

В. К. Козлов

**СЕПСИС:  
ЭТИОЛОГИЯ, ИММУНОПАТОГЕНЕЗ,  
КОНЦЕПЦИЯ  
СОВРЕМЕННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ**



Санкт-Петербург  
2006

Р е ц е н з е н т ы:

В. А. Черешнев — академик РАН и РАМН, директор Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, президент Уральского филиала Уральского отделения РАН, президент Российского научного общества иммунологов, д. м. н., проф. (Екатеринбург);

В. А. Руднов — заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии, член Европейского общества интенсивной терапии (ESICM), д. м. н., проф. (Екатеринбург);  
С. В. Сидоренко — профессор кафедры микробиологии и химиотерапии Российской академии последиplomного образования, заведующий лабораторией микробиологии Государственного научного центра по антибиотикам, член исполнительного комитета Европейского общества по химиотерапии, д. м. н., проф. (Москва).

К 59 **Козлов В. К.** Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунологии. — СПб.: Диалект, 2006. — 304 с.

Монография посвящена проблеме сепсиса, аспектам его этиологии и патогенеза, значению дисфункции иммунной системы в генезе его наиболее тяжелых клинических форм. Подробно описаны закономерности развития полиорганной недостаточности при тяжелом сепсисе и септической шоке, а также современные стандарты диагностики и комплексной этиопатогенетической терапии.

Детально проанализированы возможности использования иммунологических методов диагностики. Патогенетически обосновано применение иммуноактивных лекарственных препаратов в комплексном лечении больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком и с целью неспецифической профилактики сепсиса. Восторонне обсуждается опыт клинического использования цитокинотерапии дробными рекомбинантными П-2 человека — препаратом Ронколейкин® — у хирургических больных с инфекционными осложнениями, а также у раненых и пострадавших от травм. Перечисленные вопросы актуальны как для практикующих врачей — анестезиологов, реаниматологов, хирургов, инфекционистов, занимающихся проблемой госпитальных инфекций, так и для студентов медицинских вузов, изучающих клиническую микробиологию, иммунологию, инфекционные болезни, хирургию. Монография может быть использована как руководство для практикующих врачей названных специальностей.

© В. К. Козлов, 2006  
© ООО «БИОТЕХ», 2006  
© «Издательство «Диалект»,  
оформление, 2006 г.

<i>Предисловие</i> .....	8
<i>Список основных сокращений</i> .....	12
<i>Введение</i> .....	16
<b>Глава 1. Актуальность сепсиса как общемедицинской проблемы</b> .....	18
1.1. Распространенность сепсиса .....	18
1.2. Разновидности сепсиса .....	19
1.3. Детальность при сепсисе и перспективы ее снижения ..	23
<b>Глава 2. Эволюция представлений о природе сепсиса</b> .....	26
2.1. Этапы эволюции взглядов .....	26
2.2. Представления, послужившие основой современной концепции сепсиса .....	30
2.3. Достижение консенсуса по сепсису и последующая эволюция представлений .....	34
<b>Глава 3. Современная концепция сепсиса</b> .....	37
3.1. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) .....	38
3.2. Концептуальные параллели между SIRS и сепсисом. Иммунологическая компрометация как условие развития сепсиса .....	39
<b>Глава 4. Сепсис как осложненный инфекционный процесс: категории сепсиса, стадии развития септической реакции, основные критерии диагностики</b> .....	43
4.1. Сепсис — особая форма ответа организма на инородную реакцию .....	43
4.2. Условия развития сепсиса, его компоненты и предрасполагающие факторы .....	49
4.3. Системный воспалительный ответ (СВО) .....	51
4.4. Общая (системная) иммунодепрессия .....	55

4.5. Тяжелый сепсис. Полиорганная дисфункция и полиорганная недостаточность (ПОН). Современные критерии и методология диагностики.....	56
4.6. Прогнозирование летальности пациентов с тяжелым сепсисом .....	60
4.7. Септический шок и его дифференциальная диагностика.	61
4.8. Рекомендательные клинико-лабораторные показатели стадий развития септического процесса .....	65
<b>Глава 5. Этиология и патогенез сепсиса</b> .....	67
5.1. Нозокомальные инфекции и сепсис. Спектр микроорганизмов-возбудителей .....	67
5.2. Основные звенья патогенеза сепсиса .....	78
5.3. Факторы и механизмы повреждения при СВО и ПОН ..	93
5.4. Иммунные расстройства при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке .....	116
5.5. Дисфункция иммунной системы и ранняя ПОН .....	118
5.6. Синдром гиперкатаболизма. Факторы и механизмы метаболической иммунодепрессии в патогенезе ПОН .....	121
5.7. Иммунная дисфункция и поздняя ПОН .....	128
<b>Глава 6. Сепсис и несостоятельность иммунной системы</b> ..	130
6.1. Вторичная иммунная недостаточность: дисфункция иммунной системы и варианты дисбаланса звеньев иммунореактивности .....	130
6.2. Патогенетическая структура вторичной иммунной недостаточности при тяжелом сепсисе .....	132
6.3. Вторичная иммунная недостаточность в условиях дефицита продукции эндогенного интерлейкина-2 .....	135
6.4. Роль дисфункции иммунной системы в патогенезе ПОН	136
<b>Глава 7. Иммунопатогенез сепсиса</b> .....	140
7.1. Несостоятельность морфофункциональных барьеров иммунитета как условие развития сепсиса .....	140
7.2. Ангионемия и эндо(ауто)токсикоз .....	148
7.3. Роль суперантигенов в патогенезе иммунной дисфункции при сепсисе .....	153
7.4. Сепсис и дисбаланс цитокиновой регуляции .....	156
7.5. Интерлейкин-2 и регуляция процессов иммунореактивности. Значение дисбаланса цитокинов и недостаточной продукции эндогенного IL-2 в патогенезе дисфункции иммунной системы при сепсисе .....	163

7.6. Обшая депрессия иммунной системы при сепсисе: патогенетические звенья и механизмы .....	170
<b>Глава 8. Диагностика иммунной недостаточности при сепсисе</b> .....	173
8.1. Иммунный статус тяжелых больных хирургического профиля как интегральный показатель дисфункции иммунной системы. Информативность параметров иммунного статуса при сепсисе .....	173
8.2. Критерии и клинико-лабораторные алгоритмы диагностики иммунных расстройств у септических больных .....	175
8.3. Диагностика иммунодепрессии у септических больных	179
<b>Глава 9. Направления и лекарственные средства комплексной этиопатогенетической терапии хирургических осложнений с тяжелыми формами инфекционных осложнений</b> .....	182
9.1. Направленность и задачи терапии. Критерии адекватности терапии .....	182
9.2. Комбинирование средств этиопатогенетической и патогенетической терапии как путь оптимизации комплексного лечения .....	185
9.3. Иммуноориентированная терапия в комплексном лечении пациентов с тяжелыми формами инфекционных осложнений как направленные патогенетической терапии. Выбор препаратов и критерии оценки их эффективности .....	193
9.4. Цели использования средств иммунокоррекции в профилактике и лечении тяжелых инфекционных осложнений у больных хирургического профиля .....	197
9.5. Результаты клинического применения в комплексном лечении тяжелого сепсиса и септического шока препаратов внутривенных иммуноглобулинов и активированного протеина С .....	198
9.6. Цитокиноterapia: возможные подходы, клинический опыт использования цитокиновых препаратов и перспективы их применения в лечении сепсиса .....	201
9.7. Клинический опыт и результативность использования иммуноактивных препаратов других фармакологических групп при лечении инфекционных осложнений у больных хирургического профиля .....	206

<b>Глава 10. Клинический опыт и эффективность использования Ронколейкина при лечении тяжелых форм инфекционных осложнений у хирургических больных, раненых и пострадавших от травм</b> .....	210
10.1. Дрожжевой рекомбинантный интерлейкин-2 человека — препарат Ронколейкин. Общая характеристика .....	210
10.2. Фармакологическая активность Ронколейкина и спектр иммуномодулирующих эффектов препарата .....	211
10.3. Показания к проведению цитокинотерапии Ронколейкином у больных хирургического профиля .....	213
10.4. Клинический опыт использования Ронколейкина в комплексном лечении тяжелых инфекционных осложнений у хирургических пациентов, раненых и пострадавших от травм: режимы цитокинотерапии, принципы дозирования, клиническая и иммунокорригирующая эффективность .....	217
<b>Глава 11. Иммуно протекция как способ неспецифической профилактики сепсиса при тяжелой травме</b> .....	232
11.1. Клинический опыт использования Ронколейкина для профилактики посттравматического сепсиса в раннем постшоковом периоде у пациентов с тяжелыми ранениями и механической политравмой .....	236
11.2. Применение Ронколейкина при ожоговой травме .....	241
<b>Глава 12. Использование Ронколейкина как средства неспецифической иммунопрофилактики инфекционных осложнений у хирургических больных</b> .....	244
12.1. Клинический опыт иммунопрофилактики гнойно-септических осложнений у больных с острым деструктивным панкреатитом .....	244
12.2. Клинический опыт иммунопрофилактики послеоперационных осложнений у кардиологических больных .....	246
12.3. Клинический опыт иммунопрофилактики послеоперационных осложнений у больных фибрино-кавернозным туберкулезом легких .....	247
12.4. Клинический опыт иммунопрофилактики послеоперационных инфекционных осложнений у онкологических больных .....	250
<b>Заключение:</b> современное состояние проблемы профилактики и комплексной терапии тяжелого сепсиса, роль иммуноориентированных подходов .....	258
<i>Список использованной литературы</i> .....	269
Приложение 1. Функциональная классификация цитокинов	286
Приложение 2. Основные дифференцировочные антигены лейкоцитов .....	287

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Несмотря на все меры эпидемиологического режима и использование современных антибиотиков, вызываемые нозокомиальными возбудителями госпитальные инфекции продолжают собирать скорбный урожай смертей среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Эти инфекции диагностируют у пациентов терапевтического, акушерско-гинекологического, хирургического профилей. На протяжении последних десятилетий смертность при их генерализованных формах — тяжелом сепсисе и септическом шоке, устойчиво не снижается, а, напротив, имеет тенденцию к увеличению. Именно высокие показатели летальности превращают сепсис в серьезную медицинскую проблему.

Клинические особенности сепсиса общезвестны: наличие первичного инфекционного очага, бактериемия, вторичные очаги отнесения с практически непредсказуемой локализацией и адиптичность течения инфекционного процесса, что в совокупности означает невозможность самолечения и последующей санации организма. Давно установлено также, что у сепсиса нет специфического возбудителя, и причиной его развития могут быть различные микроорганизмы, причем чаще условно-патогенные. Отсутствие снижения летальности у пациентов с тяжелыми формами госпитальных инфекций в условиях применения современных медицинских технологий предполагает наличие носеологического тупика. В этой связи, закономерно возникает целый ряд вопросов. Почему сепсис столь разительно отличается от прочих инфекций, которые имеют специфический возбудитель и даже в тяжелых клинических случаях протекают циклично? Наличие каких качеств биологической организации позволяют микроорганизмам-комменсам быть возбудителями генерализованных госпитальных инфекций? Какая особенность реактивности макроорганизма становится определяющей при развитии сепсиса? Значима ли роль иммунной системы в генезе его наиболее тяжелых клинических форм? На эти и многие другие взаимосвязанные вопросы предпринята попытка формулирования ответов в материалах предлагаемой вниманию читателей монографии. Ее автор — В. К. Козлов — специалист с университетской медицинской подготовкой. На протяжении многих лет, работая в Институте токсикологии МЗ СССР, он руководил группой иммунофармакологии в отделе фармакологии, который в то время возглавлял ныне покойный академик АМН СССР С. Н. Голиков. В настоящее время, будучи профессором

кафедры клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургской государственной медицинской академии последипломного образования, на протяжении 9 лет читает курс лекций для врачей по общей и клинической иммунологии, а на кафедре микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Института медицинского образования Новороссийского государственного университета им. Мухоморова преподает отдельные курсы курсов микробиологии, инфекционных болезней, клинической иммунологии, лабораторной диагностики и биотехнологии для студентов лечебного, стоматологического и фармацевтического факультетов. В течение многих лет В. К. Козлов занимается проблемой дисфункции иммунной системы при критических состояниях различного генеза, вопросами диагностики и медикаментозной терапии, активно сотрудничает с кафедрой военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии и много времени и сил отдает изучению фармакологии иммуноактивных лекарственных средств, в частности питокиновых лекарственных препаратов.

Монография имеет классическую структуру академического издания. В вводных главах ретроспективно рассматривается история вопроса, а также эволюция представлений о природе сепсиса, определяются основные смысловые категории, позволяющие характеризовать сепсис как особый вариант течения инфекционного процесса в ослабленном организме. Здесь же описываются предрасполагающие факторы, стадийность развития септического процесса, клиническая картина, роль системного воспалительного ответа и общей иммунодепрессии, методология и критерии оценки сопутствующей тяжелой сепсису полиорганной недостаточности, принципы дифференциальной диагностики тяжелого сепсиса, септического — эндотоксического и инфекционно-токсического шока.

В последующих главах впервые в отечественной научной литературе этиология и патогенез сепсиса излагаются на основе признания ведущей роли дисфункции иммунной системы в генезе его наиболее тяжелых клинических форм. Далее описываются механизмы и формулируется концепция общей иммунодепрессии при сепсисе, на основе анализа клинического материала выделяются ее основные патогенетические звенья, включая метаболическую иммунодепрессию, регуляторную (питокиновую) иммуносупрессию, анегрию клеток, ответственных за адекватную иммунореактивность, а также проводится патогенетический анализ роли компонентов системного воспалительного ответа и общей иммунодепрессии в развитии полиорганной недостаточности. Не будет

преувеличением утверждение, что по своей патогенетической сути сепсис является, прежде всего, иммунной несостоятельностью, при которой условно-патогенная флора становится агрессивной и способной вызвать генерализованную форму инфекции. При сепсисе реализуется ничем не сдерживаемый «бушт» микроорганизмов-комменсалов.

Несомненным достоинством монографии является ее практическая направленность, так как основные патогенетические предствления выливаются в конкретные рекомендации по алгоритмам диагностики, профилактики и комплексной терапии.

В частности, в монографии описан принцип построения диагностических алгоритмов и приводятся конкретные рекомендации по диагностике, сопутствующей сепсису вторичной иммунной недостаточности, а также сформулировано утверждение о необходимости включения критериев общей иммунодепрессии в перечень диагностических признаков полиорганной несостоятельности.

Отдельная глава, в основу которой положено хорошо известное утверждение о том, что «уничия профилактики дороже фунта лечения», посвящена иммунопротекции как способу профилактики сепсиса. В этой главе анализируется накопленный кафедрой и клиникой военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии опыт профилактики посттравматического сепсиса у пострадавших с полиравмой, а также клинический опыт профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у больных хирургического профиля других российских хирургических стационаров, которая достигается посредством превентивного применения цитокинотерапии дрожжевым рекомбинантным интерлейкином — 2.

На основании анализа современных медицинских технологий комплексной этиопатогенетической терапии в монографии обособована также необходимость при лечении септических больных более активного применения патогенетического подхода, ориентированного на иммунную систему и предусматривающего применение современных биотехнологических цитокиновых препаратов — «цитокинотерапии сопроводжения». Этот подход проиллюстрирован обширным объемом клинических исследований, которые выполнены в российских хирургических стационарах и соответствующим принципам доказательной медицины.

Клинический опыт комплексного лечения больных хирургического профиля с использованием иммуноактивных препаратов — рекомбинантных цитокинов, индукторов продукции эндогенных цитокинов, пептидных тимомиметиков, лекарственных препаратов

со свойствами корректоров клеточного метаболизма и цитопротекторов — подвергнут всестороннему критическому анализу, что позволило сформулировать представления о многокомпонентной иммуноориентированной терапии септических больных на разных этапах комплексного лечения.

В целом, монография «Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммуноотерапии» является первым опытом переосмысления проблемы сепсиса на основании современных представлений о его этиологии и патогенезе, а также самых последних данных по эффективности использования современных принципов и способов диагностики и комплексной терапии. Вероятно, выход монографии инициирует очередную виток дискуссии по этой крайне сложной и междисциплинарной проблеме, что будет способствовать прогрессу в области поиска эффективных способов профилактики и лечения сепсиса.

*Заслуженный деятель науки РФ,  
член-корреспондент РАМН,  
доктор медицинских наук,  
профессор Ю. В. Лобзин*

## СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ — адренокортикотропный гормон  
 АгЛАТ — агланинамिनотрасфераза  
 АМФ — аденозинмонофосфорная кислота  
 АПК — антигенпрезентирующая клетка  
 АСАТ — аспаргатаминотрансфераза  
 АТФ — аденозинтрифосфорная кислота  
 АФК — активные формы кислорода  
 ВПХ-П — военно-полевая хирургия — повреждение (шкала оценки тяжести повреждений при политравме, разработанная на кафедре и в клинике военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова)  
 ВПХ-СП — военно-полевая хирургия — состояние пострадавшего (шкала оценки тяжести состояния пострадавших при травме или ранении, разработанная на кафедре и в клинике военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова)  
 ГКГС (МНС) — главный комплекс гистосовместимости  
 ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови  
 ИСА — индекс супрессорной активности (*отражает суммарное содержание в сыворотке крови иммуносупрессорных факторов любой природы*)  
 ИФА — иммуноферментный анализ  
 КонаА — конканавалин А (*митоген Т-лимфоцитов*)  
 КонаА-апоптоз — активационный (индуцированный) Т-клеточным митогеном) апоптоз лимфоцитов (*оценивается in vitro в тесте бласттрансформации мононуклеарных клеток*)  
 ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации  
 ЛПС (LPS) — липополисахарид грамотрицательных микроорганизмов (*бактериальный эндотоксин*)  
 НЭЖК — неэтерифицированные жирные кислоты  
 ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии  
 ППЕ<sub>2</sub> — простагландин E<sub>2</sub>  
 ПЛКВ — повышение давления в конце выдоха (при ИВЛ)  
 ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты  
 ПОН — полиорганная недостаточность (несостоятельность)  
 ППР — полимерная цепная реакция  
 РДСВ (ARDS) — респираторный дистресс-синдром взрослых (острый)

РТМЛ — реакция торможения миграции лейкоцитов  
 СВО — системный воспалительный ответ  
 СОПЛ — синдром острого повреждения легких  
 СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита  
 СПОД (MODS) — синдром полиорганной дисфункции  
 ССВО (SIRS) — синдром системного воспалительного ответа  
 ТЛК — тиол-дисульфидный коэффициент  
 ФДА — фитогематоглютинин (*клеточный митоген*)  
 ЧДД — частота дыхательных движений  
 ЧСС — частота сердечных сокращений  
 ЦФ — целочная фосфатаза  
 ЯК — янтарная кислота  
 АРАСН-П, АРАСН-Ш — шкалы оценки тяжести состояния больных ARDS — см. РДСВ  
 ВСР — антигенраспознающий рецептор В-лимфоцитов  
 САРS — так называемый «синдром компенсаторного противовоспалительного ответа»  
 СД — дифференцировочные антигены лейкоцитов («клетки» / *группы клеточной дифференцировки*)  
 СД3 — маркер зрелых Т-лимфоцитов  
 СД4 — маркер Т-лимфоцитов хелперов  
 СД8 — маркер цитотоксических Т-лимфоцитов  
 СД14 — дифференцировочный антиген моноцитов / макрофагов (*рецептор для эндотоксина /ЛПС/ грамотрицательных микроорганизмов*)  
 СД22 — маркер В-лимфоцитов  
 СД25 — маркер активированных Т- и В-лимфоцитов, моноцитов (*маркер готовности клетки к пролиферации, α-субединица рецептора IL-2*)  
 СД30 — маркер активированных Т- и В-лимфоцитов  
 СД95 — рецептор к Fas-лиганду (*маркер готовности клетки к апоптозу*)  
 СД4+/СД8+ — иммунорегуляторный индекс  
 СРР — С-реактивный белок  
 CSF — колониестимулирующий фактор  
 СТЛ — цитотоксические Т-лимфоциты (специфические киллеры, Т-киллеры — *клетки-эффекторы цитотоксичности*)  
 Fas-лиганд — один из инициирующих молекулярных компонентов апоптоза  
 Fc-рецептор (СД16) — цитоплазматический рецептор для иммуноглобулинов (точнее для кристаллического фрагмента иммуноглобулина G-класса) на гранулоцитарных и мононук-

леарных фагоцитах (*рецептор обеспечивает реализацию об-  
легченного /«иммунного»/ фагоцитоза оксонизированных био-  
объектов*)

FiO<sub>2</sub> — фракция выдыхаемого воздуха

HLA-DR — сублокус главного комплекса антигенов гистосовме-  
стимости человека (*маркер активации антигенпрезентиру-  
ющих клеток, включения моноцитов периферической крови*)

HSP — белки теплового шока (*многофункциональные эволюционно  
консервативные биомолекулы*)

IFN $\alpha/\beta$  — интерфероны I типа

IFN $\gamma$  — интерферон II типа

Ig — сывороточные иммуноглобулины классов A, G, M, E (*изооти-  
пы иммуноглобулинов*)

I-генный контроль — контроль интенсивности ответа на конкрет-  
ную антигенную детерминанту

IL — интерлейкины

IL-1 $\beta$  — интерлейкин-1 $\beta$

IL-1Ra — растворимый рецепторный антагонист интерлейкина-1

iNOS — индуцибельная форма синтазаы оксида азота

LAK-клетки — лимфокинактивированные киллеры

LPS — см. ЛПС

MHC — см. КЛГС

MODS — см. СПОД; латинский вариант данного сокращения ис-  
пользуют также для обозначения шкалы оценки тяжести

ПОН

MRSA — метициллинустойчивые стафилококки

NF- $\kappa$ B — фактор транскрипции (*внутриклеточный биорегулятор  
тема пролиферации клеток*)

NK-клетки — естественные киллерные клетки (естественные кил-  
леры) (*клетки-эффекторы цитотоксичности*)

NO — оксид (окись) азота

OONO — пероксинитрит

РАМР — патогенассоциированные молекулярные образы (паттер-  
ны) микроорганизмов-возбудителей (*эволюционно консерва-  
тивные молекулярные структуры /антигены бактерий и  
грибов*)

РаО<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода

РаО<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> — коэффициент оксигенации (*критерий степени по-  
вреждения легких*)

РGE<sub>2</sub> — см. ПТЕ<sub>2</sub>

РRR — паттернраспознающие рецепторы клеток врожденного  
иммунитета (*система груптового распознавания микроорга-*

*низмов-возбудителей, представляющая на клетках врожден-  
ного иммунитета*)

rCSF — рекомбинантные CSF (колониестимулирующие факторы  
клеток крови) человека (*генноинженерные цитокиновые ле-  
карственные препараты*)

rG-CSF — рекомбинантный G-CSF (гранулоцитарный колониес-  
тимулирующий фактор) человека (*генноинженерный цито-  
киновый лекарственный препарат*)

rGM-CSF — рекомбинантный GM-CSF (гранулоцитарно-моноци-  
тарный колониестимулирующий фактор) человека (*генноин-  
женерный цитокиновый лекарственный препарат*)

rIFN $\gamma$  — рекомбинантный IFN $\gamma$  человека (*генноинженерный цито-  
киновый лекарственный препарат*)

rIL-2 — рекомбинантный IL-2 человека (*генноинженерный цито-  
киновый лекарственный препарат*)

SAPS — Simplified Acute Physiological Score (*упрощенная физио-  
логическая шкала оценки тяжести состояния при ПОН*)

SIRS — см. ССВО

SOFA — Sepsis-related Organ Failure Assessment (*шкала оценки не-  
достаточности функции органов при сепсисе*)

TCSR — антигенраспознающий рецептор T-лимфоцитов

TGF $\beta$  — трансформирующий фактор роста бета

TLR — «Toll-подобный» рецептор (Toll-like receptor) клеток врож-  
денного иммунитета

TNF — факторы некроза опухолей и другие представители этого  
суперсемейства цитокинов

TSSST — токсин синдрома токсического шока

Th1 — T-хелперы 1-го типа

Th2 — T-хелперы 2-го типа

## ВВЕДЕНИЕ

Констатация факта развития у пациента сепсиса в представлении многих поколений врачей ассоциируется с исключительной опасностью возникшей клинической ситуации, с тяжестью лечения больного и трудностями лечения, с ее непредсказуемым исходом и высокой летальностью.

Тяжелый сепсис и септический шок — самые частые причины смерти у больных в отделениях реанимации, несмотря на использование мощных антибиотиков и химиотерапевтических препаратов, а также современных технологий интенсивной терапии.

Это подтверждают и опубликованные разными исследователями эпидемиологические данные, описывающие структуру тяжелых септических осложнений в разные годы. Более того, прослеживается тенденция роста частоты встречаемости инфекционных осложнений у хирургических больных и, прежде всего, наиболее тяжелой формы инфекционных осложнений — септического шока.

Увеличение частоты случаев сепсиса является следствием нескольких причин, из которых наиболее существенными можно считать следующие: 1) снижение чувствительности бактериальных возбудителей к воздействию антибиотиков, в том числе и новых поколений; 2) возрастание роли в качестве возбудителей хирургических инфекций ассоциаций этиопатогенов разнородной биологической организации и условно-патогенных микроорганизмов; 3) увеличение в человеческой популяции доли иммунологически компрометированных лиц, которое является следствием воздействия неблагоприятных изменений среды обитания и технологических катастроф, а также доли лиц с тяжелыми хроническими заболеваниями; 4) широкое применение инвазивных медицинских технологий (длительная катеризация вен, ИВЛ, методы экстракорпоральной детоксикации) и обширных хирургических вмешательств на жизненно важных органах; 5) широкое использование в медицинской практике лекарственных препаратов с иммунодепрессивным действием на организм.

Сложность проблемы связана со значительным разбросом мнений как о клиническом прочтении, так и о первопричине сепсиса, основных звеньях его патогенеза, а также отсутствием четко определенной терминологии, что затрудняет сравнительную оценку статистических данных, создает трудности в диагностике и не способствует выработке единой тактики лечения.

Достижение консенсуса по сепсису в начале 1990-х годов внесло определенный порядок в терминологию и критерии его диагностики. Однако десятилетний опыт использования «SIRS-критериев» наряду с выявлением реальной картины распространенности сепсиса и септического шока обнаружил тенденцию расширенной трактовки сепсиса как системного воспалительного ответа и признания, по существу, скрининговых критериев диагностики для трактовки механизмов его патогенеза. Значение иммунной недостаточности в патогенезе наиболее тяжелых форм гнойно-септической патологии изучено недостаточно, при этом во внимание принимаются иммунные нарушения преимущественно активационного типа.

Иммунные нарушения сопровождают многие патологические состояния. В ряде случаев они оказываются основным патогенеза заболеваний, что особенно характерно для аутоиммунных и аллергических состояний. Тяжелые инфекционные осложнения у хирургических больных также развиваются в условиях несоответствия противoinфекционного иммунитета. Значимым компонентом иммунной недостаточности оказывается общая иммунодепрессия, а не иммунные нарушения активационного типа.

Исходя из этого, очевидно необходима пересмысленная патогенеза и иммунопатогенеза сепсиса и поиск на основе этих взглядов новых медикаментозных средств терапии больных с гнойно-септической патологией. Эти средства должны эффективно корректировать нарастающую общую иммунодепрессию и одновременно обладать другими позитивными клиническими эффектами. Данное направление лечения может быть реализовано с помощью таких мощных иммунокорректоров, как цитокиновые препараты.

При подготовке настоящего издания основное внимание авторам было сосредоточено на освещении роли дисфункции иммунной системы в патогенезе тяжелого сепсиса, сопровождающегося полиорганной недостаточностью; определении общей иммунодепрессии в качестве наиболее патогенетически значимого звена иммунных расстройств; на оптимизации алгоритмов лабораторной диагностики иммунного статуса септических больных; на роли иммуноактивных препаратов в профилактике и комплексной терапии сепсиса.

## Глава 1

# АКТУАЛЬНОСТЬ СЕПСИСА КАК ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРОБЛЕМЫ

Несмотря на достижения современной медицины в борьбе с гнойно-воспалительными заболеваниями, сепсис остается одной из наиболее сложных и недостаточно изученных общемедицинских проблем. Сегодня ясно, что это патологическое состояние имеет инфекционную природу и что этиология сепсиса разнообразна. В клинической практике с сепсисом могут столкнуться врачи разных специальностей, а в хирургических стационарах и отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) генерализованные формы нозокомальной инфекции являются наиболее опасными для жизни пациентов осложнениями.

### 1.1. Распространенность сепсиса

В мире ежегодно сепсис диагностируется у 1,5 млн пациентов, а в наиболее технологически развитой стране — Соединенных Штатах Америки — у 750 тыс. человек. G. Martin и соавт. (2003) провели анализ динамики септических осложнений в клинических стационарах США на протяжении двух последних десятилетий XX века. Проанализировав 750 млн случаев госпитализации, авторы за период 1979–2000 гг. выявили более 10 млн 300 тыс. случаев сепсиса. На протяжении этого периода наблюдали увеличение частоты септических осложнений с 82,7 до 240,4 случаев на 100 тысяч жителей. В наибольшей степени возросла частота инфекционного и грамположительного сепсиса. Чаще всего сепсис осложнял легочные, абдоминальные и урологические инфекции. В 20–30 % клинических случаев диагностированного сепсиса источник инфекции не был выявлен. Согласно данным Angus D. C. и Wax R. S. (2001), в ОРИТ сепсис встречается с частотой 2–11 %.

Данные по статистике сепсиса в отдаленных российских лечебных учреждениях практически не отличаются от опубликованных за рубежом. Например, в Главном военном клиническом госпита-

ле им. Н. Н. Бурденко из 1020 пациентов, лечившихся по поводу раневых инфекций, признаки сепсиса были отмечены в 22,6 % случаев (Брюсов П. Г., Костюченко А. Л., 1997). Проведенный в 2000 году анализ генерализованных форм гнойно-септических осложнений у больных, находившихся на лечении в хирургических клиниках Российской Военно-медицинской академии, позволил установить, что приводимые в отечественной научной литературе данные по эпидемиологии госпитальных инфекций сильно занижены. В России фактическое количество пациентов с сепсисом в 10 раз превышает данные официальных статистических отчетов и соответствует частоте сепсиса в ведущих клиниках мира (Рожков А. С. и соавт., 2005).

На протяжении последних 5 лет отмечено увеличение показателя смертности у больных хирургического профиля с тяжелыми формами инфекционных осложнений, и эта негативная тенденция обещает стать устойчивой.

### 1.2. Разновидности сепсиса

Отсутствие единой и регламентированной классификации сепсиса, которая была бы пригодна для практического использования и в которой были бы учтены разные классификационные принципы, побуждает обсудить вопрос о разновидности сепсиса. Очевидно, что проще всего различать виды сепсиса на основании природы его возбудителя (*этиологическая классификация*), выделяя бактериально-трибковый (микст) и полибактериальный сепсис. Наиболее широко распространены разновидности сепсиса, вызываемого условно-патогенными микроорганизмами-аэробами (грамположительными и грамотрицательными): стафилококковый, стрептококковый, коллибациллярный, псевдомонадный; и разновидности сепсиса, вызываемого микроорганизмами-анаэробами. Возбудителями сепсиса могут быть также патогенные микроорганизмы: микобактериальный, менингококковый, брюшно-тифозный, чумной сепсис. Необходимо отметить, что в качестве разновидностей сепсиса в этой классификации рассматриваются разные в принципе инфекции: как вызываемые патогенными микроорганизмами и обычно имеющие циклическое клиническое течение, а сепсисом являющиеся только в случае их генерализации, так и нозокомальные инфекции, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, для которых характерна спонтанная необратимость инфекционного процесса. Именно эти инфекции протекают атипично и, по современным представлениям, являются

«истинным сепсисом». К тому же информация о природе возбудителя обычно запаздывает, а клинические решения необходимо принимать немедленно.

Руководствуясь этиологическим принципом определения разновидности сепсиса, наиболее оправданно выделять бактериальный и грибковый, протозойный и паразитарный сепсис. Так, протозойный сепсис клинически протекает более тяжело, при этой разновидности сепсиса чаще регистрируют признаки септикопиемии с множественными вторичными пиемическими очагами, чаще развивается септический шок, существенно выше показатели летальности.

В клинической практике часто используется классификация разновидностей сепсиса по локализации очагов и входным воротам инфекции: тонзиллогенный, отогенный, одонтогенный, раневой, гинекологический сепсис. В определенных пределах это позволяет предположить этиологию возбудителя, так как разным представителям условно-патогенной флоры свойственны зоны преимущественного обитания. Тонзиллогенный сепсис по этиологии преимущественно стрептококковый, при урогенитальном сепсисе чаще выявляется грамотрицательная флора, при развешаемся после абортов — клебсиеллы, а при первичной патологии кишечника — кишечные палочки. Другим доводом в пользу данной классификации, также имеющим клиническое значение, является первоочередная необходимость санации септического очага, что предполагает наличие информации о локализации инфекции. Если входные ворота инфекции неизвестны, то сепсис определяют как криптогенный.

Важнейшим критерием классификации, близкой по смыслу к классификации по локализации и входным воротам, является характеристика основного заболевания, вызвавшего сепсис. Этот принцип широко используется на практике. Сепсис трактуется как осложнение основного заболевания, которое и стало причиной его развития. В соответствии с этой классификацией выделяют следующие разновидности сепсиса: акушерско-гинекологический, урогенитальный, хирургический (послеоперационный, посттравматический), терапевтический (нехирургический).

**Терапевтический сепсис** развивается у пациентов с впервые возникшей или предшествовавшей инфекционному заболеванию иммунной недостаточностью — как врожденной (первичный иммунодефицит), так и приобретенной (вторичный иммунодефицит после иммунодепрессивной терапии, облучения, при тяжелых эндокаринопатиях [сахарный диабет] и т. п.). Терапевтический сеп-

сис может быть также связан с инфицированием чрезвычайно патогенным возбудителем, проникшим в организм, минуя естественные барьерные системы, через небольшие раны, места инъекций или при проведении внутривенных инфузий нестерильных лекарственных сред, а также при длительном сохранении внутривенных катетеров (катетерный сепсис). При таком сепсисе, как правило, не требуется выполнения хирургического вмешательства. Это может быть брюшногнойный, туберкулезный, стафилококковый, грибковый и другие варианты сепсиса.

**Хирургический сепсис.** Среди всех регистрируемых гнойно-воспалительных заболеваний доминирует хирургический сепсис, который возникает:

- в случае генерализации инфекции у пострадавших от ранений и травм (посттравматический сепсис);
- как осложнение острого деструктивного панкреатита (панкреатогенный сепсис);
- как осложнение родов и абортов (акушерско-гинекологический сепсис);
- как послеоперационное осложнение (обшехирургический сепсис), в том числе при выполнении операций на сердце и сосудах (ангиогенный), на органах брюшной полости (абдоминальный).

Ис-за пелого ряда особенностей этиологии, патогенеза и клинического течения **посттравматический сепсис**, имеющий две клинические формы — раневой и постшоковый сепсис, — рассматривается отдельно. Это серьезное осложнение травматической болезни в ее постшоковых периодах. Постшоковый сепсис может развиваться после политравмы, когда генерализация системного воспалительного ответа, свойственная любому сепсису в стадии разгара, имеет место еще до колонизации и активного размножения микробов во внутренней среде организма. В этом случае причиной генерализованной воспалительной реакции и сопутствующих иммунных расстройств является массивное поступление в общий кровоток медиаторов воспаления, ферментов, других внутриклеточных биоактивных молекул, а также надмолекулярных (тканевых и клеточных) структур из очагов повреждения и естественных резервуаров.

Входными воротами и источником распространения инфекционных возбудителей экзогенного и эндогенного происхождения могут быть как сама рана, так и органы, барьерные функции которых пострадали вследствие системных нарушений — желудочно-кишечный тракт, легкие, мочеполовая система. Поэтому развитие

сепсиса и последующее прогрессирование септического процесса у здорового прежде человека возможно без местной раневой инфекции, что особенно часто наблюдается при закрытых травмах (и вообще без макроскопически определяемого инфекционного очага).

Значительные социально-демографические последствия связаны с **актиерско-гинекологическим сепсисом**. В силу специфики женского организма и топографии первичного очага инфекции этот вид сепсиса также имеет ряд отличительных особенностей этиологии, патогенеза и клинического течения.

Наиболее высока частота сепсиса как послеоперационного осложнения при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости. Так, операции на желчевыводящих путях, желудке, поджелудочной железе, тощей кишке в 5 % случаев дают септические осложнения, операции на толстой кишке — в 15–30 % случаев, а развитие такого генерализованного осложнения, как разлитой перитонит, в 20–40 % случаев сопровождается абдоминальным сепсисом (Гельфанд Б. Р. и соавт., 1998; Ефименко Н. А. и соавт., 2004).

**Формы клинического течения сепсиса.** Определенную ценность сохраняет выделение разных форм клинического течения сепсиса. Так, различают молниеносный сепсис, острый сепсис, сепсис в фазе реконвалесценции после острого сепсиса, подострый (затяжной) сепсис, рецидивирующий и хронический сепсис. Ориентация на клинические формы сепсиса полезна при выборе оптимальной тактики ведения больных.

**Молниеносный сепсис** имеет наиболее тяжелое течение и крайне неблагоприятный прогноз. Спонтанный необратимость генерализованной инфекции при молниеносном сепсисе регистрируется в первые сутки. Клинически процесс протекает бурно, рано развивается септический шок, предопределяющий неблагоприятный исход в течение 2–3 суток от начала заболевания.

При **остром сепсисе** генерализация патологического процесса становится необратимой на протяжении первых 3–7 дней.

