

OPEN ACCESS

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.



© Всі автори, 2023

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 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.

Using Intravenous Immunoglobulin In a Patient with Septic Shock and Multiple Comorbidities: A Review Based on a Clinical Case

Nataliya Matolynets^{1,3}, Jacek Rolinski²,
Khrystyna Lishchuk-Yakymovych³, Yaroslav Tolstyak³

¹ *Municipal Non-Profit Enterprise "Multiprofile Clinical Hospital of Intensive Therapy and Emergency Medical Care" (City Non-Profit Enterprise "First Lviv Territorial Medical Association"), Lviv, Ukraine*

² *Department of Clinical Immunology, Medical University of Lublin, Lublin, Poland*

³ *Department of Clinical Immunology and Allergology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

The review focused on managing sepsis and septic shock patients by administering intravenous immunoglobulins (IVIG). Treatment outcomes and survival prognosis of septic patients were discussed in view of different regimens and dosages of IVIG. The principles of determining the appropriate dosage of IVIG in different medical facilities were compared. Own clinical case of complex treatment of septic shock using IVIG was proposed. The patient experienced a septic shock after transurethral resection of the prostate to treat a prostate abscess. Additionally, the patient was diagnosed with acute cerebrovascular disorder and various cardiovascular ailments, including type 2 diabetes mellitus and stage 2 chronic kidney disease. This septic patient was diagnosed with immunodeficiency disorder with lymphopenia, hypoproteinemia, procalcitoninemia, and significant secondary autoimmune inflammatory disorders. Despite the expected unfavorable prognosis, after comprehensive treatment with early application of moderate doses of IVIG, the patient's condition stabilized, and organ functions remained satisfactory. Therefore, early administration of intravenous immunoglobulin had a favorable clinical outcome in the treatment of septic shock, thereby indicating the need to utilize a multidisciplinary approach, including involving an immunologist, in managing septic conditions.

Keywords: Sepsis, septic shock, intensive care, intravenous immunoglobulin.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2023.02.13

For correspondence: Danylo Halytsky
Lviv National Medical University, 69_b
Pekarska Str, Lviv, Ukraine, 79010

E-mail: kyakymovych@gmail.com

Received: 31 Jul, 2023

Accepted: 13 Sept, 2023

Published: 22 Dec, 2023

ORCID IDs

Nataliya Matolynets:

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

Jacek Rolinski:

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

Khrystyna Lishchuk-Yakymovych:

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

Yaroslav Tolstyak:

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

Disclosures: The authors declared no conflict of interest.

Author contributions:

Conceptualization: Nataliya Matolynets, Jacek Rolinski;

Results of study: Khrystyna Lishchuk-Yakymovych, Yaroslav Tolstyak;

Writing: Khrystyna Lishchuk-Yakymovych, Yaroslav Tolstyak;

Review & editing: Nataliya Matolynets, Khrystyna Lishchuk-Yakymovych.

Ethical approval: This study did not require ethical approval.

Funding: The authors received no financial support for their study.



© All authors, 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 мультиморбіними 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 автоімунозапальними 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 сприятливим IgG рівнем 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 відповідає 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 бак-

Introduction

Sepsis is a serious medical and economic issue in the modern world. Sepsis and septic shock are life-threatening conditions caused by the immune system not responding properly to various infections. This causes tissue and organ damage, eventually leading to multiple organ failure and death. Despite significant progress in treatment, sepsis and septic shock remain serious healthcare issues worldwide, resulting in a substantial expenditure of healthcare resources [1,2,3].

