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».

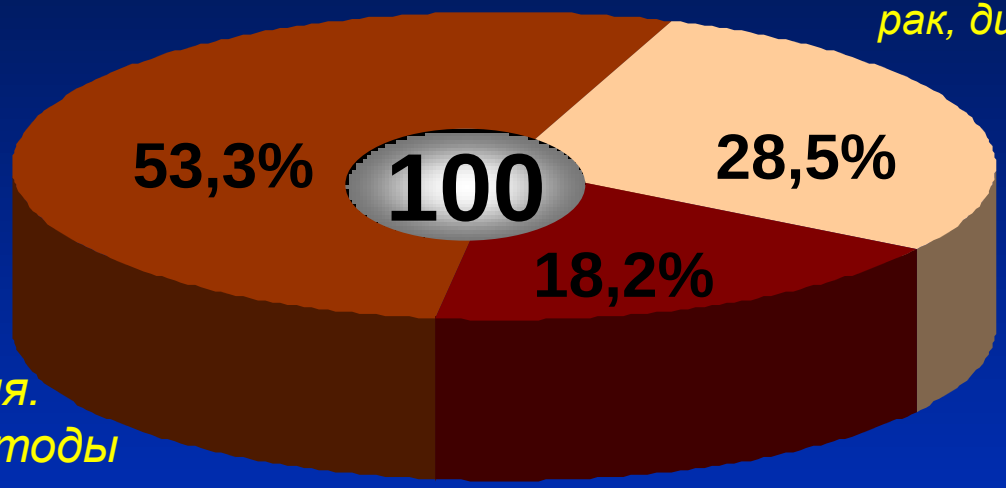
В. Вазен

- ◄ 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.

Риск возникновения сепсиса

Неоднократно оперированные. Длительная ИВЛ. Перитонит. Панкреатит. Массивная гемотрансфузия. Ожоги. Отравления. «Агрессивные» методы интенсивной терапии.

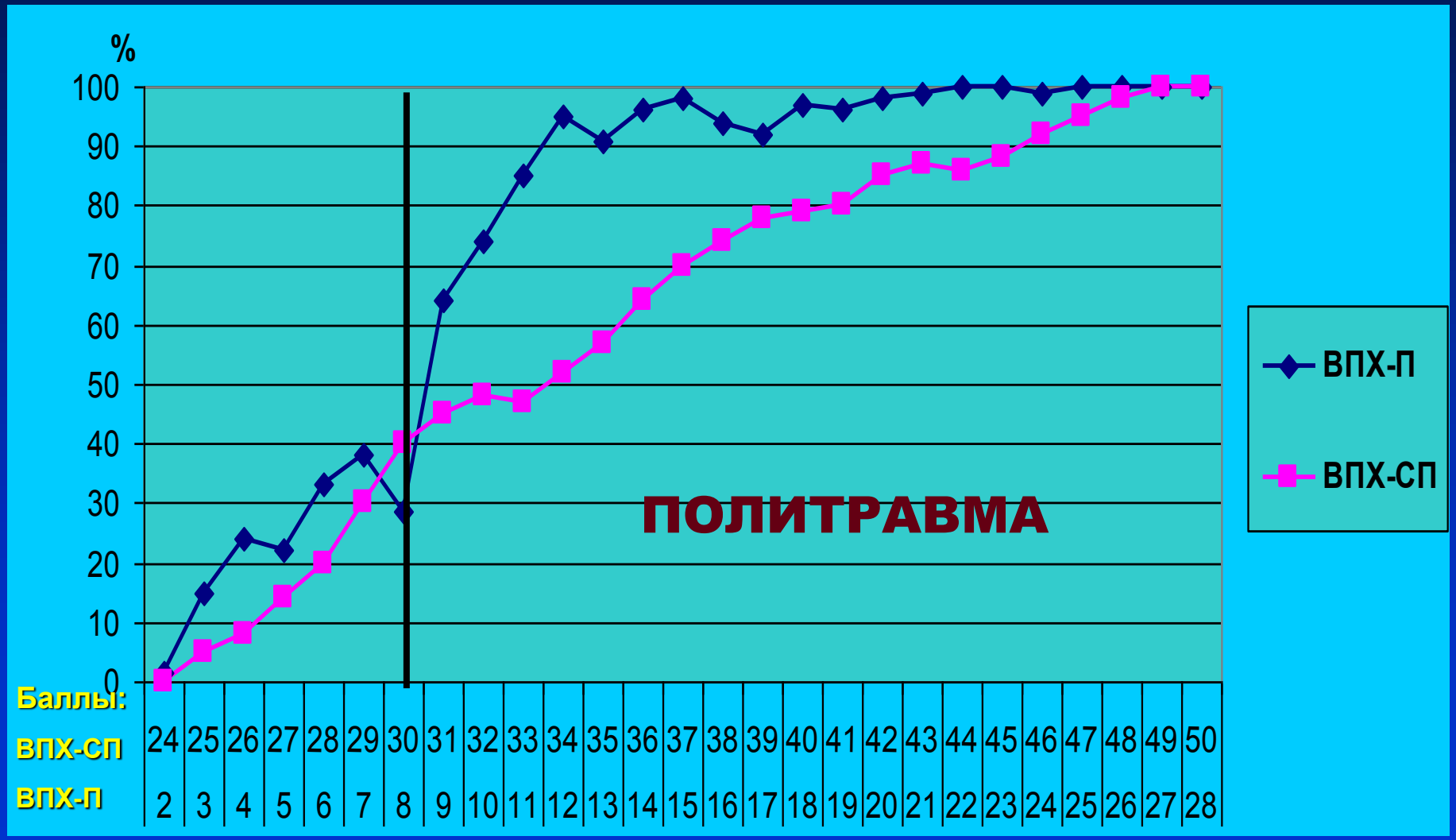
Сопутствующие заболевания: цирроз, рак, диабет, ХПН (гормоны, цитостатины, метаболиты, иммуно-депрессанты, программный гемодиализ).

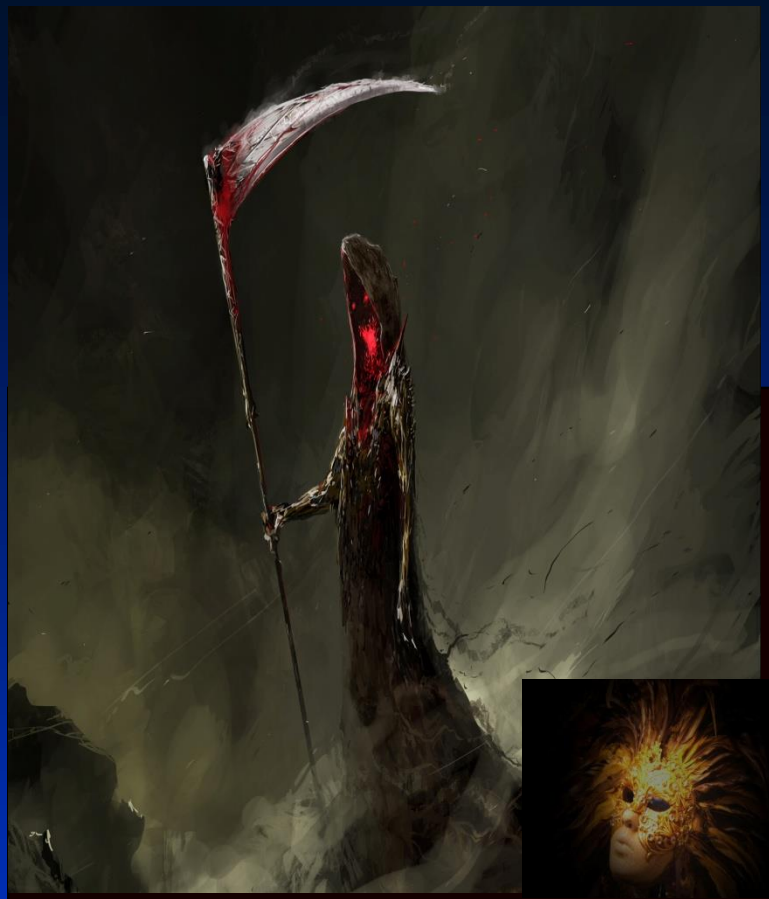


Молодые пациенты с внезапной атакой «агрессивной» инфекции; инвазивные исследования.

СЕПСИС

ЗАВИСИМОСТЬ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СЕПСИСА ОТ ТЯЖЕСТИ ПОВРЕЖДЕНИЙ (шкала ВПХ-П) И ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПОСТРАДАВШИХ (шкала ВПХ-СП)





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 %.

ПОД/ПОН
ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМЕ *(N=433)*

- ✓ **Частота развития ПОН – 19,4%**
- ✓ **Варианты клинического течения:**
  - *острая (однофазная) ПОН*
  - *подострая (двухфазная, септическая) ПОН*
- ✓ **Способствующие развитию ПОН факторы :**
  - **шок любого типа**
  - **массивные гемотрансфузии**
  - **иммунокомпрометация**
  - **сепсис**
  - **ошибки терапии**
- ✓ **Летальность у пациентов с ПОН – 56%**
- ✓ **Основная причина смерти пациентов с ПОН – сепсис (42%)**

E. Faist et al. ,1978-1982

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.

В МЕДИЦИНЕ ПРИ РЕШЕНИИ АКТУАЛЬНОЙ ЗАДАЧИ НЕОБХОДИМО:

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

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

Колонизация	Инфекция	Сепсис (?)	Тяжелый сепсис	Септический шок
МБС	МБС + МВР	МБС + СВР	МБС + СВР + СПОН	МБС + СВР + СПОН + Гипотензия

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 х 10• 9 /л или меньше 4 х 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 ºС)
- Гипотермия (сублингвальная температура < 36 ºС)
- 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 > 12×10^9/л
- Лейкопения < 4×10^9/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: $АД_{сист}$ < 90 мм рт. ст., $АД_{ср}$ < 70мм.рт.ст.
- Снижение $АД_{сист}$ более чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых)
- Снижение $АД_{сист}$ на 2 и более стандартных отклонения от возрастной нормы
- Сатурация S_{VO2} > 70 %
- Сердечный индекс > 3,5 л/мин/м^2

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 × 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

АЛГОРИТМ СТАДИЙНОЙ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СЕПСИСА

Стадия воспалительного процесса	Патофизиология и клинико-лабораторные признаки
Сепсис	Наличие очага инфекции и манифестация системной воспалительной реакции двумя или более признаками SIRS.
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, нарушением тканевой перфузии или гипотензией. Нарушения перфузии могут включать (но не ограничиваться этими показателями) лактат-ацидоз, олигурию или острые изменения ментального статуса. Гипотензия легко устраняется посредством проведения адекватной инфузионной терапии. Синдром полиорганной дисфункции (MODS) — повреждение функций ≥ 2 органов и систем, при этом гомеостаз не может быть сохранен без вмешательств извне.
Септический шок	Тяжелый сепсис с тканевой и органной гипоперфузией, а также с артериальной гипотонией, которая не устраняется посредством проведения адекватной инфузионной терапии. При лечении сосудосуживающими или инотропными препаратами гипотонии у пациентов может не быть, однако при этом имеются нарушения перфузии.

