



Праці Наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки 2023, 2 (72). <https://doi.org/10.25040/ntsh>

www.mspsss.org.ua

DOI: 10.25040/ntsh2023.02.13

Адреса для листування: вул.
Пекарська, 69, м. Львів, Україна
79010

Е-пошта: kyakymovych@gmail.com

Надійшла до редакції: 31.07.2023

Прийнята до друку: 13.09.2023

Опублікована: 22.12.2023

ORCID IDs

Наталія Матолінець:

<https://orcid.org/0000-0001-6656-3621>

Яцек Ролінський:

<https://orcid.org/0000-0003-4841-6120>

Христина Ліщук-Якимович:

<https://orcid.org/0000-0001-7347-7238>

Ярослав Толстяк:

<https://orcid.org/0000-0002-5990-5977>

Конфлікт інтересів: автори
заявляють про відсутність
конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Створення концепції: Наталія
Матолінець, Яцек Ролінський;

Результати дослідження: Христина
Ліщук-Якимович, Ярослав Толстяк;

Написання: Христина Ліщук-
Якимович, Ярослав Толстяк;

Редагування та затвердження
остаточного варіанту: Наталія
Матолінець, Христина Ліщук-
Якимович.

Дозвіл комісії з питань біоетики:
для даного дослідження не потрібне
схвалення комісії з питань біоетики.

Фінансування: автори не
отримали жодної фінансової
підтримки свого дослідження.

Оригінальні дослідження: клінічні науки

Використання внутрішньовенного імуноглобуліну в пацієнта із септичним шоком та множинними супутніми хворобами: огляд на основі клінічного випадку

Наталія Матолінець^{1,3}, Яцек Ролінський², Христина Ліщук-Якимович³,
Ярослав Толстяк³

¹Комунальне некомерційне підприємство «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивної терапії та
швидкої медичної допомоги» (МНП «Перше львівське територіальне медичне об'єднання»), Львів,
Україна

²Кафедра клінічної імунології, Люблінський медичний університет, Люблін, Польща

³Кафедра клінічної імунології та алергології, Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького, Львів, Україна

Огляд був зосереджений на лікуванні пацієнтів із сепсисом і септичним шоком з
використанням внутрішньовенних імуноглобулінів. Обговорено значення різних схем
та дозувань ВВІГ на результати лікування та прогноз виживання септичних пацієнтів.
Порівняно принципи підбору дозувань внутрішньовенних імуноглобулінів у різних
клінічних центрах. Запропонований власний клінічний випадок комплексного
лікування септичного шоку з використанням внутрішньовенних імуноглобулінів.
Пацієнт з септичним шоком переніс після трансуретральну резекцію простати з
приводу дренування абсцесу простати, гостре порушення мозкового кровообігу, мав
ряд супутніх патологій серцево-судинної системи, цукровий діабет 2 типу, хронічну
хворобу нирок 2 ступеня. У цього септичного пацієнта було встановлено
імунодефіцитне порушення з лімфопенією, гіпопротеїнемією, прокальцитонінемією
та значними опосередкованими автоімунозапальними розладами – D84.8 Незважаючи
на очікуваний несприятливий прогноз, після проведеного комплексного лікування з
раннім використанням середніх доз внутрішньовенних імуноглобулінів, стан хворого
стабілізувався та збереглися задовільними функції органів. Отже, раннє призначення
внутрішньовенних імуноглобулінів дало позитивний клінічний ефект терапії
септичного шоку і вказує на необхідність мультидисциплінарних заключень,
включаючи лікаря-імунолога, у веденні септичних станів.

Ключові слова: сепсис, септичний шок, інтенсивна терапія, внутрішньовенний
імуноглобулін.



© Всі автори, 2023

Вступ

Сепсис є серйозною медичною і економічною проблемою сучасного світу. Сепсис і септичний шок – небезпечні для життя стани, які включають і порушеннями імунної відповіді на різноманітні інфекції, внаслідок чого виникає пошкодження тканин і органів організму і, зрештою, виникає поліорганна недостатність, яка призводить до смерті. Незважаючи на значний прогрес у лікуванні, сепсис і септичний шок все ще становлять серйозну проблему охорони здоров'я в усьому світі, що призводить до значного споживання ресурсів охорони здоров'я [1,2,3].

