



Д. В. Мальцев

Институт иммунологии и алергологии Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, Киев

ИММУНОГЛОБУЛИНОТЕРАПИЯ СЕПСИСА

Использование иммуноглобулинотерапии при сепсисе основывалось на представлениях о противомикробных, противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектах антител. Препараты иммуноглобулинов применяют при септической патологии непосредственно для купирования сепсиса, подавления проявлений системного воспалительного ответа и для профилактики этого осложнения в группах риска, например, у недоношенных детей с гипои́ммуноглобулинемией. На данный момент испытаны три вида препаратов иммуноглобулинов: поливалентный иммуноглобулин, содержащий почти исключительно IgG, иммуноглобулин, обогащенный IgM и IgA, и моноклональные специфические иммуноглобулины, в частности антитела к эндотоксину. Наибольшая доказательная база накоплена относительно поливалентного IgG-содержащего иммуноглобулина, однако у каждого из препаратов имеются преимущества в отдельных подгруппах пациентов. На данный момент иммуноглобулин позиционируют как средство лечения сепсиса второго ряда при неблагоприятном течении патологического процесса, высоком риске летального исхода и полирезистентности микроорганизма к противомикробным химиопрепаратам. В отдельных подгруппах пациентов (лица со стрептококковым некротизирующим фасцитом и токсическим шоком, беременные, дети, инфицированные вирусом иммунодефицита человека 1-го типа, пациенты с токсическим эпидермальным некролизом или аутоиммунными осложнениями, при которых доказана эффективность иммуноглобулинотерапии, а также иммуноскомпрометированные больные с первичными и вторичными гипо- или дисиммуноглобулинемиями) целесообразно применение препаратов иммуноглобулина как средства терапии бактериального сепсиса первого ряда наряду с антибиотикотерапией.

■ **Ключевые слова:** сепсис, иммуноглобулин, иммуноотерапия.

Сепсис и септический шок остаются одними из нерешенных проблем современной медицины. Возрастание количества резистентных штаммов бактерий, наблюдаемое в последние десятилетия, снижает эффективность конвенциональной антибиотикотерапии бактериального сепсиса у людей. В связи с этим ведется поиск адьювантных агентов и альтернативных лечебных стратегий. Одной из таких стратегий является иммуноглобулинотерапия, которую уже свыше 30 лет применяют при сепсисе. Апробация такого лечения основывалась на представлениях о противомикробных, противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектах антител. Препараты иммуноглобулинов используют при септической патологии непосредственно для купирования сепсиса и подавления проявлений системного воспалительного ответа и для профилактики сепсиса в группах риска, например у недоношенных детей с гипои́ммуно-

глобулинемией. Испробованы три вида препаратов иммуноглобулинов: поливалентный иммуноглобулин, содержащий почти исключительно IgG, иммуноглобулин, обогащенный IgM и IgA, и моноклональные специфические иммуноглобулины, в частности антитела к эндотоксину. Наибольшая доказательная база накоплена относительно поливалентного IgG-содержащего иммуноглобулина, однако у каждого из препаратов имеются преимущества в подгруппах пациентов.

По данным ретроспективного анализа, проведенного N. M. Galal, за период с 2008 по 2011 г. в территориальном педиатрическом госпитале (Каир, Египет), на долю сепсиса приходилось не менее 25 % случаев применения иммуноглобулина. Основными показаниями к назначению такой терапии были: неэффективность других лечебных стратегий (46,5 %), отсутствие альтернативных подходов (15,5 %), необходимость достижения

немедленного результата (38 % случаев) [35]. Данные клинических испытаний в области иммуноглобулинотерапии сепсиса нередко являются противоречивыми, что во многом обусловлено гетерогенностью самого сепсиса, в связи с чем клинические рекомендации существенно изменялись несколько раз на протяжении последних десятилетий. Клиницисту не всегда легко отследить изменения в доказательной базе и показаниях к применению иммуноглобулина у пациентов с септической патологией. Данный обзор призван осветить современный научно обоснованный взгляд на возможности иммуноглобулинотерапии сепсиса с учетом накопленной доказательной базы эффективности и безопасности.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА ПРИ СЕПСИСЕ

Механизм действия иммуноглобулина при сепсисе недостаточно ясен. Прямая противомикробная активность, продемонстрированная в эксперименте, является самым первым и понятным объяснением эффективности иммуноглобулинотерапии у пациентов с генерализованными бактериальными инфекциями. Препарат способен помочь в преодолении полирезистентности к антибиотикам, как продемонстрировано Т. Qi и соавт. на примере сепсиса, вызванного метициллин-резистентным штаммом изолята ST59 *S. aureus* [75]. Показано, что иммуноглобулин может вызывать нейтрализацию эндотоксинов [99], то есть купировать эндотоксинемию, критически важную при индукции синдрома системного воспалительного ответа при сепсисе. Способность иммуноглобулина нейтрализовать суперантигены микроорганизмов, вызывающие поликлональную активацию Т-лимфоцитов, связывают с эффектом подавления цитокинового шторма при септическом шоке [95]. Противовоспалительные эффекты, продемонстрированные при ревматических болезнях, особенно при синдроме Кавасаки [37], могут, по крайней мере, частично объяснить терапевтическое воздействие препаратов. Способность препарата подавлять проницаемость гематоэнцефалического барьера при сепсисе позволяет позиционировать его как потенциальное нейропротекторное средство [87]. Показано свойство иммуноглобулина снижать сывороточную концентрацию прокальцитонина у больных с сепсисом [81]. Известны множественные иммуномодулирующие эффекты иммуноглобулина, которые являются полезными в фазу иммунного паралича. Так, антитела обеспечивают опсонизацию микроорганизмов, индуцируя тем самым процесс иммунного фагоцитоза. Показана также способность препарата повышать количество циркулирующих нейтрофилов у пациентов с септической патологией с нейтропенией [34], хотя такой эффект оказался более слабо выраженным, чем у

инфузий гранулоцитов [18]. Иммуноглобулин выполняет иммунозаместительную функцию у пациентов с сепсисом, страдающих первичными или вторичными гипо- и дисиммуноглобулинемиями. М. Shankar-Nagi и соавт. выделяют следующие эффекты иммуноглобулина при сепсисе: усиление бактериального клиренса, подавление активности медиаторов провоспалительных каскадов, в том числе нуклеарного фактора каппа В, угнетение синтеза провоспалительных цитокинов, прямое противовоспалительное влияние через Fc-рецепторы и аттенуация апоптоза лимфоцитов, что важно для профилактики связанной с сепсисом иммуносупрессии [86].

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ИММУНОГЛОБУЛИНОТЕРАПИИ Внебольничный сепсис у взрослых

Сообщения о клинических случаях указывают на пользу от применения препаратов иммуноглобулинов при рефрактерных случаях тяжелого сепсиса у взрослых [40, 44, 65]. G. Berlot и соавт. провели ретроспективный анализ 129 случаев применения внутривенного (в/в) иммуноглобулина при тяжелом сепсисе и септическом шоке у взрослых и продемонстрировали положительный эффект препарата на выживаемость, который зависел от времени начала терапии (отмечен при раннем назначении иммуноглобулина) [11]. Результаты кокрановского обзора 2002 г., осуществленного М. М. Alejandria и соавт., в котором были учтены 28 рандомизированных клинических испытаний, показали, что поливалентный IgG-содержащий иммуноглобулин в качестве адьювантной терапии достоверно снижает смертность при сепсисе и септическом шоке у взрослых (относительный риск (ОР) 0,35; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 0,18—0,69) [5]. Более ранний кокрановский обзор, в котором были проанализированы 26 клинических исследований, также убедительно продемонстрировал снижение летальности при сепсисе в условиях адьювантной иммуноглобулинотерапии [6]. По данным последнего кокрановского обзора, проведенного М. М. Alejandria и соавт., поликлональный IgG-содержащий в/в иммуноглобулин снижает смертность при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке, однако этот эффект не воспроизводился на выборках пациентов с низким риском летального исхода [6]. Подобный результат получен в метаанализе, проведенном К. В. Laupland, в котором проанализированы результаты 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), проведенных в период с 1988 по 2006 г. [49]. Метаанализ, осуществленный К. G. Kreumann и соавт. в 2007 г., который охватывал результаты 27 РКИ с участием 2202 пациентов с сепсисом, убедительно показал достоверное уменьшение смертности под влиянием в/в иммуноглобулина. Связанный риск смерти составил

0,79 (95 % ДИ 0,69—0,90; $p \leq 0,0003$) [45]. Однак в дослідженні SBITS, в якому випробували середньодозову іммуноглобулінотерапію при сепсисі, не виявлено зниження летальності під впливом іммунотерапії [98].

