

**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.

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:

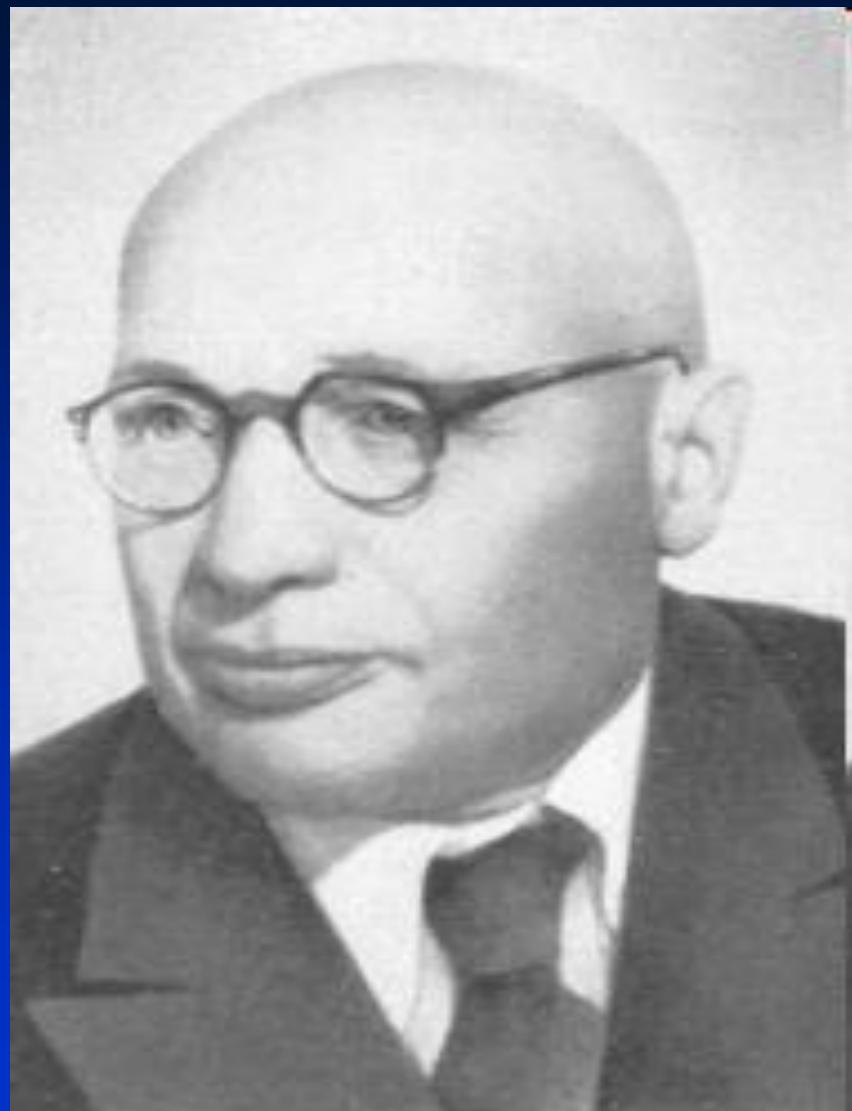
- наличие работоспособной концепции (идеология),
- владение методологией и технологиями диагностики,
- наличие адекватных и эффективных средств лечения.

КАТЕГОРИИ СЕПСИСА



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

«Далеко
не всякий
гнойный очаг
представляет
собой сепсис».



И.В. Давыдовский.

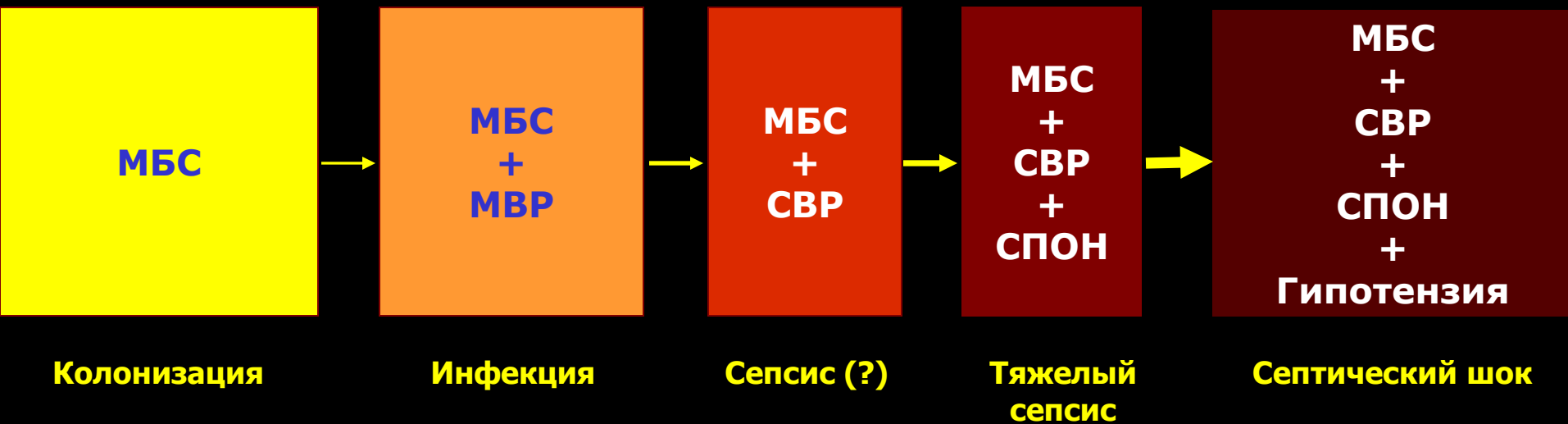
Генерализованные формы инфекционных осложнений

