

© Коллектив авторов, 2018
УДК [616.94:612.017.1]-08
DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-5-105-107

М. В. Киселевский¹, С. М. Ситдикова¹, А. Г. Абдуллаев¹, С. А. Шляпников²,
И. О. Чикилева¹

ИММУНОСУПРЕССИЯ ПРИ СЕПСИСЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ КОРРЕКЦИИ

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Обзор литературы посвящен иммуносупрессии при сепсисе и возможностям ее коррекции.

Ключевые слова: сепсис, иммуносупрессия, антибиотикотерапия, иммунотерапия

M. V. Kiselevskii¹, S. M. Sitdikova¹, A. G. Abdullaev², S. A. Shlyapnikov³, I. O. Chikileva¹

Immunosuppression in sepsis and possibility of its correction

¹ Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology», of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia, Moscow; ² Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine», Russia, St. Petersburg

Literature review is devoted to immunosuppression in sepsis and possibilities of its correction.

Keywords: sepsis, immunosuppression, antibiotic therapy, immunotherapy

Введение. Сепсис является одной из наиболее распространенных причин смерти больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и приводит к ежегодным значительным расходам на здравоохранение. В мире ежегодно регистрируется более 5 млн смертей, причиной которых является сепсис [1, 2]. В соответствии с международным консенсусным определением, достигнутым в сообществах реаниматологов, при том, что пульмонологи, хирурги и врачи экстренной помощи эти определения не приняли (Sepsis-3), сепсис рассматривается как «угрожающая жизни дисфункция органов, вызванная дисрегулируемым ответом организма на инфекцию» [3]. Учитывая этот факт, мы также будем придерживаться в своем обзоре определения сепсиса как системной воспалительной реакции на локальный инфекционный процесс (Сепсис 1-2).

Классические представления предполагают, что сепсис состоит из начальной гипервоспалительной фазы (синдром системной воспалительной реакции, ССВР), за которой следует противовоспалительная или иммуносупрессивная фаза (синдром противовоспалительного ответа, СПО) [4]. Эта двухфазная парадигма в последнее время ставится под сомнение, поскольку при сепсисе могут не только чередоваться, но и реализовываться одновременно провоспалительные и противовоспалительные ответы [5]. Ряд авторов полагают, что каждая из этих фаз при длительном течении, в конечном счете, вызывает «синдром хронического критического состояния», характеризующийся повышенной восприимчивостью ко вторичным нозокомиальным инфекциям, часто вызываемым оппортунистическими патогенами [6].

Гипервоспалительный ответ при сепсисе индуцируется бактериальными токсинами, в частности эндотоксином (липополисахарид, ЛПС), и характеризуется чрезмерным высвобождением провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и др. [7]. Однако клинические испытания препаратов на основе моноклональных антител, нацеленных на провоспалительные медиаторы и эндотоксин, а также блокаторы толл-подобных рецепторов, распознающих патогены, не показали клинического эффекта [8]. Более того, они были прекращены досрочно в связи с выраженным отрицательным эффектом. Поэтому, несмотря на много-

численные клинические исследования, до настоящего времени не выработано конкретных рекомендаций по применению подходов, учитывающих особенности иммунопатогенеза сепсиса. Таким образом, по-прежнему применение антибиотиков, инфузионная и поддерживающая терапия остаются основой лечения сепсиса. Современные стратегии лечения сепсиса позволили снизить раннюю смертность и улучшили общую выживаемость пациентов этой категории [9]. Однако недавно опубликованные материалы свидетельствуют о том, что у этих пациентов отмечается высокий уровень смертности в более поздние сроки, часто из-за развития вторичных инфекций [10]. Оппортунистические микроорганизмы, такие как представители родов *Pseudomonas*, *Candida*, *Acinetobacter* и *Enterococcus*, являются основными возбудителями вторичных инфекций у септических пациентов. Кроме того, наблюдалась высокая частота реактивации скрытых вирусных инфекций, вызванных цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса [11]. Некоторые исследователи постулируют, что присоединение вторичных инфекций и отсроченная смертность пациентов с сепсисом обусловлены длительной иммуносупрессией, при этом дисфункция звеньев иммунитета, обусловленная сепсисом, может усугубляться высокоинтенсивной антибиотикотерапией [12].

