

Мальцева Л.А.<sup>1</sup>, Мосенцев Н.Ф.<sup>2</sup>, Базиленко Д.В.<sup>1</sup>, Лисничая В.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Днепропетровская медицинская академия», г. Днепр, Украина

<sup>2</sup> КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова», г. Днепр, Украина

## Насколько целесообразно применение иммуноглобулинов при сепсисе и септическом шоке?

**Резюме.** Авторы *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 (Sepsis-3)* не рекомендуют применять внутривенный иммуноглобулин при сепсисе и септическом шоке (слабая рекомендация, низкое качество доказательств). В качестве подтверждения приводится рандомизированное контролируемое исследование по применению внутривенных иммуноглобулинов при сепсисе и септическом шоке, итогом которого явилось уменьшение количества койко-дней в отделении интенсивной терапии (ОИТ), часов проведения механической вентиляции легких, более быстрая нормализация количества лейкоцитов. Однако летальность в контрольной группе изменялась недостоверно. **Цель обзора:** на основании анализа данных литературы выявить предикторы целесообразности назначения иммуноглобулинов при сепсисе и септическом шоке. В плане анализа литературных источников наше внимание привлекают японские рекомендации по диагностике и интенсивной терапии сепсиса, опубликованные в 2014 году, в которых представлены ответы на следующие вопросы: 1) каковы показания для введения иммуноглобулинов; 2) на каком этапе развития сепсиса вводят иммуноглобулины; 3) в каких дозах и на какой срок назначают введение иммуноглобулинов; 4) на что следует обратить внимание при выборе препаратов иммуноглобулинов. Далее в обзоре приводятся данные литературы по сопоставлению эффектов применения иммуноглобулинов при сепсисе в зависимости от суточной дозировки, динамики уровней прокальцитонина, С-реактивного белка, молочной кислоты, интерлейкина-6, баллов по шкале SOFA (Hatao N. et al., 2013; Kusunoki M. et al., 2017). Согласно данным I. Martin-Loeches et al. (2017), низкие концентрации эндогенных иммуноглобулинов ( $IgG < 407$  мг/дл;  $IgA < 219$  мг/дл;  $IgM < 43$  мг/дл) у септических пациентов ОИТ с  $\leq 8$  баллов по SOFA являются предикторами для назначения IVIG.

**Ключевые слова:** сепсис; септический шок; иммуноглобулины; обзор

### Введение

Авторы *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 (Sepsis-3)* не рекомендуют использование внутривенного иммуноглобулина при сепсисе и септическом шоке (слабая рекомендация, низкое качество доказательств) [1, 2]. В уточнениях к рекомендациям авторы Sepsis-3 разъясняют, что большие рандомизированные исследования (РКИ) в последние годы не проводились. Наиболее объемные исследования по внутривенным иммуноглобу-

линам (ВВИГ) с участием 653 пациентов The SBITS study проходили в 2007 году, при этом результаты оценивались ретроспективно. Исследования проводились на основании 23 медицинских центров в Германии, оценивались пациенты, находившиеся в стационаре с января 1991 года по апрель 1995 года. Установлено, что в группе с применением ВВИГ уменьшилось количество койко-дней в отделении интенсивной терапии (ОИТ), пациенты быстрее отлучались от максимальной вентиляции легких (МВЛ), быстрее нормализовывалось количество

лейкоцитов. Однако летальность в контрольной группе изменялась недостоверно. Это и послужило основой для вывода: не рекомендовать ВВИГ для применения при сепсисе и септическом шоке. В свете нового определения сепсиса позиции иммунокоррекции приобретают иное звучание.

**Цель работы:** на основании анализа данных литературы выявить предикторы целесообразности назначения иммуноглобулинов при сепсисе и септическом шоке.

## Обсуждение

В плане анализа литературных данных наше внимание привлекают японские рекомендации по диагностике и интенсивной терапии сепсиса, опубликованные в 2014 году (The Japanese guidelines for the management of sepsis). В указанных рекомендациях звучит ответ на следующие четыре вопроса.

### Вопрос 1. Каковы показания для введения иммуноглобулинов у септических пациентов?

В настоящее время нет достаточных свидетельств того, что введение иммуноглобулинов улучшает прогноз взрослых пациентов с сепсисом (2В). Тем не менее для сокращения продолжительности МВЛ и улучшения показателей выживаемости в ОИТ введение иммуноглобулинов может рассматриваться.

