

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГАБРИГЛОБИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АУТОИММУННОЙ КРАПИВНИЦЕ

**Е. Больц<sup>1</sup>, Б. Молотил<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Е. Орлова<sup>1</sup>**, кандидат медицинских наук,  
**О. Левашова<sup>1</sup>**, кандидат биологических наук,  
**В. Алешкин<sup>2</sup>**, доктор биологических наук, профессор,  
**А. Лютов<sup>2</sup>**, доктор биологических наук, профессор,  
**Л. Новикова<sup>2</sup>**, кандидат медицинских наук, **С. Шкадов<sup>3</sup>**  
<sup>1</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей,  
<sup>2</sup>МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва  
<sup>3</sup>ГБ № 4», Пенза  
**E-mail:** elenabl@rambler.ru

*Проанализированы два наблюдения, в которых после полного обследования (с целью установления этиологии заболевания) у больных была диагностирована хроническая аутоиммунная крапивница. Лечение проводилось отечественным внутривенным иммуноглобулином Габриглобином в сочетании с антигистаминными препаратами.*

**Ключевые слова:** аутоиммунная крапивница, внутривенные иммуноглобулины, Габриглобин.

**К**рапивница (*Urtikaria*) — 3-е по распространенности заболевание в структуре аллергопатологии; ее этиология и патогенез изучены недостаточно, а терапия нередко малоэффективна.

Хроническая крапивница представляет собой важную медико-социальную проблему с учетом высокой распространенности и длительного течения заболевания, трудоспособного возраста больных и существенного снижения качества их жизни [2].

В 80–95% случаев хроническая крапивница является идиопатической [1]. В структуре хронической идиопатической крапивницы выделяют аутоиммунную форму, распространенность которой, по данным зарубежных авторов, составляет 30–50% [4, 6].

С данной патологией часто сочетаются заболевания щитовидной железы и другие аутоиммунные процессы [5].

Основой патогенеза аутоиммунной крапивницы является образование аутоантител к высокоаффинному IgE-рецептору или к иммуноглобулину (Ig) класса E. [1, 7]. В связи с тем, что хроническая аутоиммунная крапивница не имеет специфических клинических и гистологических отличий, ее диагностика основана на выявлении этих аутоантител. При внутрикожном введении аутосыворотки больным хронической крапивницей данные аутоантитела активируют тучные клетки кожи, в результате чего образуются волдырь и гиперемия в месте инъекции [1].

Как правило, у пациентов с аутоиммунным механизмом развития заболевания крапивница протекает в более тяжелой форме и с трудом поддается лечению. Одно из последних перспективных направлений в лечении данного заболевания — использование внутривенных иммуноглобулинов [8–11].

На базе аллергологического отделения ГКБ № 4 г. Пензы проведено обследование и лечение 11 пациентов с диагнозом хронической аутоиммунной крапивницы отечественным внутривенным иммуноглобулином Габриглобин с целью изучения его клинической эффективности при данном заболевании. Больным проведено полное клинико-лабораторное обследование для верификации диагноза и выявления сопутствующей патологии. Для подтверждения аутоиммунного механизма развития заболевания проводилась проба с аутосывороткой по методу, предложенному М. Hide в 1993 г. [7]. Диагноз аутоиммунной крапивницы был выставлен с наибольшей вероятностью пациентам с положительной пробой с аутосывороткой (диаметр 7 мм и более), сопутствующей патологией щитовидной железы, повышенным уровнем циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), изменениями в системе комплемента и низким уровнем сывороточного IgE.

У всех пациентов отмечены более упорное течение заболевания, частые обострения, резистентность к проводимой терапии, что постоянно требовало смены препаратов.

Габриглобин (регистрационный номер заявки на изобретение 2011101058/15 (001314) от 12.01.2011) вводили пациентам внутривенно капельно в дозе 2,5 г/сут в течение 4 дней. Каждый пациент получал одинаковые дозы препарата. Во время цикла лечения ежедневно проводили физикальное обследование пациентов и сбор анамнеза — для оценки самочувствия, выявления возможных побочных реакций на исследуемый препарат, оценки динамики уртикарных элементов. Эффективность терапии оценивали на основании регресса уртикарных высыпаний и определяли по шкале, предложенной российским национальным согласительным документом по крапивнице и ангиоотеку [3]. Переносимость Габриглобина оценивали на основании анализа частоты нежелательных явлений. Через 6 и 12 мес после окончания терапии Габриглобином проводили отдаленную оценку результатов лечения посредством осмотра и опроса больных. Приведем клинические наблюдения.

