

**ИММУНОПАТОГЕНЕЗ
СЕПСИСА:
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ
И ЛЕЧЕБНЫЕ СТРАТЕГИИ**



проф. КОЗЛОВ Виктор Константинович

Санкт-Петербургский государственный университет;

СЗГМУ им. И.И. Мечникова;

Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого.

«Сепсис – это болезнь,
при которой смерть
запланирована».

В. Вазен



- ◀ В США за период 1979–2000 гг. выявлено более 10 млн. 300 тыс. случаев сепсиса (*G. Martin et al., 2003*).
- ◀ В этот период наблюдали увеличение частоты септических осложнений в три раза (с 82,7 до 240,4 случаев на 100 тысяч жителей).
- ◀ Сегодня в мире ежегодно более 1,8 миллионов пациентов с сепсисом.
 - ◀ При этом 1/3 этих пациентов (> 600 тысяч человек) умирает от тяжелого сепсиса (более 1600 пациентов ежедневно).
 - ◀ Ежегодно затраты в США на лечение этой категории больных > 20 млрд. долларов.



ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ НАИБОЛЕЕ ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

- Общая частота развития инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой травмой - 87,2%,
- Частота посттравматического сепсиса у пострадавших с тяжелой травмой - 7,4 %, летальность - 42,7%.

ГЕНЕЗ СЕПСИСА: УРОВЕНЬ ЛЕТАЛЬНОСТИ



- при абдоминальном сепсисе
летальность — **65–89 %**,
- при панкреатогенном сепсисе — **73 %**,
 - у пациентов с септическим
эндо- и миокардитом — **70 %** ,
- у пострадавших от тяжелых травм
в случае развития гнойно-септических осложнений — **40 %**.
- **Обнаружение в крови пациентов ассоциаций микроорганизмов резко (в 2,5 раза) повышает уровень летальности у септических больных.**

ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ



- **СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК** – самая грозная форма генерализованных инфекционных осложнений.
 - **Исход - септического шока определяется моментом его развития.**
 - Наиболее неблагоприятный прогноз при регистрации проявлений септического шока на фоне уже диагностированного сепсиса - в его поздней фазе, **летальность > 90 %**.



АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ СЕПСИСА

- По данным статистики во всем мире за последние 5 лет летальность от сепсиса увеличилась на 25%.
- Тяжелый сепсис и септический шок – самые частые причины летальных исходов в отделениях интенсивной терапии и реанимации Европы, США, Канады, и около 30% всех случаев диагностированного сепсиса заканчиваются смертью пациентов.

СЕПСИС

В МЕДИЦИНЕ ПРИ РЕШЕНИИ АКТУАЛЬНОЙ ЗАДАЧИ НЕОБХОДИМО:

- наличие работоспособной концепции (идеология),
- владение методологией и технологиями диагностики,
- наличие адекватных и эффективных средств лечения.

СНИЖЕНИЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ СЕПСИСЕ МОЖЕТ БЫТЬ ДОСТИГНУТО:



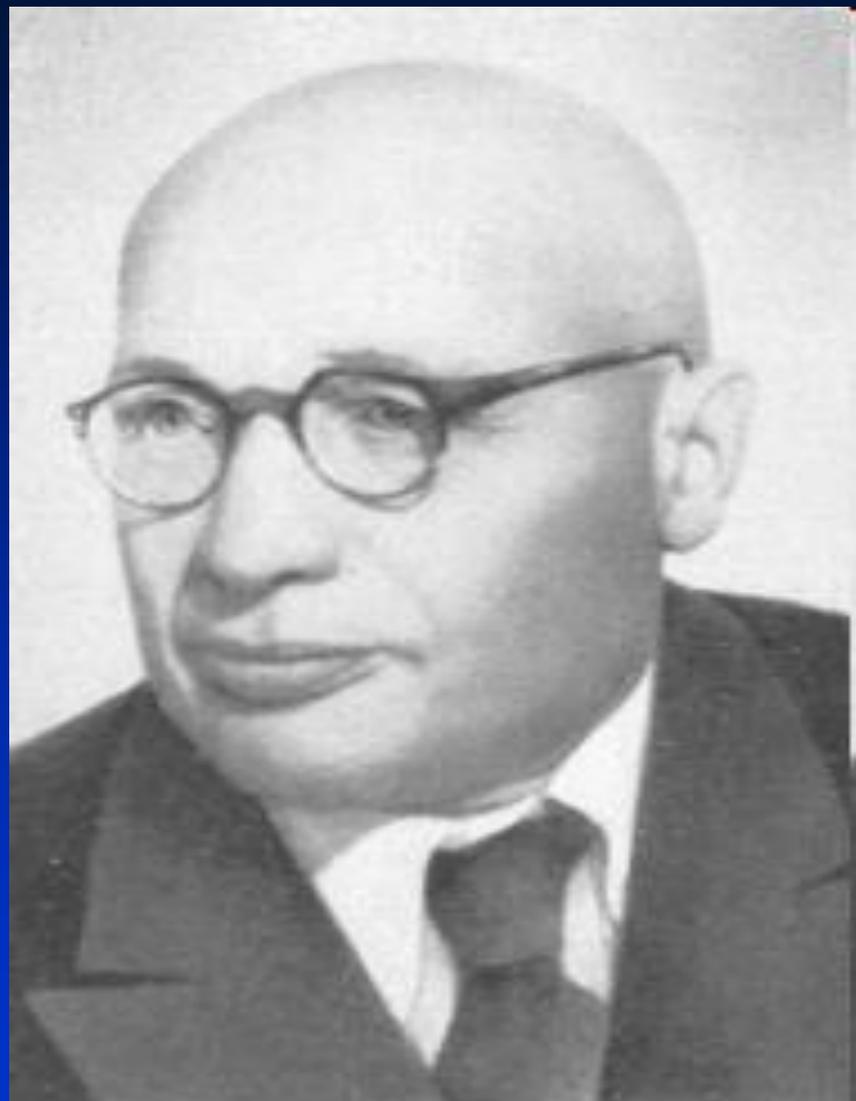
- уточнением его патогенеза,
- совершенствованием методов ранней диагностики,
- использованием новых подходов опережающей терапии.

КАТЕГОРИИ СЕПСИСА



(идеология этиопатогенеза:
патогенетические основания модели
диагностики, адекватность
диагностических технологий)

«Далеко
не всякий
гнойный очаг
представляет
собой сепсис».



И.В. Давыдовский.

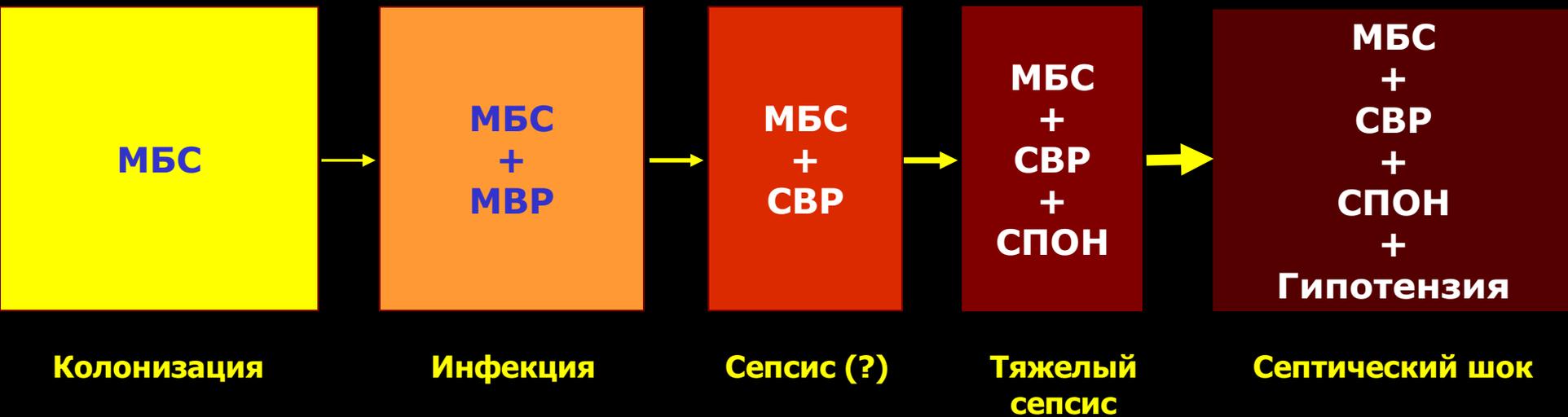
Генерализованные формы инфекционных осложнений

Сепсис – патологическое состояние, развивающееся при ответе организма на инфекционные возбудители.

Необходимо наличие:

- *признаков системного воспалительного ответа (СВО) (два и более признака/критерия SIRS - systemic inflammatory response syndrome),*
- *бактериемии (тест положительной гемокультуры) и/или инфекционного очага.*

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КАТЕГОРИИ СЕПСИСА



МБС — микробиологическая ситуация;
МВР — местная воспалительная реакция;

СВР — системная воспалительная реакция (СВО);
СПОН — синдром полиорганной недостаточности (несостоятельности)

Vicent J.L., 1997

цитируется по В.Б. Белобородову, 2000 (с изменениями)

КРИТЕРИИ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА (SIRS)



- Тахикардия свыше 90 ударов в 1 мин.;
- Тахипноэ свыше 20 в 1 мин.
или $PaCO_2 < 32$ мм рт. ст. на фоне ИВЛ;
- Температура свыше 38,0 С или ниже 36,0 С;
- Количество лейкоцитов в периферической крови $> 12 \times 10^9$ /л или меньше 4×10^9 /л, или число незрелых форм менее 10%.

В 2001 году признаны расширено характеризующими сепсис и введены новые дефиниции (более 25 признаков) (*Levy M.M. et al., 2003*), включающие наряду с критериями SIRS показатели органных дисфункций большинства физиологических систем, проявления воспалительной реакции, изменения гемодинамики и обмена веществ, индикаторы гипоперфузии тканей.

РАСШИРЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА

Инфекция в сочетании со следующими изменениями

Ключевые изменения:

- Лихорадка (сублингвальная температура $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$)
- Гипотермия (сублингвальная температура $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$)
- Частота сердечных сокращений > 90 уд/мин (> 2 стандартных отклонений от возрастной нормы)
- Тахипноэ
- Нарушение сознания
- Отеки или необходимость достижения положительного водного баланса (> 20 мл/кг за 24 ч)
- Гипергликемия ($> 7,7$ ммоль/л) при отсутствии сахарного диабета

Воспалительные изменения:

- Лейкоцитоз $> 12 \times 10^9/\text{л}$
- Лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$
- Сдвиг клеточной формулы в сторону незрелых форм ($> 10\%$) при нормальном содержании лейкоцитов
- С-реактивный белок (увеличение) > 2 стандартных отклонений от нормы
- Прокальцитонин (увеличение) > 2 стандартных отклонений от нормы (1 нг/мл)

РАСШИРЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА

Инфекция в сочетании со следующими изменениями

Изменения гемодинамики:

- Артериальная гипотензия: $АД_{\text{сист}} < 90$ мм рт. ст., $АД_{\text{ср}} < 70$ мм.рт.ст.
- Снижение $АД_{\text{сист}}$ более чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых)
- Снижение $АД_{\text{сист}}$ на 2 и более стандартных отклонения от возрастной нормы
- Сатурация $S_{\text{VO}_2} > 70$ %
- Сердечный индекс $> 3,5$ л/мин/м²

Проявления органной дисфункции:

- Артериальная гипоксемия — $PaO_2/FiO_2 < 300$
- Острая олигурия $< 0,5$ мл/(кг × ч)
- Повышение креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг %)
- Нарушение коагуляции: АПТВ > 60 с. или МНО $> 1,5$
- Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9$ /л
- Гипербилирубинемия > 70 ммоль/л
- Кишечная непроходимость (отсутствие кишечных шумов)

Индикаторы тканевой гипоперфузии:

- Гиперлактатемия > 1 ммоль/л
- Синдром замедленного заполнения капилляров, мраморность конечностей



КЛИНИЧЕСКОЕ ПОНИМАНИЕ СЕПСИСА

подразумевает утрату организмом
способности локализовать
и подавить возбудителей
за пределами инфекционного очага,
а также невозможность
самостоятельного выздоровления.

СЕПСИС



В основе сепсиса лежит **патологический процесс**
инициированный инфекционным очагом,
который в силу неадекватности защитных сил организма,
обеспечиваемых преимущественно
системами естественной резистентности,
проявляется генерализованной
диссеминацией инфекционного начала
в условиях нарастающей общей иммунодепрессии.
Это и приводит в дальнейшем к развитию и углублению
полиорганной несостоятельности (ПОН)
– сепсис становится тяжелым.



ТЯЖЕЛЫЙ СЕПСИС



Тяжелым
считается
сепсис,
осложненный
полиорганной
недостаточностью
(несостоятельностью)

- ПОН

ПОЛИОРГАННАЯ ДИСФУНКЦИЯ / НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПОД / ПОН)

Ключевой признак – вовлечение органов или систем, удаленных от первичного патологического очага, в динамику развития генерализованного патологического процесса

Обратимая
(умеренная)
дисфункция



Необратимая
(выраженная)
недостаточность

Основное звено патогенеза

- массовая гибель клеток в тканях многих органов в условиях дисбаланса систем регуляторной интеграции (нервной, эндокринной, иммунной)



СНДАОС

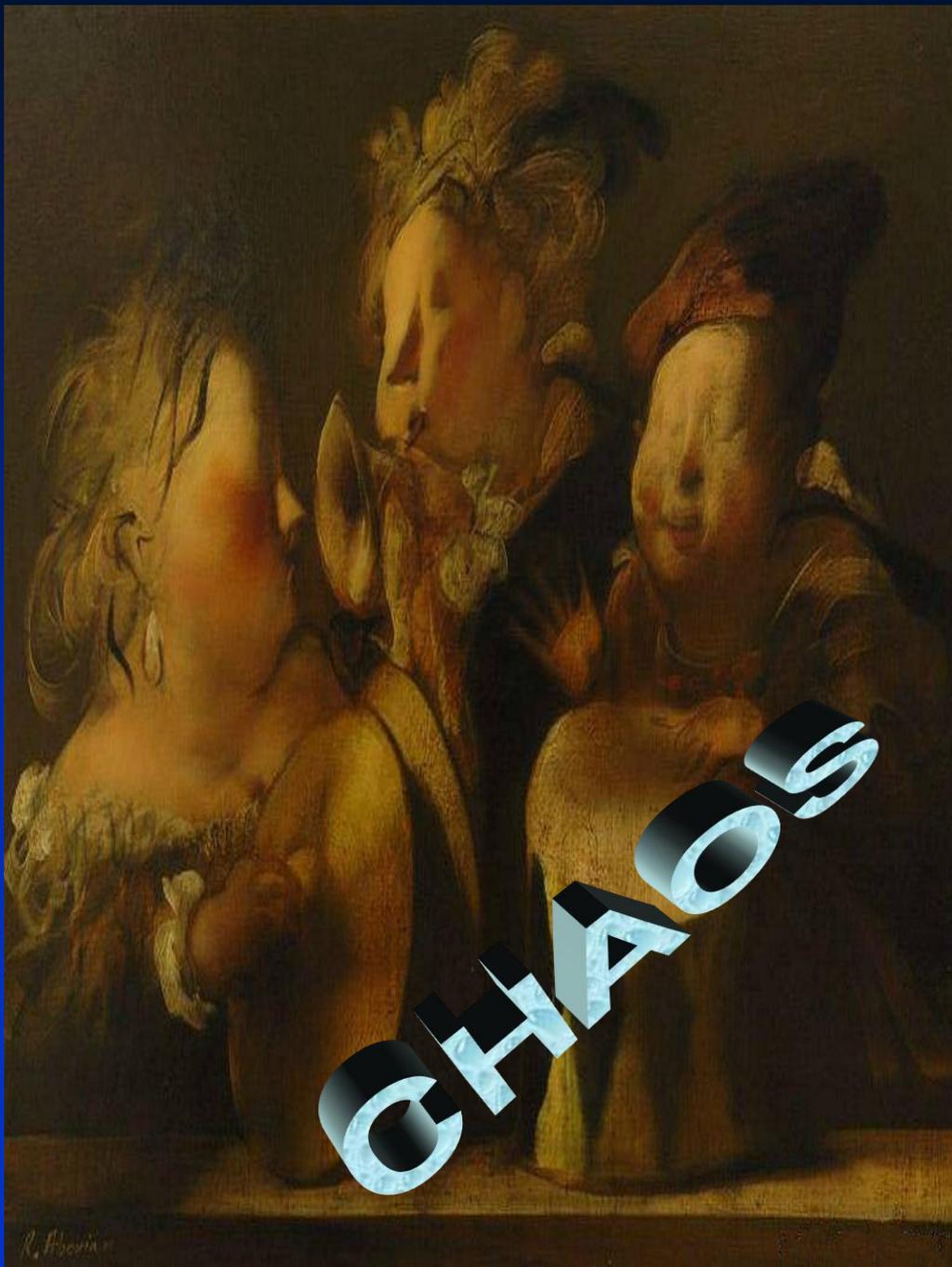
Супрессия иммунитета.
Выраженная клеточная
адекватность (анергия).
Преобладание CARS.

Органная дисфункция.
Преобладание SIRS.

Апоптоз – интенсивная
запрограммированная гибель
клеток. Преобладание SIRS.

Гомеостаз - выздоровление.
Баланс SIRS и CARS.

Сердечно-сосудистые
нарушения. Шок.
Преобладание SIRS.