В систематичному огляді, проведеному А. NoOPby-Teglund і соавт. в 2006 г., показано, що обогачений IgM іммуноглобулін оказував позитивний ефект переважно при сепсисі, викликаному грамтрицательними збудителями, і був менш ефективним при наявності грампозитивної мікрофлори [60]. Дослідження А. R. Neilson і соавт. присвячено вивченню співвідношення вартість/ефективність обогаченого IgM іммуноглобуліна при важкому сепсисі і септичному шоці на основі аналізу результатів метааналізу і 9 РКИ з участю 435 пацієнтів. Препарат знижував смертність, але не впливав на тривалість госпіталізації в стаціонарі. Відзначено ймовірність на рівні 56,3 % перебування показателя вартість/ефективність на рівні 12 000 і нижче. Авторів зробили висновок про клінічну, так і про економічну доцільність іммуноглобулінотерапії сепсису [58]. Тим не менш, контрольоване дослідження S. Tuğrul і соавт. не показало зниження смертності під впливом обогаченого IgM іммуноглобуліна при септичному шоці у дорослих, хоча сировоточна концентрація прокальцитоніну достовірно знизилася в групі іммунотерапії [92].

Нозокоміальний постхірургічний сепсис

У пацієнтів, яким виконують важкі хірургічні операції, є ризик розвитку бактеріальних ускладнень і пов'язаного з ними сепсису. S. Vuda і соавт. провели ретроспективне дослідження за типом випадок—контроль, присвячене оцінці ефективності в/в іммуноглобуліна для лікування сепсису у пацієнтів, перенесених операції на серці ($n = 66$). В загальній вибірці не виявлено позитивного ефекту, однак у підгрупі хворих з важкими випадками відзначено достовірне зниження смертності [15]. G. Pilz і соавт. провели порівняльне випробування полівалентного IgG-содержащого і обогаченого IgM іммуноглобуліна у пацієнтів після кардіологічних операцій з високим ризиком сепсису ($n = 27$). Показано еквівалентні профілактичні ефекти обох препаратів для розвитку септичних ускладнень [71]. В іншому контрольованому дослідженні G. Pilz і соавт. показали, що раннє призначення полівалентного в/в іммуноглобуліна зменшує тяжкість і покращує прогноз сепсису у пацієнтів після хірургічних втручань на серці [73]. Подібний ефект також продемонстровано в більш ранньому клінічному випробуванні [71].

А. Rodríguez і соавт. провели проспективне рандомізоване подвійне сліпе контрольоване

випробування, присвячене оцінці високодозової терапії обогаченим IgM іммуноглобуліном (7 мл/кг маси тіла в сутки на протязі 5 сут) у пацієнтів з абдомінальним сепсисом після хірургічних втручань ($n = 56$). По результатам логістичного регресійного аналізу встановлено, що іммуноглобулінотерапія підвищує виживаемість і покращує загальне стан таких пацієнтів [82]. В відповідності з цим Н. В. Reith і соавт. продемонстрували позитивний ефект обогаченого IgM іммуноглобуліна при постхірургічній інтраабдомінальній інфекції в невеликому порівняльному дослідженні [81]. Т. Marepović і соавт. в проспективному контрольованому випробуванні показали зниження смертності при абдомінальному сепсисі у хірургічних хворих під впливом полівалентного IgG-содержащого іммуноглобуліна ($n = 40$). В групі іммунотерапії летальний исход зареєстрували в 40 % випадків, тоді як в групі контролю — в 67,3 % ($p < 0,05$) [53]. F. Vyhnanek і соавт. повідомили про декілька успішних випадках застосування як IgG-содержащого, так і обогаченого IgM іммуноглобуліна у абдомінальних пацієнтів, повторно оперированих по приводу септичних ускладнень [96].

Полівалентний IgG-содержащий іммуноглобулін в дозі 1 г/кг маси тіла успішно пройшов апробацію як засіб профілактики важких інфекційних епізодів і сепсису у пацієнтів з політравмою ($n = 39$) [29]. L. Dominioni і соавт. в проспективному рандомізованому мультицентровому подвійному сліпом плацебоконтрольованому дослідженні з участю 62 пацієнтів показали здатність полівалентного IgG-содержащого в/в іммуноглобуліна в дозі 400 мг/кг маси тіла підвищувати виживаемість і знизити смертність у пацієнтів з хірургічною патологією з оцінкою сепсису 20 баллів і вище [28].

Неонатальний сепсис

У недоношених дітей нерідко відзначається передиспологаюча до сепсису гіпоіммуноглобулінемія, оскільки трансплацентарний трансфер антител з організму матері найбільш інтенсивний напередодні своєчасних родов [35]. Внутривенний іммуноглобулін може компенсувати гіпоіммуноглобулінемію у недоношених малюків, оказуючи як профілактичний, так і лікувальний ефект при сепсисі [68]. Повідомлення про клінічних випадках вказують на користь від адьювантної іммуноглобулінотерапії при неонатальному сепсисі [52, 64]. Кокрановський огляд 2000 г., проведений А. Ohlsson і J. В. Ласу, в якому врахували дані про 5054 недоношених дітей і новонароджених з дуже малою масою тіла, вказує на достовірне зниження летальності при неонатальному сепсисі під впливом в/в іммуноглобулінотерапії [OR = 0,83 (95 % ДИ 0,72—0,97); зниже-

ние риска (СР) — 0,028 (95 % ДИ — 0,006...—0,051); количество больных, которых необходимо пролечить, — 36 (95 % ДИ 20—167)] [66]. В метаанализе К. G. Kreumann и соавт., охватывавшем 12 РКИ с участием 710 младенцев, показано достоверное снижение смертности при неонатальном сепсисе при назначении в/в иммуноглобулина. Связанный риск смерти составил 0,56 (95 % ДИ 0,42—0,74; $p \leq 0,0001$) [45]. Н. В. Jenson и В. Н. Pollock по результатам метаанализа установили минимальный, но достоверный профилактический эффект иммуноглобулина для развития сепсиса у недоношенных детей с малой массой тела и очевидную пользу для снижения смертности при неонатальном сепсисе в случае назначения терапии в раннюю фазу болезни [41].

Ф. Tanzer и соавт. в небольшом контролируемом исследовании (с участием 80 пациентов) показали снижение смертности при неонатальном сепсисе с 27,5 до 7,5 % под влиянием поливалентного IgG-содержащего иммуноглобулина в дозе 500 мг/кг массы тела [90]. А. El-Nawawy и соавт. в проспективном контролируемом исследовании установили, что назначение обогащенного IgM иммуноглобулина в дозе 400 мг/кг массы тела в течение 3 дней было предиктором выживания у пациентов с неонатальным сепсисом ($n = 100$) [30].