**Б о л ь н а я С.**, 53 лет. Поступила в аллергологическое отделение ГКБ № 4 с жалобами на распространенные высыпания по всему телу, мучительный зуд.

Считает себя больной в течение 5 лет, когда впервые появились отек Квинке и крапивница без видимой причины. Пролечена аллергологом в стационаре с диагнозом: хроническая крапивница, тяжелое течение, отек Квинке. В дальнейшем обострения отмечались 4–5 раз в год. Постоянно проходила курсы стационарного и амбулаторного лечения у аллерголога (получала преднизолон — 30 мг, глюконат кальция, антигистаминные препараты I и II поколения, мафусол, Σ-аминокапроновую кислоту). Последние 2 года период ремиссии не превышал 2 нед, постоянно принимала эриус (10–15 мг/сут) и даназол (400 мг/сут). Настоящее обострение длится 6 нед, лечение (преднизолон — 60 мг, тавегил — 2,0 мг внутримышечно, Σ-аминокапроновая кислота — 5%, 100 мл внутривенно капельно, эриус — 10 мг) без выраженной положительной динамики.

Объективно: состояние ближе к удовлетворительному. Лимфатические узлы доступны пальпации, без особенностей. Мелкие суставы кистей и стоп незначительно отечны, деформированы. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, АД — 120/80 мм рт. ст., пульс — 68 в минуту. Носовое дыхание не затруднено, в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, перкуторно — ясный легочный звук, частота дыхания — 16 в минуту. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации, симптомов раздражения брю-

шины нет. Печень — у края реберной дуги. Симптом Пастернацкого положительный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, не затруднено.

Локальный статус: на коже туловища, конечностях, лице и шее — множественные (более 50) одиночные и сливные уртикарные элементы диаметром от 2 до 10 см.

Сопутствующие заболевания: аутоиммунный тиреоидит; субклинический гипотиреоз; мелкая киста щитовидной железы; очаговое витилиго; ревматоидный полиартрит; нефроптоз II степени с болевым синдромом; нефропатия; миома матки.

Аллергологический анамнез: медикаментозная крапивница (на цефалоспорины, дезинфицирующие средства, реамберин).

Лабораторные и инструментальные методы исследования.

Анализ крови на RW отрицательный. Общий анализ крови: Нб — 132 г/л; эр.  $4,4 \cdot 10^{12}/л$ ; л.  $4,5 \cdot 10^9/л$ ; э. 2%; мон. 2%; лимф. 28%; СОЭ — 7 мм/ч. Общий анализ мочи — без патологии. Биохимический анализ крови: билирубин — 19,8 мкмоль/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 26 Ед/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 24 Ед/л; общий белок — 65 г/л; реакция на С-реактивный белок отрицательная; глюкоза — 4,2 ммоль/л. Иммунограмма: НСТ<sub>спонт.</sub> 3%; IgE<sub>общ.</sub> 16,5 Ме/мл; ЦИК 3% — 24 у.е.; 4% — 42 у.е. Ревмопробы и ревмофактор — отрицательные. Компоненты комплемента С3—195 пг/мл (норма — 90–180 пг/мл); С4—82 пг/мл (норма — 10–40 пг/мл); цитокины: ИЛ4 — 12,0 пг/мл (норма 0–4 пг/мл); ИЛ6—7,2 пг/мл (норма — 0–10 пг/мл); интерферон- $\gamma$  (ИНФ $\gamma$ ) — 27,0 пг/мл (норма — 0–10 пг/мл). Реакция на субстанции Р — отрицательные гормоны щитовидной железы: Т3—1,5 нмоль/л; Т4<sub>св.</sub> — 10,56 нмоль/л; ТТГ — 12,96 мМе/л; АтТПО — 25,1 Ед/л. УЗИ щитовидной железы: УЗ-признаки хронического тиреоидита. Антитела к *H. pylori* класса IgM — 11,7 Ед/мл (норма — до 40 Ед/мл); класса IgG — 218 Ед/мл (норма — до 35 Ед/мл). Фиброгастроэнтероскопия: поверхностный гастрит. При исследовании кала выявлен дисбактериоз кишечника, характеризующийся низким содержанием бифидобактерий — менее  $10^7$  (норма —  $10^8$ – $10^{10}$ ), общего количества *E. coli* —  $2,7 \cdot 10^7$  (норма —  $10^7$ – $10^8$ ). Антитела к лямблиям и гельминтам не обнаружены. Специфические IgE к пищевым, бытовым аллергенам не выявлены. Консультация эндокринолога: аутоиммунный тиреоидит. Первичный гипотиреоз средней степени тяжести, стадия субкомпенсации; гастроэнтеролога: поверхностный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*.