СЕПСИС

- какофония

иммунного

диссонанса,

а вовсе

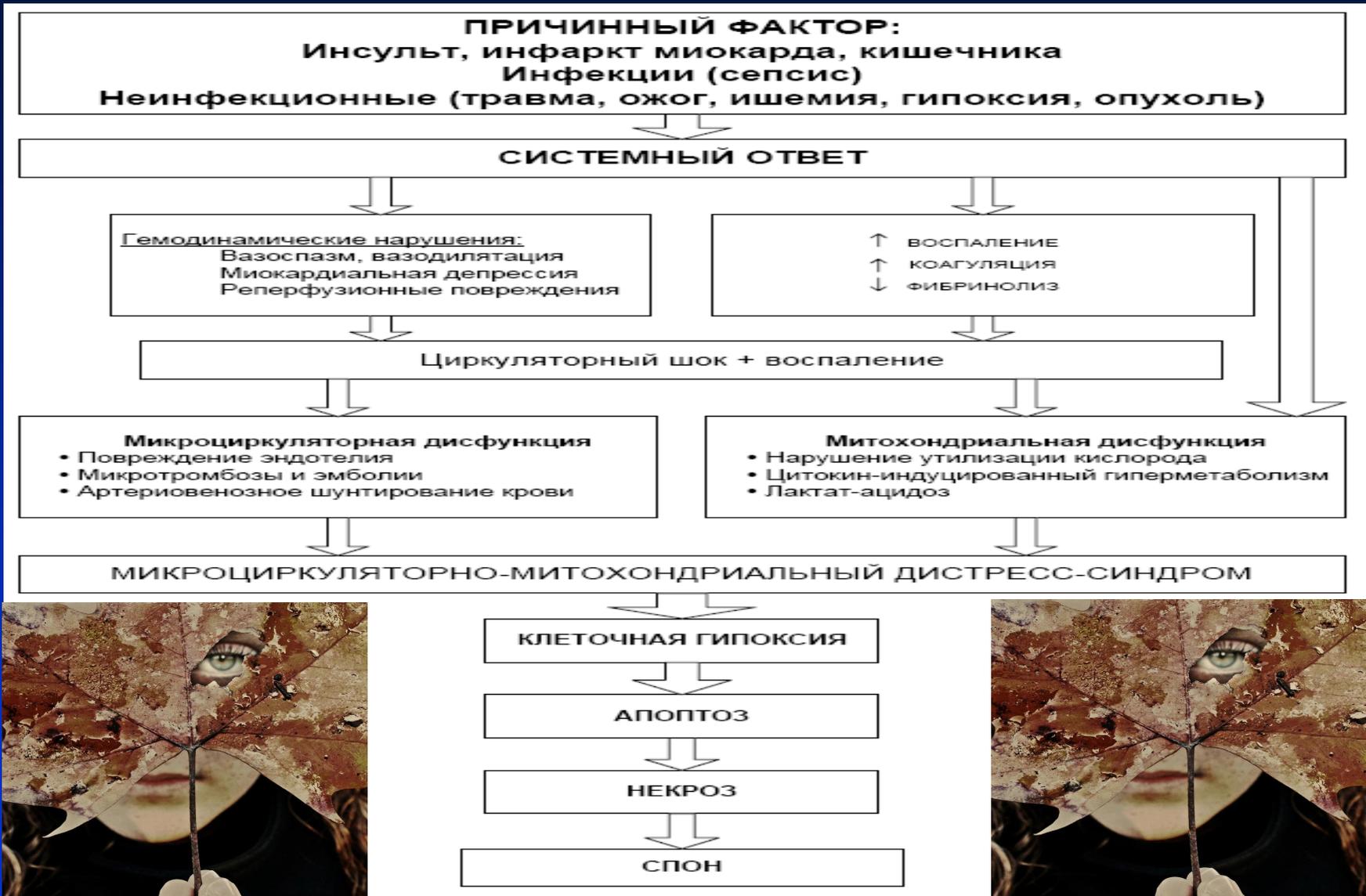
не стройный хор

системного

воспалительного

ответа

ПАТОГЕНЕЗ ПОД/ПОН



ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ СОСТОЯНИЕ

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

▶ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ КИСЛОРОДА

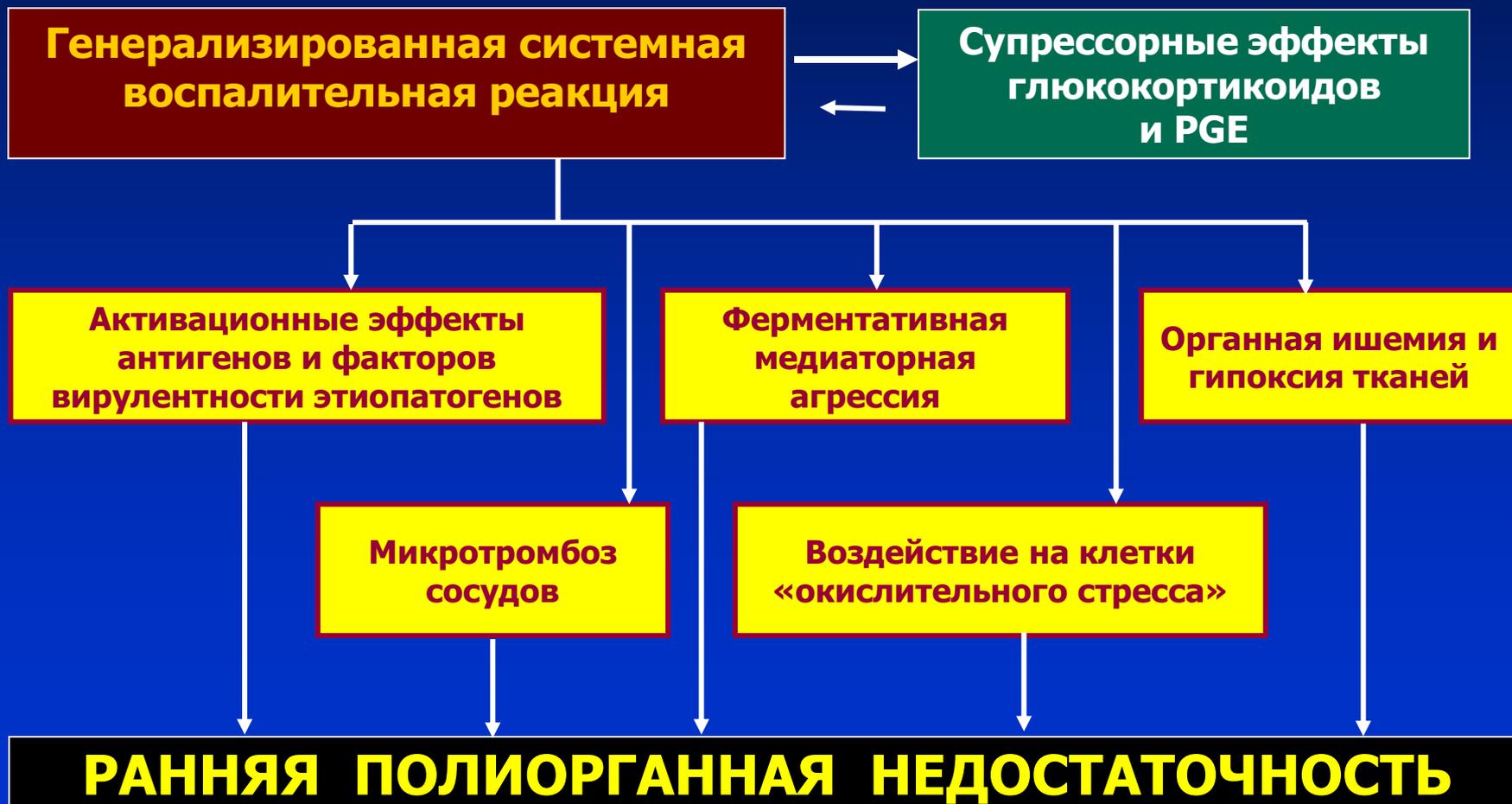
▶ НАРУШЕНИЕ БАЛАНСА ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В КЛЕТКАХ ЭФФЕКТОРАХ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ

РЕАЛИЗАЦИЯ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО НЕКРОБИОЗА / ПРЯМОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК /

ИНИЦИАЦИЯ АПОПТОЗА / ПРОГРАММИРУЕМОЕ САМОУБИЙСТВО КЛЕТОК /

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ И УГЛУБЛЕНИЯ ПОН, ВКЛЮЧАЯ ВТОРИЧНУЮ ДИСФУНКЦИЮ / НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ РАННЕЙ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ПОН)



ПАТОГЕНЕЗ ПОД / ПОН



Современная модель
патогенеза ПОН
отводит феномену
гиперкатаболизма –
аутоканнибализму
– одно из центральных мест
как универсальному
компоненту
формирования
полиорганной
дисфункции

РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ: ГИПЕРМЕТАБОЛИЗМ ПРИ ПОД / ПОН

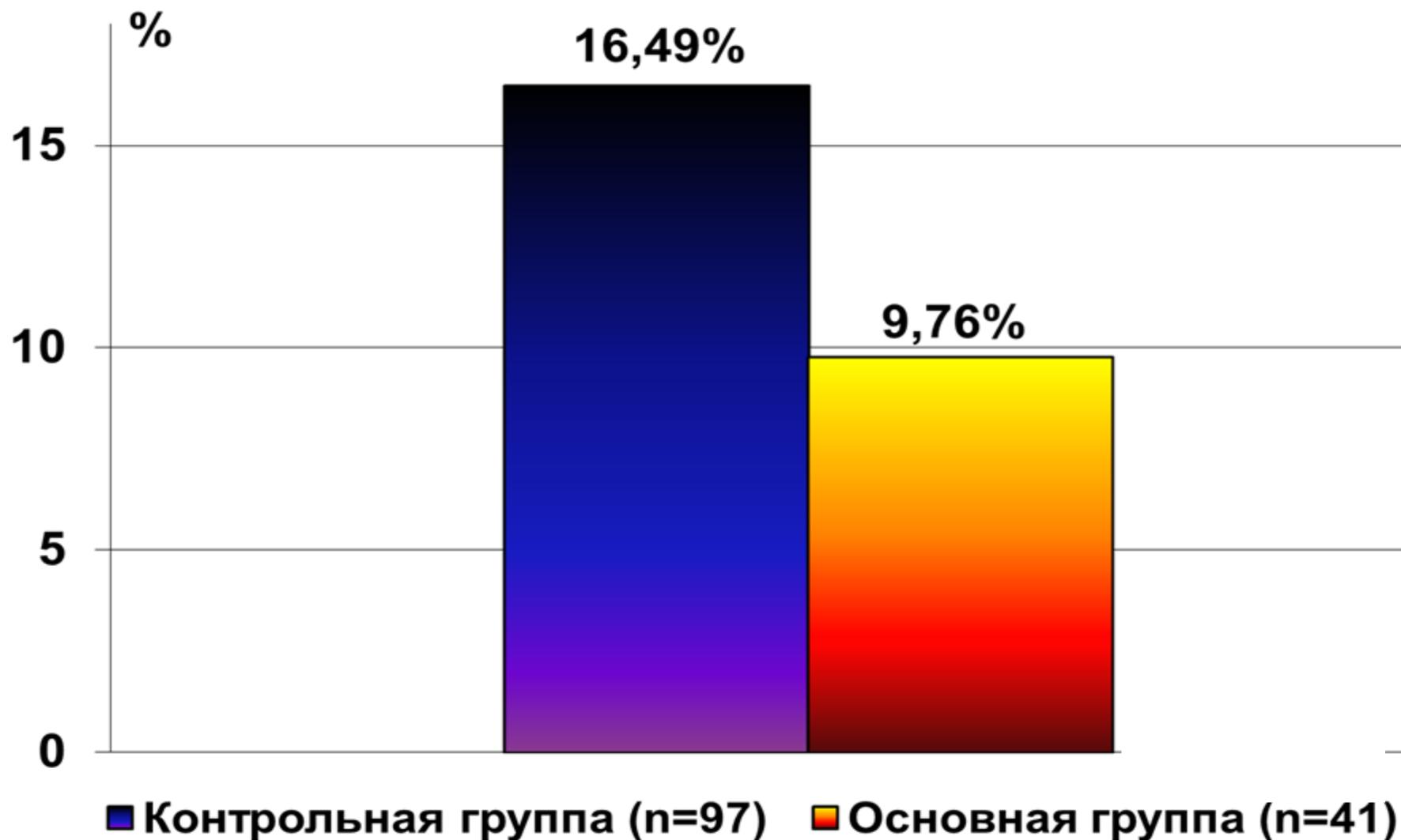
Метаболизм протеинов	<ul style="list-style-type: none">• Перераспределение обмена протеинов на увеличение синтеза белков ответа острой фазы и цитокинов;<ul style="list-style-type: none">• Усиление катаболизма белков другой функциональной специализации, отрицательный азотистый баланс;• Увеличение расхода протеинов и мобилизация аминокислот из миоцитов скелетной мускулатуры и клеток висцеральных органов для обеспечения процессов глюконеогенеза.
Метаболизм углеводов	<ul style="list-style-type: none">• Увеличение скорости продукции глюкозы гепатоцитами с 2,5 до 4,4–5,1 мг/(кг × мин);• Толерантность периферических тканей к глюкозе и инсулину при одновременной активизации процессов глюконеогенеза.
Метаболизм липидов	<ul style="list-style-type: none">• Активация липолиза;• Уменьшение активности липопротеинлипазы;• Снижение утилизации тканями жирных кислот и триглицеридов.

