

УДК 616.102.5-088

МАЛЬЦЕВ Д.В.

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

ИММУНОГЛОБУЛИНОТЕРАПИЯ СЕПСИСА

Резюме. Апробация иммуноглобулинотерапии при сепсисе основывалась на представлениях о противомикробных, противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектах антител. Препараты иммуноглобулинов используются при септической патологии по крайней мере в двух направлениях — непосредственно для купирования сепсиса и подавления проявлений системного воспалительного ответа и с целью профилактики этого осложнения в особых группах риска, например у недоношенных детей с гипои иммуноглобулинемией. На данный момент 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 в отношении поливалентного IgG-содержащего иммуноглобулина, однако, по-видимому, у каждого из препаратов имеются преимущества в отдельных подгруппах пациентов.

Наличие в Украине высокоочищенного поливалентного IgG-содержащего иммуноглобулина для внутривенного введения Октагам производства швейцарской компании Octapharma позволяет с оптимизмом смотреть на терапию пациентов, нуждающихся в данном виде лечения. Октагам отличается хорошей переносимостью, доказанная в ходе 11-летнего проспективного наблюдательного исследования [101], высокая степень вирусной безопасности [101] и удобные условия хранения (от +2 до +25 °C) [102]. Кроме того, максимальная скорость введения Октагама составляет 0,08 мл/кг/мин [102], что делает препарат незаменимым в ситуациях, когда необходимо быстрое начало терапии.

На данный момент иммуноглобулин позиционируется как средство второго ряда для лечения сепсиса при неблагоприятном течении патологического процесса, высоком риске летального исхода и полирезистентности микроорганизма к противомикробным химиопрепаратам. Однако иммуноглобулин все же имеет более обширные терапевтические ниши у септических пациентов. Речь идет об отдельных подгруппах пациентов, которым целесообразно применение препаратов иммуноглобулина как средства терапии бактериального сепсиса первого ряда наряду с антибиотикотерапией. Это лица со стрептококковым некротизирующим фасциитом и токсическим шоком, беременные, дети, инфицированные ВИЧ, пациенты с токсическим эпидермальным некролизом или аутоиммунными осложнениями, при которых доказана эффективность иммуноглобулинотерапии, а также иммунокомпрометированные больные с первичными и вторичными гипо- или дисиммуноглобулинемиями.

Ключевые слова: сепсис, иммуноглобулин, иммунотерапия, Октагам.

Введение

Несмотря на прилагаемые усилия, сепсис и септический шок остаются не до конца решенными проблемами современной медицины. Возрастание количества резистентных штаммов бактерий, наблюдаемое в последние десятилетия, снижает эффективность конвенционной антибиотикотерапии бактериального сепсиса у людей. В связи с этим проводится поиск альтернативных лечебных стратегий, которые могли бы заменить антибиотики или послужить адъювантными агентами. К одному из таких направлений относится иммуноглобулинотерапия, имеющая на данный момент более чем тридцатилетний опыт применения при сепсисе. Апробация такого лечения основывалась на представлениях о противомикробных, противовоспалительных и иммуномодулирующих

эффектах антител. Препараты иммуноглобулинов используются при септической патологии по крайней мере в двух направлениях — непосредственно для купирования сепсиса и подавления проявлений системного воспалительного ответа и с целью профилактики этого осложнения в особых группах риска, например у недоношенных детей с гипои иммуноглобулинемией. На данный момент испробованы три вида препаратов иммуноглобулинов: поливалентный иммуноглобулин, содержащий почти исключительно IgG, иммуноглобулин, обогащенный IgM и IgA, и моноклональные специфические иммуноглобулины, в частности

© Мальцев Д.В., 2015

© «Медицина неотложных состояний», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

антитела к эндотоксину. Наибольшая доказательная база накоплена по отношению к поливалентному IgG-содержащему иммуноглобулину, однако, по-видимому, у каждого из препаратов имеются преимущества в отдельных подгруппах пациентов. По данным ретроспективного анализа деятельности территориального педиатрического госпиталя за период с 2008 по 2011 год, проведенного N.M. Galal, на сепсис 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 %) и необходимость достижения немедленного результата (38 % случаев) [35]. Данные разных клинических испытаний в области иммуноглобулинотерапии сепсиса нередко являются контрверсионными, что во многом обусловлено гетерогенностью самого сепсиса, в связи с чем клинические рекомендации существенно менялись несколько раз на протяжении последних десятилетий. Клиницисту не всегда легко отследить постоянные трансформации текущей доказательной базы и меняющиеся показания к применению иммуноглобулина у септических пациентов. Данный обзор призван сформировать 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 механизмом, привлеченным для объяснения эффективности иммуноглобулинотерапии у пациентов с генерализованными бактериальными инфекциями. Препарат способен помогать в преодолении полирезистентности к антибиотикам, как продемонстрировано T. Qu с соавт. на примере сепсиса, вызванного метициллинрезистентным штаммом изолята ST59 *S.aureus* [75]. Показано, что иммуноглобулин способен вызывать нейтрализацию эндотоксинов [99], т.е. 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, хорошо 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 по-