**Подострый (затяжной) сепсис** по клиническому течению занимает промежуточное положение между острым и хроническим сепсисом. Затяжной сепсис может длиться до 3 и более месяцев.

Определяющим признаком хронического сепсиса (хронический сепсис), помимо общей продолжительности заболевания, является субфебрильная температура, которая сохраняется в течение длительного времени. Наличие устойчивого субфебрилитета всегда указывает необходимость тщательной дифференциальной диагно-

тики широкого круга заболеваний, при которых может длительно наблюдаться повышенная температура: туберкулеза, ревматизма, бруцеллеза, хронического тонзиллита, холангита, пилонифрита, миокардита, различных урогенитальных заболеваний у женщин и мужчин, с хроническим сепсисом.

Для аргументированной идентификации состояния хронического сепсиса высокоинформативен анализ температурных кривых, полученных при проведении частой термометрии. При этом могут выявляться рудиментарные пики повышения температуры. Выраженные изменения картины крови при хроническом сепсисе часто отсутствуют, что не позволяет заподозрить наличие системной воспалительной реакции. У больных с хроническим сепсисом может значительно увеличиваться в размерах селезенка.

### 1.3. Летальность при сепсисе и возможность перспективы ее снижения

Для хирургического сепсиса как доминирующей клинической формы характерна очень высокая летальность. В США сепсис занимает 10-е место среди причин всех летальных исходов и 2-е место в ОРИТ большинства стационаров некардиологического профиля. Сегодня в мире от сепсиса ежегодно погибает 500 тыс. пациентов (в странах Евросоюза — около 135 тыс., в США — около 250 тыс.). Тенденция увеличения летальности характерна для технологически развитых стран Европы и Северной Америки. Таким образом, широкое использование современных средств этиотропной терапии при лечении больных хирургического профиля с инфекционными осложнениями не уберегает от риска летального исхода. Несмотря на широкое распространение в медицинской практике мощных антибиотиков и химиотерапевтических препаратов, в ОРИТ в развитых странах около 30 % всех случаев диагностированного сепсиса заканчиваются летальным исходом. Тяжелый сепсис и септический шок — самые частые причины летальных исходов у хирургических больных.

Данные по статистике летальности при сепсисе, опубликованные ответственными авторами, различны: как правило, летальность пациентов с хирургическим сепсисом оценивается в 35–60 %. На эту статистику существенно влияет локализация очага инфекции. Так, при абдоминальном сепсисе в зависимости от формы генерализации патологического процесса летальность составляет 65–89 % (Стручков В. И. и соавт., 1983), при панкреатогенном — 73 % (Толстой А. Д. и соавт., 2000), у больных с септическим эндо- и миокар-

литом — около 70 % (Чазов Е. И. и соавт., 1986), у пострадавших от тяжелых травм в случае развития гнойно-септических осложнений — 40 % (Гринев М. В. и соавт., 2001). Обнаружение в крови пациентов ассоциацией микроорганизмов резко (в 2,5 раза) повышает уровень летальности у септических больных. Анализ данных по эпидемиологии сепсиса, проведенный в Московском бюро медицинской статистики, свидетельствует о росте летальности у пациентов ОРИТ г. Москвы при развитии у них инфекционных осложнений (Тучина Л. М., Порошенко Г. Г., 2002).

Исход септического шока определяется моментом его развития. Наиболее неблагоприятный прогноз соответствует ретиципции проявлений септического шока на фоне уже диагностированного сепсиса, то есть в его поздней фазе. Летальность у таких больных превышает 90 %.

Развитие септических осложнений обычно увеличивает общую стоимость лечения хирургических пациентов в 6 раз. Так, на лечение септических больных к началу 1990-х годов ежегодные затраты в США составляли от 5 до 10, а в настоящее время — около 17 млрд долларов, а в странах Европейского Союза они превышают 7,6 млрд евро в год (Руднов В. А., 2004).

Приведенные выше статистические данные производят гнетущее впечатление, в особенности если учесть, что в 1980-е годы (до принятия консенсуса по сепсису) в хирургических стационарах и специализированных септических центрах Советского Союза смертность от сепсиса составляла 4,6–13 % (трамположителные возбудители) и 20 % (грамотрицательные). Вероятно, низкий уровень летальности был связан с регистрацией более легких клинических форм госпитальных инфекций как сепсиса.

Надежды на снижение беспрецедентно высокой летальности пациентов с диагностированным сепсисом связывают, прежде всего, с возможностями совершенствования методов ранней диагностики и использованием современных медицинских технологий, основанных на принципах опережающей этиопатогенетической терапии.

Крайне важной представляется также разработка принципиально новых подходов к диагностике и терапии сепсиса. Этому будут способствовать: 1) признание ключевой роли иммунных нарушений в его патогенезе; 2) введение в перечень критериев полиорганной несостоятельности показателей иммунных нарушений, в частности лабораторных признаков иммунодепрессии; 3) приращение совокупности средств медикаментозного воздействия, включая современные лекарственные препараты заместительной

иммунотерапии, в качестве обязательного компонента комплексного лечения. Освещение этих вопросов с использованием большой базы данных, полученных при клинических исследованиях, проведенных с соблюдением принципов доказательной медицины, и их детальный анализ является основной целью данной монографии.

## Глава 2

# ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПРИРОДЕ СЕПСИСА

Представления о сепсисе ассоциируются с тяжелым недугом, имеющим фатальные последствия. На ранних этапах развития этих представлений профессиональный опыт врачей и медицинские знания причудливо смешивались с мистической верой в PROVIDENCE и чувством безнадежности человека перед лицом судьбы. До сих пор сложность проблемы сепсиса является причиной постоянных изменений терминологии и разброса мнений об этиологии и основных звеньях патогенеза, а также об их значимости для целей диагностики сепсиса и выбора оптимальной стратегии лечения септических больных. Исторический опыт изучения сепсиса и эволюция взглядов о его природе позволяют лучше понять глубину и сложность данной проблемы.

### 2.1. Этапы эволюции взглядов

О сепсисе (*sepsis* [лат.] — гнилокровие) знали уже древние врачи-человеки. До Гиппократа возникновение сепсиса объясняли нарушением нормального соотношения между кровью, слизью и желчью или изменением состава этих биологических жидкостей, которое, по мнению древних философов, определяет состояние здоровья или болезни. В своих трудах Гиппократ (IV век до н. э.) отмечает, что «гнилокровие» (так в то время именовали все формы сепсиса) отличается по своим характеристикам от симптомов бешенства и летаргии. В это же время была открыта роль воспаления при различных заболеваниях и сделан вывод о том, что оно возникает при локальном избытке одного из соков организма. Древнеримский анатомопедист К. Цельс (I век н. э.) феноменологически описал основные признаки воспаления. К. Гален (II век н. э.) трактовал «гнилокровие» как любые патологические изменения,

способные вызвать лихорадку. Этот же исследователь выделял восемь видов воспаления — по характеру притекающих к воспалительному очагу жидкостей. Далее в течение длительного времени новых идей о природе «гнилокровия» не возникало. Лишь в XVI–XVII вв. А. Парэ, Парацельс, Сильвий высказали предположение о возможной его связи с интоксикацией организма химическими веществами. Д. Фракасторо формулировал гипотезу о «контагиозных» болезнях как о процессе взаимодействия невидимых частиц и организма хозяина. В это время были отмечены и новые факты, характеризующие воспаление: переполнение капилляров кровью, стужение крови и изменение обмена в близлежащих тканях с локальным накоплением кислот, что способствует повышению температуры тела.

Отдельные варианты продолжительной лихорадки у инфекционных больных стали связывать с «гнилокровием» только в конце XVIII—начале XIX века. Благодаря усилиям английского хирурга Ч. Уайта, американского врача О. Холмса и венгерского врача-акушера И. Земмельвейса в сознание медицинских специалистов и широкой общественности были внедрены представления о заразности «родильной горячки» — бича акушерства XIX века, который уносил до 20 % от общего числа роженцев. На 3–4 день после родов у многих женщин поднималась температура, и они неизбежно умирали, несмотря на все усилия врачебного персонала по спасению их жизни. Столь высокая частота развития «родильной горячки» (по современным представлениям, тяжелых форм послеродового сепсиса с явлениями септического шока) была следствием несооблюдения врачами и акушерками правил асептики и антисептики. Перед обследованием роженцев персонал не мыл рук, а родильные палаты в некоторых клиниках находились рядом с прозекторскими комнатами. Врачи и студенты попадали к роженцам прямо от секционных столов. Введение в родильных отделениях медицинских клиник ряда городов Америки и Европы правил и требований по строгому соблюдению гигиены родильниц, тщательной стирки и кипячения одежды и белья, обязательного мытья рук перед каждым акушерским обследованием и приемом родов привело к резкому сокращению показателя материнской смертности. Неукоснительное следование правилам профилактики «родильной горячки» позволило в тех акушерских отделениях, где они соблюдались, снизить смертность роженцев в 15 раз. Постепенно в яростных спорах и неизбежной полемике эти правила были приняты повсеместно, и смерть при родах от «родильной горячки» перестала уносить такое количество молодых и здо-

ровых женщин. В это же время были детально описаны этиология, сущность и симптоматика «родильной горячки».

И. Земмельвейс установил возможность заражения рожениц не только от трупных препаратов, но и от живого человека с гнойничковыми поражениями кожи. Французский врач Гастар выяснил, что малые дозы гноя, попавшего в кровь экспериментальных животных, могут циркулировать в кровеносных сосудах и постепенно обезвреживаться, не приводя к летальному исходу, тогда как даже малые количества гноя при повторных поступлениях в организм могут вызвать смерть. Р. Вирхов, в целом не принявший идей о contagiousности «родильной горячки» и яростно критиковавший И. Земмельвейса, предложил, однако, различать пиемии, для которой характерно гнойное метастазирование, и септициемии — состояние, при котором септические метастазы не выявляются.

Большое внимание проблемам раневой инфекции у пострадавших в боевых условиях уделял великий русский хирург и анатом Н. И. Пирогов. В частности, он считал, что пиемия есть «миаэмотическое заболевание», отличающееся «особой прилипчивостью», и развитие этого феномена неизбежно свидетельствует об общем заражении организма. По его мнению, «заразное начало» при ослоненных ранах — это гипотетические «миазмы», которые образуются в подвергшихся обширному разрушению тканях раны. В дальнейшем, при скоплении больших в закрытых помещениях госпиталей, происходит накопление «заразных миазм» в окружающей среде, и они начинают поражать поголовно всех, включая тех, кто не был ранен. Н. И. Пирогов попытался определить значение первичного очага инфекции в патогенезе раневой сепсиса, а также подробно описал его общую и локальную симптоматику. Гению этого ученого мы обязаны формулировкой представлений о септициемии и пиемии и описанию симптоматики этих основных клинических форм сепсиса. Но он рассматривал их как фазовые проявления развития единого патологического процесса и считал септициемию формой сепсиса, который прогрессирует слишком быстро. По представлениям Н. И. Пирогова, при этой форме гнойные метастазы не развиваются потому, что большие погрывают до их формирования.

Прямое отношение к формулировке концепций сепсиса имеет дальнейшее развитие учения о воспалении в трудах Р. Вирхова (1859), А. У. Уоллера (1846) и Ю. Конгейма (1867). Они отметили, что при воспалении клетки выпадают в особое состояние («раздраженные клетки»), развиваются микроциркуляторные расстройства, а также обнаруживается выпот жидкой части крови в ткани.

При этом наблюдаются такие явления, как крайнее состояние лейкоцитов у стенки капилляров и их эмиграция за пределы сосуда. Этого русла с выходом «кровяных телец» из сосудов в ткань. Значительно позднее эти представления стали составной частью современной концепции сепсиса.

В конце XIX века в связи с развитием микробиологии и открытием возбудителей ряда инфекционных заболеваний, а также под влиянием идей монокаузализма многие авторы постулировали бактериальную этиологию любого воспаления, и в центре внимания оказались общебиологические, а затем, благодаря трудам И. И. Мечникова, и клеточные аспекты воспалительной реакции. И. И. Мечников открыл явление фагоцитоза (1882, 1884), объяснил цель эмиграции лейкоцитов из сосуда в процесс реализации местной воспалительной реакции, а Ж. Борде дополнил теорию воспаления данными о роли антител и комплекса в лизисе бактерий (1894).

На фоне развития этих идей была выдвинута бактериологическая концепция причин возникновения сепсиса. Этому способствовало введение Д. Листером в хирургическую практику правил асептики и антисептики, а также фундаментальные научные открытия Д. Пастера. В 1880 году Р. Кох опубликовал работу «Исследование этиологии травматических инфекционных болезней», где описал различные экспериментальные модели раневых инфекций у животных, имитирующие наблюдаемые в клинической практике процессы и разработанные на соответствующем тому времени методологическом уровне. При заражении животных биологическим материалом, полученным от больных людей, Р. Кох получал модели септициемии и абсцесса у мышей и кроликов, гангрены у мышей. В этих экспериментах при многократных пассажах биоматериала удалось доказать, что кожки и бациллы вызывают клинически различающиеся нозологические формы хирургических инфекций. Так была продемонстрирована возможность экспериментальной проверки теоретических построений. С тех пор стали считать, что сепсис возникает и развивается в связи с бактериемией и способностью микроорганизмов размножаться в циркулирующей крови.

Двадцатый век оказался более щедрым на познание природы сепсиса: были получены новые научные факты и формулированы принципиально важные обобщения. Г. Шаде охарактеризовал типовые физико-химические нарушения в очагах воспаления: местный ацидоз, гиперосмолярность, накопление ионов калия в интрацеллюлярной жидкости и повышение тканевого гидростатиче-

ского давления (1923). Он считал, что при воспалении наблюдается «пожар обмена», который ассоциируется с активацией процессов метаболизма в очаге повреждения тканей. Сопровождающий воспалением гиперметаболизм способствует развитию лихорадки, возрастает интенсивность гидролиза крупных молекул в тканях, что провоцирует отек. Совокупность представлений о роли воспаления, большинство из которых правомочно и в настоящее время, значительно дополнила картину патфизиологии сепсиса.

Положение о септическом очаге, предложенное Н. Schottmiller и К. Vinograd в первой трети XX века, развивало бактериологическую концепцию сепсиса. Эти авторы считали, что основную роль в патогенезе сепсиса играет проникновение микроорганизмов из септического очага в кровь. Распространяться с током крови, «бактериальные эмболы» вызывают образование новых очагов нагноения. Количественные характеристики и вирулентность микроорганизмов, формирующих бактериальные колонии в первичном очаге и очагах отсева, определяют тяжесть течения и прогноз сепсиса. Выдающуюся роль сыграло также сформулированное Т. Льюисом представление о местных химических регуляторах воспаления, образующихся в воспалительных очагах как результат повреждения тканей (1927). Таким образом, впервые была предложена гипотеза, объясняющая роль медиаторов в динамике воспаления, и описаны эффекты первого из аутокоидов — гистамина.

## 2.2. Представления, послужившие основой современной концепции сепсиса

Во второй половине XX века, по мере накопления новых научных данных, ответственные ученые, занимавшиеся проблемой хирургических инфекций, существенно детализировали трактовку патогенеза сепсиса. При этом в концептуальном оформлении представлений о сепсисе отчетливо отражалась свойственная всей российской научной мысли идея интегративности. В частности, формулируя категорию, определяющие сепсис, ответственные авторы справедливо подчеркивали взаимосвязь факта его развития со снижением общей реактивности макроорганизма. Однако единый методологический подход к диагностике такого тяжелого патологического процесса, как сепсис, отсутствовал. При подобном положении вещей достижение консенсуса по проблеме сепсиса между клиницистами, эпидемиологами и патоморфологами было крайне затруднительно, а само понятие сепсиса по-разному трактовали не только представители различных научных школ, но нередко

и специалисты, работающие в разных отделениях одного и того же медикоинского стационара.

В. Я. Шлапоберский определял сепсис как неспецифический инфекционный процесс, в котором микробный возбудитель действует на фоне сниженной реактивности организма (1952). Более детально характеристику взаимоотношений микробиологического фактора с организмом больного сепсисом дал выдающийся отечественный патолог И. В. Давыдовский (1956). Он считал, что при нормальном состоянии иммунной системы такие банальные гнойно-септические заболевания, как фурункулы, абсцессы, рожистое воспаление, благополучно излечиваются. Однако при исходной недостаточности или «прорыве» иммунитета создается прецедент для развития качественно нового инфекционного заболевания, которое именуется сепсисом. По И. В. Давыдовскому, при сепсисе «патогенез идет вперед этиологии», преобладают не микро-, а макробиологические аспекты данной проблемы. Несмотря на различную этиологию возбудителей, морфологические изменения, которые выявляются при посмертном исследовании пораженных тканей умерших от сепсиса, поразительно похожи.

С другой стороны, уже в 1950-е годы была определена роль бактериального эндотоксина в патогенезе прототипического сепсиса, открыт «шоковый токсин» стафилококка и доказана его роль в патогенезе шока при инфекциях. В середине 1970-х годов установили, что система комплемента и активизированные тканевые медиаторами нейтрофилы играют важную роль в процессах генерализации инфекции, а системная воспалительная реакция отливается универсальностью, то есть ее развитие практически не зависит от вида инициировавшего подобный ответ микроорганизма. Согласно представлениям И. В. Давыдовского, первичный очаг инфекции, сыграв роль пускового фактора, в дальнейшем не играет существенной роли в обеспечении клинических проявлений сепсиса. Данный тезис подчеркивает принципиальное различие между сепсисом и гнойно-резорбтивной лихорадкой, которая в то время считалась особым патологическим состоянием и отличалась от сепсиса отсутствием бактериемии, а также более оптимистичным прогнозом тяжести клинического течения и исхода.

Во второй половине XX века продолжалось развитие теории воспаления. Была доказана важная роль лизоцима и пероксином клеток в качестве источников медиаторов воспаления (К. де Дюв, 1951), открыты предказанные еще И. И. Мечниковым «цитазы» — кислые гидролазы лизоцимом, идентифицированы как медиаторы воспаления фосфолипиды, подробно изучены их эффекты (Саму-

эльсон Б., Бергстрем С., Вейн Д. Р., 1982). В это время по достоянию была оценена приоритетная роль кислородзависимых бактерицидных механизмов в патогенезе воспалительного процесса (Бабер Б. М., 1982). В 1980–1990-х годах наибольший интерес исследователей был сосредоточен на изучении роли пептидных медиаторов и молекул клеточной адгезии в инфекционных процессах, реакциях иммунореактивности и воспаления. Накопление этих данных, бесспорно, способствовало формулировке концепции сепсиса в ее современном виде.

На всем протяжении описываемого периода отечественные исследователи, развивая представления о природе сепсиса, продолжали подчеркивать его инфекционную природу, атипичический характер клинического течения, роль бактериемии и бактериальных токсинов в его патогенезе, а также факт отсутствия специфического возбудителя. Пристальное внимание привлек и феномен извращения реактивности макроорганизма при сепсисе (Лыткин М. И., 1980, 1981; Гуревич П. С., 1982; Белокуров Ю. И. и соавт., 1983; Карлов В. А. и соавт., 1983, 1992). Было установлено, что сепсис развивается преимущественно у пациентов с отягощенным преморбидным фоном и этому способствует наличие сопутствующих заболеваний, при которых снижается иммунореактивность организма. А. Ф. Виллибин охарактеризовал сепсис как «болезнь больного человека». Подтверждением тогда же высказанной точки зрения о важной роли иммунной несостоятельности служит тот факт, что сепсис закономерно чаще развивается у недоношенных новорожденных или у доношенных, но ослабленных младенцев. М. И. Кузин и соавт. (1984) предложили считать сепсисом тяжелое общее заболевание, возникающее на фоне существования местного очага инфекции и снижения защитных реакций организма. Эти авторы не только подтвердили наличие причинно-следственной связи между первичным очагом инфекции и сепсисом, но и установили зависимость опасности развития сепсиса от уровня микробной обсемененности местного септического очага и описали ее количественно. Было показано, что высокая концентрация микроорганизмов в ране обычно сопровождается большей вероятностью развития сепсиса у пострадавших.

Классик сепсисологии В. Г. Бочоришвили связывал развитие сепсиса с высокой вирулентностью или же с высокой инфицирующей дозой возбудителя, наличием тяжелого преморбидного состояния и понижением общей резистентности макроорганизма (1988, 1997). В этих условиях становится вероятной повторяющаяся генерализация септического процесса. Подобного пациента

можно выгнать, если начать терапию на возможно более ранних стадиях формирования септического состояния (на протяжении первых 4 суток от начала заболевания), что диктует необходимость раннего применения средств адекватной антибактериальной терапии и эффективных методов детоксикации. Пристального внимания заслуживает определение сущности сепсиса, формулированное В. Г. Бочоришвили. По его мнению, **сепсис представляет собой генерализованную (как правило, условно-патогенную) инфекцию, не имеющую склонности к самоизлечению.**

Таким образом, большинство отечественных исследователей главным моментом патогенеза сепсиса считали снижение общей резистентности организма, создающее условия для генерализации инфекции, вызываемой обычно условно-патогенными микроорганизмами.

Взгляды зарубежных исследователей на патогенез сепсиса характеризовались полиморфизмом представлений, формулировок и определений, что и послужило в последующем мотивом для коллективного обсуждения проблемы унификации терминов на согласительной конференции заинтересованных специалистов (Чикаго, 1991). В частности, J. Boger и соавт. (1990) на основании обнаруженных ими сходных расстройств метаболических процессов при сепсисе и травме сформулировали понятие «травматическо-септического состояния», что вряд ли корректно из-за значимых различий в патогенезе тяжелой травмы и сепсиса.

А. Е. Ваце к категории сепсиса относит патологические проявления у пострадавших от механической политравмы или обширного ожога на том основании, что тканевые и гуморальные механизмы реагирования иммунной системы при этих состояниях сходны (1991). Этот исследователь допускает также возможность отсутствия при сепсисе инфекционного процесса. В опубликованном в 1992 году американском справочнике для врачей сепсис рассматривается как синдром расстройства функции органов и систем, обусловленный инфекционным очагом либо поступлением в сосудистое русло эндо- или экзотоксина из первичного очага воспаления или кишечника. Данное определение, бесспорно, применимо к характеристике поздних стадий патологического процесса, сопутствующего сепсису, когда развивается инфекционная полиорганная недостаточность (ПОН). Однако в этом определении сепсиса не учтен этап формирования и последующего нарастания септического синдрома, представляющий развитие ПОН, который также имеет характерные клинические проявления и должен классифицироваться как сепсис.

Г. Рооле и соавт. (1993) предложили еще более широкое толкование сущности сепсиса, представляя его как небактериологическую реакцию организма при различных патологических состояниях (инфекция, травма, системное заболевание воспалительной природы, заболевания, сопровождаемые развитием печеночной недостаточности), которая сопровождается прогрессирующей дисфункцией органов и высокой вероятностью летального исхода.

Таким образом, можно констатировать, что опубличованные на протяжении значительного времени в научной периодической печати и в справочной литературе для врачей концепции сепсиса, а также известные обобщения результатов клинических и экспериментальных исследований этой проблемой отличаются значительным разбросом и пестротой определений сущности сепсиса. Данное обстоятельство препятствует формулировке точных терминологических и смысловых характеристик сепсиса, а также осложняет определение сущности других тяжелых форм госпитальных инфекций, имеющих сходный патогенез.

### 2.3. Достижение консенсуса по сепсису и последующая эволюция представлений

Определенный порядок в терминологическую мозаику внесла согласительная конференция Американского общества торакальных хирургов и врачей меланины экстренных состояний по вопросам определения сепсиса, состоявшаяся в 1991 году в Чикаго. Участвовавшие в работе конференции эксперты и практикующие врачи сошлись во мнении, что без связи с инфекцией сепсиса не бывает.

По результатам конференции в научный обиход ввели новое понятие — синдром системного ответа на воспаление (ССВО) = systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Изначально генерализованная форма воспаления — системный воспалительный ответ (СВО) — формируется при чрезмерной активации полипептидных и других медиаторов, а также клеток, формирующих цитокиновую сеть. Далее генерализованное воспаление нарастает, происходит утрата защитной функции локального воспалительного очага и одновременно реализуются механизмы системной аллергии. ССВО — клиническое проявление генерализованной формы воспалительной реакции. Было решено, что отличие ССВО от сепсиса состоит в том, что сепсис является генерализованной внутрисосудистой инфекцией, для которой характерна бактериемия, в то время как на начальных стадиях патологического процесса при ССВО инфекционный компонент может отсутствовать.

Помимо тяжелых инфекций ССВО проявляется при панкреатите, политравме, ишемии, геморрагическом шоке, иммуноопосредованных повреждениях органов, имеющих место при ревматических и аутоиммунных заболеваниях.

На конференции было предложено также ранжировать сепсис по степени тяжести клинического состояния пациентов, различая сепсис, тяжелый сепсис и септический шок. Тяжесть состояния пациентов определяется выраженностью проявлений органной дисфункции и степенью нарушения сознания. Отмечено, что при септическом шоке (самое тяжелое состояние больных с гнойно-септической патологией) ССВО сочетается с артериальной гипотензией, которая толерантна к средствам адекватной инфузионной терапии.

Предложенные на Чикагской согласительной конференции новые определения и концептуальные положения, характеризующие сепсис, на первый взгляд, кажутся логичными и прилегающими, что не исключает существенных недостатков данной системы представлений. Последующая практика их широкого применения показала обоснованность критики основных итогов и рекомендаций этой конференции. Существенно, что критические замечания были формулированы практикующими врачами на основании клинического опыта. Так, полученные в разных странах результаты многоцентровых клинических испытаний эффективности использования иммуноглобулинов для лечения больных с сепсисом были плохо сопоставимы. Оказалось, что такое несоответствие можно объяснить существенными различиями в характеристиках групп пациентов с гнойно-септической патологией, хотя их формировали на основании рекомендаций согласительной конференции. Стало понятно также, что необходимо различать пациентов с проявлениями ССВО и классическим бактериальным сепсисом.

Заслуживает внимания критическая оценка некоторых решений, принятых на Чикагской согласительной конференции, известным исследователем проблемы сепсиса В. Г. Бочоршвили (1997). В частности, он утверждал, что диагноз сепсиса правомочен только при наличии бактериологического подтверждения и критически высказывался в отношении выделения в самостоятельную категорию признаков СВО. Обосновывая свою позицию, В. Г. Бочоршвили ссылался на тот факт, что микроорганизмы в крови пациентов выявляются только в 60 % клинических случаев несомненного сепсиса, а в признаках ССВО применительно к сепсису отсутствует специфичность, и они имеют место при других заболеваниях, которые могут сопровождаться бактериемией, но,

в отличие от сепсиса, протекают циклично. По В. Г. Бочеришвили, в основе сепсиса лежит феномен необратимости процесса генерализации инфекции, что приводит к невозможности самоизлечения.

М. В. Гринев и соавт. (2001), в целом принимая рекомендации Чикагской конференции и обобщая собственный опыт многолетнего изучения проблемы хирургического сепсиса в Санкт-Петербургском государственном научно-исследовательском институте скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, определяют сепсис как «*неспецифическое инфекционное заболевание, характеризующееся синдромом системного ответа на воспаление, возникающим в условиях постоперационной или периодического поступления из очага инфекции в циркулирующую кровь микроорганизмов и их токсинов и приводящим к развитию инфекционной ПОН вследствие несоблюдения иммунных сил организма к локализации инфекции*».

Для познания сути сепсиса не менее важны и последние клинические данные по эффективности неспецифической иммунопрофилактики у пациентов с тяжелой механической травмой или при проведении обширных хирургических вмешательств, а также клинические результаты применения современных иммуноактивных препаратов заместительного типа действия в составе комплексного лечения пациентов с тяжелым сепсисом. Необходимость учета иммунных нарушений при формулировке представлений о сущности сепсиса доказывается самим фактом высокой клинической эффективности подобных препаратов.

Таким образом, сепсис можно представить как патологический процесс с изначальным инфекционным очагом, который в силу неадекватности защитных сил организма, обеспечиваемых преимущественно системами естественной (неспецифической) резистентности, проявляется генерализованной диссеминацией инфекционного начала в условиях нарастающей общей иммунодепрессии, что и приводит в дальнейшем к развитию и углублению полноразличной несостоятельности.

## Глава 3 СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ СЕПСИСА

Сегодня совершенно очевидно, что дальнейшее развитие представлений о сепсисе определяется выработкой единых подходов к определению его сущности и критериев диагностики, а также принципов профилактики и лечения. Важное самостоятельное значение приобретает корректное определение основных понятий, отличающих патогенетическую сущность сепсиса как особой формы инфекции.

Как уже упоминалось, международная терминология в отношении дефиниции «сепсис» принята на согласительной конференции Американской коллегии торакальных хирургов и Общества специалистов интенсивной терапии (ACCP / SCCM Consensus Conference Committee, США, Чикаго). Результаты работы конференции были опубликованы в 1992 году и создали необходимые базис для выработки консолidированного мнения. Определены сепсиса, которые до этого приводились в специальной литературе на протяжении всего XX века, включали как характеристики, одинаково применимые к любому тяжелому инфекционному заболеванию (измененная реактивность, генерализация инфекционного процесса), так и в принципе неверные (например, трактовка сепсиса как «неспецифического инфекционного процесса»). Эти определения сегодня устарели, так как не ставят перед врачом принципиальной диагностической и лечебной задачи.

На Чикагской конференции было признано, что без инфекции сепсис быть не может. Введение специальным решением конференции в терминологию сепсиса такого понятия, как *синдром системного воспалительного ответа* (ССВО — SIRS), знаменовало собой определяющий прорыв в понимании патофизиологии и патогенеза генерализованных форм инфекции. Был подведен итог работам Р. С. Воле (1991) и W. Ertel (1991), которые ранее сформулировали необходимую концептуальную базу, основанную на фундаментальных исследованиях таких предшествен-

ников современной концепции сепсиса, как Н. Schottmüller, К. Vingold (1925), И. В. Давыдовский (1956) и В. Г. Бочоришвили (1988).

### 3.1. Синдром системного воспалительного ответа

ССВО (SIRS) является клиническим выражением генерализованной воспалительной реакции, которая в специальной литературе чаще определяется как системный воспалительный ответ (СВО). Проявлениями ССВО принято считать совокупность определенных и достаточно простых признаков. Соответствующие клинико-лабораторные критерии приведены в таблице 3.1.

Наличие ССВО констатируется при выявлении любых двух (или более) из данных признаков. Манifestация признаков ССВО у пациента свидетельствует о процессе активации так называемой питокиновой сети.

Таблица 3.1

#### КРИТЕРИИ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА (SIRS-КРИТЕРИИ)

Тахикардия > 90 ударов в 1 мин
Тахипноэ > 20 в 1 мин или РаСО <sub>2</sub> < 32 мм рт. ст. на фоне ИВЛ
Температура > 38,0 °С или < 36,0 °С
Количество лейкоцитов в периферической крови > 12 × 10 <sup>9</sup> /л или < 4 × 10 <sup>9</sup> /л либо число незрелых форм > 10 %

Согласно современным представлениям питокиновая сеть — это комплекс функционально связанных клеток (полиморфноядерные лейкоциты, моноциты / макрофаги, лимфоциты), выделяемых ими питокинов и других медиаторов (тканевые медиаторы воспаления, лимфокины иммунной системы, монокины, другие биологически активные вещества), а также отвечающих на эти активационные агенты клеток любой функциональной специализации, включая эндотелиоциты. Следует иметь в виду, что непосредственно связанная с активацией питокиновой сети манифестация ССВО одновременно обусловлена и неадекватным функционированием

в целом всей сторожевой полисистемы каскадного протеолиза плазмы крови, а также питокинов, лейкокинов, лизосомальных ферментов и отвечающих на эти медиаторы клеток. СВО как системная реакция организма может развиваться при различных патологических состояниях и заболеваниях, поэтому очевидно, что ССВО как клинический синдром универсален и характеризуется неспецифичностью.

### 3.2. Концептуальные параллели между SIRS и сепсисом. Иммунологическая компрометация как условие развития сепсиса

В то время как сепсис является генерализованной внутрисосудистой инфекцией, на начальных стадиях ССВО инфекционного компонента в структуре основных событий патогенеза может вообще не быть, а генез данного симптомокомплекса может иметь неинфекционную природу. При наличии проявлений ССВО очевидна высокая предрасположенность организма к возникновению сепсиса. В то же время ССВО и сепсис — не синонимы.

Симптомы ССВО отмечаются при всех без исключения инфекционных заболеваниях, которые протекают доброкачественно (циклично), в условиях отсутствия осложнений заканчиваются выздоровлением и не расцениваются как сепсис, хотя могут сопровождаться и транзиторной бактериемией.

Симптомы ССВО сопутствуют и ряду неинфекционных заболеваний, таких как острый деструктивный панкреатит; тяжелая травма любой этиологии; тяжелые аллергические нарушения; заболевания, обусловленные острой ишемией жизненно важных органов.

Воспалительная реакция системного характера с признаками ССВО характерна также для инфекций, вызываемых специфическими возбудителями и характеризующихся генерализованными формами инфекционного процесса: сыпного и брюшного тифов, лептоспироза, инфекционного мононуклеоза, генерализованных вирусий. Подобный же тип реакции организма по отношению к инфекционному возбудителю в ряде случаев может наблюдаться при пневмонии, менингите и даже при банальном тонзиллите. Поэтому в настоящее время расширительная трактовка понятия сепсиса только на основании критериев ССВО требует взвешенной оценки.

Необходимо критически воспринимать и то обстоятельство, что в настоящее время в концептуальной трактовке сепсиса отсутствуют

ет констатация факта неадекватной иммунореактивности организма. В этой связи следует отметить, что ранее иммунная неадекватность описывалась как один из узловых звеньев патогенеза сепсиса.

Возвращение к идеологическим установкам иммунной неадекватности как к одному из основных условий развития сепсиса характерно для взглядов клиницистов, реально работающих с септическими больными. Примером подобной позиции может служить монография, посвященная хирургическому сепсису (Фринев М. В. и соавт., 2001), в которой обобщен весьма значительный опыт лечения тяжелых септических больных и приводятся результаты многолетнего исследования проблемы сепсиса в Санкт-Петербургском государственном НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе. Авторы этого исследования, характеризуя сепсис как патологическое состояние, подчеркивают, что «сепсис можно предствить как процесс с начальным инфекционным очагом, который в силу неадекватности защитных сил организма, по-видимому, в первую очередь, неспецифической резистентности, проявляется генерализованной диссеминацией инфекционного начала, что в дальнейшем приводит к развитию ПОН».

Обоснованность подобной позиции подтверждает и тот хорошо известный факт, что иммунокомпрометация резко увеличивает риск тяжелых инфекций. У иммунологически компрометированных лиц инвазия обычно реализуется оппортунистической флорой, и при развитии инфекции имеется очень высокий риск возможного летального исхода. Этот риск составляет около 45%, а в отдельных клинических группах (пациенты после трансплантации костного мозга, ВИЧ-инфицированные) может достигать 80%. Доля иммунологически компрометированных лиц в человеческой популяции постоянно растет. Это связано с ухудшением экологической обстановки, ростом наркомании, повсеместным и практически бесконтрольным использованием антибиотиков, а в экономически благополучных странах — с практикой применения современных мощных антибиотиков и агрессивной цитостатической терапии в группах пациентов с неблагоприятным прогнозом для жизни. При этом в стремлении перекрыть весь спектр возможных возбудителей используются антибиотики максимального широкого спектра активности. Так, в экономически развитых странах наиболее высока частота системных микозов, при которых иммунодепрессия считается непременным звеном патогенеза. Сравнивая эти тенденции с постоянно увеличивающейся частотой регистрации сепсиса, трудно не заметить очевидных аналогий.

В настоящее время рекомендации согласительной конференции в Чикаго признаны слишком широкими и недостаточно специфичными. На последней конференции по разработке нового подхода к определению сепсиса (Вашингтон, 2001) специалисты однозначно пришли к необходимости признания отсутствия полной идентичности между СВО и сепсисом. На этой конференции были рассмотрены и предложены для практического использования дополнительные (по отношению к симптомам СВО) критерии диагностики сепсиса (Levy M. M. et al., 2003; Ефименко Н. А. и соавт., 2004; Мальцева Л. А. и соавт., 2004).

Выявление всего перечня расширенных дефиниций (см. табл. 4.1) требует использования сложных лабораторных и инструментальных диагностических процедур, что значительно усложняет диагностику сепсиса. Тем не менее и в этих дополнительных критериях отсутствуют прямые указания на иммунные нарушения. Не анализируется взаимосвязь дисфункции иммунной системы с фактом развития состояния полиорганной недостаточности, которая ассоциирована с тяжелым сепсисом.

Сегодня совершенно очевидно, что сепсис не должен рассматриваться как следствие (или исход) исключительно воспалительного процесса. Патология сепсиса является многофакторной, и в развитии патологических процессов, содействующих сепсису, иммунная система принимает самое деятельное участие. При этом на разных стадиях иммунные факторы и механизмы выступают как в качестве генератора и исполнителя реакций повреждения, так и в качестве основных составляющих защитных реакций организма. Дисфункция иммунной системы может развиваться и у-

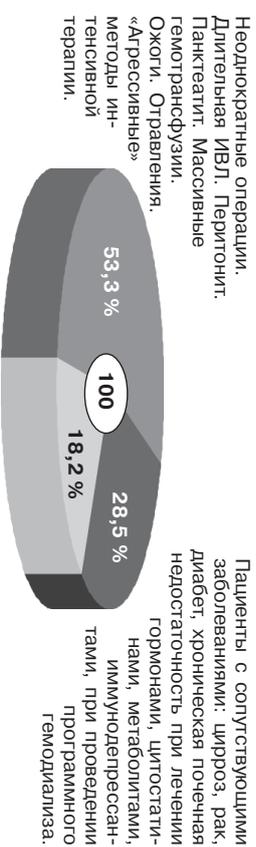


Рис. 3.1. Значимость различных клинических ситуаций по риску развития хирургического сепсиса.