Иммуносупрессия при сепсисе. Проведенные в последние десятилетия исследования иммунологических нарушений при сепсисе подтвердили важную роль иммуносупрессии в патогенезе этого заболевания [10]. Разными авторами показано, что пациенты, пережившие начальную воспалительную фазу сепсиса, весьма восприимчивы к нозокомиальным инфекциям, являющимся основной причиной отсроченной гибели [13]. То есть современные стратегии приводят к улучшению краткосрочного результата у пациентов с сепсисом, но, в то же время, способствуют затяжным формам болезни, сопровождаемым иммуносупрессивным фенотипом. Поэтому во многих случаях летальность регистрируется через несколько недель после начала заболевания [14]. Более последние исследования показывают, что пациенты, выписанные из больницы после перенесенного сепсиса, имеют высокий уровень смертности в течение 1 года из-за развития вторичных инфекций.

Накопленные данные позволили сформулировать концепцию тримодального распределения смертности больных, перенесших сепсис. Три этапа включают в себя: 1) ранние смертельные случаи, вызванные системной воспалительной реакцией; 2) поздние смерти из-за органной или полиорганной недостаточности и иммуносупрессии; 3) отсроченные летальные исходы (в течение 60–90 дней после диагностирования сепсиса), обусловленные стойкой иммунной дисфункцией, сопутствующими заболеваниями и пожилым возрастом пациентов [10].

Патоморфологические исследования пациентов, умерших от сепсиса, подтверждают выраженную иммуносупрессию, проявляющуюся значительным снижением клеточного состава органов иммунитета (вилочковая железа и селезенка). Множество исследований свидетельствует о том, что иммунодепрессия является основным фактором смертности от сепсиса [4]. Ведущими механизмами являются апоптоз иммуноцитов и нарушение реакции на стимулирующие факторы из-за превалирования ингибирующих или подавления основных ко-стимулирующих рецепторов на иммунокомпетентных клетках [37]. Так, в экспериментальных исследованиях на животных с сепсисом отмечен апоптоз Т-хелперов (CD4+) и Т-киллеров (CD8+) в вилочковой железе [10]. В других сообщениях показана выраженная гибель лимфоцитов в различных лимфоидных тканях, включая селезенку, тимус, ободочную и подвздошную кишку и легкие, у мышей с модельным сепсисом [16].

Иммунотерапия при сепсисе. Иммунотерапевтические стратегии, направленные на стимулирование иммунной системы, обладают значительным потенциалом для преодоления иммуносупрессии, вызванной сепсисом, и улучшения отдаленных результатов лечения этой группы пациентов [17]. Доклинические и клинические исследования показывают, что сепсис не только приводит к дисфункции лимфоцитов, а также нарушает функцию антиген-презентирующих клеток (моноциты, макрофаги и дендритные клетки) [18, 19], что приводит к нарушению иммунного ответа [20]. Несмотря на то, что иммунотерапия признана перспективным подходом в лечении сепсиса, необходимо учитывать индивидуальные особенности состояния иммунитета пациентов в различные фазы заболевания. Несомненно, что иммунотерапия должна применяться у пациентов с верифицированной иммуносупрессией. Показанием к применению иммуностимулирующих препаратов может быть устойчивая выраженная лимфопения [21], которая может приводить к увеличению внутрибольничной и отсроченной (внебольничной) смертности септических больных [22].

Полезную информацию могут дать исследования иммуннофенотипа лейкоцитов пациентов с сепсисом, в частности, снижение содержания Т-хелперов (CD4+) и Т-киллеров (CD8+), наряду с экспрессией на лимфоцитах ингибирующих рецепторов PD-1 и BTLA, а также PD-L1 на антиген-презентирующих клетках; может служить маркером истощения Т-клеточного пула.