В раннем мультицентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ($n = 753$) L. E. Weisman и соавт. продемонстрировали, что поливалентный IgG-содержащий в/в иммуноглобулин в дозе 500 мг/кг массы тела при назначении в самом начале болезни снижает раннюю смертность при неонатальном сепсисе у недоношенных детей, но не влияет на общую смертность при этой патологии [97]. V. Ratriawadi и соавт. в сравнительном контролируемом испытании ($n = 105$) показали эквивалентный эффект в/в иммуноглобулина в дозе 250 и 500 мг/кг массы тела для предотвращения развития сепсиса у недоношенных детей с малой массой тела [78]. Ранее J. V. Bussel опубликовал результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования эффективности профилактического применения поливалентного IgG-содержащего в/в иммуноглобулина в дозе 1 г/кг массы тела у недоношенных детей с малой массой тела, согласно которым такой подход снижает риск эпизодов позднего сепсиса на протяжении первого месяца жизни ребенка [16].

А. Akdag и соавт. в проспективном двойном слепом контролируемом испытании с участием 204 пациентов не показали положительного влияния ни пентоксифиллина, ни обогащенного IgM иммуноглобулина [3]. Недавнее крупное хорошо спланированное исследование не продемонстрировало пользы от IgG-содержащего в/в иммуноглобулина [33]. Данные последнего систематического обзора, проведенного А. Ohlsson и J. V. Lacy,

указывают на снижение риска сепсиса лишь на 3 % и инфекционных эпизодов — на 4 % под влиянием профилактической терапии с использованием поликлонального IgG-содержащего в/в иммуноглобулина у недоношенных детей и младенцев с малой массой тела [67].

В. Bloom и соавт. изучили эффективность специфического антистафилококкового в/в иммуноглобулина INH-A21 для предотвращения тяжелых нозокомиальных инфекций у новорожденных с малой массой тела ($n = 347$). Установлено снижение частоты инфекционных осложнений в группе терапии, однако отличия не превышали статистического порога [12].

Полинейропатия у пациентов в критическом состоянии

Учитывая высокую эффективность препаратов иммуноглобулина при воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, были предприняты попытки изучить эффекты препарата при полинейропатии критических состояний у пациентов с сепсисом. М. Mohr и соавт. в проспективном 24-месячном испытании с участием 33 лиц выявили профилактический эффект поливалентного IgG-содержащего иммуноглобулина в дозе 300 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 3 сут в отношении развития полинейропатии критических состояний [55]. Однако R. Brunner и соавт. в проспективном рандомизированном плацебоконтролируемом испытании ($n = 38$) не продемонстрировали снижения тяжести полинейропатии и миопатии у пациентов в критическом состоянии под влиянием обогащенного IgM в/в иммуноглобулина [14]. Кроме этого, использование иммуноглобулина может предотвращать другие осложнения. Так, К. Laupland в систематическом обзоре, посвященном иммуноглобулинотерапии сепсиса, показали профилактический эффект иммуноглобулина для предупреждения бактериальной пневмонии [48]. D. Deleu и соавт. сообщили о купировании центрального понтинного миелолиза у 45-летней пациентки с септициемией и гипонатриемией под влиянием в/в иммуноглобулина в дозе 400 мг/кг массы тела на протяжении 5 дней [27].

Стрептококковый токсический шок

Лица с тяжелой стрептококковой инфекцией, сепсисом и септическим шоком относятся к группе пациентов с высокой чувствительностью к иммуноглобулинотерапии [61]. Накоплено много сообщений о единичных и серийных клинических случаях [1, 19, 38, 56, 63, 70] стрептококкового септического шока с драматическим положительным ответом на в/в иммуноглобулин. В наибольшем сообщении приведены 11 клинических случаев [9]. Имели место очаговые поражения в виде некротизирующего фасциита [76], первичного перитонита, инфекции верхних дыхательных

путей [93], пневмонии [22]. Иногда иммуноглобулин комбинируют с препаратом рекомбинантного протеина С [8]. Нередко требовалось дополнительное назначение стероидов [21]. Препарат иммуноглобулина улучшает результаты хирургических вмешательств при инвазивной стрептококковой инфекции [63]. Сравнительное обсервационное исследование, проведенное специалистами Canadian Streptococcal Study Group, показало достоверное снижение смертности при стрептококковом токсическом шоке под влиянием высокодозовой иммуноглобулинотерапии при помощи поликлонального IgG-содержащего препарата. 30-дневная выживаемость составила 67 % случаев в группе иммунотерапии и только 34 % — в группе контроля [42]. J. Darenberg и соавт. провели мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование (n = 120) эффективности в/в иммуноглобулина как дополнения к клиндамицину и пенициллину при стрептококковом токсическом шоке, подтвердив пользу от такой терапии. Препарат назначали в дозе 1 г/кг массы тела в первые сутки и 500 мг/кг массы тела — на вторые и третьи. Смертность в исследуемой группе снизилась с 36 до 10 % случаев [23].

Одним из объяснений феномена повышенной эффективности в/в иммуноглобулина при стрептококковом септическом шоке является наличие у некоторых больных первичного дефицита специфических антител к стрептококку, ассоциированного с гаплотипом HLA DRB1*14 [22], который восполняется при назначении поливалентного IgG-содержащего препарата. Кроме того, J. Darenberg и соавт. в специально спланированном исследовании показали отличие в эффективности нейтрализации стрептококковых и стафилококковых суперантигенов под влиянием препарата иммуноглобулина, что также может объяснить более выраженный терапевтический эффект иммунотерапии при стрептококковом септическом шоке [24]. A. NoOPby-Teglund и соавт. продемонстрировали высокую активность иммуноглобулина в отношении именно стрептококковых суперантигенов [62]. Имеются также сообщения о высоком эффекте в/в иммуноглобулина при стафилококковом септическом шоке [65]. Существуют данные о синергичном эффекте в/в иммуноглобулина и пенициллина, широко используемого в лечении стрептококковой инфекции. Продемонстрирована способность препарата инактивировать β -лактамазы бактерий [23].

Сепсис у лиц с первичными гуморальными иммунодефицитами

Наличие гуморальных иммунодефицитов — важное показание для проведения адьювантной иммуноглобулинотерапии у пациентов с сепсисом [7]. J. Wynes и соавт. доложили об успешном купи-

ровании сепсиса и тяжелого артрита, вызванных *Mycoplasma hominis*, у 33-летнего пациента с ранее недиагностированной X-сцепленной агаммаглобулинемией, при которой иммуноглобулинотерапия является лечением первой линии, под влиянием в/в иммуноглобулина с уровнем доказательств А [100]. N. Basile и соавт. провели ретроспективный анализ 49 случаев X-сцепленной агаммаглобулинемии, показав выраженное положительное влияние иммуноглобулина на контроль над инвазивными бактериальными инфекциями [10]. A. Plebani и соавт. в мультицентровом итальянском исследовании с участием 73 пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией продемонстрировали устранение эпизодов сепсиса и тяжелых бактериальных инфекций под влиянием заместительной иммуноглобулинотерапии в дозе 600 мг/кг массы тела в течение месяца [74]. Также в/в иммуноглобулин показан при лечении сепсиса у пациентов с общим переменным иммунодефицитом, причем даже в период беременности [84]. A. Martín-Nalda и соавт. сообщили о 189 случаях первичных иммунодефицитов, которые стали причиной инвазивных инфекций и сепсиса, в практике испанского территориального госпиталя за 10-летний период. Во многих случаях назначали в/в иммуноглобулин с иммунозаместительной целью, в том числе при общем переменном иммунодефиците [54]. K. C. Hsueh и соавт. описали стафилококковый сепсис у годовалого ребенка с транзиторной гипоиммуноглобулинемией младенцев, который был купирован при помощи иммуноглобулинотерапии [39]. Дефицит субкласса IgG₂ также может стать причиной сепсиса у детей, что требует назначения в/в иммуноглобулина для компенсации гуморального иммунодефицита [59].

