

УДК 616.022.7:616-097.3-085:612.017:616-008.64

МАЛЬЦЕВ Д.В.

Институт экспериментальной и клинической медицины Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

## НАСКОЛЬКО ЦЕЛЕСООБРАЗНО ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ПРИ СЕПСИСЕ? ГУМОРАЛЬНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ КАК КЛЮЧ К ПОЛУЧЕНИЮ ПРАВИЛЬНОГО ОТВЕТА

**Резюме.** В последнем кокрановском обзоре по иммуноглобулинотерапии сепсиса у взрослых указывают на отсутствие влияния препарата на смертность по результатам клинических испытаний с низким риском предвзятости. Эти данные противоречат представлениям фундаментальной иммунологии, результатам экспериментальных исследований и данным нескольких метаанализов и систематических обзоров рандомизированных испытаний, в которых изучалась эффективность внутривенного (в/в) иммуноглобулина при сепсисе. В настоящем обзоре сформулированы критические замечания к дизайну исследований по иммуноглобулинотерапии сепсиса для поиска возможных ошибок, которые могли повлиять на результат. Отсутствие адекватного плацебо-контроля, использование в качестве плацебо альбумина, плохая стандартизация дополнительных вмешательств, использование дублирующих и антагонистических стратегий могли привести к ошибкам в результатах испытаний. Кроме того, необходимо учитывать этиологические микробные агенты, форму и происхождение сепсиса, включая механизм развития входных ворот инфекции, фазу патологического процесса, иммунный статус, в том числе гуморального иммунитета, коморбидную патологию, характер осложнений, отличия в составе, антимикробных и иммуномодулирующих свойствах препаратов различных производителей. Все эти факторы влияют на дозировку в/в иммуноглобулина, при изменении которой терапевтический эффект препарата трансформируется от иммуномодулирующего до противовоспалительного. Необходимо расширить и перечень конечных точек исследований, так как в/в иммуноглобулин может оказывать ряд дополнительных положительных эффектов при сепсисе, например компенсировать сепсис-индуцированную коагулопатию.

**Ключевые слова:** сепсис, в/в иммуноглобулин, рандомизированные клинические испытания.

На протяжении многих лет внутривенный (в/в) иммуноглобулин (Ig) рассматривался как потенциально эффективный терапевтический агент при сепсисе. Благодаря теоретическим и экспериментальным работам удалось обосновать целесообразность применения препаратов в/в иммуноглобулина у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа, ассоциированного с бактериемией. Установлено, что иммуноглобулины обладают противомикробными, противовоспалительными, иммуномодулирующими и некоторыми гемодинамическими эффектами, которые могут оказаться полезными при лечении сепсиса. Система иммуноглобулинов организма человека в фундаментальной иммунологии охарактеризована как важный компонент надежной защиты от генерализованных инфекций и системного воспалительного ответа. В исследованиях по клинической иммунологии показано, что у пациентов с гу-

моральными иммунодефицитами повышен риск развития бактериемии, септицемии, септического токсического шока и сепсиса. Так, результаты когортного исследования J.A. Winkelstein и соавт. с участием 201 пациента с болезнью Бругтона указывают, что среди таких больных сепсис развивается, как минимум, в 10 % случаев за 10-летний период наблюдения [27]. Рецидивирующие эпизоды сепсиса описаны при общем вариабельном иммунодефиците [12], транзиторной гипоиimmunоглобулинемии младенцев [14], изолированных дефицитах IgM [13], субклассов IgG [17], IgA [19], а также избирательном дефиците специфических антител [5]. Также показано, что рациональное применение заместительной иммуноглобулино-

© Мальцев Д.В., 2015

© «Медицина неотложных состояний», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

терапии снижает риск развития генерализованных инфекций и септических осложнений у пациентов с гуморальными иммунными дисфункциями, включая X-сцепленную агаммаглобулинемию и общий переменный иммунодефицит [12, 27]. Тем не менее отрицательные результаты последних клинических испытаний по в/в иммуноглобулинотерапии сепсиса у людей не соответствуют ни основам фундаментальной иммунологии, ни результатам экспериментальных исследований, ни достижениям иммунотерапии в клинической иммунологии, ни просто доводам здравого смысла. Это заставляет задаться важным вопросом: где именно ошибка — в основополагающих представлениях о биологической активности и функциональном предназначении иммуноглобулинов или в клинических испытаниях по иммуноглобулинотерапии сепсиса? Если к фундаментальным работам в учении об антителах, за которое уже получено 6 Нобелевских премий, трудно предъявить существенные претензии, то прикладные исследования по иммуноглобулинотерапии сепсиса, к сожалению, не лишены множественных серьезных недостатков, которые могли обусловить систематическую ошибку в их результатах.