У світі щорічно фіксують близько 30 мільйонів випадків сепсису, 6 мільйонів з яких закінчується летально [4]. Основною причиною смерті таких пацієнтів є септичний шок в розвитку поліорганної недостатності. Септичний шок розвивається у 40% відсотків пацієнтів в яких діагностовано сепсис, смертність від септичного шоку становить 40-80% [5]. Стрімкий розвиток прогресу та інновацій у сфері медичної діагностики, спричинив по всьому світі експоненційний ріст пацієнтів з мультиморбідними станами. Згідно міжнародного означення, мультиморбідність використовується для визначення одночасно наявності ≥ 3 захворювань. Наявність супутніх патологій прогностично негативно впливає на виживання пацієнтів з сепсисом та септичним шоком [9]. Найбільш частою причиною сепсису є гострі гнійні захворювання м'яких тканин та післяопераційні ускладненн Трансуретральна резекція простати (ТУР) – це золотий стандарт хірургічної практики у лікуванні абсцесів простати. Попри очевидну ефективність даного методу лікування, він не позбавлений недоліків. Відповідно до даних багатоцентрового проспективного дослідження проведеного у Франції 21,6% відсотків пацієнтів, яким проводили ТУР простати, мали бактерійні ускладнення (19,3% - інфекції сечовивідних шляхів; 2,3% - септичний шок) [7,8]. Уросепсис становить 9-31% усіх випадків зі смертністю – 20-40%. До мультидисциплінарного лікування сепсису повинні бути залучені урологи, спеціалісти з інтенсивної терапії, за показами інші спеціалісти, але особливо важливо включення в команду лікарі-імунологів враховуючи значні порушення в імунній системі, розвитком вторинних імунодефіцитів з аутоімунозапальними наслідками. Та необхідністю застосування імунологічних препаратів для інтенсивної терапії: імуноглобулінів, цільових моноклональних антитіл, факторів росту, певних цитокінів тощо [9]. Ці питання ще знаходять на стадії поглибленого вивчення і потребують підготовлених спеціалістів [8]. Так, ефективність внутрішньовенного введення імуноглобуліну в пацієнтів із сепсисом або септичним шоком залишалася до останніх років не повністю вивченою [10]. Але останні проведені ретроспективні дослідження для оцінки зв'язку між додаванням внутрішньовенних імуноглобулінів результатами у пацієнтів із сепсисом і низьким рівнем імуноглобуліну і сприятливими G (IgG) у сироватці крові виявили, що застосування внутрішньовенних імуноглобулінів пацієнтам із сепсисом і низьким рівнем IgG у сироватці крові пов'язане з покращенням прогнозу виживання у пацієнтів [11,12].

Основною метою дослідження було порівняння особливостей цього клінічного випадку септичного шоку та поліорганної недостатності з значними імунними порушеннями та останніми даними світової медицини. Було проведено комплексний аналіз опублікованої літератури за останні 10 років. Дослідження проводилося в базі даних медичних видань PubMed з 2013 по 2023 рік. Для проведення досліджень використовувалися такі терміни MeSH: «сепсис», «септичний шок», «супутня хвороба», «внутрішньовенні імуноглобуліни», «синдром системної запальної відповіді». Ми включили лише доступні повнотекстові джерела до остаточного огляду. До аналізу були залучені мета-аналізи, оглядові статті та клінічні випадки. Загалом у базі публікацій PubMed за вказаний період було знайдено 2237 публікації, у тому числі 103 повнотекстових джерел. Було відібрано 23 джерела через їх близькість до обраної проблеми. Тематика обговорення відповідала нашому клінічному випадку, а саме використання внутрішньовенного імуноглобуліну в пацієнта із септичним шоком та множинними супутніми хворобами. Також було приділено увагу публікаціям про супутню патологію у пацієнтів із септичними станами.

Цей огляд зосереджений на сучасних даних, щодо використання внутрішньовенних імуноглобулінів – intravenous immunoglobulin (IVIG) у пацієнтів із супутніми тяжкими бактерійними інфекціями. Мета огляду полягала в тому, щоб надати доступний короткий виклад найновіших доказів використання IVIG при сепсисі та септичному шоці та допомогти лікарям клініцистам зрозуміти, існуючі переваги щодо потенційної користі цієї важливої терапії при септичному шоці. Сучасна література свідчить про те, що ефективність ВВІГ при сепсисі або септичному шоці залежить від виду препарату IVIG (збагаченого IgM або з мінімальним вмістом IgM, IgG), часу введення (<24 год), дози та запального/імунодефіцитного профілю пацієнтів [13].

Поряд з розробкою нових засобів лікування сепсису, таких як, блокатори мікроРНК, колонієстимулюючі фактори, цитокіни, моноклональні антитіла, продовжується вивчення ефективності вже зареєстрованих медикаментів. Одним з таких препаратів є внутрішньовенний імуноглобулін G – IVIG. Внутрішньовенний Ig G – міжнародна назва Human normal immunoglobulin G, препарат є імунологічно активною білковою фракцією (співвідношення підкласів імуноглобуліну G у препараті: Ig G 1: 43-75 %; Ig G 2: 16-48 %; Ig G 3: 1,7- 7,5 %; Ig G 4: 0,8-11,7 %). Діючим компонентом препарату є антитіла, що володіють специфічною активністю проти різних збудників захворювань – вірусів і бактерій, в тому числі гепатиту A і B, герпесу, вітряної віспи, грипу, корі, паротиту, поліомієліту, краснухи, коклюшу, стафілококу, кишкової палички, пневмококів, МБТ. Розчин 10 % для внутрішньовенно-краплинного введення, 100 мл, виробник «Біофарма, Україна» (Сертифікат про державну реєстрацію медичного імунобіологічного препарату No841/11-300200000 від 8 червня 2011 року). Імуноглобулін G використовують для замісної імунотерапії в процесі лікування первинних і вторинних імунодефіцитних порушень і пов'язаних з ними захворювань, а також для лікування і профілактики захворювань, що викликані бактеріальною і вірусною інфекцією.