Around 30 million cases of sepsis are reported annually around the globe, with 6 million leading to death [4]. Septic shock, which results in multiple organ failure, is the leading cause of death in such patients. Septic shock develops in 40% of patients diagnosed with sepsis, with a mortality rate of 40–80% [5]. The rapid development and innovations of medical diagnostics has led to an exponential growth in the number of patients with multimorbid conditions worldwide. According to the international definition, multimorbidity determines the simultaneous presence of ≥ 3 diseases. The occurrence of concomitant pathologies has a detrimental impact on the survival rate of patients suffering from sepsis and septic shock [9]. Sepsis is the most common cause of acute purulent soft tissue infections and post-operative complications. The golden standard of surgical practice in the treatment of prostate abscesses is transurethral resection of the prostate. Despite this treatment method's apparent effectiveness, it has its drawbacks. As per the findings of a multicenter prospective study conducted in France, it has been determined that 21.6% of patients who underwent transurethral resection of the prostate experienced bacterial complications, with urinary tract infections accounting for 19.3% and septic shock accounting for 2.3% [7,8]. Urosepsis is estimated to account for 9 to 31% of all cases, with a mortality rate of 20–40%. Urologists, specialists in intensive care, and other specialists should all be part of the team that treats sepsis. Immunologists are especially important because sepsis affects the immune system and can lead to secondary immunosuppression with autoimmune inflammatory outcomes. Immunological preparations for intensive therapy, such as immunoglobulins,

targeted monoclonal antibodies, growth factors, specific cytokines, etc., are also necessary [9]. These issues are currently undergoing a comprehensive examination and necessitate the expertise of trained specialists [8]. The efficacy of intravenous immunoglobulin administration in patients with septic shock or sepsis was still understudied until recent years [10]. Nonetheless, recent retrospective studies examining the correlation between the administration of intravenous immunoglobulins (IVIG) and favorable outcomes in septic patients with low levels of immunoglobulin G (IgG) in the blood serum have revealed that the application of IVIG in septic patients with low IgG levels in the blood serum is associated with a superior survival prognosis in patients [11,12].

This study aimed to compare the characteristics of this clinical case of septic shock and multiple organ failure with significant immune disorders with the latest global medicine data. Over the past ten years, a comprehensive analysis of published literature has been carried out. The research was conducted using the PubMed database of medical publications from 2013 to 2023. The following MeSH terms were used for the research: "sepsis", "septic shock", "comorbid condition", "intravenous immunoglobulins", "systemic inflammatory response syndrome." We have only included accessible full-text sources in the final review. Meta-analyses, review articles, and clinical cases were also included in the analysis.

In total, 2237 publications were found in the PubMed database for the specified period, including 103 full-text sources. Twenty-three sources were selected due to their relation to the chosen problem. Our clinical scenario centered around the use of intravenous immunoglobulin in a patient suffering from septic shock and multiple health conditions. Attention was also given to publications on concomitant pathology in patients with septic conditions.

This review focuses on the contemporary data regarding intravenous immunoglobulin (IVIG) utilization in patients with concurrent severe bacterial infections. In this review, we attempted to summarize the latest evidence

терійними 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/імунodefіцитного 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 А і В, 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 №841/11-300200000 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 інфекці-

ями, наприклад сепсисом, септичним шоком та некротичними інфекціями м'яких тканин. IVIG застосовують для пацієнтів із тяжкою інвазивною стрептококовою інфекцією групи А з початку 90-х років, а застосування IVIG при некротичних інфекціях м'яких тканин є поширеним явищем. Він також використовується для різних аутоімунних, 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 А вказує на переваги в пацієнтів щодо виживання після тяжкого 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 активізу-

regarding the use of IVIG in sepsis and septic shock and to assist clinical physicians in understanding the existing benefits of the potential usefulness of this important therapy in septic shock. According to contemporary literature, the efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of sepsis or septic shock is contingent upon the type of IVIG preparation employed (either enriched with IgM or with minimal IgM content, IgG), the timing of administration (<24 hours), the dosage, and the inflammatory/immunodeficient profile of the patients [13].