Данные последнего коокрановского обзора по иммуноглобулинотерапии сепсиса (2013), подготовленного М.М. Alejandria с соавт., в котором проанализированы результаты 43 рандомизированных из доступных 88 контролируемых исследований за период с 1966 по 2012 год, указывают, что препараты поликлонального в/в иммуноглобулина ( $n = 1430$ ) и иммуноглобулина, обогащенного IgM и IgA ( $n = 528$ ), снижают смертность по сравнению с плацебо или отсутствием интервенции у взрослых пациентов с бактериальным сепсисом и септическим шоком (отношение рисков (ОР) = 0,81, 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,70–0,93; ОР = 0,66, 95% ДИ = 0,51–0,85 соответственно). Однако в подгруппе исследований с низким риском предвзятости не продемонстрировано положительного эффекта препарата поликлонального иммуноглобулина при сепсисе (ОР = 0,97; 95% ДИ = 0,81–1,15; 5 исследований,  $n = 945$ ), что ставит под сомнение целесообразность иммуноглобулинотерапии в таких случаях [1]. Эти данные противоречат результатам последних метаанализов и систематических обзоров, показывающих пользу в/в иммуноглобулина при сепсисе. Однако насколько лишены предвзятости или систематических ошибок испытания по иммуноглобулинотерапии сепсиса, которые позиционируются в коокрановском обзоре как высококачественные? Так, R. Almansa с соавт. в недавнем обзоре подвергли серьезной критике дизайн клинических испытаний, посвященных иммуноглобулинотерапии сепсиса. Были выдвинуты такие основные замечания: отсутствие оценки глубины иммуносупрессии, состояния общего гуморального иммунитета и титров специфических антител к этиотропным микроорганизмам, а также ненад-

лежащая стандартизация антибиотикотерапии, игнорирование измерения антимикробной активности применяемого препарата иммуноглобулина, его композиции, фармакокинетики и иммуномодулирующих воздействий. Авторы пришли к выводу, что пока еще преждевременно говорить о неудачном использовании иммуноглобулина при сепсисе, поскольку результаты несовершенных по дизайну исследований могут содержать систематическую ошибку [2]. Полностью соглашаясь с выдвинутыми критическими замечаниями, в данной публикации мы позволим себе расширить и уточнить перечень претензий к проведенным испытаниям в области иммуноглобулинотерапии сепсиса.

В первую очередь следует подчеркнуть, что исследования не были истинно плацебо-контролируемыми, так как применение плацебо в виде монотерапии у пациентов в критическом состоянии не соответствует этическим требованиям. Кроме того, иногда под видом плацебо назначали альбумин, который является терапевтически активным препаратом и имеет некоторые сходные свойства с иммуноглобулином. Более того, иммуноглобулин назначался пациентам не в виде монотерапии, а на фоне проведения целого комплекса медикаментозных и немедикаментозных вмешательств, включая антибиотикотерапию, респираторную поддержку, инфузии кристаллоидов и коллоидов, применение противовоспалительных препаратов, которые существенно влияют на течение и исход сепсиса. Причем такая интенсивная терапия не была надлежащим образом стандартизирована — каждый пациент получал различный пакет терапевтических вмешательств в зависимости от действующих в стране рекомендаций, конкретной клинической ситуации и опыта врачей. Очень трудно оценить реальный вклад одного препарата в условиях нестандартизированной многокомпонентной интенсивной терапии. Вполне очевидно, что иногда отмечались дублирующие эффекты, и конвенционная терапия уже давала максимально возможный терапевтический эффект в конкретной клинической ситуации еще до момента введения исследуемого иммуноглобулина. Помимо этого, некоторые рутинно применяемые препараты, включая глюкокортикостероиды, могли оказывать антагонистические эффекты по отношению к определенным терапевтическим потенциалам иммуноглобулина, например противомикробным и иммуномодулирующим воздействиям, нивелируя тем самым лечебный потенциал иммунотерапии.