Проба с аутосыывороткой — через 30 мин: сыыворотка —  $13 \times 12/10 \times 11$ , тест-контроль — отрицательный, гистамин —  $10 \times 7/42 \times 45$ ; через 60 мин: сыыворотка —  $10 \times 10/8 \times 7$ , тест-контроль — отрицательный, гистамин —  $5 \times 5/5 \times 5$ .

На основании жалоб, анамнеза, клинической картины и данных лабораторно-инструментального обследования выставлен диагноз: хроническая крапивница, аутоиммунная форма, тяжелое течение, обострение.

Проведено лечение: Габриглобин внутривенно капельно в дозе 2,5 г/сут в течение 4 дней, цетрин 10 мг/сут, 3% водный раствор борной кислоты при зуде.

Ко 2-му дню терапии Габриглобином наблюдался полный регресс уртикарных элементов, свежих подсыпаний не было. Проба с аутосыывороткой на 5-й день лечения полностью негативировалась. Пациентка выписана из стационара на 6-е сутки с полной клинической ремиссией. Побочных явлений при применении препарата не зарегистрировано, переносимость была хорошей. При осмотре через 6, 12 мес и 1,5 года после окончания терапии уртикарных элементов не зафиксировано, зуд не беспокоил, проба с аутосыывороткой по-прежнему оставалась отрицательной.

Б о л ь н о й К., 1958 года рождения, поступил на лечение в аллергологическое отделение ГКБ № 4 г. Пензы с диагнозом: хроническая крапивница, тяжелое течение, обострение. При поступлении — жалобы на распространенные высыпания на коже туловища и конечностях, мучительный зуд.

Больным себя считает в течение 6 мес, когда в ноябре 2009 г. впервые отметил появление зудящих высыпаний на теле. В феврале 2010 г. был госпитализирован в аллергологическое отделение; после проведенного лечения (преднизолон — 60 мг, тавегил, цетрин, мафусол, реамберин, тиосульфат натрия) состояние улучшилось, но полной ремиссии достичь не удалось. Ухудшение наступило через 3 нед после выписки из стационара.

Объективно: состояние удовлетворительное. По органам и системам нарушений нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет, АД — 120/80 мм рт. ст, пульс — 68 в минуту.

Локальный статус: патологический процесс локализуется на коже туловища и конечностях, представлен уртикарными элементами (более 50) ярко-красного цвета, диаметром от 2 до 5 см.

Сопутствующие заболевания: хронический холецистит; хронический панкреатит вне обострения.

Лабораторные данные. Анализ крови на RW отрицательный.

