

ВНУТРІШНЬОВЕННЕ ВВЕДЕННЯ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ У ДІТЕЙ ПРИ СЕПСИСІ

І. М. Ячник, Н. П. Карпенко, С. В. Антюхін, І. М. Клубук, Т. В. Трильська, В. А. Мельник
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

INTRAVENOUS INJECTION OF IMMUNOGLOBULINS IN CHILDREN, SUFFERING SEPSIS

I. M. Yachnyk, N. P. Karpenko, S. V. Antyukhin, I. M. Klubuk, T. V. Tryliska, V. A. Mehlnyk
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Вивчено доцільність призначення імуноглобуліну у дітей, що перебувають у критичному стані внаслідок септичних ускладнень, при застосуванні новітніх лікувальних засобів, зокрема, антимікробної, інфузійної, вентиляційної терапії тощо. Імуноглобулін використовують у замінній дозі (0,4 — 0,6 г/кг) і високій дозі (2 г/кг) як імуномодулятор [1]. Специфічним препаратом, що застосовують для корекції порушень імунної відповіді у пацієнтів, що перебувають у критичному стані, є ІЛН для внутрішньовенного введення. Проте, результати його застосування суперечливі й навіть не підтверджені при профілактиці та інтенсивній терапії новонароджених з приводу дефіциту імунної відповіді [2]. Стандартні ІЛН — це поліспецифічні імуноглобуліни, переважно отримані з плазми донорів. Розподіл їх субкласів в комерційних препаратах ІЛН відповідає профілю нормальної сироватки людини з періодом напіввиведення приблизно 3 тиж. Препарати ІЛН отримують з плазми великої кількості донорів (від 3000 до 100 000), тому вони містять широкий спектр антитіл, синтезованих плазмоцитами. Стандарти випуску препаратів ІЛН встановлені Європейською та Американською фармакопеею. В теперішній час здійснюють жорсткий контроль якості вироблених препаратів, що включає визначення стерильності, чистоти, безпеки, а також титру антитіл до поліомієліту, кору, гепатиту В, дифтерії. Необхідною умовою під час виробництва ІЛН є розпізнавання ВІЛ та вірусу гепати-

Реферат

Вивчено ефективність застосування імуноглобуліну людини нормального (ІЛН) у дітей при сепсисі, що перебували у вкрай тяжкому стані. З 174 пацієнтів, яких лікували з приводу сепсису за період 2005 — 2014 р., у 69 (39,6%) — застосовували ІЛН, у 105 (60,3%) — не застосовували. Відзначені позитивні зміни клітинного імунітету при застосуванні імунотерапії. Для оцінки ефективності імунотерапії слід продовжувати дослідження з залученням більшої кількості пацієнтів.

Ключові слова: сепсис; тяжкий сепсис; синдром поліорганної недостатності; імуноглобулін людини нормальний.

Abstract

The efficacy of normal immunoglobulin of a man (NIM) injection in children, suffering sepsis and being in extremely severe state, was studied. Of 174 patients, who were treated for sepsis in 2005 — 2014 yrs., in 69 (39.6%) — NIM was applied, in 105 (60.3%) — did not apply. Positive changes of cellular immunity while immunotherapy application were noted. To estimate the immunotherapy efficacy it is mandatory to continue investigations with recruiting more quantity of patients.

Key words: sepsis; severe sepsis; syndrome of polyorgan insufficiency; normal immunoglobulin of a man.

ту С. Сучасні препарати ІЛН характеризуються високим ступенем захисту від вірусів [3 — 5]. При первинному і набутому імунодефіцитному стані введення ІЛН дозволяє підвищити титр антитіл або замінити функціонально неповноцінні імуноглобуліни пацієнта високоактивними аналогами, що містяться у препаратах. При аутоімунних захворюваннях імуномодуючий ефект ІЛН дозволяє запобігти виникненню загострення або зменшити активність патологічного процесу. Якщо за певного імунодефіцитного стану вплив ІЛН зумовлений компенсацією недостатності імуноглобулінів, при системних і аутоімунних порушеннях сполучної тканини, нервової та інших систем механізми імуномодуючої дії ІЛН недостатньо вивчені. Сьогодні відомі кілька механізмів дії ІЛН, основаних на взаємодії екзогенних антитіл

з ендогенними імуноглобулінами [6 — 10].