ТЯЖЕЛЫЙ СЕПСИС

Тяжелым считается сепсис, осложненный полиорганной недостаточностью (несостоятельностью) - **ПОН**

CHAOS

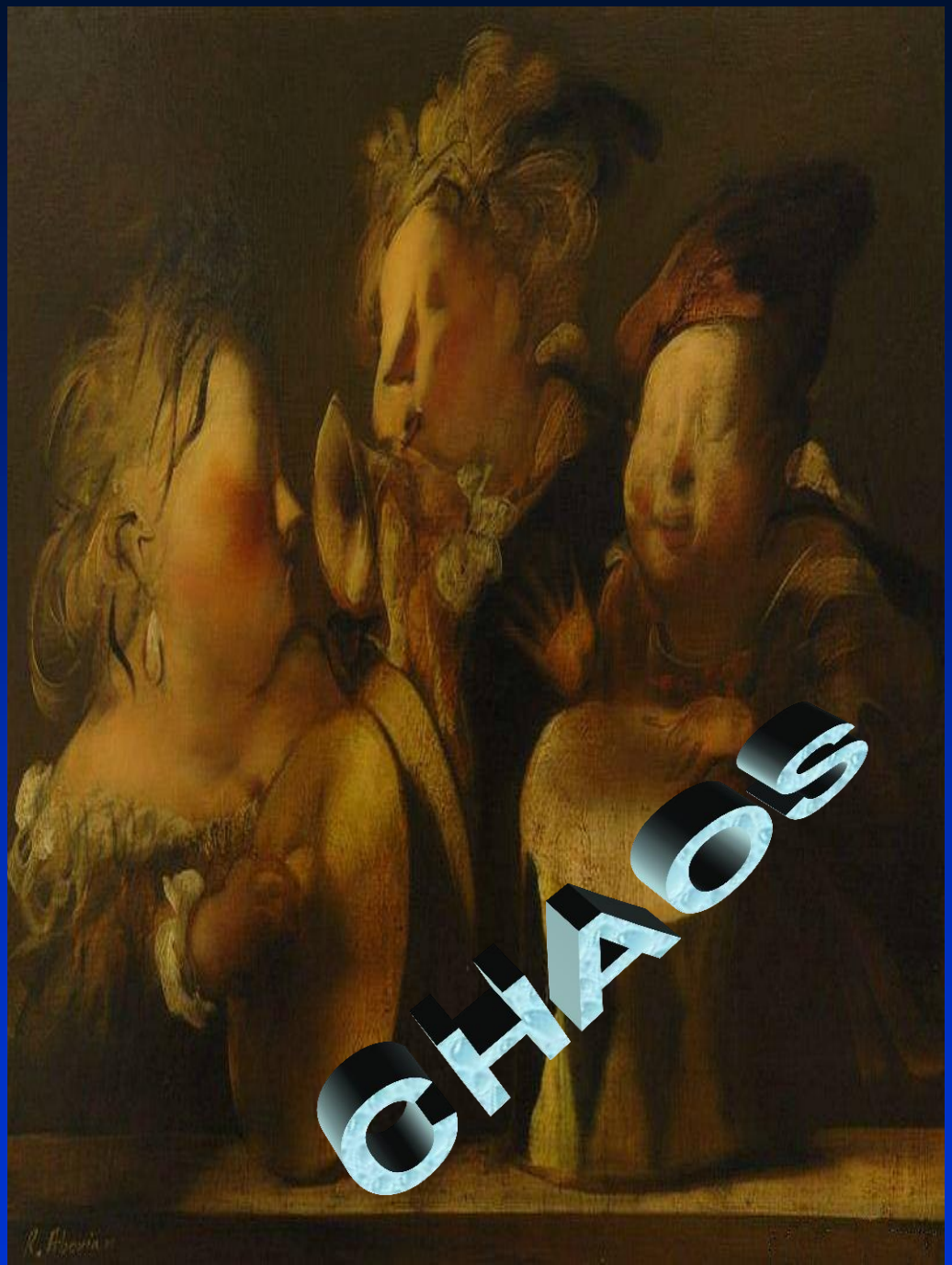
Супрессия иммунитета. Выраженная клеточная ареактивность (анергия). Преобладание CARS.

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

КЛИНИЧЕСКОЕ ПОНИМАНИЕ СЕПСИСА

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

СЕПСИС

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.

ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПОН)

СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ (СПОД)

- **ПОН** - *прогрессирующая, но потенциально обратимая тяжелая дисфункция двух и более органов или систем, возникающая в восстановительном периоде после острого нарушения нормального гомеостаза в результате неспецифической реакции организма на повреждение или инфекцию;*

- *ПОН оценивается критериями синдрома полиорганной дисфункции* **(СПОД – MODS)**

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

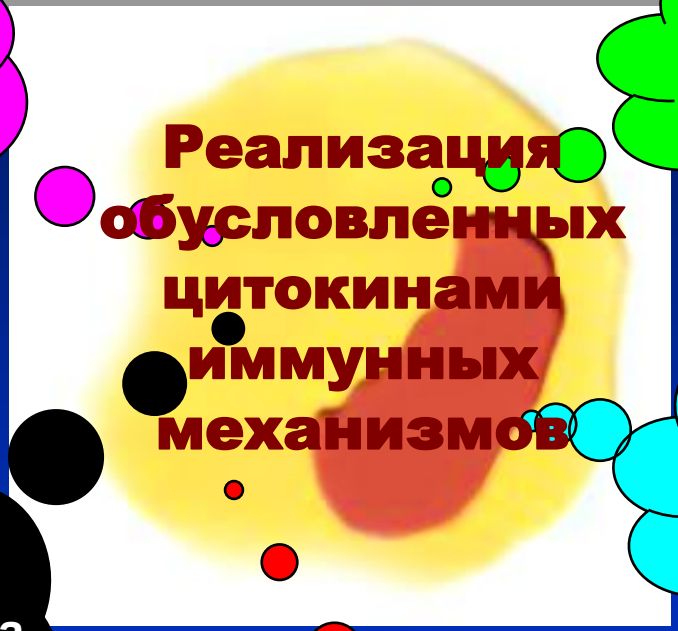
Основное звено патогенеза
- массовая гибель клеток в тканях многих органов в условиях дисбаланса систем регуляторной интеграции (нервной,эндокринной, иммунной)

КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПОД/ПОН

(теории развития ПОД/ПОН)

Двойной лейкоцитарный удар

Транслокация энтерогенной флоры



Реперфузионные повреждения

Снижение системного транспорта и уменьшение потребления кислорода

Нарушения микроциркуляции

ПАТОГЕНЕЗ ПОД/ПОН

Генерализованная форма инфекции (сепсис), травма, ожог

Генерализованная воспалительная реакция (SIRS)

Расстройства гемодинамики:
вазоспазм, вазодилятация,
угнетение миокарда,
реперфузионные повреждения

воспаление
коагуляция
фибринолиз

Циркуляторный шок + воспаление

Микроциркуляторнная дисфункция:
повреждение эндотелия, микротромбозы,
эмболии, артериовенозное шунтирование крови

Митохондриальная дисфункция:
нарушение утилизации кислорода,
цитокин-индуцированный гиперметаболизм,
гиперлактатацидоз

Микроциркуляторно-митохондриальный дистресс-синдром и оксидативный стресс

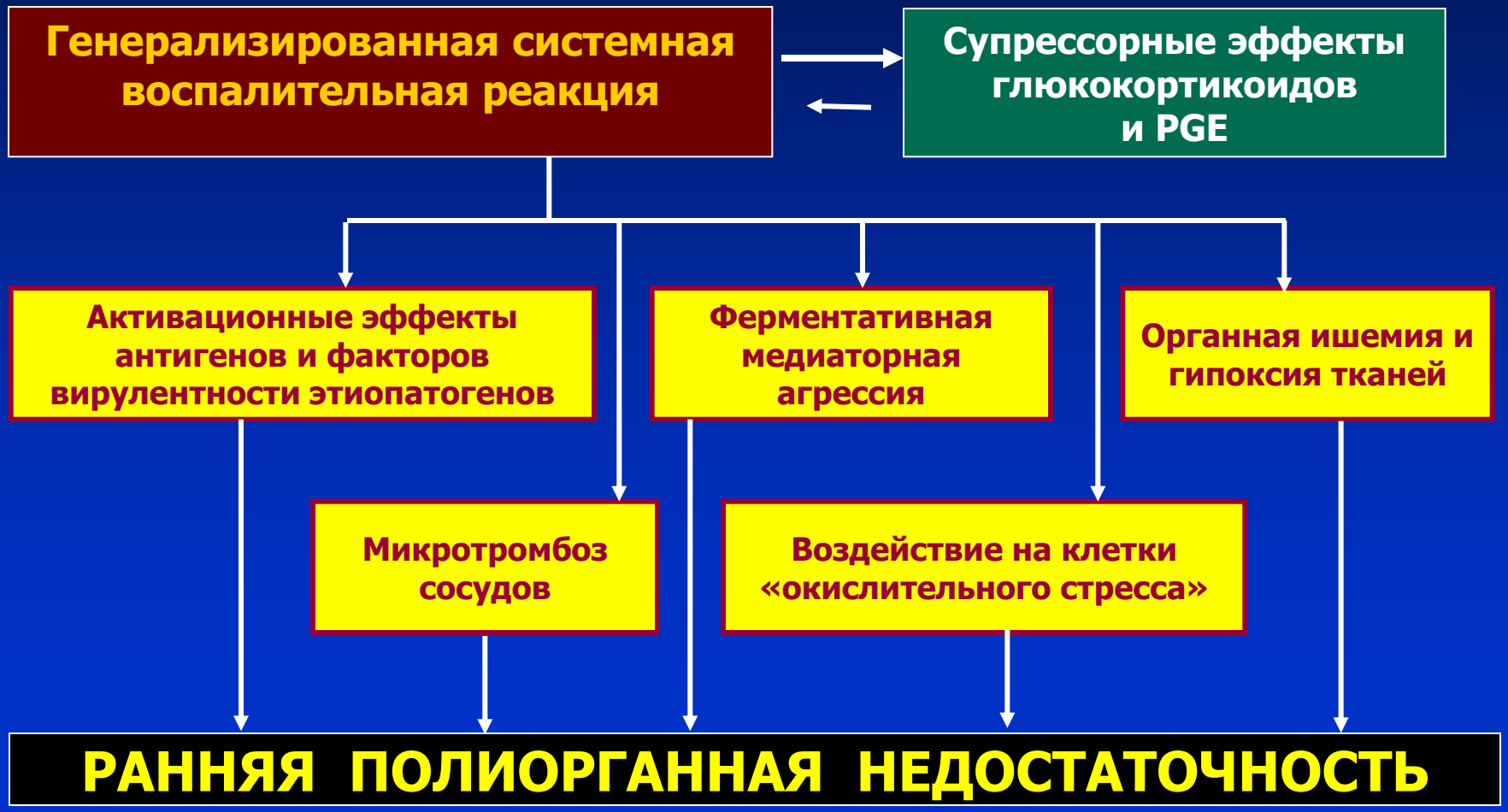
Тканевая гипоксия и кислородное голодание клеток

Массовая гибель клеток механизмом некробиоза

Массовая гибель клеток механизмом апоптоза

ПОД/ПОН (MODS)