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

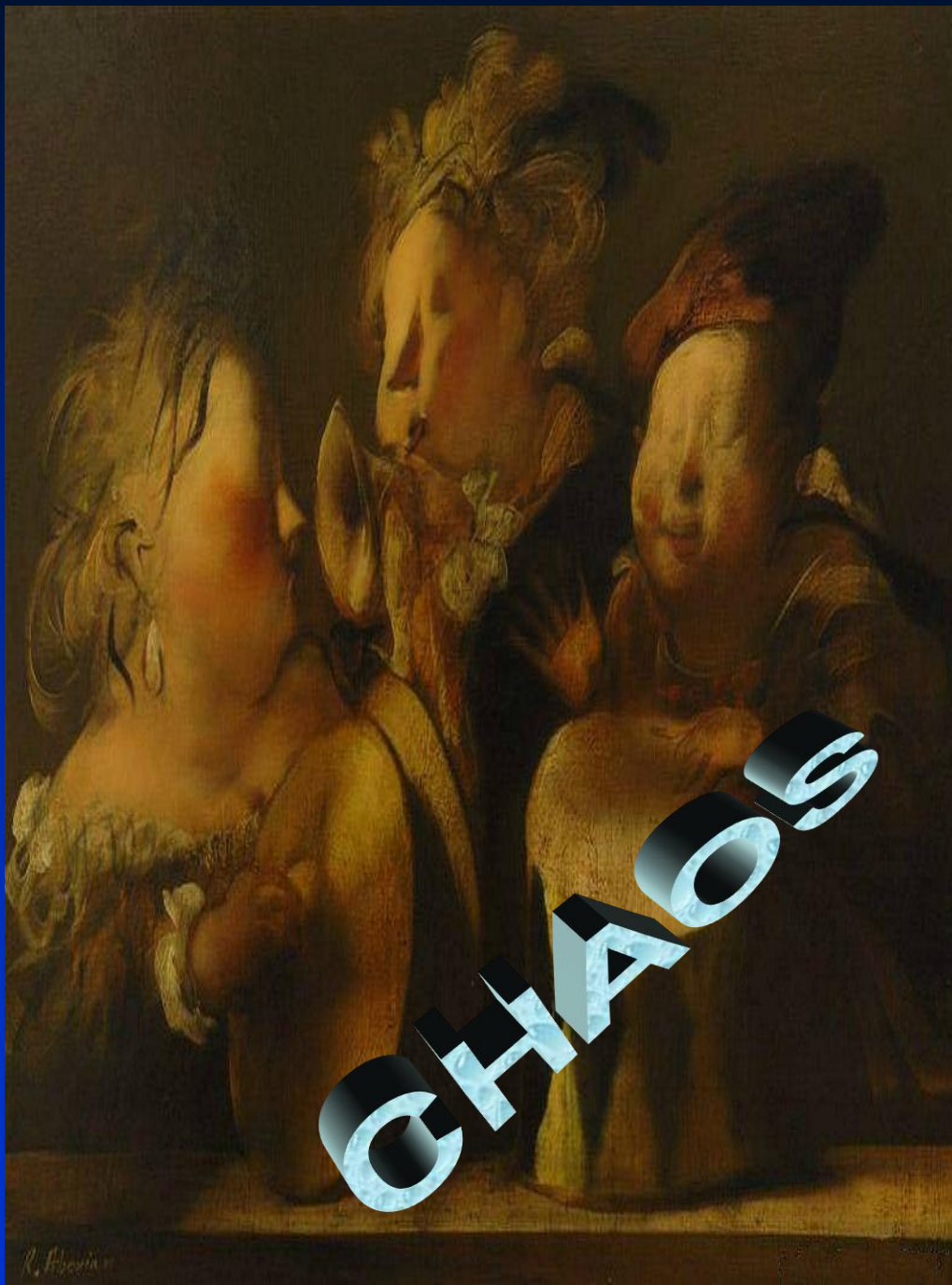
Супрессия иммунитета.
Выраженная клеточная
адекватность (анергия).
Преобладание CARS.