Імуноглобуліни є ключовими ефекторними молекулами в гуморальній імунній відповіді при багатьох тяжких захворюваннях. Внутрішньовенний поліспецифічний імуноглобулін — це препарат поліклональних сироваткових імуноглобулінів, зазвичай IgG, від тисяч донорів. Його використовують як допоміжну терапію у тяжкохворих пацієнтів із тяжкими інфекціями, наприклад сепсисом, септичним шоком та некротичними інфекціями м'яких тканин. IVIG застосовують для пацієнтів із тяжкою інвазивною стрептококовою інфекцією групи A з початку 90-х років, а застосування IVIG при некротичних інфекціях м'яких тканин є поширеним явищем. Він також використовується для різних автоімунних, запальних неврологічних і шкірних та імунодефіцитних захворювань, також при COVID-19 та репродуктивній медицині [14,15,16,17]. Мета-аналіз доступних клінічних досліджень застосування IVIG при синдромі стрептококового токсичного шоку групи A вказує на переваги в пацієнтів щодо виживання після важкого септичного шоку [18]. У плацебо-контрольованому клінічному дослідженні (INSTINCT) оцінювався ефект IVIG у 100 пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії з некротичними інфекціями м'яких тканин, включаючи будь-яку бактеріальну етіологію. Дослідження не показало жодного негативного впливу на життя пацієнтів через 6 місяців після застосування IVIG у даних пацієнтів [12].

У іншому дослідженні ретроспективно проаналізовано 646 медичних карт хірургічних хворих, які лікувалися з приводу вторинного перитоніту в відділенні інтенсивної терапії. Було проаналізовано використання IVIG, клінічні дані пацієнтів оцінювалися при поступленні та їх зміни в послідовній оцінці органної недостатності за допомогою шкали (SOFA) протягом 7-денного циклу госпіталізації у цьому відділенні для підтвердження сепсису та дельта-нейтрофільного індексу (DNI). Були оцінені смертність пацієнтів при септичному шоці. Підбір балів за схильністю до сепсису при порівняльному аналізі проводився в групі IVIG і групі без IVIG. Визначено, що використання IVIG значною мірою асоціювалося з швидшим зниженням DNI, що означає швидше зменшення запалення. Оскільки імунна система швидко активується, можна розглянути додаткове застосування IVIG після операції з контролю над джерелом у пацієнтів із абдомінальним сепсисом, особливо у пацієнтів із ослабленим імунітетом [19].

Протягом перебігу септичного процесу тонкі системи вродженого та набутого імунітету, запалення та протизапальних процесів порушується різними способами. Як прозапальні, так і протизапальні шляхи активізуються, відбувається також активація каскаду коагуляції та комплементу. У цих пацієнтів може розвинути тяжке імунодефіцитне порушення з лімфопенією та гіпоглобулінемією (D84.8 за МКХ-10), спричинене сепсисом. Введення IVIG є однією з ключових допоміжних терапій досліджених і застосовуваних у пацієнтів із сепсисом. Препарати імуноглобуліну для внутрішньовенного введення, як відомо мають кілька механізмів дії, наприклад, нейтралізація антигену, блокада Fc-рецепторів на фагоцитуючих клітинах, модуляція цитокінових відповідей і модуляція функцій імунних клітин. Завдяки різноманітним взаємодіям у цій мережі використовуються високі дози IVIG, одні збагачені IgM, інші – лише IgG, що є перспективним терапевтичним підходом [20]. Тактика була скерована на суто протизапальну терапію дала позитивний ефект, особливо з IgM. А дослідження шляхів, спрямованих на збалансування імунної системи, а саме на імунорегуляцію, видається ще більш доцільним методом для IgG-препаратів. Враховуючи їх численні ефекти на імунозапальні та автоімунні механізми, використання поліклональних внутрішньовенних імуноглобулінів є багатообіцяючим підходом як до модуляції про-, так і протизапальних шляхів, зокрема імунорегуляторних. Але для цього, необхідні подальші клінічні дослідження, щоб обґрунтувати доцільність використання різних

імуноглобулінів у потрібній групі пацієнтів на початку розвитку сепсису, септичного шоку в відповідній дозі та протягом оптимальної тривалості часу [21,22]. Також, було досліджено використання IVIG у тяжкохворих пацієнтів з КОВІД-19, яким була потрібна екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО). У 44% (15/34) пацієнтів було виділено *Streptococcus групи A* або *Panton-Valentine Leukocidin*, що продукує *S. aureus*. Застосування IVIG у цих пацієнтів було безпечним. Смертність була на 30%, нижчою порівняно з іншими дослідженнями за прогнозовану смертність >90% на основі балів шкали (SOFA) [23].

Синдром токсичного шоку (СТШ) – рідкісне ускладнення інфекції, яка спричинена стрептококами та стафілококами. Цей стан пов'язаний з високою смертністю цих пацієнтів. При оцінці цих пацієнтів із симптомами шоку з шкірних вогнищ інфекцій або м'яких тканин необхідно враховувати високий відсоток розвитку септичного стану. Швидка діагностика та комплексне лікування з хірургічним втручанням, антибіотиками, стабілізацією гемодинаміки та ад'ювантами, такими як внутрішньовенні імуноглобуліни, покращують виживання цих пацієнтів. [24]. При синдромі токсичного шоку стрептококової етіології IVIG застосовуються у високих дозах 2 г/кг маси тіла на однократну дозу, протягом перших днів, розвитку шоку [25]. Проте, Атлантичні рекомендації 2022 року рекомендують меншу дозу в лікуванні токсичного шоку 1 г/кг у 1-день і 0,5 г/кг на 2-3 день або 0,15 г/кг на день протягом 5 днів [26].