Besides developing new sepsis treatment methods, like microRNA blockers, colony-stimulating factors, cytokines, and monoclonal antibodies, the study of how effective already registered drugs are continues. One of such drugs is intravenous immunoglobulin G – IVIG. Intravenous Ig G is an international name for Human normal immunoglobulin G, the drug, which is an immunologically active protein fraction (ratio of immunoglobulin G subclasses in the drug: Ig G 1: 43–75%; Ig G 2: 16–48%; Ig G 3: 1.7–7.5%; Ig G 4: 0.8–11.7%). The drug's active ingredient is antibodies that work against viruses and bacteria, including hepatitis A and B, herpes, chickenpox, influenza, measles, mumps, poliomyelitis, rubella, pertussis, staphylococcus, Escherichia coli, pneumococci, and mycobacterium tuberculosis. The 10% solution for intravenous infusion, 100 ml, manufactured by Biopharma, Ukraine (the Certificate of State Registration of Medical Immunobiological Preparation No. 841/11-300200000 dated June 8, 2011). Immunoglobulin G is used for replacement immunotherapy for primary and secondary immunodeficiency disorders and associated diseases, as well as for treating and preventing diseases caused by bacterial and viral infections.

Immunoglobulins are key effector molecules in the humoral immune response in many serious diseases. Intravenous multivalent immunoglobulin is a preparation of polyclonal serum immunoglobulins, usually IgG, from thousands of donors. It is utilized as an adjunct therapy in critically ill patients suffering from severe infections, such as sepsis, septic shock, and necrotizing soft tissue infec-

tions. Since the early 1990s, IVIG has been used to treat patients with severe invasive group A streptococcal infection. IVIG is also widely used to treat necrotizing soft tissue infections. It is also used for various autoimmune, inflammatory neurological, skin, and immunodeficiency diseases, as well as in the case of COVID-19 and reproductive medicine [14,15,16,17]. The meta-analysis of available clinical studies on the use of IVIG in Group A streptococcal toxic shock syndrome indicates benefits in terms of patient survival after severe septic shock [18]. The efficacy of IVIG was assessed in a cohort of 100 individuals in the intensive care unit with necrotic soft tissue infections, including any bacterial etiology, in a placebo-controlled clinical trial (INSTINCT). The study found no adverse effects in the patient's records on the patients' lives six months after the administration of IVIG [12].

A retrospective analysis of 646 medical records of surgical patients treated for secondary peritonitis in the intensive care unit was conducted in another study. Clinical data of patients were assessed using the SOFA scale upon admission, and their changes in sequential organ failure assessment were analyzed during a 7-day hospitalization cycle in this department to confirm sepsis and delta neutrophil index (DNI). The mortality of patients with septic shock was evaluated. The scores were given based on susceptibility to sepsis during comparative analysis in the IVIG group and the group without IVIG. It has been determined that the use of IVIG was significantly associated with a faster decrease in DNI, which means a faster reduction of inflammation. As the immune system responds rapidly, it is feasible to consider administering intravenous immunoglobulin after the surgery to manage the source in patients suffering from abdominal sepsis, particularly those with weakened immunity [19].

During a septic process, the delicate systems of innate and acquired immunity, inflammation, and anti-inflammatory processes are disrupted in various ways. Pro-inflammatory and anti-inflammatory pathways and the coagulation and complement cascades are activated. These patients are at risk of de-

ються, відбувається також активація каскаду коагуляції та комплементу. У цих пацієнтів може розвинути тяжке імунodefіцитне 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 імунoglobуліну 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 імунoglobулінів 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 імунoglobулінів 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 імунoglobуліни, покращують виживання цих пацієнтів. [24]. При синдромі токсичного шоку стрептококової етіології IVIG застосовуються у високих дозах 2 г/кг маси тіла на одnodенну 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 імунoglobуліну 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 імунoglobуліну 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 одnodенну 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 імунoglobуліну при сепсисі, у дозі 2г/кг маси тіла на одnodенну дозу [30].