ПАТОГЕНЕЗ ПОД / ПОН



- При синдроме гиперметаболизма различные варианты изменения обмена веществ негативно отражаются на иммунокомпетентных клетках.
 - Уже на ранних стадиях развития септического процесса, практически параллельно генерализации воспаления, формируется состояние, которое можно охарактеризовать как **метаболическая иммунодепрессия** - комплекс вызванных расстройством обмена веществ негативных изменений в иммунной системе

ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ РЕАМБЕРИНОМ



ОБОБЩЕННЫЕ КРИТЕРИИ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

- **Дисфункция системы гемостаза.**

Коагулопатия потребления: продукты деградации фибриногена $>1/40$; димеры >2 ; протромбиновый индекс $<70\%$; тромбоциты <100 (с 2001 г.) – $150 \cdot 10^9/\text{л}$; фибриноген <2 г/л; или динамические изменения: снижение тромбоцитов $>50\%$, увеличение протромбинового времени $>20\%$. С 2001 г. – активированное парциальное тромбопластиновое время >60 сек.

- **Дисфункция сердечно-сосудистой системы.**

Систолическое давление <90 мм.рт.ст. или среднее давление <70 мм.рт.ст., некорригируемое возмещением жидкости в течение как минимум 1 часа (кристаллоиды 20-30 мл/кг за 30 мин. \pm допамин \geq мкг/кг/мин). Необъяснимый иными причинами ацидоз ($\text{pH} \leq 7,3$) или дефицит оснований $\geq 5,0$ ммоль/л + более чем полуторократное в сравнении с нормой повышение уровня лактата в плазме (>1 ммоль/л, с 2001 г.).

- **Острый РДСВ (в рамках синдрома острого повреждения легких – СОПЛ)**

1) Острое начало, 2) двусторонняя лёгочная инфильтрация (билатеральные легочные инфильтраты на рентгенограмме), 3) давление «заклинивания» легочной артерии <18 мм рт.ст., необходимость ИВЛ с ПДКВ >5 см вод.ст., 4) гипоксемия, рефрактерная к оксигенотерапии. Отличие СОПЛ от РДСВ – в степени гипоксемии, выраженной в форме отношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. При СОПЛ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, при РДСВ - <200 мм.рт.ст.

- **Почечная дисфункция.**

Креатинин крови >176 мкмоль/л, или повышение креатинина $>0,5$ мкмоль/л (с 2001 г.); натрий мочи <40 ммоль/л; темп диуреза $<0,5$ мл/кг за 1 час при адекватном восполнении ОЦК.

- **Печеночная дисфункция.**

Билирубин крови >70 мкмоль/л (с 2001 г.), увеличение АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы в 2 раза и более от нормы.

- **Дисфункция ЦНС.**

< 15 баллов по шкале Глазго.

Частное заключение

В перечень признаков ПОН,
который сегодня рекомендован
для практического использования,
ни один из критериев иммунной
недостаточности не включен,
и это очевидный нонсенс



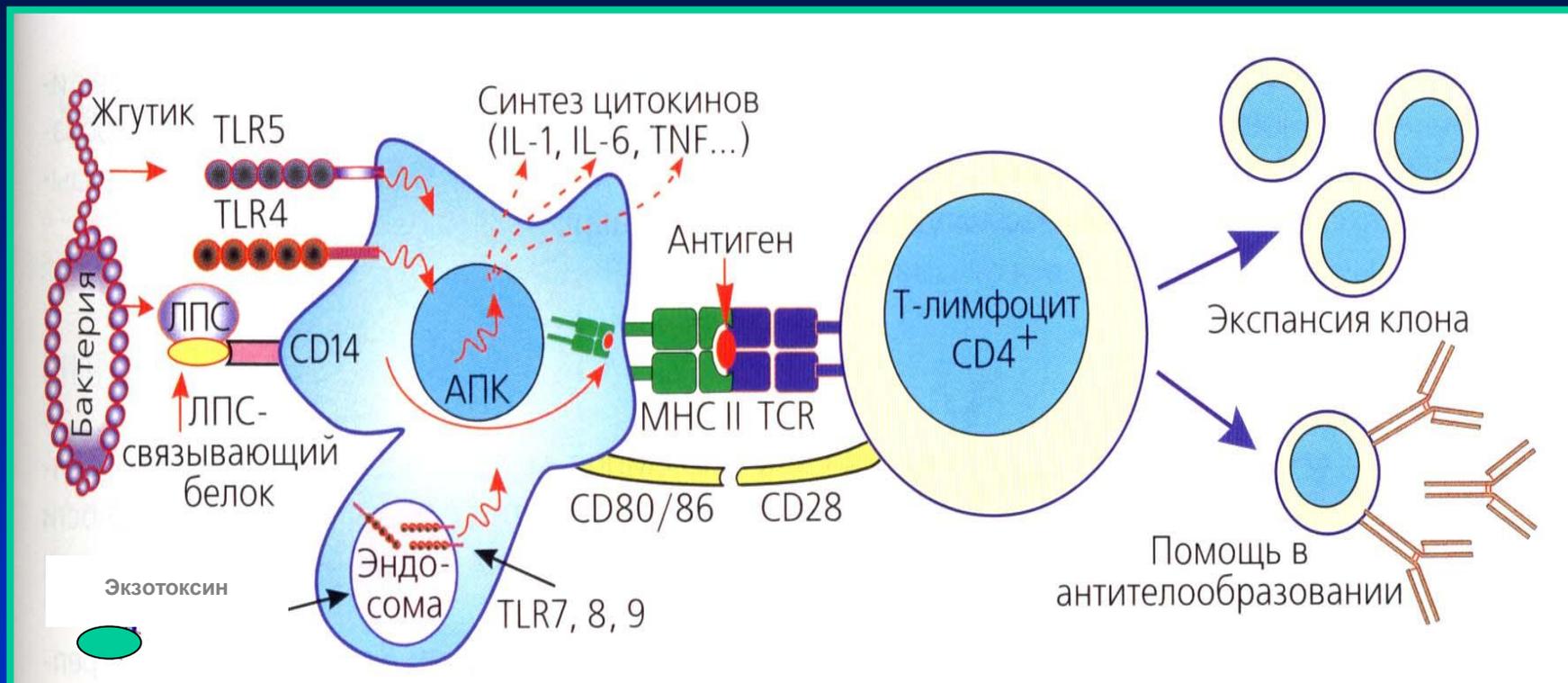
К.А. Сомов. - Арлекин и смерть, 1907

СЕПСИС
КАК
ИММУННЫЙ
ДИССОНАНС

ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА СЕПСИСА

- бактериемия и/или микробная токсемия,
- эндо(ауто)токсикоз,
- **генерализованное воспаление (СВО-синдром),**
- генерализованный деструктивный васкулит,
- коагулопатия и тромбогеморрагический синдром,
- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (*ДВС-синдром*),
- септический шок (*синдром септического шока*),
- полиорганная дисфункция / недостаточность (*СПОД/ СПОН*),
- **иммунная дисфункция / недостаточность.**

БАКТЕРИЕМИЯ И/ИЛИ МИКРОБНАЯ ТОКСЕМИЯ: КЛЕТОЧНЫЙ КОМПОНЕНТ ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ



Инициация клеточного ответа через сигнальные (TLR и другие) рецепторы групповой специфичности макрофагов и антигенпрезентирующих (АПК) клеток, а также через антигенспецифичные (TCR) рецепторы Т- лимфоцитов хелперов (CD4⁺ клетки).

ОСНОВНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА СЕПСИСА

- **Прорыв защитных барьеров иммунитета**
 - **Антигенемия и эндотоксикоз**
 - **Дисбаланс цитокиновой регуляции при реализации генерализованной воспалительной реакции**
 - **Неспецифическая иммунодепрессия**
- **Анергия и специфическая иммунодепрессия**



**ДИСФУНКЦИЯ
ИММУННОЙ
СИСТЕМЫ
В ПАТОГЕНЕЗЕ
СЕПСИСА**



ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СЕПСИСЕ ЛЮБОГО ГЕНЕЗА

- исходная иммунокомпрометация;
 - чрезмерная микробная нагрузка и высокая вирулентность возбудителя;
 - нарушение естественных барьеров с транслокацией микроорганизмов и их токсинов;
- наличие в антигенном спектре возбудителя суперантигенов;
- травматический шок и гипоксия с катаболическим типом обмена веществ в клетках; интенсивная гибель клеток по механизму некробиоза, интенсификация апоптоза;
 - воздействие факторов и механизмов СВО;
 - дисбаланс цитокиновой регуляции процессов иммунореактивности, метаболизма и энергообеспечения;
- неспецифическая (в том числе метаболическая, регуляторная) и специфическая иммуносупрессия;
 - значимые ятрогенные иммунодепрессивные воздействия (лечение цитостатиками, стероидными гормонами, антибиотиками)

SIRS

Грамотригательные
бактерии
(эндотоксин)

Грампозитивные
бактерии
(экзотоксины)

Нейтрофилы

Моноциты/
макрофаги

T-хелперы
1 типа

«Провоспалительные» и Th1 цитокины:
ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ , ИЛ-2

ВОСПАЛЕНИЕ

Локальное:
антибактериальный
ответ

Системное:
✓ повреждение тканей,
✓ органые дисфункции

СИНДРОМ КОМПЕНСАТОРНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

(CARS - Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome)

Бактериальный патоген

«Провоспалительные»
и Th1 цитокины:

ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-6,
ИЛ-8, ИФН- γ , ИЛ-2

Противовоспалительные
медиаторы:

- «Противовоспалительные» и Th2 цитокины (ИЛ-10, ИЛ-4, ТРФ- β)
- Растворимые ингибиторы (ФНО- α R, ИЛ-1 R, ИЛ-1RA)
- Глюкокортикоиды, простагландин E₂