Сепсис — весьма гетерогенное состояние, в связи с чем при планировании исследований необходимо чрезвычайно внимательно относиться к критериям отбора пациентов. Тем не менее в проведенных исследованиях общий набор пациентов зачастую осуществлялся без учета этиологии патологического состояния, формы сепсиса (хирургический/постоперативный, внебольничный,

нозокомиальный, у иммуноскомпрометированного пациента), стадии патологического процесса, коморбидной патологии, характера и тяжести осложнений.

Известно, что коммерческие препараты иммуноглобулинов обладают разной биологической активностью по отношению к антигенам различных микроорганизмов, поэтому этиологический фактор мог оказывать существенное влияние на эффективность проводимой иммуноглобулинотерапии. Если говорить об этиологии сепсиса, то стрептококковый токсический шок, по-видимому, лучше поддается в/в иммуноглобулинотерапии, чем стафилококковый сепсис. J. Darenberg с соавт. в специально спланированном исследовании показали отличия в эффективности нейтрализации стрептококковых и стафилококковых суперантигенов под влиянием препарата иммуноглобулина, что может, по крайней мере отчасти, объяснить более выраженный терапевтический эффект иммунотерапии при стрептококковом септическом шоке [9]. В сравнительном обсервационном исследовании, проведенном специалистами Canadian Streptococcal Study Group, показано достоверное снижение смертности при стрептококковом токсическом шоке под влиянием высокодозовой иммуноглобулинотерапии при помощи поликлонального IgG-содержащего препарата. 30-дневная выживаемость составила 67 % в группе иммунотерапии и только 34 % — в группе контроля [16]. 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 иммунотерапии. Препарат в/в иммуноглобулина 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 % [8]. В недавнем сравнительном обсервационном исследовании показана одинаковая эффективность клиндамицина и внутривенного иммуноглобулина при стрептококковом токсическом шоке у детей [18]. В другом испытании продемонстрировано, что клиндамицин снижает смертность при инвазивной стрептококковой инфекции у детей с 39 до 15 %, а добавление иммуноглобулина обеспечивает дополнительное снижение смертности до 7 % [6]. Во многих случаях не учитывалась надлежащим образом этиология сепсиса при наборе пациентов в исследуемую группу иммуноглобулинотерапии, что могло обусловить контраверсионность результатов клинических испытаний.

Согласно результатам специально спланированных исследований, хирургический сепсис, возможно, лучше поддается иммуноглобулинотерапии, чем внебольничный. 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 хирургических пациентов с балльной оценкой сепсиса 20 и выше [10]. T. Magrenović и соавт. в проспективном контролируемом испытании продемонстрировали 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) [20].

Необходимо также учитывать природу болезни, осложнением которых является сепсис, т.е. происхождение сепсиса. Создается впечатление, что сепсис, связанный с токсическим эпидермальным некролизом/синдромом Стивенса — Джонсона, хорошо поддается лечению в/в иммуноглобулином, так как иммунотерапия способствует сокращению входных ворот инфекции, подавляя иммунопатологический процесс в коже и слизистых оболочках. 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 выраженное положительное влияние препарата как на тяжесть кожных поражений, так и на выживаемость пациентов [24]. Подобно этому сепсис, развившийся вследствие синдрома Кавасаки или первичных гуморальных иммунодефицитов, также может быть более чувствительным к иммуноглобулинотерапии, поскольку продемонстрирована высокая эффективность в/в иммуноглобулина в качестве базисной терапии этих заболеваний [25].