лубляться в процессе реализации любой неадекватной стратегии реагирования организма на воздействие инфекционного возбудителя. Наличие исходной иммунокомпрометации или длительно текущего соматического заболевания, а также ятрогенные воздействия, неизбежно реализуемые в процессе лечения, оказываются факторами, которые требуют максимально напряженных режимов функционирования защитных сил организма, что тоже способствует риску возникновения сепсиса (рис. 3. 1).

В следующей главе приводятся основные определения, в формулировке которых максимально учтены рекомендации междуна-родных конференций и отражена собственная позиция автора, разделяющего представления об иммунологической компромета-ции как необходимым условии развития сепсиса.

## Глава 4

### **СЕПСИС КАК ОСЛОЖНЕННЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС: КАТЕГОРИИ СЕПСИСА, СТАДИИ РАЗВИТИЯ СЕПТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА, ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ**

Очевидно, что инфекционный процесс, при котором констатируется сепсис, характеризуется рядом особенностей. При сепсисе организм большого утрачивает способность к локализации и подавлению инфекционных возбудителей или нейтрализации их экзотоксигенов. Одновременно с неадекватностью функционирования механизмов противодействия инфекции и развитием несоответственности этих механизмов возникают условия для постоянного или периодического (повторного) прорыва возбудителей и их токсинов из естественных резервуаров и/или инфекционно-го очага в общий кровоток с развитием системной ответной реакции организма, сопровождаемой генерализацией воспаления. Затем происходит присоединение прямых и опосредованных повреждений жизненно важных органов и систем. Клинически сепсис становится тяжелым, и тяжесть состояния подобных пациентов определяется фактом развития полиорганной дисфункции, дальнейшее прогрессирование которой крайне опасно и существенно повышает риск летального исхода.

#### **4.1. Сепсис — особая форма ответа организма на инфекционные возбудители**

Сепсис может развиваться как патологический процесс, сопровождаемый различными заболеваниями, которые клинически или бактериологически расцениваются как инфекционные. Он может быть и осложнением заболеваний, основным звеном патогенеза которых является воздействие травматического фактора: хирургическая операция, механическая, термическая, лучевая травмы.

В связи с этим сепсис нельзя считать отдельной нозологической единицей (заболеванием), он должен расцениваться как вариант осложненного клинического течения инфекционных и неинфекционных болезней.

**Клиническая картина сепсиса.** Клинические проявления сепсиса варьируют в достаточно широких пределах: от малозначительных симптомов до крайне тяжелого (критического) общего состояния, при котором обязательно проведение интенсивной терапии. Выявление сепсиса на этапе трансформации в тяжелую клиническую форму чревато необратимыми для жизни пациента последствиями. Ранняя клиническая диагностика требует тщательного сбора анамнеза, целенаправленного обследования: визуального, объективного физического и лабораторного. Необходимо стремиться учесть все возможные проявления сепсиса. Крайне желательно отслеживать динамику выявленных отклонений.

Обязательно рассматриваются SIRS-критерии с учетом особенностей лихорадки, симптомов интоксикации, изменений картины крови, размеров печени и селезенки. При этом необходимо характеризовать возможные ворота инфекции, первичные очаги, стремиться к выявлению очагов отсева. Заслуживают внимания геморагическая сыпь и симптомы эндотелиальной дисфункции.

Об утяжелении клинической картины сепсиса свидетельствуют следующие процессы: прогрессирующее распространение вторичных метастатических очагов и выраженность полиорганной патологии с манифестацией полиорганных дисфункций в форме средне-сосудистой, дыхательной, почечной, иммунной недостаточности. При развитии септического шока и ДВС-синдрома эти стадийные осложнения септического процесса становятся основными в определении риска летального исхода.

Следование принципам септической настроженности, опережающей диагностики и опережающей терапии в совокупности с тщательным, а при необходимости многократным бактериологическим контролем (Соринсон С. Н., 2000) обеспечивает раннее распознавание сепсиса, его благоприятный прогноз и эффективность лечения.

Клиническая картина сепсиса, прежде всего, обусловлена явлениями эндотоксикоза и обычно проявляется перемежающейся лихорадкой, ознобом, жаром, потливостью, крайне тяжелой общими состоянием. Кратковременное возбуждение сменяется заторможенностью. Кожа бледная, часто с геморагиями.

**Лихорадка** является системной реакцией организма на инфекцию, которая в определенной степени способствует повышению

общей резистентности. У большинства больных сепсис даже в начале своего развития протекает с повышением температуры, которая может достигать гиперпиретических значений ( $> 40^{\circ}\text{C}$ ). Лихорадку характеризуют большие суточные колебания температуры тела с несколькими пиками, продолжительность которых может доходить до нескольких часов.

Могут наблюдаться ознобы разной интенсивности, а также мышечная дрожь. Если имеет место критическое снижение температуры, то это сопровождается обильным потом.

При анализе температурных кривых выявляется характерная для сепсиса ремитирующая лихорадка с суточными колебаниями температуры в  $1-2^{\circ}\text{C}$ . Если развивается септикотемия с множественными пиемическими очагами, суточные колебания температуры могут достигать  $3-4^{\circ}\text{C}$ , и лихорадка становится тектической с максимальной температурой в вечернее время. При сепсисе, протекающем с тектической лихорадкой, регистрируется феномен опережающей тахикардии, при котором сердечные сокращения учащаются в большей степени, чем повышается температура. Высокой лихорадке соответствует выраженная интоксикация, на пике повышения температуры состояние больных сепсисом ухудшается, а при снижении температуры улучшается.

У лиц пожилого возраста температурная реакция слаже-на, может регистрироваться только субфебрильная температура, но прекращение лихорадочного периода у пожилых людей не всегда свидетельствует о завершении септического процесса. При сепсисе у пожилых людей, у новорожденных, при сопутствующей уремии, а также у алкоголиков может регистрироваться гипотермия, что является прогностически неблагоприятным признаком.

**Проявления интоксикации.** Признаки интоксикации наиболее выражены на высоте лихорадки. При бактериемии в крови накапливаются эндотоксины возбудителей, с токсическими эффектами которых связано большинство симптомов. При сохранении сознания больные жалуются на сильные головные боли, головокружение, упадок сил. Может развиваться рвота. Аппетит отсутствует, характерна бессонница. Некоторые больные могут быть возбуждены, некритичны в оценке своего состояния. Возможны потеря сознания, бред, коматозное состояние. При многодневной лихорадке больные заторможены и у них развивается психическая депрессия. Могут регистрироваться признаки раздражения мозговых оболочек.

Со стороны **картины крови** при сепсисе основные изменения определяются степенью выраженности токсикоза и распространения метаболизма. Характерны следующие проявления: лейкоцитоз разной степени выраженности (у некоторых больных в периферической крови определяются  $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$  лейкоцитов), нейтрофилиез со сдвигом в сторону незрелых клеточных форм, токсическая зернистость нейтрофилов. При последующих обследованиях периферической крови количество лейкоцитов не увеличивается, напротив, может иметь место снижение этого показателя — развивается лейкопения ( $< 4 \times 10^9/\text{л}$  лейкоцитов), что сопровождается нейтропенией. Возможно уменьшение содержания лимфоцитов — лимфопения ( $< 1,2 \times 10^9/\text{л}$  лимфоцитов). С прогрессирующей тромбоцитопенией связана угроза тромбозов и риск развития ДВС-синдрома. Тенденция к тромбоцитопении часто выявляется уже в ранние сроки развития сепсиса, для более поздних сроков характерна тенденция к анемии. На ранних стадиях сепсиса пока затели красной крови малoinформативны в качестве критериев тяжести состояния больного и прогноза.

**Гепато- и спленомегалия.** Спленомегалия при сепсисе определяется существенно чаще и раньше, чем увеличение печени. Селезенка увеличивается уже на ранних стадиях развития сепсиса, что может рассматриваться как ранний диагностический признак, являющийся наиболее постоянным из объективных критериев утяжеления сепсиса. Спленомегалию можно определить при перкуссии органов брюшной полости и при ультразвуковом исследовании.

**Геморрагическая сыпь.** При сепсисе у трети больных выявляют высыпания (от точечных экхимозов до сливных эритем и крупных геморрагически-некротических элементов). По характеру сыпи иногда можно предположить этиологию сепсиса. Так, петехии обычно появляются при менингококковом сепсисе, гангренозная эритема — при нейтропении на фоне сепсиса, вызванного синепной палочкой. Сливная эритема с шелушением наблюдается при токсическом шоке, вызванном *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus ruogens*.

Сыпь появляется в ранние сроки развития сепсиса, чаще локализуется на передней поверхности грудной клетки, на животе и руках. Кожа вокруг элементов сыпи не изменена. В отдаленные сроки сыпь бледнеет. Зуд при высыпаниях, как правило, отсутствует. Причинами геморрагических высыпаний являются расстройства микроциркуляции, развитие распространенного васку-

лита и формирование множественных микротромбозов сосудов, поэтому сыпь при сепсисе патогномична.

**Острый гастронтерит** — частая составляющая сепсиса. Он проявляется тошнотой, рвотой, которая не приносит большого облегчения; может развиваться паралитическая кишечная непроходимость. Возможны кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта из-за образования стрессовых язв. У больных сепсисом нередко возникает холестагическая желтуха, причиной которой служат нарушения функций гепатоцитов и желчных капилляров. Часто желтуха предшествует другим симптомам сепсиса, в крови повышается уровень прямого билирубина, ретикулируются высокие значения активности щелочной фосфатазы (ЩФ). При выраженном или длительном снижении АД возможны ишемические поражения печени и кишечника.

**Первичный очаг инфекции.** Локализованные гнойно-воспалительные очаги, которые являются причиной последующей генерализации инфекционного процесса, принято называть первичными. При сепсисе в условиях генерализации воспаления и несостоятельности систем иммунореактивности организм утрачивает способность локализовать инфекцию и контролировать ее проявления за пределами первичного и прочих инфекционных очагов. Первичный очаг может соответствовать входным воротам инфекции, однако достаточно часто констатируются несоответствия. Наличие первичного воспалительного очага и его трансформация в ряде случаев предшествуют развитию сепсиса. Первичный очаг инфекции не предопределяет тяжести общих проявлений, и его санация не предотвращает прогрессирование уже начавшегося сепсиса. Развитее процессов в первичном очаге и общее течение сепсиса во многих случаях асинхронны.

Метагазирование возбудителя из первичного очага с образованием **вторичных очагов инфекции** может вызвать инфаркт легкого, гнойный плеврит, гангрену легкого, геморрагический нефрит, гнойный цистит, гнойный пиелит и паранефрит, абсцессы мозга и гнойный менингит, гнойные артриты, остеомиелиты, миозиты и абсцессы в мышцах. Расположение так называемых очагов отсева (вторичных очагов) зависит от локализации первичного очага инфекции. Если он находится на клапанах сердца, то чаще наблюдается метагазирование в мозг и почки. Инфицированные тромбы обычно обуславливают метагазирование в легкие.

**Посторганые нарушения.** Клинические проявления формирования полиорганной дисфункции в наибольшей степени определяются темпом развития и распространенностью системного

васкулита, а также интенсивностью гибели клеток в жизненно важных органах. Повреждения эндотелиальной выстилки сосудов многих органов в случае дальнейшего прогрессирования патологического процесса неизбежно выливаются в органно-системные повреждения, в том числе и на удалении от первичного очага — развивается полиорганная недостаточность (ПОН). Ее возникновение всегда свидетельствует о генерализации основных патологических процессов и определяет тяжелое течение сепсиса с угрозой летального исхода по причине поражения жизненно важных органов. Самостоятельное выздоровление становится невозможным. Обычно сепсис развивается с нарастающим клиническим проявлением, то есть с характерной апикличностью. Клинические проявления синдрома ПОН разнообразны. Наиболее характерно развитие сердечно-сосудистой, дыхательной и почечной недостаточности. Быстро прогрессируют гемодинамические нарушения с падением АД, тахикардией и поражением сердечной мышцы. Чаше и быстрее ПОН развивается при трамотрипельном сепсисе. В настоящее время при характеристике сепсиса как варианта течения инфекционного процесса (рис. 4.1) основное внимание специалистов сосредоточено на определении вида возбудителя, оценке его вирулентных качеств, ранжировании процесса по последовательно развивающимся стадиям генерализованной воспалительной реакции и на оценке ассоциированной с этими стадиями тяжести клинического состояния пациентов.

На этих узловых моментах построена концепция сепсиса, используемая зарубежной академической наукой на протяжении последнего десятилетия.

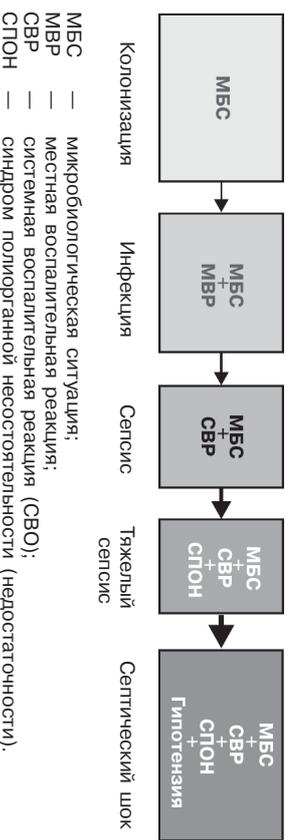


Рис. 4.1. Последовательные стадии развития инфекционного процесса при сепсисе.

## 4.2. Условия развития сепсиса, его компоненты и predisposing факторы

Выше уже отмечалось, что сепсис можно расценивать как форму ответа организма на высоковирулентные инфекционные агенты, а также как вариант осложненного течения инфекционного процесса у ослабленного больного. Такую форму реакции организма можно классифицировать как «терапевтический» сепсис. Обычно он развивается у пациентов с предшествовавшим инфекционным заболеванием иммунодефицитом (врожденный иммунодефицит, иммунодефицит после проведения иммунодепрессивной терапии, иммунодефицит у облученных полями высоких энергий, иммунодефицит при тяжелых формах эндокринопатий). Терапевтический сепсис может быть также связан с инфицированием штаммами микроорганизмов высокой патогенности, которые проникли в организм, минуя естественные защитные барьеры, когда входными воротами являются раны или места инъекций. Этиология «терапевтического» сепсиса определяется природой инфекционного возбудителя. В соответствии с его природой терапевтический сепсис может быть бродячкотипозным, туберкулезным, стафилококковым, а также грибовым.

Хирургический сепсис обычно осложняет острые хирургические заболевания и травмы. Необходимо подчеркнуть, что возникновение и развитие как терапевтического, так и хирургического сепсиса обусловлено в первую очередь инфекционной природой патогенных микроорганизмов. Без инфекционного возбудителя, способного к инвазии, развитие сепсиса невозможно. В конечном итоге, как результирует инфекционного воздействия возникает ситуация несостоятельности механизмов противoinфекционной защиты с формированием регуляторной или иной (например, структурно-морфологической) дезорганизации иммунной системы.

Принципиально другая последовательность событий характерна для шокогенной травмы. Значительные повреждения тканей способны инициировать каскад нарастающих системных нарушений, в частности чрезмерную активацию цитокиновой сети и неконтролируемый СВО, обуславливающий вторичную по отношению к этому процессу диссеминацию возбудителей и генерализацию инфекции. Следовательно, постшоковый сепсис может быть выделен в особую форму хирургического сепсиса — сепсиса, развивающегося после тяжелой шокогенной травмы. Эта форма сепсиса также сопровождается генерализацией воспалительного ответа,

но СВО, свойственный сепсису любой природы в стадии рангара, развивается еще до колонизации и активного размножения микробов во внутренней среде организма. В этом случае входными воротами инфекции и источником диссеминации возбудителей могут быть как травмированные ткани и раневые поверхности, так и органы, барьерные функции которых пострадали вследствие системных нарушений (желудочно-кишечный тракт, легкие). Очевидно, что развитие сепсиса у травмированных пациентов (особенно при закрытых травмах) действительно возможно без местной раневой инфекции, без макроскопически определяемых и подлежащих хирургической санации инфекционных очагов (Рожков А. С. и соавт., 2005).

Авторы одной из лучших монографий по проблеме хирургического сепсиса (Фринев М. В. и соавт., 2001) отмечают, «что специфических симптомов сепсиса нет, за исключением образования вторичных гнойных очагов, однако есть совокупность клинических и лабораторных признаков, которые манифестируются как результат ответной реакции организма на генерализованную инфекцию в условиях иммунодефицита».

Следовательно, недостаточность противoinфекционных защитных механизмов, обеспечиваемых как факторами конституционного иммунитета, так и механизмами приобретенного (адаптивного) иммунитета, — обязательное условие развития сепсиса. Понятно, что несостоятельность иммунной системы приобретает ведущее значение, когда речь идет о сепсисе.

**Роль колонизации микроорганизмов и инфекции.** Колонизация этиопатогенами и инфекция — предрасполагающие факторы развития сепсиса. Значение колонизации особенно велико при нозокомальном сепсисе, вызываемом условно-патогенной флорой. В этом случае в условиях резкого ослабления барьерных функций эпителия слизистых оболочек (мукозальный иммунитет) возможна транслокация бактериальной флоры и продуктов ее жизнедеятельности с последующим распространением по внутренним средам организма.

**Роль присутствия живых микроорганизмов в системной циркуляции.** Наличие живых микроорганизмов (чаще бактерий — бактериемия) в крови — важное, но не обязательное и не единственное условие развития сепсиса. Если имеются проявления генерализованной воспалительной реакции, то микробиологически установленная бактериемия является подтверждением факта развития сепсиса. Необходимо неоднократно проводить микробиологические исследования, в том числе до начала антибиотикотерапии.

**Метагазирование инфекции.** Генерализация инфекции с образованием очагов отсева свидетельствует о прогрессирующем ее распространении гематогенным путем. Сроки возникновения вторичных очагов и их локализация могут варьировать в широких пределах, что соответствует атипичному течению сепсиса.

Формирование пиемических очагов — один из клинических вариантов течения сепсиса, определяемый характером микрофлоры и особенностями пациента. Это возможный, но не обязательный критерий наличия сепсиса. Однако появление очагов метагазирования имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение, так как при метагазировании тяжесть сепсиса прогрессиивно нарастает и увеличивается вероятность развития ПОН.

**СВО — обязательный компонент сепсиса.** ССВО клинически манифестирует проникновение токсинов возбудителей, цитокинов и других системных медиаторов воспаления в кровотоки. Манифестация этого синдрома констатирует факт утраты инфекционными очагом своей относительной автономии.

Таким образом, *чтобы обоснованно говорить о развитии сепсиса, необходимо наличие признаков СВО (≥ 2 критерия SIRS), бактериемии (мест положительной гемокультуры) и/или инфекционного очага.* Крайне важны признаки органо-системной дисфункции, так как они подтверждают прогрессирование процесса распространения инфекционно-воспалительной реакции за пределы первичного очага и вовлечение в патологический процесс органов-мишеней, в тканях которых реализуются универсальные механизмы повреждения.

### 4.3. Системный воспалительный ответ

Механизмы реализации СВО запускаются при воздействии инициирующего фактора (травма, ишемия, инфекция), далее его выраженность постоянно нарастает путем стадийной активации клеток, включая моноциты / макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты, эндотелиоциты. Эти клетки продуцируют как цитокины, так и другие активационные медиаторы и в совокупности формируют сеть взаимосвязанных функциональных звеньев — цитокиновую сеть. При ее чрезмерной активации происходит генерализация воспаления с утратой защитной функции локального воспалительного очага. Одновременно нарастают эффекты системной альтерации. СВО формируется как системная реакция организма на экстраординарные воздействия. Таким воздействием может быть инфекция или обширная травма любой этиологии.

**Методология определения и трактовки стадийности развития СВО.** Клинически СВО проявляется как ССВО (SIRS). Определены также дополнительные (лабораторные) диагностические критерии СВО: повышение концентрации прокальцитонина ( $> 2$  нг/мл), увеличение в сыворотке крови уровня белков-реактантов острой фазы воспаления (СРР, фибронектин и другие белки-адаптолены) и цитокинов (IL-6, IL-8).

На начальных стадиях СВО в структуре основных событий патогенеза инфекционного компонента может отсутствовать, то есть генез этого симптомокомплекса может иметь неинфекционную природу. Симптомы ССВО отмечены при травматических повреждениях различной этиологии, при деструктивном панкреатите, при тяжелой ишемии тканей жизненно важных органов, при геморрагическом шоке, при алытериации тканей с участием иммунных факторов в процессах ауто- и гиперенсибилизации. В отличие от сепсиса при СВО в течение первых 8–24 часов развития не наблюдается роста в плазме крови уровня С3а-компонента комплекса. Результаты многолетней практики применения критериев SIRS продемонстрировали тенденцию расширенной трактовки состояния сепсиса, поэтому в 2001 году были приняты уточняющие дефиниции (Levy M. M. et al., 2003, табл. 4.1).

Таблица 4.1

#### РАСПИРЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА

<b>Инфекция в сочетании со следующими изменениями</b>
<b>Ключевые изменения:</b>
Лихорадка (субинтывальная температура $> 38$ °С)
Гипотермия (субинтывальная температура $< 36$ °С)
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
<b>Воспалительные изменения:</b>
Лейкоцитоз $> 12 \times 10^9$ /л
Лейкопения $< 4 \times 10^9$ /л
Сдвиг клеточной формулы в сторону незрелых форм ( $> 10\%$ ) при нормальном содержании лейкоцитов
С-реактивный белок $> 2$ стандартных отклонений от нормы
Прокальцитонин $> 2$ стандартных отклонений от нормы

Окончание табл. 4.1

<b>Инфекция в сочетании со следующими изменениями</b>
<b>Изменения гемодинамики:</b>
Артериальная гипотензия: АД <sub>орт</sub> $< 90$ мм рт. ст., АД <sub>ср</sub> $< 70$ мм. рт. ст.
Снижение АД <sub>орт</sub> более чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых)
Снижение АД <sub>орт</sub> на 2 и более стандартных отклонения от возрастной нормы
Сатурация S <sub>vo2</sub> $> 70\%$
Сердечный индекс $> 3,5$ л/мин/м <sup>2</sup>
<b>Проявления органной дисфункции:</b>
Артериальная гипоксемия – PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $< 300$
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 $> 70$ мкмоль/л
Кишечная непроходимость (отсутствие кишечных шумов)
<b>Индикаторы тканевой гипоперфузии:</b>
Гиперлактатемия $> 1$ ммоль/л
Синдром замедленного заполнения капилляров, мраморность конечностей

*Примечания:* АД<sub>орт</sub> – систолическое артериальное давление, АД<sub>ср</sub> – среднее артериальное давление. У детей и новорожденных артериальная гипотония является поздним проявлением шока; АПТВ – активированное парциальное тромбoplastиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

В настоящее время рекомендуется диагностировать стадию развития септического процесса, руководствуясь вышеперечисленными расширенными критериями. До появления этих критериев диагноз сепсиса был правомочен при наличии очага инфекции и двух критериев SIRS. Тяжелый сепсис характеризуется появлением признаков органной дисфункции хотя бы по одной органной системе и снижением тканевой перфузии. Септический шок подражает наличию гипотензии длительностью не менее 1 часа; снижение систолического АД от его начального уровня на 40 и более мм рт. ст., или систолическое АД  $< 90$ , или АД<sub>ср</sub>  $< 60$  мм рт. ст., когда отсутствуют другие причины гипотензии (например, гипотензия из-за приема медикаментов, гипотензия при инфаркте миокарда, кровопотере, травме). При септическом шоке гипотензия

сохраняется в условиях проведения адекватной инфузионной терапии, а также после введения растворов кристаллоидов (обычно используют режим введения растворов кристаллоидов из расчета  $> 20$  мл раствора/кг внутривенно струйно), что требует вазопрессорной поддержки. Признаки снижения периферического кровотока могут выражаться повышением уровня лактата в крови, олигурией или нарушением сознания, но не ограничиваются ими. Пациенты, получающие инотропную или сосудодилатую поддержку, могут иметь признаки периферической гипоперфузии при АД, которое в результате терапии достигло нормального уровня.

**Характеристика септического шока как крайне тяжелой формы СВО.** В основе расстройств гемодинамики, развивающихся при тяжелом сепсисе, лежат не столько нарушения центральных механизмов вазомоторной регуляции, что характерно для травматического шока, сколько изменения в системе периферической микроциркуляции. Клинически развитие шока характеризуется падением АД, тахикардией, пульсом слабого наполнения, холодными потом, одышкой, олигурией. Эти признаки быстро прогрессируют. Факт развития шока подтверждается снижением показателей гемоглобина. Прогноз при септическом шоке часто фатальный, особенно при развитии ДВС-синдрома. Его присоединение — всегда катастрофа, так как потеря кровью жидкостных свойств, а также нарушения ее циркуляции в капиллярах несовместимы с жизнью. Обнаружение ДВС-синдрома знаменует вступление пациента в декомпенсированную фазу шока. Кардинально нарушение гемодинамики и гемореологические расстройства приводят к резкому дефициту кислорода в тканях, субстратов тканевого дыхания и питательных веществ. Прогрессирует тканевая гипоксия, нарушаются основные метаболические процессы, изменяется кислотно-основное равновесие, нарастает ацидоз. Септический шок с исходом в ДВС-синдром — наиболее частая причина летальных исходов при сепсисе.

Правомочно выделение следующих четырех ключевых признаков септического шока:

- клинические доказательства наличия инфекции;
- признаки ССВО ( $\geq 2$  SIRS-критерия);
- артериальная гипотензия, не компенсируемая с помощью инфузии, или необходимость постоянного использования вазопрессоров для поддержания АД на уровне выше критического;
- клинико-лабораторные признаки (индикаторы) органной гипоперфузии.

#### 4.4. Общая (системная) иммунодепрессия

Понимая СВО не менее значимым компонентом патогенеза сепсиса является общая иммунодепрессия, которая представляет собой системный патологический процесс, сопровождается угнетением многих структурных компонентов иммунной системы и ее несостоятельностью в выполнении регуляторных и эффекторных функций. При сепсисе общая иммунодепрессия имеет различные клинические проявления, определяемые тяжестью основных патологических процессов, и может диагностироваться лабораторными методами (см. раздел 8.3).

**Клинические признаки общей иммунодепрессии:** нарастание энд(ауто)токсикоза, возникновение вторичных септических очагов или развитие висцеральных инфекционных осложнений, таких как нозокомиальные пневмонии.

**Микробиологические признаки общей иммунодепрессии:** смена микробного пейзажа с преобладанием условно-патогенной флоры или с ее последовательной заменой госпитальными штаммами. **Лабораторные признаки общей иммунодепрессии:** панцитопения, лейкопения, лимфопения, возрастание лейкоцитарного индекса интоксикации и увеличение в плазме крови концентрации пептидов средней массы, а также противовоспалительных цитокинов и других иммуносупрессорных факторов (гликокортикоиды, PGE<sub>2</sub>, TGF $\beta$ , IL-1Ra, IL-4, IL-6, IL-10).

В условиях общей иммунодепрессии инвазия возбудителей становится неконтролируемой. Тяжелые формы иммунодепрессии самостоятельно компенсироваться не могут, что диктует необходимость обязательного использования у подобных больных современных иммуноактивных препаратов (как правило, средств заместительной иммуноотерапии) и соответствующих иммуноориентированных медцинских технологий.

Факторы иммуносупрессорной природы и механизмы развития общей иммунодепрессии могут быть взаимосвязаны с генерализованной воспалительной реакцией (так называемый «синдром компенсаторного противовоспалительного ответа» — SARS), а могут формироваться независимо от генерализации воспаления. Подобная закономерность объясняется многокомпонентным характером общей иммунодепрессии, которой так же, как и СВО, присущи характеристики системного состояния.

#### 4.5. Тяжелый сепсис. Полиорганный дисфункция и полиорганный недостаточность. Современные критерии и методология диагностики

Тяжелым считают сепсис, осложненный развитием полиорганной недостаточности, что резко ухудшает клиническую картину и имеет неблагоприятный прогноз.

**Полиорганный недостаточность (ПОН)** — патологическое состояние, которое формируется и прогрессирует в результате тяжелой неспецифической реакции организма на повреждение или инфекцию и сопровождается развитием несостоятельности двух и более органо-функциональных систем.

При развитии ПОН формируется качественно иное патологическое состояние организма, так как в течение определенного времени возникают и углубляются дисфункции органов и систем в различных вариантах. Обычно ПОН оценивается критериями синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) (шкала SOFA — sepsis-related organ failure assessment).

Для ПОН характерно универсальное поражение всех органов и тканей организма агрессивными медиаторами с временным преобладанием симптомов той или иной органной дисфункции — легочной, сердечной, почечной или любой другой. Без адекватного лечения ПОН неуклонно прогрессирует и становится фатальным, необратимым состоянием. Следовательно, ПОН — это состояние, характеризующееся значительными изменениями функций нескольких внутренних органов у тяжелых больных, состояние комостаза которых не может поддерживаться без внешнего вмешательства.

У конкретных пациентов ПОН может формироваться и углубляться по-разному, что зависит от характера этиологического фактора и индивидуальной реакции. Сроки выявления и динамика формирования отдельных синдромов весьма вариабельны, дисфункции различных органов могут встречаться в различных сочетаниях. Летальность при формировании ПОН колеблется от 35 до 75% и более (Гринев М. В. и соавт., 2001; Ефименко Н. А. и соавт., 2004; Fry D. E., 1988; Deitch E. A., 1992; Вапе А. Е., 1997).

В определении уровня летальности в качестве важнейшего прогностического признака выступает количество органо-функциональных систем, задействованных в формировании ПОН. Выяв-

чение в ПОН новой органной системы повышает для пациента риск смертельного исхода в 2 раза (Руднов В. А., 2004). Своевременное выявление признаков органной дисфункции по всем жизненно важным системам является кардинальным вопросом диагностики ПОН.

**Маркеры выживаемости пациентов с ПОН.** Выявлены некоторые маркеры выживаемости пациентов с ПОН. К ним обычно относят: 1) уровень лактата в артериальной крови; 2) уровни билирубина и креатинина в сыворотке крови; 3) значение коэффициента оксигенации ( $PaO_2/FiO_2$ ) — основного критерия степени повреждения легких. Выявление маркеров ПОН по другим органам системам и определение их прогностической ценности по-прежнему остается актуальной задачей диагностики.

**Тяжелый сепсис и его диагностика.** Как уже отмечалось, тяжелым признается сепсис (в англоязычной медицинской литературе — «сепсис-синдром»), при котором протекание септического процесса осложняется развитием у пациента полиорганной (полисистемной) недостаточности, поэтому методология оценки выживаемости ПОН имеет первостепенное значение в диагностике тяжелого сепсиса.

Согласно консолидированному мнению большинства специалистов тяжелый ПОН должна оцениваться по совокупности (наличие или отсутствие конкретного показателя) критериев MODS (= синдром полиорганной дисфункции — СПОД) (табл. 4.2), разработка которых явилась итогом нескольких международных консультативных конференций, посвященных этому вопросу, проходивших в течение последнего десятилетия XX века.

**Методология клинической оценки тяжести ПОН.** В клинической практике для оценки выраженности ПОН сегодня достаточно широко используются различные шкалы оценки, которые отличаются по пороговым значениям физиологических переменных и по количеству включенных параметров. Наличие различных методик и предпочтения их применения в практической деятельности тех или иных стационаров являются следствием отсутствия единой и общепринятой системы оценок. Так, тяжесть состояния больных с ПОН оценивают с помощью шкал APACHE, по упрощенной физиологической шкале (SAPS), модели вероятной летальности (MPM), а также по специфическим шкалам оценки органной дисфункции (MODS — шкала нарушения функции нескольких органов, SOFA — шкала оценки недостаточности функции органов при сепсисе, LODS — логическая шкала оценки нарушения функции органов).

## ОБОБЩЕННЫЕ КРИТЕРИИ ОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

Таблица 4.2

Дисфункция системы гемостаза	Коагулопатия потребления: продукты деградации фибриногена $> 1/40$ ; димеры $> 2$ ; протромбиновый индекс $< 70\%$ ; тромболиты $< 100$ (с 2001 г.) — $150 \times 10^9$ /л; фибриноген $< 2$ г/л или динамические изменения: снижение тромболитов $> 50\%$ , увеличение протромбинового времени $> 20\%$ ; с 2001 г. — АПТВ $> 60$ с
Дисфункция сердечно-сосудистой системы	Систолическое давление $< 90$ мм рт. ст. или среднее давление $< 70$ мм рт. ст., некорректируемое возмещением жидкости в течение как минимум 1 ч (кристаллоиды 20–30 мл/кг за 30 мин + допамин $\geq 5$ мкг/кг/мин) Необъяснимый ниньями причинами ацидоз (рН $\leq 7,3$ ) или дефицит оснований $\geq 5,0$ ммоль/л + более чем подлиторальное в сравнении с нормой повышение уровня лактата в плазме ( $> 1$ ммоль/л; с 2001 г.)
Острый РДСВ (в рамках синдрома острого повреждения легких — СОПЛД)	1) острое начало; 2) двусторонняя легочная инфльтрация (билатеральные легочные инфилтраты на рентгенограмме); 3) давление заклинивания легочной артерии $< 18$ мм рт. ст., необходимость ИВЛ с ПДКВ $> 5$ см вод. ст.; 4) типоксемия, рефрактерная к оксигенотерапии Отличие СОПЛД от РДСВ в степени типоксемии, выраженной в форме отношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ : при СОПЛД $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , при РДСВ $< 200$ мм рт. ст.
Почечная дисфункция	Креатинин крови $> 176$ мкмоль/л или повышение креатинина $> 0,5$ мкмоль/л (с 2001 г.); натрий Мочи $< 40$ ммоль/л; темп диуреза $< 0,5$ мл/кг за 1 ч 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

*Примечания:* РДСВ — респираторный дистресс-синдром взрослых является наиболее тяжелой формой синдрома острого повреждения легких (СОПЛД). В этом случае у пациента определяется нарушение газового обмена при наличии рентгенологичес-

ких изменений в легких, не связанных с сердечной недостаточностью и возникших в ближайшие сроки после провоцирующей травмы; ПДКВ — повышение давления в конце выдоха;  $\text{PaO}_2$  — парциальное давление кислорода;  $\text{FiO}_2$  — фракция вдыхаемого воздуха.

Перечисленные шкалы дают возможность оценивать наличие или отсутствие дисфункциональных органов, а также определять их степень по принципу ступенчатой оценки. Используя их, можно количественно определить не только тяжесть дисфункции конкретной органно-функциональной системы, но и степень тяжести общей (полиорганной) дисфункции. Эти шкалы можно также применять для прогнозирования летальности находящихся в критическом состоянии пациентов. Результаты подобной оценки довольно точно совпадают с реальными показателями смертности пациентов, тяжесть клинического состояния которых осложнилась развитием ПОН.

Российская согласительная конференция (Москва, октябрь 2001 г.) и последняя международная конференция экспертов (Вашингтон, декабрь 2001 г.) рекомендовали для оценки выраженности ПОН у больных с сепсисом использовать шкалу SOFA.

**Диагностическая ценность шкалы SOFA.** Несмотря на минимальную параметров, подлежащих оценке, шкала SOFA (табл. 4.3) имеет высокую диагностическую ценность. Она может использоваться для оценки при любых критических состояниях, а не только при тяжелом сепсисе.

В последнее время аббревиатуру SOFA расширявают как «sequential organ failure assessment», подчеркивая возможность

Таблица 4.3

## ШКАЛА SOFA

Оцениваемые процессы / система	Показатель	Баллы			
		1	2	3	4
Окситенация	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , мм рт. ст.	$< 400$	$< 300$	$< 200$	$< 100$
Коагуляция	Тромболиты $\times 10^3/\text{мм}^3$	$< 150$	$< 100$	$< 50$	$< 20$
Печень	Билирубин, мкмоль/л	20–32	33–101	102–204	$> 205$

Окончание табл. 4.3

Оцениваемый процесс / система	Показатель	Балл			
		1	2	3	4
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия	$AD_{ср} < 70$ мм рт. ст.	Допамин $\leq 5$ мг/кг	Допамин $> 5$ мг/кг или адреналин $\leq 0,1$ мг/кг	Допамин $> 15$ мг/кг или адреналин
ЦНС	Шкала Глазго	13–14	10–12	6–9	$> 0,1$ мг/кг
Почки	Креатинин, мкмоль/л Олигурия	110–170	171–299	300–400	$> 400$
			$< 500$ мг/сут	$< 200$ мг/сут	

оценки с помощью данной шкалы состояния тяжелых пациентов в динамике. Другая оценочная шкала, предложенная группой канадских специалистов (Marshall et al., 1995), очень похожа на шкалу SOFA, при ее использовании необходимо дополнительно измерять центральное венозное давление. На основании простого сложения баллов для каждого из приводимых в оценочных шкалах параметров можно проследживать изменение состояния пациентов в динамике при проведении лечения.

#### 4.6. Прогнозирование летальности пациентов с тяжелым сепсисом

На практике определение количества вовлеченных в патогенез ПОН органов и систем, а также оценка продолжительности состояния ПОН у пациента позволяют достаточно точно ориентироваться в вероятности летального исхода. А. В. Руднов (2000) приводит следующие данные по статистике летальности среди больных, находящихся в критическом состоянии: при констатации у пациентов дисфункции одной системы регистрировали летальность на уровне 15 %, двух — 32 %, трех — 59,4 %, четырех — 91,4 %.