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

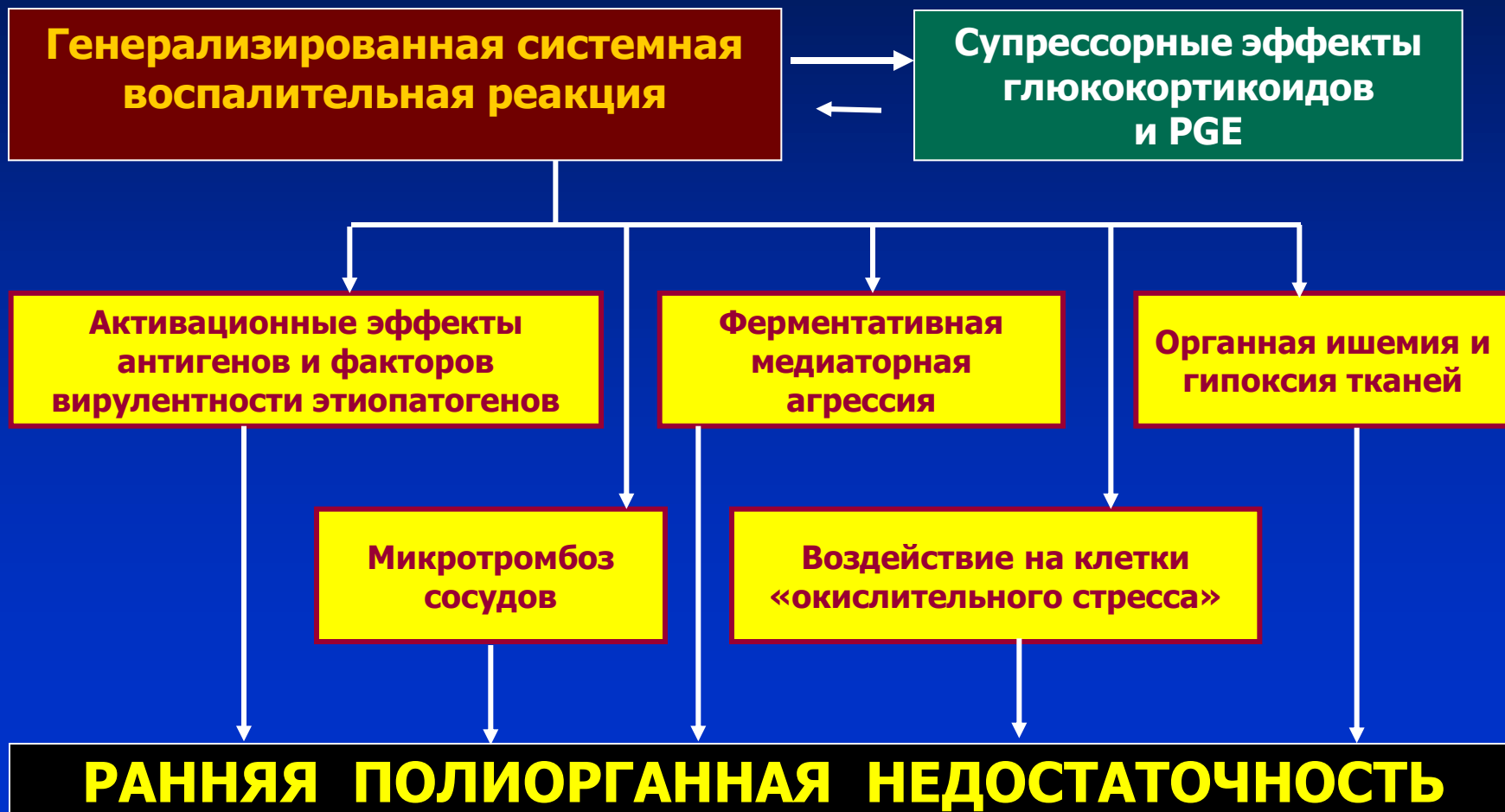
воспалительного

ответа

ПАТОГЕНЕЗ ПОД/ПОН



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

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.**

Креатенин 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



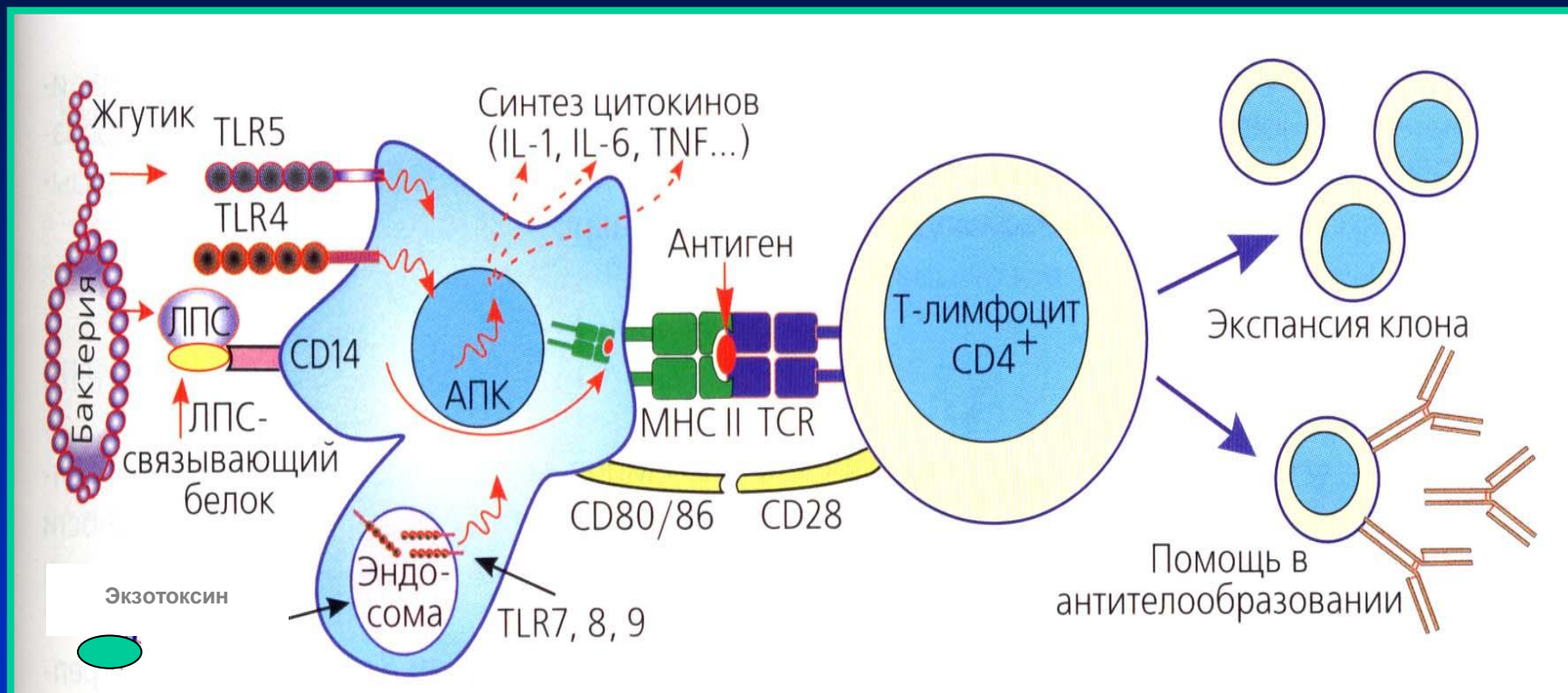
К.А. Сомов. - Арлекин и смерть, 1907

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

Грамотрицательные
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,
✓ 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 E₂

**Системное
воспаление**

+

-

ОСНОВНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ

Уменьшение количества клеток

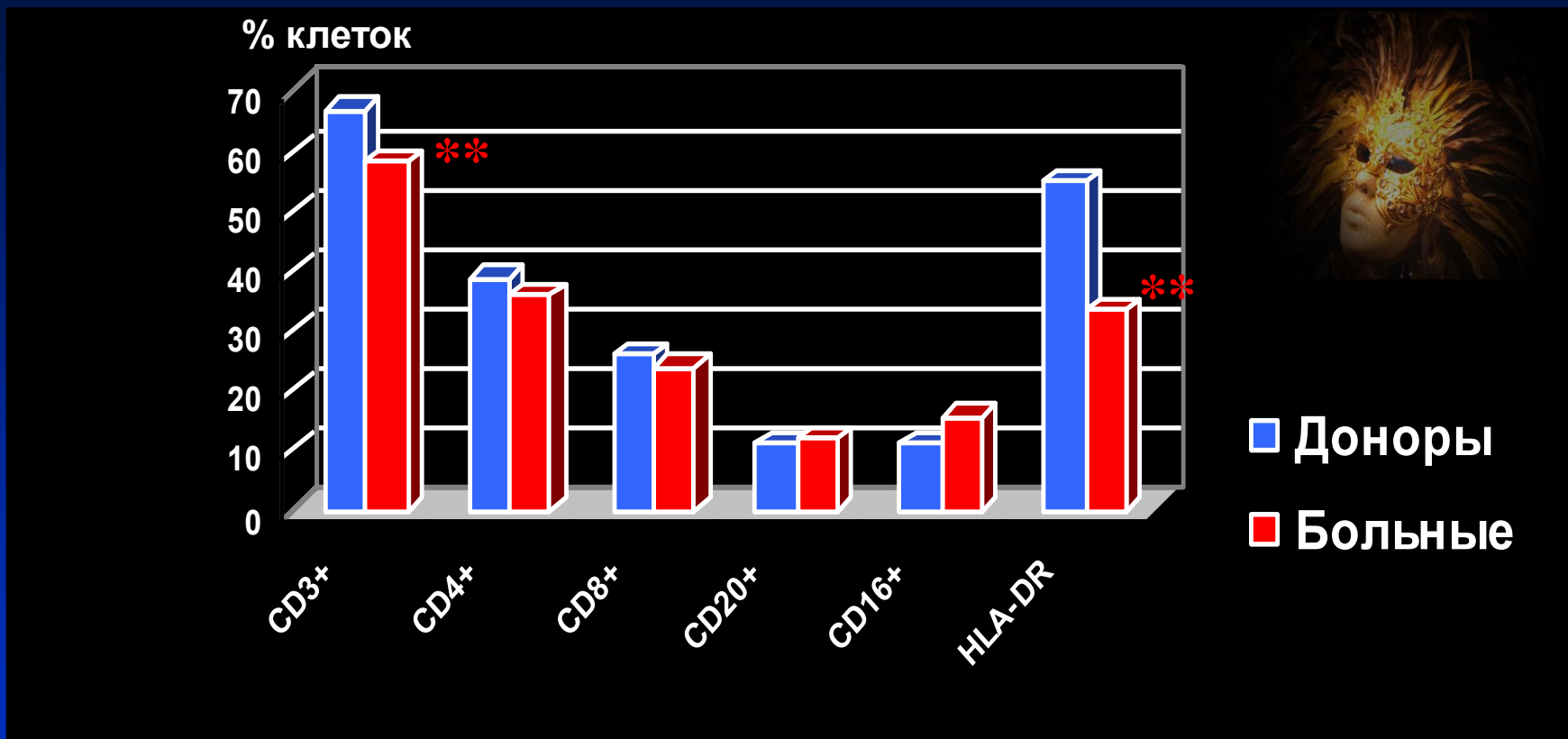
(интенсивный гипоксический и свободно-радикальный некробиоз, интенсификация апоптоза)