Сепсис у лиц с вторичной гипоиммуноглобулинемией

Среди вторичных иммунодефицитов в/в иммуноглобулин показан прежде всего для купирования гипоиммуноглобулинемии у пациентов с В-клеточными лимфомами, хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой и болезнью Ходжкина. FDA одобряет иммуноглобулинотерапию при хроническом лимфоцитарном лейкозе, а EEFs — также при миеломной болезни. Такая терапевтическая стратегия уменьшает частоту тяжелых бактериальных осложнений, обусловленных гипоиммуноглобулинемией, в том числе сепсиса. H. M. Chapel и соавт. провели рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование, посвященное оценке эффективности заместительной иммуноглобулинотерапии при множественной миеломе (n = 82). Препарат назначали в дозе 400 мг/кг массы тела в месяц на протяжении 1 года для коррекции гипоиммуноглобулинемии. Не отмечено ни одного эпизода септицемии или тяжелой бактериальной инфек-

ции на протяжении курса лечения, хотя в группе плацебо зафиксировали 10 подобных эпизодов ($p = 0,002$) [20]. F. Saifero и соавт. в мультицентровом РКИ ($n = 49$) показали профилактический эффект адьювантной в/в иммуноглобулинотерапии в отношении сепсиса и тяжелых бактериальных инфекций у пациентов, которым проводили хирургические вмешательства по поводу колоректального рака. Авторы также продемонстрировали, что по крайней мере частично положительный эффект иммунотерапии был связан с компенсацией вторичной гипои иммуноглобулинемии у таких больных [17].

Кроме того, сам сепсис может вызывать вторичную гипо- и дисиммуноглобулинемию, влияющую на клинический исход [57]. Так, F. S. Tascione и соавт. выявили гипои иммуноглобулинемию у 76 % пациентов с внебольничным сепсисом при госпитализации. Наличие гуморального иммунодефицита повышало потребность в вазопрессорах, способствовало развитию респираторного дистресс-синдрома и было ассоциировано с более высокой летальностью [89]. Кроме этого, иммуноглобулин может компенсировать гипои иммуноглобулинемию, обусловленную проведением плазмафереза, у пациентов с сепсисом [46].

Постспленэктомический синдром ассоциируется с повышенной склонностью к развитию тяжелых бактериальных инфекций и сепсиса. Смертность от бактериальных осложнений достигает 38—69 %. Установлено, что в/в иммуноглобулин снижает частоту инфекционных эпизодов и повышает выживаемость пациентов во время инвазивных бактериальных инфекций [25]. T. M. Bradley и соавт. сообщили об успешном применении в/в иммуноглобулина у пациента с сепсисом, ассоциированным с ожогами, который ранее перенес спленэктомию [13]. J. D. Frame и соавт. в небольшом клиническом испытании показали положительный эффект поливалентного IgG-содержащего в/в иммуноглобулина при лечении и профилактике септического шока у пациентов с тяжелыми ожогами. Препарат назначали в дозе 300 мг/кг массы тела в период между 36 и 72 ч после получения травмы. Эффект пояснили компенсацией вторичной гипои иммуноглобулинемии, причем отмечено восстановление сывороточной концентрации всех субклассов IgG. Авторы установили, что повышенный риск бактериального сепсиса имел место у пациентов с первичным дефицитом субкласса IgG2 [32].

Сепсис у ВИЧ-инфицированных детей

Дети с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита 1 типа, — еще одна подгруппа, которой показана иммуноглобулинотерапия для профилактики тяжелых инфекций и связанного с ними сепсиса. FDA поддерживает рутинное применение в/в иммуноглобулина у таких пациентов

для предотвращения тяжелых инфекционных осложнений на основании достаточной доказательной базы эффективности и безопасности. L. Oloroenia и соавт. провели РКИ ($n = 135$) и установили достоверное снижение частоты инфекционных эпизодов у детей с ВИЧ1-инфекцией под влиянием в/в иммуноглобулина в дозе 200 мг/кг массы тела в месяц на протяжении 1 года [69].

Сепсис при токсическом эпидермальном некролизе

Токсический эпидермальный некролиз — еще одно показание для включения в/в иммуноглобулина в комплексную терапию сепсиса, поскольку этот препарат способен подавлять реакцию гиперчувствительности, уменьшая тем самым входные ворота инфекции. R. Rajaratnam и соавт. провели ретроспективный анализ применения в/в иммуноглобулина для лечения генерализованных бактериальных инфекций и сепсиса у пациентов с токсическим эпидермальным некролизом. Установлен выраженный положительный эффект препарата в отношении как тяжести кожных поражений, так и выживаемости пациентов [77]. Влияние в/в иммуноглобулина на реакцию гиперчувствительности связывают с подавлением взаимодействия в системе Fas и FasL, которое опосредует отторжение эпидермиса у этой категории больных [91].

Купирование аутоиммунных поражений

Наличие аутоиммунных поражений, при которых доказана польза от применения иммуноглобулина, также является показанием к проведению адьювантной иммуноглобулинотерапии при сепсисе. Аутоиммунная болезнь сама по себе может стать причиной сепсиса за счет прямого подавления иммунорезистентности (например, гематологические кризы при системной красной волчанке) или развития иммуносупрессии вследствие применения цитостатиков и глюкокортикоидов. Иногда аутоиммунные реакции развиваются как следствие системного воспалительного ответа при сепсисе, негативно влияя на клинический исход болезни. S. Rehberg и соавт. сообщили об успешном применении высокодозовой иммуноглобулинотерапии для купирования синдрома Гийена—Барре, осложнившего течение сепсиса у пациента с множественной травмой, что очень положительно повлияло на общий клинический исход [80]. C. Kojima и соавт. доложили о развитии микроспорического полиангиита, обусловившего почечную недостаточность у 69-летней пациентки с сепсисом, вызванным *Escherichia coli* [43]. T. Feigenberg и соавт. сообщили о развитии полимиозита вследствие эпизода стрептококкового токсического шока, что стало показанием для назначения в/в иммуноглобулина [31]. B. Graffin и соавт. описали развитие катастрофического антифосфолипидного синдрома во время токсического шока, ассоци-

ированного с *E. coli*, который стал истинной причиной синдрома полиорганной недостаточности и положительно ответил на адьювантную иммуноглобулинотерапию [36]. Также имеются сообщения об эффективности иммуноглобулинотерапии при системной красной волчанке [51] и синдроме Кавасаки [2].

Дополнительные показания при сепсисе

Для достижения надлежащего терапевтического результата иногда необходим поиск дополнительных показаний к иммуноглобулинотерапии тяжелого сепсиса. Например, A. de WeeCP и соавт. с успехом использовали в/в иммуноглобулин для лечения сепсиса у реципиента аlogenного трансплантата почки. Дополнительным показанием послужило начало поздней антитело-опосредованной реакции отторжения из-за несовместимости по антигенам системы АВО, при которой ранее была продемонстрирована эффективность иммунотерапии [26].