Также важно учитывать фазу течения сепсиса, во время которой назначается в/в иммуноглобулин. Как известно, выделяют по крайней мере 2 иммунологические фазы сепсиса: гиперовоспаления и иммунного паралича, причем на протяжении первой из них важными могут оказаться противовоспалительные, а второй — именно иммуномодулирующие и иммунозаместительные свойства иммуноглобулинов. Почти во всех клинических исследованиях не уточнялась иммунологическая фаза течения сепсиса, на протяжении которой назначался в/в иммуноглобулин. Тем не менее доза препарата, необходимая для достижения противовоспалительного и иммунозаместительного эффектов, существенно отличается, что необходимо было учитывать при назначении иммунотерапии. Время от начала клинических симптомов болезни или момента госпитализации пациента в отделение интенсивной терапии не указывает автоматически на стадию патологического процесса, учитывая гетерогенность сепсиса и индивидуальные особенности организма пациента. Необходимо было проводить специальные

иммунологические тесты для определения фазы сепсиса и подбора адекватной дозы иммуноглобулина.

В различных испытаниях применяли беспрецедентно широкий диапазон доз в/в иммуноглобулина — от 0,2 до 1,75 г/кг без четкого обоснования целесообразности именно этой дозы как во всей исследуемой группе, так и у конкретного пациента. Однако терапевтический эффект в/в иммуноглобулина сильно изменяется при повышении дозы в отличие от химиопрепаратов, терапевтический эффект которых обычно нарастает, но не видоизменяется с увеличением применяемой дозы. Так, в/в иммуноглобулин оказывает преимущественно иммуномодулирующее и противоинфекционное влияние в дозе 200–400 мг/кг, что может быть полезным при генерализованной бактериальной инфекции с предвестниками сепсиса. В дозе 600–800 мг/кг в/в иммуноглобулин оказывает преимущественно иммунозаместительное воздействие, что позволяет компенсировать гипоиммуноглобулинемию у пациента с сепсисом в фазу иммунного паралича. В дозе 1000–1750 мг в/в иммуноглобулин оказывает противовоспалительный эффект, полезный в фазу гипертоспаления, однако потенциально неблагоприятный при развитии феномена иммунного паралича. Так как доза, используемая в клинических испытаниях, выбиралась эмпирически, а пациенты имели разные фазы течения сепсиса и характеризовались различным иммунным статусом, вполне очевидно, что во многих случаях выбранная доза препарата была неадекватной, что могло негативно повлиять на результаты испытания.

Как известно, иммуноскомпрометированные лица — группа риска по развитию сепсиса, причем такие осложнения могут развиваться и при фагоцитарных, и при гуморальных, и при клеточных иммунодефицитах, однако иммуноглобулин используется в клинической иммунологии лишь в случае гуморальных иммунных дисфункций. Тем не менее в большинстве исследований не производилась надлежащая оценка иммунного статуса, и нельзя исключить, что многие пациенты с предсуществующими клеточными или фагоцитарными нарушениями, которые нуждались в других формах иммунотерапии, необоснованно получали препарат в/в иммуноглобулина. Так, D. Andaluz-Ojeda и соавт. в специально спланированном исследовании показали, что раннее появление естественных киллеров в крови влияет на смертность при сепсисе, причем это был независимый прогностический фактор болезни [4]. Также невозможно однозначно утверждать, была ли полностью компенсирована имеющаяся гипоиммуноглобулинемия у пациентов с сепсисом после введения фиксированной дозы в/в иммуноглобулина, так как не проводился соответствующий лабораторный контроль сывороточной концентрации тотального IgG. Однако гипоиммуноглобулинемия (предсуществующая или приобрет-