У іншому дослідженні, було вивчено використання IVIG у пацієнтів, які були госпіталізовані до медичних відділень інтенсивної терапії, результат оцінювали по різниці між пацієнтами, які пережили лікування, і тими, хто помер після лікування; було визначено рівні доказів, що підтверджують використання IVIG, схеми їх призначення та вартості. Внутрішньовенне введення імуноглобуліну призначають за багатьма показаннями у відділенні інтенсивної терапії з різними режимами дозування. Було доведено, що пацієнти які вижили у лікарні, отримували вищі та більші дози внутрішньовенного імуноглобуліну порівняно з тими пацієнтами, хто не вижив, що було підтверджено в інших мета-аналізах, із оптимальною дозою введення IVIG, 1,5-2 г/кг маси тіла на однократну дозу [27,28,29]. Автори клінічного протоколу надання спеціалізованої допомоги на госпітальному етапі пацієнтам з сепсисом чи септичним шоком в Україні також рекомендують використовувати високі дози імуноглобуліну при сепсисі, у дозі 2г/кг маси тіла на однократну дозу [30].

Японські дослідники, рекомендують, наступні схеми введення IVIG для лікування тяжких інфекцій, який покриває Японське медичне страхування, Перша схема передбачає прийом 5 г/день протягом трьох днів друга схема передбачає введення одноразової дози 15 г протягом одного дня, причому друга схема для лікування сепсису одноразове введення 15г IVIG протягом одного дня покращувало стан і запалення раніше, ніж розділене дозування IVIG [31].

Сепсис і пов'язана з сепсисом поліорганна недостатність є основними причинами смертності у відділеннях інтенсивної терапії. Одноцентрове інтервенційне дослідження визначило вплив внутрішньовенного імуноглобуліну G (IVIG) на різні типи імуноглобулінів і типи антикоагулянтних факторів у хворих на сепсис. Дане дослідження дослідження пацієнтів із сепсисом, тяжким сепсисом або септичним шоком проводилося з серпня 2008 р. по березень 2013 р. У результаті дослідження було визначено, що введення IVIG підвищувало рівні IgM і протеїну С у сироватці пацієнтів і знижувало рівні тканинного активатора плазміногену-1 (tPAI-1) у сироватці крові. IVIG має потенційне застосування для запобігання спричиненої сепсисом коагулопатії та дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [32].

Клінічні та експериментальні дані, накопичені, свідчать про те, що IVIG володіє вираженими протизапальними та імуnoreгуляторними властивостями, етіотропним протиінфекційним ефектом. Специфічний вплив пов'язаний з дією невеликої кількості завжди присутніх антитіл. Неспецифічний – з імуномодуючим ефектом. Останні проаналізовані досягнення в розумінні механізму ВВІГ, що обидва ефекти зазвичай опосередковують через Fc-рецептори лейкоцитів. Зв'язуючись з Fc-рецепторами лейкоцитів, імуноглобуліни активують їх, зокрема, фагоцитоз. Молекул імуноглобуліну можуть опсонувати бактерії, нейтралізувати віруси [33]. Також IVIG здатні активно інгібувати активацію моноцитів, макрофагів, дендритних клітин, нейтрофілів, природних кілерів шляхом зв'язування з рецепторами Fc-гамма, нейтралізувати активовані компоненти та мембраноатакуючий комплекс системи комплементу, моделювати функції В-клітин і плазматичних клітин, регулювати Т-клітинний баланс між Treg-клітинами і ефекторними Т-клітинами (наприклад, Th1, Th17), зменшувати продукцію прозапальних цитокінів (ІНФ-α і ІНФ-γ, ФНП-β, інтерлейкінів 1, 2, 3, 6, 9, 11, 12, 38), які спричиняють гіперзапалення, також відоме як "цитокіновий шторм" – аутоімунозапальне ускладнення [11,21].

Таким чином, лікування системними імунomodуляторами, такими як IVIG, може попередити аномальну імунну відповідь – гіперергічну запальну реакцію з автоімунозапальними наслідками, що спостерігаються при септичних станах [21].

Клінічний випадок

У відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) “Першого територіального об’єднання м. Львова” ВП “Лікарня Святого Пантелеймона”, в ранньому післяопераційному періоді 26.05.22 року поступив пацієнт Ф. 53 роки (27.10.1968 р.) з попереднім основним діагнозом: Стан після трансуретральної резекції простати (ТУР) та дренування абсцесу простати. Із супутніх діагнозів у пацієнта: Ішемічна хвороба серця (ІХС). Дифузний коронарокардіосклероз. Пароксизм тріпотіння передсердь від 26.05.2022. Гіпертонічна хвороба III ст., 2 ст., ризик 4. СН ІІА. Стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) (02.03.2022р.). Правобічний геміпарез, моторна афазія. Цукровий діабет 2 тип, у стадії субкомпенсації, інсулінозалежний з генералізованими ангіопатіями: ретинопатії, ангіопатія нижніх кінцівок, енцефалопатія. ХХН 2 ст: гломерулосклероз, сечокам’яна хвороба, хронічна ниркова недостатність II ст.

Згідно даних анамнезу хвороби: пацієнт хворів протягом декількох днів, відколи відмітив підвищення температури тіла до 38°C, загальну слабкість, дискомфорт в уретрі через наявність катетеру Фолея. У зв’язку з перенесеним ГПМК і неспроможністю до самостійного сечовипускання у пацієнта тривалий час був встановлений сечовий катетер Фолея.