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ РАННЕЙ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ПОН)



В.К. Козлов, 2002

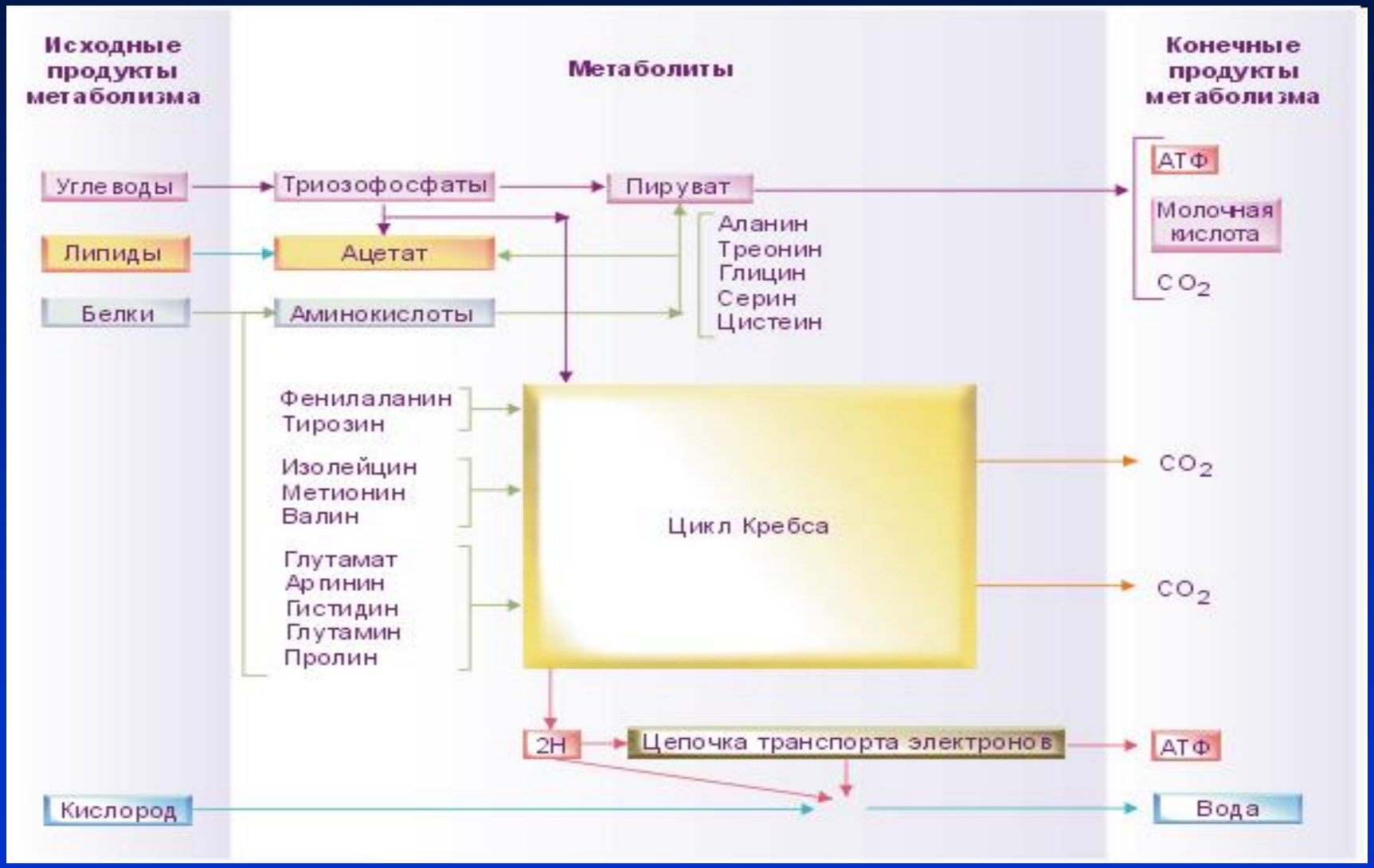
ПАТОГЕНЕЗ ПОД / ПОН

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	• Перераспределение обмена протеинов на увеличение синтеза белков ответа острой фазы и цитокинов; • Усиление катаболизма белков другой функциональной специализации, отрицательный азотистый баланс; • Увеличение расхода протеинов и мобилизация аминокислот из миоцитов скелетной мускулатуры и клеток висцеральных органов для обеспечияпроцессов глюконеогенеза.
Метаболизм углеводов	• 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	• Активация липолиза; • Уменьшение активности липопротеинлипазы; • Снижение утилизации тканями жирных кислот и триглицеридов.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПУТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПОТРЕБНОСТЕЙ КЛЕТОК

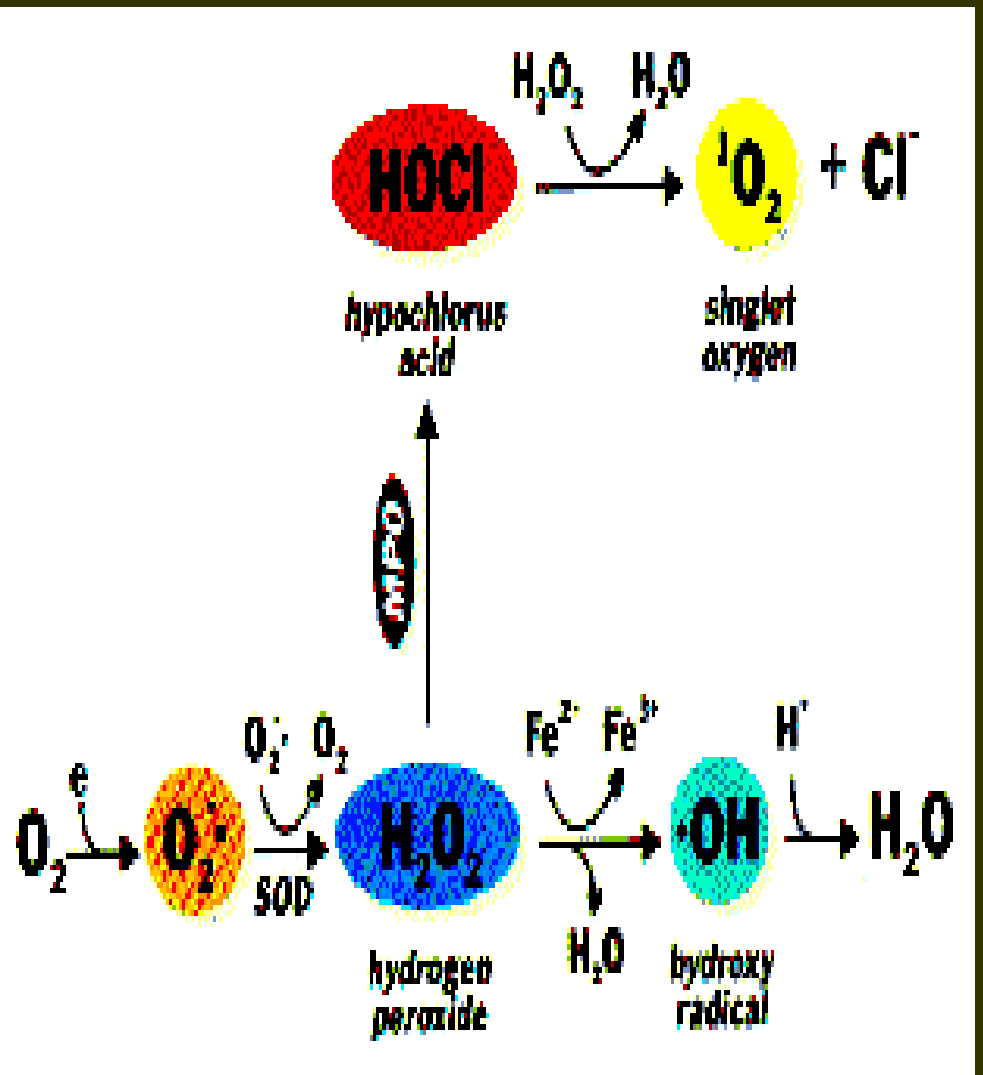


ЭЛЕМЕНТЫ И МЕХАНИЗМЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА, УЯЗВИМЫЕ В УСЛОВИЯХ ТКАНЕВОЙ ГИПОКСИИ

- Ферменты цикла Кребса
- Ферменты дыхательной цепи
- Механизмы сопряжения биологического окисления и фосфорилирования
- Механизмы тканевого дыхания

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

- ЗНАЧИМОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА И МЕХАНИЗМ КЛЕТОЧНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ ПОН



◄ Нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза крови и клеток тканей.

◄ Интенсификация перекисного окисления липидов клеточных мембран.

◄ Инициация свободно-радикального некробиоза клеток.

◄ Инициация апоптоза клеток различных органов

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

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

ОБОБЩЕННЫЕ КРИТЕРИИ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

- **Дисфункция системы гемостаза.**
  Коагулопатия потребления: продукты деградации фибриногена >1/40: димеры >2; протромбиновый индекс <70%; тромбоциты <100 (с 2001 г.) – $150 \cdot 10^9$/л; фибриноген <2 г/л; или динамические изменения: снижение тромбоцитов >50%, увеличение протромбинового времени >20%. С 2001 г. – активированное парциальное тромбопластиновое время >60сек.
- **Дисфункция сердечно-сосудистой системы.**
  Систолическое давление <90мм.рт.ст. или среднее давление <70мм.рт.ст., некорригируемое возмещением жидкости в течение как минимум 1 часа (кристаллоиды 20-30 мл/кг за 30 мин. ± допамин ≥мкг/кг/мин). Необъяснимый иными причинами ацидоз (pH≤7,3) или дефицит оснований ≥5,0 ммоль/л + более чем полуторократное в сравнении с нормой повышение уровня лактата в плазме (>1ммоль/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 PaO_2/FiO_2. При СОПЛ PaO_2/FiO_2 <300, при РДСВ - <200 мм.рт.ст.
- **Почечная дисфункция.**
  Креатенин крови >176 мкмоль/л, или повышение креатинина >0,5мкмоль/л (с 2001 г.); натрий мочи <40 ммоль/л; темп диуреза <0,5 мл/кг за 1час 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