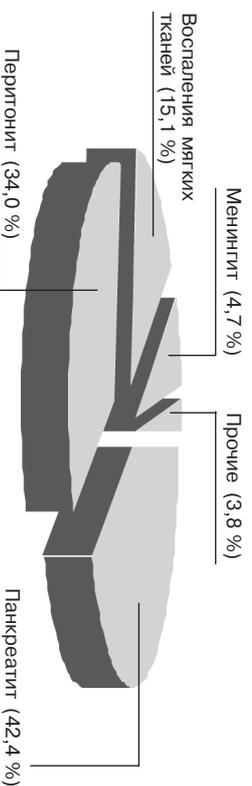


Рис. 4.2. Частота развития тяжелого сепсиса у хирургических больных с инфекционными осложнениями.

Таким образом, формирование недостаточности очередной органной системы резко увеличивает вероятность летального исхода. Поэтому в качестве обязательного дополнения к постановке диагноза тяжелого сепсиса необходимо описывать структуру органной дисфункции. Диаграмма на рисунке 4.2 иллюстрирует частоту развития сепсиса, осложненного ПОН, у хирургических больных с различными формами хирургической инфекции. Видно, что наиболее часто тяжелый сепсис развивается при хирургических заболеваниях, требующих объемных операций на органах брюшной полости. Поэтому абдоминальный сепсис считают одной из наиболее опасных клинических форм тяжелого сепсиса.

#### 4.7. Септический шок и его дифференциальная диагностика

Состояние шока у септических больных развивается из-за неадекватной перфузии внутренних органов, которая является следствием острой циркуляторной недостаточности. Резкое нарушение кровоснабжения тканей сопровождается развитием тканевой гипоксии. В этом состоянии даже интенсивно проводимая инфузионная терапия не способна поддерживать АД выше критического уровня и требуется постоянное введение пациентам вазопрессорных лекарственных препаратов.

**Клиническая характеристика септического шока.** Септический шок диагностируется в том случае, если имеет место некупироваемая гипотензия ( $AD_{ср} < 90$  мм рт. ст., или оно снижается более чем на 40 мм от начального уровня, или  $AD_{ср} < 60$  мм рт. ст. при отсутствии других причин гипотензии). Определяющим для диагноза «септический шок» является факт предшествующей инфекции и наличие критериев СВО. К другим причинам гипотензии,

которые необходимо исключать, относятся: прием соответствующих медикаментов, обширный инфаркт миокарда, массивная кровопотеря и тяжелые травматические повреждения органов и тканей.

Резкое нарушение кровообращения тканей и нарастающая тканевая гипоксия формируют прогрессирующую полиорганную недостаточность с множественным поражением органов. В первую очередь развиваются РДСВ и острая почечная недостаточность. Для септического шока характерно также извращение свертывающей функции крови, что приводит к множественным геморрагиям, в том числе с органной локализацией. Септический шок и органная дисфункция расцениваются как утяжеляющие состояние пациента стабильные осложнения сепсиса, имеющие крайне неблагоприятный для его жизни прогноз.

В расстройстве кровообращения при септическом шоке обычно можно проследить несколько фаз. В начальной (*гиперкинетической*) фазе общее периферическое сопротивление сосудов снижено, а значения сердечного выброса нормальны или даже несколько увеличены. При этом артериальное и венозное давление резко падает. На протяжении следующей (*гипокINETической*) фазы уменьшается как периферическое сопротивление, так и значения сердечного выброса. В поздней (*терминальной*) фазе нарастают явления сердечной недостаточности, прогрессируют гипоксия, ацидоз и нарушения водно-солевого баланса.

Генерализованные инфекционные осложнения у больных хирургического профиля могут клинически сразу протекать как септический шок. Это возможно в том случае, когда вирулентные возбудители массивно поступают в общий кровоток, минуя естественные барьеры неспецифической резистентности макроорганизма. Подобная клиническая манифестация может наблюдаться также при травматическом эндо(ауто)токсикозе и в случае массивной гибели грамотригателных возбудителей с выделением больших количеств бактериального липополисахарида, выполняющего функции эндотоксина с мощным гипотензивным эффектом. Если пациент находится в критическом состоянии, в генезе которого преобладают системные нарушения микроциркуляции, и затем присоединяется инфекция, то может сразу развиться тяжелый сепсис.

Несмотря на внедрение представлений о стадийном развитии инфекционного процесса при сепсисе, традиционное деление сепсиса на молниеносный, острый, подострый и хронический сохраняется на молниеносный, острый, подострый и хронический сохраняет несомненную клиническую привлекательность, так как позволяет формулировать реальный прогноз течения и выбирать терапевтическую тактику.

**Диагностика септического шока и молниеносно протекающего сепсиса.** В свете современной концепции СВО к сепсису можно отнести молниеносные и острые клинические формы в старой терминологии. Принципы диагностики септического шока и сепсиса, клинически протекающего молниеносно, существенно отличаются от приемов диагностики других форм сепсиса.

Диагностика тяжести септического состояния адекватна в том случае, когда она в первую очередь основывается на клинической картине. Это объясняется, с одной стороны, наличием четких клинических симптомов, по которым можно отслеживать тяжесть состояния пациентов, а с другой — необходимостью диагностировать эти виды сепсиса и начинать лечение не позднее первых 6–8 ч от появления клинических признаков, в противном случае эффективность лечебных мероприятий резко снижается. Обе формы могут возникнуть на любой стадии инфекционного процесса. При этом ориентация на формальные признаки септического шока, предложенные Р. Воле: септический шок = ССВО + ПОН + гипотония или «тяжелый сепсис» + гипотония, может оказаться недостаточной по нескольким причинам. Во-первых, эти признаки часто совпадают для обеих (молниеносной и острой) форм инфекционного процесса, во-вторых, из-за стремительности развития совокупности патологических реакций их трудно уловить и, в-третьих, они могут появиться на фоне относительного благополучия клинического состояния пациента без предшествовавших неблагоприятнейших катастрофических признаков сепсиса.

**Дифференциальная диагностика эндотоксического шока и синдрома токсического шока.** Дифференциальная диагностика септического (эндотоксического) шока и синдрома токсического шока, вызываемого грамотригателными микроорганизмами, абсолютно необходима, так как некоторые направления адекватной патогенетической терапии при этих состояниях прямо противоположны (Рожков С. А. и соавт., 2005).

Развитие *септического* (эндотоксического, инфекционно-токсического) *шока* проявляется картиной первичного нарушения микроциркуляции, которую можно оценить по состоянию как периферического, так и центрального кровообращения. Характерны следующие симптомы: мраморность кожи, коглатиноидные пятна, падение АД, нитевидный исчезающий пульс, чистые и ясные (нередко громкие) тоны сердца. Исходно высокая температура тела быстро падает до нормы. Психическое состояние пациентов характеризуется эйфорией, которая затем сменяется заторможенностью. Некоторыми авторами это состояние обозначается как молниеносный грамотри-

парельный (менингококковый, сальмонеллезный, эшерихиозный, псевдомонадный) сепсис. Этиологическим фактором септического шока являются, как правило, грамотрицательные микробы. Однако в условиях длительного существования обширного гнойного очага клиническая картина септического шока может не зависеть от вида возбудителя, определенного в гемокультуре.

Шок инфекционной природы может развиваться и без сепсиса при бактериальной (брюшной тиф) или вирусной (грипп) инфекции, а также по причине поступления в организм большого количества бактериальных экзотоксинов. Шок может быть индуцирован энтеротоксином E золотистого стафилококка или дифтерийным токсином. В этих случаях шок обусловлен как микробными токсинами (токсин синдрома токсического шока 1, энтеротоксин F), так и продуктами аутолиза поврежденных тканей, которые запускают сложный каскад цитотоксических иммунных реакций с преимущественным поражением эндотелия сосудов.

Золотистый стафилококк — частая, но не единственная причина синдрома токсического шока. Аналогичные системные реакции могут быть обусловлены инфицированием *S. ruogens* и коагулазопродуцируемыми стафилококками, продуцирующими экзотоксины со свойствами супераггентов. Циркуляторные расстройства нарастающие при воздействии этих факторов, приводят к вторичному увеличению проницаемости кишечного барьера и к дополнительному поступлению в общий кровоток эндотоксинов из желудочно-кишечного тракта. Развитие синдрома токсического шока чаще всего связано с раневыми инфекциями, послеоперационными осложнениями, маститом, послеродовым эндометритом.

В основе генеза как септического шока, так и синдрома токсического шока лежат первичные нарушения микроциркуляции. Однако без устранения воздействия этиологического фактора, с помощью только эффективной этиотропной терапии невозможно добиться позитивных сдвигов в состоянии больных: даже интенсивно осуществляя протившоковые мероприятия. Воздействие на процессы микроциркуляции патогенетически абсолютно оправдано при септическом шоке, однако на практике это приводит лишь к временным улучшениям клинической ситуации.

В основе патогенеза **молниеносного сепсиса, возбудителем которого является грамотрицательная (обычно стафилококковой) микрофлора**, лежит первичное поражение сердца и падение его сократительной способности (первичное нарушение центральной гемодинамики), обусловленные эффектами стафилококкового экзотоксина, являющегося кардиотропным ядом. Для молниеносного

носного сепсиса характерна следующая триада клинических симптомов (Рожков С. А. и соавт., 2005):

- резкий подъем температуры тела до 39–41 °С;
- раннее развитие острой левожелудочковой недостаточности (сердечная астма, отек легких, расширение границ сердца, глухость сердечных тонов);
- страх смерти.

Тактика лечения пациентов с молниеносным (трамположительно-ным, обычно стафилококковым) сепсисом направлена на устранение сердечной недостаточности и на срочную специфическую и специфическую детоксикацию (нейтрализацию) стафилококковых экзотоксинов.

#### 4.8. Рекомендуемые клинико-лабораторные показатели стадий развития септического процесса

Из изложенного выше следует, что определение ключевых проявлений сепсиса, а также стадийности патологических процессов, характеризующих тяжесть клинического состояния септических больных, является основной врачебной задачей. От правильного решения этой задачи зависит выбор оптимального объема врачебных мероприятий, а также тактики проводимой терапии. Безусловно, это определяет и успех лечения. Критерии дифференциальной диагностики, на которые необходимо ориентироваться при оценке тяжести состояния септических больных, включая признаки дисфункции органо-функциональных систем, приводятся в таблице 4.4. Используя эти оценочные критерии, можно достаточно точно классифицировать стадию развития патологического процесса у септических больных и ориентироваться в клинической картине.

Таблица 4.4

#### СТАДИЙНАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СЕПСИСА

Стадия воспалительного процесса	Патолофизиология и клинико-лабораторные признаки
Инфекционный очаг	Микробиотический феномен, характеризующийся развитием классических признаков воспаления (покраснение, отек, болезненность, локальное повышение температуры) со стороны макроорганов на наличие микроорганизмов или на их проникновение в обычно стерильную ткань

Стадия воспалительного процесса	Патофизиология и клинико-лабораторные признаки
Бактериемия	Наличие живых бактерий в крови
Системный воспалительный ответ (СВО)	Системная воспалительная реакция организма на один из сильнействующих и значимых факторов (инфекция, панкреатит, травма или иное повреждение тканей, ишемия), которая манифестируется двумя или более признаками (SIRS-критерии): лихорадка $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ тахикардия (ЧСС $> 90$ уд./мин) тахипноэ (ЧДД $> 20$ в 1 мин или $\text{P}_a\text{CO}_2 < 32$ мм рт. ст.) лейкоциты крови $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$ или наличие незрелых форм клеток $> 10\%$
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 ограничиваясь этими показателями) лактат-ацидоз, олигурию или острые изменения ментального статуса. Гипотензия легко устраняется посредством проведения адекватной инфузионной терапии
Септический шок	Синдром полиорганной дисфункции (MODS) — повреждение функций $\geq 2$ органов и систем, при этом гемостаз не может быть сохранен без вмешательства извне Тяжелый сепсис с тканевой и органной гипоперфузией, а также с артериальной гипотонией, которая не устраняется посредством проведения адекватной инфузионной терапии При терапии сосудосуживающими или инотропными препаратами гипотонии у пациентов может не быть, однако при этом имеются нарушения перфузии

## Глава 5

# ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА

### 5.1. Нозокомиальные инфекции и сепсис. Спектр микроорганизмов-возбудителей

Применительно к пациентам хирургических стационаров и ОРИТ можно говорить о заболгеваемости инфекционными болезнями, относимыми к двум большим нозологическим группам: инфекции внебольничные и инфекции внутрибольничные — нозокомиальные.

**Внебольничные инфекции** — это те заболгвания, по поводу которых пациент обратился за хирургической помощью в медицинский стационар. Внебольничные инфекции характеризуются ограниченным спектром возможных возбудителей и зависимостью локализации инфекционного процесса от вида возбудителя.

**Нозокомиальные инфекции.** Исчерпывающий материал по этиологии нозокомиальных (внутрибольничных, госпитальных) инфекций представлен в коллективном труде «Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика» (2004). Нозокомиальные инфекции, как правило, осложняют течение послеоперационного (посттравматического) периода или же являются следствием самого факта пребывания пациента в хирургическом стационаре. Например, развитие нозокомиальной инфекции может быть следствием проведения инвазивных лечебных или диагностических процедур, а также внутрибольничного инфицирования пациента госпитальными штаммами микроорганизмов при контактах между больными. В отечественной медицине для определения хирургических инфекций, вызываемых нозокомиальными возбудителями, достаточно часто используют термин «гноино-воспалительные заболгвания», подчеркивая их отличие от инфекционных болезней, вызываемых специфическими возбудителями. Спектр вероятных возбудителей нозокомиальных инфекций, как правило, менее предрасказуем, мало зависит от локализации инфекционного процесса

и определяется особенностями конкретного медицинского учреждения. В условиях хирургического стационара при тесном контакте между пациентами постоянно происходит обмен представителями микробиотической флоры, и отдельные штаммы микроорганизмов становятся доминирующими. Параллельно на фоне интенсивного использования антибиотиков имеет место селекция наиболее резистентных штаммов. Итогом этих процессов, постоянно происходящих в хирургических стационарах и в ОРИТ различных лечебных учреждений, оказывается формирование своеобразной и отчасти уникальной микроэкологической ситуации, когда госпитальная флора относительно бедна видами составом циркулирующих микроорганизмов и среди них преобладают штаммы, резистентные к антибиотикам.

**Возбудители нозокомальных инфекций.** Обычно доминирующе в лечебном учреждении штаммы микроорганизмов называют госпитальными, этим же термином определяют вызываемые ими инфекции. Четких критериев, позволяющих признать тот или иной штамм микроорганизмов госпитальным, не существует, однако в отечественной специальной литературе инфекционные осложнения, развивающиеся у пациентов стационаров, достаточно часто называют госпитальными инфекциями, фактически используя данный термин как синоним нозокомальных инфекций.

Определенное значение в этиологии как внебольничных, так и госпитальных инфекций имеют отделимые представители нормальной микрофлоры человека. Кожа, желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути обильно колонизованы микроорганизмами «нормальной» микрофлоры, которые существенно различаются по вирулентности. Так, бифидобактерии и лактобактерии крайне редко вызывают клинически выраженные инфекции, в то время как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и многие грамотрицательные микроорганизмы являются частыми возбудителями как внебольничных, так и госпитальных инфекций различной локализации.

В 1990–1996 годах *S. aureus* был наиболее частым возбудителем внутрибольничных инфекций. Являясь характерным возбудителем нозокомальной пневмонии и внутрибольничных катетер-ассоциированных инфекций, *S. aureus* нередко вызывает и внебольничные инфекции. Бессимптомное носительство нозокомальных и/или внебольничных штаммов *S. aureus* часто выявляется у персонала лечебно-профилактических учреждений, достигая 20–90%. Аналогичный показатель в общей популяции составляет 2–10%, увеличиваясь в условиях скученности до 30%. Высокая частота

носителей этого микроорганизма может быть и среди лиц, поступающих в стационар.

Колонизация сотрудников стационара и пациентов метциллин-устойчивыми стафилококками (MRSA) наиболее четко связана со вспышками нозокомальных инфекций.

У *S. epidermidis* отсутствует большинство факторов вирулентности, характерных для *S. aureus*, однако, как выяснилось, эпидермальные стафилококки являются возбудителями более четверти нозокомальных катетерассоциированных инфекций и сепсиса. Когда исследовали связь метциллинустойчивых *S. epidermidis*, выделенных с поверхности центрального венозного катетера и из полости носа, то оказалось, что колонизирующий штамм в 60,6% случаев был причиной развития катетерассоциированной инфекции.

Помимо верхних отделов дыхательных путей, резервуаром резистентных микроорганизмов могут служить органы пищеварения. Колонизация кишечника *MRSA*, *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.* может происходить через обсемененные пищевые продукты, причем для формирования устойчивости у эндотенных, изначально чувствительных к антибиотикам штаммов, достаточно чтобы произошел обмен генетическими фрагментами с резистентными микроорганизмами.

При рассмотрении вопросов носительства и его влияния на этиологию инфекционных осложнений, наблюдаемых в хирургической практике, следует отметить, что заселение циркулирующими в отделеении клонами микроорганизмов дыхательных путей и кишечника у вновь поступившего пациента происходит достаточно быстро. Промежуток времени между поступлением пациента в стационар и внедрением нозокомального штамма обычно составляет около двух суток.

Возбудители госпитальных инфекций имеют более высокий уровень резистентности к антибиотикам, и для них характерна множественная лекарственная резистентность, что крайне затрудняет проведение рациональной антибиотикотерапии. Устойчивость к метциллину является маркером устойчивости ко всему классу β-лактамов антибиотиков. Носительство и клинические проявления, вызванные инфицированием MRSA, чаще всего ассоциируются с госпитальными инфекциями в хирургических стационарах. При назначении пациентам, инфицированным нозокомальными возбудителями, неффективных антибиотиков крайне высок риск неблагоприятного клинического исхода. Этот риск сохраняется даже при проведении адекватной и своевременной хирургической санации очагов инфекции.

Окончание табл. 5.1

Госпитальные инфекции наиболее распространены в ОРИТ, при этом из гемокультуры пациентов с сепсисом чаще всего высевают именно представителей нозокомальной флоры. Значительная часть исследований, посвященных этой проблеме, отражает ситуацию в конкретных стационарах. Поэтому их результаты лишь с определенной долей условности могут быть экстраполированы на другие учреждения. Даже многоцентровые исследования, являясь наиболее репрезентативными, не могут считаться исчерпывающими. Согласно данным официальных отчетов за 1997 год, в России зарегистрировано всего 56 тыс. случаев нозокомальных инфекций, хотя их реально число, вычисляемое на основании экстраполяции данных по США и странам Евросоюза, вероятно, значительно больше: около 2,5 млн. Как пример несоответствия данных официальной статистики и реальной картины распространения инфекционных осложнений у больных картины распространения можно привести результаты анализа, выполненного в хирургических стационарах Москвы (Тучина Л. М., Порошенко Г. Г., 2002). Отражением реальной ситуации является большой разброс статистических данных — частота гнойно-септических осложнений колеблется в пределах 7,1–27,8 %.

Ограниченность и недостоверность российских данных по распространности нозокомальных инфекций побуждает обратиться к зарубежному опыту (таб. 5.1; цит. по Ефименко Н. А., Гучеву И. А., Сидоренко С. В., 2004). При анализе вирусного состава возбудителей, преобладающих при гнойно-воспалительных забо-

Таблица 5.1

**ВОЗБУДИТЕЛИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Возбудитель	Частота выявления возбудителя в процентах					
	Все ( $n = 101\ 821$ )	Моче-выводящих путей ( $n = 35\ 079$ )	Области операционного поля ( $n = 17\ 671$ )	Антигенные ( $n = 14\ 424$ )	Пневмонии ( $n = 13\ 433$ )	Другие ( $n = 21\ 214$ )
<b>Грамположительные</b>						
<i>S. aureus</i>	13	2	20	16	19	18
Коагулазо(-) стафилококки	11	4	14	31	2	14

Возбудитель	Частота выявления возбудителя в процентах						
	Все ( $n = 101\ 821$ )	Моче-выводящих путей ( $n = 35\ 079$ )	Области операционного поля ( $n = 17\ 671$ )	Антигенные ( $n = 14\ 424$ )	Пневмонии ( $n = 13\ 433$ )	Другие ( $n = 21\ 214$ )	
<i>Enterococcus spp.</i>	10	16	12	9	2	5	
Стрептококки группы В	1	1	1	2	1	1	
Стрептококки группы Д	1	2	2	1	0	1	
Другие стрептококки	2	1	3	3	1	2	
Другие грамположительные аэробы	1	0	2	1	0	1	
<b>Грамотрицательные</b>							
<i>E. coli</i>	12	24	8	5	4	4	
<i>Enterobacter spp.</i>	6	5	7	4	11	4	
<i>K. pneumoniae</i>	5	8	3	5	8	3	
<i>Klebsiella spp.</i>	1	1	1	1	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	3	5	3	1	2	2	
<i>S. marcescens</i>	1	1	1	1	3	1	
<i>Citrobacter spp.</i>	1	2	1	1	1	1	
Другие энтеробактерии	1	1	1	0	1	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	11	8	3	17	7	
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	1	1	2	4	1	
Неферментирующие бактерии других групп	1	0	1	1	4	1	
<i>H. influenzae</i>	1	0	0	0	5	1	
<b>Грамположительные анаэробы</b>	4	0	1	1	0	19	
<i>V. fragilis</i>	1	0	2	1	0	0	
<b>Грибы</b>							
<i>C. albicans</i>	5	8	3	5	5	4	
<i>Candida spp.</i>	2	3	1	3	1	1	
Другие грибы	2	3	0	1	1	1	
<b>Любые вирусы</b>	1	0	0	0	1	2	

леваниях различной локализации, оказалось, что среди возбудителей инфекций мочевыводящих путей преобладают грамотрицательные микроорганизмы, инфекций операционного поля — грамположительные, антигенных инфекций — *S. enteritidis*.

Этиология нозокомальных инфекций, как правило, отражает ситуацию тех стационаров, где проводились исследования. Обобщая опыт отечественных и зарубежных исследований, можно привести лишь ориентировочные статистические данные. Важно, что, несмотря на значительное разнообразие, можно выделить ограниченную группу основных возбудителей хирургических инфекций. В нее входят грамположительные (*S. aureus*, гетерогенная подгруппа коагулазоотрицательных стафилококков, *Enterococcus spp.*, преимущественно представленные *E. faecalis*) и грамотрицательные бактерии (представители семейства *Enterobacteriaceae*, прежде всего *E. coli*, и *Pseudomonas aeruginosa*). Перечисленные возбудители вызывают 80% случаев инфекций мочевыводящих путей, 70% инфекций операционного поля, 77% антигенных инфекций, 92% нозокомальных пневмоний.

Крайне важна оценка вирулентных качеств потенциальных возбудителей нозокомальных инфекций, спектра их природной чувствительности к антибиотическим препаратам, возможных механизмов приобретенной резистентности и их клинического значения как этиологических факторов конкретных нозологических форм хирургических инфекций.

Как уже показано выше, наиболее часто выявляемыми возбудителями хирургического сепсиса являются бактерии: *S. aureus* (включая его метциллин-устойчивые штаммы), *Streptococcus enteritidis*, коагулазоотрицательные стафилококки, *Enterococcus spp.*, представители семейства *Enterobacteriaceae* (особенно *E. coli*), ферментирующие грамотрицательные бактерии (особенно *P. aeruginosa* — синегнойная палочка). При изучении этиологии госпитальных инфекций оказалось, что *E. coli* делит 1–2 места по значимости инфицирования со стафилококками, вызывая тяжелые инфекции дыхательных, мочевыводящих путей, раневые и интраабдоминальные инфекции, в том числе абдоминальный сепсис. При любой локализации первичного очага инфекции, вызванной этим микроорганизмом, возможна генерализация инфекционного процесса и его развитие по сценарию сепсиса.

Вытеснение грамположительной микрофлоры из верхних дыхательных путей и с кожных покровов и ее замена грамотрицательными микроорганизмами, прежде всего энтеробактериями, также является наиболее характерным для госпитальных условий

процессом. Оказалось также, что изменения в составе микрофлоры стационарных больных происходят быстрее и носят более выраженный характер на фоне лечения антибиотиками.

Начиная с 1970-х годов, синегнойная палочка — один из основных возбудителей локальных и генерализованных форм гнойно-воспалительных заболеваний в условиях хирургических стационаров и ОРИТ. Инфицирование *P. aeruginosa* является причиной до 15–20% всех госпитальных инфекций. Вследствие наличия у *P. aeruginosa* разнообразных факторов вирулентности, инфекции, вызываемые этим микроорганизмом, потенциально более опасны, чем вызванные другими условно-патогенными микроорганизмами. Синегнойная палочка считается одним из основных возбудителей нозокомальных пневмоний (до 20%), у урологических больных вызывает около трети всех инфекционных поражений мочеполовой системы, а у хирургических больных является причиной до 20–25% гнойно-воспалительных заболеваний и первичных грамотрицательных бактериемий. С инфицированием синегнойной палочкой связано 10,6% случаев сепсиса. Роль этого микроорганизма достаточно высока и при перитонитах, возникших вследствие поврежденной дистального отдела кишечника, гематогенных, травматических и связанных с внедрением имплантата остеомиелитах, а также менингитах и абсцессах, формирующихся при переломах основания черепа или после нейрохирургических вмешательств.

<sup>1</sup> При любой локализации первичного очага инфекции, обусловленной *P. aeruginosa*, возможно развитие бактериемии, существенно ухудшающей прогноз заболевания. С инфицированием синегнойной палочкой связана половина летальных исходов у больных с септической нейтропенией. Анализ опубликованных от начала 1970-х до начала 1990-х годов данных литературы об исходах бактериемии, вызванной *P. aeruginosa*, выявляет достаточно стабильные показатели как общей летальности (40–75%), так и летальности, непосредственно связанной с инфекцией (34–48%). Риск развития инфекции, вызванной синегнойной палочкой, существенно возрастает у пациентов с нарушениями барьерного иммунитета (механическая и ожоговая травмы), принимающих цитостатики, глюкокортикостероиды и антибиотики длительными курсами, а также у ослабленных и имеющих сочетанную соматическую патологию больных.

Таким образом, на долю микроорганизмов бактериальной природы приходится более 95% случаев сепсиса. Среди микроорганизмов, которые по-прежнему лидируют как возбудители наиболее тяжелых клинических форм хирургических инфекций, преоб-

дают граммотрицательные бактерии. Заметно вырос удельный вес *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *S. maltophilia*. По сравнению с началом 90-х годов, в целом несколько увеличилась роль грамположительных микроорганизмов. Наблюдается увеличение метициллин(оксациллин)-резистентных штаммов *S. aureus* и *E. faecium*, а также *S. epidermidis*. Эти микроорганизмы также стали чаще проявлять себя как возбудители катетерассоциированных инфекций.

В последнее время наблюдается рост тяжелых респираторных инфекций, сепсиса и нозокомиальных менингитов, вызванных *S. maltophilia* — ферментирующими граммотрицательными бактериями. Наличие данного микроорганизма как потенциальными возбудителя сепсиса можно ожидать у пациентов с лекарственной иммунодепрессией и больных, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких или получающих курсы лучевой терапии. Факторами риска также являются: предшествующая терапия цефалоспоридами IV поколения, наличие у пациента трахеостомы и внутрисосудистых катетеров. Именно поэтому лицам, имеющим перечисленные факторы риска, показана эмпирическая терапия препаратами, спектр активности которых перекрывает *S. maltophilia*.

При изучении этиологии септического шока оказалось, что в большинстве случаев он сопутствует тяжелому течению бактериальных инфекций. Причинами увеличения частоты госпитальных инфекций являются:

- расширение показаний к оперативному лечению;
  - увеличение числа инвазивных диагностических и лечебных процедур;
  - продление жизни прогностически неблагоприятным больным и лицам с тяжелыми хроническими и инвалидизирующими заболеваниями на этапе их лечения в ОРИТ;
  - широкое использование препаратов, угнетающих иммунную систему.
- Перестал быть исключением сепсис, вызываемый грибовой флорой. В отделениях, где проводятся операции онкологическим больным, и в отделениях трансплантации часты случаи сепсиса, вызываемого грибовой флорой (обычно *Candida* spp.). Главными факторами риска в этом случае выступают (Сидоренко С. В., 2004):
- высокий (> 18 баллов по шкале АРАСНЕ-П) индекс тяжести общего состояния пациентов при их поступлении в хирургический стационар;
  - развитие тяжелой почечной дисфункции;

- значительная (> 21 суток) продолжительность пребывания пациента в ОРИТ;
- проведение длительной (продолжительностью более 2 недель) терапии антибиотиками широкого спектра действия;
- нахождение в составе комплексной терапии курсов кортикостероидов;

• ведение больных на полном парентеральном питании. За развитие сепсиса у хирургических больных могут быть от-

ветственны также грамположительные анаэробы (*B. fragilis*, другие бактерии), риккетсии и некоторые вирусы (прежде всего вирус простого герпеса и цитомегаловирус), а также недрожжевые грибы, например *Pneumocystis carinii*.

Как для всей группы нозокомиальных инфекций, так и для сепсиса характерна определенная взаимосвязь между локализацией первичного очага и характером микрофлоры, инициирующей инфекционно-воспалительный процесс (табл. 5.2; цит. по Руднову В. А., 2004). Однако данные о частоте выявления каждого конкретного возбудителя, соответствующие той или иной локализации первичного очага инфекции, достаточно неоднородны.

Таблица 5.2

#### ЭТИОЛОГИЯ СЕПСИСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА ИНФЕКЦИИ

Локализация первичного очага	Вероятные патогенные микроорганизмы
Антигенные инфекции	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> , анаэробы.
Средостение	<i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> ), <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , редко <i>P. aeruginosa</i> .
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОРИТ)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> (чаще <i>K. pneumoniae</i> ), <i>S. aureus</i> .
Брюшная полость	<i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E. coli</i> ), <i>Enterococcus</i> spp., <i>B. fragilis</i> .
Мочевыводящие пути	<i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E. coli</i> ), <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida albicans</i> .

Окончание табл. 5.2

Локализация первичного очага	Вероятные патогенные микроорганизмы
Кожа и мягкие ткани	<i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. rugosus</i> , коagulазоотрицательные стафилококки.
Матка	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , анаэробы, <i>Staphylococcus spp.</i>

Неоднородность данных по этиологии сепсиса связана прежде всего с особенностями стационара, принятой тактикой лечения больных и контингентом находящихся на лечении пациентов. Тем не менее, сегодня в этиологии разнообразнейших хирургического сепсиса можно выделить лидирующие патогены. Так, при антигенном сепсисе в качестве возбудителя лидирует *S. enteritidis*; а при абдоминальном сепсисе — *E. coli* (Richards M. J. et al., 2000).

Немаловажное значение для этиологии сепсиса имеет транслокация микроорганизмов из кишечника. Реализация механизма транслокации возможна в условиях нарушений микроциркуляции, когда формируется патологическая проницаемость слизистой оболочки кишки и происходит выход обитающих в просвете кишечника микроорганизмов и их эндотоксинов в систему портальной вены, а затем и в общий кровоток. Нарушение кишечного барьера может быть также следствием тяжелой общей иммунодепрессии.

*Бактероиды* также могут проникать через стенку кишки. Являясь представителями нормальной микрофлоры кишечника, влагалища, полости рта, они в условиях стресса, иммунодефицита, длительных курсов антибиотикотерапии, травмы приобретают патогенные свойства. Бактероиды вариабельны по вирулентности. В конкретном биотопе организма они действуют в составе микробиоценозов вместе с аэробами, другими анаэробами и вирусами. Вследствие этого бактериоиды способны вызывать различные по клинической картине заболевания и существенно утяжелять их течение.

Имеются хорошо документированные сведения (Parastathoulou A., Vezirtzoglu E., Legafis N., 1997) о том, что у пациентов с иммунодефицитными состояниями бактериоиды способны играть патогенную роль. В этих случаях патогенными факторами могут

быть продуцируемые ими ферменты (коллагеназа, дезоксирибонуклеаза, гепариназа, глюкозидаза, гиалуронидаза), эндотоксины и различные метаболиты, оказывающие токсическое воздействие на клетки макроорганизма. У этих микроорганизмов обнаружен также особый токсин — флагелизин, способный повреждать цитоскелет эпителиальных клеток кишечника. Вероятно, он может быть одним из пусковых механизмов развития диареи. Этому токсину свойственна высокая степень гомологии с некоторыми бактериальными токсинами и змеиными ядами. Важную роль в реализации бактериоидами патогенных свойств играет также их капсула, в составе которой есть вещества, обладающие свойством к эпителиальным клеткам кишечника. Наличие капсулы облегчает процесс адгезии бактериоидов к поверхности эпителиальных клеток и при определенных условиях приводит к их повреждению. Кроме того, капсула защищает клетку от фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами, а также от воздействия гуморальных бактерицидных факторов сыворотки крови. Поэтому бактериоиды могут трансплоцироваться через стенку кишки либо попадать в кровь при ранениях и обуславливать в дальнейшем развитие гнойно-септических процессов, включая клинические случаи тяжелого сепсиса.

После проведения различным категориям больных (например, онкологическим) продолжительных курсов химиотерапии, когда отмечается дефицит IgG, IgA, s-IgA, снижение функций системы комплемента, нарушаются барьерные функции эпителия бронхов, возбудителями септических осложнений чаще оказываются оппортунистические микроорганизмы.

При иммунодефиците, сопутствующем аглинии и множественной миеломе, а также при макроглобулинемии и различных болезнях «тяжелых цепей» (реже при хроническом лимфолейкозе) наиболее часто выявляемыми возбудителями развивающихся септических осложнений оказываются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. У таких пациентов инфекционные осложнения клинически протекают достаточно тяжело. Например, при множественной миеломе они обуславливают до 60 % летальных исходов.

## 5.2. Основные звенья патогенеза сепсиса

Патогенез сепсиса является важнейшей составляющей сепсиса как общемедицинской проблемы и в настоящее время его нельзя считать хорошо изученным. Патогенез сепсиса сложен и представ-

лен патогенетическими звеньями, затрагивающими практически все органо-функциональные системы организма, тем более, когда речь идет о наиболее тяжелых формах генерализованной инфекции — тяжелом сепсисе и септическом шоке. Однако в патогенезе этих наиболее тяжелых форм уже сегодня можно выделить основные звенья. Этими звеньями являются: бактериемия и микробная токсемия, эндо(ауто)токсикоз, системный деструктивный васкулит, интенсификация процессов гиперкоагуляции с последующим развитием выраженных коагулопатии, тромбоцитопении потребления и тромбгеморрагического синдрома (в крайних формах ДВС-синдрома) и ярко выраженная иммунная неадекватность.

**Бактериемия и/или микробная токсемия.** Постоянная или рецидивирующая, но длительно сохраняющаяся бактериемия и/или микробная токсемия — одно из наиболее значимых патогенетических звеньев сепсиса любой этиологии.

Совершенно очевидно, что факт циркуляции возбудителя в кровотоке сам по себе еще не свидетельствует о развитии или значимой угрозе развития сепсиса. Транзиторная бактериемия регистрируется при различных медицинских процедурах (инвазивные методы диагностики, удаление и лечение зубов, постановка очистительных клизм) и даже при произвождении гигиенических манипуляций (чистка зубов). Продолжительная бактериемия (месяц и более) сопутствует многим инфекциям пиклического течения, вызываемым патогенными бактериями и риккетсиями (брюшная и сыпной тиф, бруцеллез), которые как сепсис не расцениваются и в большинстве клинических случаев заканчиваются выздоровлением. Транзиторная бактериемия возможна и при заболеваниях с условно-патогенным возбудителем (пневмония, фурункулез).

Ключевым моментом оказывается не бактериемия как таковая, а срыв защитных механизмов ответной реакции организма на факт ее наличия. Это приводит к стабилизации процесса циркуляции возбудителя, развитию необратимого и генерализованного инфекционного процесса с адиклическим течением. Срыв механизмов защиты, несостоятельность систем иммунорективности не обязательно происходит в условиях иммунокомпрометации, а прежде всего, является результатом неадекватности взаимодействия микрорганизмов-возбудителей и макроорганизма. Важнейшим механизмом развития и прогрессирования сепсиса оказывается быстрое и ничем не ограниченное тематогенное распространение возбудителя по организму с образованием вторичных метастатических очагов инфекции в мягких тканях и внутренних органах.

В преодолении защитной функции систем иммунорективности при сепсисе особая роль принадлежит особенностям реализации факторов врожденного иммунитета на микроорганизм-возбудитель, что неразрывно связано с воспалением как типовой адаптационной, так и в определенных условиях — патологической реакцией.

В отличие от системы приобретенного (адаптивного) иммунитета, которая тонко настроена на каждый (конкретный) проникающий в организм антиген (сначала распознаваемый и перерабатываемый, а затем индуцирующий антиген- и клонально-зависимую — специфическую иммунорективность), система эволюционно более древнего врожденного иммунитета сфокусирована на нескольких высоко консервативных структурах, общих для многих видов микроорганизмов. Именно эта система чрезмерно активируется в условиях сопутствующих сепсису бактериемии и микробной токсемии.

У бактерий и низших грибов такие их характеристики, как способность инициировать иммунорективность и токсичность продуцируемых и/или структурных молекулярных продуктов являются ее селективными (избирательными) качествами и реализуются по принципу групповой специфичности. Роль лигандов выполняют *патогенассоциированные молекулярные образы (паттерны) — «Pathogen-associated molecular patterns (PAMP)» микрорганизмов-возбудителей*, а в качестве структур-мишеней макроорганизма выступают *обнаряжающие вещества (паттернраспознающие рецепторы «Pattern-recognition receptors (PRR)»*. Обозначенные лиганды обычно обладают биологической активностью токсинной и/или других факторов вирулентности микроорганизмов-возбудителей, и именно они распознаются системой врожденного иммунитета, которая при этом активируется.

