко используемых на протяжении многих лет в борьбе с инфекционными болезнями (сибирская язва, бешенство, ботулизм, столбняк, гангрена и др.), при укусах ядовитых змей и в трансплантологии. Их получают из сыворотки крови животных, чаще лошадей, иммунизированной определенной вакциной или специфическим антигеном. Они представляют собой очищенные антитоксины, иммуноглобулины или их фрагменты, направленные против возбудителей инфекций и их токсинов.

Целью работы является анализ востребованности гетерологичных лекарственных препаратов, находящихся в обращении в Российской Федерации (РФ), и применения их в практическом здравоохранении.

Область применения гетерологических сывороток и иммуноглобулинов. Гетерологичные сыворотки и иммуноглобулины составляют важную группу для профилактики и лечения некоторых инфекционных болезней, таких как сибирская язва, дифтерия, столбняк, ботулизм. Особенно они актуальны в странах, расположенных в труднодоступных регионах со слабым экономическим развитием или при возникновении чрезвычайных ситуаций, когда именно сыворотки зачастую являются единственным средством оказания экстренной медицинской помощи [3, 10, 11, 18, 19, 20, 22, 24].

Однако область применения гетерологичных препаратов не ограничивается только профилактикой инфекционных болезней. В последнее время значительный интерес вызывают сыворотки против ядов змей, совершенствованию которых уделяется большое внимание как со стороны ВОЗ, так и со стороны ведущих мировых медицинских агентств [7, 8, 16, 20, 23, 31, 34]. Помимо этого, высоко оцениваются по своей эффективности в области трансплантологии препараты антитимоцитарного иммуноглобулина, полученные из сывороток крови кроликов и лошадей [1, 21].

Вместе с тем, как в России, так и за рубежом, нормативно-правовые акты регулирования обращения гетерологичных препаратов в недостаточной мере соответствуют современным реалиям. Отсутствие единых требований к препаратам данной группы по показателям оценки качества, эффективности и безопасности связано с одной стороны с их давним применением, а с другой – со снижением в последние годы потребности в ряде гетерологичных препаратов на фоне использования современных лекарственных средств и новых стандартов лечения.

Основной проблемой регулирования обращения препаратов данной группы является несогласован-

ность критериев качества, эффективности и безопасности с требованиями, предъявляемыми к другим, более современным иммунобиологическим препаратам. Следует отметить, что на фоне многолетнего успешного применения гетерологичных иммуноглобулинов и сывороток в практическом здравоохранении, отсутствие актуализированной нормативно-правовой базы значительно затрудняет работу регуляторных органов в сфере их экспертной оценки, регулирования и обращения на рынке. Сложившаяся ситуация также усложняет проведение работ в области совершенствования имеющихся и разработки новых препаратов аналогичного назначения.

Анализ востребованности гетерологичных иммунобиологических препаратов, зарегистрированных в РФ. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 15 гетерологичных иммуноглобулинов и сывороток, из них девять против бактериальных и вирусных инфекций (сибирская язва, дифтерия, столбняк, ботулизм, бешенство, противогангренозная), один – против яда змей, пять – иммуноглобулины антитимоцитарные отечественных и зарубежных производителей (таблица).