**Системное
воспаление**

+

-

ОСНОВНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ

Уменьшение количества клеток

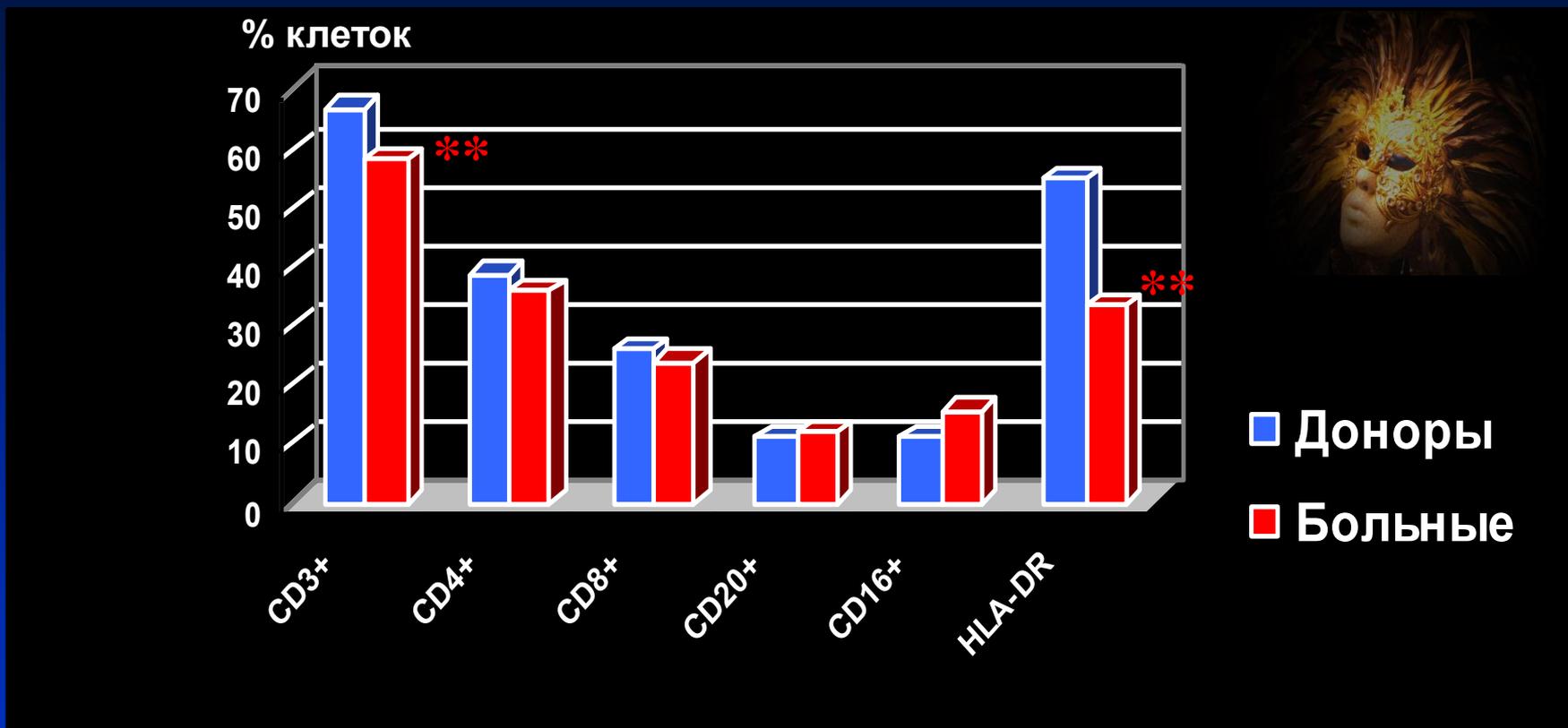
(интенсивный гипоксический и свободно-радикальный некробиоз, интенсификация апоптоза)

Иммунный дисбаланс

(регуляторный, структурно-функциональный)

Функциональная клеточная несостоятельность – анергия иммунокомпетентных клеток (*лимфоциты, антиген-презентирующие клетки*) по функциям: продукция цитокинов, распознавание и презентация антигенов, фагоцитоз, цитотоксичность)

Распределение лимфоцитов по субпопуляциям у больных с тяжелым сепсисом



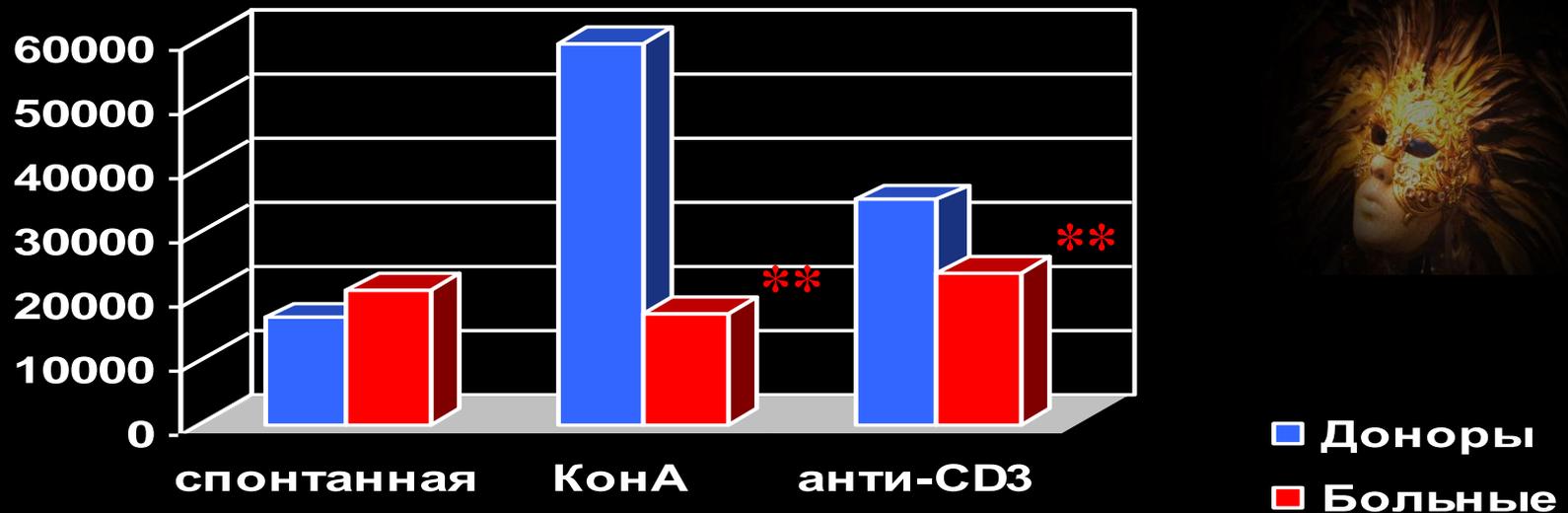
Иммунная дисфункция - структурный(фенотипический) дисбаланс:

- уменьшение относительного количества CD3+ T-клеток;
- уменьшение относительного количества HLA-DR моноцитов;
- снижение уровня экспрессии HLA-DR -молекул на моноцитах.

Примечание: ** - P<0,01;

Пролиферация лимфоцитов больных с тяжелым сепсисом (в культуре *in vitro*)

Интенсивность пролиферации (имп/мин)



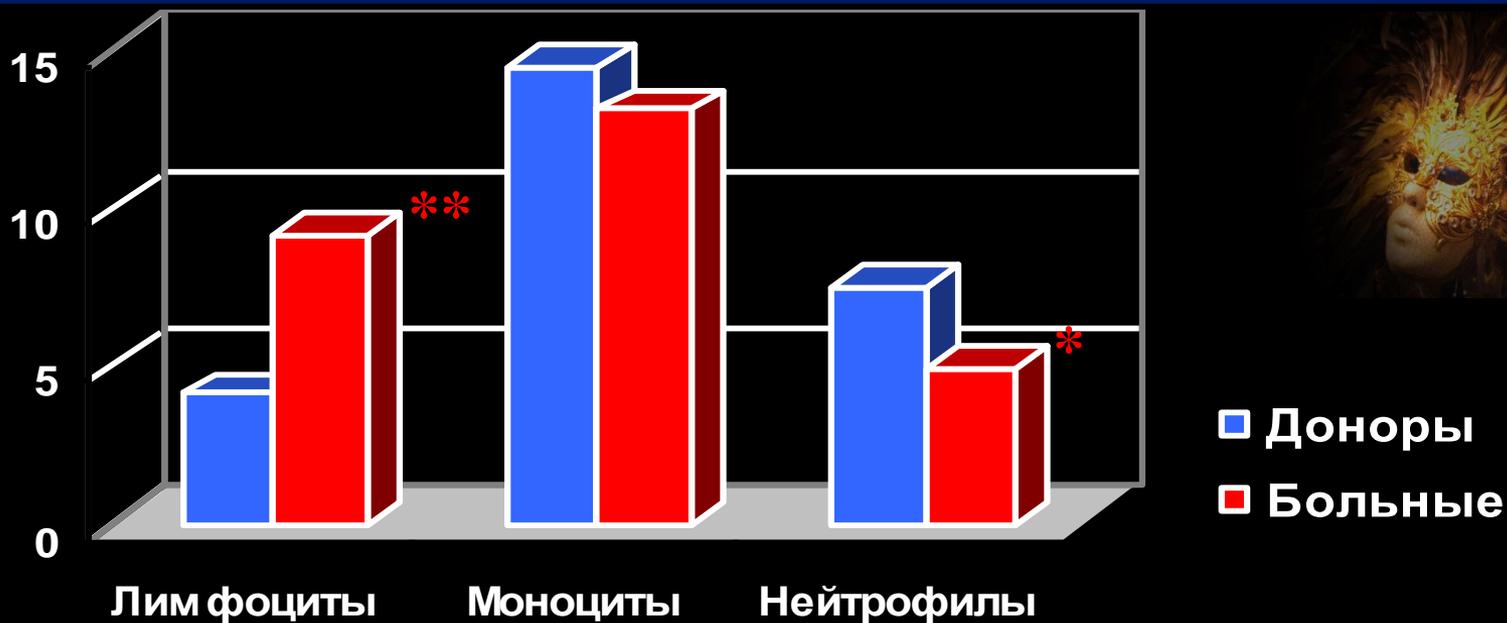
Иммунная дисфункция - уменьшение пролиферативного ответа Т-лимфоцитов:

- при стимуляции по классическому пути активации (через мембранный комплекс CD3-TCR);
- при стимуляции Кона по альтернативному пути активации (через молекулы адгезии).