Японські дослідники, рекомендують, наступні схеми введення IVIG для лікування тяжких інфекцій, які 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 смерт-

veloping severe immunodeficiency disorder with lymphopenia and hypogammaglobulinemia (D84.8 according to ICD-10) caused by sepsis. The administration of intravenous immunoglobulin is one of the most prominent adjunctive treatments investigated and administered in patients with sepsis. Immunoglobulin preparations for intravenous administration have several mechanisms of action, such as neutralizing antigens, blocking Fc receptors on phagocytic cells, changing cytokine responses, and modulating immune cell functions. Thanks to various interactions in this network, high doses of IVIG are used, some enriched with IgM, others with only IgG, which is a promising therapeutic approach [20]. The tactic was aimed at pure anti-inflammatory therapy, which had a positive effect, especially with IgM. Studying ways to regulate the immune system, specifically IgG production, seems to be a more apt approach for IgG preparations. Considering their numerous effects on both immune-inflammatory and autoimmune mechanisms, the use of polyclonal intravenous immunoglobulins presents a promising approach for regulating both pro- and anti-inflammatory pathways, particularly those that are immunoregulatory. However, further clinical studies are needed to substantiate the appropriateness of using different immunoglobulins in the targeted group of patients at the early stage of sepsis and septic shock, in the appropriate dosage and for the optimal duration [21,22]. The efficacy of intravenous immunoglobulin in critically ill patients with COVID-19 who required extracorporeal membrane oxygenation was studied. About 44% (15/34) of patients had *Group A Streptococcus* or *Panton-Valentine Leukocidin* produced by *S. aureus*. The use of IVIG in these patients was safe. The mortality rate was 30% lower compared to other studies, with a predicted mortality rate of >90% based on the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [23].

Toxic shock syndrome (TSS) is a rare complication of an infection caused by streptococci and staphylococci. This condition is associated with a high mortality rate in these patients. When assessing these patients with symptoms of shock and skin infection foci or soft tissues, it is crucial to consider that a

high percentage of these patients will develop a septic condition. The survival of these patients is improved by rapid diagnosis and comprehensive treatment with surgical intervention, antibiotics, hemodynamic stabilization, and adjuvants, such as IVIG [24]. When toxic shock syndrome is caused by streptococcal infection, IVIG is administered at doses of 2 g/kg of body weight in a single daily dose during the initial days of shock onset [25]. According to Atlantic recommendations for treating toxic shock syndrome, the dosage should be 1 g/kg on day one and 0.5 g/kg on days 2–3 or 0.15 g/kg per day for five days [26].

In a separate study, the utilization of intravenous immunoglobulins in patients admitted to intensive care units was examined. The outcome was assessed by comparing the patients who survived the treatment with those who died after the treatment. The levels of evidence confirming the use of IVIG, the schemes of their prescription, and the costs were determined. The intravenous administration of immunoglobulin is prescribed for many indications in the intensive care unit, with various dosing regimens. The results of clinical trials have shown that patients who survived hospital admissions received higher and larger doses of intravenous immunoglobulin than those who did not, as confirmed by other meta-analyses. The optimal dosage of IVIG administration is 1.5-2 g/kg of body weight per day [27,28,29]. In the clinical protocol for providing specialized care at the hospital stage to patients with sepsis or septic shock in Ukraine, the authors also recommend using high doses of immunoglobulin in sepsis (2 g/kg of body weight per day) [30].

Japanese researchers recommend the following IVIG administration schemes for treating severe infections covered by Japanese medical insurance. The first scheme involves taking 5g/day for three days. The second scheme involves a single dose of 15g within one day. Moreover, the second scheme for treating sepsis, which presupposes a one-time administration of 15g of IVIG during one day, has shown improvement in the condition and inflammation earlier than the divided administration of IVIG [31].

ності 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 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 накопичені дані, свідчать про те, що IVIg володіє вираженими протизапальними та імунорегуляторними властивостями, етіотропним протипатогенним ефектом. Специфічний вплив пов'язаний з дією невеликої кількості завжди присутніх антитіл. Неспецифічний — з імуномодулюючим 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" – аутоімунно-запальне ускладнення [11,21].

Таким чином, лікування системними імуномодуляторами, такими як IVIg, може попередити аномальну імунну відповідь – гіперергічну запальну реакцію з аутоімунно-запальними 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 дренивання 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 дренивання 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

Sepsis and sepsis-related multiple organ failure are the leading causes of mortality in intensive care units. A single-center, interventional study revealed the effects of intravenous immunoglobulin G (IVIg G) on various types of immunoglobulins and anticoagulant factors in patients with sepsis. This study researched patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock from August 2008 to March 2013. The study's findings indicated that the administration of IVIg G resulted in an elevation of IgM and protein C levels in the serum of the patients. In contrast, a decrease in tissue plasminogen activator-1 (tPAI) levels was observed. It has potential applications for preventing sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation [32].