ренная во время сепсиса) может быть важным фактором, влияющим на клинический исход болезни. Согласно результатам недавнего исследования, проведенного T. Yoshizumi с соавт., гипоиммуноглобулинемия является независимым и серьезным фактором риска развития сепсиса и летального исхода у пациентов после трансплантации печени (n = 177) [29]. В ретроспективном исследовании с участием 717 пациентов M. Průcha и соавт. показали выраженное влияние гипоиммуноглобулинемии на смертность при сепсисе, септическом шоке и системном воспалительном ответе у людей [23]. Согласно данным исследования M.H. Yamani с соавт., гипоиммуноглобулинемия определяет развитие тяжелых инфекций, бактериемии и сепсиса у пациентов, перенесших хирургическую процедуру установки искусственного водителя ритма сердца [28]. Тем не менее частота, тяжесть и динамика развития гипоиммуноглобулинемии при сепсисе до сих пор не уточнены. Согласно результатам исследования, проведенного F.S. Tascione с соавт., в 57 % случаев при сепсисе отмечается снижение сывороточной концентрации IgG, в 42 % — дефицит IgM и лишь в 9 % случаев — дефицит IgA. Более того, у пациентов с низкой сывороточной концентрацией IgG количество дней без применения вазопрессоров было меньше и чаще развивался респираторный дистресс-синдром. Все летальные случаи, зарегистрированные в исследовании, происходили исключительно на фоне дефицита IgG [26]. Поэтому коррекция гипоиммуноглобулинемии, лежащей в основе сепсиса или развившейся как следствие синдрома системного воспалительного ответа, может быть важным механизмом достижения терапевтического эффекта в/в иммуноглобулина при сепсисе, а игнорирование данного иммунного статуса — причиной парадоксальных неудач в/в иммуноглобулинотерапии в таких случаях. Действительно, пациентам с сепсисом и гипериммуноглобулинемией препараты в/в иммуноглобулина, по-видимому, противопоказаны или по крайней мере потенциально неэффективны у них, однако, скорее всего, рутинно применялись в рамках исследования из-за отсутствия указанного лабораторного контроля. Гуморальные иммунодефициты могут быть ключом к решению проблемы показаний к применению препаратов иммуноглобулинов при сепсисе. Так, часто встречающийся дефицит IgG может быть показанием к введению поликлонального IgG-содержащего препарата, тогда как дефициты IgM и IgA — иммуноглобулина, обогащенного этими субклассами антител. Применение иммуноглобулинотерапии при первичных гуморальных иммунодефицитах соответствует уровню доказательности А, и этот положительный опыт должен быть учтен при планировании дальнейших исследований иммунотерапии у пациентов с сепсисом.

Поэтому трудно понять, почему при назначении иммуноглобулина больным с сепсисом в

большинстве исследований не проводилась оценка гуморального иммунитета. Можно заключить, что во многих клинических испытаниях по иммуноглобулинотерапии сепсиса был погран ряд основополагающих принципов клинической иммунологии. В недавнем обзоре R.C. Almansa и соавт. подчеркивают крайнюю необходимость проведения надлежащего иммунологического мониторинга как для профилактики сепсиса у пациентов с тяжелыми инфекциями, так и для лечения развившейся септической патологии [3].

Коморбидная патология и осложнения также могут повлиять на эффективность в/в иммуноглобулина при сепсисе. Действительно, иммуноглобулин используется для лечения некоторых аутоиммунных заболеваний, наличие которых в качестве коморбидной патологии может повысить терапевтический потенциал иммунотерапии. Иногда при сепсисе развиваются тяжелые осложнения, например синдром Гийена — Барре [11], при которых пациенты хорошо реагируют на введение в/в иммуноглобулина. Все эти особенности должны быть учтены при осуществлении дальнейших клинических испытаний.

Выбор конечных точек исследования также может быть подвергнут критике. Длительность госпитализации как конечная точка подобного рода исследований не может считаться достаточно подходящей, поскольку на этот показатель влияет слишком много внешних факторов, в том числе субъективное мнение лечащего врача. Выживаемость является чрезвычайно важной конечной точкой исследования, однако только в случае проведения монотерапии лекарственным средством, а не многокомпонентной интенсивной терапии. Вполне очевидно, что в некоторых случаях летальный исход мог быть вызван определенными негативными эффектами дополнительной терапии или непредвиденным осложнением, не связанными с использованием иммуноглобулина, или же, наоборот, недоступностью каких-либо критически важных в конкретной ситуации терапевтических вмешательств. Необходим был поиск дополнительных конечных точек, так как назначение иммуноглобулина было вспомогательным средством основной терапии, а не единственным терапевтическим вмешательством. Так, результаты последнего ретроспективного обсервационного исследования, проведенного Н. Ishikura с соавт., демонстрируют, что в/в иммуноглобулин существенно уменьшает проявления сепсис-индуцируемой коагулопатии, влияющей на геморрагические/тромботические осложнения, тяжесть состояния пациента, потребность в дополнительной терапии и исход патологического состояния [15]. Помимо этого, М. Mohr с соавт. в проспективном 24-месячном испытании показали профилактический эффект поливалентного IgG-содержащего иммуноглобулина в дозе 300 мг/кг/день на протяжении 3 суток в отношении развития полинейропатии критиче-

ских состояний при сепсисе ( $n = 33$ ) [21]. Таким образом, необходимо разумно расширить перечень конечных точек исследований по иммуноглобулинотерапии сепсиса.