Зарегистрированные в РФ препараты гетерологичных сывороток и иммуноглобулинов

Registered in RF preparations of heterologous sera and immunoglobulins

Препараты	Производитель
<i>Сыворотки</i>	
Сыворотки противоботулинические типа А, типа В и типа Е лошадиные очищенные концентрированные жидкие	АО НПО «Микроген», РФ
Сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная	
Сыворотка противостолбнячная лошадиная очищенная концентрированная	
Сыворотка против яда гадюки обыкновенной лошадиная очищенная концентрированная жидкая	
Сыворотка противогангренозная поливалентная лошадиная очищенная концентрированная	
<i>Иммуноглобулин сибирезавенный</i>	
Иммуноглобулин противосибирезавенный лошадиный	ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» МО РФ
<i>Иммуноглобулины антирабические</i>	
Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий	ЗАО «Биолок», Украина
Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий	ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб», РФ
<i>Иммуноглобулины антитимоцитарные</i>	
Тимоглобулин кроличий	Имтике-Сангстат, Франция Джензайм Европа Б.В., Нидерланды
Антилимфолин кроличий	ФГУ «РГНКЦ Росздрава», РФ
Атгам лошадиный	Фармация и Апдзон Кампани, США
АТГ-Фрезениус С кроличий	Фрезениус Биотех ГмБХ, Германия
Графалон кроличий	Неовий Биотех ГмБХ, Германия

Высокая востребованность гетерологичных лекарственных препаратов, возможно, объясняется сложностью иммунизации доноров для получения гомологичных иммуноглобулинов против опасных инфекций, ботулизма и ядов змей с аналогичными показаниями.

Анализ доступных литературных данных показывает, что наиболее востребованными в клинической практике среди гетерологичных препаратов являются иммуноглобулин антирабический, противодифтерийная и противоботулинические сыворотки типов А, В и Е. Выпуск же других препаратов, например, сыворотки противогангренозной, значительно снизился по сравнению с прошлыми годами.

Возникший дисбаланс применения гетерологичных препаратов прежде всего связан с интенсивным развитием фармации, появлением новых более эффективных лекарственных средств, в том числе противобактериальных, новых медицинских материалов и, соответственно, стандартов лечения. В связи со снижением потребности в большинстве гетерологичных препаратов и нерентабельности их производства, ряд ведущих производителей прекращают их выпуск.

Вместе с тем, заслуживает внимания ситуация, возникающая вокруг сывороток против ядов змей. Компания Санофи Пастер в 2014 г. выступила с заявлением о прекращении выпуска препарата FAV-Africa – сыворотки против ядов десяти видов змей, который широко был востребован в странах Африки и Европы. В России в последние годы также отмечается резкое сокращение производства сывороток против ядов змей, в первую очередь, из-за трудности иммунизации доноров и их изготовления.

Сложившиеся обстоятельства вызвали дополнительный интерес регуляторных органов к данной группе препаратов. Принято решение о проведении мониторинга востребованности зарегистрированных гетерологичных препаратов, а также, по мере необходимости, актуализации и гармонизации нормативно-правовых актов, регулирующих их обращение в современных условиях.

Учитывая вышеизложенное, по инициативе ВОЗ в 2016 г. подготовлен список необходимых гетерологичных препаратов и выработаны критерии оценки их эффективности и безопасности с учетом современного уровня знаний и подходов [31, 32].

В результате проделанной работы экспертными группами ВОЗ подготовлены документы, определяющие требования к производству, контролю и регулированию обращения сывороток против яда змей. Помимо этого детально определены критерии и методы оценки эффективности препаратов при проведении доклинических исследований. В дальнейшем материалы по оценке качества, эффективности и безопасности этих препаратов вошли в Руководство ВОЗ по стандартизации биологических препаратов [32, 33].

Важно отметить, что общие принципы оценки

качества, эффективности и безопасности, разработанные для препаратов сывороток против ядов змей, могут быть использованы при экспертной оценке других гетерологичных сывороток и иммуноглобулинов. В конечном итоге данный подход позволит решить проблемы, связанные с обеспечением жизненно необходимыми (указанными выше) лекарственными средствами.

Несмотря на достигнутые успехи современной медицины, до настоящего времени полностью не решены вопросы, традиционно связанные с использованием гетерологичных препаратов. В профилактике и лечении опасных инфекционных заболеваний (экстренная помощь при сибирской язве, бешенстве, укусах ядовитых змей) гетерологичные препараты до сих пор зачастую не имеют альтернативы.