зволяет позиционировать его как потенциальное нейропротекторное средство [87]. Показано свойство иммуноглобулина понижать сывороточную концентрацию прокальцитонина у септических больных [81]. Известны множественные иммуномодулирующие эффекты иммуноглобулина, которые являются полезными в фазу иммунного паралича. Так, например, антитела обеспечивают опсонизацию микроорганизмов, индуцируя тем самым процесс иммунного фагоцитоза. Показана также способность препарата повышать количество циркулирующих нейтрофилов у септических пациентов с нейтропенией [34], хотя такой эффект оказался выраженным слабее, нежели у инфузии гранулоцитов [18]. Наконец, иммуноглобулин выполняет иммунозаместительную функцию у пациентов с сепсисом, страдающих первичными или вторичными гипо- и дисиммуноглобулинемиями. M. Shankar-Hari с соавт. выделяют такие 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 выраженную пользу от применения препаратов иммуноглобулинов при рефрактерных случаях тяжелого сепсиса у взрослых [40, 44, 65]. G. Berlot с соавт. провели ретроспективный анализ 129 случаев применения в/в иммуноглобулина при тяжелом сепсисе и септическом шоке у взрослых и продемонстрировали положительный эффект препарата на выживаемость, который зависел от времени начала терапии и отмечался при раннем назначении иммуноглобулина [11]. Результаты кокреновского обзора 2002 года, осуществленного M.M. Alejandria с соавт., в котором учитывались 28 рандомизированных клинических исследований, показали, что поливалентный IgG-содержащий иммуноглобулин в качестве адьювантной терапии достоверно снижает смертность при сепсисе и септическом шоке у взрослых (RR = 0,35; 95% ДИ = 0,18–0,69) [5]. Более ранний кокреновский обзор, в котором были проанализированы 26 клинических исследований, также убедительно демонстрировал снижение летальности при сепсисе в условиях адьювантной иммуноглобулинотерапии [6]. По данным последнего кокреновского обзора, проведенного M.M. Alejandria с соавт., поликлональный IgG-содержащий в/в иммуноглобулин снижает смертность при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке, однако этот эффект не воспроизводится на выборках пациентов с низким риском

летального исхода [6]. Подобный результат получен в метаанализе, проведенном К.В. Laupland с соавт., в котором проанализировали результаты 14 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в период с 1988 по 2006 год [49]. Метаанализ, осуществленный К.Г. Kreutmann с соавт. в 2007 году, который охватывал результаты 27 рандомизированных контролируемых исследований с участием 2202 пациентов с сепсисом, убедительно показал достоверное уменьшение смертности под влиянием в/в иммуноглобулина. Связанный риск смерти (relative risk of death) составил 0,79 (95% ДИ = 0,69–0,90; $p \leq 0,0003$) [45]. Однако в исследовании SBITS, в котором апробировалась среднетазовая иммуноглобулинотерапия при сепсисе, не продемонстрировано снижения летальности под влиянием иммунотерапии [98].

В систематическом обзоре, проведенном А. Norrby-Teglund с соавт. в 2006 году, показано, что обогащенный IgM иммуноглобулин оказывал положительный эффект преимущественно при грамтрицательном сепсисе и был менее эффективным при наличии грамположительной микрофлоры [60]. Исследование, осуществленное А.Р. Neilson с соавт., было посвящено изучению соотношения стоимость/эффективность обогащенного IgM иммуноглобулина при тяжелом сепсисе и септическом шоке на основании анализа результатов метаанализа и 9 рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 435 пациентов. Препарат снижал смертность, но не влиял на продолжительность госпитализации в стационаре. В то же время отмечалась вероятность на уровне 56,3 % нахождения показателя стоимости/эффективности на уровне 12,000 и ниже. Авторы сделали вывод как о клинической, так и об экономической оправданности иммуноглобулинотерапии сепсиса [58]. Тем не менее контролируемое исследование, проведенное S. Tuğrul с соавт., не показало снижения смертности под влиянием обогащенного IgM иммуноглобулина при септическом шоке у взрослых, хотя сывороточная концентрация прокальцитонина достоверно снизилась в группе иммунотерапии [92].

Нозокомиальный постхирургический сепсис

Пациенты, которые переносят тяжелые хирургические операции, являются группой риска по развитию бактериальных осложнений и связанного с ними сепсиса. S. Vuda с соавт. провели ретроспективное исследование по типу случай — контроль, посвященное оценке эффективности в/в иммуноглобулина для лечения сепсиса у пациентов, которые перенесли операции на сердце ($n = 66$). В общей группе не получено положительного эффекта, однако в подгруппе больных с тяжелыми случаями отмечалось достоверное снижение смертности [15]. G. Pilz с соавт. провели сравнительное исследование применения поливалентного IgG-содержащего и обогащенного IgM иммуноглобулина у пациентов после карди-

ологических операций с высоким риском сепсиса ($n = 27$). Показаны эквивалентные профилактические эффекты обоих препаратов по отношению к развитию септических осложнений [71]. В другом контролируемом исследовании G. Pilz с соавт. показали, что раннее назначение поливалентного в/в иммуноглобулина уменьшает тяжесть и улучшает прогноз сепсиса у пациентов после хирургических вмешательств на сердце [73]. Подобный эффект был также продемонстрирован в более раннем клиническом исследовании [71].