Существуют оправданные опасения, что иммунотерапия у рассматриваемой категории пациентов на фоне гипервоспалительной фазы заболевания может способствовать усилению воспалительного ответа и усугубить течение сепсиса. Поэтому необходимо стратифицировать пациентов на основе их иммунного статуса и назначать индивидуальную иммунотерапию по показаниям. В частности, приводятся данные, что на фоне тяжелой травмы у пациентов со стафилококковым сепсисом применение интерферона- γ способствует нормализации иммунного статуса и снижению вторичных инфекций [23]. Аналогичные результаты были получены при применении ИЛ-7 у ВИЧ-инфицированных больных с генерализованной инфекцией [24]. Предполагалось, что ИЛ-15 также обладает потенциальным иммунокорректирующим эффектом, однако в модельных экспериментах была выявлена гепатотоксичность этого цитокина [25], а в клиниче-

ских исследованиях, наряду с активацией натуральных киллеров и Т-киллеров, отмечалась лихорадка, гипотония III степени и печеночная недостаточность, что ограничивает перспективы применения ИЛ-15 у больных с сепсисом [26].

Учитывая патогенез индуцированной сепсисом иммуносупрессии, представляется целесообразным изучение возможности использования в комплексной терапии сепсиса препаратов – регуляторного цитокина, способствующего пролиферации и активации лимфоцитов. Применение ИЛ-2 также патогенетически обосновано при деплеции Т-хелперов (CD4+) – субпопуляции Т-клеток, участвующей в регуляции клеточного и гуморального иммунитета, главным образом за счет продукции ИЛ-2.

В отечественной и зарубежной литературе имеются публикации, свидетельствующие о возможности и целесообразности применения ИЛ-2 и ряда других цитокинов в клинической практике у определенного контингента пациентов с клиникой тяжелого сепсиса. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для точного определения возможной целевой группы, а также критериев назначения препаратов и оценки их эффективности. Такие исследования планируются как в зарубежных, так и в отечественных клиниках.

Эти теоретические положения подтверждаются результатами клинических исследований, проведенных отечественными авторами с применением рекомбинантного ИЛ-2 – препарата Ронколейкин. В частности, было показано, что включение в комплексное лечение больных с абдоминальным сепсисом препарата Ронколейкин позволило существенно уменьшить степень тяжести эндотоксикоза и полиорганной недостаточности, снизить частоту положительных бактериологических посевов крови и уменьшить среднюю продолжительность пребывания больных в стационаре и летальность. При абдоминальном сепсисе рекомендовано использовать в комплексном лечении Ронколейкин в режиме двух внутривенных инъекций в дозе 500 000 ЕД с интервалом в 48 ч, что уменьшает интегральный показатель степени тяжести больного по шкале APACHE II с $21,3 \pm 0,6$ до $10,1 \pm 0,4$, снижает число осложнений в ближайшем послеоперационном периоде [27]. Сроки лечения Ронколейкином рекомендовано определять на основании содержания Т-хелперов (CD4+), цитотоксических лимфоцитов (CD 8+), В-лимфоцитов (CD 19+) и экспрессии рецепторов апоптоза (CD 95+). Ронколейкин продемонстрировал эффективность при иммуносупрессивных состояниях, вызванных тяжелой травмой. Иммунотерапию Ронколейкином рекомендовано проводить после выведения пациента из состояния шока, окончательной остановки кровотечения и выполнения неотложных и срочных оперативных вмешательств. Ронколейкин вводят внутривенно капельно в дозе 0,5 мг (0,5 млн МЕ) на 2–5 суток с момента травмы для предотвращения развития иммунодепрессии и сопутствующих гнойно-септических осложнений в составе интенсивного опережающего лечения [28–30].

Одним из перспективных вариантов коррекции иммуносупрессии является возможность применения современных таргетных препаратов – блокаторов ингибиторных рецепторов лимфоцитов, например, Ниволумаба (анти-PD-1). Однако побочные эффекты в виде аутоиммунных реакций, вызываемых этими инновационными препаратами, ставят под сомнение возможность их применения у больных с сепсисом [31].