*Комментарии.* Препараты иммуноглобулинов содержат специфические антитела против различных бактерий, токсинов и вирусов. Соединяясь с антигеном, иммуноглобулины оказывают опсонический эффект, активируют систему комплемента, нейтрализуют действие токсинов и вирусов, подавляют выработку провоспалительных цитокинов, имеют антителозависимую бактерицидную активность, непосредственно действующую на стенку клетки патогенных микроорганизмов. Следовательно, иммуноглобулины используют в качестве адьювантной терапии инфекций. В крови уровень гамма-глобулина на ранней стадии септического шока сводится к аномально низким уровням по причине снижения производства, утечки или повышенного расхода.

### Вопрос 2. На каком этапе развития сепсиса вводят иммуноглобулины?

Введение иммуноглобулина может рассматриваться на ранней стадии сепсиса (2С).

*Комментарии.* Нет РКИ, исследовавших зависимость результата исхода от времени введения препарата у пациентов с сепсисом. Тем не менее G. Bertol et al. ретроспективно изучили прогноз и время введения иммуноглобулинов у 126 больных с сепсисом и септическим шоком и обнаружили, что в выжившей группе иммуноглобулины вводились значительно раньше, чем в группе умерших (23 против 63). A.F. Turgeon et al. (2000) провели 20 РКИ по введению иммуноглобулинов у взрослых пациентов с сепсисом и отметили значительное улучшение показателей 30-дневной смертности. Введение препарата осуществлялось на 1-е и 3-и сутки после постановки

диагноза сепсиса у пациентов с неподдающейся лечению инфекцией, которые имели отрицательную реакцию на антимикробные препараты. Учитывая время введения препарата, обе группы (на 1-е и 3-и сутки) показали улучшение показателя 30-дневной смертности. Следовательно, иммуноглобулины следует вводить на начальной стадии заболевания.

### Вопрос 3. В каких дозах и на какой срок назначают введение иммуноглобулинов?

*Комментарии.* Нет РКИ, исследовавших зависимость эффекта от дозы. A.F. Turgeon et al. провели метаанализ 20 РКИ и исследовали суммарную дозу иммуноглобулина и продолжительность введения. Для изучения показателя 30-дневной смертности были 2 группы: пациенты 1-й группы получали более 1 г/кг и 2-й — менее 1 г/кг. Снижение смертности было в обеих группах, но значительно больше — в первой группе.

### Вопрос 4. На что следует обратить внимание при выборе препарата иммуноглобулинов?

*Комментарии.* Препаратам иммуноглобулинов с неполным молекулярным типом не хватает Fc-рецептора, поэтому они не оказывают опсонического эффекта и имеют повышенный полураспад в крови. Следует использовать иммуноглобулины полного молекулярного типа, в котором не разрушена нормальная структура антитела и поддерживается функция Fc-гамма-рецептора [3].

В свою очередь, N. Hamano et al. (2013) сравнивали эффективность иммуноглобулина G у больных с сепсисом в рандомизированных исследованиях для стандартных назначений иммуноглобулина G: 5 г в сутки (группа S) и однократного введения 15 г в сутки (группа H). Исследовали прокальцитонин, С-реактивный белок, количество лейкоцитов, молочную кислоту, интерлейкин (IL)-6, динамику по шкале SOFA. Подтверждена эффективность однократного введения иммуноглобулина G — 15 г в сутки при отсутствии значимого влияния на прогноз при сепсисе. У пациентов, получавших иммуноглобулин в дозе 15 г в сутки, значительно снижались уровни IL-6, молочной кислоты и баллы тяжести состояния по SOFA [4]. Использование иммуноглобулина G — 5 г в сутки в течение 3 суток (общая доза 0,3 г/кг) распространено в Японии как адьювантная терапия при сепсисе, но влияние его на летальность не установлена.

M. Kusunoki et al. (2017) осуществляли сравнение иммуноглобулина G в двух группах больных с сепсисом в зависимости от дозы IVIG: в группе 1 назначали 15 г в сутки в течение 3 дней, общая доза — 45 г; в группе 2 стандартная доза составляла 5 г в сутки в течение 3 дней, общая доза — 15 г. Летальность до 28 суток составляла в группах 30,8 и 14,3 % соответственно; баллы по SOFA были 13 и 11 соответственно; не было различий в уровне IL-6 [6].