A. Rodríguez с соавт. осуществили проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, посвященное оценке высокодозовой терапии при помощи обогащенного IgM иммуноглобулина (7 мл/кг/день на протяжении 5 дней) у пациентов с абдоминальным сепсисом после хирургических вмешательств ($n = 56$). При помощи логистического регрессионного анализа было показано, что иммуноглобулинотерапия повышает выживаемость и улучшает общее состояние таких пациентов [82]. В соответствии с этим Н.В. Reith с соавт. продемонстрировали положительный эффект обогащенного IgM иммуноглобулина при постхирургической интраабдоминальной инфекции в небольшом сравнительном исследовании [81]. Т. Marenović с соавт. в проспективном контролируемом исследовании показали снижение смертности при абдоминальном сепсисе у хирургических больных под влиянием поливалентного IgG-содержащего иммуноглобулина ($n = 40$). В группе иммунотерапии летальный исход зарегистрировали в 40 % случаев, тогда как в группе контроля — в 67,3 % ($p < 0,05$) [53]. F. Vyhnanek с соавт. сообщили о нескольких успешных случаях применения как IgG-содержащего, так и обогащенного IgM иммуноглобулина у абдоминальных пациентов, реоперированных по поводу септических осложнений [96]. Поливалентный IgG-содержащий иммуноглобулин в дозе 1 г/кг также успешно прошел апробацию как средство профилактики тяжелых инфекционных эпизодов и сепсиса у пациентов с политравмой ($n = 39$) [29]. L. Dominioni с соавт. в проспективном рандомизированном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ($n = 62$) показали способность поливалентного IgG-содержащего в/в иммуноглобулина в дозе 400 мг/кг повышать выживаемость и снижать смертность у хирургических пациентов с балльной оценкой сепсиса 20 и выше [28].

Неонатальный сепсис

У недоношенных детей нередко отмечается предрасполагающая к сепсису гипоиммуноглобулинемия, поскольку трансплацентарный трансфер антител из организма матери наиболее интенсивен как раз накануне своевременных родов [35]. В/в иммуноглобулин может компенсировать имеющуюся гипоиммуноглобулинемию у недоношенных младенцев, оказывая как профилактический,

так и лечебный эффект при сепсисе [68]. Сообщения о клинических случаях указывают на пользу от адьювантной иммуноглобулинотерапии при неонатальном сепсисе [52, 64]. Кокрановский обзор 2000 года, проведенный A. Ohlsson, J.V. Lacy, в котором учитывались данные 5054 недоношенных детей и новорожденных с очень низкой массой тела, указывает на достоверное снижение летальности при неонатальном сепсисе под влиянием в/в иммуноглобулинотерапии (RR = 0,83 (95% ДИ = 0,72–0,97); RD = –0,028 (95% ДИ = –0,006... –0,051); NNT = 36 (95% ДИ = 20–167)) [66]. В метаанализе, осуществленном K.G. Kreymann с соавт., охватывавшем 12 рандомизированных контролируемых клинических исследований 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]. H.V. Jenson, B.H. Pollock в другом метаанализе продемонстрировали минимальный, но достоверный профилактический эффект иммуноглобулина в плане развития сепсиса у недоношенных детей с малой массой тела и недвусмысленную пользу для снижения смертности при неонатальном сепсисе в случае назначения терапии в раннюю фазу болезни [41].

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

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

Тем не менее проспективное двойное слепое контролируемое исследование с участием 204 пациентов, проведенное A. Akdag с соавт., не показало положительного влияния ни пентоксифиллина, ни обогащенного IgM иммуноглобулина на заболеваемость и смертность при неонатальном сепсисе [3]. Недавнее крупное исследование с хорошо спланированным дизайном не продемонстрировало пользы от IgG-содержащего в/в иммуноглобулина [33]. Поэтому данные последнего систематического обзора, осуществленного A. Ohlsson, J.V. Lacy, указывают на снижение риска сепсиса лишь на 3 % и инфекционных эпизодов — на 4 % под влиянием профилактической терапии при помощи поликлонального IgG-содержащего в/в иммуноглобулина у недоношенных детей и младенцев с низкой массой тела [67].

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

Полинейропатия у пациентов в критическом состоянии

С учетом высокой эффективности препаратов иммуноглобулина при воспалительной демиелинизирующей полинейропатии были предприняты попытки изучить эффекты препарата при полинейропатии критических состояний у пациентов с сепсисом. M. Mohr с соавт. в проспективном 24-месячном исследовании показали профилактический эффект поливалентного IgG-содержащего иммуноглобулина в дозе 300 мг/кг/день на протяжении 3 суток на развитие полинейропатии критических состояний ($n = 33$) [55]. Однако R. Brunner с соавт. в проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании не продемонстрировали снижения тяжести полинейропатии и миопатии у пациентов в критическом состоянии под влиянием обогащенного IgM в/в иммуноглобулина ($n = 38$) [14]. Кроме этого, могут предотвращаться другие осложнения. Так, K. Laupland в систематическом обзоре, посвященном иммуноглобулинотерапии сепсиса, показал профилактический эффект иммуноглобулина по отношению к бактериальной пневмонии [48]. D. Deleu с соавт. сообщили о купировании центрального понтинного миелолиза у 45-летней пациентки с септицемией и гипонатриемией под влиянием в/в иммуноглобулина в дозе 400 мг/кг на протяжении 5 дней [27].