Пацієнт звернувся у приймальне відділення “Першого територіального об’єднання м. Львова” ВП “Лікарня Святого Пантелеймона”. На рівні приймального відділення було проведено комп’ютерну томографію органів черевної порожнини (КТ ОЧП) – діагностовано доброякісну гіперплазію та абсцес передміхурової залози.

Лікарями урологами клініки, було прийнято рішення щодо проведення планового (26.05.2022) оперативного втручання – Ендоскопічна резекція простати та дренування абсцесу. Тривалість оперативного втручання: 45 хв. Анестезія - внутрішньовенна, з адекватним забезпеченням оксигенотерапії та інфузійної терапії.

У пацієнта в ранньому післяопераційному періоді різко погіршився загальний стан. Свідомість – поверхневе оглушення з поступовим переходом у глибоке. Гемодинаміка нестабільна: частота серцевих скорочень (ЧСС) 140/хв, Артеріальний тиск (АТ) 80/40, температура тіла 39°C. Аускультативно дихання жорстке, ослаблене в нижніх відділах, частота дихання (ЧД) – 23/хв. Шкіра та слизові оболонки бліді, вкриті холодним потом. Прийнято рішення про перевід у ВАІТ.

При первинному об’єктивному обстеженні у ВАІТ встановлено: загальний стан – тяжкий, свідомість пацієнта – глибоке оглушення. Зіниці симетричні, фотореакції мляві. Шкіра та слизові оболонки блілого забарвлення. Дихальна система: аускультативно дихання жорстке, ослаблене в нижніх відділах з обох сторін, ЧД 24/хв, SpO2 96%, проводиться оксигенотерапія через нереверсивну маску зі швидкістю 6 л/хв. Серцево-судинна система: гемодинаміка нестабільна Ps 140/хв, АТ 80/40, аускультативно тони серця приглушені, ритмічні. Температура тіла 39° С. Неврологічно: правобічний геміпарез, моторна афазія.

У ВАІТ налагоджено моніторинг вітальних функцій, набрано кров на лабораторні дослідження, проведено катетеризацію центральної вени, проведено ультразвукове дослідження серця (ЕХО-КГ), рентгенографію органів грудної клітки (ОГК), газометрію артеріальної крові, викликано на консультації суміжних спеціалістів: кардіолога, лікаря функціональної діагностики, уролога. Негайно розпочато інтенсивну терапію.

З метою стабілізації показників гемодинаміки налагоджено внутрішньовенне (в/в) введення кордарону: болюс – 300 мг, на протязі наступних 4-ох годин – 450 мг. Налагоджено в/в інфузію електролітичних розчинів збагачених калієм та інфузію норадреналіну зі швидкістю 0.02 мкг/кг/хв. Пароксизм тріпотіння передсердь від 26.05.2022 трансформований у синусовий ритм.

Після попередньої стабілізації стану пацієнта з метою виключення наявності ушкоджень різних органів та систем проведено ряд інструментальних обстежень: електрокардіографію (ЕКГ). Висновок – тріпотіння передсердь; рентгенографію ОГК. Висновок: без видимих вогнищево-інфільтративних змін. Синуси вільні. Післязапальні фіброзні зміни в правому кардіодіафрагмальному куті; ЕХО-КГ. Висновок: розміри серця в межах норми. Гіпертрофія стінок лівого шлуночка: Аорта не розширена, ущільнена. Дегенеративні зміни клапанів серця. Скоротливість міокарду лівого шлуночка задовільна: Фракція викиду – 55%. Гіпокінезія

верхівки лівого плуночка, бокової стінки. Рідина в плевральній порожнині не візуалізується. Ультразвукове обстеження черевної порожнини (УЗД ОЧП): Хронічний лівобічний пієлонефрит.

З лабораторних обстежень, були зроблені загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою та швидкістю осідання еритроцитів, біохімічний аналіз крові, коагулограму. С-реактивний протеїн, прокальцитонін, лактат в крові, прокальцитонін (динаміку показників дивіться в таблицях 1-4).

Таблиця 1. Динаміка клінічного аналізу крові при септичному стані

Дата/показник	WBC (4-9 10 ⁹ /л)	RBC (4-6,2 10 ¹² /л)	HGB (130-160 g/l)	PLT (150-400 10 ⁹ /л)	GRA (30-70%)	LYM (20-20%)
28.05	49.16	2.95	84	213	94	1.5
07.06	4.29	2.97	85	188	80.2	14.3
21.06	6.0	3.42	97	320	67.1	26.3

* Змінені показники виділені жирним чорним шрифтом.

Таблиця 2. Динаміка біохімічного аналізу крові при септичному стані

Дата/показник	Загал. білок (64-83 ммоль/л)	Альбумін (36-49 г/л)	Білірубін загальний (<18,7 мкмоль/л)	Кальцій (1,16-1,32 ммоль/л)	Глюкоза (4,1-5,9 ммоль/л)	Сечовина (3,8-8,3 ммоль/л)	Креатинін (<106 мкмоль/л)	Аст (<37 Од/л)	Алт (<41 Од/л)
28.05	56,2	37,1	12,7	1,99	8,85	7,7	85	12	15
12.06	52.4	46	17,0	2.5	4,6	2,10	65	18	21
21.05	55,8	48	14,6	2,33	6,10	5,10	67	13	15

* Змінені показники виділені жирним чорним шрифтом.