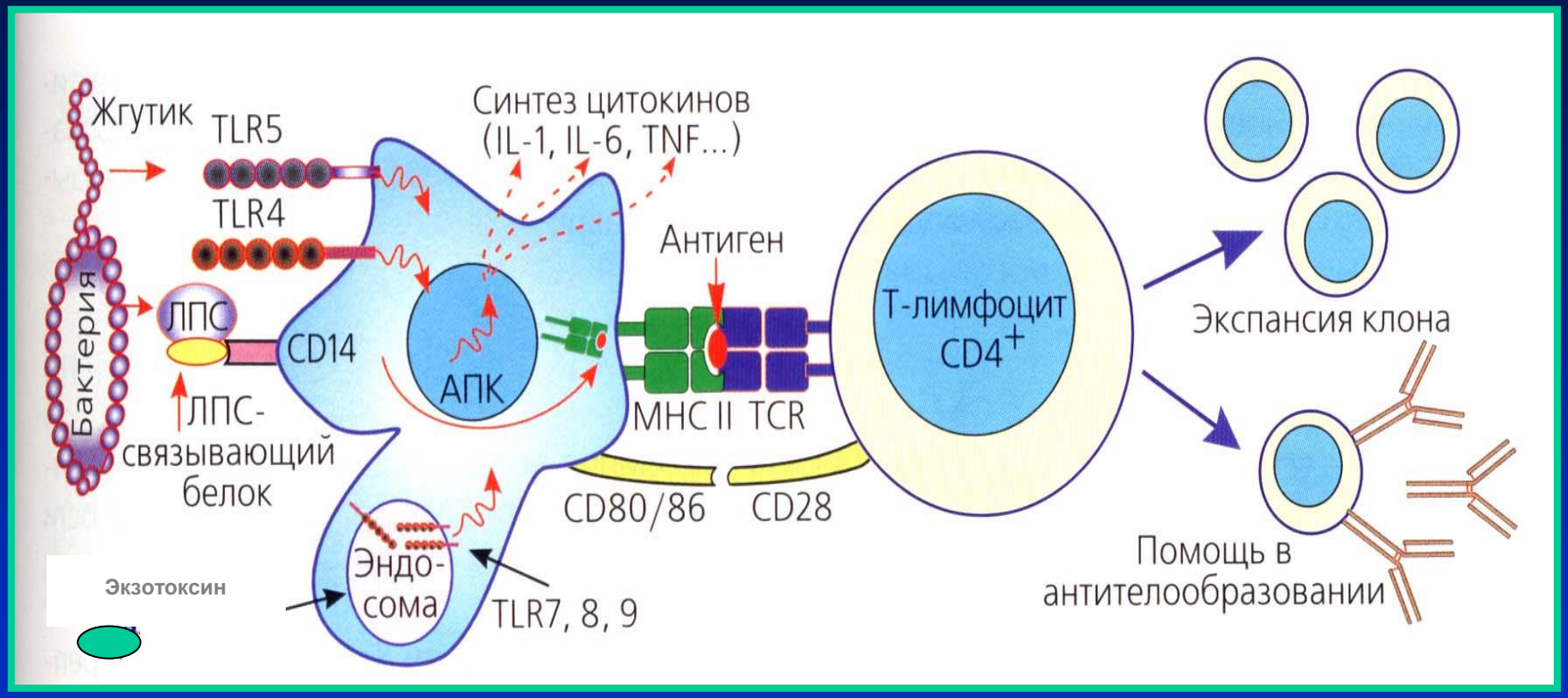
ДИССОНАНС

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.**

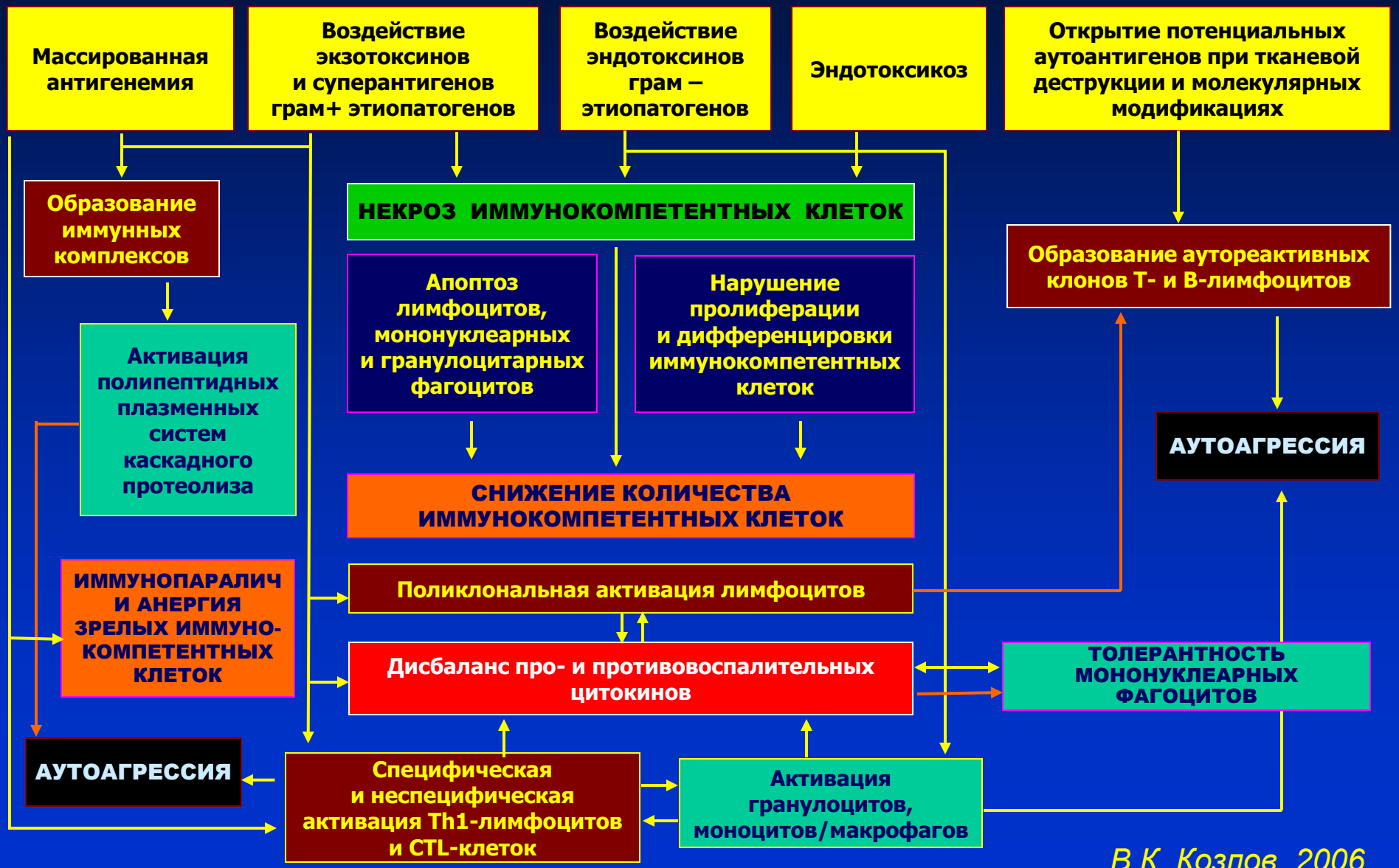
В.К. Козлов, 2006

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).

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ (СВО)



В.К. Козлов, 2006

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**

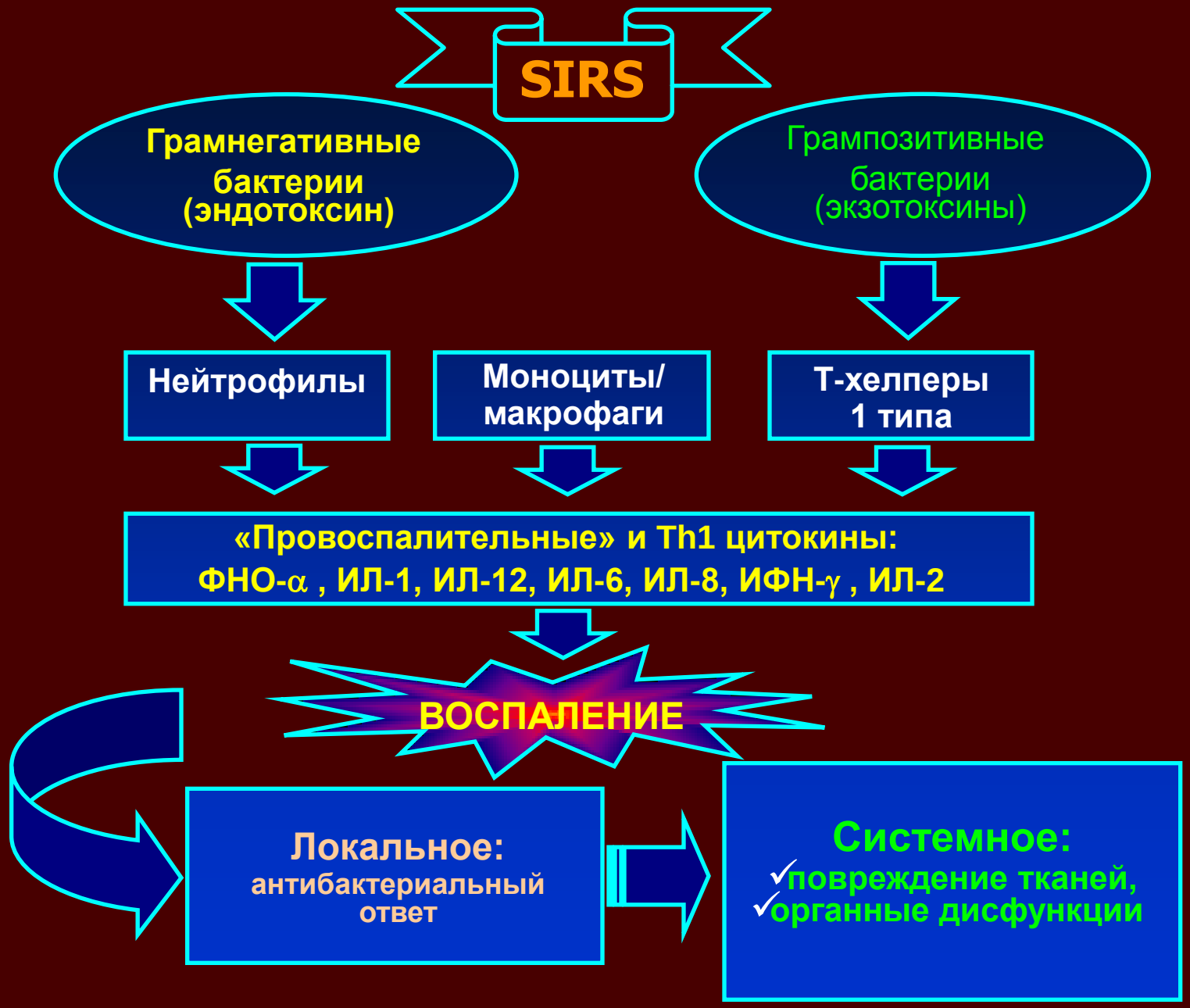
В.К. *Козлов, 2002*

ДИСФУНКЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕПСИСА

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ И АНТИМИКОТИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ И МЕХАНИЗМЫ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ:

- **Нейтрализующие антитела**
  (связывание и удаление из циркуляции токсинов, блокада факторов адгезии микроорганизмов)
- **Фагоциты**
  (внутриклеточный цитолизис большинства бактерий)
- **Комплемент**
  (прямая, альтернативная, лектиновая и неспецифическая комплемент-зависимая цитотоксичность - комплемент-опосредованный цитолизис)
- **Киллерные клетки (CTL- , NK-клетки)**
  (избирательный /направленный/ цитотоксический эффект, обычно по отношению к микроорганизмам с преимущественно внутриклеточной локализацией)
- **Активированные цитокинами иммунореактивные клетки различной морфологии и функциональной специализации**
  (экстрацеллюлярная цитотоксичность)