Стрептококковый токсический шок

Лица с тяжелой стрептококковой инфекцией, сепсисом и септическим шоком являются особой подгруппой пациентов с высокой чувствительностью к иммуноглобулинотерапии [61]. До на-

стоящего момента 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. Самое обширное из сообщений насчитывает 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]. В дальнейшем J. Darenberg с соавт. осуществили мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (n = 120) эффективности в/в иммуноглобулина как дополнения к клиндамицину и пенициллину при стрептококковом токсическом шоке, подтвердив пользу от проведения такой терапии. Препарат назначали в дозе 1 г/кг в первые сутки и 500 мг/кг на второй и третий день. Смертность в исследуемой группе снизилась с 36 до 10 % [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 с соавт. в специально спланированном исследовании показали отличия 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. Norrby-Teglund с соавт. продемонстрировали высокую активность иммуноглобулина по отношению именно к стрептококковым суперантигенам [62], хотя имеются отдельные сообщения о высоком эффекте в/в иммуноглобулина и при стафилококковом септическом шоке [65]. Существуют данные о синергичном эффекте в/в иммуноглобулина и пенициллина, широко используемого в лечении стрептококковой инфекции, а также продемонстрирована способность препарата инактивировать бета-лактамазы бактерий [23].

Сепсис у лиц с первичными гуморальными иммунодефицитами

Наличие гуморальных иммунодефицитов является важным показанием к проведению адьювантной иммуноглобулинотерапии у пациентов с сепсисом [7]. Так, J. Wyples с соавт. доложили об успешном купировании сепсиса и тяжелого артрита, вызванных *Mycoplasma hominis*, у 33-летнего пациента с ранее недиагностированной X-сцепленной агаммаглобулинемией под влиянием в/в иммуноглобулина, при которой иммуноглобулинотерапия является первой линией лечения с уровнем доказательности А [100]. N. Basile с соавт. осуществили ретроспективный анализ 49 случаев X-сцепленной агаммаглобулинемии, показав выраженное положительное влияние иммуноглобулина на контроль над инвазивными бактериальными инфекциями [10]. В соответствии с этим A. Plebani с 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/мес [74]. Также в/в иммуноглобулин показан при лечении сепсиса у пациентов с общим переменным иммунодефицитом, причем даже в период беременности [84]. A. Martin-Nalda с соавт. сообщили о 189 случаях различных первичных иммунодефицитов, которые стали причиной инвазивных инфекций и сепсиса, в практике рядового испанского территориального госпиталя за 10-летний период, при многих из которых назначали в/в иммуноглобулин с иммунозаместительной целью, в том числе при общем переменном иммунодефиците [54]. K.C. Hsueh с 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, которая требует назначения в/в иммуноглобулина для компенсации гуморального иммунодефицита, как сообщили R. Nettagul с соавт. [59].

Сепсис у лиц со вторичной гипоиммуноглобулинемией

В терапии 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 поддерживает иммуноглобулинотерапию при хроническом лимфоцитарном лейкозе, а EEFSS, помимо этого, и при миеломной болезни. Такая терапевтическая стратегия уменьшает частоту тяжелых бактериальных осложнений, обусловленных гипоиммуноглобулинемией, в том числе сепсиса. H.M. Chapel с соавт. провели рандомизирован-

ное плацебо-контролируемое клиническое исследование, посвященное оценке эффективности заместительной иммуноглобулинотерапии при множественной миеломе ($n = 82$). Препарат назначался в дозе 400 мг/кг/мес на протяжении 1 года для коррекции гипоиммуноглобулинемии. Не отмечалось ни одного эпизода септицемии или тяжелой бактериальной инфекции на протяжении курса лечения, хотя в группе плацебо зафиксировали 10 подобных эпизодов ($p = 0,002$) [20]. F. Sañero с соавт. в рандомизированном мультицентровом клиническом исследовании ($n = 49$) показали профилактический эффект адьювантной в/в иммуноглобулинотерапии по отношению к сепсису и тяжелым бактериальным инфекциям у пациентов, перенесших хирургические вмешательства по поводу колоректального рака. Авторы также продемонстрировали, что по крайней мере частично положительный эффект иммунотерапии был связан с компенсацией имеющейся вторичной гипоиммуноглобулинемии у таких больных [17].

Кроме того, сам сепсис может вызывать вторичную гипо- и дисиммуноглобулинемию, влияющую на клинический исход [57]. Так, F.S. Tassone с соавт. показали, что гипоиммуноглобулинемия отмечалась в 76 % случаев при поступлении пациента с внебольничным сепсисом в стационар. 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 гипоиммуноглобулинемию, обусловленную проведением плазмафереза, у пациентов с сепсисом [46].

Постспленэктомический синдром включает повышенную склонность к генерации тяжелых бактериальных инфекций и сепсиса. Смертность от бактериальных осложнений достигает 38–69 %. В/в иммуноглобулин снижает частоту инфекционных эпизодов и повышает выживаемость пациентов во время инвазивных бактериальных инфекций [25]. В соответствии с этим T.M. Bradley с соавт. сообщили об успешном применении в/в иммуноглобулина у пациента с сепсисом, ассоциированным с ожогами, который ранее перенес спленэктомию [13]. J.D. Frame с соавт. в небольшом клиническом исследовании 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 в период между 36 и 72 часами после получения травмы. Эффект связали с компенсацией имеющейся вторичной гипоиммуноглобулинемии, причем отмечалось 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-го 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 с целью предотвращения тяжелых инфекционных осложнений, ввиду накопления достаточной доказательной базы эффективности и безопасности. В частности, L. Oloroenia с соавт. провели рандомизированное контролируемое исследование ($n = 135$), в котором показали достоверное снижение частоты инфекционных эпизодов у детей с ВИЧ-1-инфекцией под влиянием в/в иммуноглобулина в дозе 200 мг/кг/мес 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 с соавт. осуществили ретроспективный анализ применения в/в иммуноглобулина для лечения генерализованных бактериальных инфекций и сепсиса у пациентов с токсическим эпидермальным некролизом, показав выраженный положительный эффект препарата как на тяжесть кожных поражений, так и на выживаемость 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. Кроме того, иногда аутоиммунные реакции развиваются как следствие системного воспалительного ответа при сепсисе, отрицательно влияя на клинический исход болезни. S. Rehberg с соавт. сообщили об успешном применении высокодозовой иммуноглобулинотерапии для купирования синдрома Гийена — Барре, осложнившего течение сепсиса у пациента с множественной травмой, что драматически повлияло на общий клинический исход [80]. С. Kojima с соавт. доложили о развитии микроспорического полиангиита, обусловившего почечную недостаточность, у 69-летней пациентки с сепси-