Примечание: ** - $p < 0,01$

Апоптоз циркулирующих клеток крови у больных с тяжелым сепсисом

% апоптотических клеток



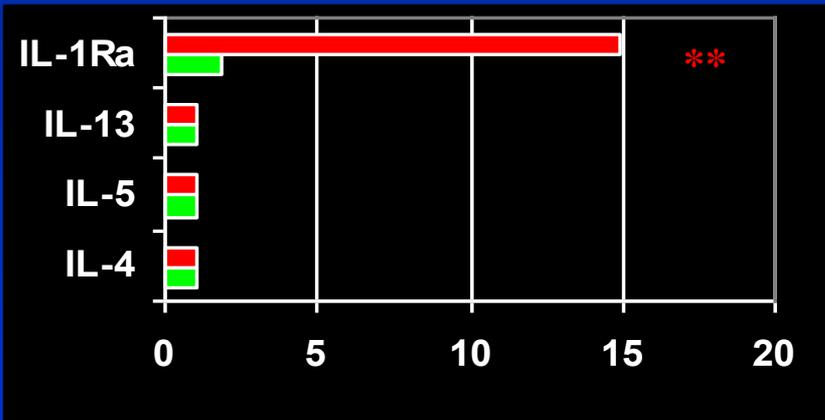
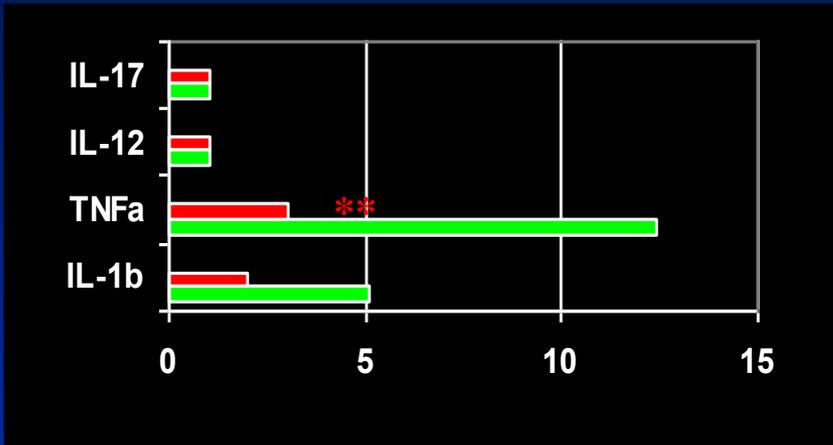
Иммунная дисфункция – расстройство регуляции процессов гибели клеток путем апоптоза:

- увеличение доли апоптотических лимфоцитов;
- уменьшение доли апоптотических нейтрофилов.

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$



Цитокиновый статус больных с тяжелым сепсисом



Иммунная дисфункция

- цитокиновый дисбаланс с преобладанием противовоспалительных (супрессорных) факторов:

- снижен уровень основных провоспалительных цитокинов;
- Резко повышен уровень иммуносупрессорного цитокина - IL-1Ra.



Примечание: ** - $p < 0,01$



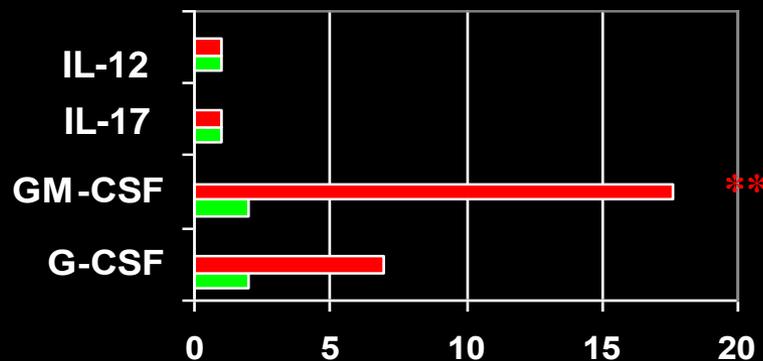
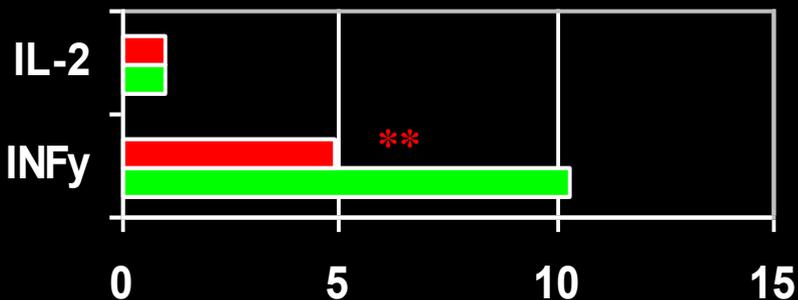
Цитокиновый статус больных с тяжелым сепсисом

Иммунная дисфункция

- цитокиновый дисбаланс с истощением (по зрелым клеткам) и напряжением (по незрелым клеткам) регуляции гемопоэза:

- Уровень продуцируемых Th1- и Th2 лимфоцитами основных регуляторных цитокинов минимален (IFN γ – снижен);

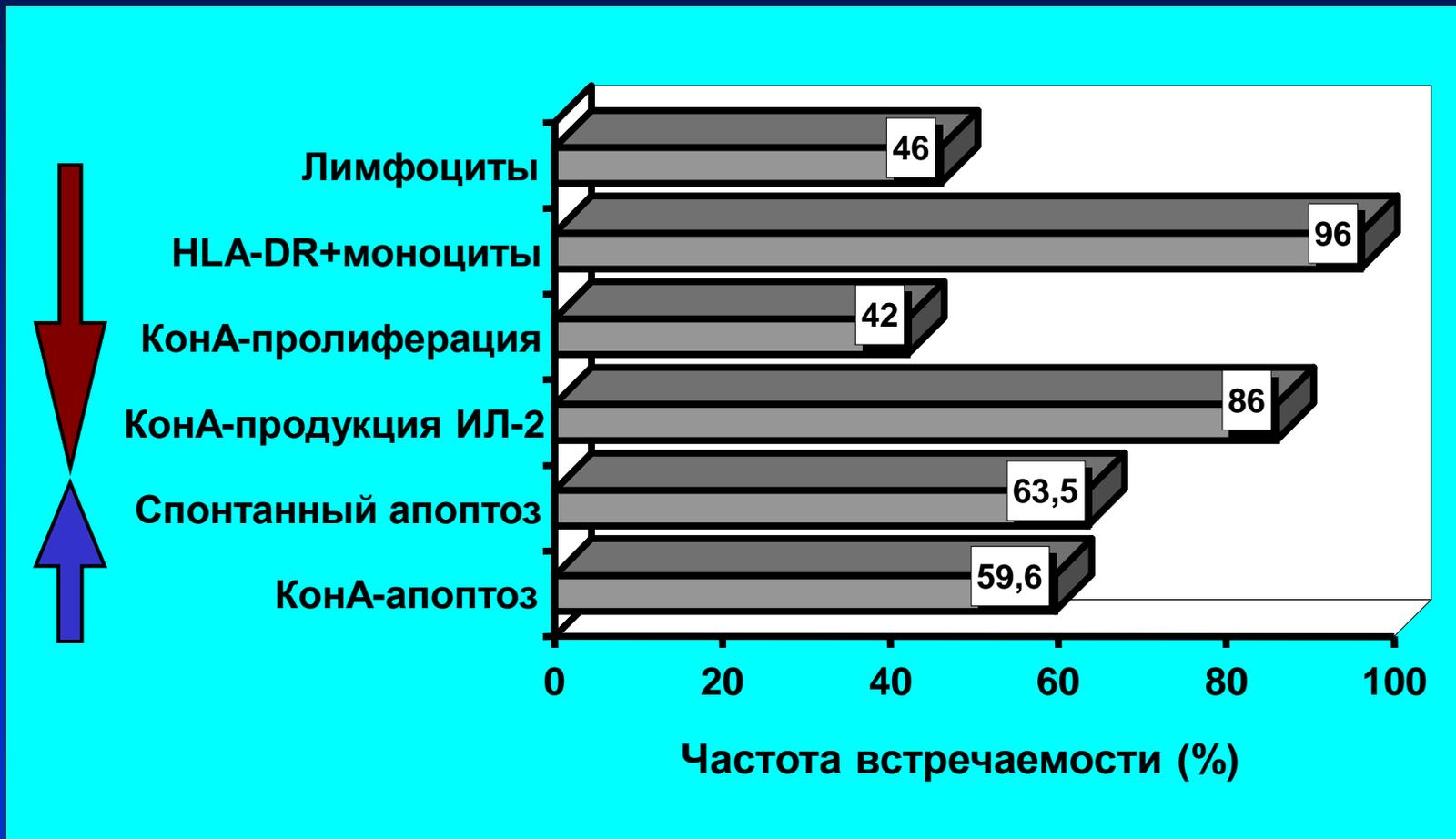
- Резко повышен уровень колониестимулирующих факторов (смысл - активация клеток-предшественников гемопоэза).



— Больные
— Доноры

Примечание: ** - $p < 0,01$

ЧАСТОТА ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ



ДИСФУНКЦИЯ ОРГАННЫХ СИСТЕМ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ

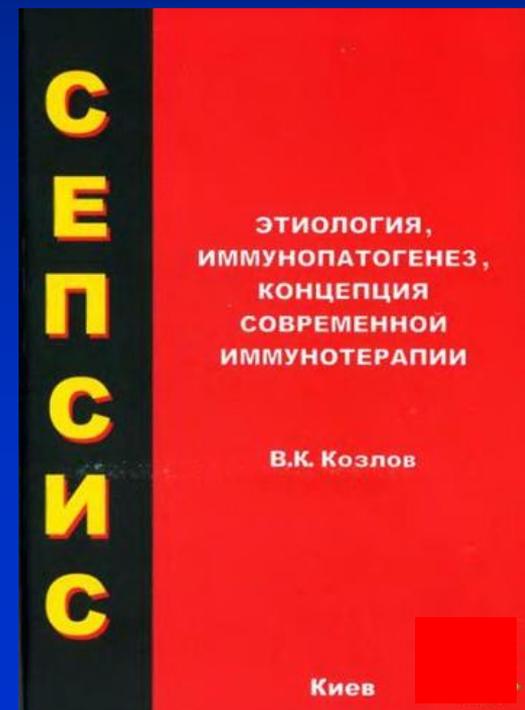
Таблица 7. Частота поражения различных систем при тяжелом сепсисе/ПОН

Вид органной дисфункции	Количество больных (частота встречаемости, %)
Коагулопатия потребления (по шкале SOFA)	12 (18)
Почечная дисфункция (по шкале SOFA)	32 (48)
Печеночная дисфункция (по шкале SOFA)	44 (66)
Дисфункция ЦНС (по шкале Глазго)	44 (66)
Сердечно-сосудистая недостаточность (по шкале SOFA)	45 (68)
Дыхательная недостаточность (по шкале SOFA)	47 (71)
Дисфункция иммунной системы депрессивной направленности	53 (85)

ПУБЛИКАЦИИ ПО ПРОБЛЕМЕ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СЕПСИСЕ



Ведущее значение системной иммунодепрессии в патогенезе септической ПОН обосновывает необходимость использования лекарственных препаратов заместительной иммунокоррекции - иммуноглобулинов и рекомбинантных цитокинов, как средств неспецифической иммунопрофилактики и обязательных компонентов комплексной патогенетической терапии ПОН и тяжелых инфекционных осложнений



СЕПСИС: СИСТЕМНАЯ ИММУНОДЕПРЕССИЯ



Сбросят ли
сэры /SIRS/
маски
на карнавале
смерти ?