Таблиця 3. Динаміка гострофазових показників крові при септичному стані

Дата/показник	СРП (0-5 мг/мл)	ШОЕ (1-10 мм/год)	Прокальцитонін (0-0,05 нг/мл)	Лактат (0,5-2,2 ммоль/л)
27.05	54	47	110	5,9
08.06	168	113	2,07	1,8
27.07	36	20	0,61	0,9

* Підвищені показники виділені жирним чорним шрифтом.

Таблиця 4. Динаміка показників коагулограми при септичному стані

Дата/ показник	Протромбіновий час (15-17'')	ПТІ (80-105%)	АЧГЧ (24-34 с)	Тромбіновий час (15-22 с)	МНВ (0,8-1,2)	Фібриноген (2-4 г/л)
27.05	15.4	69,7	31	22,3	1,30	3,90
07.06	11.26	96,0	35	14,10	1.0	3,60
21.06	13.10	84.2	28	16.6	1,10	2,90

* Змінені показники виділені жирним чорним шрифтом.

Також, було проведено долідження маркерів некрозу міокарду: тропонін І: 0.1 нг/мл. (норма 0,1- 0,16 нг/мл). Посів крові та сечі на стерильність.

Отримано результати мікробіологічного дослідження сечі від 27.05.2022: *E. coli* 10⁴ *Klebsiella pneumoniae* 10⁵ з крові чутливий до Поліміксину В, гентаміцину, амікацину, цефтазидину.

Отримано результати мікробіологічного дослідження крові від 02.06.2022: *Klebsiella pneumoniae* 10⁵ з крові чутливий до Поліміксину В, гентаміцину, амікацину, колістину, тайгецикліну.

Враховуючи результати анамнезу (ТУР простати з приводу абсцесу простати), клінічних (підвищення температури тіла до 39 С, зниження артеріального тиску, серцебиття, тахіпноє) та лабораторних (зростання С-реактивного протеїну, прокальцитоніну та сироваткового лактату, лімфопенія, гіпопротеїнемія, наявність бактерійної інфекції в посіві крові) даних пацієнту було підтверджено діагноз септичного шоку з імунодефіцитним порушенням- **A48.3** - МКХ10 з **D 84.8** - МКХ 10.

У подальшому в відділенні інтенсивної терапії пацієнту було проведено: ультразвукове дослідження (УЗД) судин нижніх кінцівок: атеросклероз артерій нижніх кінцівок. Стеноз обох гомілкових сегментів нижніх кінцівок. Даних за тромбоз глибоких/підшкірних вен верхніх кінцівок не виявлено та комп'ютерну томографію органів черевної порожнини та органів грудної клітки (КТ ОЧП та ОГК) з контрастуванням: невеликий рідинний вміст в обох плевральних порожнинах. Залишкові післязапальні зміни нижньої частки правої легені. Післяопераційні зміни простати, стан після ТУР видалення абсцесу простати. Конкременти правої нирки. Додатково було проведено ендоскопічне введення сечового стента.

З метою корекції анемії було прийнято рішення по трансфузії еритроцитарної маси та цільної крові. Через декілька днів лікарі урологи провели черезшкірну цистостомію та стентування ЧМС правої нирки та правого сечоводу.

Перебуваючи у відділенні ВІАТ пацієнт отримував сучасне етіотропне та патогенетичне лікування: адекватну інфузійну терапію (збалансовані кристалоїди, колоїди (20% альбумін)); гемотрансфузійну терапію (переливання еритроцитарної маси та цільної крові одразу після госпіталізації у ВАІТ); антибактеріальну терапію (26.05.2022 Левофлоксацин 750 мг/добу, Цефтазидим 1 г 2р/добу. 27.05.2022 проведено зміну антибактеріальної терапії шляхом призначення меропенему 1 г 3 рази/добу, Амікацин 1 г 1раз/добу); внутрішньовенні імуноглобуліни (Біовен 10%) по 100 мл доведено крапельно — 0,5 мг/кг впродовж 30 хв — 5 г добу впродовж 5 днів з 29.05 до 3.06. 22 року; інсулінотерапію 24 Од на добу, зі швидкістю 1 Од/год; противиразкову терапію (омепразол – 20 мг/добу); Швидке забезпечення ентерального харчування у перші дні інтенсивної терапії.

Таблиця 5. Динаміки показників внутрішніх органів при септичному стані

Дата	Загальний стан	Свідомість	Дихальна система	Серцево-судинна система	ШКТ	Сечовидільна система
27.05	Тяжкий	Кома I	Оксигенотерапія SpO ₂ -97% ЧДР-20 в/хв.	Гемодинаміка нестабільна, Ps 100 уд/хв, АТ 100/60 мм.рт.ст.	Живіт м'який не болючий	Сеча геморагічна, 6300 мл/добу через катетер
06.06	Тяжкий	Ясна	Дихання самостійне, ЧДР-16 в/хв.	Гемодинаміка стабільна, Ps 90 уд/хв, АТ 120/80 мм.рт.ст.	Живіт м'який не болючий	Сеча темна, 4100 мл/добу через катетер
21.06	Середньої тяжкості	Ясна	Дихання самостійне, адекватне ЧДР 14 в/хв.	Гемодинаміка стабільна, Ps 80 уд/хв, АТ 120/80 мм.рт.ст.	Живіт м'який не болючий	Сеча жовта, 2500 мл/добу самостійно

21.06.2022 року пацієнта з суттєвим покращенням для відновного лікування переведено до реабілітаційного центру. На момент переводу: свідомість ясна. Дихання самостійне, адекватне. Гемодинамічно стабільний. Живіт м'який. Харчування самостійне. Темп діурезу достатній.