Как средство профилактики инфекционных осложнений в/в иммуноглобулин продемонстрировал положительный эффект при серповидноклеточной анемии. Так, I. Romero-Legro и соавт. успешно применили иммуноглобулинотерапию у 30-летней пациентки с серповидноклеточной анемией, у которой развились рефрактерный септический шок и дыхательная недостаточность [83]. S. Malik и соавт. в пилотном контролируемом испытании (n = 30) показали профилактический эффект в/в иммуноглобулина в отношении бактериальных инфекций и связанного с ними сепсиса у детей с бронхопальмональной дисплазией [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования применения иммуноглобулина при сепсисе являются противоречивыми, хотя большинство исследований указывают на пользу от такой терапии. В связи с этим были предприняты попытки проанализировать причины противоречивых результатов клинических исследований. Во-первых, истинная причина может крыться в гетерогенности самого сепсиса (отличия в свойствах микроорганизма, механизме развития болезни, коморбидной патологии и состоянии иммунорезистентности макроорганизма). Так, при стрептококковой инфекции эффективность иммуноглобулина гораздо выше, чем при сепсисе, ассоциированном со стафилококком. Поливалентный IgG-содержащий иммуноглобулин более эффективен при грамположительной флоре, а препарат, обогащенный IgM, — при грамотрицательной. В целом доказательная база IgG-содержащего препарата больше, чем иммуноглобулина, обогащенного IgM. По-видимому, хирургический сепсис лучше отвечает на иммуноглобулинотерапию, чем внебольничная форма патологии. Сепсис у пациентов с токсическим эпи-

дермальным некролизом, серповидноклеточной анемией и бронхопальмональной дисплазией, наиболее вероятно, высоко чувствителен к терапии при помощи препаратов антител. Наличие у пациента гипо- или дисиммуноглобулинемии также является предиктором более интенсивного положительного ответа на иммуноглобулинотерапию.

Еще одной причиной отличий в результатах может быть недостаточное понимание механизма действия препарата, что влияет на выбор конечных точек, подбор пациентов, начало терапии, ее длительность и дозировку препарата. В основном использовали две контрольные точки исследования: смертность и длительность пребывания в стационаре, причем препарат сильнее влиял на смертность, чем на срок госпитализации. Однако, возможно, необходимыми были и другие контрольные точки, в том числе количество бактериальных метастатических поражений в органах и других осложнений, общая тяжесть состояния, инвалидизация после перенесенного эпизода и потребность в антибиотикотерапии и инфузионной поддержке. У тяжелых пациентов отмечали выраженное уменьшение количества летальных случаев, однако при наборе больных с более легким течением патологического процесса чаще регистрировали недостоверную динамику выживаемости. В некоторых исследованиях в качестве контроля ошибочно использовали альбумин, что снижало балльную оценку эффективности иммуноглобулинотерапии, так как альбумин и иммуноглобулин обладают некоторыми общими клиническими эффектами [88]. Ранее назначение иммуноглобулина, более длительный курс и высокая доза ассоциированы с лучшими результатами испытания, чем промедление с терапией и применение неоправданно коротких курсов или низких доз препарата.

В-третьих, могут иметь важное значение отличия в составе препаратов разных производителей. Это связано с использованием разных методов выделения и очистки фракции γ -глобулинов сыворотки крови, что влияет на функциональную активность полученных молекул иммуноглобулина [94]. B. Schrage и соавт. в специально спланированном исследовании показали существенные отличия в способности нейтрализовать стрептококковый суперантиген у препаратов иммуноглобулина разных производителей, что могло влиять на появление противоречивых результатов клинических испытаний [85]. F. Lamagi и соавт. установили отличия в опсонизирующей активности иммуноглобулинов разных производителей по отношению к *S. epidermidis*, который нередко вызывает сепсис у недоношенных детей [47]. Кроме того, показана разная степень гликозилирования молекул иммуноглобулинов в препаратах разных производителей, что может влиять на иммуномодулирующие свойства введенных антител [79].

На даний момент клінічні рекомендації не підтримують рутинного застосування імуноглобулінотерапії у пацієнтів з сепсисом, у врахування протирічливих результатів досліджень і високу ціну терапії. Імуноглобулін позиціонується як засіб лікування другого ряду при несприятному перебігу патологічного процесу, високому ризику летального результату і полірезистентності мікроорганізму до протимікробних хіміопрепаратів. Однак імуноглобулін має більш широкі терапевтичні ніші у пацієнтів з сепсисом і навіть є незамінною лікувальною стратегією в деяких клінічних випадках. Розмова йде про окремі підгрупи пацієнтів, для яких цілком доцільно застосування препаратів імуноглобуліну як засобів лікування бактеріального сепсису першого ряду поряд з антибіотикотерапією. Це особи з стрептококковим некротизуючим фасциїтом і токсичним шоком, вагітні, діти, інфіковані ВІСІ, пацієнти з токсичним епідермальним некролізом або аутоімунними ускладненнями, при яких доведено ефективність імуноглобулінотерапії, а також імуносупресивні хворі з первинними і вторинними гіпо- або дисимму-

ноглобулініями. Питання про необхідність застосування імуноглобуліну для профілактики сепсису у недоношених дітей з малою масою тіла залишається відкритим в зв'язі з протирічливістю результатів контрольованих досліджень, однак така терапевтична стратегія виправдана у немовлят з первинними і вторинними імунодефіцитами, в основі яких лежить недостатність антитіл.

Міркування про доцільність застосування імуноглобулінотерапії при сепсисі декілька раз змінювалися. Так, якщо в рекомендаціях 2000—2002 рр. підтримували широке застосування імуноглобуліну, то в сучасних керівництвах обережніше позиціонують препарат, обмежуючи сферу його застосування дуже важкими випадками сепсису і окремими підгрупами пацієнтів, у яких передбачається висока ефективність імунотерапії. Можливо, в майбутньому завдяки проведенню нових, більш продуманих і збалансованих клінічних досліджень показання до застосування імуноглобуліну при сепсисі знову розширяться, однак слід врахувати, що нині існує достатньо підстав для успішного застосування імунотерапії у пацієнтів з септичною патологією.