Только в Российской Федерации существует более 35 тыс. стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов, в которых периодически происходят вспышки заболевания сельскохозяйственных животных, что представляет постоянную угрозу заражения, развития эпизоотий и эпидемий сибирской язвы [6, 7]. В связи с этим актуальным остается своевременное введение единственного в мире противосибиреязвенного иммуноглобулина лицам, не привитым против сибирской язвы и имеющим прямой контакт с инфицированным материалом – при уходе за больными животными, при убойе, разделке туш, приготовлении и употреблении в пищу мяса больных животных [2, 9].

Широкое распространение бешенства среди различных видов животных также представляет опасность заражения для людей. Анализ данных ВОЗ о распространении бешенства в мире и Российской Федерации за последнее десятилетие свидетельствует о сложившейся неблагоприятной эпидемической ситуации. Ежегодно в России в медицинской помощи после укуса дикими или домашними животными с применением антирабического иммуноглобулина в комбинации с антирабической вакциной нуждаются около 500 тыс. человек.

Проведение массовой вакцинации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок широких слоев населения способствовало снижению заболеваемости дифтерией. В результате этого значительно снизились потребности в противодифтерийной сыворотке, которая применяется для экстренной профилактики и лечения в практическом здравоохранении уже более 100 лет [4, 5, 14, 27, 30].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ этот препарат включен в список жизненно необходимых лекарственных средств, так как в настоящее время на фоне постоянной циркуляции штаммов *Corynebacterium*, широких миграционных процессов населения и несогласованности схем вакцинации в разных географических регионах мира, регистрируются единичные вспышки дифтерии, даже в неэндемичных странах [14, 30].

Учитывая неблагоприятную обстановку по заболеваемости дифтерией, ВОЗ настоятельно рекомендует каждой стране иметь собственный, постоянно возобновляемый запас противодифтерийной сыворотки, что особенно актуально для тех географических регионов, где затруднена организация проведения массовой вакцинации населения [13].

Среди инфекционных заболеваний пристального внимания со стороны медицинских служб заслуживает ботулизм, являющийся одной из наиболее тяжелых бактериальных токсикоинфекций, которая даже при использовании современных методов терапии, нередко является причиной гибели пациентов. В России ежегодно регистрируются от 400 до 500 случаев заболевания людей, употреблявших продукты, содержащие ботулотоксин. По данным Роспотребнадзора, летальность среди больных в настоящее время составляет 15–30 %. Следует отметить, что наряду с патогенетическим и симптоматическим лечением, главная роль принадлежит противоботулиническим сывороткам, способным нейтрализовать ботулинические токсины.

Кроме этого, не исключается возможность использования дифтерийного и ботулинического токсинов, обладающих высокой биологической активностью и токсичностью, при проведении террористических актов.

В последние годы сыворотка против газовой гангрены рассматривается только с исторической точки зрения. Вместе с тем, в военное время в комплексе с хирургическими мероприятиями введение сыворотки помогло спасти многих пациентов от ампутации нижних и верхних конечностей. В то же время развитие современной хирургии, в том числе военно-полевой, ее высокая мобильность и наличие современных лекарственных средств не исключают использования гетерологичной сыворотки для предотвращения газовой гангрены, причинами развития которой в мирное время могут быть травмы различного характера и осложнения после хирургических вмешательств [6, 12, 28].

Применение гетерологичных сывороток и иммуноглобулинов в странах Европы и США. Необходимо отметить, что во многих странах Европы и США применение гетерологичных сывороток рекомендуется Федеральными медицинскими агентствами, что отражено в специальных руководствах и нормативно-правовых документах. При этом существующие стандарты лечения препаратами гетерологичных сывороток и иммуноглобулинов могут значительно отличаться при их использовании в разных странах.

В США, в соответствии с протоколом Центра по контролю и профилактике инфекционных заболеваний, лечение сывороткой получают все пациенты, которые имеют предполагаемый или подтвержденный диагноз дифтерии [17, 29]. Следует отметить, что, в отличие от приведенных выше рекомендаций, в отечественной инструкции по применению сыво-

ротки противодифтерийной лошадиной очищенной не предусмотрено введение сыворотки с профилактической целью до постановки диагноза.