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



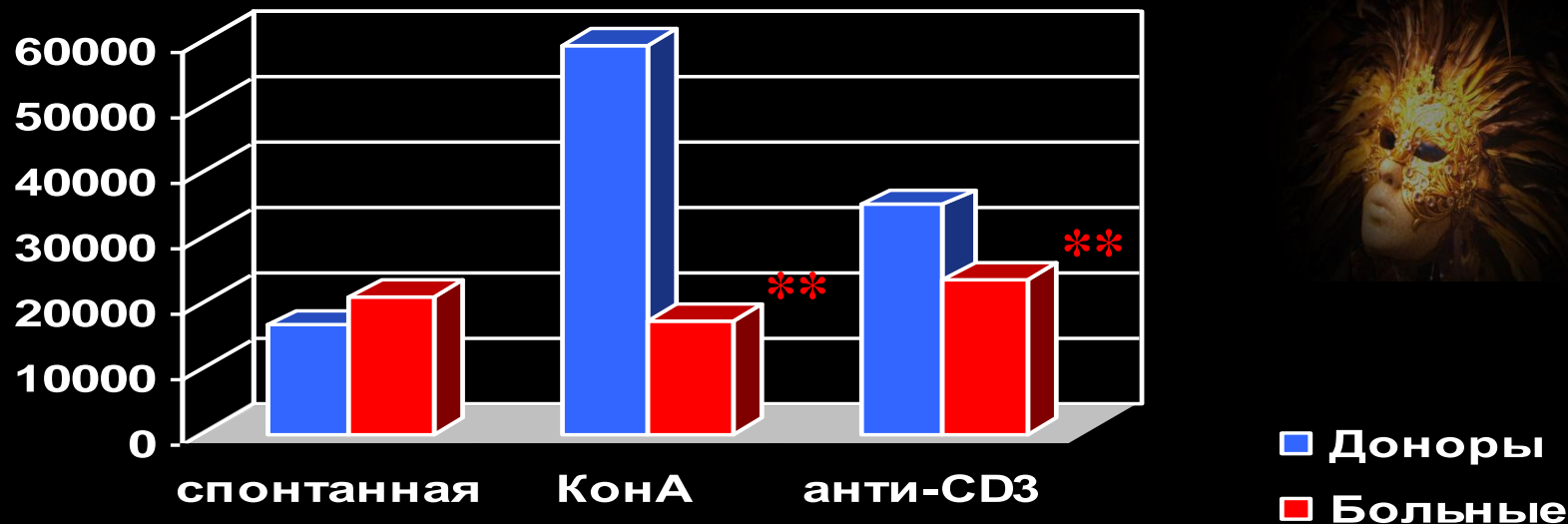
Иммунная дисфункция - структурный(фенотипический) дисбаланс:

- уменьшение относительного количества CD3⁺ 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)



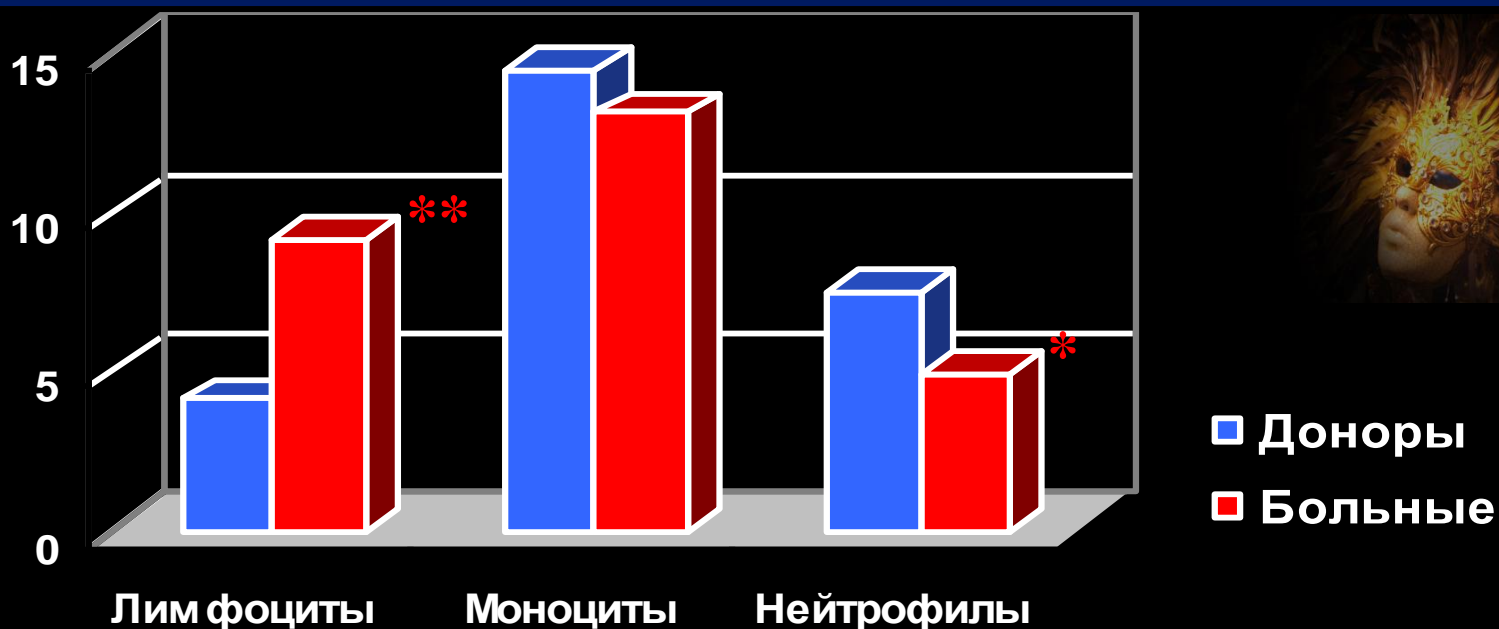
Иммунная дисфункция - уменьшение пролиферативного ответа Т-лимфоцитов:

- 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

% апоптотических клеток



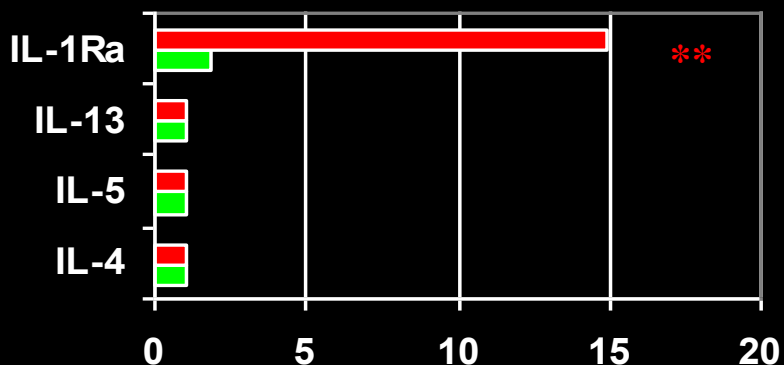
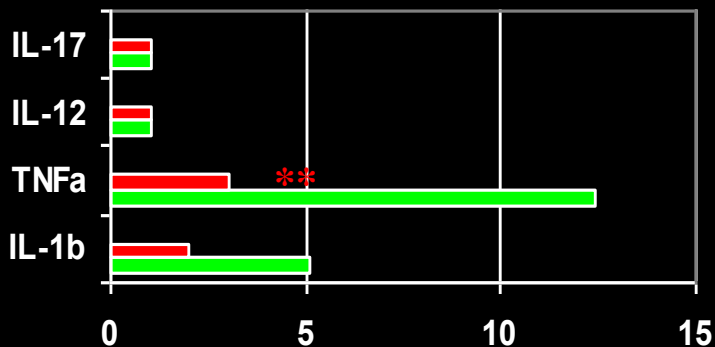
Иммунная дисфункция – расстройство регуляции процессов гибели клеток путем апоптоза:

- 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.

— Больные
— Доноры

Примечание: ** - $p < 0,01$

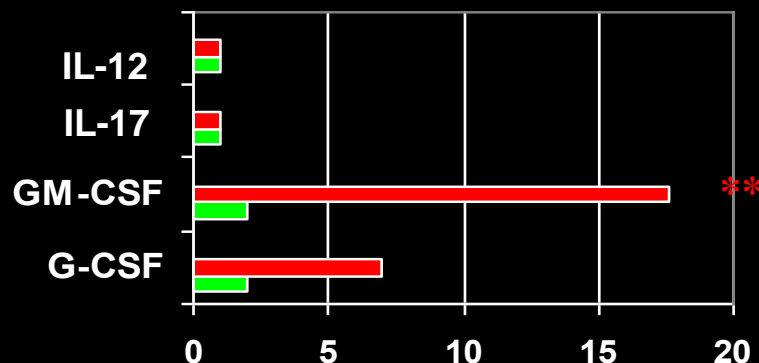
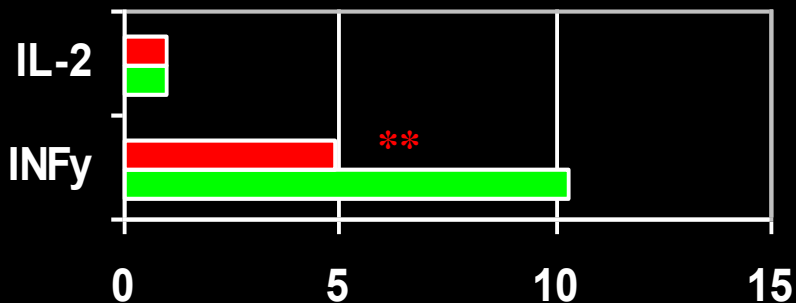