Заключение. Таким образом, очевидно, что для повышения эффективности лечения пациентов с сепсисом необходимо проводить иммунокорректирующую терапию, направленную на преодоление сепсис-индуцированной иммуносупрессии. Накопленный опыт свидетельствует о том, что кандидатами для иммунотерапии могут быть препараты цитокинов, стимулирующих пролиферацию и активацию лимфоцитов. Наибольший опыт в настоящее время имеется у ИЛ-2, продемонстрировавшего

свою эффективность в ряде исследований. Показаниями к применению ИЛ-2 могут быть выраженная и стойкая лимфопения на фоне затяжного сепсиса и снижение содержания лимфоцитов хелперной группы (CD4+). При этом следует иметь в виду, что применение иммунотерапевтических агентов требует постоянного мониторинга иммунологических показателей пациента. Использование инновационных иммунотерапевтических средств в комплексной терапии сепсиса к настоящему времени остается мало обоснованным, и только клинические испытания позволят ответить на вопрос об их эффективности и безопасности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Targeting Immune Cell Checkpoints during Sepsis / N. K. Patil, Y. Guo, L. Luan, E. R. Sherwood // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, № 11. P. 2413.
- Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N. K. et al. International Forum of Acute Care Team. Assessment of Global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 193. P. 259–272.
- Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA.* 2016. Vol. 315. P. 801–810.
- Hotchkiss R. S., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis : a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach // *Lancet Infect Dis.* 2013. Vol. 13, № 3. P. 260–268.
- Boomer J. S., Green J. M., Hotchkiss R. S. The changing immune system in sepsis : is individualized immuno-modulatory therapy the answer? // *Virulence.* 2014. Vol. 5, № 1. P. 45–56.
- Gentile L. F., Cuenca A. G., Efron P. A. et al. Persistent inflammation and immunosuppression : A common syndrome and new horizon for surgical intensive care // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012. Vol. 72. P. 1491–1501.
- Hotchkiss R. S., Karl I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348, № 2. P. 138–150.
- Cohen J., Opal S., Calandra T. Sepsis studies need new direction // *Lancet Infect Dis.* 2012. Vol. 12, № 7. P. 503–505.
- Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States / D. F. Gaieski, J. M. Edwards, M. J. Kallan, B. G. Carr // *Critical care medicine.* 2013. Vol. 41, № 5. P. 1167–1174.
- Delano M. J., Ward P. A. Sepsis-induced immune dysfunction: Can immune therapies reduce mortality? // *J. Clin. Investig.* 2016. Vol. 126. P. 23–31.
- Walton A. H., Muenzer J. T., Rasche D. et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis // *PLoS ONE.* 2014. Vol. 9. P. e98819.
- Hotchkiss R. S., Sherwood E. R. Immunology. Getting sepsis therapy right // *Science.* 2015. Vol. 347. P. 1201–1202.
- ICU-acquired immunosuppression and the risk for secondary fungal infections / G. Monneret, F. Venet, B. J. Kullberg, M. G. Netea // *Med. Mycol.* 2011. Vol. 49, Suppl. 1. P. S17–S23.
- Otto G. P., Sossdorf M., Claus R. A. et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate // *Critical care.* 2011. Vol. 15, № 4. P. R183.
- Boomer J. S., To K., Chang K. C. et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure // *Jama.* 2011. Vol. 306, № 23. P. 2594–2605.
- Ayala A., Herdon C. D., Lehman D. L. et al. The induction of accelerated thymic programmed cell death during polymicrobial sepsis : control by corticosteroids but not tumor necrosis factor // *Shock.* 1995. Vol. 3, № 4. P. 259–267.
- Cohen J., Opal S., Calandra T. Sepsis studies need new direction // *Lancet Infect Dis.* 2012. Vol. 12, № 7. P. 503–505.
- Monocyte anergy in septic shock is associated with a predilection to apoptosis and is reversed by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ex vivo / M. A. Williams, S. Withington, A. C. Newland, S. M. Kelsey // *The Journal of infectious diseases.* 1998. Vol. 178, № 5. P. 1421–1433.
- Fan X., Liu Z., Jin H. et al. Alterations of dendritic cells in sepsis : featured role in immunoparalysis // *BioMed Research International.* 2015. Vol. 2015. ID 903720.