Clinical and experimental evidence shows that IVIg has strong anti-inflammatory and immune-regulatory properties and an etiotropic anti-infective effect. Its specific effect is caused by a small amount of always-present antibodies. Nonspecific – with an immunomodulatory effect. Recent achievements in understanding the mechanism of IVIg, where both effects are typically mediated through leukocyte Fc receptors, have been analyzed. Immunoglobulins activate leukocytes by binding with Fc receptors, triggering processes like phagocytosis. Immunoglobulin molecules can opsonize bacteria and neutralize viruses [33]. IVIGs are also capable of actively inhibiting the activation of monocytes, macrophages, dendritic cells, neutrophils, and natural killers by binding to Fc-gamma receptors, neutralizing activated components and the membrane-attacking complex of the complement system, and modeling functions of B-cells and plasma cells, regulating the T-cell balance between Treg cells and effector T-cells (for example, Th1, Th17), reducing the production of pro-inflammatory cytokines (INF- α and INF- γ , TNF- β , interleukins 1, 2, 3, 6, 9, 11, 12, 38), which cause hyperinflammation, also known as "cytokine storm" – an autoimmune inflammatory complication [11,21].

Thus, the use of systemic immune modulators, such as IVIg, can prevent an abnormal immune response, a hyperergic inflammatory response with autoimmune consequences observed in septic conditions [21].

Clinical case

On May 26, 2022, a 53-year-old patient, F. (born on October 27, 1968), was admitted to the Department of Anesthesiology and Intensive Care (DAIC) of the "First Territorial Association of Lviv" Detached Subdivision "Hospital of St. Panteleimon" with the preliminary primary diagnosis of post transurethral resection of the prostate (TUR) and drainage of the prostate abscess. Patient's accompanying diagnoses: Ischemic heart disease (IHD). Diffuse coronary atherosclerosis. Paroxysm of atrial fibrillation since May 26, 2022. Hypertensive disease stage III, grade 2, risk 4. CH IIA. The condition after a recent acute cerebrovascular event (ICE) on March 2, 2022. Right-sided hemiparesis, motor aphasia. Type 2 diabetes in the stage of subcompensation, insulin-dependent with generalized angiopathies: retinopathy, angiopathy of the lower extremities, encephalopathy. Chronic kidney disease (CKD) 2nd stage: glomerulosclerosis, urolithiasis, chronic renal insufficiency stage II.

According to the medical history, the patient has been ill for several days. He noticed elevated body temperature, 38 °C, general weakness, and discomfort in the urethra due to the Foley catheter's presence. Due to the acute cerebrovascular event and the patient's inability to urinate independently, a Foley catheter has been inserted for an extended time.

The patient consulted the emergency department of the "First Territorial Association of Lviv" Detached Subdivision "Hospital of St. Panteleimon." At the admissions department, he underwent a computerized tomography of the abdominal cavity organs (CT of the AC): Benign hyperplasia and a prostate gland abscess were diagnosed.

The urologists at the clinic have reached a decision to perform a scheduled surgical procedure on May 26, 2022, namely endoscopic prostate resection and abscess drainage. Duration of the procedure: 45 min. Anesthesia: intravenous with an adequate supply of oxygen and infusion therapy.

The patient's general condition deteriorated rapidly in the initial post-operative period.

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 блідого 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°C. 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 електролітних 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 шлуночка, 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).

Також, було проведено долідження маркерів некрозу міокарду: тропонін I: 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, цефтазитину.

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

Таблиця 1

Динаміка клінічного аналізу крові при септичному стані

Дата/показник	WBC (4-9 10 ⁹ /l)	RBC (4-6,2 10 ¹² /l)	HGB (130-160 g/l)	PLT (150-400 10 ⁹ /l)	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.