M.B. Madsen et al. в исследовании INSTINCT [7] изучали эффективность внутривенного полиспецифического иммуноглобулина G (IVIG) в сравнении

с плацебо при некротизирующих инфекциях мягких тканей в ОИТ. Рандомизировано 100 пациентов для назначения 25 г IVIG один раз в сутки в первые 3 дня заболевания. 87 пациентов были включены в intention to treat analysis в соответствии с оценкой по шкале physical component summary severe (PCS): 42 пациента — в группе с иммуноглобулином и 45 — в группе плацебо, их оценивали по шкале item short form health survey (SF-36) у пациентов с NSTI (necrosis of tissue infection — Fournier's gangrene necrotizing fasciitis). Адьювантное лечение с иммуноглобулином не показало эффективности при лечении NSTI.

М.О. Soares et al. [8] отмечают сложность в оценке эффективности применения иммуноглобулинов из-за гетерогенности исследуемых пациентов по адекватности санации фокуса инфекции. Требуются дальнейшие исследования в данном направлении, а также оценка стоимости лечения в сопоставлении с его эффективностью.

Ранняя адьювантная терапия IVIG проведена J. Cavazzuti et al. [9] у 168 пациентов с септическим шоком. В результате к 30-м суткам отмечалось снижение летальности до 21,1 % ( $p < 0,05$ ).

I. Martin-Loeches et al. (2017) считают, что низкие концентрации эндогенных иммуноглобулинов ( $IgG < 407$  мг/дл;  $IgA < 219$  мг/дл;  $IgM < 43$  мг/дл) у пациентов ОИТ с  $\leq 8$  баллов по SOFA ассоциируются с повышением летальности и являются предикторами показаний для назначения IVIG. Эта терапия может улучшить результаты лечения, когда проявления органной недостаточности не резко выражены и обратимы ( $\leq 8$  баллов по SOFA) [10].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## Список литературы

1. Marshall I.C. Sepsis-3: What is the Meaning of a Definition? // *Crit. Care Med.* — 2016. — Vol. 44(8).
2. Singer M., Deutschman C.S. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* — 2016. — Vol. 315, № 8. — P. 801-810.
3. Oda S., Aibiki M., Ikeda T., Imaizumi H. et al. The Japanese guidelines for the management of sepsis // *Intensive Care Med.* — 2014. — 2. — 55.
4. Hamano N., Nishi K., Onose A., Okamoto A. et al. Efficacy of single dose intravenous immunoglobulin administration for severe sepsis and septic shock // *Journal of Intensive Care.* — 2013. — 1. — 4.
5. Lizuka I., Sanui M. et al. Low dose immunoglobulin G is not associated with mortality in patients with sepsis and septic shock // *Crit. Care.* — 2017. — 21. — 181.
6. Kusunoki M., Nishi K., Umegaki T., Uba T. et al. Effect of High Dose Intravenous Immunoglobulin Administration on the Levels of Interleukin in patients with sepsis // *Journal of Intensive and Critical Care.* — 2017. — 3(1). — P. 1-7.
7. Madsen M.B., Hjortrup P.B., Hansen M.B., Lange T. et al. Immunoglobulin G for patient with necrotizing soft tissue infection INSTINCT a randomized blinded placebocontrolled trial // *Intensive Care Med.* — 2017. — 43(22). — P. 1585-1593.
8. Soares M.O., Welton N.J. et al. Intravenous immunoglobulin for severe sepsis and septic shock clinical effectiveness cost-effectiveness and value of a further randomized controlled trial // *Crit. Care.* — 2014. — 18(6). — 649.
9. Cavazzuti I., Serafini G., Busani S., Rinaldi L. et al. Early therapy with IgM-enriched polyclonal immunoglobulin in patients with septic shock // *Intensive Care Med.* — 2014. — Vol. 40(2). — P. 1888-1896.
10. Martin-Loeches I., Muriel Bombin A., Ferrer R., Artigas A. et al. The protective association of endogenous immunoglobulins against sepsis mortality is restrictive to patients with moderate organ failure // *Annals of Intensive Care.* — 2017. — 7. — 44.