Высоко консервативными лигандами микроорганизмов-возбудителей распознаваемыми системой врожденного иммунитета, являются *ЛПС* (трамотрипательные микроорганизмы), *липопептиды* и *маннуроновые кислоты* (трамположительные бактерии), *пептидогликаны*, *маннаны* и *глобулины* (бактерии и низшие грибы).

Напротив у бактерий, а также у других микроорганизмов-возбудителей эндо- и экзотоксинов и других факторов вирулентности, из которых как носители токсифорных групп наиболее важны *ЛПС грамотрицательных микроорганизмов*, *пептидогликаны микрорганизмов различных таксономических групп*, *липопептиды, липоарабиноманнаны*, *белок жгутиковых бактерий флагеллин*, определяет их различную биологическую активность. Она может реа-

лизываться посредством взаимодействия с эндотелиозными (маннозными и «скавенджер» рецепторы мононуклеарных фагоцитов, дендритных клеток, а также эндотелиоцитов венозных синусов печени) и сигнальными (Toll-like /табл. 5.3./, NOD 1 и NOD 2 рецепторы) структурами-мишенями на клетках. При этом запускается комплекс клеточных реакций, в которых задействованы клетки системы врожденного иммунитета. Рецепторы клеток врожденного иммунитета, через которые реализуется активация клеточного компонента естественной резистентности, на примере мононуклеарного фагоцита иллюстрирует рис. 5.1. После реализации этих взаимодействий типовыми процессами иммунореактивности, которые обычно активируются, является опсонизация, каскады систем комплемента и коагуляции плазмы крови, фагоцитоз, выработка «провоспалительных» цитокинов и апоптоз.

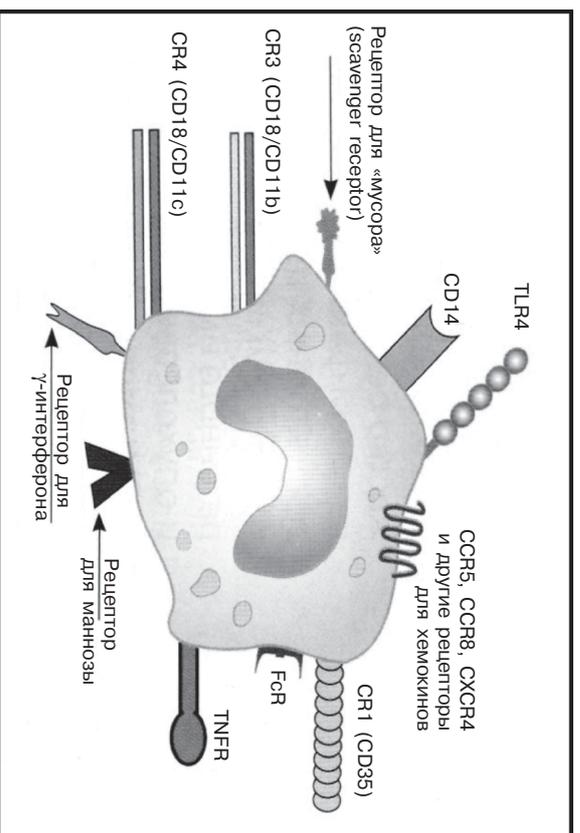


Рис. 5.1. Репертуар рецепторов мононуклеарного фагоцита (макрофага), через которые эта клетка врожденного иммунитета воспринимает активационные сигналы (ССР — варианты рецепторов для хемокинов; CD14 — рецептор для ЛПС; CR — варианты рецепторов для компонентов комплемента; FcR — рецептор для постоянного фрагмента Ig; TLR — один из вариантов сигнальных (Toll-like) рецепторов; TNFR — рецептор для TNF $\alpha$ ).

Возможны и неиммунные механизмы биологической активности бактерий, определяемые свойствами факторов вирулентности как носителей селективной токсичности. Бактериальные компоненты, связываясь с сигнальными клеточными рецепторами, активируют также регуляторные белки клеток, что усиливает экспрессию генов цитокинов. Затем эти клеточные компоненты естественной резистентности (в большей степени мононуклеарные фагоциты, а при чрезмерной активации — расширенный круг клеток, включая эндотелиоциты) высвобождают цитокины со свойством медиаторов воспаления, которые сначала вызывают, а затем усиливают системную воспалительную реакцию.

Так, активация транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B повышает образование мононуклеарными фагоцитами TNF $\alpha$  и IL-1 — первичных «провоспалительных» цитокинов. Эти цитокины в свою очередь стимулируют высвобождение других «провоспалительных» цитокинов, что расширяет круг клеток, участвующих в генерализованном воспалении, и вовлекает в системную воспалительную реакцию эндотелий сосудов.

С другой стороны, в реализации СВО участвуют те же клеточные элементы, которые обеспечивают подготовительную фазу формирования адаптивного варианта иммунореактивности (*триминутный ответ*), поэтому в процессы активации вовлекаются и иммунокомпетентные клетки. При адекватной мобилизации гуморальные факторы и клеточные механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета способны противодействовать избыточной антигенемии.

Нарастанию антигенемии (бактериемия, микробная токсемия, аутоотоксемия) помимо естественных гистогематических барьеров, региональных лимфоидных образований и печени, которые выполняют функцию избирательного удаления антигенов из циркуляции, также способны активно препятствовать системные гуморальные факторы естественной резистентности и фагоцитирующие клетки.

В преодолении сдерживающей функции гистогематических барьеров и системы фагоцитирующих клеток существенная роль принадлежит феномену «незавершенного фагоцитоза», который лежит в основе распространения по организму в макро- и микрофагах инициирующих этот процесс микроорганизмов.

Факторы и механизмы врожденного иммунитета эффективно работают при их адекватной мобилизации в процессе ответа острой фазы. Однако связывающая способность названных систем макроорганизма в условиях нарастающей антигенемии, которая сопутствует генерализованным формам воспаления, может ока-

Таблица 5.3  
**ЛИГАНДЫ ДЛЯ TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРОВ И ИХ НОСИТЕЛИ**

Рецепторы	Лиганды	Источник лиганда
TLR1 – TLR2	Растворимые факторы, высокобोजдаемые живыми бактериями	<i>Neisseria meningitidis</i>
TLR2 – TLRX	Липопротеины Липотейхоевая кислота Липоарабиноманнан Фосфатидилинозитол ди-маннозид Гликозилфосфатидилинозитол (дюмены) Эндотоксин (ЛПС /LPS/)	Некоторые виды бактерий <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycobacteria</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Trypanosoma cruzi</i>
TLR2 – TLR6	Пептидогликан	<i>Leptospira interrogans</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>
TLR3	Расстворимый фенол мо-дулин Зимозан Макрофативирующий липопептид (MALP-2)	Грамположительные бакте-рии <i>Staphylococcus aureus</i> Дрожжи <i>Mucorplasma fermentans</i>
TLR4	Двухцепочечная РНК Эндотоксин (ЛПС /LPS/)	Вирус Грамотрицательные бакте-рии
TLR5	Бактериальные HSP Таксол	Растения Флагеллиновые бактерии
TLR7	Имидазохинолин, проти-вовирусные соединения (имихимод и R-848)	Химические соединения
TLR9	Неметилированная CpG (CpG) ДНК	Бактерии

заться недостаточной. С другой стороны, некоторые факторы естественной резистентности являются агентами, которые, также как и иммуноглобулины, активируют систему комплемента, что при избыточной активации может иметь значение в реализации процессов альтерации собственных клеток и тканей. Итоги подобно-

го варианта иммунореактивности могут быть разрушительными как по силе, так и по точкам приложения повреждающих воздействий.

Наибольшей нейтрализующей и опсонизирующей способностью по отношению к антигенам обладает С-реактивный белок, концентрация которого в системной циркуляции при ответе острой фазы и при генерализованной воспалительной реакции многократно возрастает. С-реактивный белок активирует систему комплемента по классическому пути, обеспечивает опсонизацию корпкуллярных антигенов и бактерий, а также способен проникать в клетки через сигнальные пути ядерного транспорта. Взаимодействию с антигенами ядер клеток, С-реактивный белок влияет на клиренс ядерных антигенов апоптотических и некротизированных клеток (Полевичков А. В., 1997; Полевичков А. В., Назаров П. Г., 1998; Назаров П. Г. и соавт., 1999; Назаров П. Г., 2001). Эффекты этого пептидаксина как описанна более универсальны, чем у неспецифических иммуноглобулинов, и его суммарная связывающая способность существенно выше.

С клетками иммунореактивности С-реактивный белок связывается через их высоко- и низкоаффинные рецепторы – Fcγ. По данным проточной цитофлуориметрии 36 % полиморфноядерных лейкоцитов, 70 % моноцитов и 8 % лимфоцитов периферической крови имеют подобные рецепторы. Высокоаффинные Fcγ рецепторы представлены на тканевых макрофагах, а на моноцитах экспрессируются и специфические рецепторы к С-реактивному белку (Полевичков А. В., Назаров П. Г., 1998; Назаров П. Г. и соавт., 1999; Назаров П. Г., 2001). С этим пептидаксином взаимодействуют почти все субпопуляции лимфоцитов — CD4 и CD8-позитивные клетки, В-лимфоциты и большие гранулярные лимфоциты, выявляющие функциональную активность естественных киллеров (NK-клетки) и клеток-эффекторов антителозависимой цитотоксичности. С молекулами С-реактивного белка клетки лимфоидного ряда взаимодействуют также через α-цепь рецепторов к И-2.

Пневмококковый С-полисахарид, другие сложные полисахариды микробного и грибкового происхождения содержат фосфорили-холлин, для взаимодействия с которыми на молекуле С-реактивно-го белка имеется специфический участок связывания. Процесс связывания через этот сайт находится в зависимости от присутствия ионов кальция. Имеются также участки связывания с поликатионами и полианионами, осуществление взаимодействия с которыми не зависит от присутствия ионов кальция.

Липандами, связывающимися с С-реактивным белком как по-литационны, являются стрептолизин *O Streptococcus pyogenes* и *ЛПС фрагментационных микроорганизмов*, а также некоторые цитокины — IL-4, IL-8, TGF $\beta$  (Назаров П. Г., Берестова Л. К., 1995; Бутогов А. А., 1998; Галкина Е. В., 1998; Назаров П. Г., 1999, 2001; Фрейдлин И. С., Назаров П. Г., 1999).

С-реактивный белок нейтрализует бактериальные токсины и ингибирует фосфолипазы. Помимо этого, связывая хемокины IL-8 и нейтрализуя его биологическую активность как хемотаксанта, С-реактивный белок может регулировать выраженность СВО, а выходящая аналогичную функцию в отношении IL-4 и TGF $\beta$  — ограничивать неспецифическую регуляторную иммуносупрессию.

Всем механизмам врожденного иммунитета, в отличие от иммунитета приобретенного, присуща способность к быстрому реагированию и немедленной мобилизации всех возможных составляющих ответа на инициирующее воздействие (инфекция, травма). Однако как у каждого из этих механизмов, так и у системы врожденного иммунитета в целом отсутствуют существенные резервы накопления, что исключает саму возможность совершенствования врожденных механизмов иммунорегулирования по ходу реализации ответа. Низка и вероятность осуществления полноценной защиты при уже имеющей место генерализации инфекционного процесса, когда неизбежна их истощаемость. Если этот процесс начался, то, во-первых, он имеет все черты неуправляемости, а во-вторых, при истерпанности элементов, его составляющих, дополнительные защитные факторы не воспроизводятся.

Помимо этого, условно-патогенные микроорганизмы по причине многовекового «сожительства» с факторами иммунореактивности обладают эволюционно совершенными механизмами блокирования факторов естественной резистентности. Таким образом, в условиях генерализации инфекционного процесса, вызванного условно-патогенной флорой, создается парадоксальная ситуация, когда активационные компоненты воспаления как системной реакции, осуществляемой преимущественно факторами и механизмами врожденного иммунитета, избыточно гиперпрофилированы, а защитные блокированы. В инициации этого состояния определяющее значение имеют бактериemia, микробная токсемия и проявления эндо(ауто)токсикоза.

Бактериemia и микробной токсемии способны противодействовать также факторы адаптивного иммунитета. Однако для их мобилизации требуется значительное время, при поиске оптималь-

ных алгоритмов регулирования силы и продолжительности ответа возможны издержки иммунореактивности и ее реализация по неоптимальной стратегии ответа. Это обуславливает формирование значимой и зависящей от инициировавшего адаптивную иммунореактивность антигена дисфункции иммунной системы.

В условиях несостоятельности систем иммунореактивности, которая возможна как при гиперактивации (например, осуществляемой *бактериальными суперантигенами*), так и иммунодепрессии, сдерживающие функции факторов и механизмов иммунореактивности утрачиваются, а повреждающие возрастают. Под воздействием некоторых инфекционных агентов возможна также инициация процессов аутосенсibilизации с повреждением клеток и тканей организма иммунными факторами. Одним из механизмов подобной сенсibilизации может быть повреждение с участием антиген со специфичностью к белкам теплового шока (HSP) — важным компонентам бактерий, по отношению к которым целесообразно развитие иммунных реакций, так как это существенно ослабляет резистентность бактериальных клеток к повреждению. Однако HSP имеют молекулярную структуру, которая высококонсервативна в эволюционном отношении. HSP участвуют в развитии человека от первоорганизмов почти без изменений, поэтому иммунная защита, имеющая целевую установку на подобные структуры-мишени, чревата возможностью аутоповреждения организма из-за перекрестного действия направленных к микроорганизмам антиген на HSP собственных клеток.

**Эндо(ауто)токсикоз.** Природа эндо(ауто)токсикоза многофакторна и патологические процессы, которые его опосредуют, претерпевают трансформацию по ходу развития этого состояния. В начальной фазе развития эндо(ауто)токсикоз в большей степени обусловлен нарушениями жизнедеятельности организма, оказывающимися следствием разбалансировки интегративных систем жизнеобеспечения. Разбалансировка первично инициируется факторами альтерации, в том числе инфекционной природы. Затем эндотоксикоз развивается аутокаталитически, нарастает и углубляется, утрачивает взаимосвязь с пусковыми механизмами, и его патогенез становится универсальным. При этом биохимическая природа агентов, от которых зависит развитие основных патологических проявлений эндо(ауто)токсикоза, может определяться преобладающим патологическим механизмом, а сами патогенетические звенья разных процессов, обеспечивающих нарастание эндотоксикоза, могут различаться природой тех агентов, которые обеспечивают этот патологический процесс.

Природа преобладающего патогенетически значимого агента определяет форму эндо(ауто)токсикоза. В. В. Рыбачков и Э. В. Марлафера (1986) выделили четыре основные формы эндогенной интоксикации: 1) ретенционную, которая развивается из-за задержки в организме конечных продуктов метаболизма; 2) обменную, возникающую в результате накопления промежуточных продуктов метаболизма; 3) резорбционную, которая обусловлена всасыванием продуктов распада тканей; 4) инфекционную, развитие которой инициируется микробными токсинами.

У больных хирургического профиля формы эндотоксикоза своеобразны и несколько отличны от прочих форм эндотоксикоза, наблюдаемых в клинике. Главными источниками хирургических форм эндотоксикоза являются нарушения регионарного или системного метаболизма, а причинами этих нарушений в свою очередь оказываются травматические повреждения, ишемия и инфекционно-воспалительные процессы (Ерюхин И. А., Шашков Б. В., 1995).

Альтерация клеток и тканей, имеющая место при этих процессах, является непосредственной причиной накопления токсичных эндогенных продуктов. Первичная альтерация может вызываться экзотрируемыми факторами инфекционных этиопатогенов, которые в этом случае проявляют свойства экзотоксинов и воздействуют на разные типы клеток: нейроны, миокардиоциты, клетки кишечного эпителия, гепатоциты, клетки крови.

Аутотоксемия, обусловленная внутриклеточными протеолитическими ферментами и/или продуктами клеточной деградации другой природы, в том числе наводнением организма биологически активными медиаторами эндогенного происхождения, такими как питокины, кинины, простагландины, гистаминоподобные соединения, играет существенную роль в патогенезе сепсиса. Как компоненты патогенеза все эти субстанции участвуют в генерализации воспаления и в высоких концентрациях могут выступать как факторы вторичной альтерации. Дополнительно они способны существенно изменять обменные процессы в клетках и тканях, инициируя тем самым накопление метаболитов, которые также могут иметь токсические свойства.

На фоне септицемии при сочетании действия бактериальных токсинов и медиаторов воспаления (TNF $\alpha$ , катехоламины) резко возрастают также тромбогенные свойства сосудов и тромбоцитов, что связано с массивной активацией и повреждением сосудистой эндотелиальной выстилки.

**Генерализованный деструктивный васкулит.** По причине системной вазодилатации периферических микрососудов в условиях

сниженного общего периферического сосудистого сопротивления усиливается доставка лейкоцитов в капилляры. В норме нейтрофилы не задерживаются и минуют артериолы, капилляры и венулы. При гиперитокинемии изменение морфологии эндотелиальной выстилки венул создает условия для задержки нейтрофилов в этой части сосудистого русла, а также для активации этой наиболее многочисленной субпопуляции лейкоцитов с их последующим вовлечением в патогенез генерализованного воспаления.

Из «провоспалительных» питокинов TNF $\alpha$  наиболее значительно усиливает адгезию циркулирующих гранулоцитов и моноцитов к клеткам эндотелия сосудов и стимулирует процессы их миграции в ткани. Усиление миграции клеток в ткани является следствием активации процессов роллинга («катания» по эндотелиальной выстилке) и последующей адгезии лейкоцитов к трансформированному эндотелию. В кубовидный эндотелий микрососудов. При этом клетки эндотелия избыточно экспрессируют расширенный репертуар молекул клеточной адгезии. В последовательные фазы этого процесса лейкоциты активируются и приобретают способность выделять медиаторы и участвовать в воспалительных реакциях. Следовательно, гиперитокинемия не только активирует эндотелий, инициируя системную эндотелиальную дисфункцию, но и способствует разрывыванию в близлежащих тканях не имеющей защитного значения воспалительной реакции с явлениями альтерации. Значимый вклад в альтерацию эндотелия и стенок микрососудов вносят иммунные механизмы, реализуемые по механизму питолиза, опосредованного комплектом, и направленные к антитенам, клеткам и иммунным комплексам, которые фиксированы на эндотелии или базальной мембране стенок сосудов. Дегрануляция базофилов и нейтрофилов, а также фрустрированный фагоцитоз агрегированных тромбоцитов — это те процессы, которые создают избыточные концентрации биоактивных аминов, протеаз, липидных медиаторов воспаления, анафилактических (C5a, C5a, C3a), активных форм кислорода и других реакционноспособных радикалов и вносят дополнительный вклад в альтерацию. В итоге развивается генерализованный септический васкулит, а также образуются множественные микротромбы сосудов.

На более поздних стадиях генерализованного васкулита активированные мононуклеарные клетки высвобождают «провоспалительные» питокины и факторы агрегации тромбоцитов. Эти клетки приобретают также способность к фагоцитозу различных биообъектов и экзотоксозу свободных кислородных радикалов и протеаз. Это, в свою очередь, еще более усиливает экспрессию адгезивных

молекул на питогламатических мембранах нейтрофилов и эндотелиоцитов, приводит к росту проницаемости стенок венул и усугубляет явления альтерации их эндотелия.

Адгезия лейкоцитов дополнительно увеличивает степень обтурации венул. При этом в капиллярах возрастает гидростатическое давление, а в тканях развиваются интерстициальные отеки. Адгезия и агрегация тромбоцитов по типу сосудисто-тромбоцитарного гемостаза усугубляют возникающие нарушения кровотока в мелких сосудах. Этому противодействуют биологически активные вещества с вазодилаторной активностью. В итоге развивается дальнейшее замедление кровотока, реологические нарушения с явлениями агрегации, секвестрации крови и капиллярной утечки. При больших скоростях сдвига в потоке крови, которые наиболее характерны именно в микроциркуляторном русле, резко возрастает активность фактора Виллебранда как агента адгезии и агрегации лейкоцитов. При тяжелом сепсисе и септическом шоке (рис. 5.2) описанные процессы одновременно развиваются в различных микроциркуляторных регионах, представляя практически во всех органах, что предопределяет формирование и углубление полиорганной дисфункции.

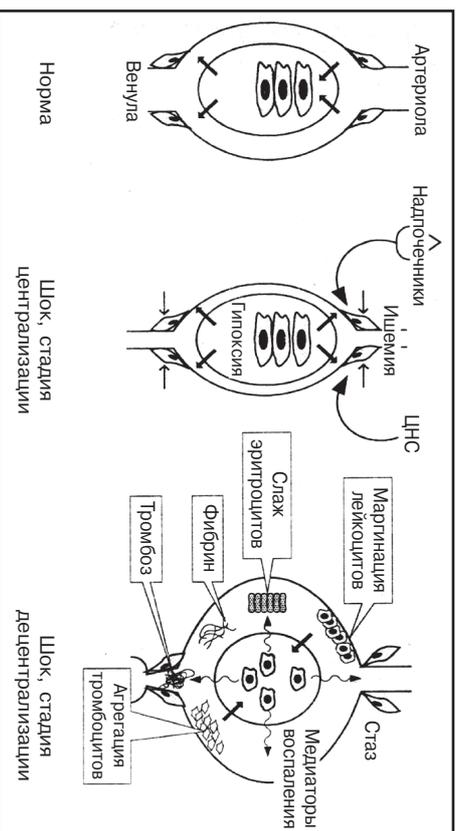


Рис. 5.2. Расстройства микроциркуляции, инициация тромбообразования и коагулопатии при тяжелом сепсисе и септическом шоке (схема цит. по А. Ш. Зайчику и Л. П. Чурилову, 1999).

**Ишеркоагуляция, коагулопатия и тромбоцитопения потребности.** Тромбогеморрагический синдром. Помимо сосудистой спазма тромбогенный потенциал сосудов определяется их способностью вырабатывать и экспонировать на питогламатических мембранах эндотелиальных клеток при повреждении и активации эндотелия молекулярные активаторы адгезии и агрегации тромбоцитов, других форменных элементов крови, а также стимулятор фибринообразования. В наибольшей степени за эту способность сосудов отвечают подэндотелиальные структуры, но и эндотелий в случае его активации питокинами, биогенными аминами, кининами и тромбином резко увеличивает свой тромбогенный потенциал, что и имеет место при генерализованной воспалительной реакции.

Активированные эндотелиоциты начинают продуцировать и выделять «провоспалительные» питокины, прокоагулянты и вазоконстрикторные вещества, флогогенные агенты и свободные кислородные радикалы. Процессы воспаления и коагуляции тесно взаимосвязаны: эндотоксин трамотрицитарных микроорганизмов, а также многие «провоспалительные» питокины, особенно TNF $\alpha$  и IL-1, индуцируют выделение тканевых факторов, которые в свою очередь потенцируют процессы коагуляции (например, тканевого тромбогластина — III фактора свертывания, а также ингибитора активации тканевого пламинотена) из эндотелиальных клеток и моноцитов. Это инициирует процессы избыточной коагуляции. В нормальных условиях каскад прокоагуляции находится в равновесии с факторами и механизмами антикоагуляции. При генерализации воспаления за счет избыточного потребления факторов фибринолиза антикоагулянтные системы истощаются, а прокоагулянтные активируются.

Взаимоотношения между генерализованным воспалением и коагуляцией обычно расширяются в рамках так называемой «петли усиления» — воспаление усиливает коагуляцию, в свою очередь избыточная коагуляция усиливает воспаление. В конечном итоге развивается сосудистый коллапс, нарастают явления тромбоза микрососудистого русла, а в тканях, пострадавших от ишемии, активизируются процессы гипоксического и свободнорадикального некролиза. Ускоряются также процессы апоптоза, которые определяют преждевременную инволюцию клеток разных органов. В совокупности это неизбежно выливается в дисфункцию многих органов и полиорганную недостаточность.

У многих септических больных фибринолиз, как компенсаторный ответ организма на избыточное тромбообразование, угнетается,

в то время как активация коагуляции продолжается. Активация факторов свертывания совместно со снижением активности многих естественных антикоагулянтных систем результируется в сдвиг гемостатического баланса в направлении избыточной коагуляции. Генерализованная воспалительная реакция сопровождается прогрессом гиперкоагуляции с последующей гипокоагуляцией и тромбозитической побледнением, развивается тромботеморрагический синдром.

**Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.** Крайней формой активации механизмов внешнего гемостаза с отложением фибрина и массивным тромбообразованием непосредственно в кровеносном русле является диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови — ДВС-синдром (рис. 5.3). Гипервазопрессинемия, которая сопутствует травматическим повреждениям и другим экстремальным воздействиям, а также сильному или продолжительному стрессу, увеличивает тромботенный потенциал сосудов, что индуцирует развитие ДВС-синдрома при шоке.

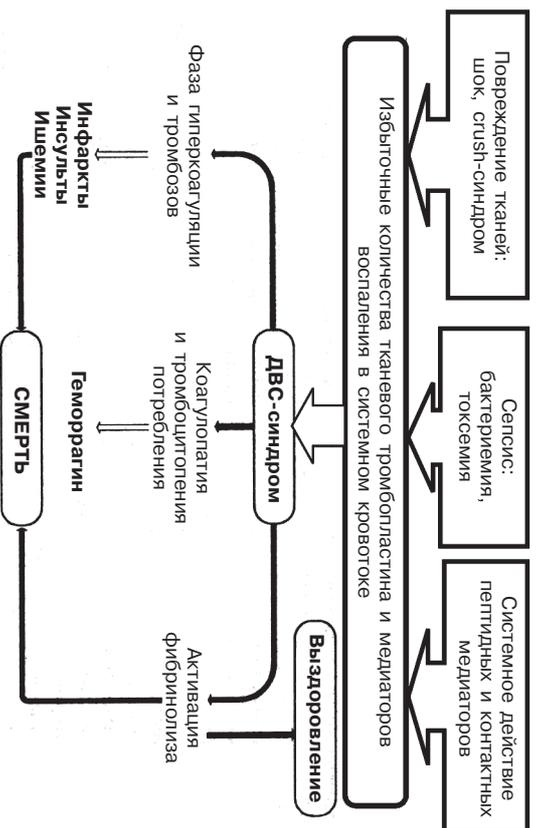


Рис. 5.3. Иницилирующие факторы и основные звенья патогенеза ДВС-синдрома.

Клинические проявления стадий гипер- и гипокоагуляции крови нагляднее проявляются друг на друга. Тромботические проявления преобладают при быстром развитии синдрома, а при более медленном (подостром) ведущими оказываются тромботические проявления. Большое значение имеет эмболия микропутями, что повсеместно нарушает микроциркуляцию в тканях и органах. Иницированные избыточной продукцией системно действующих медиаторов воспаления и утраченные обделенные местные защитные механизмы тканей несут организму опасные повреждения, так как начинают действовать системно. Развивается и углубляется ПОН, что резко увеличивает риск летального исхода.

**Патогенез септического шока.** При септическом шоке артериальная гипотензия является следствием снижения общего периферического сопротивления. При воздействии эндотенных вазодилатирующих факторов (гиперцитотоксинемия, высокие концентрации в крови оксида азота) артериолы расширяются и утрачивают чувствительность к эндотенным катехоламинам. Дилатация сосудов при септическом шоке имеет наибольшее значение в очагах воспаления. В основном расширяются емкостные сосуды, что приводит к общей венозной гиперемии (рис. 5.2, 5.4). Расширение артериол и вен в разных анатомических областях выражено по-разному. Патологическая вариабельность тонуса сосудов имеет следствием аномальное перераспределение минутного объема кровотока и объема циркулирующей крови. Реактивная гиперемия невозможна, так как нарушены местная регуляция тока крови по микрососудам и процесс свободного прохода форменных элементов крови по капиллярам. Этот процесс затруднен из-за появления под воздействием цитокинов на эндотелиальных мембранах нейтрофилов и моноцитов молекул клеточной адгезии, а также по причине утраты нейтрофилами и эритроцитами способности к пластичности формы.

Эндотелий при септическом шоке изменяет морфологию: становится кубовидным и отечным, в микрососудах и межклеточных пространствах определяются депозиты фибрина. В венах, артериях и капиллярах образуются состоящие из нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов скопления клеток (рис. 5.2). Необходимость оксикапиллярного шунтирования приводит к открытию артериоло-венулярных анастомозов.

Расстройство периферического кровообращения и микроциркуляции носят системный характер и ничем не компенсируются. В патогенезе расстройств периферического кровообращения, которые наиболее выражены при септическом шоке, по мнению

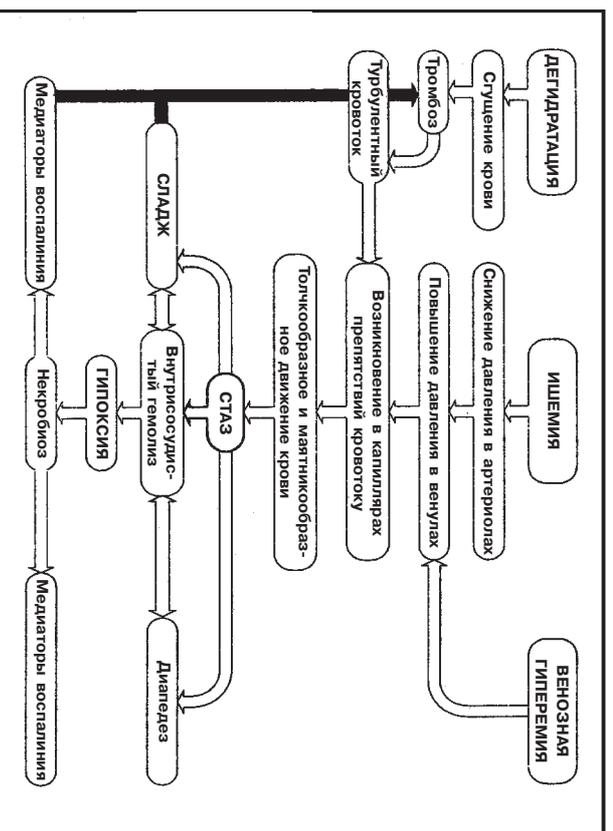


Рис. 5.4. Типовые расстройства кровообращения в микрососудах при септическом шоке (схема пил. по А. Ш. Зайчику и Л. П. Чурликову, 1999).

В. Ю. Шанина (2003), наибольшее значение имеют: 1) низкая отечаемость сосудов на эндотелии и вводимые с целью коррекции АД вазодилататоры; 2) артериовенозное шунтирование крови; 3) рост сопротивляемости микрососудов, который усиливается адгезией клеточных элементов крови к эндотелию, что резко уменьшает просвет сосудов; 4) уменьшение вязкости крови; 5) увеличение проницаемости стенки микрососудов.

У больных с септическим шоком первично нарушено также тканевое дыхание, вследствие чего падает потребление организмом кислорода и прогрессирует тканевая гипоксия. Из-за прямых и опосредованных токсических эффектов бактериального эндотоксина, оксида азота и TNF $\alpha$  нарушены процессы аккумулялирования энергии при аэробном клеточном дыхании. Клетки постоянно пребывают в состоянии гипоксоза, которое развивается в условиях нарастающей эндо(ауто)токсемии. Гипоксоз клеток кишечного барьера, а также воздействие иммуносупрессорных факторов и механизмов угнетения общей иммунодепрессии снижает защит-

ный потенциал кишечной стенки, что создает условия для транслокации микроорганизмов из кишечного содержимого и служит еще одной из причин нарастания токсемии.

**Иммунная недостаточность.** Остро развивающаяся дисфункция иммунной системы — вторичную иммунную недостаточность — с полным правом следует относить к числу основных патогенетических звеньев тяжелого сепсиса. В свою очередь неотъемлемыми составляющими вторичной иммунной недостаточности являются: 1) расстройства основных процессов регуляции иммунореактивности и последующая структурно-функциональная дезинтеграция иммунной системы; 2) общая иммунодепрессия; 3) нарушение участия иммунной системы в интеграционно-регуляторных взаимодействиях с основными органо-физиологическими системами организма.

Индукторами общей иммунодепрессии являются глюкокортикоиды и эндотелинные катехоламины, интерлейкины с иммуносупрессорной активностью (IL-10 и IL-4), простагландин E $_2$ , растворимые рецепторы TNF $\alpha$  и эндотелинный рецепторный антагонист IL-1. Растворимые формы рецепторов и рецепторные антагонисты связывают «провоспалительные» цитокины в крови и межклеточных пространствах и противодействуют реализации их активности. При иммунодепрессии уменьшается также содержание антигенов тканевой гистосовместимости на цитоплазматических мембранах мононуклеарных фагоцитов, что угнетает их активность в качестве антигенпрезентирующих клеток.

### 5.3. Факторы и механизмы повреждения при СВО и ПОН

В патогенезе сепсиса крайне важны факторы и механизмы повреждения тканей и органов систем организма. Первично ткани повреждаются продуктами инфекционных возбудителей, осуществляющих инвазию. В качестве таких продуктов обычно выступают бактериальные экзотоксины, другие факторы вирулентности, а также эндотоксины. Масштабно образующиеся при реализации СВО медиаторы воспаления и другие эндотелинные факторы участвуют во вторичной альбериации тканей, а также могут быть компонентами механизмов развития полиорганной дисфункции.

Помимо факторов гуморальной природы механизмы повреждения могут реализовываться различными клетками, которые участвуют как в обеспечении естественной резистентности организма, так и в реакциях специфического или адаптивного иммунитета.

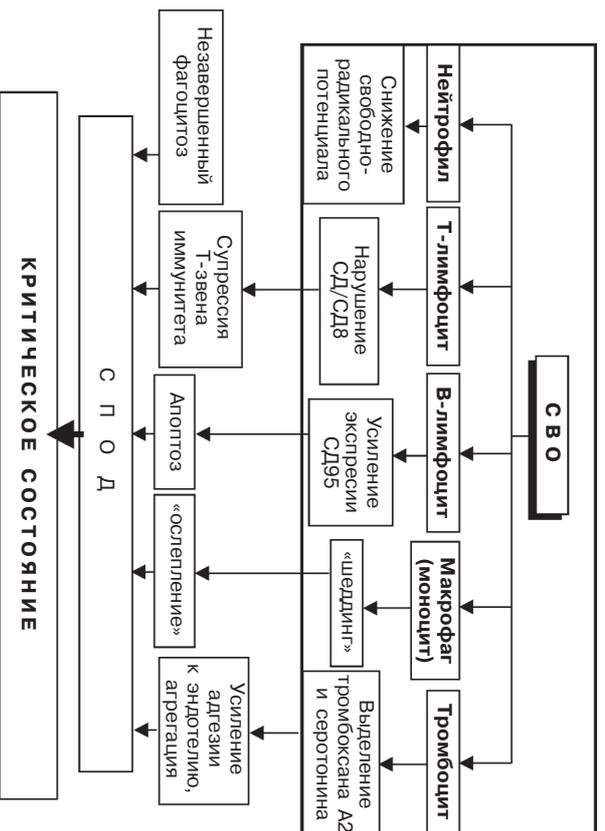


Рис. 5.5. Иммунореактивные клетки, участвующие в патогенезе СВО и ПОН.

Клетки реализуют свое участие в механизмах СВО и ПОН различным образом: как непосредственно участвуя в повреждении, так и выделяя различные факторы со свойствами агентов альтерации, а также регуляторных молекул (тормозящих, усиливающих, модулирующих) (рис. 5.5).

Так как подробный анализ факторов и механизмов повреждения при генерализованных формах гнойно-септической патологии является ключом к лучшему пониманию патогенеза сепсиса и роли иммунных нарушений, то на этом вопросе необходимо остановиться более подробно.

**Факторы повреждения.** В качестве факторов повреждения при СВО и ПОН выступают секретирываемые и структурные факторы вирулентности инфекционных этиопатогенов, а также их суперантигены. В альтерации тканей участвуют компоненты сторожевой полисистемы плазмы крови, медиаторы арахидонового каскада и другие эйкозаноиды, питокины, лейкотинины, лизосомальные ферменты, активные формы кислорода и другие свободные радикалы. Питококсическое воздействие на клетки-мишени реали-

зуют также эффекторные клетки, чрезмерно активированные этими медиаторами (табл. 5.4). Молекулярно-структурные компоненты и факторы вирулентности возбудителей, компоненты СВО, продукты метаболизма, регуляторные и клеточные факторы мобилизации иммунореактивности, а также клетки-эффекторы иммунитета способны оказывать прямое повреждающее воздействие на клетки и ткани, вызывая их гибель. При этом либо блокируется поступление в клетки источников питания и кислорода, либо неадекватно подавляются важнейшие пути метаболизма и энергообеспечения клеток.

Таблица 5.4

#### ФАКТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ СЕПСИСЕ

- Эндотоксинны (ЛПС) грамотрицательных микроорганизмов
- Экзотоксинны грамположительных микроорганизмов
- Пептидогликаны различных возбудителей
- Суперантигены микроорганизмов
- Ферменты, аутоксинны и другие продукты аутолиза клеток (молекулы средней массы)
- Активные формы кислорода и другие свободные радикалы
- Компоненты плазменных систем каскадного протеолиза в избыточных концентрациях
- Цитокины и другие медиаторы воспаления в избыточных концентрациях
- Чрезмерно активированные питококксические и эндотелиальные клетки

**ЛПС** являются структурным компонентом бактериальной клетки и при ее разрушении проявляют биологическую активность эндотоксина. С биохимической точки зрения ЛПС представляют собой фрагменты полисахаридно-липидного слоя внешней мембраны микроорганизма. ЛПС являются основными субстанциями, которые рассматриваются как факторы активации цитокинового каскада, что приводит к развитию местного, а при генерализации процесса — системного воспаления.