Цитокиновый статус больных с тяжелым сепсисом

Иммунная дисфункция

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

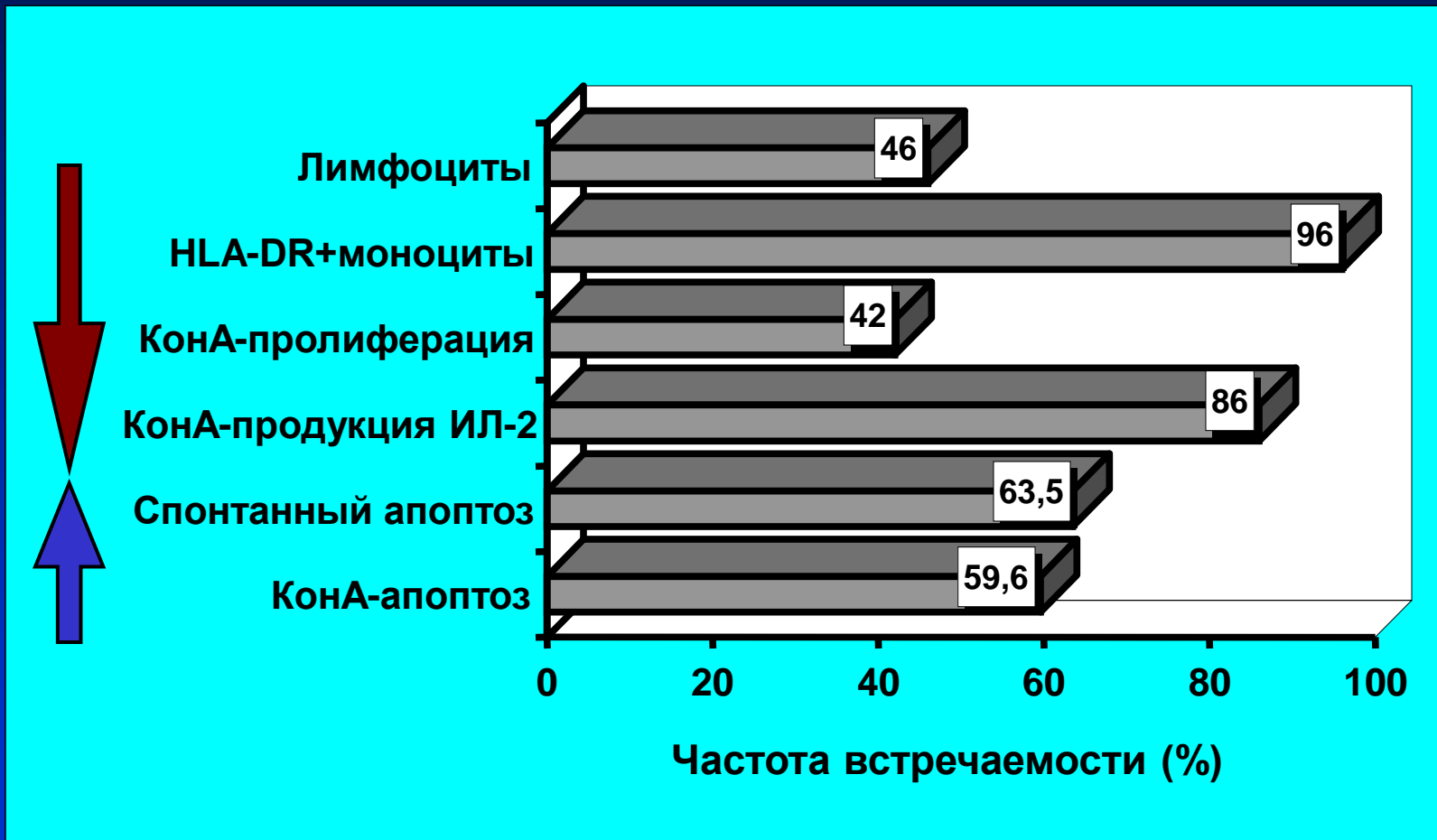
- Уровень продуцируемых Th1- и Th2 лимфоцитами основных регуляторных цитокинов минимален (IFN γ – снижен);
- Резко повышен уровень колониестимулирующих факторов (смысл - активация клеток-предшественников гемопоэза).



— 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)

СЕПСИС: СИСТЕМНАЯ ИММУНОДЕПРЕССИЯ



Сбросят ли
сэры /SIRS/
маски
на карнавале
смерти ?

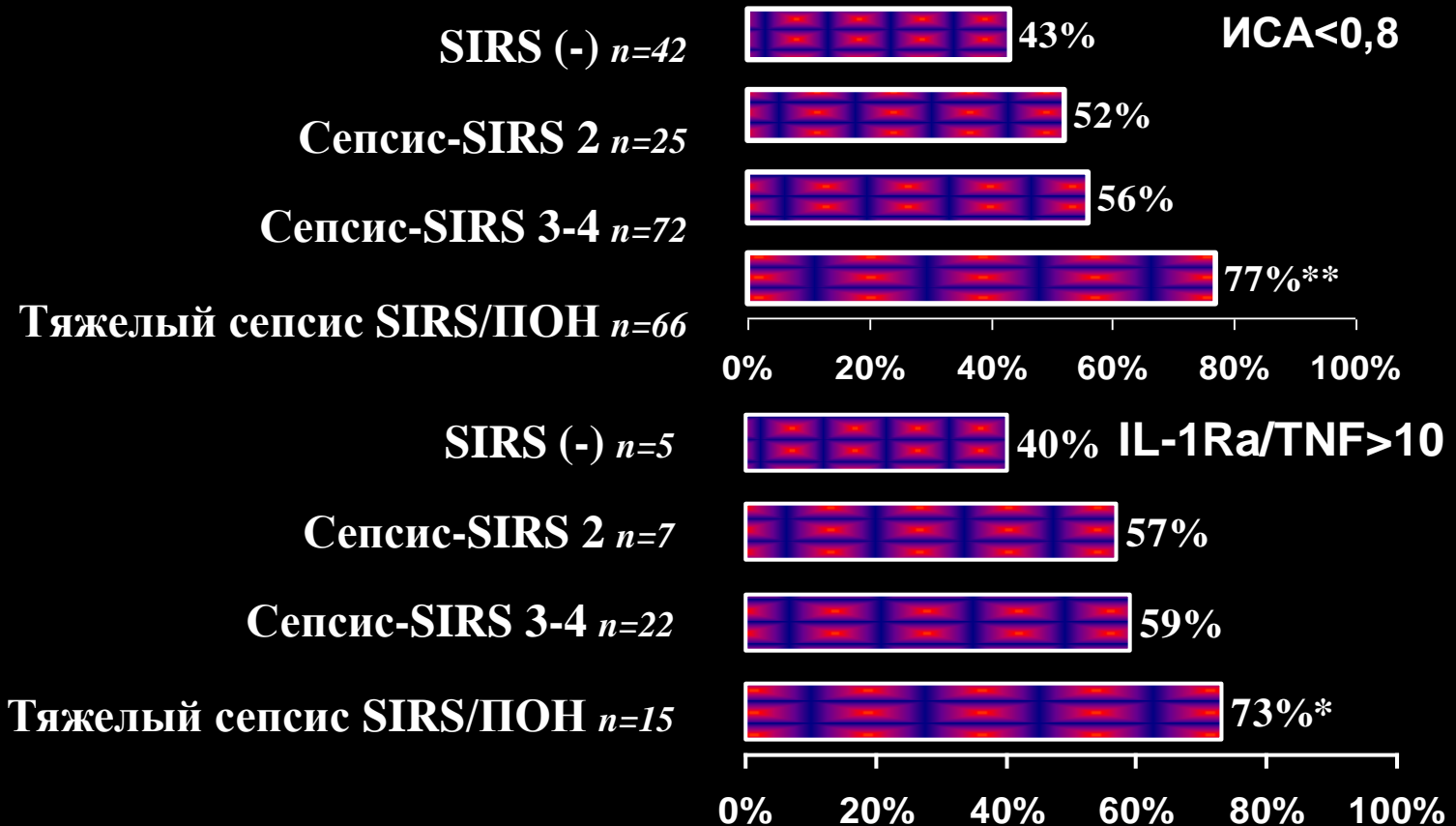
**ОДНА ИЗ ВАЖНЫХ ПРОБЛЕМ В ПОНИМАНИИ СЕПСИСА
- ЭТО АДЕКВАТНАЯ ОЦЕНКА РОЛИ СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА (включая SIRS-критерии)
В ЕГО ПАТОГЕНЕЗЕ**