Consciousness was a superficial stupefaction, gradually transitioning into a deep one. Hemodynamics was unstable: heart rate (HR) 140/min, arterial blood pressure (BP) 80/40, body temperature 39 °C. On auscultation, breathing was hard and weak in the lower part of the lungs. The breathing rate (RR) was 23 breaths per minute. The skin and mucous membranes were pale, covered in cold sweat. The decision was made to transfer the patient to the Department of Anesthesiology and Intensive Care.

During the initial objective examination conducted at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, the following findings were established: the general condition – severe; the patient’s consciousness – profound stupefaction. The pupils are symmetrical; light reflexes are weak. Pale skin and mucous membranes. Respiratory system: On auscultation, breathing is harsh, weakened in the lower lobes bilaterally, RR 24/min, SpO2 96%, oxygen therapy is administered via a non-rebreather mask at 6 L/min. Cardiovascular system: hemodynamics is unstable, pulse 140/min, blood pressure 80/40, heart sounds are muffled and rhythmic on auscultation. Body temperature is 39 °C. Neurologically: right-sided hemiparesis, motor aphasia.

The DAIC has set monitoring of vital functions, blood samples were collected for laboratory testing, central venous catheterization was performed, echocardiography, chest X-ray, arterial blood gas analysis, and consultations with related specialists, including a cardiologist, functional diagnostics physician, and urologist, were requested. Urgent intensive therapy was initiated.

Cordarone was given intravenously (IV) to stabilize hemodynamic parameters: bolus 300 mg and 450 mg for the next 4 hours. Norepinephrine was infused at 0.02 mcg/kg/min, and potassium-enriched electrolyte solution was administered in-

travenously. Paroxysm of atrial fibrillation from May 26, 2022, transformed into sinus rhythm.

After stabilizing the patient’s condition to exclude the presence of damage to various organs and systems, a series of instrumental examinations were performed: electrocardiography. Conclusion: atrial flutter; X-ray of the chest. Conclusion: No visible focal infiltrating changes. The sinuses are clear. Post-inflammatory fibrotic changes in the right cardio diaphragmatic angle; echocardiogram. Conclusion: The size of the heart is within normal limits. Hypertrophy of the left ventricle walls: The aorta is not dilated, it is hardened. Degenerative changes in heart valves. Left ventricular myocardial contractility is satisfactory: Ejection fraction – 55%. Hypokinesia of the apex of the left ventricle, lateral wall. Fluid in the pleural cavity is not visualized. Ultrasound examination of the abdominal cavity (Abdominal Ultrasound): Chronic left-sided pyelonephritis.

Laboratory tests performed: A complete blood count with a differential leukocyte count and erythrocyte sedimentation rate, biochemical blood analysis, coagulogram, C-reactive protein, procalcitonin, blood lactate, and procalcitonin (see Tables 1–4 for indicator dynamics).

A study of myocardial necrosis markers was also conducted: troponin I: 0.1 ng/mL (the normal range is 0.1-0.16 ng/mL). Blood and urine tests were performed for sterility.

Results of the microbiological study of urine received on May 27, 2022: *E. coli* 10⁴, *Klebsiella pneumoniae* 10⁵ in the blood is sensitive to Polymyxin B, Gentamicinum, Amikacinum, Ceftazidime.

The results of the microbiological blood test received on June 2, 2022: *Klebsiella pneumo-*

Table 1

The dynamics of clinical blood count in septic condition

Date/value	WBC (4–9 10 ⁹ /l)	RBC (4–6.2 10 ¹² /l)	HGB (130–160 g/l)	PLT (150–400 10 ⁹ /l)	GRA (30–70%)	LYM (20–20%)
May 28	49.16	2.95	84	213	94	1.5
June 7	4.29	2.97	85	188	80.2	14.3
June 21	6.0	3.42	97	320	67.1	26.3

* Changes in values are highlighted in bold black font.

Таблиця 2

Динаміка біохімічного аналізу крові при септичному стані

Дата/показник	Загал. білок (64-83 ммоль/л)	Альбу-мін (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%)	АЧТЧ (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.