Описаний клінічний випадок, зацікавив нас своїм складним перебігом з наявністю септичного шоку, багатьох супутніх захворювань та раннім використанням IVIG на початку розвитку септичного стану. Цей випадок був складний з точки зору прогнозу щодо виживання пацієнта.

IVIG призначали пацієнту через наявне у нього тяжке імунodefіцитне порушення з результаті сепсису та септичного шоку, що підтверджувалось лімфопенією та гіпопротейнемією. Цей імунodefіцит супроводжувався аутоімунзапальним процесом - "цитокіновий шторм", про що опосередковано можемо стверджувати на основі високих рівнів прокальцитоніну, С-реактивного протеїну, ШОЕ. У комплексному лікуванні було рекомендовано використовувати середні дози IVIG через наявність у пацієнта ХНН II ступеню.

Клінічна ефективність IVIG у складі комплексної терапії у даного мультикоморбідного пацієнта забезпечувалася його властивістю чинити протизапальну, імунорегулюючу та замісну дію. У результаті чого зникали симптоми гострого дистрес синдрому і, як наслідок, знижувався рівень дихальної недостатності. При даній тяжкій формі бактеріально-токсичної інфекції внаслідок хірургічних ускладнень, що супроводжувалися септичною бактеріємією і септичним шоком, рекомендована доза I IVIG повинна становити 2 г/кг за умов збереженої функції нирок.

У висновках: на сьогоднішній день механізми дії високих доз IVIG є надзвичайно цінним варіантом лікування ряду тяжких імунopatологічних синдромів у пацієнтів з аутоімунними та імунзапальними захворюваннями, а також після трансплантацією органів та клітин, які не реагують на звичайну терапію. Такі пацієнти потребують в мультидисциплінарній групі також консультацію лікаря-імунолога для виставлення розгорнутого імунологічного діагнозу та призначення патогенетичної терапії. За результатами даного клінічного випадку можна зробити висновок, що рання діагностика, вчасно розпочата інтенсивна терапія, а також використання внутрішньовенного імунoglobulinу G у комплексному веденні пацієнта, має значний потенціал в лікуванні коморбідних пацієнтів з септичними станами. Такий підхід може бути засобом порятунку життя та зменшує летальність при сепсисі.

Список літератури

1. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. Esposito S, De Simone G, Boccia G, De Caro F, Pagliano P. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017 Sep;10:204-212. doi: 10.1016/j.jgar.2017.06.013.
2. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. Napolitano LM. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018 Feb/Mar;19(2):117-125. doi: 10.1089/sur.2017.278.
3. Sepsis in the era of data-driven medicine: personalizing risks, diagnoses, treatments and prognoses. Liu AC, Patel K, Vunukili RD, Johnson KW, Abdu F, Belman SK, Glicksberg BS, Tandale P, Fontanez R, Mathew OK, Kasarskis A, Mukherjee P, Subramanian L, Dudley JT, Shameer K. *Brief Bioinform*. 2020 Jul 15;21(4):1182-1195. doi: 10.1093/bib/bbz059.
4. Sepsis: A Review of Advances in Management. Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodriguez M, Moyano S. *Adv Ther*. 2017 Nov;34(11):2393-2411. doi: 10.1007/s12325-017-0622-8.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. Third international consensus definition of sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287
6. The pathophysiology of sepsis - 2021 update: Part 2, organ dysfunction and assessment. Jacobi J. *Am J Health Syst Pharm*. 2022 Mar 7;79(6):424-436. doi: 10.1093/ajhp/zxab393.
7. Zeng, XT., Jin, YH., Liu, TZ. et al. Clinical practice guideline for transurethral plasmakinetic resection of prostate for benign prostatic hyperplasia (2021 Edition). *Military Med Res* 9, 14 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00371-6>
8. Urosepsis - Etiology, Diagnosis, and Treatment. Dreger NM, Degener S, Ahmad-Nejad P, Wöbker G, Roth S. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Dec 4;112(49):837-47; quiz 848. doi: 10.3238/arztebl.2015.0837.
9. Navickas R, Petric VK, Feigl AB, Seychell M. Multimorbidity: What do we know? What should we do?. *J Comorb*. 2016;6(1):4-11. Published 2016 Feb 17. doi:10.15256/joc.2016.6.72
10. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 16;2013(9):CD001090. doi: 10.1002/14651858.CD001090.pub2.
11. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy for Patients With Sepsis and Low Immunoglobulin G Levels: A Single-Center Retrospective Study. Akatsuka M, Masuda Y, Tatsumi H, Sonoda T. *Clin Ther*. 2022 Feb;44(2):295-303. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.12.008.
12. Effects of low-dose intravenous immunoglobulin as the adjunctive therapy in septic shock patients with and without hypogammaglobulinemia: a retrospective cohort study. Koji Goto, Norihisa Yasuda, Yuhki Sato. *Ann Palliat Med*. 2022 Aug;11(8):2600-2608. doi: 10.21037/apm-21-3694.
13. Intravenous immunoglobulin for adjunctive treatment of severe infections in ICUs. Aubron C., Berteau F., Sparrow R., *Current Opinion in Critical Care* 2019 ;25(5):417-422. doi: 10.1097/MCC.0000000000000639.
14. Efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIg) on COVID-19-related neurological disorders over the last 2 years: an up-to-date narrative review. Manganotti P, Garascia G, Furlanis G, Buoite Stella A. *Front Neurosci*. 2023 Apr 25;17:1159929. doi: 10.3389/fnins.2023.1159929.
15. Differential immunomodulation of T-cells by immunoglobulin replacement therapy in primary and secondary antibody deficiency. Dinh T, Oh J, Cameron DW, Lee SH, Cowan J. *PLoS One*. 2019 Oct 15;14(10):e0223861. doi: 10.1371/journal.pone.0223861.
16. Intravenous Immunoglobulins as Immunomodulators in Autoimmune Diseases and Reproductive Medicine. Velikova Ts., Sekulovski M., Bogdanova S., Vasiliev G., et al. *Antibodies* 2023 12 (1) Doi:10.3390/antib12010020
17. Intravenous Immunoglobulins: Mode of Action and Indications in Autoimmune and Inflammatory Dermatoses. Lyubomir A. Dourmishchev, Dimitrina V. Guleva, and Ljubka G. Miteva. *Int J Inflam*. 2016; 2016: 3523057. doi: 10.1155/2016/3523057