сом, вызванным *E.coli* [43]. Т. Feigenberg с соавт. сообщили о развитии полимиозита вследствие эпизода стрептококкового токсического шока, что стало показанием к назначению в/в иммуноглобулина [31]. В. Graffin с соавт. описали развитие катастрофического антифосфолипидного синдрома во время токсического шока, ассоциированного с *Escherichia coli*, который стал истинной причиной синдрома полиорганной недостаточности и положительно отвечал на адьювантную иммуноглобулинотерапию [36]. Также имеются сообщения о системной красной волчанке [51] и синдроме Кавасаки [2].

Дополнительные показания при сепсисе

Иногда необходим поиск дополнительных показаний к иммуноглобулинотерапии тяжелого сепсиса для достижения надлежащего терапевтического результата. Например, А. de Weerd с соавт. с успехом использовали в/в иммуноглобулин для лечения сепсиса у реципиента аллогенного трансплантата почки. Дополнительным показанием послужило начало поздней антителоопосредованной реакции отторжения из-за несовместимости по антигенам системы АВО, при которой эффективность иммунотерапии была продемонстрирована ранее [26]. В/в иммуноглобулин проявил положительный эффект при серповидноклеточной анемии как средство профилактики инфекционных осложнений. В соответствии с этим I. Romero-Legro с соавт. успешно применили иммуноглобулинотерапию у 30-летней пациентки с серповидноклеточной анемией, у которой развились рефрактерный септический шок и дыхательная недостаточность [83]. S. Malik с соавт. в пилотном контролируемом исследовании (n = 30) показали профилактический эффект в/в иммуноглобулина по отношению к бактериальным инфекциям и связанному с ними сепсису у детей с бронхопупмональной дисплазией [50].

Заключение

Таким образом, результаты испытаний иммуноглобулина при сепсисе являются контрверсионными, хотя большинство исследований указывает на пользу от такого терапевтического вмешательства. В связи с этим были предприняты попытки анализа причин противоречивых результатов клинических исследований. Во-первых, истинная причина может крыться в гетерогенности самого сепсиса, состоящей в отличиях свойств микроба, механизме развития болезни, коморбидной патологии и состоянии иммунорезистентности микроорганизма. 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, нежели та-

ковая у иммуноглобулина, обогащенного IgM. По-видимому, хирургический сепсис лучше отвечает на иммуноглобулинотерапию, чем внебольничная форма патологии. Сепсис у пациентов с токсическим эпидермальным некролизом, серповидноклеточной анемией и бронхопупмональной дисплазией, скорее всего, высокочувствителен к терапии препаратами антител. Наличие у пациента гипо- или дисиммуноглобулинемии также является предиктором более интенсивного положительного ответа на иммуноглобулинотерапию.

Еще одной причиной несоответствий 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 именно на смертность, чем на срок госпитализации. Однако, возможно, необходимыми были и другие виды контроля, в том числе количества бактериальных метастатических поражений в органах и других осложнений, общей тяжести состояния, инвалидизации после перенесенного эпизода и потребности в антибиотикотерапии и инфузионной поддержке. Среди тяжелых пациентов отмечали выраженное уменьшение количества летальных случаев, однако при исследовании больных с более легким течением патологического процесса чаще регистрировалась недостоверная динамика 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 различия в составе препаратов разных производителей. Это связано с применением разных методов выделения и очистки фракции гамма-глобулинов сыворотки крови, что влияет на функциональную активность полученных молекул иммуноглобулина [94]. В. Schrage с 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. Lamari с соавт. установили различия в опсонизирующей активности иммуноглобулинов разных производителей по отношению к *S.epidermidis*, которая нередко вызывает сепсис у недоношенных детей [47]. Кроме того, показана разная степень гликозилирования молекул иммуноглобулинов в пре-

паратах различных производителей, что может влиять на иммуномодулирующие свойства введенных антител [79].

На данный момент клинические рекомендации не поддерживают рутинное применение иммуноглобулинотерапии у пациентов с сепсисом, с учетом противоречивых результатов исследований и высокой стоимости терапии. Иммуноглобулин позиционируется как средство лечения второго ряда при неблагоприятном течении патологического процесса, высоком риске летального исхода и полирезистентности микроорганизма к противомикробным химиопрепаратам. Однако иммуноглобулин все же имеет более обширные терапевтические ниши у септических пациентов и даже является незаменимой лечебной стратегией в некоторых клинических случаях. Речь идет об отдельных подгруппах пациентов, которым целесообразно применение препаратов иммуноглобулина как средства терапии бактериального сепсиса первого ряда наряду с антибиотикотерапией. Это лица со стрептококковым некротизирующим фасциитом и токсическим шоком, беременные, дети, инфицированные ВИЧ-1, пациенты с токсическим эпидермальным некролизом или аутоиммунными осложнениями, при которых доказана эффективность иммуноглобулинотерапии, а также иммунокомпрометированные больные с первичными и вторичными гипо- или дисиммуноглобулинемиями. Вопрос о необходимости применения иммуноглобулина для профилактики сепсиса у недоношенных детей с малой массой тела остается открытым в связи с контрверсионностью результатов контролируемых исследований, однако такая терапевтическая стратегия оправдана у младенцев с первичными и вторичными иммунодефицитами, в основе которых лежит недостаточность антител.