**Дополнительные факторы вирулентности микроорганизмов-возбудителей.** Наличие у бактериальных этиопатогенов других факторов вирулентности (формилгловые пептиды, экзотоксинны, энтеротоксинны, гемолизины-протеогликаны, липотейхоевая кислота)

вносит дополнительный вклад в инициацию типовых процессов патогенеза сепсиса и в то же время предопределяет его особенности, связанные с инфицированием конкретным возбудителем. Так, по отношению к иммунологически компрометированным пациентам наличие у нозокомальных возбудителей дополнительных факторов вирулентности имеет существенное значение в патогенезе сепсиса. Это важно как для инициации первичной альтерации тканей, так и для активации последующих процессов, приводящих к вторичной альтерации. Дополнительные факторы вирулентности могут выявлять следующие варианты биологической активности:

- поверхностные белки микроорганизмов связывают белки внеклеточного матрикса — ламинин и фибронектин, что способствует колонизации микроорганизмами эпителиальных и других тканей макроорганизма;
  - некоторые факторы обеспечивают выживание микроорганизма внутри фагоцитов (в этом качестве обычно выступают каротиноиды и бактериальные каталазы);
  - внеклеточные белки, имеющие биологическую активность экзотоксинов, энтеротоксинов, а также ферментов, облегчают процесс инвазии микроорганизмов;
  - секретруемые микроорганизмами белки имеют активность ферментов, стимулирующих образование фибрина и процесс фибринолиза, а также гидролитических ферментов;
  - вирулентность бактериальных возбудителей увеличивается при их способности продуцировать и выделять супероксиды.
- «Провоспалительные» цитокины. Классические (ранние) «провоспалительные» цитокины (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) за счет их выраженных системных эффектов также участвуют в формировании и развитии полиорганной дисфункции (табл. 5.5).

Высвобождение мононуклеарными фагоцитами цитокинов со свойствами медиаторов воспаления, вызывающих и усиливающих генерализованную воспалительную реакцию, наиболее сильно стимулируется бактериальными токсинами. Бактериальные токсины, связываясь с соответствующими клеточными рецепторами, активируют внутриклеточные регуляторные белки (например, транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B), что резко повышает экспрессию генов TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Клетки начинают избыточно продуцировать эти цитокиновые факторы. TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , которые являются первично «провоспалительными» цитокинами, в избыточных количествах стимулируют высвобождение мононуклеарными фагоцитами и иммунокомпетентными клетками IL-6 и IL-8, а также

### СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6

- Системная вазодилатация и последующая гипотония (коллапс)
- Повышение проницаемости сосудов и экстрavasация плазмы (интерстициальный отек)
- ДВС-синдром, коагулопатия потребления, кровотоочивость
- Нарушение перфузии почек, печени, сердца и легких
- Гипертермия (активация гипоталамуса)
- Гипогликемия и дисметаболизм клеток головного мозга
- Активация эндотелиоцитов и дисфункция эндотелия
- Существенная потеря массы тела (кахексия)

эйкозаноидов: тромбоксанов, лейкотриенов, факторов активации тром-боцитов, простагландинов, активированных компонентов системы комплемента. Считается также, что *оксид азота (NO)* выпадает в качестве главного медиатора системного расширения сосудов, инициирует уменьшение общего периферического сопротивления и развитие артериальной гипотензии у больных в состоянии септического шока. В эндотелиальных и других клетках при воздействии на эти клетки первичных провоспалительных цитокинов экспрессируется и высвобождается особая форма синтазы оксида азота (индуцибельная синтаза — iNOS). Выбывая экспрессивно индуцибельной формы синтазы в эндотелиальных, гладкомышечных клетках сосудов и мононуклеарных фагоцитарных клетках, TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  увеличивают системный уровень оксида азота. В свою очередь продукт реакции NO со свободными кислородными радикалами — пероксинитрит — обладает прямым цитотоксическим действием на различные клетки. Цитотоксический эффект пероксинитрита мощный и неселективный. Оксид азота оказывает также отрицательное инотропное действие на сердце и повышает проницаемость стенок микрососудов.

Таким образом, первичные провоспалительные цитокины, в избыточных концентрациях осуществляющие зависимые и независимые от оксида азота системные функции, также по праву могут считаться медиаторами ПОН.

**Механизмы повреждения.** Стадия, соответствующая развитию биологических изменений в клетках после воздействия повреждающего фактора и непосредственно предшествующая их смерти, обычно определяется как *некробиоз*. В процессе умирания

(некробиоза — рис. 5.7) клетки достигают определенного момента, который может быть обозначен как точка необратимости. В этой точке клетки утрачивают способность самостоятельно продуцировать энергию, а затем развивается эндотенный детергентный эффект, и клетка окончательно погибает. Некробиоз клеток всегда сопровождается выделением в окружающую ткань медиаторов воспаления. При этом наиболее значимые имеют липидные продукты деструкции клеточных мембран. При массивных повреждениях концентрации этих длительно действующих медиаторов воспаления возрастают и в системном кровотоке, что способствует генерализации воспалительной реакции.

Необратимые посмертные изменения, характеризующие послепенный ферментативный разрушением клетки и денатурацией ее белков, приводят к некротическим изменениям тканей. Клетки, находящиеся в зоне некроза ткани, подвергаются либо лизосо-мальному аутолизу, либо гетеролизу, который вызывается гидролитическими ферментами фагоцитов. Аутолиз при гибели клеток является посмертным явлением и не свойствен процессу некробиоза.

По мнению А. Ш. Зайчика и Л. П. Чурилова (1999) принципиально важно различать гипоксический некробиоз, механизм которого запускается любыми воздействиями, вызывающими значимое кислородное голодание, и свободнорадикальный некробиоз, при котором клетки подвергаются «насильственной» смерти без прохождения этапа первичной гипоксии. Возможно комбинирование гипоксического и свободнорадикального механизмов некробиоза, что наблюдается при реперфузии кровью участков ткани, которые на предшествующем этапе пострадали от ишемии.

**Гипоксический некробиоз.** Механизм гипоксического некробиоза, который при тяжелом сепсисе инициируется ишемией тканей при нарушениях микроциркуляции и множественных тромбозах, предполагает реализацию следующей последовательности событий.

При ответе на ишемию тканей по механизмам стресса катехоламины и глюкокортикоиды усиливают процессы гликолиза и гликонолиза в клетках, что на первых порах обеспечивает возможность адаптации к нарастающей гипоксии путем временной стабилизации энергообеспечения клеток. Далее при нарастании гипоксии и истощении запасов гликогена в клетках активируются также процессы гликонеогенеза и транспорта экзотенной глюкозы в наиболее важные органы и ткани. Цена подобной адаптации высока, так как помимо меньшей энергетической эффективности анаэробного

пути высвобождения энергии в сравнении с аэробным путем, при острой гипоксии в клетках развиваются ацидоз, гиперкальциемия, формируется внутриклеточная гипергидратация, нарастает концентрация нейтральных жиров и активируется липолиз.

В стромах органов появляются не истинные адипоциты, а жировой трансформации подвергаются соматические, специализированные на накопление жира клетки сердца и паренхиматозных органов, например печени. В миокарде данный вариант некробиоза реализуется при одновременном нарушении утилизации жирных кислот митохондриями.

При гипоксическом некробиозе важнейшее значение в механизмах его реализации имеет избыток концентрации внутриклеточного ионизированного кальция. Внутриклеточный кальций выплывает не просто функции электролита, а является мощным модулятором различных клеточных функций, и его избыток токсичен для клеток. Если накопление жирных кислот одновременно сопровождается ростом внутриклеточных концентраций натрия и кальция, то имеет место детергентный эффект. Клеточные мембранные структуры при этом могут разрушаться, что завершается некрозом клеток. Некробиотическим процессам подвержены также клетки, которые накопили много жирных кислот, слившиеся клетки и клетки с разрывами нуклеиновых кислот. Морфологические в ткани органов определяются жировые кисты.

Изучая механизм гипоксического некробиоза, большинство патологов пришло к выводу о ключевой роли избытка ионизированного кальция в его реализации, в особенности на далеко запущенных стадиях этого патологического процесса.

На ранних этапах развития гипоксии возрастание внутриклеточной концентрации ионизированного кальция обусловлено нехваткой энергии для работы АТФ-зависимых кальций-магниевых и натрий-кальциевого насосов. Эти механизмы регуляции уровня внутриклеточного кальция при физиологическом ответе клетки на опосредованные рецепторными взаимодействиями или реализуемые иным путем раздражители быстро и эффективно стабилизируют его уровень, выбрасывая данный катион из клетки, а также связывая и секвестрируя кальций в кальцисомах и митохондриях. По ходу углубления гипоксии, кальций начинает поступать в клетки не только через входные кальциевые каналы наружной мембраны, но и из внутриклеточных резервуаров кальция, таких как митохондрии и цистерны гладкого эндоплазматического ретикулума. Поступление кальция внутрь клеток происходит также через поврежденные (при чрезмерной активации процессов ПОЛ)

клеточные цитоплазматические мембраны. При углублении гипоксии кальций поступает в клетки во все возрастающих количествах.

Длительно сохраняющийся избыток ионизированного кальция приводит к дисбалансу нейтральных протеза и их блокаторов, локализованных внутриклеточно. Не исключено, что и другие внутриклеточные каскадные протеолитические системы (например, система гранаима В) могут активироваться в условиях избытка кальция. В этих случаях развивается прогрессирующей цитоплазматический протеолиз.

При избытке кальция происходит также сшивка белков цитозоля, а усиливается внутриклеточный апоптоз вызывает солутствующую денатурацию белков, затем формируются апоптотические тельца. Активация кальция фосфолипаз клеточных мембран способствует их дезинтеграции и выработке липидных медиаторов воспаления. Этот механизм вносит весомый вклад в развитие перифокального воспаления в очагах клеточного некролиза различных органов и нарастание проявлений полиорганной дисфункции.

На стадии необратимого повреждения клеток их митохондрии захватывают значительные количества кальция, митохондриальные ферменты инaktivируются, белки повреждаются денатурации, из-за проникновения в них кальция, фосфата и воды митохондрии набухают. Затем митохондрии утрачивают также способность к продукции АТФ даже при восстановлении доставки кислорода.

На этой стадии своего развития гипоксия становится тканевой, а некробиотические изменения в клетках принимают необратимый характер. Далее значительно трансформированные митохондрии перестают быть акцепторами кислорода и субстратов клеточного дыхания. По причине неспособности митохондрий окислять жирные кислоты в цитоплазме образуются и накапливаются эндотенные мыла. Дегергентная активность цитозоля клеток резко возрастает, липидные мембраны растворяются. Эндотенный дегергентный эффект становится фатальным событием и «точка необратимости» процесса гипоксического некролиза клеток преодолевается.

После разрушения эндотенными дегергентами мембран клеточных органоидов на клетки обрушивается удар гидролаз, активных форм кислорода и других реакционно-способных радикалов, а также различные метаболитов, которые до этого момента были изолированы в клеточных отсеках. Процесс гипоксического некролиза на этом завершается, и далее следует некротический аутолиз клеток с формированием зон коагуляционного некроза. Вокруг погибших клеток происходит активация зависимых от кальция систем фибринолиза, комплемента и кининов. Откалывается фиб-

рин, а митохондрии погибших клеток продолжают быть «ловушками кальция». При нормальном уровне кальция в плазме крови митохондрии погибших клеток становятся первичными центрами кальциноза, и в зонах некроза развиваются явления дистрофической кальцификации.

**Свободнорадикальный некролиз** может инициироваться избыточно активированными фагоцитарными клетками, а также промбоцитами при реализации ими так называемой экстрацеллюлярной цитотоксичности, при которой эти клетки выбрасывают во внешнюю среду содержимое своих цитоплазматических гранул, насыщенных химически агрессивными и биологически активными соединениями, включая активные кислородные и кислород-гапоновые радикалы.

В физиологических условиях протекающие на низком уровне интенсивности свободнорадикальные реакции обеспечивают резистентность организма к инфекциям, участвуют в поддержании гомеостаза и в процессах регенерации тканей. Состояние клеточных мембран и сама жизнеспособность клеток напрямую зависят от баланса оксидантной и антиоксидантной систем, который, в свою очередь, взаимосвязан с системой перекисного окисления липидов.

Активность протекания свободнорадикальных реакций резко возрастает при эндотоксикозе и определяется степенью эндотенной интоксикации. Срыв антиоксидантной защиты при эндотоксикозе сопровождается развитием состояния пероксидации, при котором клетки и ткани повреждаются воздействием избыточных концентратив высокоактивных свободных радикалов. При пероксидации в клетках повреждаются патологические процессы, приводящие к повреждению мембран, инaktivации или трансформации активности ферментов, накоплению инертных продуктов полимеризации. Одновременно нарушаются процессы регенерации тканей.

При генерализованной воспалительной реакции наблюдается длительная активация системы мононуклеарных фагоцитов, сопровождаемая гиперпродукцией активных радикалов кислорода, что следует рассматривать в качестве фактора риска развития антиоксидантной недостаточности. В ряде случаев активация фагоцитарных клеток с генерацией механизмов супероксидного взрыва, необходимая для осуществления их эффекторных функций, имеет защитный характер, однако и в этой ситуации фагоциты нуждаются в восполнении резервов антиоксидантной защиты, так как в противном случае эти клетки могут становиться непосредственным виновником альтерации тканей.

В момент максимальной активации внутриклеточного энергетического обмена («дыхательный, или супероксидный взрыв») фагоцитирующие клетки генерируют активные формы кислорода (АФК), которые обладают мощным антимикробным и цитотоксическим действием и одновременно запускают процессы свободнорадикального некролиза. При сопутствующем сепсису эндотоксикозе и явлениях окислительного стресса в клетках, помимо АФК, избыточно образуются токсичные метаболиты, включая продукты перекисного окисления липидов. В физиологических условиях эти продукты нейтрализуются многокомпонентной антиоксидантной системой организма.

В случае исходной или приобретенной недостаточности системы антиоксидантной защиты АФК и накапливающиеся токсичные метаболиты повреждают специализированные структуры клетки, что в свою очередь ведет к инактивации ферментов и нарушениям структурной организации, целостности, а также функций клеточных мембран. Возникающие на ранних стадиях некролиза нарушения клеточного энергетического обмена и общего метаболизма клеток преимущественно связаны с митохондриальными дисфункциями.

Антиоксидантная система предназначена для инактивации негативного воздействия продуктов перекисного окисления липидов на клетки и ткани. Наряду с супероксиддисмутазой (СОД), активными компонентами антиоксидантной защиты являются: система глутатиона, аскорбиновая и мочевая кислоты, каталаза и неко-торые металлоферменты печени. Патологические состояния, характеризующиеся длительной интенсификацией процессов перекисного окисления липидов и гиперпродукцией активных форм кислорода, приводят к декомпенсации механизмов антиоксидантной защиты и развитию окислительного стресса, механизмы которого реализуются на клеточном, тканевом и системном уровнях.

Активные кислородные радикалы (АКР) и продукты ПОД также способны индуцировать избыточную продукцию и высвобождение из клеток-продуцентов «провоспалительных» цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) и других медиаторов воспаления: гистамина, брадикинина, серотонина, производных арахидоновой кислоты — лейкотриенов, простагландинов, тромбоксанов.

Высокоактивные радикалы проявляют наибольшую активность по отношению к органеллам митохондрий, а также компонентам мембранных и других клеточных структур. Продуцентами АФК являются дефектные либо некорректно функционирующие ферменты электрон-транспортной цепи. В концентратциях, превышающих

физиологические, активные кислородные радикалы высокотоксичны на всех уровнях биологической организации — от молекулярного до уровня макроорганизма. Чрезмерная активация процесса перекисного окисления липидов также ведет к окислительной дегенерации мембранных фосфолипидов, что ограничивает конформационную подвижность полипептидной цепи и служит причиной снижения функциональной активности встроенных в мембраны ферментов, рецепторов и каналовобразующих белков.

Биохимические механизмы антиоксидантной защиты реализуются специализированной и функционально связанной между собой цепочкой звеньев, обеспечивающих предотвращение избыточной активности перекисного окисления липидов и неконтролируемую продукцию активных кислородных радикалов как в клетках, так и внеклеточно. Система ингибирования избыточного аутоокисления многокомпонентна и состоит из ферментативного и ферментативного звеньев (рис. 5.6).

Внутриклеточное звено системы защиты организма от окислительного стресса в основном представлено ферментами. Это ферменты с антиоксидантной функцией, инактивирующие активные

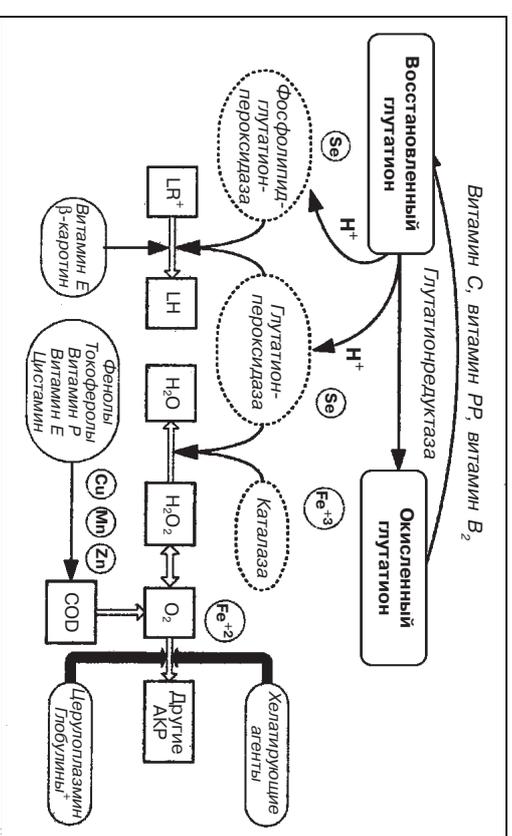


Рис. 5.6. Факторы многокомпонентной системы защиты организма от окислительного (оксидативного) стресса (схема цит. по А. Ш. Зайчину и Л. П. Чурилову, 1999)

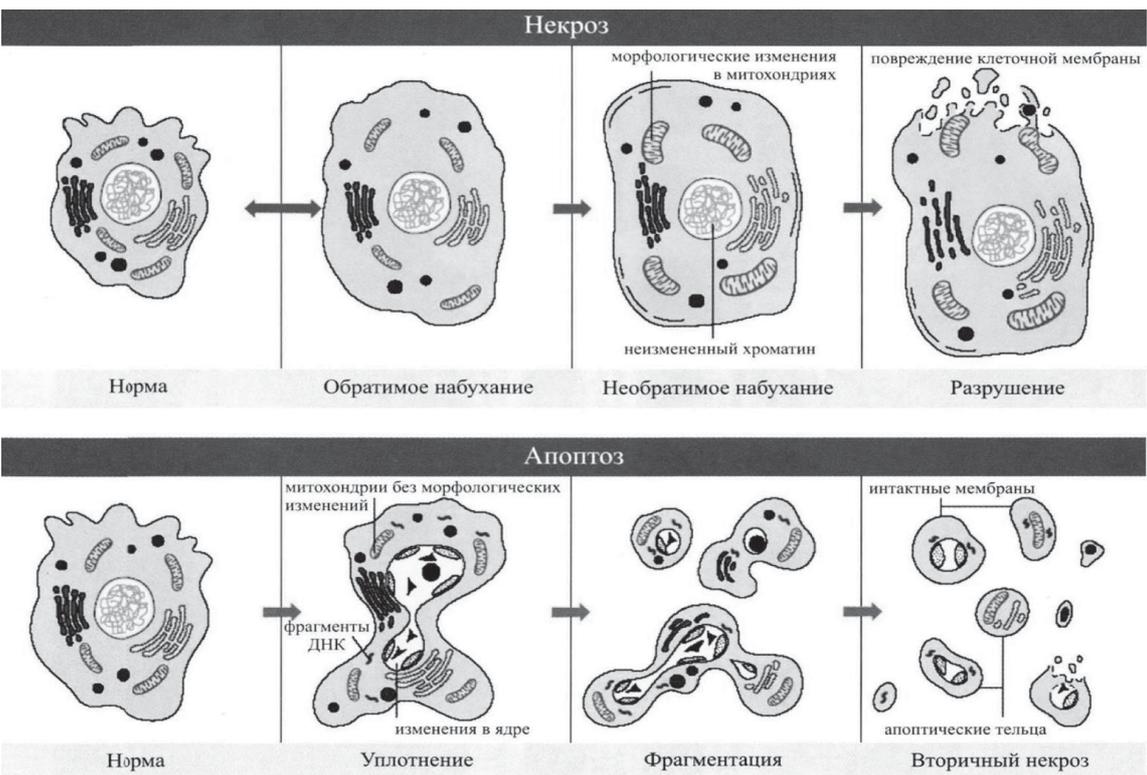


Рис. 5.7. Этапы гибели клетки путем некролиза и апоптоза (цит. по Wyllie et al., 1998)

кислородные радикалы и разрушающие продукты перекисного окисления липидов: каталаза, супероксиддисмутаза, ферменты системы глутатиона — глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза. В организме антиокислительные функции выполняют также некоторые водорастворимые (глутатион, эрго-тинин, аскорбиновая кислота) и жирорастворимые (стероидные гормоны, флавоноиды, полифенолы) соединения и жирорастворимые витамины (А, Е, К), белки (перулоплазмин, трансферрин, лактоферрин), находящиеся в межклеточной жидкости и в плазме крови. Компонентом антиоксидантной системы организма являются и ферменты, обеспечивающие гомеостаз названных биологических соединений.

**Повреждающие эффекты лизосомальных ферментов погибших клеток и фагоцитов.** При некробиотической гибели клеток и при реализации клетками-эффекторами экстрацеллюлярной цитотоксичности в интерстициальные пространства в избытке попадают гидролитические ферменты лизосом: нейтральные и кислые протеазы, липазы, гликозидазы, фосфатазы. Гидролитические ферменты лизосом разрушают погибшие клетки и могут участвовать в повреждении цитоплазматических клеточных мембран и межклеточного вещества тканей.

Нейтральные протеазы (коллагеназа, эластаза, желатиназа, катепсины) повреждают коллаген, эластин, базальные мембраны, фибрин межклеточного вещества, активируют сторожевую систему плазмы и другие полипептидные системы, активирующиеся по механизму каскадного протеолиза. Кислые протеазы повреждают гликопротеины и протеогликаны, а гликозидазы — гликозаминогликаны основного вещества соединительной ткани и компоненты бактериальных стенок. Основная функция мураминидазы (лизоцима) — гидролиз мурамилглюкозаминов грам-положительных микроорганизмов, однако лизоцим может повреждать пептидогликаны и других клеток. При генерализации воспалительной реакции, включая процессы реализации эффекторных механизмов вторичной алтерации, важную роль играют маркерные гидролазы тучных клеток и базофилов — триптаза, активирующая кининовую систему, и химаза, разрушающая хондроитинсульфаты сосудистой стенки и усиливающая проявления генерализованного васкулита. Химаза потенцирует также эффекты перфоринов, которые вырабатываются цитотоксическими лимфоцитами.

Источником лизосомальных гидролитических ферментов при сепсисе могут быть как некробиотически погибшие собственные клетки, так и клетки микроорганизмов возбудителей. Лизо-

соматальные ферменты потенцируют воздействие более мощных агентов альтерации — активных радикалов кислорода.

**Воздействие антибиотических белков макрофагов и нейтрофилов.** Катионные антибиотические белки тканевых макрофагов и нейтрофилов выделяются этими клетками при экзцитозе и при гибели. Эти бактерицидные субстанции резко увеличивают сосудистую проницаемость.

Помимо гибели от прямого повреждения с реализацией механизмов гипоксического или свободнорадикального некролиза клетки могут гибнуть по механизму апоптоза — программированной клеточной гибели, а также после различных цитотоксических воздействий, осуществляемых с участием иммунных факторов: аутофагоцитоза и экстрацеллюлярной цитотоксичности, комплекмент-зависимой цитотоксичности, цитотоксичности, реализуемой специализированными киллерными клетками.

**Апоптоз клеток.** Под апоптозом понимают активный процесс, отличный от некролиза, в ходе которого реализуется программа саморазборки клеток (см. рис. 5.7). После иницирующего апоптоз лиганд-рецепторного взаимодействия или незначительного повреждения клеточной мембраны супероксидными радикалами она дезорганизуется, и на ее поверхности появляются молекулы фосфатидилсерина. Затем активируются эндонуклеазы, вызывающие межнуклеосомные разрывы ДНК. После протеолитического расщепления своей молекулы проферменты переходят в активную форму и участвуют в реализации различных путей апоптоза. При нарастающем протеолитическом расщеплении фрагментации цитоплазмы. В ядре клетки разрушаются межнуклеарные связи и происходит его фрагментация. В конечной фазе апоптоза образуются апоптотические тельца, которые подвергаются аутофагоцитозу. «Без скандала» и не оставляя следа клетка уходит из жизни.

Механизм запрограммированной клеточной гибели важен при эмбриогенезе и морфогенезе. В норме апоптоз ограничивает процессы пролиферации клеток и роста тканей, а также участвует в гормонозависимой инволюции. Однако факторами, инициирующими апоптоз, могут быть различные регуляторные воздействия и факторы повреждения. Запуск программы апоптоза осуществляется по двум основным механизмам: 1) путем связывания инициирующих апоптоз лигандов с рецепторами цитоплазматических мембран клеток; 2) путем утраты апоптозсупрессирующей активности у специальных белков.

Апоптоз — генетически детерминированный процесс. Гены, реализующие программу апоптоза, активируются рецепторноопос-

редованным механизмом. В роли генетических индукторов процесса апоптоза клеток, активирующихся в ответ на рецепторный сигнал, могут выступать гены Fas/APO-1, мах. с-тмс, р53, ced-3 и другие. Инициацию апоптотических процессов в клетке может вызывать активация долгоживущих РНК цитоплазмы. Подавление экспрессии некоторых генов, например гена bcl-2, также вызывает апоптоз. Продукты названных генов существенно модифицируют биохимические процессы в клетках, в частности белок АРО-1 усиливает образование активных свободных радикалов, а продукт гена bcl-2 регулирует перенос кальция в цитоплазму. Другие продукты генов, регулирующих апоптоз, запускают нейтральные протезы цитозоля и могут непосредственно взаимодействовать с ядерной ДНК. Применительно к инициации процессов апоптоза критическое значение имеет соотношение индукторов и супрессоров апоптоза. Если клетка экспрессирует CD95 маркер, и в ней не образуется продукт bcl-2 гена, то вероятность запуска апоптоза велика, и наоборот, при отсутствии экспрессии CD95 и наличии продукта bcl-2 гена — низка.

При генерализованной воспалительной реакции активаторами апоптоза лимфоцитов являются TNF $\alpha$  и глюкокортикоиды. Практически все цитокины, избыточно продуцируемые при СВО активированными мононуклеарными клетками, включая интерлейкины и интерфероны, могут также выступать как индукторы апоптоза иммунокомпетентных клеток. Причем в клетках одного типа тот или иной цитокин запускает апоптоз, а в клетках другого типа ингибирует. Так, при остром повреждении легких в очагах нейтрофильного воспаления в пространных альвеол отмечены такие явления, как задержка апоптоза нейтрофилов и одновременное ускорение апоптоза эпителиальных клеток (Matute-Vello G. et al., 1997, 2000; Martin T. R. et al., 2003).

Циркулирующие в кровотоке нейтрофилы при запуске генерализованной воспалительной реакции изменяют свои характеристики, деформируются и легко проникают в легочные капилляры, где под воздействием хемокинов (например, IL-8, продуцируемого альвеолярными макрофагами) приобретают способность к миграции в ткань легких. В легочной ткани при взаимодействии с бактерияльными раздражителями нейтрофилы активируются и в процессе респираторного взрыва высвобождают свободные радикалы.

Ограниченная интенсивность апоптоза нейтрофилов позволяет им длительно участвовать в альтерации легочной ткани и усиливать СВО. Тканеспецифические факторы роста и гемопозитивские цитокины выполняют функцию ингибиторов апоптоза для

своих клеток-мишеней. Продление жизни нейтрофилов при сепсисе связывают с низкой интенсивностью их апоптоза из-за высокой активности колониестимулирующих факторов крови — G-CSF и GM-CSF. Параллельно со снижением концентрации этих колониестимулирующих факторов восстанавливается интенсивность апоптоза нейтрофилов. Основные морфологические изменения, которые отмечены на субклеточном уровне при осуществлении процессов некроптоза и апоптоза, иллюстрирует рис. 5.7.

Г. А. Софронов и соавт. (1996) полагают, что активные кислородные радикалы способны инициировать апоптоз. В поврежденных воздействиях между процессами некроптоза и апоптоза клеток, вероятно, много общего. В ответ на минимальное повреждение или повреждение, которое не вызывает быстрого развития глубокой гипоксии и выраженного дефицита энергетических субстратов, клетки не оказываются в состоянии некроптоза, а могут включать специальную биологическую программу самоуничтожения и реализовать апоптозом. При этом, хотя гибель клеток реализуется «насиловственным путем», но механизм ее реализации не некроптотический, а апоптотический.

При умеренных повреждающих воздействиях на клетку и отсутствии гипоксии происходит редукция трансмембранного потен-

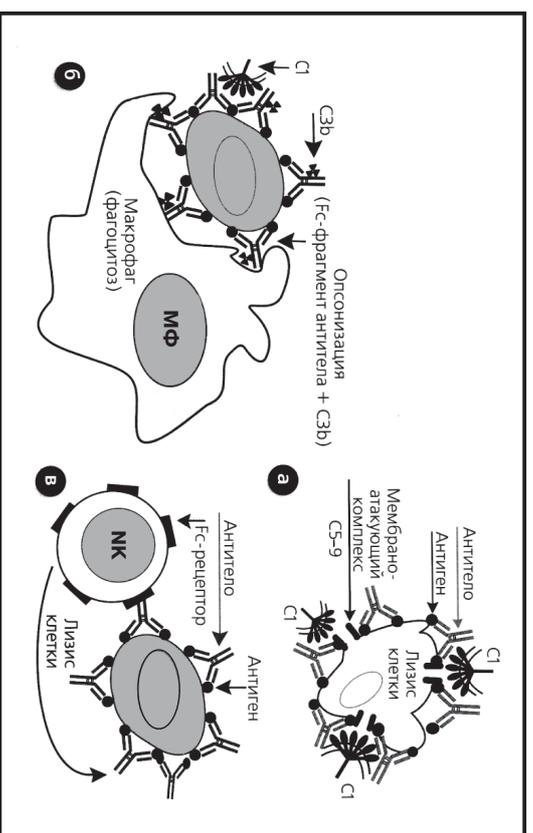


Рис. 5.8. Комплементзависимый пироптоз (а), фагоцитоз (б), антигенотоксави-  
сидная цитотоксичность (в).

циала митохондрий и генерация активных форм кислорода. Если антиоксидантные системы клетки не компенсируют изменений редокс-потенциала, то уже начавшийся в клетке процесс прогрессирует вплоть до гибели клетки. В условиях отсутствия выраженного энергодефицита и сохранности генетического аппарата клетки реализуется программа алыгустического самоуничтожения — апоптоза, а при глубокой гипоксии и выраженных повреждениях ДНК инициируется некроптоз клетки. Гибель клетки в результате апоптоза не сопровождается лейкоцитарной демаркацией и перифокальным воспалением, так как реализация программируемого самоуничтожения позволяет избежать выделения значительных количеств медиаторов повреждения.

**Повреждения, опосредованные комплектом.** Реализация терминальной фазы активации системы комплекта — воздействие на мишень мембраноатакующего комплекса (C5-9) — один из основных механизмов вторичной алыгерации с участием гуморальных компонентов иммунореактивности (рис. 5.8). При воздействии на тканевые мембраны или клетки мембраноатакующего комплекса его эффекты опосредуются иммуноглобулинами, специфичными к антигенным детерминантам бактериальных антигенов, С-реактивным белком, а также бактериальными лектинами и протеазами.

Однако система комплекта будет активироваться и на любых клетках, помеченных антителами и иммунными комплексами, в том числе на интактных клетках и тканевых мембранах, вызывая их повреждение.

В гуморальных механизмах алыгерации с участием комплекта могут быть задействованы и антитела с аутоспецифичностью. Антитела этого типа могут также индуцировать аутофагоцитоз как опсонины и провоцировать реализацию антигенотоксависимой цитотоксичности К-клетками (функционально более узко — НК-клетками) (рис. 5.8, в).

Наряду с гуморальными механизмами вторичной алыгерации, исключительную роль, особенно при гиперэргических реакциях замедленного типа, которые сопутствуют иммунным формам воспаления в септических очагах, играют клеточные механизмы повреждения.

**Механизмы повреждения с участием иммунореактивных клеток.** Среди клеточных цитотоксических механизмов выделяются *нейтрофильный* и *макрофагальный фагоцитоз*, при вариантах которого в лизосомальном аппарате фагоцитов для реализации цитотоксического или бактерицидного эффекта образуются в высо-

ких концентрациях многие из вышеперечисленных гуморальных агентов (кислородные и галогеновые радикалы, гидролазы, дефензины, лактоферрин, азуроцидин). Физиологически механизм фагоцитоза на стадии уничтожения несущего потенциальную опасность биообъекта должен реализовываться внутри фагоцита, то есть быть *внутриклеточным цитотоксизмом*. Однако этот древнейший механизм врожденного иммунитета не является абсолютно совершенным и ему свойственны многочисленные издержки, превращающие «извращенный» фагоцитоз в механизм алыггерации не только инфекционных возбудителей, но и собственных клеток и тканей. Фагоцитоз, как способ вторичной алыггерации, направляется, в частности, опсоническим действием антител и фрагментов комплекса (СЗб и СЗд). Алыггерация при фагоцитозе распространяется на ткань и клетки, находящиеся в непосредственной близости от объекта атаки фагоцита, из-за экзоцитоза многочисленных высокоактивных химических веществ, которые содержатся в гранулах фагоцита и выделяются при его активации, а также является следствием возможной гибели самих фагоцитирующих клеток, особенно нейтрофилов и тромбоцитов, не выдерживающих собственното окислительного удара.

Возможен также так называемый *фрустрированный фагоцитоз*, который обычно реализуется тромбоцитами или в том случае, когда объект фагоцитоза фиксирован в тканях. Фрустрированный фагоцитоз отличается необычайно сильным экзоцитозом воспалительных медиаторов и сопровождается алыггерацией объекта и окружающих тканей.

Кроме фагоцитарного механизма вторичной алыггерации существуют и такие клеточные механизмы алыггерации, которые на заключительном этапе своей реализации не требуют поглощения клетки-мишени. Они обычно описываются собирательным термином «клеточно-опосредованная цитотоксичность» и могут быть условно разделены на антигело-зависимую цитотоксичность и цитотоксичность, повреждающей механизм которой не зависит от антител. Жертвами клеточной цитотоксичности при воспалении могут быть не только бактериальные, но и собственные интактные клетки. В осуществлении этого механизма вторичной алыггерации могут участвовать цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры), естественные киллеры (НК-клетки) и лимфоидные К-клетки, а также макрофаги. При этом некоторые клетки, например НК-клетки, способны к обоим типам цитотоксичности.

**Клеточноопосредованная цитотоксичность. Клеточная цитотоксичность, зависящая от присутствия антител** (рис. 5.8 в;

а также см. рис. 1 цветной вклейки), осуществляется группой клеток, «профессионально» специализированных на этой функции (К-клетки). Условно к К-клеткам относят клеточные элементы любого происхождения (Т-лимфоциты, естественные киллеры [НК-клетки], макрофаги, эозинофилы), которые имеют Fc-рецептор со специфичностью к иммуноглобулинам любого класса (чаще G и E). Эти клетки способны осуществлять алыггерацию путем антигелоопосредованного прикрепления к клетке-мишени и формирования цитотоксического удара. Поверхностный Fc-рецептор К-клетки распознает антитело, прикрепленное к клетке-мишени, и обеспечивает контакт, необходимый для реализации киллинга-эффекта. Способ реализации киллерного эффекта зависит от цитотоксической принадлежности К-клетки.

Особенно выраженная алыггерация имеет место в том случае, когда К-клетки действуют в условиях гиперэргического анафилактического воспаления. В этом случае иммуноглобулины E-класса опосредуют выделение из тучных клеток хемотаксического фактора эозинофилов. В роли К-клеток выступают активированные эозинофилы пониженной плотности. В провокации подобного гипералггерационного эффекта цитотоксических К-клеток большую роль играют Т-хелперы второго типа и секретирруемые ими IL-5 и IL-4, которые выполняют функции стимуляторов продукции иммуноглобулинов E-класса и факторов активации цитотоксических эффектов эозинофилов.

При реализации *клеточной цитотоксичности, не требующей присутствия антител*, клетка-мишень опознается различными типами специализированных киллерных клеток (рис. 5.9). Т-киллеры (ЦТЛ/СТЛ/-клетки) осуществляют избирательную алыггерацию, так как опознают мишени антигенраспознающим рецептором Т-клеток (ТСR) в контексте соответствующего продукта главного комплекса гистосовместимости (рис. 5.10). 90 % цитотоксических Т-лимфоцитов имеют CD8-маркер, и поэтому их активность направлена на те клетки, которые имеют в составе цитоплазматических мембран антигены КНС 1 класса. Эти белки экспрессируются всеми ядерными клетками организма, что позволяет специфическим Т-киллерам участвовать в алыггерации клеток любой ткани. До 10 % цитотоксических Т-лимфоцитов имеют CD4-маркер и, следовательно, опознают свои мишени в контексте антигенов КНС 2-го класса.