В рекомендациях по применению противоботулинических сывороток различных европейских производителей (Novartis Behring и Pasteur Ltd) описывается несколько терапевтических подходов, отсутствующих в инструкции для отечественного препарата, а именно, возможность дробного и повторного введения сыворотки при сохранении симптомов интоксикации [15, 26].

На российском рынке представлено несколько групп гетерологичных препаратов с различными областями применения (профилактика и лечение инфекционных заболеваний, экстренная терапия при укусах ядовитых змей, трансплантология). Оценка качества препаратов проводится в соответствии с Фармакопейными статьями ГФ, а безопасность гарантируется соблюдением Правил надлежащего производства (GMP) технологического процесса, а также транспортировкой и хранением плазмы животных, выполнением современных требований по обеспечению вирусной и прионной безопасности [25].

Проведенный анализ показывает, что источником информации и основой для разработки новых эффективных подходов к лечению и профилактике отечественными иммуноглобулинами и сыворотками может служить опыт применения гетерологичных препаратов, находящихся в обращении в разных странах. Однако отсутствие единых требований приводит к несогласованности между собой действующих инструкций по медицинскому применению гетерологичных сывороток и иммуноглобулинов одного фармакотерапевтического класса, вследствие чего медицинские работники не в полной мере информированы об эффективности и безопасности того или иного лекарственного препарата.

Выводы.

1. Обеспечение практических учреждений гетерологичными препаратами имеет важное значение для оказания своевременной помощи при некоторых инфекционных заболеваниях (бешенство, сибирская язва, ботулизм, дифтерия), а также укусах ядовитых змей.

2. Выработка единых требований к стандартизации препаратов гетерологичных сывороток и иммуноглобулинов различной специфичности, принципов оценки их эффективности и безопасности, необходимы для гармонизации действующих инструкций по медицинскому применению.

3. Подходы, разработанные ВОЗ, для гетерологичных сывороток к ядам змей, могут быть применены в процессе разработки нормативно-правовых документов с целью гармонизации вопросов по оценке качества, эффективности и безопасности аналогичных препаратов, находящихся в обращении на фармацевтическом рынке Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых

интересов, связанных с написанием статьи.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Список литературы