SIRS
Грамнегативные бактерии (эндотоксин)
Грампозитивные бактерии (экзотоксины)
Нейтрофилы
Моноциты/ макрофаги
Т-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,
✓органные дисфункции

СИНДРОМ КОМПЕНСАТОРНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

(CARS - Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome)

Бактериальный патоген

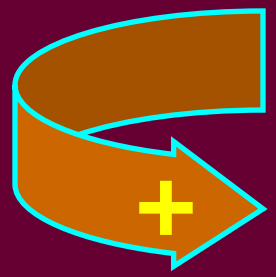
«Провоспалительные» и Th1 цитокины:

ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-6,

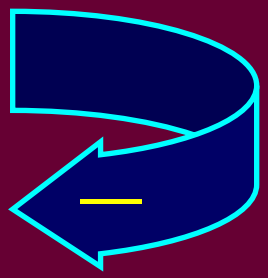
ИЛ-8,ИФН-γ, ИЛ-2

Противовоспалительные медиаторы:

- **«Противовоспалительные» и Th2 цитокины (ИЛ-10, ИЛ-4, ТРФ-β)**
- **Растворимые ингибиторы (ФНО-α R, ИЛ-1 R, ИЛ-1RA)**
- **Глюкокортикоиды, простагландин E_2**



Системное воспаление



ОСНОВНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ

Уменьшение количества клеток

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

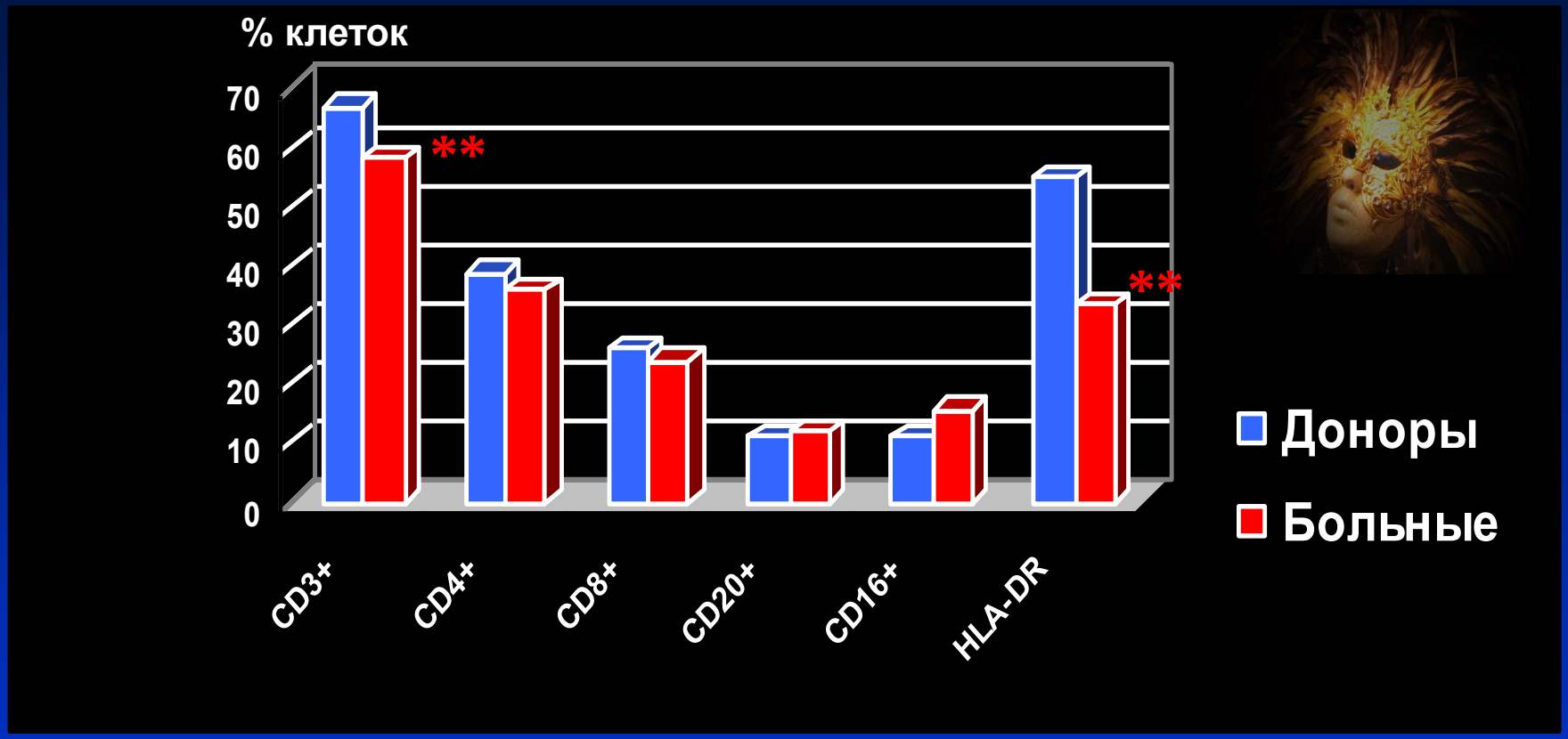
Иммунный дисбаланс

(регуляторный, структурно-функциональный)

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

В.К. Козлов, 2002

Распределение лимфоцитов по субпопуляциям у больных с тяжелым сепсисом



Иммунная дисфункция - структурный(фенотипический) дисбаланс:

- уменьшение относительного количества CD3⁺ Т-клеток;

- уменьшение относительного количества HLA-DR моноцитов;

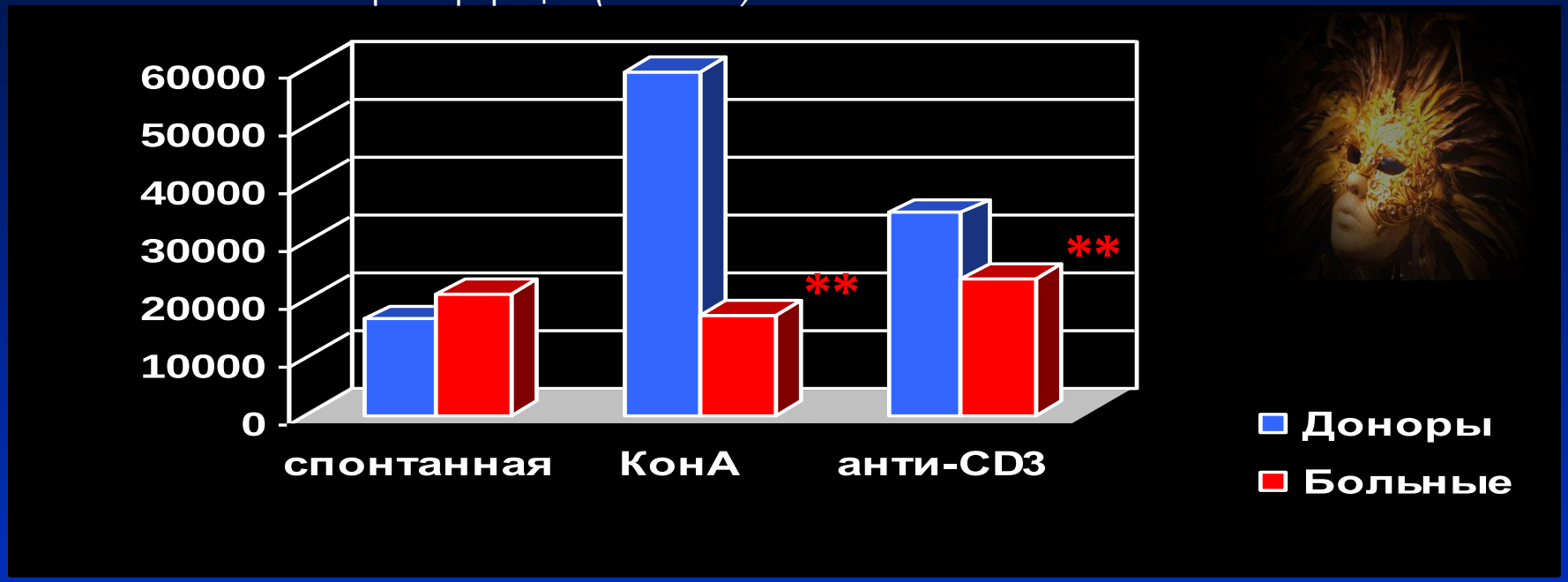
- снижение уровня экспрессии HLA-DR -молекул на моноцитах.

*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

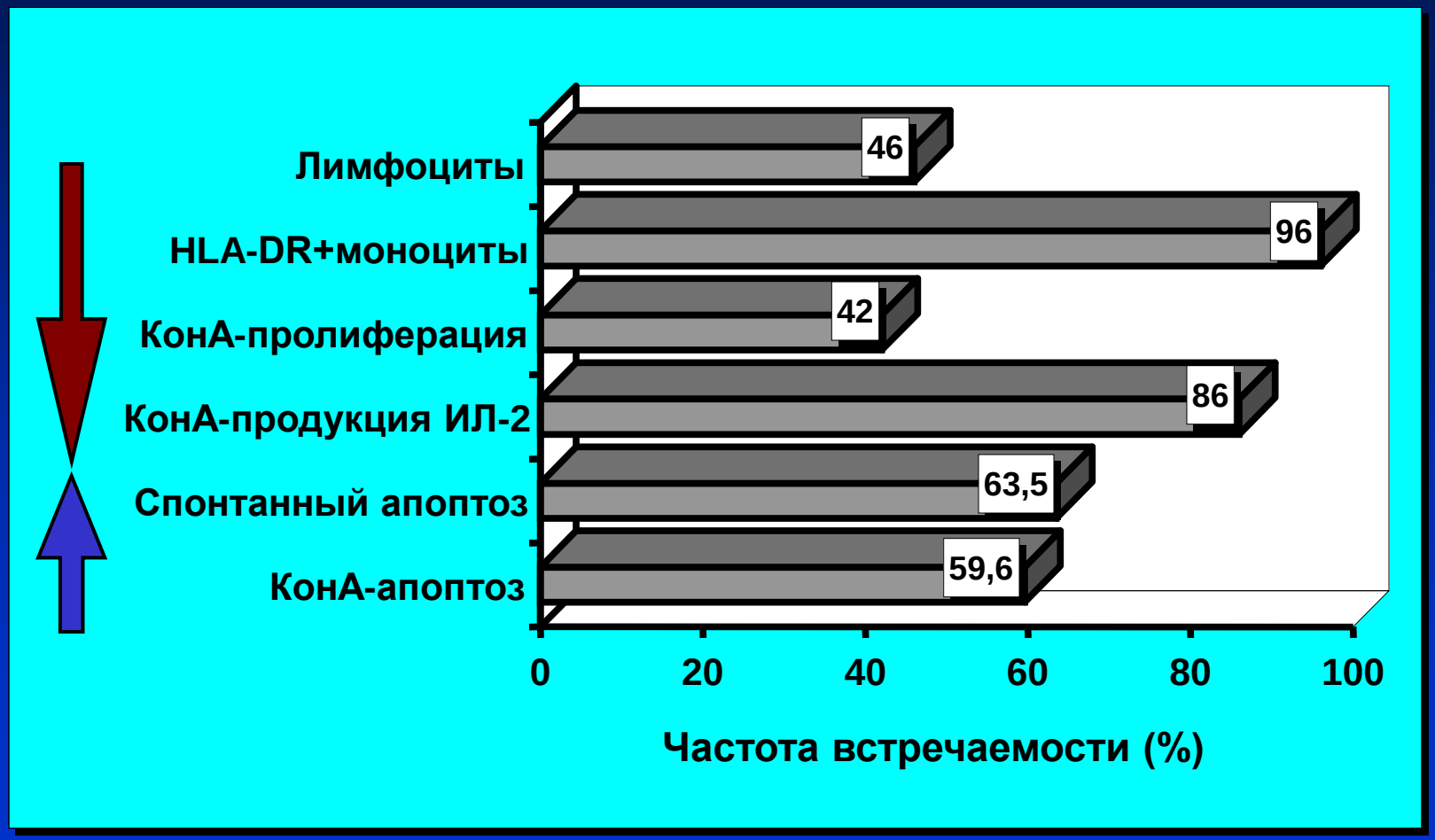
Иммунная дисфункция – расстройство регуляции процессов гибели клеток путем апоптоза:

- увеличение доли апоптотических лимфоцитов;

- уменьшение доли апоптотических нейтрофилов.