Маятник целесообразности иммуноглобулинотерапии сепсиса уже несколько раз качался в разные стороны. Если рекомендации 2000–2002 годов поддерживали широкое применение иммуноглобулина, то сегодняшние руководства осторожнее позиционируют препарат, ограничивая сферу его использования крайне тяжелыми случаями сепсиса и отдельными подгруппами пациентов, у которых ожидается особо высокая эффективность иммунотерапии. Возможно, в будущем, благодаря проведению новых, более продуманных и сбалансированных клинических испытаний, список показаний к применению иммуноглобулина при сепсисе вновь расширится, однако следует учитывать то, что уже и сегодня имеется достаточно оснований для успешного использования иммунотерапии у септических пациентов.

Список литературы

1. Aakalu V.K., Sajja K., Cook J.L., Ahmad A.Z. Group A streptococcal necrotizing fasciitis of the eyelids and face managed with debridement and adjunctive intravenous immunoglobulin // *Ophthalmol. Plast. Reconstr. Surg.* 2009 Jul-Aug; 25(4): 332-4.

2. Abinun M., Cant A.J. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome // *Lancet.* 1994 Jan 29; 343(8892): 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 Feb 10. [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 Sep 16; 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; (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; (2): CD001090.

7. Almeida J.F., Sztajn bok 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 May-Jun; 44(3): 167-9.

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 Apr; 18(2): 169-72.

9. Arnholm B., Lundqvist A., Strimberg A. High-dose immunoglobulin — life-saving in invasive group A streptococcal infection. Report of eleven cases with only one fatality // *Lakartidningen.* 2004 Aug 26; 101(35): 2642-4.

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 Jan; 29(1): 123-9.

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 Apr; 27(2): 167-71.

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 Oct; 24(10): 858-66.

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 Sep-Oct; 16(5): 525-30.

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 Oct 2; 17(5): 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 Aug; 19(4): 440-5.

16. Bussel 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 May-Jun; 12 Suppl 4: S457-61.

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 Jul; 112(1): 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 Feb; 120(2 Pt 1): 281-5.

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 Sep; 19(9): 1094-8.

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 Apr 30; 343(8905): 1059-63.
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 Jan-Feb; 25(1): 47-8.
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; 38(11-12): 960-3.
23. Darenberg J., Ihendyane N., Sjölin J., Aufwerber E., Haidl S., Follin P. et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin. Infect. Dis*. 2003; 37: 333-40.
24. Darenberg J., Söderquist B., Normark B.H., Norrby-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 Mar 15; 38(6): 836-42.
25. Davidson R.N., Wall R.A. Prevention and management of infections in patients without a spleen // *Clin. Microbiol. Infect*. 2001 Dec; 7(12): 657-60.
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 Feb 12; 15(1): 31.
27. Deleu D., Salim K., Mesraoua B. et al. Man-in-the-barrel syndrome as delayed manifestation of extrapontine and central pontine myelinolysis: beneficial effect of intravenous immunoglobulin // *J. Neurol. Sci*. 2005 Oct 15; 237(1-2): 103-6.
28. Dominioni L., Dionigi R., Zanella M. et al. Effects of high-dose IgG on survival of surgical patients with sepsis scores of 20 or greater // *Arch. Surg*. 1991 Feb; 126(2): 236-40.
29. Douzinas E.E., Pitaridis M.T., Louris G., Andrianakis I., Katsouyanni K., Karpaliotis D., Economidou J., Syfras D., Rousos C. Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins // *Crit. Care Med*. 2000 Jan; 28(1): 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 Oct; 51(5): 271-8.
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 Jun; 10(6): 483-4.
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 Dec; 16(6): 437-40.
33. Franco A.C., Torrico A.C., Moreira F.T. Adjuvant use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal sepsis: a systematic review with a meta-analysis // *J. Pediatr. (Rio J)*. 2012 Sep-Oct; 88(5): 377-83.
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 Nov-Dec; 16(6): 439-42.
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 Jun; 13(2): 261-5.
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. Interne*. 2007 Jan; 28(1): 52-5.
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; 21, 193-199.
38. Helmig R.B., Arpi M. Life-threatening puerperal sepsis caused by group A streptococci // *Ugeskr. Laeger*. 2000 May 15; 162(20): 2891-2.
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; 38(2): 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 Jan; 20(1): 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 Feb; 99(2): E2.
42. Kaul R., McGeer A., Norrby-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 Apr; 28(4): 800-7.
43. Kojima C., Yumura W., Itabashi M. et al. A case of microscopic polyangiitis with sepsis due to pyelonephritis // *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2005; 47(8): 876-81.
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 Jan; 17(1): 150-2.
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 Dec; 35(12): 2677-85.
46. Kyles D.M., Baltimore J. Adjunctive use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin therapy in sepsis: a case report // *Am. J. Crit. Care*. 2005 Mar; 14(2): 109-12.
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 Aug 15; 23(2-3): 363-74.
48. Laupland K. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the prophylaxis and treatment of infection in critically ill adults // *Can. J. Infect. Dis*. 2002 Mar; 13(2): 100-6.
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 Dec; 35(12): 2686-92.
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 Sep; 11(3): 239-44.
51. Maltbaek N., Harreby M.S., Thugersen B. Intravenous immunoglobulin administration to a patient with systemic lupus erythematosus and pneumococcal septicemia // *Ugeskr. Laeger*. 1994 Jul 4; 156(27): 4039-41.
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 Jan; 49(1): 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 Mar-Apr; 55(2 Suppl): 71-4.
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 Feb; 74(2): 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 // *Intensive Care Med*. 1997 Nov; 23(11): 1144-9.
56. Murthy B.V., Nelson R.A., Mannion P.T. Immunoglobulin therapy in non-menstrual streptococcal toxic shock syndrome // *Anaesth. Intensive Care*. 2003 Jun; 31(3): 320-3.
57. Myrianthefs P.M., Boutzouka E., Baltopoulos G.J. Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock // *Shock*. 2010 May; 33(5): 556-7.
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 Sep; 20(3): 239-49.