Імуноглобулін G (IgG) є центральним медіатором імунного захисту через його здатність розпізнавати й елімінувати патогенні мікроорганізми [11].

Мета дослідження: визначити ефективність застосування імуноглобулінів у хворих при сепсисі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На базі НДСЛ "ОХМАТДИТ" проведено дослідження внутрішньовенного введення ІЛН дітям, у яких діагностований сепсис, які перебували у вкрай тяжкому стані, за період 2012 — 2014 рр. У 30 пацієнтів досліджували загальну імунограму і проводили статистичний аналіз. З 174 пацієнтів, яких лікували за період з 2005 — 2014 р. з приводу сепсису, 69 — призначали імуноглобулін, з них

померли 18, 105 — не призначали, з них померли 37.

Вік дітей з сепсисом становив у середньому ($32,8 \pm 1,3$) міс, з тяжким сепсисом — ($27,4 \pm 1,1$) міс. Дітей віком до 1 року було 20 (66,6%), від 2 до 5 років — 4 (13,3%), від 6 до 12 років — 4 (13,3%), від 13 до 18 років — 2 (6,6%). Хлопчиків було 19 (63,3%), дівчаток — 11 (36,6%).

Тривалість захворювання до госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії становила у середньому ($5,7 \pm 0,5$) доби. Більшість — 18 (60%) хворих переведені з інших лікувальних закладів (центральных районних, міських та обласних лікарень) що зумовлене тяжкістю стану та хірургічним профілем захворювання; госпіталізовані 4 (13,3%) дітей, 8 (26,6%) — переведені з інших відділень лікарні.

Діагноз сепсису встановлювали відповідно до міжнародних критеріїв [12].

Відповідно до критеріїв SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference (2005), в усіх хворих виявлені дві або більше ознак синдрому системної запальної відповіді, в тому числі обов'язкові — лихоманка або гіпотермія, лейкопенія або лейкоцитоз, наявність понад 12% молодих форм лейкоцитів. Також брали до уваги наявність тахікардії та тахіпное. За наявності ознак респіраторного дистрес-синдрому, розладів гемодинаміки та/або дисфункції двох органів чи більше (коагулопатія, ниркова або печінкова недостатність) встановлювали діагноз сепсису та тяжкого сепсису. Значні розлади гемодинаміки у вигляді збільшення тривалості заповнення капілярів (симптом "блідості плями") понад 5 с у поєднанні з змінами пульсу, тахікардією, ознаками гіперперфузії нирок — діурез менше $0,5 \text{ мл}/(\text{кг} \times \text{год})$ — були підставою для встановлення діагнозу септичного шоку та синдрому поліорганної недостатності.

Максимальні показники температури тіла, частоти скорочень серця (ЧСС), частоти дихання (ЧД), кількості незрілих форм лейкоцитів, не пов'язані з больовою імпульсацією, у двох групах наведені у

Таблиця 1. Показники синдрому системної запальної відповіді у дітей при сепсисі

Показник	Величина показника в групах дітей ($\bar{x} \pm m$)	
	з тяжким сепсисом (n=12)	з сепсисом (n=18)
ЧД за 1 хв	$50,5 \pm 1,9$	$34,5 \pm 2,1$
ЧСС за 1 хв	$154,4 \pm 2,3$	$137,4 \pm 2,4$
Кількість лейкоцитів, $\times 10^9$ в 1 л	$14,2 \pm 2,0$	$11,8 \pm 1,7$
Молоді форми, %	$18,5 \pm 1,0$	$17,1 \pm 1,9$
Температура тіла, °C	$38,2 \pm 2,3$	$37,7 \pm 2,2$