- Otto G. P., Sossdorf M., Claus R. A. et al. The late phase of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate // *Critical care.* 2011. Vol. 15, № 4. P. R183.
- Venet F., Chung C. S., Kherouf H. et al. Increased circulating regulatory T cells (CD4+CD25+CD127-) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients // *Intensive care medicine.* 2009. Vol. 35, № 4. P. 678–686.
- Drewry A. M., Samra N., Skrupky L. P. et al. Persistent Lymphopenia after Diagnosis of Sepsis Predicts Mortality // *Shock.* 2014. Vol. 42, № 5. P. 383–391.
- Nalos M., Santner-Nanan B., Parnell G. et al. Immune effects of interferon gamma in persistent staphylococcal sepsis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 185, № 1. P. 110–112.
- Levy Y., Sereti I., Tambussi G. et al. Effects of recombinant human interleukin 7 on T-cell recovery thymic output in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy : results of a phase IIIa randomized placebo-controlled multicenter study // *Clin. Infect Dis.* 2012. Vol. 55, № 2. P. 291–300.
- Guo Y., Luan L., Rabacal W. et al. IL-15 Superagonist-Mediated Immunotoxicity : Role of NK Cells and IFN-gamma // *Journal of immunology.* 2015. Vol. 195, № 5. P. 2353–2364.
- Conlon K. C., Lugli E., Welles H. C. et al. Redistribution hyperproliferation activation of natural killer cells CD8 T cells and cytokine production during first-in-human clinical trial of recombinant human interleukin-15 in patients with cancer // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2015. Vol. 33, № 1. P. 74–78.
- Анисимов А. Ю. Иммунотерапия ронколейкином в комплексном лечении больных абдоминальным сепсисом / Казан. гос. мед. акад. Минздрава России. Казань, 2004. 28 с. [Anisimov A. Yu. Immunoterapiya ronkolejkinom v kompleksnom lechenii bol'nyh abdominal'nym sepsisom / Kazanskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya Minzdrava Rossii. Kazan', 2004. 28 p.]
- Лебедев В. Ф., Гаврилин С. В., Козлов В. К. Иммунопрофилактика и опережающая терапия посттравматического сепсиса дрожжевым рекомбинантным интерлейкином-2 // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1, № 2. С. 46–47. [Lebedev V. F., Gavrilin S. V., Kozlov V. K. Immunoprolifaktika i operezhayushchaya terapiya posttravmaticheskogo sepsisa drozhzhelyym rekombinantnym interlejkinom-2 // Citokiny i vospalenie. 2002. Vol. 1, № 2. P. 46–47.]
- Опыт применения Ронколейкина в раннем периоде травматической болезни / М. Ф. Лебедев, С. В. Гаврилин, В. К. Козлов, В. Н. Егорова // *Terra Medica.* 2001. № 3. С. 35–37. [Lebedev V. F., Gavrilin S. V., Kozlov V. K., Egorova V. N. Opyt primeneniya Ronkolejkina v rannem periode travmaticheskoy bolezni // Terra Medica. 2001. № 3. P. 35–37.]
- Гаврилин С. В., Козлов В. К., Лебедев В. Ф. Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм : возможности иммунокоррекции // *Вестн. хир. им. И. И. Грекова.* 2002. № 4. С. 85–90. [Gavrilin S. V., Kozlov V. K., Lebedev V. F. Immunopatogenez tyazhelyh ranenij i travm : vozmozhnosti immunokorrekcii // Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova. 2002. № 4. P. 85–90.]
- Patera A. C., Drewry A. M., Chang K. et al. Frontline Science : Defects in immune function in patients with sepsis are associated with PD-1 or PD-L1 expression and can be restored by antibodies targeting PD-1 or PD-L1 // *J. Leukoc. Biol.* 2016. Vol. 100. P. 1239–1254.

Поступила в редакцию 11.05.2018 г.

Сведения об авторах:

*Киселевский Михаил Валентинович** (e-mail: kisele@inbox.ru), д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клеточного иммунитета; *Ситдикова Сурия Мансуровна** (e-mail: suriyasitdikova@yandex.ru), канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета; *Абдуллаев Амир Гусейнович** (e-mail: amirdo@mail.ru), д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник торакального отделения; *Шляпников Сергей Алексеевич*** (e-mail: shlyapnikov@emergency.spb.ru), д-р мед. наук, профессор, руководитель «Городского центра по лечению тяжелого сепсиса», зав. кафедрой хирургических инфекций СЗГМУ им. И. И. Мечникова; *Чикилева Ирина Олеговна** (e-mail: irinatchikileva@mail.ru), канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета; *Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23; ** Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, лит. А.