Кроме того, препараты иммуноглобулинов различных производителей обладают неодинаковой клинической эффективностью, так как получены из разных сывороток и прошли отличающиеся стадии выделения и очистки. Из-за этого в/в иммуноглобулины разного производства отличаются по композиции, содержанию специфических антител к различным микроорганизмам, по иммуномодулирующим свойствам. Р. Chérin, J. Sabane в специально подготовленном обзоре заостряют внимание на отличиях между коммерческими препаратами в/в иммуноглобулина и обосновывают необходимость разработки релевантных критериев выбора того или иного препарата в различных клинических ситуациях [7]. Поэтому результаты испытания, полученные при применении в/в иммуноглобулина одного производителя, не вполне корректно экстраполировать на препараты другого производства. Необходимо проверять, содержатся ли в достаточном количестве специфические антитела к причинному микроорганизму в применяемом препарате в/в иммуноглобулина, иначе трудно обоснованно рассчитывать на прямые противомикробные эффекты используемого препарата в каждом случае.

В проведенных клинических испытаниях часто отмечалось некорректное позиционирование препаратов в/в иммуноглобулина. Некоторые авторы акцентировали внимание на противомикробных свойствах препарата, проводя аналогию с антибиотикотерапией, другие же рассматривали иммуноглобулин как противовоспалительный агент, подобно глюкокортикостероидам. Однако иммуноглобулин — это прежде всего иммунотерапевтический препарат, поэтому его назначение должно основываться в первую очередь на иммунологических показаниях. Другими словами, в/в иммуноглобулин — слишком сложный полимодалный биологический препарат для того, чтобы назначать его эмпирически при таком гетерогенном патологическом состоянии, как сепсис, как это осуществляется по отношению к антибиотикам и глюкокортикостероидам.

Таким образом, есть все основания относиться скептически к результатам последнего кокраповского обзора по иммуноглобулинотерапии сепсиса. В национальном японском руководстве по ведению сепсиса поддерживают разумное применение в/в иммуноглобулина у пациентов с сепсисом, основываясь на результатах хорошо спланированных национальных исследований и учитывая известные недостатки зарубежных клинических испытаний [22]. Проведение качественных национальных клинических испытаний может быть разумной стратегией в тех случаях, когда международные исследования не

лишены систематических ошибок. Тем не менее необходимо выполнение новых, более продуманных интернациональных испытаний по иммуноглобулинотерапии сепсиса с хорошо спланированным дизайном, который должен учитывать все разумные критические замечания, содержащиеся в экспертных обзорах и отчетах. Важным критерием истины является соответствие обоснованных фундаментальных представлений, результатов экспериментальных исследований и контролируемых клинических испытаний. Теория и практика должны быть взаимодополняющими, а не конфронтирующими компонентами единой научной системы познания мира. При критических несоответствиях в этой системе следует искать слабое звено, в котором может содержаться потенциальная ошибка. В случае иммуноглобулинотерапии сепсиса, по-видимому, такая ошибка закралась в результаты проведенных клинических испытаний. Мы искренне надеемся, что замечания, изложенные в данном обзоре, равно как и претензии зарубежных коллег, будут учтены при планировании и осуществлении будущих клинических исследований по иммуноглобулинотерапии сепсиса и септического токсического шока у людей.