Враховуючи результати анамнезу (ТУР простати з приводу абсцесу простати), клінічних (підвищення температури тіла до 39 С, зниження артеріального тиску, серцебиття, тахіпное) 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 імунodefіцитним 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 трансфузію 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

Table 2

The dynamics of biochemical blood test in septic condition

Date/Value	Total Protein (64–83 mmol/L)	Albumin (36–49 g/L)	Bilirubin total (<18.7 micromoles/liter)	Calcium (1.16–1.32 mmol/L)	Glucose (4.1–5.9 mmol/L)	Urea (3.8–8.3 mmol/L)	Creatinine (< 106 μmol/L)	AST (<37 U/L)	ALT (<41 U/L)
May 28	56.2	37.1	12.7	1.99	8.85	7.7	85	12	15
June 12	52.4	46	17.0	2.5	4.6	2.10	65	18	21
May 21	55.8	48	14.6	2.33	6.10	5.10	67	13	15

* Changes in values are highlighted in bold black font.

Table 3

Dynamics of acute phase blood indicators in septic condition

Date/Value	C.R.P. (0–5 mg/mL)	ESR (1–10 mm/hour)	Procalcitonin (0–0.05 ng/mL)	Lactate (0.5–2.2 mmol/L)
May 27	54	47	110	5.9
June 8	168	113	2.07	1.8
July 27	36	20	0.61	0.9

* Elevated values are marked in bold black font.

Table 4

Dynamics of coagulogram values in septic condition

Date/Value	Prothrombin time (15–17")	PI (80–105%)	PTT (24–34)	TT (15–22s)	INR (0.8–1.2)	Fibrinogen (2–4 g/L)
May 27	15.4	69.7	31	22.3	1.30	3.90
June 7	11.26	96.0	35	14.10	1.0	3.60
June 21	13.10	84.2	28	16.6	1.10	2.90

* Changes in values are highlighted in bold black font.

niae 10^{^5} in the blood is sensitive to Polymyxin B, Gentamicinum, Amikacinum, Colistin, and Tigecycline.

Based on the disease history (prostate TUR due to prostate abscess), clinical findings (body temperature of 39 °C, decreased blood pressure, tachycardia, tachypnea), and laboratory data (elevated C-reactive protein, procalcitonin, and serum lactate, lymphopenia, hypoproteinemia, bacterial infection in blood culture), the patient’s diagnosis of septic shock with immunodeficiency disorder has been confirmed – A48.3 in ICD-10 with D84.8 in ICD-10.

The patient was admitted to the intensive care unit for an ultrasound examination of the lower limb vessels, which revealed the presence of atherosclerosis in the lower limb arteries. Stenosis of both tibial segments of the lower extremities. There was no evidence of thrombosis in the deep/superficial veins of the upper extrem-

ities, and computed tomography of the abdominal cavity and thoracic organs with contrast revealed insignificant fluid presence in both pleural cavities. Residual post-inflammatory changes in the lower part of the right lung. Post-operative changes of the prostate, condition after transurethral resection of the prostate abscess. Right kidney concrements. Additional endoscopic insertion of a urinary stent was performed.

To eliminate anemia, a decision was made to transfuse erythrocyte mass and whole blood. A few days later, urologists performed a percutaneous cystostomy and stenting of the right kidney and ureter.

While in the DAIC, the patient received modern etiotropic and pathogenetic treatment: adequate infusion therapy (balanced crystalloids, colloids (20% albumin)); hemotransfusion therapy (transfusion of erythrocyte mass and whole blood immediately after admission to the

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 довенно 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.

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 імунодефіцитне порушення з результатом сепсису та септичного шоку, що підтверджувалось лімфопенією та гіпопротеїнемією. Цей імунодефіцит супроводжувався автоімунозапальним процесом - "цитокіновий шторм", про що опосередковано можемо стверджувати на основі високих рівнів прокальцитоніну, С-реактивного протеїну, ШОЕ. У комплексному лікуванні було рекомендо-

вано 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 імунопатологічних синдромів у пацієнтів з автоімунними та імунозапальними захворюваннями, а також після трансплантації 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 імуноглобуліну 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.