Література

1. Aakalu V. K., Sajja K. et al. Group A streptococcal necrotizing fasciitis of the eyelids and face managed with debridement and adjunctive intravenous immunoglobulin // *Ophthalmol. Plast. Reconstr. Surg.* — 2009. — Vol. 25 (4). — P. 332—334.
2. Abinun M., Cant A. J. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343 (8892). — P. 300.
3. Akdag A., Dilmen U., Haque K. et al. Role of pentoxifylline and/or IgM-enriched intravenous immunoglobulin in the management of neonatal sepsis // *Am. J. Perinatol.* — 2014 [Epub ahead of print].
4. Alejandria M. M., Lansang M. A., Dans L. F., Mantaring J. B. 3rd. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 9. — CD001090.
5. Alejandria M. M., Lansang M. A., Dans L. F., Mantaring J. B. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — Vol. 1. — CD001090.
6. Alejandria M. M., Lansang M. A., Dans L. F., Mantaring J. B. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Vol. 2. — CD001090.
7. Almeida J. F., Sztajnbock J., Troster E. J., Vaz F. A. *Pseudomonas aeruginosa* septic shock associated with ecthyma gangrenosum in an infant with agammaglobulinemia // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* — 2002. — Vol. 44 (3). — P. 167—169.
8. Al-Rawi S., Woodward L. J., Knight J. et al. Puerperal streptococcal toxic shock syndrome treated with recombinant human activated protein C and intravenous immunoglobulin // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2009. — Vol. 18 (2). — P. 169—172.
9. Arnholm B., Lundqvist A., Strömberg A. High-dose immunoglobulin-life-saving in invasive group A streptococcal infection. Report of eleven cases with only one fatality // *Lakartidningen.* — 2004. — Vol. 101 (35). — P. 2642—2644.
10. Basile N., Danielian S., Oleastro M. et al. Clinical and molecular analysis of 49 patients with X-linked agammaglobulinemia from a single center in Argentina // *J. Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 29 (1). — P. 123—129.
11. Berlot G., Vassallo M. C., Busetto N. et al. Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: a retrospective analysis // *J. Crit. Care.* — 2012. — Vol. 27 (2). — P. 167—171.
12. Bloom B., Schelonka R., Kueser T. et al. Multicenter study to assess safety and efficacy of INH-A21, a donor-selected human staphylococcal immunoglobulin, for prevention of nosocomial infections in very low birth weight infants // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — Vol. 24 (10). — P. 858—866.
13. Bradley T. M., Smoot E. C. 3rd, Graham D. R. et al. Overwhelming postsplenectomy sepsis in a patient with burns: a case report and a rational approach to treatment // *J. Burn. Care Rehabil.* — 1995. — Vol. 16 (5). — P. 525—530.
14. Brunner R., Rinner W., Haberler C. et al. Early treatment with IgM-enriched intravenous immunoglobulin does not mitigate critical illness polyneuropathy and/or myopathy in patients with multiple organ failure and SIRS/sepsis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial // *Crit. Care.* — 2013. — Vol. 17 (5). — P. R213.
15. Buda S., Riefolo A., Biscione R. et al. Clinical experience with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins in a group of patients affected by sepsis after cardiac surgery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* — 2005. — Vol. 19 (4). — P. 440—445.
16. Bussell J. B. Intravenous gammaglobulin in the prophylaxis of late sepsis in very-low-birth-weight infants: preliminary results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Rev. Infect. Dis.* — 1990. — Vol. 12, suppl 4. — P. S457—461.
17. Cafiero F., Gipponi M., Bonalumi U. et al. Prophylaxis of infection with intravenous immunoglobulins plus antibiotic for patients at risk for sepsis undergoing surgery for colorectal cancer: results of a randomized, multicenter clinical trial // *Surgery.* — 1992. — Vol. 112 (1). — P. 24—31.

18. Cairo M. S., Worcester C. C., Rucker R. W. et al. Randomized trial of granulocyte transfusions versus intravenous immune globulin therapy for neonatal neutropenia and sepsis // *J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 120 (2 Pt 1). — P. 281—285.
19. Cawley M. J., Briggs M., Haith L. R. Jr. et al. Intravenous immunoglobulin as adjunctive treatment for streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis: case report and review // *Pharmacotherapy.* — 1999. — Vol. 19 (9). — P. 1094—1098.
20. Chapel H. M., Lee M., Hargreaves R. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. The UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma // *Lancet.* — 1994. — Vol. 343 (8905). — P. 1059—1063.
21. Chiu C. H., Ou J. T., Chang K. S., Lin T. Y. Successful treatment of severe streptococcal toxic shock syndrome with a combination of intravenous immunoglobulin, dexamethasone and antibiotics // *Infection.* — 1997. — Vol. 25 (1). — P. 47—48.
22. Cone L. A., Stone R. A., Schlievert P. M. et al. An early favorable outcome of streptococcal toxic shock syndrome may require a combination of antimicrobial and intravenous gamma globulin therapy together with activated protein C // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 38 (11—12). — P. 960—963.
23. Darenberg J., Ihendyane N., Sjölin J. et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 37. — P. 333—340.
24. Darenberg J., Söderquist B., Normark B. H., Norby-Teglund A. Differences in potency of intravenous polyspecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome // *Clin. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 38 (6). — P. 836—842.
25. Davidson R. N., Wall R. A. Prevention and management of infections in patients without a spleen // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2001. — Vol. 7 (12). — P. 657—660.
26. De Weerd A., Vonk A., van der Hoek H. et al. Late antibody-mediated rejection after ABO-incompatible kidney transplantation during Gram-negative sepsis // *BMC Nephrol.* — 2014. — Vol. 15 (1). — P. 31.
27. Deleu D., Salim K., Mesraoua B. et al. «Man-in-the-barrel» syndrome as delayed manifestation of extrapontine and central pontine myelinolysis. — P. beneficial effect of intravenous immunoglobulin // *J. Neurol. Sci.* — 2005. — Vol. 237 (1—2). — P. 103—106.
28. Dominioni L., Dionigi R., Zanello M. et al. Effects of high-dose IgG on survival of surgical patients with sepsis scores of 20 or greater // *Arch. Surg.* — 1991. — Vol. 126 (2). — P. 236—240.
29. Douzinas E. E., Pitaridis M. T., Louris G. et al. Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28 (1). — P. 8—15.
30. El-Nawawy A., El-Kinany H., Hamdy El-Sayed M., Boshra N. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit // *J. Trop. Pediatr.* — 2005. — Vol. 51 (5). — P. 271—278.
31. Feigenberg T., Sela H. Y., Applbaum Y. H., Mankuta D. Puerperal widespread pyomyositis after group A streptococcal toxic shock syndrome // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2008. — Vol. 10 (6). — P. 483—484.
32. Frame J. D., Everitt A. S., Gordon P. W., Hackett M. E. IgG subclass response to gamma globulin administration in burned children // *Burns.* — 1990. — Vol. 16 (6). — P. 437—440.
33. Franco A. C., Torrico A. C., Moreira F. T. Adjuvant use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal sepsis. — P. a systematic review with a meta-analysis // *J. Pediatr. (Rio J.)*. — 2012. — Vol. 88 (5). — P. 377—383.
34. Friedman C. A., Robbins K. K., Temple D. M. et al. Survival and neutrophil kinetics in infants with severe group B streptococcal disease treated with gamma globulin // *J. Perinatol.* — 1996. — Vol. 16 (6). — P. 439—442.
35. Galal N. M. Pattern of intravenous immunoglobulins (IVIG) use in a pediatric intensive care facility in a resource limited setting // *Afr. Health Sci.* — 2013. — Vol. 13 (2). — P. 261—265.
36. Graffin B., Goutorbe P., Poyet R. et al. Multi-organ failures during septic shock from *Escherichia coli* urinary tract infection: catastrophic antiphospholipid syndrome? // *Rev. Med. Intern.* — 2007. — Vol. 28 (1). — P. 52—55.
37. Gupta M. et al. Cytokine modulation with immune γ -globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment // *J. Clin. Immunol.* — 2001. — Vol. 21. — P. 193—199.
38. Helmig R. B., Arpi M. Life-threatening puerperal sepsis caused by group A streptococci // *Ugeskr. Laeger.* — 2000. — Vol. 162 (20). — P. 2891—2892.
39. Hsueh K. C., Chiu H. H., Lin H. C. et al. Transient hypogammaglobulinemia of infancy presenting as *Staphylococcus aureus* sepsis with deep neck infection // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* — 2005. — Vol. 38 (2). — P. 141—144.
40. Izdes S., Altintas N. D., Eldem A. et al. Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy for resistant *Acinetobacter* sepsis in a pregnant patient with ARDS due to H1N1 infection // *Int. J. Obstet. Anesth.* — 2011. — Vol. 20 (1). — P. 99—100.
41. Jenson H. B., Pollock B. H. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis // *Pediatrics.* — 1997. — Vol. 99 (2). — P. E2.
42. Kaul R., McGeer A., Norby-Teglund A. et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome—a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group // *Clin. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 28 (4). — P. 800—807.
43. Kojima C., Yumura W., Itabashi M. et al. A case of microscopic polyangitis with sepsis due to pyelonephritis // *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* — 2005. — Vol. 47 (8). — P. 876—881.
44. Korzets A., Ori Y., Zevin D. et al. Group A streptococcal bacteraemia and necrotizing fasciitis in a renal transplant patient: a case for intravenous immunoglobulin therapy // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2002. — Vol. 17 (1). — P. 150—152.
45. Kreymann K. G., de Heer G., Nierhaus A., Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35 (12). — P. 2677—2685.
46. Kyles D. M., Baltimore J. Adjunctive use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin therapy in sepsis: a case report // *Am. J. Crit. Care.* — 2005. — Vol. 14 (2). — P. 109—112.
47. Lamari F., Anastassiou E. D., Stamokosta E. et al. Determination of slime-producing *S. epidermidis* specific antibodies in human immunoglobulin preparations and blood sera by an enzyme immunoassay: correlation of antibody titers with opsonic activity and application to preterm neonates // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2000. — Vol. 23 (2—3). — P. 363—374.
48. Laupland K. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the prophylaxis and treatment of infection in critically ill adults // *Can. J. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 13 (2). — P. 100—106.
49. Laupland K. B., Kirkpatrick A. W., Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35 (12). — P. 2686—2692.
50. Malik S., Giacoia G. P., West K. The use of intravenous immunoglobulin (IVIG) to prevent infections in bronchopulmonary dysplasia: report of a pilot study // *J. Perinatol.* — 1991. — Vol. 11 (3). — P. 239—244.
51. Maltbaek N., Harreby M. S., Thøgersen B. Intravenous immunoglobulin administration to a patient with systemic lupus erythematosus and pneumococcal septicemia // *Ugeskr. Laeger.* — 1994. — Vol. 156 (27). — P. 4039—4041.
52. Mancilla-Ramírez J., González-Yunes R., Castellanos-Cruz C. et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal septicemia // *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* — 1992. — Vol. 49 (1). — P. 4—11.
53. Marenović T., Filipović D., Lukić Z., Dokić G. High doses of immunoglobulins decrease mortality rate of surgical patients with severe intraabdominal infections and sepsis // *Vojnosanit. Pregl.* — 1998. — Vol. 55 (suppl. 2). — P. 71—74.
54. Martín-Nalda A., Soler-Palacín P., Español Borén T. et al. Spectrum of primary immunodeficiencies in a tertiary hospital over a period of 10 years // *An. Pediatr. (Barc.)*. — 2011. — Vol. 74 (2). — P. 74—83.
55. Mohr M., Englisch L., Roth A. et al. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis // *Int. Care Med.* — 1997. — Vol. 23 (11). — P. 1144—1149.
56. Murthy B. V., Nelson R. A., Mannion P. T. Immunoglobulin therapy in non-menstrual streptococcal toxic shock syndrome // *Anaesth. Intens. Care.* — 2003. — Vol. 31 (3). — P. 320—323.
57. Myrianthefs P. M., Boutzouka E., Baltopoulos G. J. Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock // *Shock.* — 2010. — Vol. 33 (5). — P. 556—557.
58. Neilson A. R., Burchardi H., Schneider H. Cost-effectiveness of immunoglobulin M-enriched immunoglobulin (Pentaglobin) in the treatment of severe sepsis and septic shock // *J. Crit. Care.* — 2005. — Vol. 20 (3). — P. 239—249.
59. Nettagul R., Visitsunthorn N., Vichyanond P. A case of IgG subclass deficiency with the initial presentation of transient hypogammaglobulinemia of infancy and a review of IgG subclass deficiencies // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2003. — Vol. 86 (7). — P. 686—692.
60. Norby-Teglund A., Haque K. N., Hammarström L. Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review