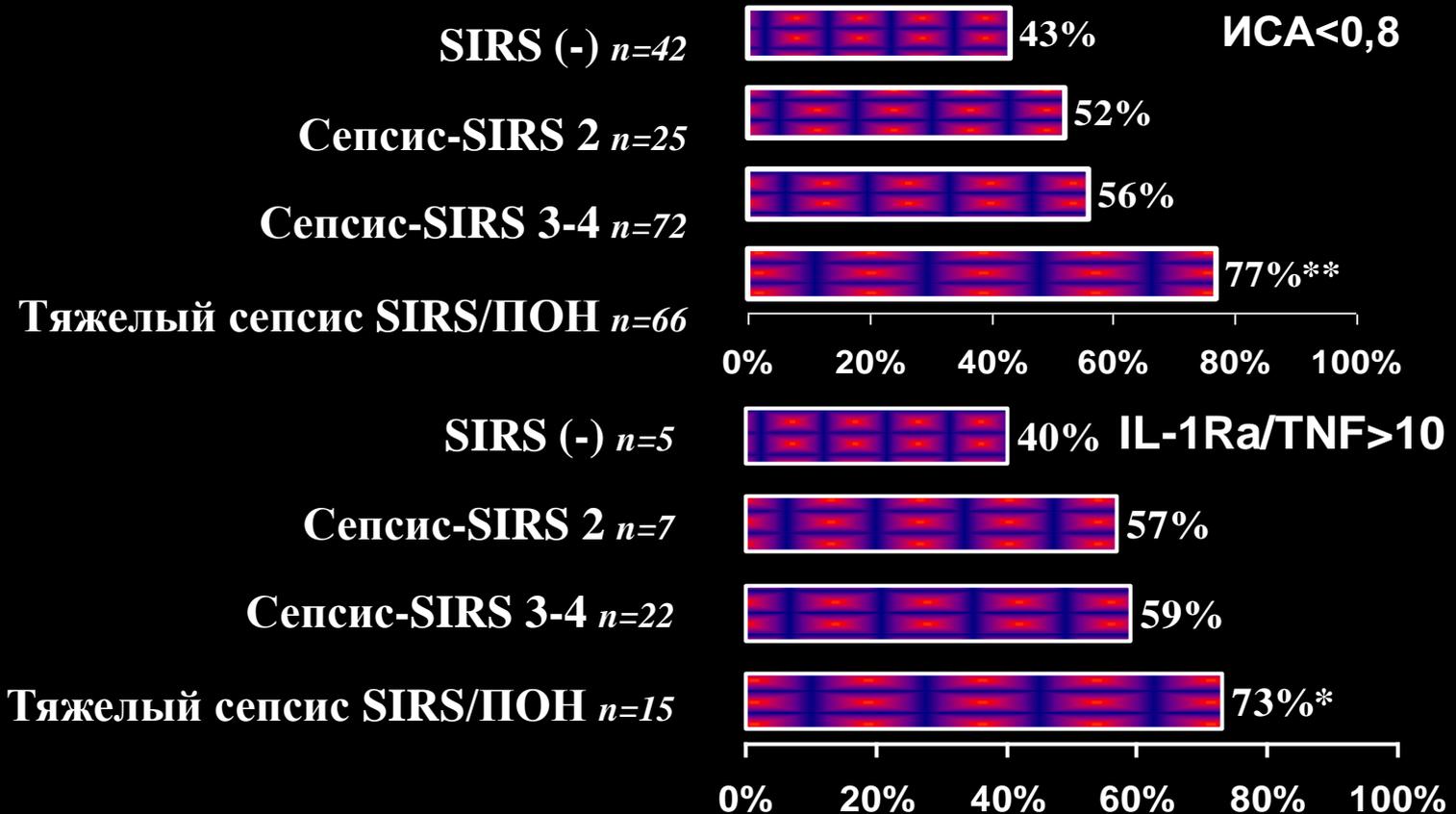
**ОДНА ИЗ ВАЖНЫХ ПРОБЛЕМ В ПОНИМАНИИ СЕПСИСА
- ЭТО АДЕКВАТНАЯ ОЦЕНКА РОЛИ СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА (включая SIRS-критерии)
В ЕГО ПАТОГЕНЕЗЕ**



YANK WHETHER
SIRS MASKS
AT THE CARNIVAL
OF DEATH ?
В ЧЕМ СУТЬ
ИМЕЮЩИХСЯ
ПРОТИВОРЕЧИЙ ?



ИММУНОДЕПРЕССИЯ И ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС ПРИ ПРОГРЕССИИ SIRS





ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ОППОЗИТНЫХ ПО ВЫРАЖЕННОСТИ СУПРЕССОРНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ

Больные с ИСА < 0,8 ($0,49 \pm 0,02$; n=122) vs ИСА > 0,8 ($1,05 \pm 0,02$; n=83)

достоверно различаются:

- ↘ митогенной реактивностью Т-лимфоцитов (18 vs 29 x1000имп/мин; $p_U < 0,001$)
- ↘ экспрессией HLA-DR молекул на моноцитах (113 vs 150 MF; $p_U < 0,05$)
- ↘ содержанием CD20⁺В-лимфоцитов (0,13 vs 0,21 x 10⁹/л; $p_U < 0,01$)
- ↑ уровнем апоптоза лимфоцитов *in vitro* 19,5 vs 13%; $p_U < 0,01$)
- ↑ соотношением IL-1Ra/TNFα (25 vs 11; $p_U < 0,05$)

АНЕРГИЯ МОНОНУКЛЕАРОВ (по снижению продукции IL-2) У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

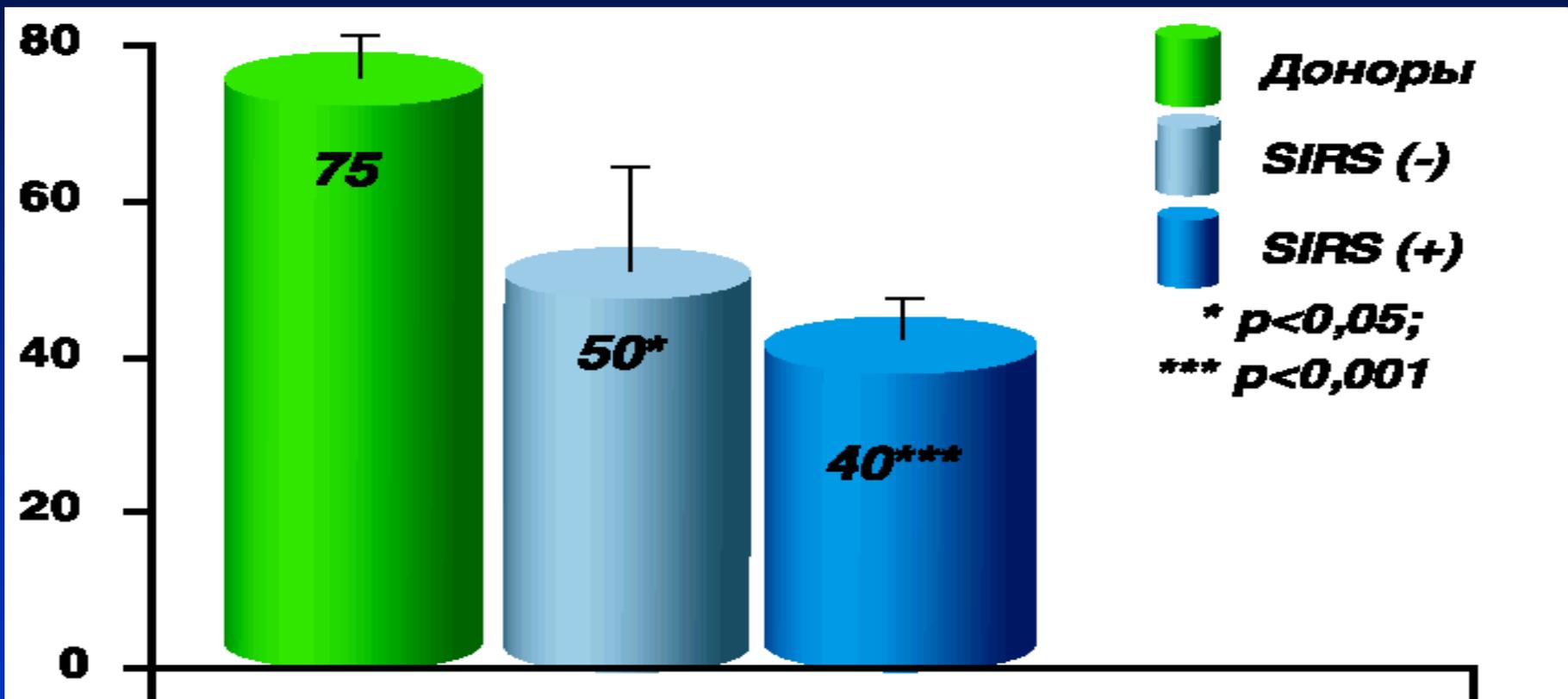


Рис. 8. Уровень продукции IL-2 (МЕ/мл) мононуклеарными клетками у больных с хирургической инфекцией/ у больных клинической группы «Сепсис – SIRS(+))» по сравнению с пациентами клинической группы «Сепсис – SIRS(-)»

ПРИ СЕПСИСЕ И ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ



**системная
иммунодепрессия**

**регуляторный
дисбаланс**

- Выраженный дисбаланс основных регуляторных и активационных цитокинов усугубляет общую тенденцию дезинтеграции (хаоса) иммунной системы.
- **Совместно с иммунодепрессией различной природы иммунный дисбаланс является неотъемлемой патогенетической составляющей полиорганной несостоятельности.**

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ПОЗДНЕЙ (СЕПТИЧЕСКОЙ) ПОН



ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ОБЩЕЙ ДЕПРЕССИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ

Показатель	Диагностический критерий (тенденция и/или значение)
Общая лимфопения	Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови $\leq 1,2 \cdot 10^9 / \text{л}$.
Субпопуляционная моноцитопения	Относительное количество HLA-DR ⁺ моноцитов в периферической крови $\leq 30\%$.
Преобладающая иммуносупрессорная активность крови больных (по наличию в периферической крови больных сепсисом преимущественно иммуносупрессорных факторов)	Индекс супрессорной активности (ИСА) сыворотки больных в отношении митоген-индуцированной бласттрансформации донорских мононуклеаров $\leq 0,8$.
Регуляторная иммуносупрессия (цитокиновый дисбаланс с преобладанием в системной циркуляции у больных сепсисом иммуносупрессорных цитокинов)	Отношение концентраций в периферической крови оппозитных цитокинов (IL-1Ra/TNF α) ≥ 10 .
Разнонаправленная интенсивность апоптоза клеток крови (иммуносупрессорно-активационный дисбаланс лимфоцитов и нейтрофилов)	Содержание в периферической крови апоптотических лимфоцитов $\geq 10\%$, содержание в периферической крови апоптотических нейтрофилов $\leq 18\%$.