59. Nettekull 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 Jul; 86(7): 686-92.
60. Norrby-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 Dec; 260(6): 509-16.
61. Norrby-Teglund A., Ithendyane N., Darenberg J. Intravenous immunoglobulin adjunctive therapy in sepsis, with special emphasis on severe invasive group A streptococcal infections // *Scand. J. Infect. Dis.* 2003; 35(9): 683-9.
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; 418: 563-6.
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; 37(3): 166-72.
64. Oba Y., Iwata K. Treatment of neonatal sepsis with immune globulin // *N. Engl. J. Med.* 2012 Jan 5; 366(1): 91.
65. Ogawa M., Ueda S., Anzai N. et al. Toxic shock syndrome after staphylococcal pneumonia treated with intravenous immunoglobulin // *Vox. Sang.* 1995; 68(1): 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; (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 Jul 2; 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; (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 Aug; 89(8): 543-7.
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 Jan; 102(1): 111-3.
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 Feb; 111(2): 419-26.
72. Pilz G., Kreuzer E., Kääh S. et al. Early immunoglobulin therapy in high risk patients for infection after heart surgery // *Infusionsther Transfusionsmed.* 1993 Apr; 20 Suppl. 1: 35-40.
73. Pilz G., Kreuzer E., Kääh S. et al. Early sepsis treatment with immunoglobulins after cardiac surgery in score-identified high-risk patients // *Chest.* 1994 Jan; 105(1): 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 Sep; 104(3): 221-30.
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 Feb 20; 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 // *Indian J. Crit. Care Med.* 2012 Jan; 16(1): 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 Dec; 35(8): 853-62.
78. Ratrisawadi V., Srisuwanporn T., Puapondh Y. Intravenous immunoglobulin prophylaxis for infection in very low birth-weight infants // *J. Med. Assoc. Thai.* 1991 Jan; 74(1): 14-8.
79. Ravetch J. In vivo veritas: the surprising roles of Fc receptors in immunity // *Nat. Immunol.* 2010; 11: 183-185.
80. Rehberg S., Freise H., Young P. et al. Sepsis-associated Guillain-Barré syndrome // *Anaesthesist.* 2009 Feb; 58(2): 153-5.
81. Reith H.B., Rauchschalbe S.K., Mittelkotter U. et al. IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) positively influences the course of post-surgical intra-abdominal infections // *Eur. J. Med. Res.* 2004 Oct 29; 9(10): 479-84.
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 Apr; 23(4): 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 Oct; 106(9): 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 Mar-Apr; 14(2): 114-7.
85. Schrage B., Duan G., Yang L.P., Fraser J.D., Proft T. 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 Sep 15; 43(6): 743-6.
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 Dec 12; 16(2): 206.
87. Sifringer M., Spies C.D. The blood-brain barrier in sepsis: are intravenous immunoglobulins preventive? // *Crit. Care Med.* 2012 Apr; 40(4): 1368-9.
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; 16(7): 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 Oct; 32(4): 379-85.
90. Tanzer F., Yazar N., Hakgüden Y., Kafali G. Intravenous immunoglobulin for sepsis prevention in preterm infants // *Turk. J. Pediatr.* 1997 Jul-Sep; 39(3): 341-5.
91. Trent J., Halem M., French L.E., Kerdel F. Toxic epidermal necrolysis and intravenous immunoglobulin: a review // *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2006 Jun; 25(2): 91-3.
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 Oct; 7(4): 219-23.
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 Apr 12; 152(15): 891-4.
94. Vassilev T., Bauer M. Passive immunotherapy of sepsis with intravenous immune globulin: not all IVIg preparations are created equal // *Crit. Care.* 2012 Jan 25; 16(1): 407.
95. Vizquez Garcia R.E., Hernandez Bautista V., Espinosa Padilla S. Superantigens and toxic shock syndrome. A report of three cases treated with intravenous gammaglobulin // *Rev. Alerg. Mex.* 2006 Sep-Oct; 53(5): 183-8.
96. Vyhnánek F., Kostka R., Lochmann O. Immunotherapy as part of comprehensive therapy in abdominal reoperations with septic complications // *Acta Medica (Hradec Kralove) Suppl.* 1997; 40(2): 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 Sep; 121(3): 434-43.
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 Dec; 35(12): 2693-2701.
99. Wesoly C., Kipping N., Grundmann R. Immunoglobulin therapy of postoperative sepsis // *Z. Exp. Chir. Transplant. Kunstliche Organe.* 1990; 23(4): 213-6.
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 Mar-Apr; 52(2): 242-8.
101. Octagam Data on File.
102. Octagam 5 % Summary of Product Characteristics.