- Арзуманов С.В., Типцов Д.В., Митиш А.Е., Грамотнев А.К. Опыт применения различных протоколов индукционной терапии истощающими антителами при трансплантации почки. *Трансплантология*. 2015; 2:14–9.
- Инструкция и методические указания по лабораторной, клинической диагностике, профилактике и лечению сибирской язвы у людей. М.; 1980. 64 с.
- Колесников А.В., Рябо А.К., Шемякин И.Г., Козырь А.В. Современные подходы к разработке специфической терапии особо опасных токсикоинфекций. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70(4):428–34. DOI: 10.15690/vtmn.v70.i4.1408.
- Корженкова М.П., Берко А.И., Мальшев Н.А. Диагностика и лечение токсической дифтерии. Часть 1. Ранняя диагностика токсической дифтерии. *Лечащий врач*. 2009; 10:26–30.
- Корженкова М.П., Свиридов В.В., Берко А.И., Мальшев Н.А., Гальвидис И.А., Яковлева И.В., Буркин М.А. Диагностика и лечение токсической дифтерии. Часть 2. Высокие дозы противодифтерийной сыворотки в лечении токсических форм дифтерии. *Лечащий врач*. 2010; 6:63–7.
- Мельдин И.И., Никитенко В.И., Афузов И.В., Котлубаев Р.С., Арестова С.В., Куркин А.П., Кремин А.С., Садьков Н.Г., Чарухов Б.Э., Павлов В.А. Клинический случай открытого перелома обеих костей предплечья, осложненного анаэробной кластридиальной инфекцией, газовой гангреной смешанной формы, у ребенка 11 лет. *Детская хирургия*. 2014; 18(5):51–2.
- Миронов А.Н., Бушменков Д.С., Данилина Т.В., Колбасов С.Е. Изучение острой токсичности и влияния на системы и органы лабораторных животных препарата «Сыворотка против яда гадюки обыкновенной». *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 99(8):33–6.
- Перельгина О.В., Комаровская Е.И., Мухамина А.В., Саяпина Л.В., Обухов Ю.И., Бондарев В.П. Гетерологические сывороточные препараты в практике современной медицины. *Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение*. 2017; 17(1):41–7.
- Профилактика сибирской язвы. СП 3.1.7.2629-10. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.garant.ru> (дата обращения 14.05.2018).
- Рязанова А.Г., Цыганкова О.И., Аксенова Л.Ю., Варфоломеева Н.Г., Головинская Т.М., Буравцева Н.П., Еременко Е.И., Куличенко А.Н. Эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация по сибирской язве в 2014 г., прогноз на 2015 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 1:26–9. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-1-26-29.
- Шестакова И.В. Сибирская язва ошибок не прощает: оценка информации после вспышки на Ямале летом 2016 года. *Журнал инфектологии*. 2016; 8(3):5–27.
- Amimoto K., Ohgitali T., Sasaki O., Oishi E., Katayama S., Isogai M. Protective effect of Clostridium septicum alpha-toxoid vaccine against challenge with spores in guinea pigs. *J. Vet. Med. Sci*. 2002; 64(1): 67–9. DOI: 10.1292/jvms.64.67.
- Begg N. Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region. Expanded Programme on Immunization. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/iris/handle/10665/108107> (дата обращения 14.02.2018).
- Both L., White J., Mandal S., Efstratiou A. Access to diphtheria antitoxin for therapy and diagnostics. *Euro Surveill*. 2014; 19(24):1–6.
- Cangen – BAT, Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) – (Equine), Sterile Solution for Injection: FDA. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/UCM345147.pdf> (дата обращения 14.02.2018).
- Casewell N.R., Cook D.A., Wagstaff S.C., Nasidi A., Durfa N., Wüster W., Harrison R.A. Pre-clinical assays predict pan-African Echis viper efficacy for a species-specific antivenom. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2010; 4(10):e851. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000851.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to readers: availability of diphtheria antitoxin through an investigational new drug protocol. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 1997; 46(17):380. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047446.htm> (дата обращения 14.02.2018).
- Guidance document on use of medicinal products for the treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism: EMA/CPMP/4048/01/2014, rev.6. [Электронный ресурс] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500049399.pdf (дата обращения 14.02.2018).