Таблиця 2. Вплив внутрішньовенного введення імуноглобуліну на показники клітинної ланки імунітету

Показник	Величина показника ($\bar{x} \pm m$)	
	до введення імуноглобуліну	після введення імуноглобуліну
Лейкоцити, $\times 10^9$ в 1 л	$13,8 \pm 2,1$	$13,3 \pm 4,8$
Лімфоцити, $\times 10^9$ в 1 л	$2,7 \pm 0,8$	$1,9 \pm 0,6$
B – лімфоцити, $\times 10^9$ в 1 л	$0,6 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,1$
T – лімфоцити, $\times 10^9$ в 1 л	$1,8 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,4$
T – хелпери, $\times 10^9$ в 1 л	$1,2 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,1$
T – супресори, $\times 10^9$ в 1 л	$0,5 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$
T – НК, (CD16/CD56+/CD3+), $\times 10^9$ в 1 л	$0,03 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,007$
Натуральні кілери, $\times 10^9$ в 1 л	$0,1 \pm 0,04$	$0,2 \pm 0,1$
Співвідношення CD4/CD8	$2,2 \pm 0,6$	$1,8 \pm 0,5^*$
CD3 HLA DR клітини	$0,1 \pm 0,06$	$0,07 \pm 0,02$

Примітка. * – різниця показників достовірна у порівнянні з такими до введення імуноглобуліну ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Статистичний аналіз сили зв'язку між тяжкістю перебігу сепсису і внутрішньовенним введенням імуноглобуліну

Критерій	Значення критерію	Сила зв'язку
Критерій V Крамера	0,096	Несуттєва
Коефіцієнт спряженості Пірсона	0,096	Несуттєва
Нормоване значення коефіцієнта Пірсона	0,136	Слабка

табл. 1. Показники температури тіла були на 1,3%, ЧСС — в 1,5 разу, ЧД — майже на 50%, кількість лейкоцитів — на 16,9%, незрілих форм — в 1,5 разу більші у пацієнтів за тяжкого сепсису, ніж за сепсису, проте, різниця недостовірна ($p > 0,05$).

Імунограму аналізували у 30 дітей з діагнозом сепсису та тяжкого сепсису, з них 12 померли, 18 — успішно ліковані і переведені для подальшого лікування в профільні відділення. Імуноглобулін з лікувальною метою внутрішньовенно вводили 23 пацієнтам, з них 10 померли. У 10 дітей застосовували препарат "Октагам" (фармацевтичної компанії "Октофарманордик" АБ, Швеція), у 13 — препарат "Біовен моно" (Україна), у 7 — імунотерапію не проводили.

Проаналізовані результати застосування імуноглобуліну під час інтенсивної терапії дітей з сепсисом, що перебували у критичному стані. Препарат вводили внутрішньовенно в замінній сумарній дозі $0,4\text{—}1,0 \text{ г}/\text{кг}$ протягом 1 — 2 діб. Результати аналізували в 2 етапи: першим етапом — оцінювали зміни клітинної ланки імунітету, другим — клінічні наслідки захворювання. Саме такий підхід зумовлений тим, що збільшення концентрації імуноглобулінів в крові — це наслідок замінної терапії.

Проте, можливість корекції змін показників клітинної ланки імунітету, що можуть корелювати з негативним перебігом захворювання, не з'ясована. Не встановлена також можливість впливу препаратів на

клінічні наслідки сепсису та септичного шоку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зміни клітинної ланки імунітету при застосуванні в комплексі інтенсивній терапії імуноглобулінів наведені у *табл. 2*. З огляду на невелику кількість досліджень для обчислення статистичної значущості, застосований непараметричний критерій для пов'язаних сукупностей Вілкоксона.