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

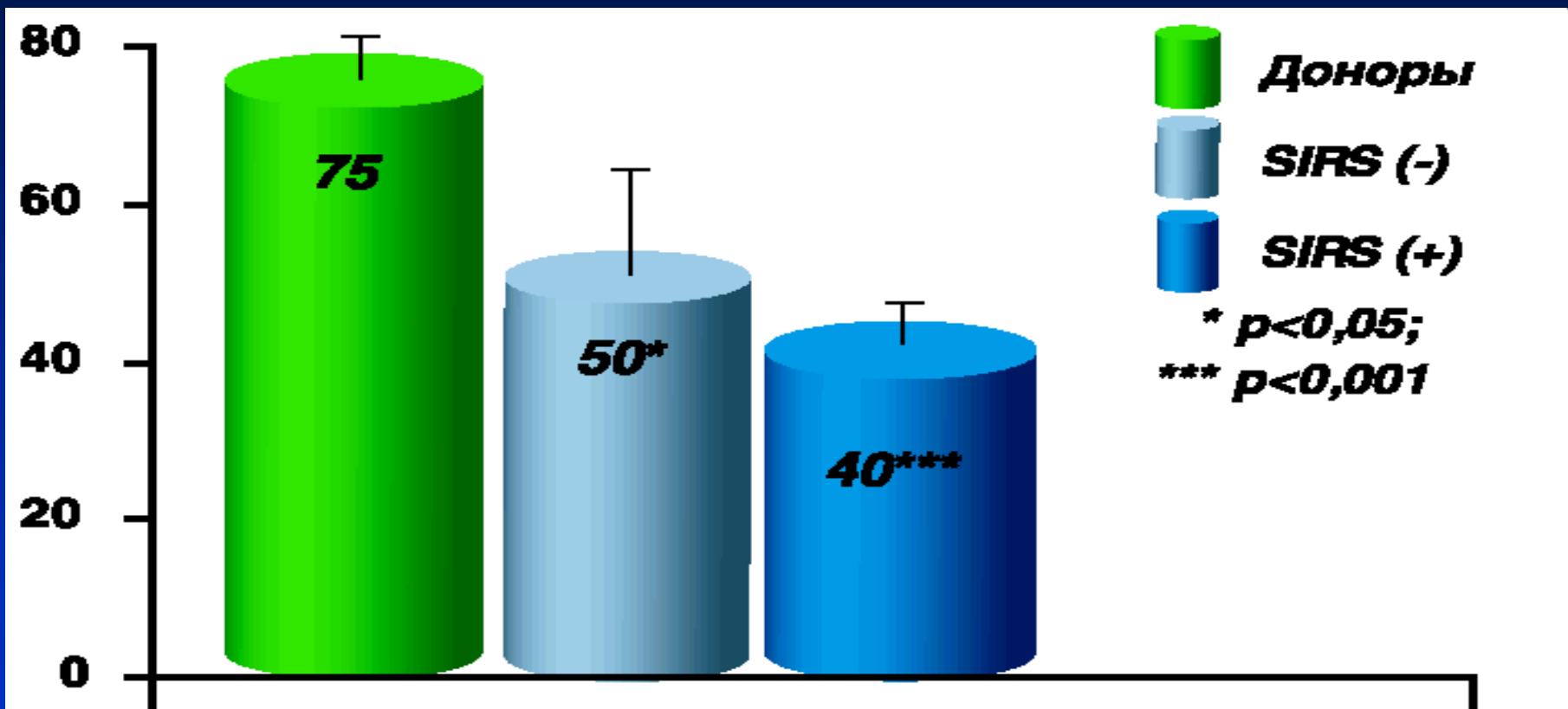


Рис. 8. Уровень продукции IL-2 (МЕ/мл) мононуклеарными клетками у больных с хирургической инфекцией/ у больных клинической группы «Сепсис – SIRS(+))» по сравнению с пациентами клинической группы «Сепсис – SIRS(-))»

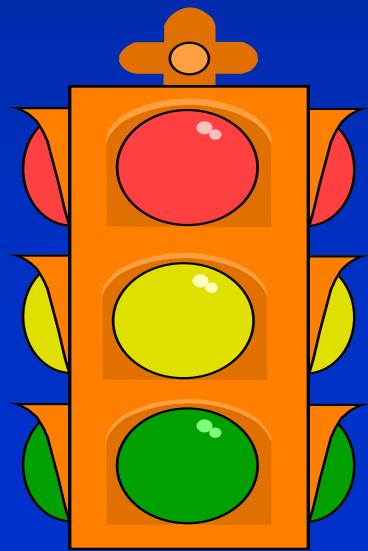
Изменения индуцированной продукции цитокинов при ПОН

Следствия угнетения индуцированной продукции

Нарушение фагоцитоза

Нарушение узнавания и презентации антигенов

Анергия Т - клеток



**Общая
иммунодепрессия**

ПРИ СЕПСИСЕ И ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ



**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





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.**

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 ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ
СТРАТЕГИИ 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

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 $\leq 1,2 \cdot 10^9 / л.$
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 $\leq 18\%$.

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**

НЕОБХОДИМЫЕ КОМПОНЕНТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ



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*)~~

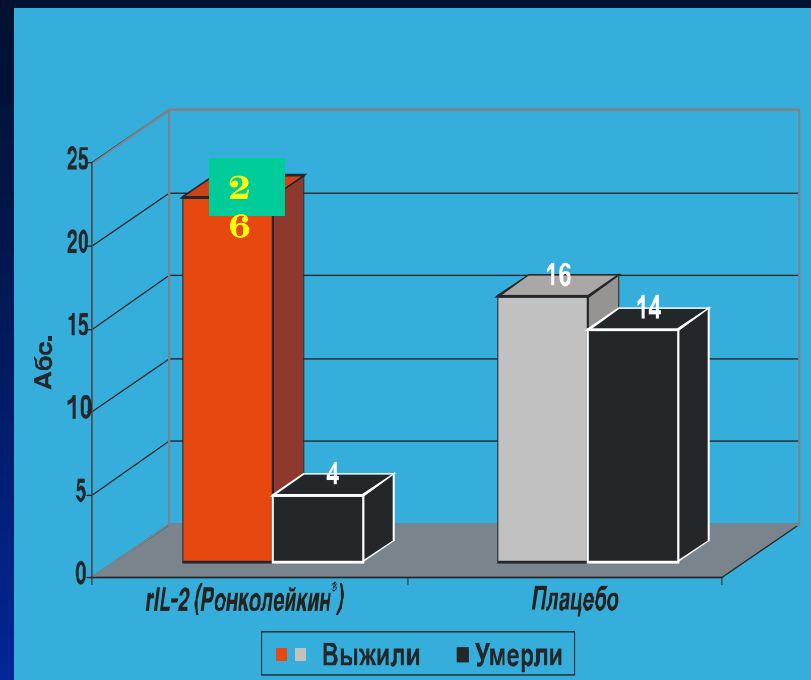
По критериям доказательной медицины

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.

ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕЕ СОСТОЯНИЕ

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

▶ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ КИСЛОРОДА

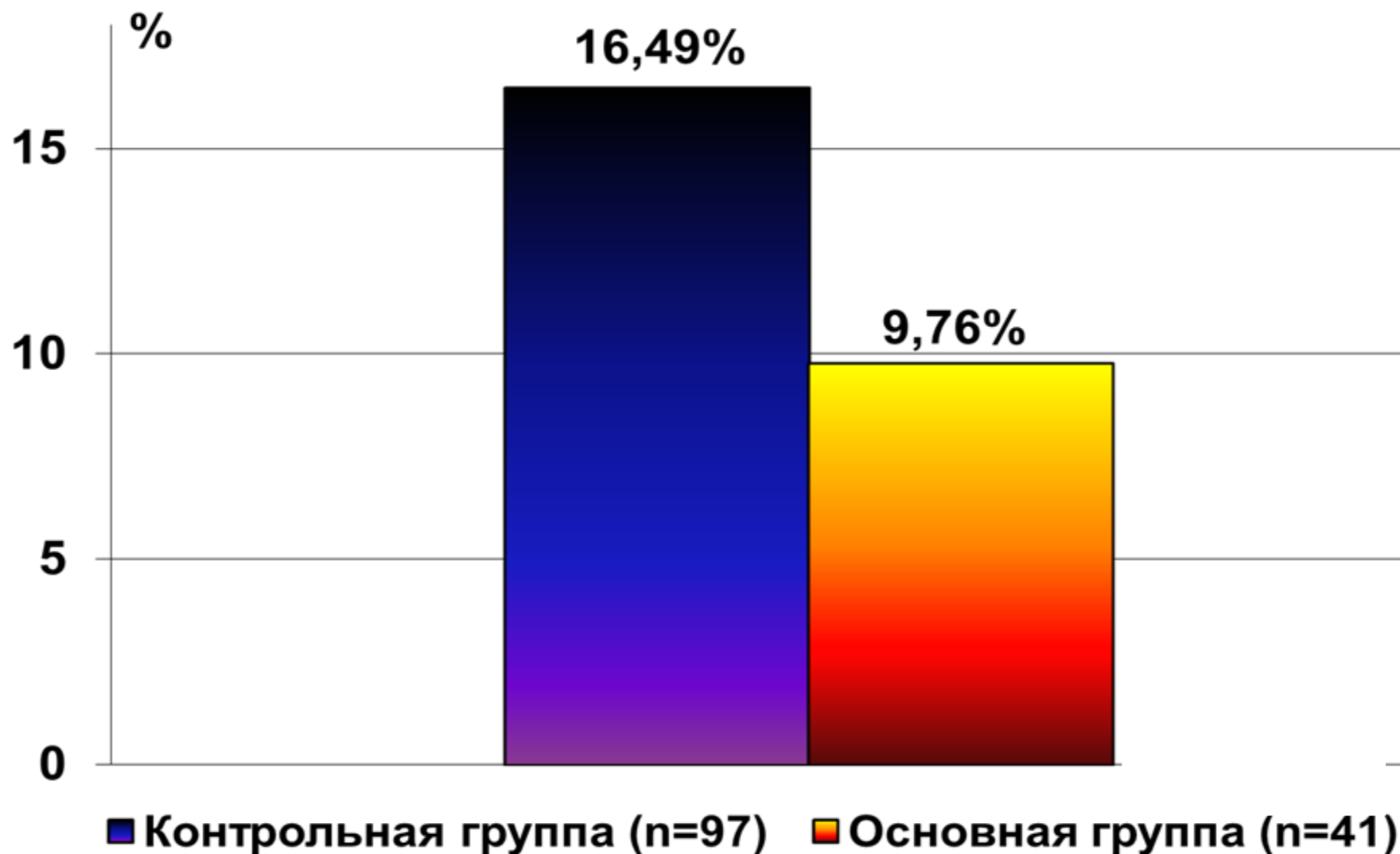
▶ НАРУШЕНИЕ БАЛАНСА ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В КЛЕТКАХ ЭФФЕКТОРАХ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ

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

ЛЕТАЛЬНОСТЬ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ РЕАМБЕРИНОМ



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).

Частное заключение

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

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*)

СНИЖЕНИЕ ЛЕТАЛЬНОСТИ ПРИ СЕПСИСЕ МОЖЕТ БЫТЬ ДОСТИГНУТО:

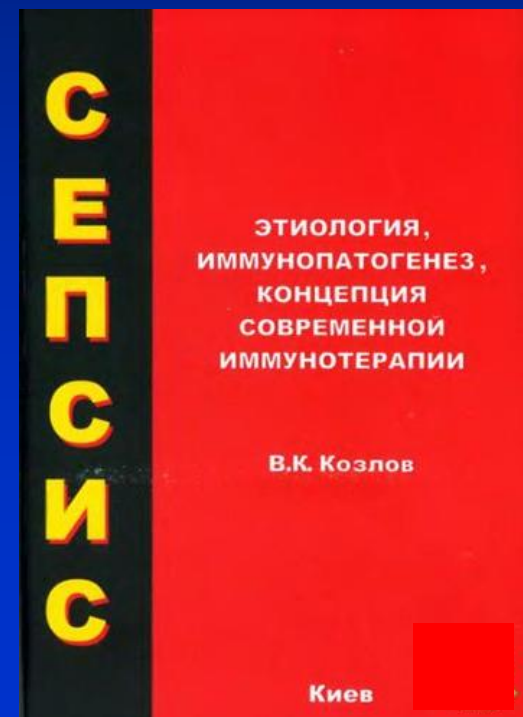


- уточнением его патогенеза,
- совершенствованием методов ранней диагностики,
- использованием новых подходов опережающей терапии.

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



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