- Human Rabies Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cdc.gov/rabies/prevention/index.html> (дата обращения 14.05.2018).
- Kasturiratne A., Wickremasinghe A.R., de Silva N., Gunawardena N.K., Pathmeswaran A., Premaratna R., Savioli L., Lalloo D.G., de Silva H.J. The global burden of snakebite: A literature analysis and modeling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLoS Med*. 2008; 5(11):e218. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050218.
- Marsh J.C., Ball S.E., Cavenagh J., Darbyshire P., Dokal I., Gordon-Smith E.C., Keidan J., Laurie A., Martin A., Mercieca J., Killick S.B., Stewart R., Yin J.A. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br. J. Haematol*. 2009; 147(1):43–70. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x.
- Microorganisms in foods: microbiological testing in food safety management, usefulness of testing for clostridium botulinum in powdered infant formula and dairy-based ingredients for infant formula: ICMSF (International Commission on Microbiological Specifications for Foods). 2014. Dated: 17 January 2014 (revision 1). [Электронный ресурс]. http://www.icmsf.org/wp-content/uploads/2018/02/ICMSF_Infant_Formula_Testing_Revision1-20140117.pdf (дата обращения 14.02.2018).
- Ovine specific immunoglobulin (Fab) fragments raised against *Vipera berus* venom for the treatment of snakebite envenomation: Public summary of opinion on orphan designation: EMA/COMP/615279/2015. [Электронный ресурс]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2015/11/WC500196610.pdf (дата обращения 14.02.2018).
- Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adults: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine. *MMWR Recomm. Rep*. 2006; 55(RR-17):1–37. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5517a1.htm> (дата обращения 14.05.2018).
- Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives (Requirements for Biological Substances No. 27, revised 1992). WHO Technical Report Series. No. 840, 1994. P. 34–99. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/bloodproducts/publications/WHO_TRS_840_A2.pdf (дата обращения 14.05.2018).
- Sanoft Pasteur Limited–Botulism Antitoxin Bivalent (Equine) Types A and B: FDA. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM199550.pdf> (дата обращения 14.02.2018).
- Schwartz R.S. Paul Ehrlich's magic bullets. *N. Engl. J. Med*. 2004; 350(11):1079–80. DOI: 10.1056/NEJMp048021.
- Stevens D.L., Tweten R., Awad M.M., Rood J.I., Bryant A.E. Clostridial gas gangrene: evidence that a and q toxins differentially modulate the immune response and induce acute tissue necrosis. *J. Infect. Dis*. 1997; 176:189–95.
- Use of Diphtheria Antitoxin (DAT) for Suspected Diphtheria Cases. Centers for Disease Control and Prevention Atlanta. Protocol-03/26/2014-Revised. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf> (дата обращения 14.02.2018).
- Wagner K.S., White J.M., Lucenko I., Mercer D., Crowcroft N.S., Neal S., Efstratiou A. Diphtheria Surveillance Network Diphtheria in the Postepidemic Period, Europe, 2000–2009. *Emerg. Infect. Dis*. 2012; 18(2):217–25. DOI: 10.3201/eid1802.110987.
- WHO Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins. WHO Technical Report Series. No. 1004, 2017. P. 204–388. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/bloodproducts/AntivenomGLrevWHO_TRS_1004_web_Annex_5.pdf?ua=1 (дата обращения 20.06.2018).
- WHO Expert Committee on Biological Standardization / WHO technical reports series. 2003. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/biologicals/WHO_TRS_927.pdf (дата обращения 13.02.2018).
- WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO technical reports series. 2017. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/biologicals/WHO_TRS_1004_web.pdf (дата обращения 13.02.2018).
- Wolf A., Mazenot C., Spadoni S., Calvet F., Demoncheaux J.P. FAV-Africa: a polyvalent antivenom serum used in Africa and Europe. *Med. Trop. (Mars)*. 2011; 71(6):537–40.