## Список литературы

1. Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F. et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 9. — CD001090.
2. Almansa R., Tamayo E., Andaluz-Ojeda D. et al. The original sins of clinical trials with intravenous immunoglobulins in sepsis // *Crit. Care.* — 2015. — Vol. 19. — P. 90.
3. Almansa R., Wain J., Tamayo E. et al. Immunological monitoring to prevent and treat sepsis // *Crit. Care.* — 2013. — Vol. 17(1). — P. 109.
4. Andaluz-Ojeda D., Iglesias V., Bobillo F. et al. Early natural killer cell counts in blood predict mortality in severe sepsis // *Crit. Care.* — 2011. — Vol. 15(5). — R243.
5. Cabanillas D., D'Alessandro V., Diez G., Regairaz L. et al. Specific antibody deficiency: cases serie // *Arch. Argent. Pediatr.* — 2014. — Vol. 112(6). — e247-251.
6. Carapetis J.R., Jacoby P., Carville K. et al. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group a streptococcal infections // *Clin. Infect. Dis.* — 2014. — Vol. 59(3). — P. 358-365.
7. Chérin P., Cabane J. Relevant criteria for selecting an intravenous immunoglobulin preparation for clinical use // *BioDrugs.* — 2010. — Vol. 24(4). — P. 211-223.
8. Darenberg J., Ihendyane N., Sjölin J. et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 37. — P. 333-340.
9. 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. — Vol. 38(6). — P. 836-842.
10. 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. — Vol. 126(2). — P. 236-240.
11. Fanshawe A.E., Bain C.J., Williams A.J. An unusual case of Guillain-Barre syndrome following toxic shock syndrome in a burned child // *Burns.* — 2014. — Vol. 40(3). — e18-20.
12. Fernández Romero D.S., Juri M.C., Paolini M.V., Malbrán A. Common variable immunodeficiency. Epidemiology and clinical manifestations in 69 patients // *Medicina (B. Aires).* — 2013. — Vol. 73(4). — P. 315-323.
13. Hong R., Gupta S. Selective immunoglobulin M deficiency in an adult with *Streptococcus pneumoniae* sepsis and invasive aspergillosis // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 18(3). — P. 214-218.
14. Hsueh K.C., Chiu H.H., Lin H.C. et al. Transient hypogammaglobulinemia of infancy presenting as *Staphylococcus aureus* sepsis with deep neck infection // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* — 2005. — Vol. 38(2). — P. 141-144.
15. Ishikura H., Nakamura Y., Kawano Y. et al. Intravenous immunoglobulin improves sepsis-induced coagulopathy: A retrospective, single-center observational study // *J. Crit. Care.* — 2015. — Vol. 30(3). — P. 579-583.
16. 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. — Vol. 28(4). — P. 800-807.
17. Kopecký O., Lukesová S., Horáček J., Parížková R. *Campylobacter* sepsis with multiple organ failure in IgG subclass deficiency // *Folia Microbiol. (Praha).* — 2006. — Vol. 51(6). — P. 604-608.
18. Linnér A., Darenberg J., Sjölin J. et al. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study // *Clin. Infect. Dis.* — 2014. — Vol. 59(6). — P. 851-857.
19. Manfredi R., Coronado O.V., Marinacci G. et al. Chron's disease, rare association with selective IgA immunodeficiency, and development of life-threatening bacterial infections // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 36(6-7). — P. 523-524.
20. Marenović T., Filipović D., Lukić Z., Dokić G. High doses of immunoglobulins decrease mortality rate of surgical patients with severe intraabdominal infections and sepsis // *Vojnosanit. Pregl.* — 1998. — Vol. 55(2). — P. 71-74.
21. 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. — Vol. 23(11). — P. 1144-1149.
22. Oda S., Aibiki M., Ikeda T. et al. The Japanese guidelines for the management of sepsis // *J. Intensive Care.* — 2014. — Vol. 2(1). — P. 55.
23. Průcha M., Zazula R., Herold I. et al. Presence of hypogammaglobulinemia — a risk factor of mortality in patients with severe sepsis, septic shock, and SIRS // *Prague Med. Rep.* — 2013. — Vol. 114(4). — P. 246-257.
24. Rajaratnam R., Mann C., Balasubramaniam P. et al. Toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary centre // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2010. — Vol. 35(8). — P. 853-862.
25. Saha A., Khalil S., Kapoor K. et al. Kawasaki shock syndrome presenting as toxic shock syndrome // *Int. J. Rheum. Dis.* — 2013. — Vol. 16(4). — P. 480-482.
26. Taccone F.S., Stordeur P., De Backer D. et al. Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock // *Shock.* — 2009. — Vol. 32(4). — P. 379-385.
27. Winkelstein J.A., Marino M.C., Lederman H.M. et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients // *Medicine (Baltimore).* — 2006. — Vol. 85(4). — P. 193-202.
28. Yamani M.H., Chuang H.H., Ozduran V. et al. The impact of hypogammaglobulinemia on infection outcome in patients undergoing ventricular assist device implantation // *J. Heart. Lung Transplant.* — 2006. — Vol. 25(7). — P. 820-824.
29. Yoshizumi T., Shirabe K., Ikegami T. et al. Decreased immunoglobulin G levels after living-donor liver transplantation is a risk factor for bacterial infection and sepsis // *Transpl. Infect. Dis.* — 2014. — Vol. 16(2). — P. 225-231.