НОВОЕ В ПОНИМАНИИ ПАТОГЕНЕЗА СЕПСИСА

**Иммунные дисфункции
всегда наблюдаются при сепсисе.
Самый значимый компонент иммунных
дисфункций - многофакторная депрессия
иммунореактивности, которая совместно
с генерализованной воспалительной реакцией
во многом предопределяет высокий риск
полиорганной недостаточности (ПОН)
при сепсисе.**

НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СЕПСИСА

ОСНОВНЫЕ УСИЛИЯ СОСРЕДОТОЧЕНЫ НА ПОИСКЕ СЛЕДУЮЩИХ МАРКЕРОВ:

- ◀ **новые молекулярные критерии факта наличия альтерационного потенциала генерализованной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции**
(инициирующие генерализованное воспаление факторы: LPS и его рецепторы, связывающие LPS белки, белок жгутиковых бактерий – флагеллин);
- ◀ **критерии манифестирующие системный воспалительный ответ :**
накопление внутриклеточного фактора NF-κB, увеличение степени экспрессии toll-like рецепторов на иммунореактивных клетках, уровень продукции клетками цитокинов и особенности спектра продуцируемых цитокиновых медиаторов, признаки активации нейтрофилов, макрофагов и других клеток /уровень экспрессии молекул клеточной адгезии и генов основных цитокинов/, увеличение уровней в крови цитокинов /TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ/, эластазы и других протеаз, изменение соотношения оксидантов/антиоксидантов, рост уровня NO радикалов, накопление антиоксидантов - каталазы, гипоксантина, липидов, супероксиддисмутазы, церулоплазмина, трансферрина, глутатионредуктазы,
- ◀ **критерии, определяющие гемостаз:**
фактор Виллебранда, компоненты системы протеина C+S и эндотелин,
- ◀ **критерии развития гиперферментемии /КФК-МВ, АЛТ, АСТ, ЛДГ/,**
- ◀ **критерии гипокальциемии,**
- ◀ **критерий наличия резко увеличенного содержания миоглобина в моче.**

ПРОКАЛЬЦИТОНИН (РСТ)

- Прокальцитонин (РСТ) - определенно не является ни инициирующим, ни завершающим фактором патогенеза сепсиса (системного воспалительного ответа),
- уровни РСТ в плазме пациентов тесно коррелируют с уровнями TNF α , IL-6 и IL-8,
- в сыворотке пациентов с генерализованной инфекцией при уровнях РСТ более чем 1 нг/мл маркер имеет чувствительность 89% и специфичность 94% при диагностики сепсиса, что делает этот параметр значительно более точным диагностическим критерием, чем традиционные маркеры CRP, IL-6, TNF α .

F.M. Brunkhorst et al., 2000; J. Wicher et al., 2001; F.C. Riche et al., 2003; В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, 2006, 2011.

ПРЕСЕПСИН (ПСП)

- Пресепсин (ПСП) - белок, физиологически взаимосвязанный с активацией фагоцитов в ответ на ЛПС и ответом острой фазы воспаления, концентрация ПСП в крови быстро возрастает при развитии сепсиса.
- Пресепсин – новый высокочувствительный и высокоспецифичный маркер сепсиса, позволяющий мониторировать динамику фаз септического процесса.

Y. Yaegashi et al., 2005; В.В. Вельков, 2012

ИММУННЫЕ МАРКЕРЫ ПОД / ПОН

ранние:

- ✓ доля апоптотических нейтрофилов (<20%);
- ✓ доля апоптотических лимфоцитов (>10%);
- ✓ дисбаланс оппозитных цитокинов.

поздние:

- ✓ лимфопения ($\leq 1.2 \times 10^9/\text{л}$);
- ✓ уменьшение HLA-DR+ мононуклеаров ($\leq 30\%$);
- ✓ иммуносупрессорный тип цитокиновой регуляции
/ IL – 1Ra / TNF α (>10); IL-10 / IFN γ (> 2); ИСА $\leq 0,8$ /

**ПРОФИЛАКТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА:
РОЛЬ ИММУНООРИЕНТИРОВАННЫХ
МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ**

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА (ПРОФИЛАКТИКА = ЛЕЧЕНИЕ)

- Устранение очага инфекции;
- Рациональная антимикробная терапия;
 - Лечение эндотоксикоза;
- Энергопластическое обеспечение (парентеральное и раннее энтеральное);
 - Лечение ПОН, в том числе:
интенсивная иммуноориентированная терапия
(пассивная и активная).

СОВРЕМЕННЫЕ ИММУНОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОГО СЕПСИСА

- **Антицитокиновая терапия:**

- моноклональные антитела к TNF α

- специфические антитела к LPS

- (отрицательные клинические результаты);*

- растворимые IL-1R, IL-1Ra

- (предварительные отрицательные результаты);*

- антагонисты IL-4, IL-10

- (экспериментальная проверка гипотезы)/*

- **Заместительная терапия:**

- препараты иммуноглобулинов

- для внутривенного введения (Пентаглобин®)

- (доказаны позитивные клинические результаты)*

ИММУНОКОРРЕКТОРЫ, ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРИ СЕПСИСЕ

- Колониестимулирующие факторы (rG-CSF, rGM-CSF)
- Интерфероны (rIFN- γ)
- Интерлейкины (дрожжевой rIL-2)
- Иммуноглобулины для внутривенного введения (*Пентаглобин*)
- ~~• Активированный протеин С (*Дротрекогин-альфа*)~~

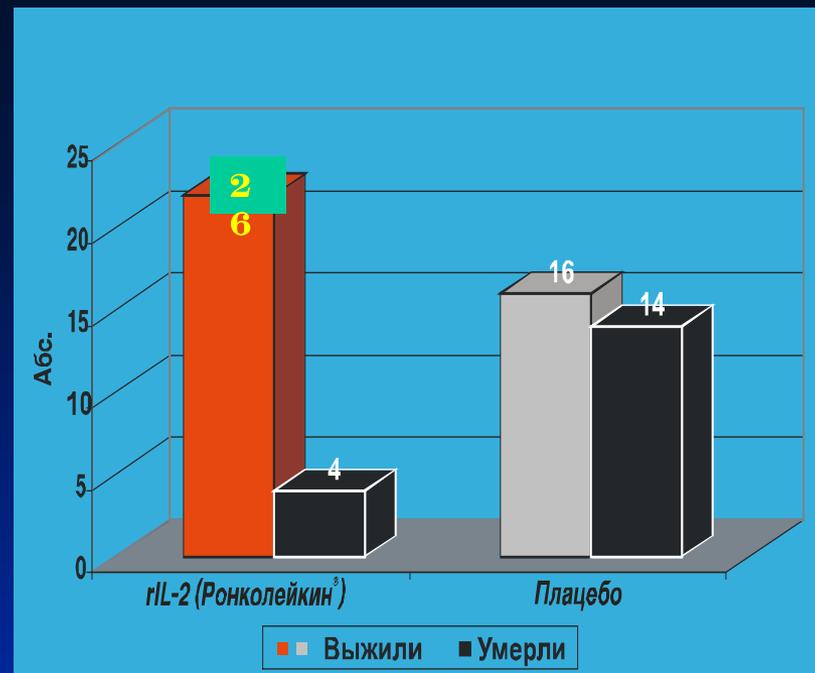
По критериям доказательной медицины

Препараты выбора при септическом шоке и тяжелом сепсисе /ПОН

- **«Пентаглобин»** - препарат донорских поликлональных, поливалентных иммуноглобулинов человека, обогащенный полиспецифическими IgM - антителами.
Готовый 5% раствор для инфузий (флаконы по 50 и 100 мл, концентрация иммуноглобулинов 50 мг/мл) (*«Биотест Фарма Гмбх»*).
- Иммуноглобулин человека для внутривенного введения **«Габриглобин»** (*Россия*).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО СЕПСИСА РЕКОМБИНАНТНЫМ IL-2 ЧЕЛОВЕКА (РОНКОЛЕЙКИНОМ)

Характеристика	Основная группа абс (%)	Контрольная группа абс (%)	P
Общая летальность (все больные)	10/45 (22,2)	20/45 (44,4)	$X^2=4,12$ $p=0,04$
Общая летальность (соответствующие критериям включения)	7/42 (16,7)	15/40 (37,5)	$X^2=0,56$ $p=0,04$ <u>OR=0.45</u>
28-дневная летальность (все больные)	7/45 (15,6)	16/45 (35,6)	$X^2=3,85$ $p=0,03$
28-дневная летальность (соответствующие критериям включения)	6/43 (13,9)	14/40 (35,0)	$X^2=4,14$ $p=0,03$ <u>OR=0.40</u>



**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИСХОДОВ
ПРИ ПОЛИТРАВМЕ (n=60)**

В клинике военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии rIL-2 человека является обязательным препаратом интенсивной терапии пациентов с политравмами на протяжении последних 12 лет.

Показанием для назначения препарата служит абсолютная или относительная лимфопения в периферической крови пострадавших.

Частное заключение

заместительная иммунокоррекция
должна входить в перечень
обязательных направлений
интенсивной терапии ПОН.

НЕОБХОДИМЫЕ КОМПОНЕНТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ



Неспецифическая иммунопрофилактика современными иммуноактивными средствами

- способ профилактики гнойно-септических осложнений при критических состояниях (*механическая, операционная, ожоговая и радиационная травмы, деструктивный панкреатит, острые ишемические нарушения*)

препараты выбора:

- полипотентные цитокины в низких дозах (*дрожжевой rIL-2*),
- современные тимические пептиды (*тимоген, имунофан*),
- производные мурамилдипептида короткими курсами (*ликопид*),
 - индукторы интерферона (*циклоферон*),
 - цитопротекторы и стабилизаторы клеточных мембран (**субстратные антигипоксанты и антиоксиданты** - *реамберин, цитофлавин; полиоксидоний*)

**Туман рассеется и откроется истина
уму пытливому ...**