Общий анализ крови: Нб — 130 г/л; эр.  $4,3 \cdot 10^{12}/л$ ; л. —  $8,0 \cdot 10^9/л$ ; э. — 1%; мон. — 6%; лимф. — 19%; СОЭ — 7 мм/ч. Общий анализ мочи — без патологии. Биохимический анализ крови: билирубин — 14,0 мкмоль/л; АЛТ — 30 Ед/л; АСТ — 20 Ед/л; общий белок — 64 г/л; реакция на С-реактивный белок отрицательная; глюкоза — 4,8 ммоль/л. Иммунограмма: IgE<sub>общ.</sub> — 51 Ме/мл; ЦИК 3% — 56 у.е.; 4% — 100 у.е. Компоненты комплемента: С3—175 пг/мл (норма — 90–180 пг/мл); С4—89 пг/мл (норма — 10–40 пг/мл); цитокины: ИЛ4—51,0 пг/мл (норма — 0–4 пг/мл); ИЛ6—5,0 пг/мл (норма — 0–10 пг/мл); ИНФ $\gamma$  — 57,4 пг/мл (норма — 0–10 пг/мл). Реакция на субстанцию Р — отрицательна. Гормоны щитовидной железы: Т3—1,55 нмоль/л; Т4<sub>св.</sub> — 21,0 нмоль/л; ТТГ — 0,69 мМе/л; АтТПО — 215 Ед/л. Антитела к *H. pylori* класса IgM — 16,7 Ед/мл (норма — до 40 Ед/мл); класса IgG — 60 Ед/мл (норма — до 35 Ед/мл). При УЗИ — диффузные изменения в поджелудочной железе. Антитела к лямблиям и гельминтам не обнаружены.

Проба с аутосыывороткой: через 30 мин сыыворотка —  $10 \times 10/10 \times 10$ , тест-контроль — отрицательный, гистамин —  $10 \times 10/15 \times 15$ ; через 60 мин: сыыворотка —  $10 \times 10/10 \times 10$ , тест-контроль — отрицательный, гистамин —  $6 \times 6/15 \times 15$ .

На основании жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра и лабораторно-инструментального обследования выставлен диагноз: хроническая крапивница, аутоиммунная форма, тяжелое течение, обострение.

Назначено лечение: Габриглобин внутривенно капельно в дозе 2,5 г/сут в течение 4 дней, цетрин 10 мг/сут, 3% водный раствор борной кислоты при зуде.

После 1-го введения Габриглобина количество высыпаний значительно уменьшилось, на следующий день отмечались единичные свежие подсыпания. К 3-му дню лечения наступила полная клиническая ремиссия. Размер пробы с аутосыывороткой после завершения терапии уменьшился на 3,5 мм. Лечение больной переносил хорошо, побочных явлений не отмечено. В динамике (через 10 мес после окончания терапии) у пациента отмечено появление единичных уртикарных элементов: 1–2 раза в неделю. Выраженное обострение наступило через 12 мес после завершения терапии, но было легкой степени, общее количество уртикарных элементов не превышало 20, периодичность подсыпания составляла 2–3 раза в неделю, зуд был выражен незначительно.

Габриглобин – отечественный внутривенный иммуноглобулин, имеющий определенные преимущества перед зарубежными аналогами. Действие внутривенных иммуноглобулинов при аутоиммунной патологии многообразно. Возможно, одной из точек приложения является насыщение Fc-рецепторов тучных клеток экзогенным IgG, что приводит к увеличению катаболизма эндогенных иммуноглобулинов, в том числе и ауоантител, в результате отмечается регресс уртикарных элементов при хронической аутоиммунной крапивнице – наблюдается довольно стойкой ремиссия. Таким образом, высокая клиническая эффективность и безопасность препарата Габриглобин позволяет рекомендовать его в комплексном лечении хронической аутоиммунной крапивницы.