Получено 15.08.15 ■

Мальцев Д.В.

Інститут експериментальної і клінічної медицини  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця, м. Київ

### НАСКІЛЬКИ ДОЦІЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ ПРИ СЕПСИСІ? ГУМОРАЛЬНІ ІМУНОДЕФІЦИТИ ЯК КЛЮЧ ДО ОТРИМАННЯ ПРАВИЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

**Резюме.** В останньому кокранівському огляді з імуноглобулінотерапії сепсису в дорослих зазначено відсутність впливу препарату на смертність за результатами клінічних випробувань із низьким ризиком упередженості. Ці дані суперечать уявленню фундаментальної імунології, результатам експериментальних досліджень і даним декількох метааналізів і систематичних оглядів рандомізованих випробувань, в яких вивчалася ефективність внутрішньовенного (в/в) імуноглобуліну при сепсисі. У цьому огляді сформульовані критичні зауваження до дизайну досліджень з імуноглобулінотерапії сепсису для пошуку можливих помилок, що могли вплинути на результат. Відсутність адекватного плацебо-контролю, використання як плацебо альбуміну, погана стандартизація додаткових втручань, використання дублювальних і антагоністичних стратегій могли призвести до помилок у результатах випробувань. Крім того, необхідно враховувати етіологічні мікробні агенти, форму і походження сепсису, включаючи механізм розвитку вхідних воріт інфекції, фазу патологічного процесу, імунний статус, у тому числі гуморального імунітету, коморбідну патологію, характер ускладнень, відмінності у складі, антимікробних та імуномодуючих властивостях препаратів різних виробників. Усі ці фактори впливають на дозування в/в імуноглобуліну, при зміні якого терапевтичний ефект препарату трансформується від імуномодуючого до протизапального. Також необхідно розширити перелік кінцевих точок досліджень, оскільки в/в імуноглобулін може справляти ряд додаткових позитивних ефектів при сепсисі, наприклад компенсувати сепсис-індуковану коагулопатію.

**Ключові слова:** сепсис, в/в імуноглобулін, рандомізовані клінічні випробування.

Maltsev D.V.

Institute of Experimental and Clinical Medicine of the  
National Medical University named after O.O. Bohomolets,  
Kyiv, Ukraine

### HOW APPROPRIATE TO USE INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN SEPSIS? HUMORAL IMMUNODEFICIENCIES AS THE KEY TO GETTING THE RIGHT ANSWER

**Summary.** In the latest Cochrane review on immunoglobulin therapy for sepsis in adults, a lack of the effect of the drug on mortality is indicated according to the results of clinical trials with a low risk of bias. These findings are contrary to the concepts of fundamental immunology, the results of experimental studies and data of several meta-analysis and systematic reviews of randomized trials that examined the efficacy of intravenous (i/v) immunoglobulin in sepsis. In this review, the criticisms formulated to design research on immunoglobulin therapy for sepsis to find possible errors that could affect the outcome. Lack of adequate placebo control, the use of albumin as a placebo, poor standardization of other interventions, the use of duplicate and antagonistic strategies could lead to errors in the test results. Besides, it is necessary to take into account the etiological microbial agents, form and origin of sepsis, including the mechanism of the port of infection, the phase of the pathological process, immune status, including humoral immunity, comorbid pathology, the nature of complications, the differences in the composition, antimicrobial and immunomodulatory properties of drugs of various manufacturers. All these factors influence the dosage of i/v immunoglobulin, in the change of which the therapeutic effect of the drug to be transformed from an immunomodulatory to antiinflammatory. It is necessary to expand the list of endpoints of research, since i/v immunoglobulin can provide a number of additional positive effects in sepsis, such as to compensate sepsis-induced coagulopathy.

**Key words:** sepsis, i/v immunoglobulin, randomized clinical trials.