- of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis // *J. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 260 (6). — P. 509—516.
61. Norrby-Teglund A., Ihendyane N., Darenberg J. Intravenous immunoglobulin adjunctive therapy in sepsis, with special emphasis on severe invasive group A streptococcal infections // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 35 (9). — P. 683—689.
 62. Norrby-Teglund A., Low D. E., McGeer A., Kotb M. Superantigenic activity produced by group A streptococcal isolates is neutralized by plasma from IVIG-treated streptococcal toxic shock syndrome patients // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1997. — Vol. 418. — P. 563—566.
 63. Norrby-Teglund A., Muller M. P., McGeer A. et al. Successful management of severe group A streptococcal soft tissue infections using an aggressive medical regimen including intravenous polyspecific immunoglobulin together with a conservative surgical approach // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 37 (3). — P. 166—172.
 64. Oba Y., Iwata K. Treatment of neonatal sepsis with immune globulin // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366 (1). — P. 91.
 65. Ogawa M., Ueda S., Anzai N. et al. Toxic shock syndrome after staphylococcal pneumonia treated with intravenous immunoglobulin // *Vox Sang.* — 1995. — Vol. 68 (1). — P. 59—60.
 66. Ohlsson A., Lacy J. B. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Vol. 2. — CD000361.
 67. Ohlsson A., Lacy J. B. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birth weight infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 7. — CD000361.
 68. Ohlsson A., Lacy J. B. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — Vol. 1. — CD000361.
 69. Olopoenia L., Young M., White D. et al. Intravenous immunoglobulin in symptomatic and asymptomatic children with perinatal HIV infection // *J. Natl. Med. Assoc.* — 1997. — Vol. 89 (8). — P. 543—547.
 70. Perez C. M., Kubak B. M., Cryer H. G. et al. Adjunctive treatment of streptococcal toxic shock syndrome using intravenous immunoglobulin: case report and review // *Am. J. Med.* — 1997. — Vol. 102 (1). — P. 111—113.
 71. Pilz G., Appel R., Kreuzer E., Werdan K. Comparison of early IgM-enriched immunoglobulin vs polyvalent IgG administration in score-identified postcardiac surgical patients at high risk for sepsis // *Chest.* — 1997. — Vol. 111 (2). — P. 419—426.
 72. Pilz G., Kreuzer E., Kääb S. et al. Early immunoglobulin therapy in high risk patients for infection after heart surgery // *Infusionsther. Transfusionsmed.* — 1993. — Vol. 20, suppl 1. — P. 35—40.
 73. Pilz G., Kreuzer E., Kääb S. et al. Early sepsis treatment with immunoglobulins after cardiac surgery in score-identified high-risk patients // *Chest.* — 1994. — Vol. 105 (1). — P. 76—82.
 74. Plebani A., Soresina A., Rondelli R. et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study // *Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 104 (3). — P. 221—230.
 75. Qu T., Feng Y., Jiang Y. et al. Whole genome analysis of a community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST59 isolate from a case of human sepsis and severe pneumonia in China // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9 (2). — e89235.
 76. Raithatha A. H., Bryden D. C. Use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of septic shock, in particular severe invasive group A streptococcal disease // *Ind. J. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 16 (1). — P. 37—40.
 77. Rajaratnam R., Mann C., Balasubramaniam P. et al. Toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary centre // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2010. — Vol. 35 (8). — P. 853—862.
 78. Ratrisawadi V., Srisuwanporn T., Puapondh Y. Intravenous immunoglobulin prophylaxis for infection in very low birth-weight infants // *J. Med. Assoc. Thai.* — 1991. — Vol. 74 (1). — P. 14—18.
 79. Ravetch J. In vivo veritas: the surprising roles of Fc receptors in immunity // *Nat Immunol.* — 2010. — N 11. — P. 183—185.
 80. Rehberg S., Freise H., Young P. et al. Sepsis-associated Guillain-Barré syndrome // *Anaesthesist.* — 2009. — Vol. 58 (2). — P. 153—155.
 81. Reith H. B., Rauchschalbe S. K., Mittelkötter U. et al. IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) positively influences the course of post-surgical intra-abdominal infections // *Eur. J. Med. Res.* — 2004. — Vol. 9 (10). — P. 479—484.
 82. Rodríguez A., Rello J., Neira J. et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery // *Shock.* — 2005. — Vol. 23 (4). — P. 298—304.
 83. Romero-Legro I., Kadaria D., Murillo L. C., Freire A. X. Intravenous gammaglobulin as rescue therapy in a patient with sickle cell and septic shock // *Tenn. Med.* — 2013. — Vol. 106 (9). — P. 29—31.
 84. Schaffer F. M., Newton J. A. Intravenous gamma globulin administration to common variable immunodeficient women during pregnancy: case report and review of the literature // *J. Perinatol.* — 1994. — Vol. 14 (2). — P. 114—117.
 85. Schrage B., Duan G., Yang L. P. et al. Different preparations of intravenous immunoglobulin vary in their efficacy to neutralize streptococcal superantigens: implications for treatment of streptococcal toxic shock syndrome // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 43 (6). — P. 743—746.
 86. Shankar-Hari M., Spencer J., Sewell W. A. et al. Bench-to bedside review: Immunoglobulin therapy for sepsis — biological plausibility from a critical care perspective // *Crit. Care.* — 2012. — Vol. 16 (2). — P. 206.
 87. Sifringer M., Spies C. D. The blood-brain barrier in sepsis: are intravenous immunoglobulins preventive? // *Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 40 (4). — P. 1368—1369.
 88. Soares M. O., Welton N. J., Harrison D. A. et al. An evaluation of the feasibility, cost and value of information of a multicentre randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin for sepsis (severe sepsis and septic shock): incorporating a systematic review, meta-analysis and value of information analysis // *Health Technol. Assess.* — 2012. — Vol. 16 (7). — P. 1—186.
 89. Taccone F. S., Stordeur P., De Backer D. et al. Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock // *Shock.* — 2009. — Vol. 32 (4). — P. 379—385.
 90. Tanzer F., Yazar N., Hakgüden Y., Kafali G. Intravenous immunoglobulin for sepsis prevention in preterm infants // *Turk. J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 39 (3). — P. 341—345.
 91. Trent J., Halem M., French L. E., Kerdel F. Toxic epidermal necrolysis and intravenous immunoglobulin: a review // *Semin. Cutan. Med. Surg.* — 2006. — Vol. 25 (2). — P. 91—93.
 92. Tuğrul S., Özcan P. E., Akinci O. et al. The effect of pentaglobin therapy on prognosis in patients with severe sepsis // *Ulus. Travma Derg.* — 2001. — Vol. 7 (4). — P. 219—223.
 93. Van Den Bossche M. J., Devriendt D., Weyne L., van Ranst M. Primary peritonitis combined with streptococcal toxic shock syndrome following an upper respiratory tract infection caused by *Streptococcus pyogenes* // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* — 2008. — Vol. 152 (15). — P. 891—894.
 94. Vassilev T., Bauer M. Passive immunotherapy of sepsis with intravenous immune globulin: not all IVIg preparations are created equal // *Crit. Care.* — 2012. — Vol. 16 (1). — P. 407.
 95. Vázquez García R. E., Hernández Bautista V., Espinosa Padilla S. Superantigens and toxic shock syndrome. A report of three cases treated with intravenous gammaglobulin // *Rev. Alerg. Mex.* — 2006. — Vol. 53 (5). — P. 183—188.
 96. Vyhnanek F., Kostka R., Lochmann O. Immunotherapy as part of comprehensive therapy in abdominal reoperations with septic complications // *Acta Medica (Hradec Kralove).* — 1997. — Vol. 40 (2). — P. 97—100.
 97. Weisman L. E., Stoll B. J., Kueser T. J. et al. Intravenous immune globulin therapy for early-onset sepsis in premature neonates // *J. Pediatr.* — 1992. — Vol. 121 (3). — P. 434—443.
 98. Werdan K., Pilz G., Bujdoso O. et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35 (12). — P. 2693—2701.
 99. Wésoly C., Kipping N., Grundmann R. Immunoglobulin therapy of postoperative sepsis // *Z. Exp. Chir. Transplant. Kunstliche Organe.* — 1990. — Vol. 23 (4). — P. 213—216.
 100. Wynes J., Harris W. 4th, Hadfield R. A., Malay D. S. Subtalar joint septic arthritis in a patient with hypogammaglobulinemia // *J. Foot Ankle Surg.* — 2013. — Vol. 52 (2). — P. 242—248.