*Примечание: * -p<0,05; ** -p<0,01*

ЧАСТОТА ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ



А.А.Останин, 2001

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)

ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ

Показатель	Диагностический критерий (тенденция и/или значение)
Суррогатные маркеры септического воспаления: ***С - реактивный белок (CRP), IL-6, прокальцитонин***	Повышение уровня суррогатных маркеров в крови *(концентрация CRP и прокальцитонина > 2 стандартных отклонений от нормальных значений)*.
Субпопуляционный дисбаланс Т- лимфоцитов	Уменьшение иммунорегуляторного индекса *(значение отношения CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов < 0,8).*
Общая бактерицидность крови и способность клеток к фагоцитозу	Снижение бактерицидности (НСТ-тест) и способности к фагоцитозу полиморфноядерных и мононуклеарных фагоцитов.
Пролиферативная активность и другие функциональные параметры мононуклеаров	• Снижение пролиферативной активности мононуклеаров периферической крови, • нарушение интенсивности экспрессии на мононуклеарах активационных маркеров CD25 и HLA-DR; • уменьшение продукции IL-2 мононуклеарами *in vitro,* • уменьшение количества в периферической крови мононуклеаров, экспрессирующих фрагмент рецептора IL-2 (CD25) и HLA-DR (относительное количество моноцитов крови, экспрессирующих HLA DR ≤ 30%).
Апоптоз клеток крови	Нарушение процессов апоптоза клеток крови: • количество апоптотических лимфоцитов в периферической крови > 10%, • количество апоптотических нейтрофилов < 20%, • резкое увеличение (в 1,5-2 раза) интенсивности спонтанного и активационного апоптоза мононуклеаров в культуре *in vitro.*

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 В ЕГО ПАТОГЕНЕЗЕ

YANK WHETHER

SIRS MASKS

AT THE CARNIVAL

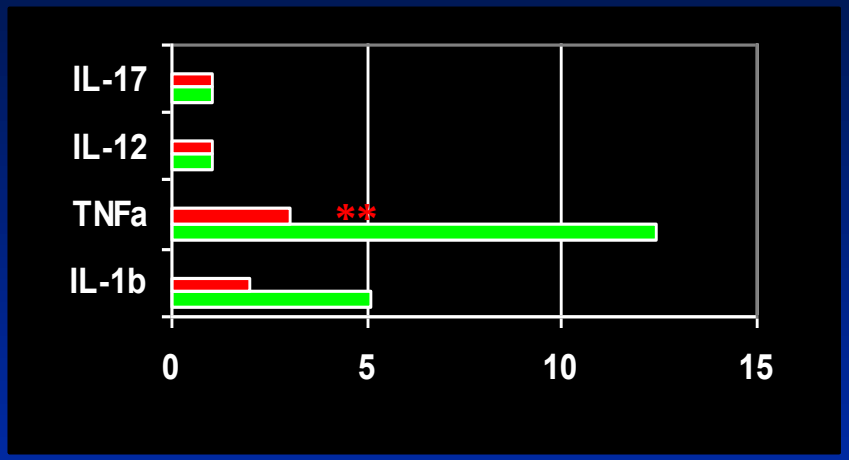
OF DEATH ?

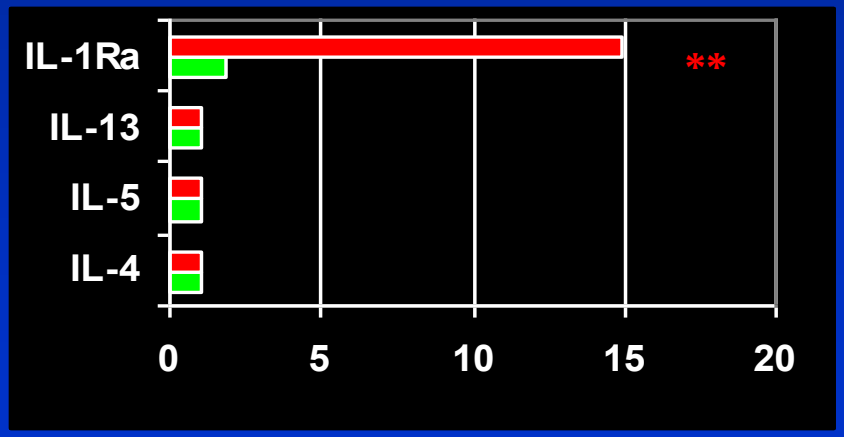
В ЧЕМ СУТЬ

ИМЕЮЩИХСЯ

ПРОТИВОРЕЧИЙ ?

Цитокиновый статус больных с тяжелым сепсисом





Иммунная дисфункция

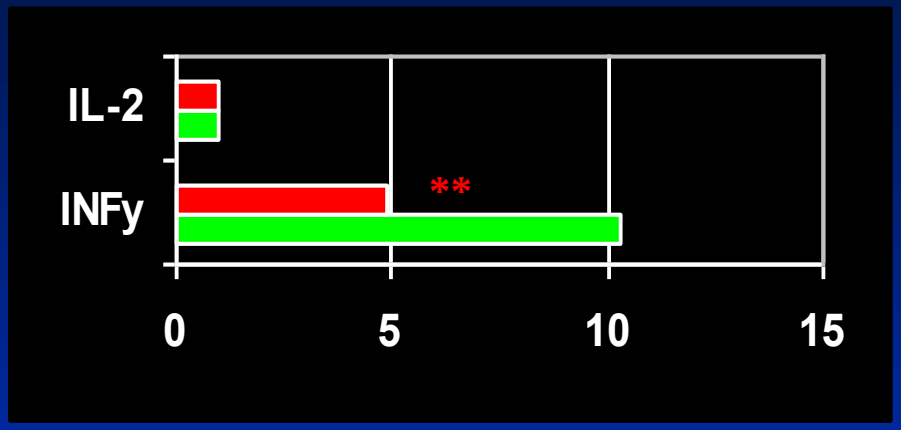
- цитокиновый дисбаланс с преобладанием противовоспалительных (супрессорных) факторов:

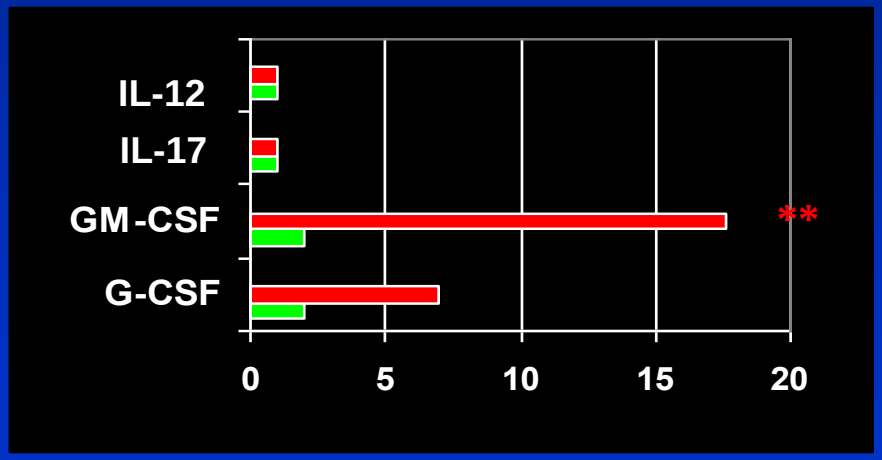
- *снижен уровень основных провоспалительных цитокинов;*
- *Резко повышен уровень иммуносупрессорного цитокина - IL-1Ra.*

Больные
Доноры

*Примечание: ** - p<0,01*

Цитокиновый статус больных с тяжелым сепсисом





Иммунная дисфункция

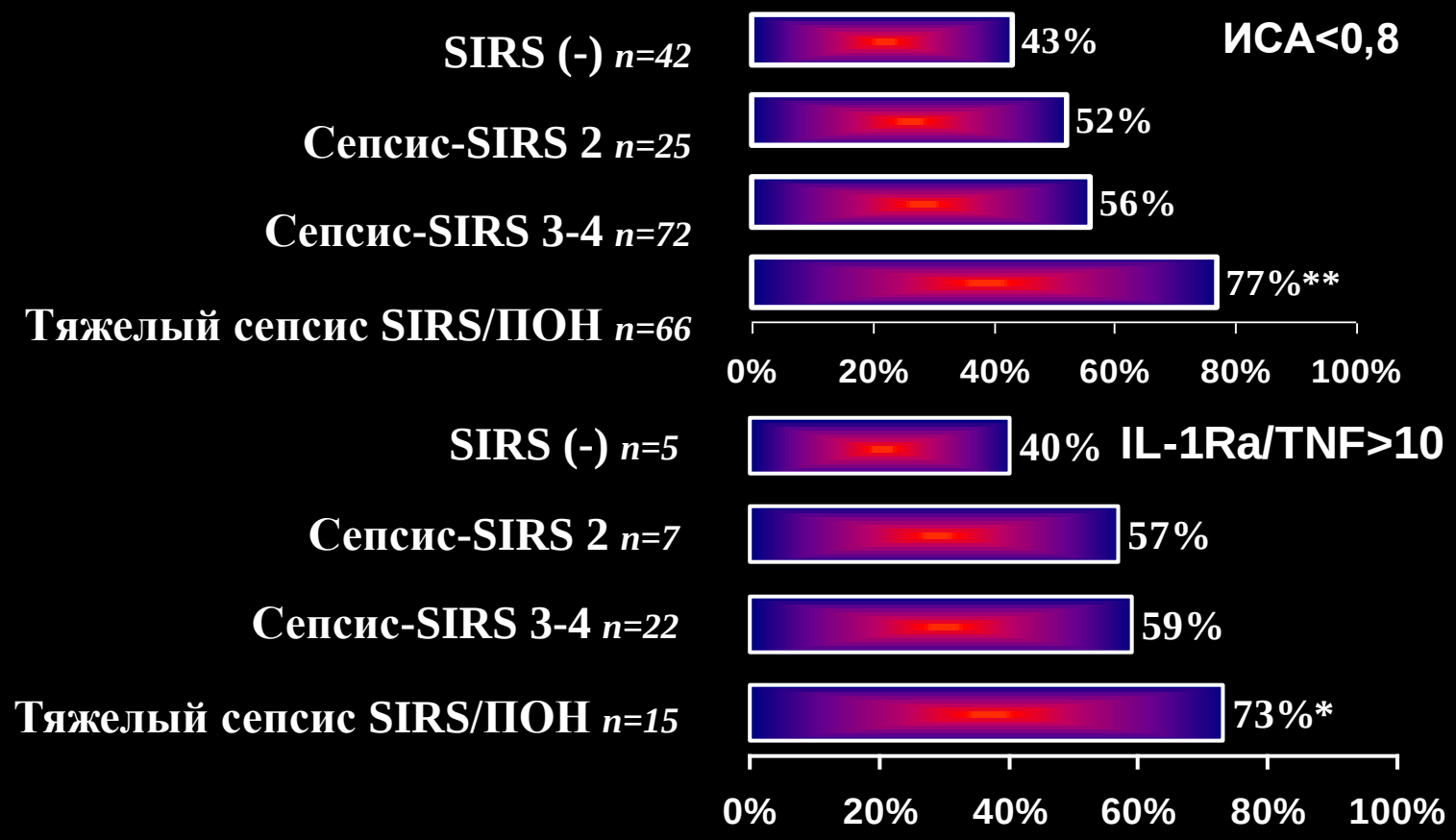
- цитокиновый дисбаланс с истощением (по зрелым клеткам) и напряжением (по незрелым клеткам) регуляции гемопоэза:

- *Уровень продуцируемых Th1- и Th2 лимфоцитами основных регуляторных цитокинов минимален (IFNγ – снижен);*
- *Резко повышен уровень колониестимулирующих фаторов (смысл - активация клеток-предшественников гемопоэза).*

Больные
Доноры

*Примечание: ** -p<0,01*

ИММУНОДЕПРЕССИЯ И ЦИТОКИНОВЫЙ ДИСБАЛАНС ПРИ ПРОГРЕССИИ SIRS



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

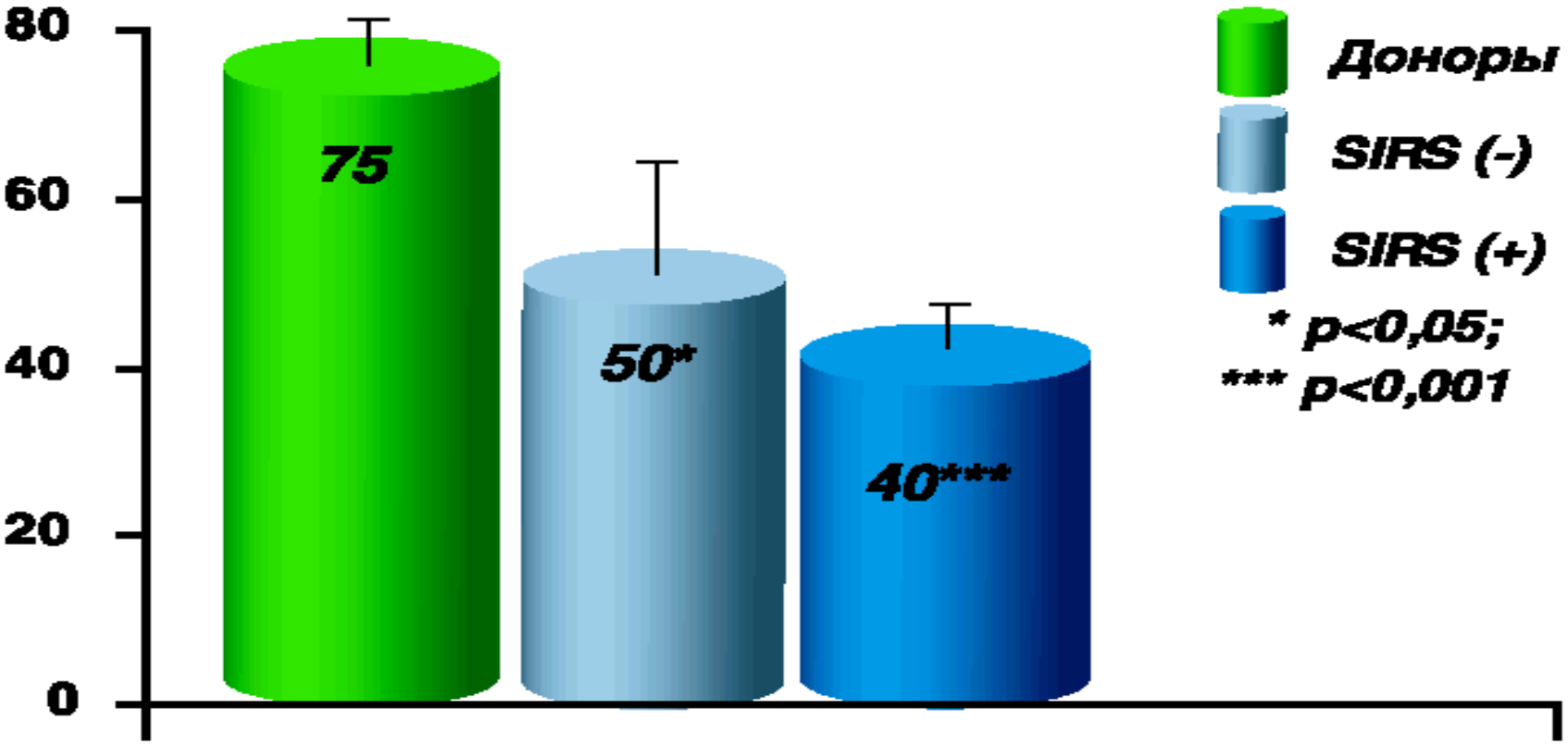


Рис. 8. Уровень продукции IL-2 (МЕ/мл) мононуклеарными клетками у больных с хирургической инфекцией/ у больных клинической группы «Сепсис – SIRS(+)» по сравнению с пациентами клинической группы «Сепсис – SIRS(-)»

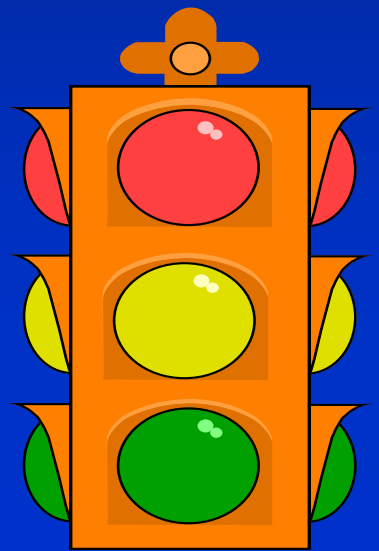
Изменения индуцированной продукции цитокинов при ПОН

Следствия угнетения индуцированной продукции

Нарушение фагоцитоза

Нарушение узнавания и презентации антигенов

Анергия Т - клеток



Общая иммунодепрессия

ПРИ СЕПСИСЕ И ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ

- 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

Неспецифические супрессорные факторы и механизмы

Специфические супрессорные факторы и механизмы

ОБЩАЯ ИММУНОДЕПРЕССИЯ

Хронизация инфекционного процесса

Диссеминирование инфекции

Утяжеление эндотоксикоза

Нарушение процессов репарации и регенерации тканей

Прогрессирующая дезорганизация систем иммунореактивности

ПОЗДНЯЯ ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В.К. Козлов, 2002

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.**

ПРЕДПОСЫЛКИ И КОМПОНЕНТЫ 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)

Частное заключение

- Иммунные дисфункции активационного и депрессивного типов являются причиной, а затем компонентами ранней (в частности, посттравматической) и поздней (септической) ПОН.

- Признаки общей (системной) иммунодепрессии (клинические и лабораторные) должны входить в перечень диагностических критериев полиорганной дисфункции.

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ

В ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА

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 (PCT)

- **Прокальцитонин (PCT)** - определенно не является ни инициирующим, ни завершающим фактором патогенеза сепсиса (системного воспалительного ответа),
- уровни PCT в плазме пациентов тесно коррелируют с уровнями TNFα, IL-6 и IL-8,
- в сыворотке пациентов с генерализованной инфекцией при уровнях PCT 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, TNFα.

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

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 ≤ 1,2·10 ^{9}/ л.**
Субпопуляционная моноцитопения	**Относительное количество HLA-DR+ моноцитов в периферической крови ≤ 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 ≤ 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/TNFα) ≥10.**
Разнонаправленная интенсивность апоптоза клеток крови	**Содержание в периферической крови апоптотических лимфоцитов ≥10%, содержание в периферической крови**

В.К. Козлов, 2006-2008

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ВТОРИЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ

комбинированный
Т-лимфоцитарно-моноцитарный
структурно-функциональный
иммунодефицит

ИММУННЫЕ МАРКЕРЫ ПОД / ПОН

ранние:

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

поздние:

- ✓ лимфопения (≤1.2 $x10^9$/л);
- ✓ уменьшение HLA-DR+ мононуклеаров (≤ 30%);
- ✓ иммуносупрессорный тип цитокиновой регуляции / IL – 1Ra / TNF α (>10); IL-10 / IFNγ (> 2); ИСА ≤ 0,8 /

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 обязательного компонента комплексной патогенетической терапии ПОН и тяжелых инфекционных осложнений

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 TNFα

- 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)*~~

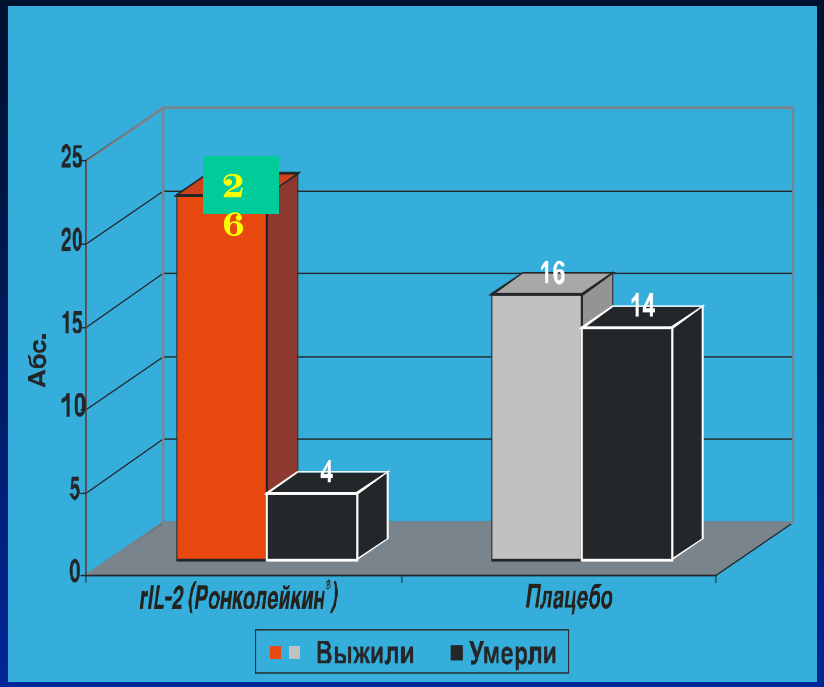
По критериям доказательной медицины

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 OP=0,45
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 OP=0,40



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 протяжение последних 14 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.