Позитивні зміни показників клітинної ланки імунітету не виявлені. Навпаки, при застосуванні препаратів відзначене достовірне зменшення співвідношення CD4/CD8, що свідчило про збільшення ймовірності летального кінця. Зміни інших показників недостовірні. Виявлене збільшення кількості натуральних кілерів, інші параметри зменшу-

валися: кількість лейкоцитів — у середньому на $0,4 \times 10^9$ в 1 л, лімфоцитів — в 1,4 рази, В—лімфоцитів — на 50%, Т—лімфоцитів — на $0,6 \times 10^9$ в 1 л, Т—хелперів — у 2,4 рази, Т—супресорів — на 20%, Т—NK клітин — на $0,01 \times 10^9$ в 1 л, CD3 HLA DR клітин — на 30%.

За результатами статистичного дослідження з використанням чотирьохпольної таблиці, вплив застосованих препаратів не можна визнати значущим для сприятливого перебігу сепсису та септичного шоку у дітей (*табл. 3*). В той же час, при внутрішньовенному введенні імуноглобулінів встановлена тенденція до зменшення частоти летального кінця на 9,1%. Відсутність статистичної закономірності передбачає, що, насамперед, зусилля й фінансові витрати під час інтенсивної терапії сепсису мають бути сконцентровані на підходах з доведеною ефек-

тивністю: санації вогнища сепсису, адекватній антибактеріальній терапії, корекції співвідношення постачання кисню та потреби в ньому органів і тканин. І тільки за подальшого погіршення стану пацієнта по можливості слід застосовувати внутрішньовенне введення імуноглобуліну, беручи до уваги високу вартість терапії та відсутність достовірного впливу на показники летальності.

Таким чином, при використанні імуноглобулінів зміни показників клітинної ланки імунітету виявилися позитивними тільки за даними статистичних розрахунків за Пірсоном. Для встановлення достовірних показників ефективності імунотерапії слід продовжувати дослідження з залученням більшої кількості пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin / The INIS Collaborative Group // *New Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 1201 — 1211.
2. Stiehm. E. R. Preparation and use of therapeutic antibodies primarily of human origin / E. R. Stiehm, M. A. Keller, G. N. Vyas // *Biologicals.* — 2008. — Vol. 6. — P. 363 — 374.
3. Коровина Н. А. Иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике: пособие для врачей / Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников. — М., 2003. — 109 с.
4. Intravenous immunoglobulin: Prevention and treatment of disease // *National Institutes of Health Consensus Statement.* — 1990. — Vol. 8, N 5. — P. 1 — 23.
5. The role of sialic acid as a modulator of the antiinflammatory activity of IgG / S. Bohm, I. Schwab, A. Lux [et al.] // *Seminars Immunopathol.* — 2012. — Vol. 34, N 3. — P. 443 — 453.
6. Abe Y. Therapeutic application of intravenous human natural immunoglobulin preparation / Y. Abe // *Front. Biosci.* — 1996. — Vol. 1. — P. 26 — 33.
7. Association of British Neurologists Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in neurological diseases / Ph. Barnes, R. Hughes, B. Lecky [et al.]. — Viena, 2005. — 46 p.
8. Zhiya Y. Mechanism of intravenous immunoglobulin therapy in antibody — mediated autoimmune disease / Y. Zhiya, V. A. Lennon // *New Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 227 — 228.
9. Лыскина Г. А. Роль иммуноглобулинов для внутривенного введения в лечении системных заболеваний соединительной ткани у детей // *Педиатр. фармакология.* — 2003. — № 1. — С. 36 — 41.
10. Intravenous Immunoglobulin treatment of experimental T—cell mediated autoimmune disease / A. Achiron, R. Margalit, R. Hershkovitz [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 93, N 2. — P. 600 — 605.
11. Structural characterization of antiinflammatory immunoglobulin G Fc proteins / A. A. Ahmed, J. Giddens, A. Pincetic [et al.] // *J. Mol. Biol.* — 2014. — Vol. 426, N 18. — P. 3166 — 3179.
12. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 6. — P. 2 — 8.