Получено 02.01.15 ■

Мальцев Д.В.

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

ІМУНОГЛОБУЛІНОТЕРАПІЯ СЕПСИСУ

Резюме. Апробація імуноглобулінотерапії при сепсисі ґрунтувалася на уявленнях про протимікробні, протизапальні та імуномодулюючі ефекти антитіл. Препарати імуноглобулінів використовуються при септичній патології принаймні у двох напрямках — безпосередньо для купірування сепсису і пригнічення проявів системної запальної відповіді та з метою профілактики цього ускладнення в особливих групах ризику, наприклад у недоношених дітей із гіпоімуноглобулінемією. На даний момент впробовані три види препаратів імуноглобулінів: полівалентний імуноглобулін, що містить майже виключно IgG, імуноглобулін, збагачений IgM і IgA, і моноклональні специфічні імуноглобуліни, зокрема антитіла до ендотоксину. Найбільша доказова база накопичена щодо полівалентного IgG-умісного імуноглобуліну, проте, мабуть, у кожного з препаратів є переваги в окремих підгрупах пацієнтів.

Наявність в Україні високоочищеного полівалентного IgG-умісного імуноглобуліну для внутрішньовенного введення Октагам виробництва швейцарської компанії Octapharma дозволяє з оптимізмом дивитися на терапію пацієнтів, які потребують даного виду лікування. Октагам відрізняє добра переносимість, доведена протягом 11-річного проспективного наглядового дослідження [101], високий ступінь вірусної безпеки [101] та зручні умови зберігання (від +2 до +25 °C) [102]. Крім того, максимальна швидкість введення Октагаму становить 0,08 мл/кг/хв [102], що робить препарат незамінним у ситуаціях, коли необхідний швидкий початок терапії.

На даний момент імуноглобулін позиціонується як засіб другого ряду для лікування сепсису при несприятливому перебігу патологічного процесу, високому ризику летального результату і полірезистентності мікроорганізму до протимікробних хіміопрепаратів. Однак імуноглобулін все ж має більш великі терапевтичні ніші в септичних пацієнтів. Мова йде про окремі підгрупи пацієнтів, яким доцільно застосування препаратів імуноглобуліну як засобу терапії бактеріального сепсису першого ряду поряд з антибіотикотерапією. Це особи зі стрептококовим некротизуючим фасциїтом і токсичним шоком, вагітні, діти, інфіковані ВІЛ, пацієнти з токсичним епідермальним некролізом або аутоімунними ускладненнями, при яких доведена ефективність імуноглобулінотерапії, а також імунокомпрометовані хворі з первинними і вторинними гіпо- або дизімуноглобулінеміями.

Ключові слова: сепсис, імуноглобулін, імунотерапія, Октагам.

Maltsev D.V.

Institute of Immunology and Allergology of National Medical University named after A.A. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

IMMUNOGLOBULIN THERAPY OF SEPSIS

Summary. Approbation of immunoglobulin therapy in sepsis was based on the concept of antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulatory effects of antibodies. Immunoglobulin preparations are being used in septic pathology at least in two ways — directly for sepsis management and suppression of manifestations of systemic inflammatory response and to prevent this complication in specific high-risk groups, such as premature infants with hypoinmunoglobulinemia. Currently, three kinds of immunoglobulin preparations were tested: multivalent immunoglobulin, containing almost exclusively IgG, immunoglobulin enriched with IgM and IgA, and monoclonal specific immunoglobulins, particularly antibodies to endotoxin. Most evidence base is accumulated for IgG-containing polyvalent immunoglobulin, however, it seems that each of the formulations has advantages in certain subgroups of patients.

The availability in Ukraine of monocomponent multivalent IgG-containing intravenous immunoglobulin Octagam produced by Swiss company Octapharma lets be optimistic about the therapy of patients in need of this type of treatment. Octagam distinguishes good tolerability proved in the 11-year prospective observational study [101], a high degree of viral safety [101] and comfortable conditions of storage (from +2 to +25 °C) [102]. In addition, the maximum rate of Octagam administration is 0.08 ml/kg/min [102], which makes the drug irreplaceable in situations when rapid initiation of therapy is need.

At the moment, immunoglobulin is positioned as a second-line agent for the treatment of sepsis in unfavourable course of the pathological process, high risk of death and multiresistance of microorganism to antimicrobial chemotherapy. However, immunoglobulin still has vast therapeutic niches in septic patients. We are talking about the separate subgroups of patients, in whom it is appropriate to use immunoglobulin as a first-line drug for bacterial sepsis along with antibiotic therapy. This are the persons with streptococcal necrotizing fasciitis and toxic shock, pregnant women, children infected with HIV, patients with toxic epidermal necrolysis or autoimmune complications, in which the efficacy of immunoglobulin therapy was proved, as well as immunocompromised patients with primary and secondary hypo- or disimmunoglobulinemia.

Key words: sepsis, immunoglobulin, immunotherapy, Octagam.