Д. В. Мальцев

Інститут імунології та алергології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Київ

ІМУНОГЛОБУЛІНОТЕРАПІЯ СЕПСИСУ

Використання імуноглобулінотерапії при сепсисі ґрунтувалося на уявленнях про антимікробні, протизапальні та імуномодульовальні ефекти антитіл. Препарати імуноглобулінів застосовують при септичній патології безпосередньо для купірування сепсису, пригнічення виявів системної запальної відповіді та для профілактики цього ускладнення в групах ризику, наприклад, у недоношених дітей з гіпоімуноглобулінемією. На сьогодні випробувано три види препаратів імуноглобулінів: полівалентний імуноглобулін, який містить майже виключно IgG, імуноглобулін, збагачений IgM і IgA, та моноклональні специфічні імуноглобуліни, зокрема антитіла до ендотоксину. Найбільшу доказову базу накопичено щодо полівалентного IgG-вмісного імуноглобуліну, однак у кожного з препаратів є переваги в окремих підгрупах пацієнтів. На теперішній момент імуноглобулін позиціонується як засіб лікування сепсису другої лінії при несприятливому перебігу патологічного процесу, високому ризику летального наслідку і полірезистентності мікроорганізму до антимікробних хіміопрепаратів. В окремих підгрупах пацієнтів (особи зі стрептококовим некротизувальним фасціїтом і токсичним шоком, вагітні, діти, інфіковані вірусом імунодефіциту людини 1-го типу, пацієнти з токсичним епідермальним некролізом та автоімунними ускладненнями, при яких доведена ефективність імуноглобулінотерапії, а також імуноскомпрометовані хворі з первинними і вторинними гіпо- та дисімуноглобулінеміями), доцільно застосування препаратів імуноглобуліну як засобу терапії бактеріального сепсису першої лінії поряд з антибіотикотерапією.

Ключові слова: сепсис, імуноглобулін, імунотерапія.

D. V. Maltsev

Institute of Immunology and Allergology of O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

IMMUNOGLOBULIN THERAPY FOR SEPSIS

The use of immune globulin therapy for sepsis based on the concept of anti-microbial, anti-inflammatory and immune effects of the antibodies. Immunoglobulin drugs applied in septic pathology directly to relieve sepsis, to suppress the systemic inflammatory response manifestations and prevent the possible complications in risk groups, such as in premature infants with hypoglobulinemia. Three types of immunoglobulin preparations have been recently tested: polyvalent immunoglobulin that contains almost exclusively IgG, immunoglobulin enriched IgM and IgA, and monoclonal specific immunoglobulins, in particular antibodies to endotoxin. The greatest evidence base accumulated for IgG-containing polyvalent immunoglobulin, but each of the drugs have advantages in certain subgroups of patients. At the present time immunoglobulin is positioned as a second line sepsis treatment in an unfavorable pathological process, high risk of lethal outcome and poly-resistant microorganism to antimicrobial chemotherapy. In certain subgroups (those with streptococcal necrotic fasciitis and toxic shock, pregnant women, children infected with human immunodeficiency virus type 1, patients with toxic epidermal necrolysis and autoimmune complications, with proven immunoglobulins effectiveness and immunocompromised patients with primary and secondary hypo- and dysimmunoglobulinemia) the appropriate immunoglobulin therapy for bacterial sepsis, along with first-line antibiotic therapy is advocated.

Key words: sepsis, immunoglobulins, immunotherapy.