References

1. Arzumanov S.V., Tiptsov D.V., Mitish A.E., Gramotnev A.K. [Experience in application of various protocols for the induction treatment with depleting antibodies in case of kidney transplantation]. *Transplantologiya*. 2015; 2:14–9.
2. [Instructions and methodological recommendations on laboratory, clinical diagnostics, prevention and treatment of anthrax in humans]. M.: 1980. 64 p.
3. Kolesnikov A.V., Ryabko A.K., Shemyakin I.G., Kozyr' A.V. [Modern approaches to the development of specific treatment of particularly dangerous toxicoinfections]. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk (RAMS Bulletin)*. 2015; 70(4):428–34. DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1408.
4. Korzhenkova M.P., Berko A.I., Malyshev N.A. [Diagnostics and treatment of toxic diphtheria. Part 1. Early diagnostics of toxic diphtheria]. *Lechashchii Vrach*. 2009; 10:26–30.
5. Korzhenkova M.P., Sviridov V.V., Berko A.I., Malyshev N.A., Gal'vidis I.A., Yakovleva I.V., Burkin M.A. [Diagnostics and treatment of toxic diphtheria. Part 2. High-dose antidiphtheric serum in treatment of toxic form of diphtheria]. *Lechashchii Vrach*. 2010; 6:63–7.
6. Mel'tsin I.I., Nikitenko V.I., Afukov I.V., Kotlubayev R.S., Arestova S.V., Kurkin A.P., Kremin A.S., Sadykov N.G., Charukhov B.E., Pavlov V.A. [Clinical case of open fracture of both bones of forearm, complicated by anaerobic clostridial infection, gas gangrene of mixed form, in an 11-year-old child]. *Detskaya Khirurgiya*. 2014; 18(5):51–2.
7. Mironov A.N., Bushmenkov D.S., Danilina T.V., Kolbasov S.E. [Study of acute toxicity and effect of the preparation "Serum against venom of common northern viper" on the systems and organs of laboratory animals]. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal*. 2010; 99(8):33–6.
8. Pereplygina O.V., Komarovskaya E.I., Mukhamina A.V., Sayapina L.V., Obukhov Yu.I., Bondarev V.P. [Heterologous serum preparations in modern medicine practice]. *Biopreparaty. Profilaktika. Diagnostika. Lechenie*. 2017; 17(1):41–7.
9. [Prophylaxis of Anthrax]. Sanitary Regulations 3.1.7.2629-10. (Cited 14 May 2018). [Internet]. Available from: <http://www.garant.ru>
10. Ryazanova A.G., Tsygankova O.I., Aksenova L.Yu., Varfolomeeva N.G., Golovinskaya T.M., Buravtseva N.P., Eremenko E.I., Kulichenko A.N. [Epidemiological and epizootiological situation on anthrax in 2014, forecast for 2015]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2015; 1:26–9. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-1-26-29.
11. Shestakova I.V. [Anthrax does not forgive mistakes: assessment of the data obtained after the outbreak in Yamal, in summer 2016]. *Zhurnal Infekologii*. 2016; 8(3):5–27.
12. Amimoto K., Ohgita T., Sasaki O., Oishi E., Katayama S., Isogai M. Protective effect of Clostridium septicum alpha-toxoid vaccine against challenge with spores in guinea pigs. *J. Vet. Med. Sci*. 2002; 64(1): 67–9. DOI: 10.1292/jvms.64.67.
13. Begg N. Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region. Expanded Programme on Immunization. (Cited 14 Feb 2018). [Internet]. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/108107>
14. Both L., White J., Mandal S., Efstratiou A. Access to diphtheria antitoxin for therapy and diagnostics. *Euro Surveill*. 2014; 19(24):1–6.
15. Cangen – BAT. Botulism Antitoxin Heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) – (Equine), Sterile Solution for Injection: FDA. (Cited 14 Feb 2018). [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/UCM345147.pdf>
16. Casewell N.R., Cook D.A., Wagstaff S.C., Nasidi A., Durfa N., Wüster W., Harrison R.A. Pre-clinical assays predict pan-African Echis viper efficacy for a species-specific antivenom. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2010; 4(10):e851. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000851.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to readers: availability of diphtheria antitoxin through an investigational new drug protocol. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 1997; 46(17):380. (Cited 14 Feb 2018). [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047446.htm>.
18. Guidance document on use of medicinal products for the treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism: EMA/CPMP/4048/01/2014, rev.6. (Cited 14 Feb 2018). [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500049399.pdf.