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

DAIC); antibiotic therapy (Levofloxacin 750 mg/day, Ceftazidime 1 g twice a day on May 26, 2022. On May 27, 2022, the antibiotic therapy was changed to Meropenem 1 g three times a day, Amikacinum 1 g once a day); intravenous immunoglobulins (Bioven 10%) at a dose of 100 mL intravenously – 0.5 mg/kg for 30 minutes – 5 g per day for five days from May 29 to June 3, 2022; insulin therapy 24 units per day, at a rate of 1 unit/hour; anti-ulcer therapy (Omeprazole – 20 mg/day); Rapid initiation of enteral nutrition in the early days of intensive care.

On June 21, 2022, the patient was moved to a rehabilitation facility for rehabilitation treatment due to considerable condition improvement. At the time of transition, consciousness was clear. Breathing is independent and adequate. Hemodynamically stable. The stomach is soft. Eats without assistance. The rate of diuresis is sufficient.

The described clinical case intrigued us with its complicated course, the presence of septic shock, multiple comorbidities, and the early use of IVIG in the early stages of sepsis. This case was complex in terms of the prognosis for the patient's survival.

The patient received intravenous immunoglobulin because of the presence of a severe immune deficiency disorder with sepsis and septic shock, which was confirmed by lymphopenia and low protein levels. This immunodeficiency was accompanied by an autoimmune inflammatory process known as a "cytokine

storm", which can be inferred indirectly from elevated levels of procalcitonin, C-reactive protein, and ESR. In the complex treatment, it was recommended to use average doses of IVIG due to the presence of stage II CKD.

The clinical effectiveness of IVIG in this multi-comorbid patient was made possible by its ability to act as an anti-inflammatory, immunoregulatory, and substitutional agent. Consequently, signs and symptoms of acute distress syndrome dissipated, decreasing the severity of the respiratory failure. The current severe form of bacterial-toxic infection caused by surgical complications, accompanied by septic bacteremia and septic shock, calls for a dose of IVIG of 2 g/kg, subject to preserved kidney function.

In conclusions: Currently, the mechanisms of action of high doses of IVIG represent a highly valuable treatment option for a diverse range of severe immunopathological syndromes in patients with autoimmune and immune-inflammatory diseases, as well as after organ and cell transplantation, which are unresponsive to conventional therapy. A consultation with an immunologist in a multidisciplinary team is also needed to make a complete immunological diagnosis and prescribe pathogenic therapy. It can be concluded that early diagnosis, timely initiation of intensive therapy, and the use of intravenous immunoglobulin G in complex patient management have significant potential in treating comorbid patients with septic conditions. This approach can be used to save lives and reduce mortality in case of sepsis.

Table 5

Dynamics of internal organ values in septic condition

Date	Overall condition	Consciousness	Respiratory system	Cardiovascular system	GI tract	Urinary system
May 27	Severe	Coma I	Oxygen therapy SpO2-97% RR – 20 breaths per minute	The hemodynamics is unstable, Ps 100 bpm, BP 100/60 mmHg.	Soft, non-painful stomach.	Urine is hemorrhagic, 6300 ml/day through a catheter.
June 6	Severe	Clear	Breathing is independent, respiratory rate - 16 per minute.	Hemodynamics is stable, Ps 90 beats per minute, BP 120/80 mmHg.	Soft, non-painful stomach.	The urine is dark, 4100 mL/day via a catheter.
June 21	Moderately severe	Clear	Breathing is independent and adequate, with a respiratory rate of 14 breaths per minute.	Hemodynamics is stable, Ps 80 bpm, BP 120/80 mmHg.	Soft, non-painful stomach.	Urine is yellow, 2500 ml per day, independently.

References

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, Vunikili 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-Rodríguez 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 February 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 3rd.*Cochrane Database Syst Rev*. 2013 September 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 April 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. Dourmishev, 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).