18. Treatment of necrotic soft tissue infections:IVIG. Medsen MB., Bergsten H., Norrby-Teglund A. Adv Exp Med Biol. 2020;1294:105-125. doi: 10.1007/978-3-030-57616-5_8.
19. Adjuvant intravenous administration of immunoglobulin to postoperative critically ill patients with secondary peritonitis: a retrospective study.Choi Y, Kim JG, Jang JY, Goh TH, Kim K, Bae KS, Shim H. Acute care. 2023 Feb;38(1):21-30. doi: 10.4266/acc.2022.01515.
20. Use of Intravenous Immunoglobulins in Sepsis Therapy-A Clinical View. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A.Int J Mol Sci. 2020 Aug 3;21(15):5543. doi: 10.3390/ijms21155543.
21. Immunoglobulins and sepsis. Shankar-Hari M, Madsen MB, Turgeon AF.Intensive Care Med. 2018 Nov;44(11):1923-1925. doi: 10.1007/s00134-018-5047-6.
22. The use of IgM-enriched immunoglobulin in adult patients with sepsis. Kakoullis L, Pantzaris ND, Platanaki C, Lagadinou M, Papachristodoulou E, Velissaris D.J Crit Care. 2018 Oct;47:30-35. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.06.005.
23. Use of Intravenous Immunoglobulins in Patients with Suspected Toxin-Mediated Shock Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. Peetermans M, Wan RYY, Camporota L, Barrett NA, Retter A.Shock. 2020 Aug;54(2):209-212. doi: 10.1097/SHK.0000000000001519.
24. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulins in the treatment of toxic shock syndrome: an updated review of the literature.Amreen S, Brar SK, Perveen S, Chaudhry MR, AlBabtein S, Khan S Qurei. 2021 Jan 21;13(1):e12836. doi: 10.7759/cureus.12836.
25. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study', Linner A., Darenberg J., Sjolín J., et al *Clinical Infectious Diseases*, 2014, vol. 59, no.6, pp. 851–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24928291>
26. Atlantic Blood Utilization Strategy Working Group (2021) *Atlantic Clinical Indications and Criteria for Intravenous and Subcutaneous Immunoglobulin (IVIG/SCIG)* Version 2.0 Halifax, NS P.32
27. Experience of the results and scheme of prescribing intravenous immunoglobulins in critically ill patients. Torbic H, Abdul-Wahab SS, Ennala S, Guduguntla N, Khan H, Wang H, Duggal A, Krishnan S. Crit Care Explor. 2021 Jan 11;3(1):e0314. doi: 10.1097/CCE.0000000000000314. \
28. Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of mechanisms of action and meta-analysis of clinical efficacy. Busani S, Damiani E, Cavazzuti I, Donati A, Girardis M. Anesthesiol Minerva. 2016; 82 (5): 559-72. PMID: 26474267
29. Evaluation of the effect of intravenous immunoglobulin on mortality in patients with sepsis: a network meta-analysis. Yang Y, Yu X, Zhang F, Xia Y. Clin Ther. September 2019;41(9):1823-1838.e4. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.06.010.
30. Clinical protocol for providing specialized medical care at the hospital stage to patients with sepsis or septic shock. Hybalo R.V., Bugai O.O., Goroshko R.V., and others. National Military Medical Clinical Center Kyiv-2022. P. 52.
31. Single versus split intravenous immunoglobulin in sepsis: a retrospective and historical control study. Nakamura K, Inokuchi R, Fukushima K, Naraba H, Takahashi Y, Sonu T, Hashimoto H, Doi K, Morimura N. Minerva Anesthesiol. February 2019; 85 (2): 156-163.doi: 10.23736/S0375-9393.18.12344-3.
32. Intravenous immunoglobulin G modulates the expression of sepsis-induced coagulopathy factors and increases serum IgM levels: a prospective single-center interventional study. Ando I, Inoue S, Kawashima T, Okashiro M, Kotani J, Nishiyama T. Kobe J Med Sci. June 8, 2020; 66 (1): E32-E39.PMC7447101
33. Bondarenko A, Chopyak V, Stepanovskiy Y, Lishchuk-Yakymovych K, Hilfanova A. WINTER SPECIALIZED IMMUNOLOGY SCHOOL, "INBORN ERRORS OF IMMUNITY". Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet]. 2023; 71(1).