19. Human Rabies Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. (Cited 14 May 2018). [Internet]. Available from: <http://www.cdc.gov/rabies/prevention/index.html>.
20. Kasturiratne A., Wickremasinghe A.R., de Silva N., Gunawardena N.K., Pathmeswaran A., Premaratna R., Savioli L., Lalloo D.G., de Silva H.J. The global burden of snakebite: A literature analysis and modeling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLoS Med*. 2008; 5(11):e218. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050218.
21. Marsh J.C., Ball S.E., Cavenagh J., Darbyshire P., Dokal I., Gordon-Smith E.C., Keidan J., Laurie A., Martin A., Mercieca J., Killick S.B., Stewart R., Yin J.A. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br. J. Haematol*. 2009; 147(1):43–70. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07842.x.
22. Microorganisms in foods: microbiological testing in food safety management, usefulness of testing for clostridium botulinum in powdered infant formula and dairy-based ingredients for infant formula: ICMSF (International Commission on Microbiological Specifications for Foods). 2014. Dated: 17 January 2014 (revision 1). (Cited 14 Feb 2018). [Internet]. http://www.icmsf.org/wp-content/uploads/2018/02/ICMSF_Infant_Formula_Testing_Revision1-20140117.pdf.
23. Ovine specific immunoglobulin (Fab) fragments raised against *Vipera berus* venom for the treatment of snakebite envenomation: Public summary of opinion on orphan designation: EMA/COMP/615279/2015. (Cited 14 Feb 2018). [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2015/11/WC500196610.pdf.
24. Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adults: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine. *MMWR Recomm. Rep*. 2006; 55(RR-17):1–37. (Cited 14 May 2018). [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5517a1.htm>.
25. Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives (Requirements for Biological Substances No. 27, revised 1992). WHO Technical Report Series. No. 840, 1994. P. 34–99. (Cited 14 May 2018). [Internet]. Available from: http://www.who.int/blood-products/publications/WHO_TRS_840_A2.pdf.
26. Sanofi Pasteur Limited–Botulism Antitoxin Bivalent (Equine) Types A and B: FDA. (Cited 14 Feb 2018). [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM199550.pdf>.
27. Schwartz R.S. Paul Ehrlich's magic bullets. *N. Engl. J. Med*. 2004; 350(11):1079–80. DOI: 10.1056/NEJMp048021.
28. Stevens D.L., Tweten R., Awad M.M., Rood J.I., Bryant A.E. Clostridial gas gangrene: evidence that a and q toxins differentially modulate the immune response and induce acute tissue necrosis. *J. Infect. Dis*. 1997; 176:189–95.
29. Use of Diphtheria Antitoxin (DAT) for Suspected Diphtheria Cases. Centers for Disease Control and Prevention Atlanta. Protocol-03/26/2014-Revised. (Cited 14 Feb 2018). [Internet]. Available from: <http://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf>.
30. Wagner K.S., White J.M., Lucenko I., Mercer D., Crowcroft N.S., Neal S., Efstratiou A. Diphtheria Surveillance Network Diphtheria in the Postepidemic Period, Europe, 2000–2009. *Emerg. Infect. Dis*. 2012; 18(2):217–25. DOI: 10.3201/eid1802.110987.
31. WHO Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins. WHO Technical Report Series. No. 1004, 2017. P. 204–388. (Cited 20 Jun 2018) [Internet]. Available from: http://www.who.int/bloodproducts/AntivenomGLrevWHO_TRS_1004_web_Annex_5.pdf?ua=1.
32. WHO Expert Committee on Biological Standardization / WHO technical reports series. 2003. (Cited 13 Feb 2018). [Internet]. Available from: http://www.who.int/biologicals/WHO_TRS_927.pdf.
33. WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO technical reports series. 2017. (Cited 13 Feb 2018). [Internet]. Available from: http://www.who.int/biologicals/WHO_TRS_1004_web.pdf.
34. Wolf A., Mazonot C., Spadoni S., Calvet F., Demoncheaux J.P. FAV-Africa: a polyvalent antivenom serum used in Africa and Europe. *Med. Trop. (Mars)*. 2011; 71(6):537–40.

Authors:

Sayapina L.V., Gavrilova N.A., Nikityuk N.F., Obukhov Yu.I., Bondarev V.P. Scientific Center on Expertise of Medical Application Products, 8, Petrovsky Bulvar, Moscow, 127051, Russian Federation. E-mail: Sayapina@expmед.ru.

Об авторах:

Саяпина Л.В., Гаврилова Н.А., Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И., Бондарев В.П. Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2. E-mail: Sayapina@expmед.ru.

Поступила 22.06.18.

Принята к публ. 28.06.18.