## Литература

1. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей/под ред. Горячкиной Л.А., Кашкина К.П. – М.: Миклош, 2009. – 432 с.
2. Лусс Л.В. Хроническая рецидивирующая крапивница, проблемы диагностики и терапии. Роль антигистаминных препаратов в лечении хронической рецидивирующей крапивницы // РМЖ. – 2003; 5 (11): 302–305.
3. Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек». Рекомендации для практических врачей. – М.: Фармарус Принт Медиа, 2007–122 с.
4. Altrich M. Laboratory Evaluation of Autoimmune Chronic Urticaria. IBT Laboratories, June 2009.
5. Doutre M. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2006; 30 (1): 31–37.
6. Godse K. Autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria // Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. – 2004; 70: 283–284.
7. Hide M., Francis D., Grattan C. et al. Autoantibodies against the High-Affinity IgE Receptor as a Cause of Histamine Release in Chronic Urticaria // New Engl. J. Medicine. – 1993; 22 (328): 1599–1604.
8. Klote M., Nelson M., Engler R. Autoimmune response in urticaria of treatment with high doses of intravenous immunoglobulin // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2005; 94: 307–308.
9. O'Donnell B., Barr R., Black A. N, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria // Br. J. Dermatol. – 1998; 138: 101–106.
10. Pereira C., Tavares B., Carrapatoso I. et al. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria // Europ. Annals Allergy Clinical Immunology. – 2007; 39; 7: 237–242.
11. Rutter A., Luger T. High-dose intravenous immunoglobulins: An approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin // J. Am. Acad. Dermatol. – 2001; 44:1010–1024.

### CLINICAL EXPERIENCE IN USING GABRIGLOBIN IN CHRONIC AUTOIMMUNE URTICARIA

**E. Bolts<sup>1</sup>**; Professor **B. Motilov<sup>1</sup>**, MD; **E. Orlova<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences; **O. Levashova<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences; Professor **V. Aleshkin<sup>2</sup>**, Doctor of Biological Sciences; Professor **A. Lyutov<sup>2</sup>**, Doctor of Biological Sciences; **L. Novikova<sup>2</sup>**, Candidate of Medical Sciences; **S. Shkadov<sup>3</sup>**  
<sup>1</sup>Penza Institute for Postgraduate Training of Physicians; <sup>2</sup>G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare; <sup>3</sup>City Hospital Four, Penza

The authors analyze two cases of chronic autoimmune urticaria diagnosed after complete examination (to ascertain the etiology of the disease). The disease was treated with the Russian intravenous immunoglobulin Gabriglobin in combination with antihistamine drugs.

**Key words:** autoimmune urticaria, intravenous immunoglobulins, Gabriglobin.

## АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

**И. Копылова<sup>2</sup>**,  
**С. Козлов<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Л. Жаркова<sup>1</sup>**, доктор медицинских наук  
<sup>1</sup>СГМА, Смоленск, <sup>2</sup>Брянская городская больница № 1  
**E-mail:** jarkova@antibiotic.ru

*Анализ госпитального потребления антимикробных препаратов (АМП) в многопрофильном стационаре выявил значительный удельный вес нерационального выбора АМП при высоких затратах на их приобретение.*

**Ключевые слова:** фармакоэпидемиология, антимикробные препараты, госпитальное потребление антибиотиков.

В современной медицине особый интерес с точки зрения социально-экономической значимости представляет качество оказываемой госпитализированным пациентам медицинской помощи, так как расходы на лечение в стационаре превышают таковые в амбулаторных условиях. Одной из наиболее часто назначаемых в стационарах групп лекарственных средств (ЛС) являются антимикробные препараты (АМП) для системного применения. Они составляют до 30% всех лекарственных назначений, на их приобретение расходуется 30–50% бюджета лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), затрачиваемого на фармакотерапию [1, 7].

Проведенные фармакоэпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой частоте нерационального использования АМП в стационарах (необоснованное применение АМП, нерациональный выбор препаратов, неадекватные курсы терапии и др.), что ведет к ухудшению клинических исходов, увеличению затрат на лечение, способствует селекции антибиотикорезистентности возбудителей [2, 8].

Нами изучено потребление системных АМП в многопрофильном стационаре «Брянская городская больница № 1» в 2009–2010 гг. Данные о потреблении АМП в ЛПУ собирали по стационару в целом и в отделениях с наиболее интенсивным использованием системных АМП (хирургическое, нейрохирургическое, гинекологическое, ожоговое и пульмонологическое).

Источником информации о потреблении АМП в стационаре в целом служили приходные накладные аптеки ЛПУ, в отделениях стационара – расходные накладные. Накладные содержали информацию о количестве упаковок, формах выпуска и стоимости всех АМП. Информацию о количестве койко-дней и показателях работы отделений в стационаре собирали по данным статистического отдела.

Для регистрации информации была разработана база данных в режиме онлайн. Для классификации систем-