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

АНТИОКСИДАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

- РЕАМБЕРИН
- ЦИТОФЛАВИН
- РЕМАКСОЛ

СУБСТРАТНЫЕ АНТИГИПОКСАНТЫ КАК ЭНЕРГОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Эффекты производных янтарной кислоты - сукцинатов направлены на коррекцию митохондриальной дисфункции и восстановление утраченной при гипоксии и оксидативном стрессе энергосинтезирующей функции клеток, поэтому подобные препараты являются ***энерготропными антигипоксантами***

РОЛЬ СУКЦИНАТОВ В КЛЕТОЧНОЙ ЭНЕРГОПРОДУКЦИИ

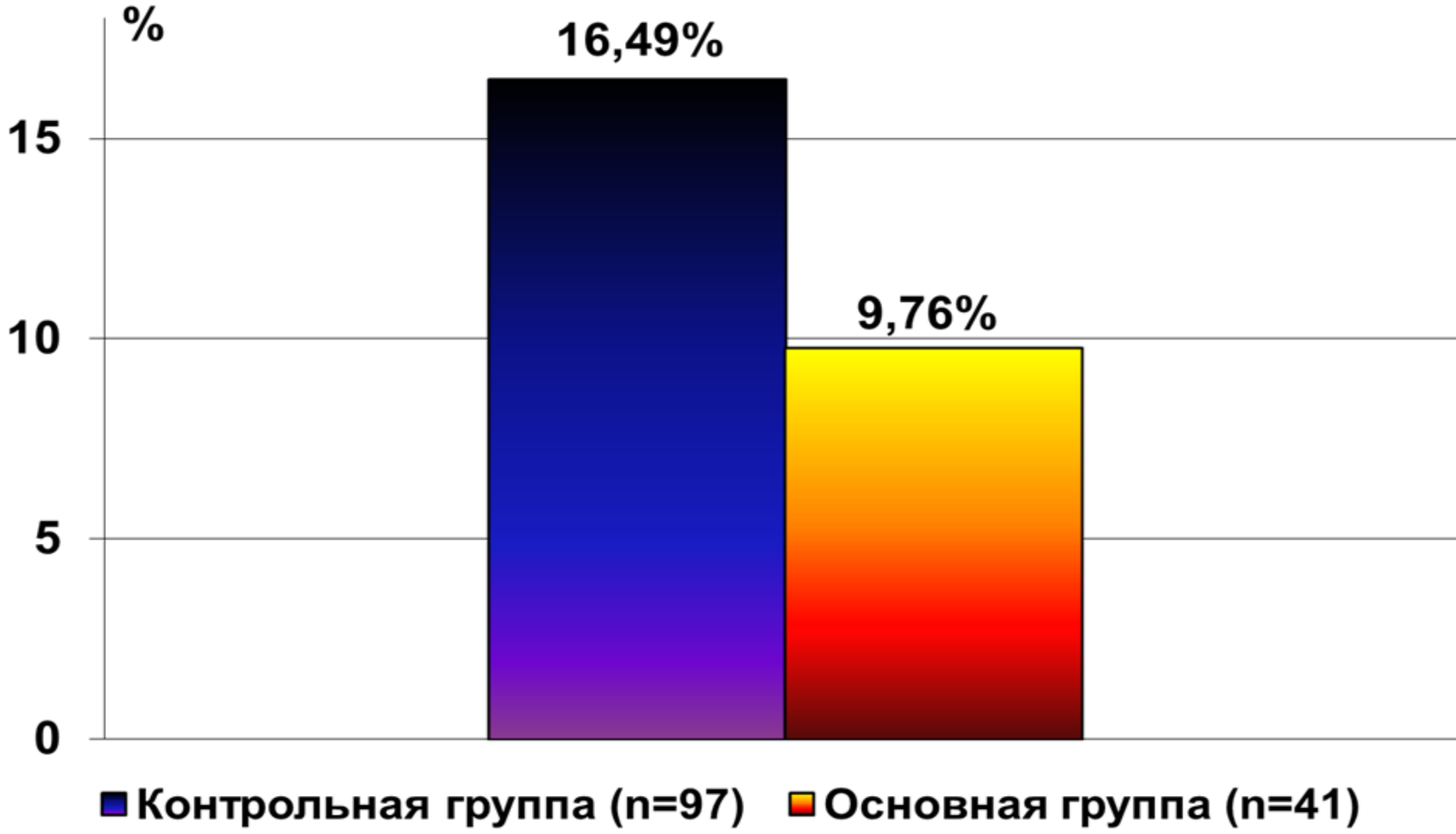
- В процессах клеточной энергопродукции сукцинат – это продукт пятой и субстрат шестой стадий цикла Кребса.

- Вводимый (экзогенного) сукцинат как субстрат включается в метаболические процессы клеточной энергопродукции, что обеспечивает восстановление энергетического потенциала клетки.

МОДИФИКАЦИЯ СУКЦИНАТОМ МЕТАБОЛИЗМА КЛЕТОК

- Активирование аэробного гликолиза
- Увеличение интенсивности окислительных процессов цикла Кребса.
- Возрастание внутриклеточного фонда макроэргических соединений (АТФ, КФ).
- Стабилизация липидного обмена.
- Повышение активности ферментов первой линииантиоксидантной защиты (СОД, КАТ).
- Стабилизация уровня восстановительного потенциала тиолдисульфидой антиоксидантной системы к р о в и.
- Снижение активности аминотрансфераз к л е т о к.

ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ РЕАМБЕРИНОМ



В.А. Косинец, 2010

СНИЖЕНИЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ СЕПСИСЕ МОЖЕТ БЫТЬ ДОСТИГНУТО:

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

НЕОБХОДИМЫЕ КОМПОНЕНТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Адекватная иммунокоррекция:
- **активная иммунотерапия rIL-2** (реставрация клеточного компонента систем иммунореактивности)
- **пассивная иммунотерапия** (заместительная терапия обогащенными препаратами иммуноглобулинов

3

Лечение эндотоксикоза и купирование синдрома “окислительного стресса”

4

Лечение тромбо-геморрагического синдрома

5

Адекватная этиотропная терапия

2

Хирургическая санация первичного и вторичных очагов инфекции

1

ТЯЖЕЛАЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ
(сепсис, осложненный деструктивный панкреатит, разлитой перитонит, осложнения механической и термической травмы)

Лечение проявлений полиорганных дисфункций

6

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА И ГИПЕРЭНЕРГЕТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ

Неспецифическая иммунопрофилактика современными иммуноактивными средствами

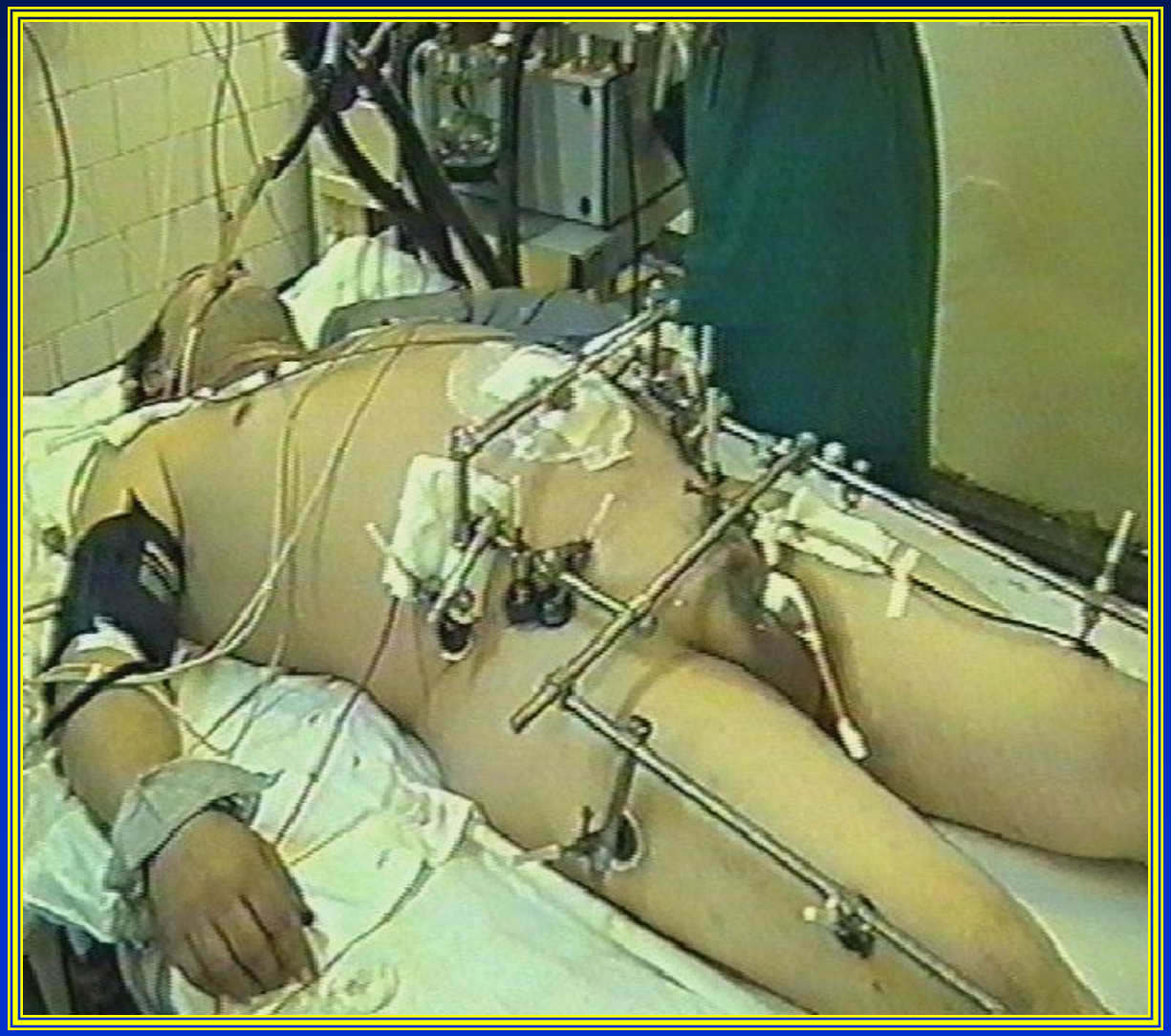
– способ профилактики гнойно-септических осложнений при критических состояниях *(механическая, операционная, ожоговая и радиационная травмы, деструктивный панкреатит, острые ишемические нарушения)*

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)*

СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА

ПРОФИЛАКТИКА
И ОПЕРЕЖАЮЩАЯ
ТЕРАПИЯ СЕПСИСА
ИММУНОАКТИВНЫМИ
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ
ПРЕПАРАТАМИ
(преимущественно
заместительного
типа действия)
+ ЦИТОПРОТЕКЦИЯ
И АДЕКВАТНОЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ
ОБЕСПЕЧЕНИЕ КЛЕТОК
- НЕОБХОДИМЫЙ КОМПОНЕНТ
СОВРЕМЕННОЙ КОМПЛЕКСНОЙ
СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ



Туман рассеется и откроется истина
уму пытливому …