Естественные киллеры (НК-клетки) — это клеточные элементы с морфологией больших гранулярных лимфоцитов, которые лишены как поверхностных иммуноглобулинов, так и Т-клеточных

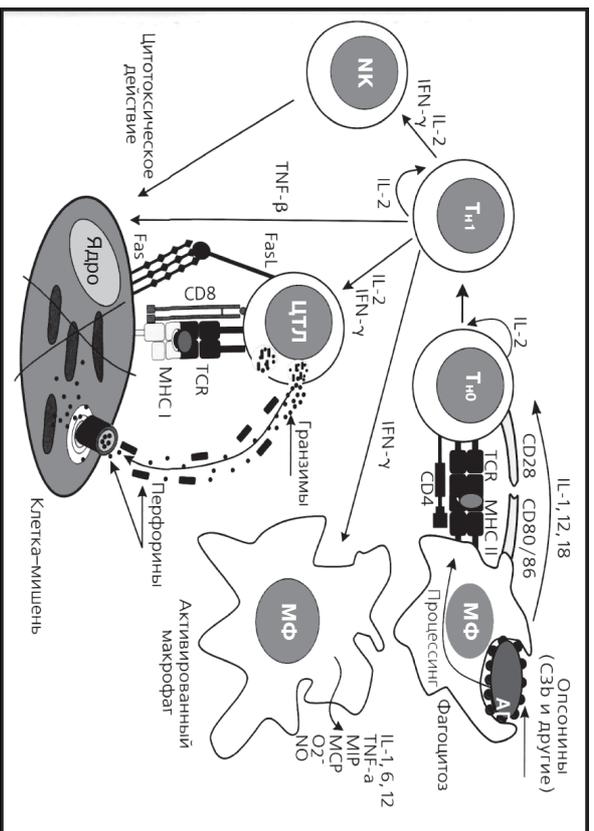


Рис. 5.9. Участники, эффекторные и регуляторные механизмы клеточной цитотоксичности, реализуемой без присутствия специфических антигел.

антигенных рецепторов. Однако с иммуноглобулинами они могут взаимодействовать и «вооружаться» ими как рецепторами распознавания объекта цитотоксической атаки. Биологическим маркером этих клеток считают цитоплазматический Fc-рецептор для иммуноглобулинов класса G (CD16) (рис. 5.8, в). Существует также специальный рецептор NK-клетки, опознающий клетку-мишень без участия антигенов главного комплекса гистосовместимости по неизвестным поверхностным белкам.

Агентом, активирующим цитотоксическую функцию как T-киллеров, так и NK-клеток, является IL-2. Часть NK-клеток избыточно активизируется под воздействием IL-2, а также TNFα, превращаясь в клетки повышенного цитотоксического потенциала, известные как лимфокинактивированные киллеры — ЛАК-клетки.

При генерализованной воспалительной реакции миелоидные и лимфоидные агенты клеточной цитотоксичности могут комбинировать различные пути распознавания объектов алггерации.

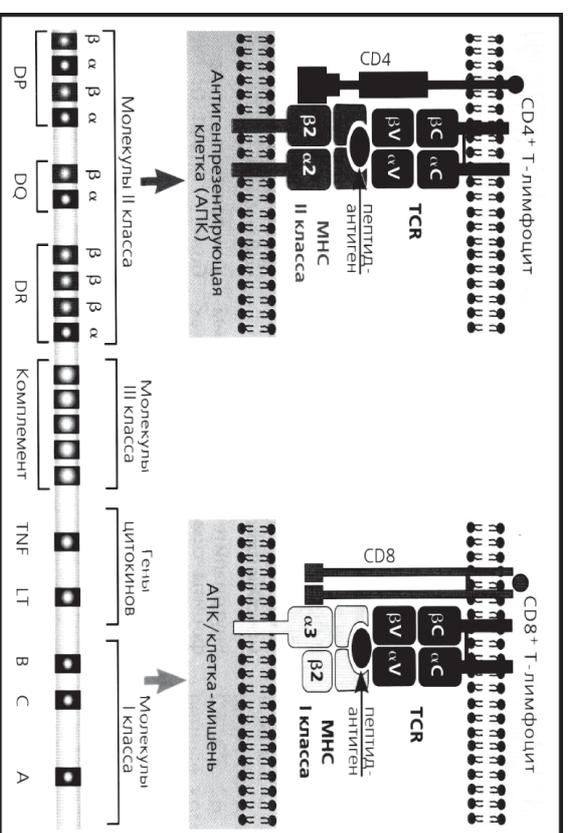


Рис. 5.10. Принцип распознавания антигена антигенраспознающим рецептором (ТСR) специфических T-киллеров разного фенотипа в контексте продуктов главного комплекса гистосовместимости (MHC) на антигенпрезентирующей клетке (АПК).

Вспомогательную роль в обеспечении контакта атакующей клетки и ее жертвы играют молекулы клеточной адгезии. Способы реализации киллинг-эффекта при цитотоксических клеточных взаимодействиях могут варьироваться, и клетки, относимые к определенному клеточному типу, могут реализовывать несколько механизмов киллинга, которые и будут далее рассмотрены.

Наиболее хорошо изучен перфоринный механизм киллерного эффекта, представляющий в классическом виде при реализации цитотоксичности по независимому от антигел вариантту (рис. 5.11).

Гранулы NK-клеток и T-киллеров содержат мономерную форму белка перфрина, напоминающего по структуре S9-компонент комплекса и его активатор — сериностеразу. Содержимое гранул киллерной клетки после контакта с клеткой-мишенью освобождается, и перфрин формирует поры в мембране клетки-мишени. Через образовавшиеся поры сериновые протеазы — грализимы и кальдий — проникают в клетку-мишень и запускают процесс апоптоза. Сама

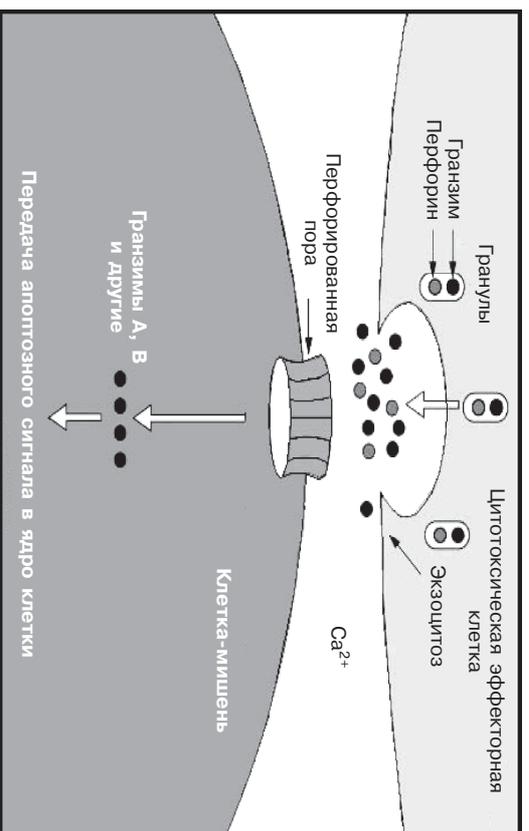


Рис. 5.11. Опосредованный перфорином механизм клеточной цитотоксичности CTL-, NK- и LAK-клеток.

цитотоксическая клетка, как правило, выживает при летальном контакте, так как имеет в мембране антиперфориновый фактор.

Другой предпологаемый механизм реализации осуществляется посредством инъекции цитотоксической клеткой содержимого своих лизосом и пероксисом в клетку-мишень через каналы или цитоплазматические мостики. Этот эффекторный механизм, возможно, используется как лимфоидными, так и миелоидными клетками при реализации ими вторичной альтерации. При этом мишень подвергается атаке практически всех известных гуморальных агентов альтерации, вплоть до комплекса, активатор которого (СЗа) может выделяться макрофагами.

Наконец, цитотоксические макрофаги, NK-клетки и T-киллеры способны воздействовать на клетки-мишени выделяемыми ими лимфотоксикном, кахексинном и цитотоксическим фактором естественных киллеров, которые осуществляют отсроченный киллерный эффект с участием кальция, но без перфорина, и опосредуют его через рецепторную индукцию апоптоза. Мощным синергистом этих агентов является  $IFN\gamma$ , который действует как блокатор нуклеинового синтеза в клетке-мишени. Механизмы осуществления цитотоксического эффекта NK-клетками в соответствии с описан-

ными выше различными вариантами клеточной цитотоксичности иллюстрирует рис. 1 цветной вклейки.

**Альтерация внеклеточных структур-мишеней.** При вторичной альтерации повреждаются не только клетки. Реакция межклеточного матрикса на повреждение сопровождается дезорганизацией основного вещества соединительной ткани. Происходит лизис протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Ослабляются цементующие свойства этих компонентов, повышается дисперсность межклеточных коллоидов и их гидрофильные свойства. Возрастает проницаемость основного вещества соединительной ткани для бактериальных продуктов. Сходные изменения претерпевают коллагеновые и эластические волокна. Большое значение при этом имеют ферменты, вырабатываемые фагоцитами, а также активированными фибробластами, синовиоцитами и некоторыми эпителиальными клетками. Коллаген деградирует под влиянием сериновых протеаз (плазмин, различные кининогеназы, катепсин G, эластаза нейтрофилов) и особенно при воздействии цинк-зависимых металлопротеаз. Большинство цитокинов, в особенности  $TNF\alpha$  и  $IL-1$ , факторы роста тромбоцитов, фибробластов, эпидермиса стимулируют лизис коллагена и аморфного вещества соединительной ткани, а  $TGF\beta$  и глюкокортикоиды ингибируют эти процессы.

В норме активность упомянутых литических ферментов минимальна и хорошо контролируется. Так, коллагеназы секретируются в форме неактивного профермента, а также сохраняются тканевыми ингибиторами металлопротеаз. В острую фазу воспаления такие медиаторы, как типохлорит-ион и плазмин, активируют проколлагеназы, а продукция мезенхимальными клетками ингибиторов протеаз снижается, поэтому активность протеолитических ферментов возрастает, и реакции альтерации с их участием усиливаются (см. цветную вклейку, рис. 1).

Таким образом, осуществляют многочисленные и различные по механизму осуществления, а также по природе действующих факторов варианты повреждения, которые имеют место при тяжелых формах сепсиса. Эти механизмы реализуют те патологические изменения на молекулярном, субклеточном, клеточном и тканевых уровнях биологической организации, которые при их накоплении и генерализации основных процессов лежат в основе формирования полиорганных патологических изменений как сути феномена полиорганной дисфункции, а в ее крайних формах — полиорганной недостаточности (несостоятельности). Многие из этих факторов и механизмов имеют иммунную природу. При этом иммунная система, изначально существующая как система инте-

ративной регуляции и защиты, превращается в исполнителя и одновременно в жертву его же образуемых факторов и ей же подчиняющихся механизмов реализации биологической активности этих факторов, которые выходят из-под контроля и становятся источником системной альтерации. Естественно, что подобный биологический хаос не может не затрагивать и саму иммунную систему, формируя в ее звеньях значимые нарушения как функции, так и структурно-морфологической организации.

#### 5.4. Иммунные расстройства при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке

**Общая характеристика иммунных расстройств.** Неадекватное функционирование противинфекционной защиты, обеспечиваемой факторами врожденного (конституционного) иммунитета и механизмами приобретенного (адаптивного) иммунитета, — неотъемлемая составляющая сепсиса. Неадекватность может проявляться избыточностью защитных реакций организма при реализации СВО и/или их недостаточностью при общей иммунодепрессии. В этой связи заслуживает внимания тот широко известный факт, что гнойно-септические осложнения у хирургических больных значительно чаще развиваются при исходной или приобретенной иммунокомпromетации, то есть в условиях различной по происхождению иммунодепрессии. Например, значительно более высокий риск инфекционных осложнений отмечен у пациентов после хирургических вмешательств, имеющих проявления иммунодепрессии как следствие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД), а также у больных злокачественными новообразованиями и пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями, имеющих нейтропению врожденной природы (например, вызванную применением высоких курсовых доз цитотоксических препаратов). Больные этой клинической группы обычно подвержены высокому риску инвазии условно-патогенной флорой: трахоматохителлярными микроорганизмами (*S. aureus* и коагулазоотрицательными стафилококками, энтерококками), грамотрицательными микроорганизмами (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*), дрожжевыми и плесневыми грибами, а также простейшими.

Проявление недостаточного внимания к проблеме иммунодепрессии у хирургических больных может на первый взгляд показаться странным. Однако это легко объяснимо, если принять во внимание, что господствующая в настоящее время концепция сеп-

сиса постулирует ведущую роль в его патогенезе системного воспалительного ответа, практически оставляя без внимания роль иммунодепрессии. С другой стороны, хорошо известно, что назначение иммунокомпрометированным пациентам средств заместительной иммуноотерапии демонстрирует высокую эффективность этих препаратов в различных ситуациях, сопровождаемых иммунодепрессией, в том числе при гнойно-септических осложнениях у пациентов хирургических стационаров.

**Генез иммунных расстройств и предпосылки развития дисфункции иммунной системы как компонента ПОН.** Элементы универсальной воспалительной реакции и специфической (адреальной) иммунореактивности органично вовлечены в реализацию защитной программы организма и кооперативно задействованы в патологических процессах при сепсисе, включая его наиболее тяжелые формы, сопровождаемые ПОН. Это справедливо как по отношению к регуляторным возможностям иммунной системы (различные проявления расстройств интегративной регуляции), так и в смысле участия факторов иммунореактивности в процессах вторичной альтерации тканей. Следовательно, дисфункция иммунной системы может полноценно считаться значимым компонентом ПОН.

Значимые иммунные расстройства, которые определяют дисфункцию иммунной системы, начинают формироваться уже на этапе доиммунного воспаления, и ликвидация относительной автотонии местного воспалительного очага при чрезмерной активности клеток является констатацией факта наличия такой дисфункции. Реализация простого фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами, увеличение синтеза липополиа активированными нейтрофилами и моноцитами, лизис бактерий и запуск фрагментации бактериальной деградации альтернативного пути активации компонента (обычно манифестируется снижением концентрации в плазме крови С3 компонента комплекса); выброс клетками простатгландинов, лейкотриенов, тромбоксанов, других производных арахидоновой кислоты, кислородный взрыв в фагоцитах с повышением продукции активных форм кислорода, а также других свободных радикалов и оксида азота, что сопровождается повышением проницаемости сосудов; начало секреции «провоспалительных» (IL-1 $\beta$ ) интерлейкинов и широкого спектра хемокинов, а затем привлечение лейкоцитов и моноцитов в локальный очаг воспаления из кровотока — таков далеко не полный перечень основных событий на этапе доиммунного воспаления. При неадекватной реализации этой программы с ликвидацией относительной автономности возможно развитие иммунных расстройств.

Несоответствие возможностей фагоцититарной системы вирулентности возбудителя с последующим прорывом барьеров, обеспечиваемых механизмами локального воспалительного очага, очевидно как при избыточной микробной нагрузке, так и при высокой вирулентности инфекционного возбудителя. Ишемия и гипоксия также способствуют нарушению естественных защитных барьеров, приводя к транслокации микроорганизмов и их токсинов и реализации системных токсических эффектов. Например, гипоксия клеток кишечника ведет к активации макрофагов печени и последующему массивному высвобождению медиаторов воспаления. Пациенты с травмой и геморрагическим шоком страдают от ишемии вследствие нарушения рециркуляции в тех органах, которые хуже снабжались кровью в шоковый период. Низкое содержание АТФ в тканях вследствие ишемии вносит свой вклад и в нарушение функций кишечного эпителиального барьера. Нарушение рециркуляции отмечают и как следствие патобиохимических реакций дегградации АТФ в гипоксантин- и ксантинооксидазной системах, что приводит к генерации активных форм кислорода. В этих условиях клетки эндотелия и слизистого эпителия могут разрушаться активными метаболитами кислорода и другими свободными радикалами по механизму перекисного окисления липидов. Таким образом, можно заключить, что предпосылками развития дисфункции иммунной системы при сепсисе оказываются:

- исходная иммунокомпрометация;
- нарушение естественных барьеров с транслокацией микроорганизмов и их токсинов;
- травматический шок и гипоксия;
- чрезмерная микробная нагрузка и высокая вирулентность возбудителя;
- наличие в антигенном спектре возбудителя суперантигенов;
- воздействие факторов и механизмов СВО;
- дисбаланс цитокиновой регуляции процессов иммунореактивности;
- неспецифическая и специфическая иммуносупрессия;
- значимые ятрогенные воздействия.

## 5.5. Дисфункция иммунной системы и ранняя ПОН

**СВО — дисфункция иммунной системы активационного типа.**

СВО может рассматриваться как избыточный ответ острой фазы. Основными составляющими ответа острой фазы, которые избирательно реализуются в процессе СВО, являются:

- Активация моноцитов крови, тканевых и резидентных макрофагов, а также клеток Купфера (макрофаги венозных синусов печени) липополисахаридным (LPS) эндотоксином трамотрицитарных бактерий и другими бактериальными токсинами, бактериальной ДНК и П-1β.
- Синтез положительных глобулинов ответа острой фазы и других белков-адаптогенов.

Высвобождение широкого спектра «провоспалительных» цитокинов (TNF, П-8, П-12, П-17), П-6 (мультифункциональный цитокин на ранних этапах активации ответа острой фазы, а позднее — иммуносупрессорный фактор), а также других медиаторов.

- Фагоцитоз, презентация и процессинг антигенов.
- Активация лимфоцитов монокинами (в частности, Th1 под влиянием П-1β); независимая от активации антигеном экспрессия на клетках реперторов П-2 и последующая пролиферация Т-лимфоцитов.
- Секретция П-12 и выработка IFN $\gamma$  с дополнительной активацией макрофагов.
- Активация В-лимфоцитов под влиянием П-6.
- Активация системы комплемента.

**Роль эндотелиальной дисфункции при СВО и ПОН.** Эндотелиальная выстилка сосудов различных органов не может рассматриваться как инертный физический барьер, отделяющий кровь от подлежащей ткани. Несомненно, что эндотелий является высокоактивной морфофункциональной системой, которая имеет уникальный метаболизм и активно вовлекается во многие процессы гомеостаза, включая механизм поддержания крови в жидком состоянии, контроль вазомоторного тонуса, механизмы переноса нутриентов, эмиграцию лейкоцитов из крови в ткани, процессы рециркуляции клеток мононуклеарной природы. Эндотелиальные клетки (особенно при активации цитокинами, биогенными аминами, кининами и тромбином) экспрессируют богатую гамму молекул межклеточных взаимодействий, и рецепторов для множества цитокинов (рис. 5.12). Эндотелиальные клетки выделяют также прокоагулянтные молекулы — фактор Виллебранда и ингибитор активации плазминогена 1-го типа.

Помимо этого, эндотелиоциты экспрессируют рецепторы для тканевого фактора и тромбина, комплексов факторов коагуляции, а также участвуют в привлечении тромбоцитов и моноцитов к участкам активированного эндотелия. Роль эндотелиоцитов велика и в реализации антикоагуляционных процессов. Эти клетки

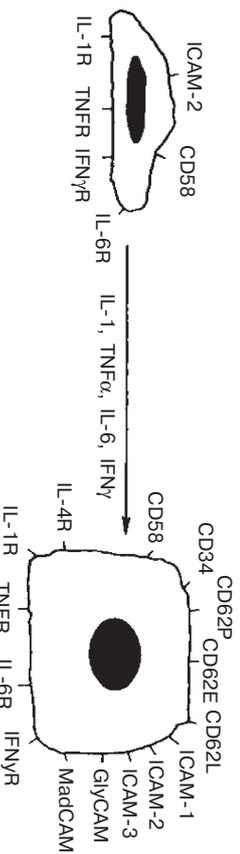


Рис. 5.12. Изменение морфологии и мембранного фенотипа эндотелиальных клеток при их активации цитокинами (схема цит. по А. А. Яригину, 1999).

выделяют сульфат гепарина, простациклин, тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена, ингибитор тканевого фактора и эндотелиальной iNOS, тем самым противодействуют коагуляции.

В норме эндотелий способен поддерживать баланс системы гемостаза при выделении динамической и прочих функций микроциркуляторных сегментов сосудистого русла. При сепсисе эндотелий вовлекается в патологический процесс, активируя коагуляцио и угнетение фибринолиза. Активированные эндотелиоциты способны также быть клетками-продуцентами классических «провоспалительных» цитокинов, что превращает их в перемембранных участников генерализованной воспалительной реакции. Выделяемые эндотелиоцитами «провоспалительные» цитокины (в наибольшей степени TNF $\alpha$ ) принимают в соприкасающихся генерализованных формах воспаления процессах самое деятельное участие, что предопределяет возникновение органной дисфункции, а при проресивровании сепсиса и развитии септического шока — формирование ранней ПОН.

В условиях коагулопатии и нарушения процессов фибринолиза нарастающая активация широкого круга клеток и эндотелия сосудов при избыточной продукции классических «провоспалительных» цитокинов, а также других медиаторов воспаления сопровождается генерализацией системного воспаления по сценарию «цитокинового пожара» с гипотонией, шоком и развитием ранней ПОН (рис. 5.13).

**Дисфункция иммунной системы в патогенезе ранней ПОН.** На этапе СВО запускаются неспецифические иммунорепрессорные механизмы, обеспечиваемые медиаторами стресса (глюкокортикоиды, катехоламины, простагландины). Мобилизация иммунно-

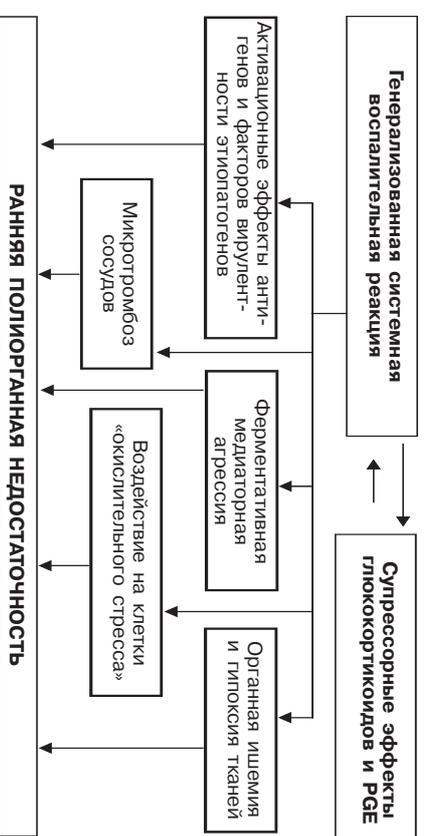


Рис. 5.13. Основные составляющие патогенеза ранней ПОН.

реактивности по сценарию ответа острой фазы («преиммунный» ответ) одновременно является подготовительным этапом адаптивного (зависимого от антигенной стимуляции) иммунного ответа, поэтому неадекватность ответа острой фазы является серьезной предпосылкой формирования иммунных дисфункций в процессе реализации адаптивного ответа.

«Идержками» функционирования иммунной системы в условиях развития ранней ПОН являются: 1) оплошная стратегия мобилизации с активацией иммунной памяти по отношению к предшествующим контактам с другими инфекционными возбудителями; 2) активация процессов гипер- и аутосенсбилизации, которые могут реализовываться как по гуморальным, так и по клеточным механизмам.

## 5.6. Синдром гиперкатаболизма. Факторы и механизмы метаболической иммунодепрессии в патогенезе ПОН

**Поллиорганная дисфункция и формирование синдрома гиперметаболизма: эффекты «провоспалительных» цитокинов и гормонов стресса.** Развитие полиорганной дисфункции сопровождается расстройством основных путей обмена веществ. На стадии ПОН, когда реализуются повреждения основных органов систем, нарушения обмена носят настолько ярко выраженный характер,

что позволяют характеризовать их как **синдром гиперметаболизма (гиперкатаболизма)**, при котором глубокие нарушения касаются путей обмена липидов, углеводов и белков (табл. 5.6).

Таблица 5.6

#### РАСТРОЙСТВА МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Метаболизм протеинов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Перераспределение обмена протеинов на усиленный синтез белков ответа острой фазы и цитокинов</li> <li>• Повышенный катаболизм белков другой функциональной специализации, сопровождаемый отрицательным азотистым балансом</li> <li>• Расход протеинов, а также мобилизация аминокислот из миоцитов скелетной мускулатуры и клеток висцеральных органов для обеспечения процессов глюконеогенеза</li> </ul>
Метаболизм углеводов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение скорости продукции глюкозы гепатоцитами с 2,5 до 4,4–5,1 мг/(кг × мин)</li> <li>• Толерантность периферических тканей к глюкозе и инсулину при одновременной активизации процессов глюконеогенеза</li> </ul>
Метаболизм липидов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Активация липолиза</li> <li>• Снижение активности липопротеинлипазы</li> <li>• Снижение утилизации тканями жирных кислот и триглицеридов</li> </ul>

Впервые метаболические проявления ответа организма на системный стресс, вызванный генерализованной инфекцией, были описаны еще в 1942 году. Тогда же было отмечено наличие двух фаз расстройств обмена веществ. Первая фаза изменений метаболизма захватывает промежуток времени 12–24 часа от начала воздействия инициирующего фактора. Эта фаза опосредована вазоконстрикцией и характеризуется снижением транспорта кислорода в ткани, гипотермией и нарушениями обмена веществ. Для второй фазы (2–14[21]-е сутки) характерна активация симпатоадреналовой системы, высокий темп потребления кислорода тканями, интенсификация процессов протеолиза в мышцах и другие нарушения физиологических функций, которые могут быть охарактеризованы как гипердинамические.

Спонтанная гипергликемия является наиболее часто констатируемым нарушением обмена у подлобных пациентов. Выработка

глюкозы в печени увеличивается в ответ на выброс эндоринными железами адреналина, норадреналина, глюкагона и кортизола. При ПОН гипергликемия сопровождается интенсификацией глюконеогенеза, и его интенсивность практически не зависит от экзокрино поступающей глюкозы. Аминокислоты мобилизуются из скелетной мускулатуры и транспортируются в печень, где расходуется на синтез глюкозы, а также белков-адаптогенов ответа острой фазы и медиаторов системной воспалительной реакции.

Расстройства обмена протеинов характеризуются перераспределением белков в организме. Ускоренный катаболизм протеинов, инициированный глюкокортикоидами, катехоламинами и особенно TNF $\alpha$ , используется организмом в качестве источника промежуточных продуктов для синтеза в печени белков ответа острой фазы и активного глюконеогенеза. При сепсисе повышенная скорость синтеза белков в печени не компенсирует резко возросший катаболизм протеинов в мышцах и висцеральных органах, что в итоге приводит к отрицательному азотистому балансу.

Наблюдемый у септических больных гиперкортицизм способствует также интенсификации процессов гиперкоагуляции, развитию общей депрессии иммунитета и нарастанию гиперлипопротеинемии. Потери белка составляют порядка 20 г в сутки. Основные потери белка происходят из соматического сектора, поэтому наиболее быстро развивается атрофия мышц, что проявляется прогрессирующим снижением массы тела — кахексией.

В этих условиях липиды являются наиболее активно расходным источником для получения энергии. Жировая ткань обеспечивает активный приток в кровоток, а затем в печень жирных кислот. В свою очередь неадекватная перфузия тканей и развивающаяся тканевая гипоксия начинают тормозить процессы липолиза, а выброс цитокинов способствует снижению утилизации жирных кислот и триглицеридов за счет подавления активности соответствующих ферментов.

Основной чертой всей совокупности изложенных изменений обмена веществ является сочетание высокой потребности организма в различных субстратах для обеспечения возможности адаптации к повышенным затратам энергии с толерантностью тканей к этим же субстратам.

Важнейшую роль в развитии синдрома гиперметаболизма при ПОН играют медиаторы воспаления, в первую очередь цитокины с ярко выраженными системными эффектами, и гормоны системной стрессовой реакции — катехоламины и глюкокортикоиды. Из группы пептидных медиаторов наиболее значимыми метабо-

лическими эффектами обладают интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухолей (TNF $\alpha$ ), которые в повышенных количествах вырабатываются иммунокомпетентными клетками при развёртывании системного воспалительного ответа, являющегося, как уже отмечалось выше, гипертрфированным вариантом ответа острой фазы.

В сравнении с прочими цитокинами, участвующими в формировании любых вариантов ответа острой фазы (табл. 5.7), IL-1 $\beta$  — другой ранний «провоспалительный» цитокин — имеет наиболее разнообразный спектр биологической активности, и именно этот пептидный медиатор запускает каскад всех последующих событий. В частности, известно, что IL-1 $\beta$  способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и проникает в мозг, где в паравентрикулярном ядре гипоталамуса стимулирует секрецию кортикотропин-рилизинг фактора, который в свою очередь повышает продукцию гипофизом аденокортикотропного гормона, инициирующего выброс из клеток коры надпочечников в кровь глюкокортикоидных гормонов. При развёртывании ответа острой фазы это приводит к усилению воздействия факторов стресса на все физиологические системы организма и оказывает мощный ингибирующий эффект на экспрессию в клетках генов интерлейкинов, что сдерживает последующую активацию иммунной системы. Следствием выработки макрофагами и T-лимфоцитами значительных количеств TNF $\alpha$  и возрастания его концентрации в кровотоке оказываются реализации системных эффектов этого фактора. Системные эффекты TNF $\alpha$  ярко выражены и опосредованы гипоталамусом. Хорошо известно (табл. 5.8), что TNF $\alpha$  в физиологически избыточных концентрациях снижает аппетит и одновременно активизирует процессы катаболизма, индуцирует синтез клетками печени белков острой фазы, активизирует сторожевую подсистему плазмы крови и подавляет деление гемопоэтических стволовых клеток. Это приводит к развитию анемии, лимфопении и формированию значимых субопуляционных дисбалансов клеток иммунной системы. Совместное системное воздействие на организм TNF $\alpha$  и IL-1 (синтез которого TNF $\alpha$  индуцирует), а также IL-6 способствует лихорадке, сонливости, повышением порога болевой чувствительности. TNF $\alpha$  инициирует и функциональную активность клеток ряда эндокринных желез, что приводит к увеличению уровня АКТГ и гонадотропина, а также других гуморальных факторов, которые оказывают негативное воздействие на функциональную активность иммуноцитов. В ещё более высоких концентрациях TNF $\alpha$  вызывает симптомы септического шока.

Таблица 5.7

**УЧАСТИЕ ЦИТОКИНОВ В ОСТРОФАЗНОМ (СИСТЕМНОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ) ОТВЕТЕ**

Органы и системы	Эффекты цитокинов	Цитокины
Центральная нервная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>Изменение поведения</li> <li>Мелленовольный сон</li> <li>Снижение аппетита</li> </ul>	IL-1, 6, 8, TNF
Система гипоталамус–гипофиз	<ul style="list-style-type: none"> <li>Лихорадка</li> <li>Изменение синтеза гормонов и рилизинг-факторов</li> </ul>	IL-1, 6, 8, TNF; IFN
Эндокринная система	<ul style="list-style-type: none"> <li>Изменение продукции, а также метаболизма стероидных и других гормонов</li> </ul>	IL-1; TNF
Печень	<ul style="list-style-type: none"> <li>Увеличение синтеза белков острой фазы и компонентов комплемента</li> <li>Снижение синтеза альбумина</li> </ul>	IL-6, IL-1; TNF
Костный мозг	<ul style="list-style-type: none"> <li>Усиление гемопоэза гранулоцитов</li> </ul>	CSF; IL-3, 7; IL-1, 6
Кровь	<ul style="list-style-type: none"> <li>Активация свертываемости крови</li> <li>Изменение ионного состава крови</li> </ul>	IL-1; TNF

**Метаболическая иммунодепрессия.** В метаболическом плане системным проявлением действия TNF $\alpha$  является нарастающая кахексия. Не случайно TNF $\alpha$  известен также как кахексин. TNF $\alpha$  помимо его системных эффектов как цитокинового медиатора генерализованной воспалительной реакции, относительно рано начинает индуцировать механизмы иммунодепрессии, в частности посредством стимуляции липолиза. Так, сочетание регуляторное воздействие TNF $\alpha$  и гормонов стресса на метаболизм липидов способствует увеличению содержания в крови не только глюкозы, но и неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Однако НЭЖК уменьшают транспортные возможности крови в отношении кислорода, так как в избыточных количествах резко ухудшают ее реологические свойства.

Следствием снижения реологических параметров крови оказывается ее перемещение преимущественно через сосудистые шунты

Таблица 5.8

Уровни концентрации TNF $\alpha$		
10 <sup>-9</sup> моль	10 <sup>-8</sup> моль	10 <sup>-7</sup> моль
Местное воспаление	Системный воспалительный ответ	Септический шок
Усиление и активация: <ul style="list-style-type: none"> <li>• хемотаксиса лейкоцитов</li> <li>• процессов фагоцитоза</li> <li>• кислородзависимой бактерицидности крови — клеток эндотелия</li> </ul> Стимуляция синтеза: <ul style="list-style-type: none"> <li>• пирогенов и хемокинов</li> </ul> Активация процессов репарации и регенерации соединительной ткани	Лихорадка Увеличение уровня стероидных гормонов Лейкоцитоз Увеличение синтеза печенью белков острой фазы	Снижение сократимости <ul style="list-style-type: none"> <li>• гладкомышечных клеток сосудов</li> <li>• клеток миокарда</li> </ul> Увеличение проницаемости эндотелия Нарушение микроциркуляции Падение АД Гипогликемия

и недостаточность микроциркуляции, что дополнительно уменьшает поступление кислорода в ткани и усугубляет тканевую гипоксию. В этих условиях единственной компенсаторной реакцией клеток может быть только увеличение потребления глюкозы. К этому следует добавить разобщающее действие жирных кислот на всю систему биологического окисления в клетках, включая и окислительное фосфорилирование. Все это приводит к падению физиологически оптимального уровня продукции АТФ в митохондриях, активации процессов гликолиза и, соответственно, к повышению потребности в глюкозе клеток, которые уже страдают от нарушенного типоксией неадекватного энергетического обмена. На пострецепторном уровне TNF $\alpha$  также осуществляет функциональный блок анаболических эффектов инсулина. Этот вариант его биологической активности еще более усиливает последующие расстройства гормональной регуляции обмена веществ.

Негативное действие избытка глюкокортикоидов на иммунную систему проявляется в уменьшении количества циркулирующих

T- и В-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, которые депонируются в лимфоидной ткани. Особенно значительно возмездие глюкокортикоидов на макрофаги, что ограничивает их способность к фагоцитозу и киллингу любых биообъектов, включая поврежденные клетки и эритроциты. Последним, в частности, объясняется нарушение процессов аккумуляирования железа с последующим развитием анемии.

При синдроме гиперметаболизма различные варианты изменения обмена веществ, без сомнения, отражаются и на иммунокомпетентных клетках. В итоге уже на ранних стадиях развития септического процесса, практически параллельно генерализации воспаления, формируется состояние, которое можно охарактеризовать как метаболическая иммунодепрессия. Этим термином в специальной литературе обычно определяют комплекс вызванных расстройством обмена веществ негативных изменений в иммунной системе пациентов с различной патологией.

Таким образом, у пациентов с тяжелым сепсисом при развитии метаболической иммунодепрессии ключевыми патогенетическими компонентами разнообразных порочных кругов обмена веществ выступают: 1) каталитические «провоспалительные» цитокины (преимущественно IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ ); 2) глюкокортикоиды; 3) метаболиты углеводного и липидного обмена — глюкоза и неэтерифицированные жирные кислоты. В формировании и углублении патологических процессов, лежащих в основе метаболической иммунодепрессии, наибольшее значение имеют эффекты глюкокортикоидов, негативно воздействующих в высоких концентрациях на процессы и последовательность активации всей цитокиновой сети, а также на экспрессию в чувствительных клетках интерлейкиновых генов. При тяжелом сепсисе помимо инициации дисбаланса гормонально-цитокриновой регуляции глюкокортикоиды также индуцируют синтез антифосфолипидных белков и процессы апоптоза лимфоцитов и эозинофилов.

**Роль синдрома гиперметаболизма в патогенезе ПОН.** Современная модель патогенеза ПОН отводит феномену гиперметаболизма (аутоканнибализму) одно из центральных мест как универсальному компоненту формирования полиорганной дисфункции. Именно развитие и прогрессирование синдрома гиперметаболизма, в патогенезе которого значимы факторы и механизмы метаболической иммунодепрессии, является одним из самых существенных моментов, предопределяющих вариант клинического исхода при формировании и углублении ПОН. С другой стороны, именно на этом уровне при критических состояниях любого генеза

возможна эффективная фармакологическая коррекция, осуществляемая цитопротекторными и антиципоксическими лекарственными средствами (например, препаратами на основе янтарной кислоты — Реамберином и Цитофлавином, который помимо соли янтарной кислоты дополнительно содержит кофакторы клеточно-го дыхания: рибоксин, рибофлавин, никотинамид).

### 5.7. Иммунная дисфункция и поздняя ПОН

Очень важным компонентом дисфункции иммунной системы, всегда сопутствующим сепсису, без сомнения, оказывается также многофакторная иммунодепрессия, которая на поздних этапах патологического процесса по значимости превосходит активационное воздействие СВО и во многом предопределяет формирование поздней — инфекционной или септической ПОН (рис. 5.14).

ПОН этого типа обычно формируется после латентного периода, который клинически протекает как период относительного благополучия. Поздняя (септическая) ПОН может рассматриваться как вариант классической вторичной органной недостаточности. В ее патогенезе определенное значение могут иметь последствия хронизации воспаления по механизму гиперчувствительности замедленного типа, что на морфологическом уровне сопровождается образованием очагов гранулематозного (иммунного) воспаления.