Получено 30.03.2018 ■

Мальцева Л.О.<sup>1</sup>, Мосенцев М.Ф.<sup>2</sup>, Базиленко Д.В.<sup>1</sup>, Лісничка В.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДЗ «Дніпропетровська медична академія», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup> КУ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова», м. Дніпро, Україна

### Наскільки доцільне застосування імуноглобулінів при сепсисі і септичному шоці?

**Резюме.** Авторів Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 (Sepsis-3) не рекомендують застосовувати внутрішньовенний імуноглобулін при сепсисі і септичному шоці (слабка рекомендація, низька якість доказів). Як підтвердження наводиться рандомізоване контрольоване дослідження із застосування внутрішньовенних імуноглобулінів при сепсисі і септичному шоці, підсумком якого стало зменшення кількості ліжко-днів у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), годин проведення механічної вентиляції легень, більш швидка нормалізація кількості лейкоцитів. **Мета огляду:** на підставі аналізу даних літератури виявити предиктори доцільності призначення імуноглобулінів при сепсисі і септичному шоці. У плані аналізу літературних джерел нашу увагу привертають японські рекомендації з діагностики та інтенсивної терапії сепсису, опубліковані в 2014 році, в яких надано

відповіді на наступні питання: 1) які показання для введення імуноглобулінів; 2) на якому етапі розвитку сепсису вводять імуноглобуліни; 3) в яких дозах і на який термін призначають введення імуноглобулінів; 4) на що слід звернути увагу при виборі препаратів імуноглобулінів. Далі в огляді наводяться дані порівняно із застосуванням імуноглобулінів при сепсисі залежно від добової дози, динаміки рівнів прокальцитоніну, С-реактивного білка, молочної кислоти, інтерлейкіна-6, балів за шкалою SOFA (Hamano N. et al., 2013; Kusunoki M. et al., 2017). Згідно з даними I. Martin-Loeches et al. (2017), низькі концентрації ендогенних імуноглобулінів ( $IgG < 407$  мг/дл;  $IgA < 219$  мг/дл;  $IgM < 43$  мг/дл) у септичних пацієнтів ВІТ з  $\leq 8$  балів за SOFA є предикторами для призначення IVIG.

**Ключові слова:** сепсис; септичний шок; імуноглобуліни; огляд

L.A. Maltseva<sup>1</sup>, N.F. Mosencev<sup>2</sup>, D.V. Bazylenko<sup>1</sup>, V.N. Lisnichaja<sup>2</sup>

<sup>1</sup> State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

### How expedient is the use of immunoglobulins for sepsis and septic shock?

**Abstract.** Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 (Sepsis-3) does not recommend the use of intravenous immunoglobulins (Ig) for sepsis and septic shock (weak recommendation, poor quality of evidence). To confirm this, a randomized controlled trial was carried out on the use of intravenous immunoglobulins for sepsis and septic shock that led to a reduction in the number of hospital days in the intensive care unit, the hours of mechanical ventilation, and the number of leukocytes was more quickly normalized. **The purpose of the review:** to identify predictors of the expediency of immunoglobulin administration in sepsis and septic shock based on the analysis of literature data. In terms of the analysis of literature sources, our attention is drawn to the Japanese guidelines on the diagnosis and intensive care of sepsis, published in 2014, which provide answers to the following questions: 1) what are the indications for prescribing immunoglobulins; 2) at what stage of sepsis immunoglobulins are administered; 3) in what doses and for how long do they prescribe immunoglobulins; 4) what should we take into account when choosing immuno-

globulin preparations. The review compares data on the use of immunoglobulins in sepsis depending on the daily dose, the dynamics of procalcitonin, C-reactive protein, lactic acid, interleukin-6 levels, Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score (Hamano N. et al., 2013; Kusunoki M. et al. 2017). M.O. Soares et al. (2014) note the difficulty in assessing the effectiveness of immunoglobulins due to the heterogeneity of patients being examined in terms of the adequacy of sanitizing the focus of the infection. Further studies are required in this direction, as well as an assessment of the treatment costs compared to its effectiveness. I. Martin-Loeches et al. (2017) believe that low concentrations of endogenous immunoglobulins (IgG < 407 mg/dL, IgA < 219 mg/dL, IgM < 43 mg/dL) in septic patients of the intensive care units with SOFA ≤ 8 points are associated with increased lethality and are the predictor for prescribing intravenous immunoglobulins. This therapy can improve the results of treatment when the manifestations of organ failure are reversible and not very significant (SOFA ≤ 8 points).

**Keywords:** sepsis; septic shock; immunoglobulins; review