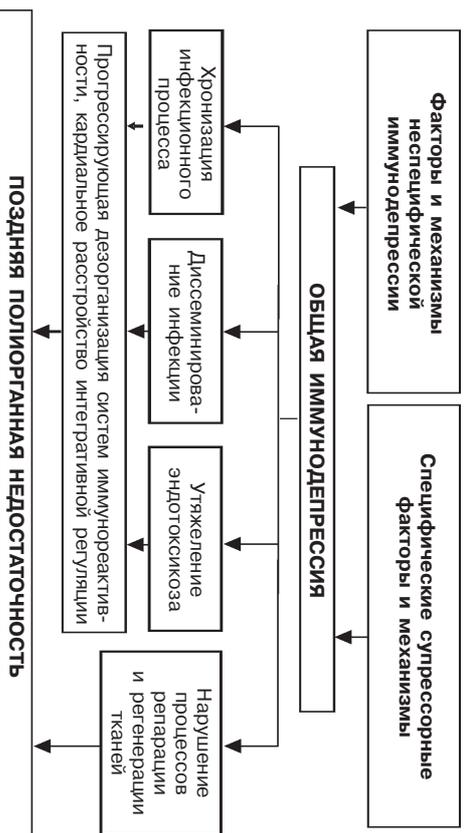


Рис. 5.14. Основные составляющие патогенеза поздней (септической) ПОН.

Усугубление сопутствующих сепсису иммунных расстройств, которые в конечном итоге и предопределяют формирование поздней ПОН, оказывается следствием нескольких основных причин и реализуется при кооперативном взаимодействии следующих процессов. Во-первых, из-за некробиотических воздействий и интенсификации апоптоза прогрессивно уменьшается количество клеток, необходимых для осуществления адекватной работы защитных систем иммунитета. В частности, при сепсисе резко возрастает интенсивность апоптотической гибели лимфоцитов. Изменения процессов апоптоза описаны также для моноцитов и нейтрофилов. Во-вторых, дисфункция иммунной системы оказывается следствием регуляторного (преимущественно цитокинового) и субпопуляционного (фенотипического) дисбаланса клеточных компонентов и молекулярных факторов иммунорегулятивности. В-третьих, развивается функциональная несостоятельность (анергия) клеток как по функциям распознавания и презентации антигенов, так и по другим эффекторным и регуляторным функциям.

## Глава 6

# СЕПСИС И НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Как уже отмечалось, дисфункция иммунной системы способствует септическому процессу и во многом предопределяет его развитие, утяжеляя состояние пациента вплоть до угрозы для жизни. В клинической иммунологии подобные расстройства иммунитета трактуются как **вторичная иммунная недостаточность**. При этом даже усиление иммунореактивности необходимо расценивать как следствие несостоятельности иммунорегуляции и общей разбалансированности иммунных реакций. Очевидно, что значимым механизмом развития вторичной иммунной недостаточности при любых инфекционных процессах является дисбаланс компонентов иммунной системы, прежде всего в регуляторном звене. Возможны несколько вариантов дисбаланса, которые будут рассмотрены ниже.

### 6.1. Вторичная иммунная недостаточность: дисфункция иммунной системы и варианты дисбаланса звеньев иммунореактивности

Вторичная иммунная недостаточность при сепсисе, проявляющаяся прежде всего в общей иммунодепрессии и регуляторных расстройствах, формирует и усугубляет полиорганную дисфункцию. **Наибольшее значение в патогенезе сопутствующих сепсису иммунных расстройств имеют следующие варианты дисбаланса:**

- изменение соотношения CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов (иммунорегуляторный индекс) из-за избирательного воздействия факторов вирулентности микроорганизмов на определенную субпопуляцию лимфоцитов (уменьшение содержания CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов либо увеличение количества CD8<sup>+</sup>-клеток);

- нарушение нормального соотношения эффекторных клеток и клеток, которые функционально проявляют себя как супрессорные в результате сбоев процесса дифференировки клеток-эффекторов специфической пиптоксичности (CD8<sup>+</sup>) и регуляторных клеток (чаще CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>) с функциональной ориентацией на супрессию;
- изменение субпопуляционного состава Т-хелперов (в основном соотношения Th1- и Th2-субпопуляций), сопровождающиеся расстройствами продукции функционально оппозитных цитокинов, которые продуцируются этими клетками; в результате нарушается балансированность клеточного и гуморального иммунного ответа (рис. 6.1).

**Особый вариант регуляторного дисбаланса** возможен также между биологическими клеточными программами, запускающими процессы пролиферации и апоптоза в иммунокомпетентных клетках. Возникновение и последующее усугубление подобного

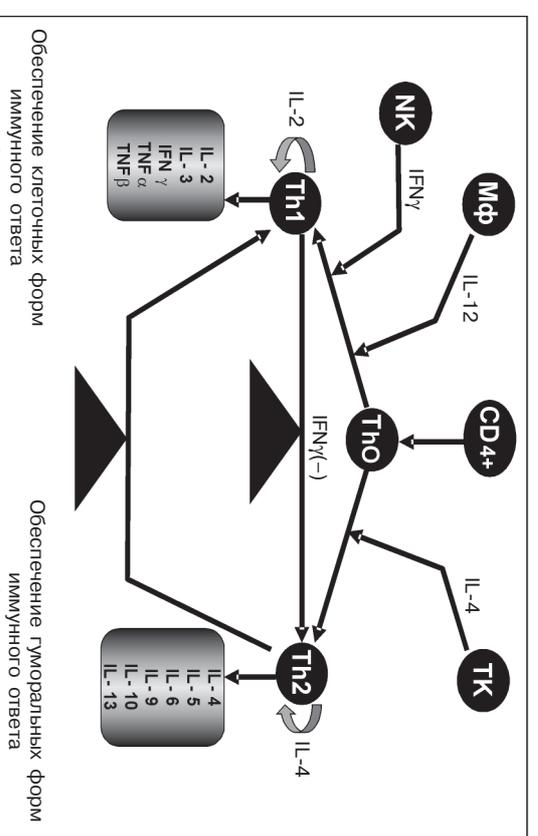


Рис. 6.1. Клетки и регуляторные факторы, обеспечивающие баланс звеньев иммунореактивности: NK — естественный киллер, M $\phi$  — макрофаг; CD4<sup>+</sup> — Т-лимфоциты хелперы (Th0, Th1, Th2 — функциональные субпопуляции хелперов, способные продуцировать разные наборы цитокинов), ТК — тучная клетка. Знаком (–) показано ингибирующее влияние цитокина на продукцию цитокинов оппозитного паттерна.

дисбаланса возможно при воздействии на клетки факторов вирулентности микроорганизмов и физиологически активных биорегуляторов в избыточных концентрациях. Такими факторами являются гормоны, тканевые медиаторы, питокины, активные интермедиаты кислорода и другие химические радикалы. Косвенными признаками дисбаланса этого типа можно считать нарушение соотношения между CD25+, CD30+- и CD95+-субпопуляциями T-лимфоцитов.

При сепсисе бактериальные суперантигены способны инициировать еще одну форму количественного и качественного дисбаланса, которая связана с нарушением процессов клональной активации иммунной системы. В этом случае вместо избирательного реагирования лимфоидных клонов на конкретный антиген формируется **поликлональная иммунореактивность**. В генерации поликлональной активации В-лимфоцитов могут участвовать фрагменты комплекса (С3b, С3d), которые обеспечивают стимуляцию В-лимфоцитов памяти широкой специфичности. Поликлональная активация опасна возможностью ускорения процесса дезорганизации регуляторного звена иммунной системы и активацией лимфоидных клонов со специфичностью к аутоантигенам. В последнем случае развивается и нарастает процесс аутоиммунизации, что сопровождается неизбежной агрессией иммунной системы против собственных клеток и тканей с элементами вторичной гиперреакции, реализуемой при участии иммунных факторов.

Если руководствоваться патогенетическим принципом классификации иммунных расстройств, который предполагает выявление звена иммунной системы, где локализован структурно-функциональный дефект, то очевидно, что иммунная дисфункция при тяжелом сепсисе формируется и углубляется преимущественно в клеточном звене. Это звено и должно рассматриваться при характеристике полиорганных расстройств.

## 6.2. Патогенетическая структура вторичной иммунной недостаточности при тяжелом сепсисе

**Общая характеристика и дефектные звенья.** Наблюдаемые у септических больных иммунные нарушения можно классифицировать как **комбинированный структурно-функциональный T-лимфоцитарно-моноцитарный иммунодефицит**. При этом нарушения в T-клеточном звене системы иммунитета полностью не компенсируются активацией фагоцитарной составляющей и гу-

морального иммунитета. Если же подобная компенсация имеет место, то она непродолжительна и быстро сменяется декомпенсацией. Выраженность вторичного иммунодефицита данного типа является тем прогностическим фактором, который определяет выживаемость пациентов.

Иммунные дефекты при тяжелом сепсисе носят как функциональный, так и структурно-морфологический характер и наблюдаются практически у всех пациентов (Остаини А. А., Черных Е. Р., 2002) (табл. 6.1).

Таблица 6.1

### ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С ПНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Показатель	Значения показателя в группе	
	здоровых доноров (n = 35) M ± S.E. (IQ-UQ)	больных (n = 100) M ± S.E.
Лимфоциты ( $\times 10^9/l$ )	1,85 ± 0,09 (1,55–2,05)	1,74 ± 0,14
HLA-DR+-моноциты (%)	44,0 ± 2,0 (30–58)	28,0 ± 1,0*
Пролиферация (имп/мин) спонтанная	2430 ± 215 (1550–2980)	1750 ± 66*
Конд-индуцированная	58330 ± 3990 (24 000–71 640)	26 540 ± 2030*
Продукция IL-2 (ЕД/мл) спонтанная	4,4 ± 0,8 (0–8)	0,8 ± 0,1*
Конд-индуцированная	75 ± 3 (66–89)	43 ± 5*
Апоптоз лимфоцитов <i>in vitro</i> (%) спонтанная	6,5 ± 0,6 (4,5–8,5)	14,8 ± 1,1*
Конд-индуцированная	9,4 ± 1,2 (5–12)	17,2 ± 1,0*
Апоптоз лимфоцитов <i>in vivo</i> (%)	4,0 ± 0,6	11,6 ± 1,0*
Апоптоз нейтрофилов <i>in vivo</i> (%)	7,5 ± 1,0 (2–18)	20,0 ± 2,1*
Индекс супрессорной активности сыворотки (усл. ед.)	0,95 ± 0,04 (0,8–1,05)	0,75 ± 0,03*

*Примечания:* \* — отлечения от показателя в группе здоровых доноров по критерию Вилкоксона–Манна–Уитни статистически достоверны ( $P < 0,01$ ); M ± S.E. — средняя ± стандартная ошибка; IQ–UQ — диапазон квартильных отклонений нормативных значений.

Анализ показывает, что различия между хирургическими больными с инфекционными осложнениями и донорами по всем исследованным параметрам иммунореактивности весьма значительны.

При тяжелом сепсисе выявленные расстройства еще более значительны, что подтверждено независимыми группами исследователей. Резульаты, полученные А. А. Останиным и соавт. (2002, 2004), представлены в таблице 6.2. Другая исследовательская группа (Тринев М. И. и соавт., 2001), оценивая несколько иные показатели иммунного статуса больных, получила в целом подобные резульаты.

Таблица 6.2

#### ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННЫХ РАСТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ / ПОН

Показатель	Значения показателя в группе	
	здоровых доноров (n = 35) M ± S.E. (IQ-UQ)	больных (n = 100) M ± S.E.
CD3+T-лимфоциты (%)	66,80 ± 1,00	58,00 ± 1,90*
CD4+T-лимфоциты (%)	38,80 ± 1,30	35,70 ± 1,90
CD8+T-лимфоциты (%)	26,00 ± 1,00	24,00 ± 1,90
CD20+ В-лимфоциты (%)	11,00 ± 0,90	12,00 ± 1,30
CD16+ NK-клетки (%)	11,20 ± 1,30	15,60 ± 2,80
HLA-DR+ моноциты (%)	54,60 ± 2,70	33,50 ± 1,50*
Экспрессия HLA-DR на моноцитах (MF)	291 ± 32	190 ± 27*
Пролиферация (имп/мин) спонтанная	1630 ± 215	2090 ± 210
Кон А-индуцированная	59 240 ± 3990	17 300 ± 3210*
Апоптоз лимфоцитов <i>in vitro</i> (%)	4,10 ± 0,60	9,20 ± 1,60*
Апоптоз моноцитов <i>in vitro</i> (%)	14,50 ± 1,70	13,10 ± 2,40
Апоптоз нейтрофилов <i>in vitro</i> (%)	7,50 ± 1,00	4,90 ± 0,90*
Индекс супрессорной активности сыворотки (усл. ед.)	0,95 ± 0,04 (0,8–1,05)	0,59 ± 0,04*

Примечания см. в табл. 6.1.

Таким образом, при тяжелом сепсисе наибольшее патогенетическое значение имеют следующие иммунные расстройства:

- уменьшение абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови (лимфопения) на фоне лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига в лейкоцитарной формуле;
- нарушения презентации антигенов (снижение уровня экспрессии активационного маркера HLA-DR на моноцитах/макрофагах и уменьшение относительного количества клеток, активно экспрессирующих этот маркер);
- нарушения пролиферации лимфоцитов, последующие расстройства клеточной кооперации, недостаточность основных функций клеточных компонентов иммунореактивности;
- прямые и косвенные дефекты иммунорегуляции (лимфопения, снижение доли зрелых T-лимфоцитов [CD3+-клетки], T-хелперов [CD4+-клетки], активированных лимфоцитов [CD25+-клетки]; уменьшение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на митоген и угнетение продукции П-2 в условиях *in vitro*; цитокиновый дисбаланс [например, отношение П-1Ra/TNFiα > 10]).

**Роль общей иммунодепрессии** как патогенетически значимого компонента дисфункции иммунной системы у пациентов с тяжелым сепсисом требует отдельного обсуждения. Очевидным ее признаком, без сомнения, является лимфопения. Динамическое наблюдение за состоянием пациентов с риском развития сепсиса показало, что у больных с неблагоприятным течением инфекционного процесса общее число лимфоцитов в периферической крови progressively уменьшается, и при достижении определенного порогового значения можно диагностировать сепсис. Выявлены и другие признаки общей иммунодепрессии, патогенетическая структура которой при тяжелом сепсисе описана в главе 7.

### 6.3. Вторичная иммунная недостаточность в условиях дефицита продукции эндогенного интерлейкина-2

При тяжелом сепсисе дефицит продукции эндогенного П-2 является причиной неадекватности адаптивного иммунного ответа на антигены возбудителей, формируя П-2-зависимые иммунные дисфункции. К этому же резульату приводят расстройства восприятия активационного сигнала цитокинов специализированными рецепторами клеток, уменьшение активности цитокинов и другие регуляторные дефекты.

От дефицита продукции  $\text{IL-2}$  мононуклеарными клетками непосредственно зависят следующие патогенетические составляющие вторичной иммунной недостаточности:

- анергия лимфоцитов и недостаточность эффекторных функций мононуклеарных фагоцитов, специфических (СТЛ-клетки) и естественных (НК-клетки) киллеров;
- дисбаланс цитокиновой регуляции процессов клеточной кооперации;
- уменьшение экспрессии маркеров клеточной активации: CD-25 на лимфоцитах и HLA-DR на моноцитах / макрофагах и антигенпрезентирующих клетках;
- нарушение процессов антигензависимой пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов;
- уменьшение синтеза иммуноглобулинов плазматическими клетками;
- увеличение интенсивности апоптоза лимфоцитов и моноцитов.

Главным итогом описанных иммунных расстройств, которые непосредственно зависят от недостатка продукции эндогенного  $\text{IL-2}$  мононуклеарными клетками, являются нарушение общей регуляции иммунной системы и дезорганизация ее интегративных взаимодействий с другими органами и системами организма.

#### 6.4. Роль дисфункции иммунной системы в патогенезе ПОН

Существенной особенностью дисфункции иммунной системы у тяжелых хирургических больных оказалась также ассоциация глутамины общей иммунодепрессии, цитокинового дисбаланса и уровня  $\text{IL-2}$ , являющегося одним из основных мобилизационных цитокинов адаптивного иммунитета, с манифестацией признаков СВО. Анализ данных, представленных на рисунке 6.2, свидетельствует о том, что при нарастании проявлений генерализованной воспалительной реакции (определялась по количеству манифестируемых признаков SIRS) у септических пациентов возрастала частота встречаемости проявлений общей иммунодепрессии (диагностировалась по иммунодепрессивной активности сыворотки больного [индекс супрессорной активности сыворотки  $< 0,8$ ] в отношении митогениндуцированной пролиферации донорских мононуклеаров *in vitro*), и цитокинового дисбаланса ( $\text{IL-1Ra}/\text{TNF}\alpha \geq 10$ ).

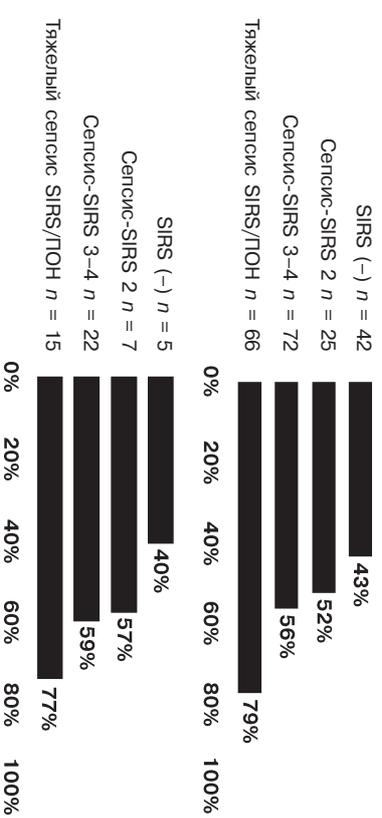


Рис. 6.2. Частота иммунодепрессии и цитокинового дисбаланса у септических больных при прогрессии генерализованной воспалительной реакции.

Крайне важной является также способность мононуклеарных клеток септических больных продуцировать  $\text{IL-2}$  в условиях генерализованной воспалительной реакции, оцениваемой по манифестации ССВО (SIRS) (рис. 6.3).

У мононуклеарных клеток пациентов с признаками SIRS при генерализации воспаления существенно снижается способность к продукции  $\text{IL-2}$  *in vitro* в сравнении с мононуклеарами здоровых доноров. Этот процесс сопровождается уменьшением концентрации  $\text{IL-2}$  в сыворотке крови септических больных. Угнетение продукции  $\text{IL-2}$  мононуклеарными клетками более выражено

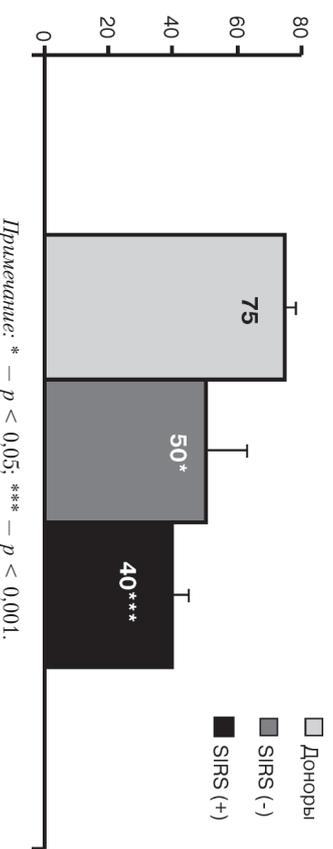


Рис. 6.3. Уровень продукции  $\text{IL-2}$  (МЕ/мл) мононуклеарными клетками больных с хирургической инфекцией.

у пациентов с признаками СВО, чем у хирургических пациентов без клинических признаков генерализованного воспаления. Эти наблюдения подтверждают наличие существенных П-2-зависимых иммунных нарушений у больных с клиническими признаками СВО.

Сдвиг баланса цитокиновой регуляции в сторону иммуносупрессорных воздействий, который характерен для септических больных, оказался максимальным при септическом шоке. Преобладающие супрессорные тенденций иммунорегуляции у подобных пациентов было установлено как прямым путем (по уровню суммарной биологической активности сыворотки), так и косвенно (на основании определения в циркуляции возрастающих концентраций основных «противовоспалительных» [иммуносупрессорных] цитокинов — ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-10, ИЛ-6, МIP-1 $\beta$ ). При этом имелась прямая корреляционная связь между концентрацией иммуносупрессорных цитокинов в сыворотке и тяжестью клинического состояния пациентов по шкале SOFA (Остаин А. А. и соавт., 2004).

Чаще всего (> 80 % септических больных) глубокая иммунодепрессия и цитокиновый дисбаланс диагностируются у пациентов с полиорганными дисфункциями и по частоте встречаемости превосходят дисфункцию любой другой органной системы (табл. 6.3).

Описанные иммунные расстройства, формирующиеся на фоне выраженного дисбаланса цитокинов, в конечном итоге приводят к регуляторной недостаточности, а затем к структурно-функциональной дезинтеграции иммунной системы, а также к ее функциональной несостоятельности. Многофакторная иммунодепрессия

Таблица 6.3

### ЧАСТОТА ПОРАЖЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ

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

совместно с СВО предопределяет формирование ПОН. Проявление ПОН у септических больных является не только снижение витальных функций, но и развитие глубокой иммунодепрессии. Можно полагать, что тяжелая дисфункция иммунной системы оказывается не просто ранним и надежным признаком развивающейся ПОН, но во многом обеспечивает формирование и прогрессирование этого жизнеугрожающего состояния. Развитие тяжелого сепсиса без иммунной несостоятельности невозможно.

## Глава 7

# ИММУНОПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА

Разнообразие и глубина иммунных нарушений, наблюдающихся у септических больных, позволяют считать их значимым патогенетическим звеном сепсиса. В свою очередь, основными составляющими иммунопатогенеза сепсиса являются: 1) прорыв защитных барьеров иммунитета, в осуществлении которого особое значение имеют особенности биологической организации микроорганизмов-возбудителей и состояние этих барьеров; 2) антигенемия и эндотоксемия как совокупная составляющая биологических потенциалов микроорганизмов-возбудителей и итог развития различных патологических процессов, сопутствующих генерализации инфекции; 3) цитокиновый дисбаланс, в генезе которого играют важную роль как суперантигены некоторых возбудителей, так и многофакторные расстройства иммунорегуляции; 4) неспецифическая иммуносупрессия; 5) клеточная ареактивность — энергия и специфическая иммуносупрессия. В данной главе основное внимание будет сосредоточено на детальном анализе этих звеньев иммунопатогенеза сепсиса, что позволит сформулировать более объективное представление о патогенезе сепсиса в целом, а также обосновать новые перспективные направления диагностики и терапии его наиболее тяжелых клинических форм.

### 7.1. Несостоятельность морфофункциональных барьеров иммунитета как условие развития сепсиса

**Общая характеристика феномена несостоятельности барьеров иммунитета.** Любые биологические мембраны обладают селективной барьерной функцией по отношению к представляемым экзогенной микрофлоры. Функцию первой линии защиты выполняют поверхностные клеточные структуры и ассоциированные с ними гуморальные факторы кровяного эпителия кожи и сли-

зистых отделов, в том числе кишечника и других полых органов, а также серьезные покровы внутренних полостей. Барьерные функции свойственны лимфолейкоцитарному валу и трануляционной ткани воспалительных очагов. Избирательное улавливание антигенов происходит во всех региональных лимфатических узлах и селезенке — специализированных органах иммунной системы, «проверяющих» кровь и лимфу на содержание в них потенциально опасных антигенов и служащих местом инициации реакций адаптивного иммунитета. Это требует предшествующей обработки (процессинга) антигенов и реализации процессов клеточной кооперации. В выполнении системной барьерной функции участвуют печень и почки, которые одновременно проявляют детоксикационные свойства. Барьерной функцией обладает вся система мононуклеарных фагоцитов, а также плазматные и эндолимфотарные гуморальные системы, активирующиеся путем каскадного протеолиза.

Основной причиной прорыва естественных барьеров иммунитета по отношению к экзогенной микрофлоре является несоответствие этиопатогенной нагрузки защитным возможностям факторов и механизмов естественной резистентности покровных тканей (кожа, эпителий), анатомических образований иммунной системы на органном и региональном уровнях, а также интенсивности системного ответа острой фазы воспаления. Имеют место и прямые нарушения барьеров при травмах различной этиологии.

Патогенные бактериальные микроорганизмы, являющиеся возбудителями инфекционных заболеваний циклического течения, могут быть причиной сепсиса только в исключительных условиях. В основном это наблюдается при контаминации сверхвысокими инфицирующими дозами или при их попадании в организм через поврежденные анатомические образования. В этом случае защитные механизмы барьерного иммунитета просто преодолеваются или их возможности оказываются недостаточными для сдерживания инвазии, а инфекционный процесс стремительно генерализуется. Примерами развития событий по такому сценарию могут служить чумной сепсис при легкой чуме, сибирязвенный сепсис при генерализованной форме заболевания, бронхотипофонный сепсис при массивном заражении контаминированной водой, менингококковый сепсис при молниеносной менингококкемии, а также раневой сепсис при загрязненных ранах.

Особая роль в развитии сепсиса принадлежит так называемым «проблемным» микроорганизмам: коагулазонегативным стафилококкам, энтерококкам, грамотрицательным энтеробактериям,

неферментирующим грамотрицательным палочкам и некоторым анаэробам. «Проблемность» этих возбудителей состоит в наличии у них дополнительных факторов вирулентности, увеличивающих возможность реализации инвазии и создающих особые трудности для антибиотикотерапии («проблемные» штаммы резистентны к большинству антибиотиков).

Условно-патогенные микроорганизмы способны выполнять полезные для макроорганизма функции и обладают потенциально меньшей инвазивностью, поэтому характер взаимоотношений с ними обычно определяется как симбиоз. Их постоянное присутствие на покровных тканях, в кишечнике и на слизистых некоторых органов, сообщаящихся с внешней средой, по существу является латентной эндогенной инфекцией, полностью управляемой иммунной системой. Иммунное сдерживание, предупреждающее возможность генерализации, облегчается малой инвазивностью этой микрофлоры и реализацией механизмов «терпимости», которые в общебиологическом контексте являются одним из вариантов проявления *феномена иммунной толерантности*. В любом случае, само классифицирование подобных микроорганизмов как условно-патогенных означает их потенциальную опасность при обстоятельствах, отличающихся от физиологических.

В патологических условиях, которые могут складываться при продолжительном стрессе, тяжелой травме, оперативном вмешательстве или серьезном соматическом заболевании, характер этих «безоблачных» взаимоотношений изменяется: компоненты эндогенной микрофлоры приобретают способность проявлять свой патогенный потенциал, становится реальным прорыв микроорганизмов через защитные барьеры. Он может осуществляться не одним, а несколькими возбудителями как одного (полимикробная бактериемия), так и разных (бактериально-грибковая ассоциация) типов биологической организации.

**Особенности биологической организации микроорганизмов-возбудителей в преодолении ими барьеров иммунитета.** Наличие у этиопатогенов дополнительных факторов вирулентности облегчает инвазию и предопределяет патогенетические особенности развития патологических процессов, связанных с инфицированием тем или иным возбудителем. Эти факторы обладают избирательной токсичностью. У некоторых микроорганизмов-комменсалов они имеют важнейшее значение для инициации особых вариантов первичной альтерации клеток и тканей, что способствует преодолению анатомических и иммунных защитных барьеров, а также приводит к активации последующих процессов, которые

завершаются вторичной альтерацией. Это имеет особое значение при инфицировании иммунологически компрометированных лиц. Далее приводится краткая характеристика факторов вирулентности наиболее актуальных возбудителей сепсиса.

**Факторы вирулентности *Staphylococcus spp.*** Разные штаммы стафилококков способны продуцировать значительное количество разнообразных факторов вирулентности, обеспечивающих патогенность этого микроорганизма. Наиболее полный «набор» факторов вирулентности имеет золотистый стафилококк. Штаммы других видов стафилококка, как правило, продуцируют значительно более скромный набор вирулентных факторов. Важнейшими факторами вирулентности стафилококков считают:

- факторы колонизации — поверхностные белки клеточной стенки, которые за счет связывания с белками внеклеточного матрикса (ламинин, фибронектин и некоторые другие) способствуют заселению стафилококком эпителиальных и других тканей;
- поверхностные факторы: полисахаридная капсула и белок А, прелотвращающие захват данного микроорганизма фагоцитами (белок А, например, связывается с иммуноглобулинами через их Fc-фрагмент, в результате чего на поверхности микробной клетки эти естественные опсонины ориентированы невыгодно и иммунный фагоцитоз затруднен);
- факторы (каротиноиды, бактериальные каталазы), способствующие выживанию микроорганизма внутри фагоцитов;
- внеклеточные белки — экзотоксины и/или ферменты, облегчающие инвазию.

Экзотоксины с гемолитической активностью ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -токсины и лейкоцидин) разрушают мембраны эукариотических клеток и способствуют распространению этих микроорганизмов в тканях.

**Пирогенные экзотоксины:** энтеротоксины (от А до Н) и токсин синдрома токсического шока (TSST) обладают свойствами суперантигенов и иницируют мощную пирогенную реакцию. Суперантигенность подразумевает способность фактора вирулентности быть поликлональным активатором (в данном случае для различных клонов Т-лимфоцитов) вне зависимости от процесса распознавания антигена и индуцировать высвобождение в систему циркуляции больших количеств пирогенов, что может приводить к развитию синдрома токсического шока. К экзотоксинам стафилококков относят также *стафилококковые эксfolиативные токсины*, коагулазу и стафилокиназу — ферменты, стимулиру-

рующие образование фибрина и фибринолиз, и пилролитические ферменты — липазу, нуклеазу, уреазу, триауронлиазу. Эти ферменты облегчают инвазию и участвуют в воспалительной реакции.

Несмотря на наличие у данного микроорганизма разнообразных факторов вирулентности, в условиях целостности эпителиальных покровов организм с нормальной иммунореактивностью успешно противостоит развитию стафилококковой инфекции. Более того, стафилококки являются основными и необходимым компонентом нормальной микрофлоры кожных покровов. Наибольшая плотность различных видов стафилококков обнаруживается в устьях волосяных фолликулов, потовых и сальных желез. Основным местом обитания *S. aureus* у здоровых людей является внутренняя поверхность крыльев носа. Феномен носительства *S. aureus*, вероятно, обусловлен особым генотипом особей. Для большей части индивидов человеческого популяции носительство данного микроорганизма не характерно, и инфицирование сопровождается патологическими проявлениями.

**Коагулазоотрицательные стафилококки.** Одним из немногих факторов вирулентности коагулазоотрицательных стафилококков являются капсульные и другие адгезины, которые обеспечивают прикрепление этих микроорганизмов к пластичковым поверхностям и белкам внеклеточного матрикса — фибриногену и фибронектину. Отложение этих белков практически на всех внутрисосудистых и других имплантируемых устройствах (различные катетеры, шунты, искусственные клапаны, водители ритма) создает благоприятные условия для адгезии стафилококков. После завершения адгезии популяция микроорганизмов достаточно быстро формирует биологическую пленку, в составе которой стафилококки защищены от воздействия факторов иммунной системы хозяина и антибактериальных препаратов.

**Факторы вирулентности *Enterococcus spp.*** Наиболее изученым является питолизин — питолизитический токсин белковой природы, обладающий также свойствами бактериоцина и способностью инициировать гемолиз эритроцитов. Его часто обнаруживают у штаммов *E. faecalis*, выделяемых при инфекциях различной локализации. Питолизин, вероятно, может быть также фактором, инициирующим воспалительную реакцию.

**Способности агрегации** является поверхностным белком, опосредующим агрегацию микроорганизмов в процессе конъюгации. В ходе инвазии этот фактор обеспечивает адгезию энтерококков к различным биологическим структурам барьерных тканей. Имеются данные, свидетельствующие о непосредственном токсическом

ком эффекте данного фактора вирулентности по отношению к тканям сердца и легких. Субстанция агрегации, как правило, выявляется у штаммов, продуцирующих питолизин. Вероятно, названные факторы вирулентности обладают синергизмом биологического воздействия.

К факторам вирулентности энтерококков относят также желатиназу и внеклеточный поверхностный протеин. Наличие желатиназы облегчает процессы распределения микроорганизма в тканях, в частности акт преодоления базальных мембран, и способствует перевариванию коллагена. О механизме действия внеклеточного поверхностного протеина как фактора вирулентности энтерококков практически ничего не известно. Основным аргументом в пользу его возможной роли в патогенезе энтерококковой инфекции является высокая частота обнаружения у штаммов, выделенных при клинически манифестируемых инфекционных процессах, и практически полное отсутствие у штаммов, выделенных из кишечника здоровых лиц и из окружающей среды.

Энтерококки способны продуцировать **внеклеточный супероксид**, что инициирует перекисное окисление липидов. Избыточная концентрация супероксидных радикалов является патогенетическим значимым звеном свободнорадикального некролиза как механизма гибели иммунокомпетентных клеток при воспалении и окислительном стрессе, а также может запускать процесс самоликвидации лимфоцитов по механизму апоптоза.

Весь комплекс перечисленных факторов вирулентности обнаруживают у штаммов *E. faecalis* и редко у энтерококков других видов.

**Семейство *Enterobacteriaceae*.** Ряд факторов вирулентности, способствующих адгезии к эпителию, вызывающих первичную альгериацию эукариотических клеток и индуцирующих синтез медиаторов воспаления, в частности питокинов с провоспалительной активностью, выявлен у представителей многих родов энтеробактерий. Роль факторов вирулентности в патогенезе внекишечных инфекций человека однозначно доказана для родов *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*.

***Pseudomonas aeruginosa*.** Благодаря ярко выраженным адгезивным свойствам синегнойная палочка способна образовывать колонии на пластмассовых медицинских изделиях и частях диагностической аппаратуры, что объясняет ее высокую распространенность в ОРИТ медицинских стационаров и в кабинетах диагностики. В обеспечении вирулентности *P. aeruginosa* определенную роль играет пигментообразование. Черно-коричневый пигмент пимоме-

ланин обеспечивает устойчивость продуцирующих его штаммов к ультрафиолету, пикосии и другим факторам внешней среды. Пигментин — пигмент, обуславливающий сине-зеленую окраску среды при выращивании микроорганизма в культуре или специфический цвет тнойного отделиваемого инфильтрованных ран, — обладает цитотоксическими свойствами. Некоторые штаммы могут синтезировать и другие пигменты: флюоресцирующий пигмент пивездин, а также пиробин и L-оксифеназин.

Существенную роль в патогенезе инфекций, вызываемых синегнойной палочкой, играют ее эндо- и экзотоксины, а также внеклеточные ферменты этого микроорганизма. Различные между экзотоксинами и внеклеточными ферментами чисто терминологическое. Оба этих фактора вирулентности являются белками, вырабатываемыми в разнообразную биологическую активность клетками. Они проявляются на различные функции организма. Для внеклеточных ферментов, продуцируемых синегнойной палочкой, четко известны первичный биохимический механизм действия, для ее экзотоксинов описаны токсические эффекты на уровне организма или тканей, однако биохимические механизмы реализации избирательной токсичности изучены недостаточно хорошо.

**Экзотоксин А синегнойной палочки** подавляет биосинтез белка, вызывает местный некроз и отек, нарушает регуляцию сосудистого тонуса и участвует в сдвиге кислотно-основного равновесия.

**Цитотоксин (лейкоцидин)** оказывает прямое цитотоксическое действие, инициируя набухание и некроз клеток. Этот экзотоксин проявляет цитотоксическую активность в отношении иммунокомпетентных клеток и способен вызывать нейтропению.

**Токсины со свойством гемолизина** представляют два вида белковых продуцентами, работающими как ферменты: термолабильным гемолизином с лецитиназой активностью (фосфолипаза С) и термостабильным гемолизином гликолипидной природы (фосфолипаза D). Гемолизины разрушают цитоплазматические мембраны эукариотических клеток, ингибируют опсонины, а также способны катализировать гидролиз летучего сурфактанта. Сочетанное образование обоих продуктов предопределяет их функциональное взаимодействие. Гликолипид подобно детергенту трансформирует фосфолипиды в растворимые формы, являющиеся субстратами для фосфолипазы С, потенцируя тем самым ее ферментативную активность.

**Экзонзим S синегнойной палочки** ингибирует биосинтез белка, проявляет цитотоксичность в отношении летучей ткани и вызывает глубокие патологические изменения в легких.

**Энтеротоксин и фактор проницаемости** участвуют как факторы вирулентности в патогенезе токсической диареи, иногда сопровождающейся инфильтрацией синегнойной палочкой (шанхайская лихорадка), и обуславливают развитие патологических процессов в инфицированных тканях.

**Нейраминидаза синегнойной палочки** — фермент, катализирующий гидролитические процессы в соединительной ткани, способствует проникновению возбудителя в межклеточные пространства и облегчает процессы адгезии.

**R. aeruginosa** продуцирует также ряд **протеолитических ферментов** (не менее трех различных протеаз и коллагеназу), которые гидролизуют различные белки и активируют систему комплемента.

Для синегнойной палочки характерно наличие весьма разнообразных и тонких механизмов регуляции экспрессии факторов вирулентности. Они направлены на быструю адаптацию микроорганизма к меняющимся условиям обитания и обеспечение их максимальной экономичности с энергетической точки зрения. Во внешней среде *R. aeruginosa* не синтезирует факторы вирулентности, а при попадании во внутреннюю среду организма млекопитающих начинается интенсивный синтез этих белков, что способствует развитию инфекционного процесса. Для возбудителя сигналами о попадании во внутреннюю среду могут быть изменения температуры, pH, а также контакт с тканями. У синегнойной палочки в клеточной стенке локализованы специфические рецепторы, которые сигнализируют о начале процесса инвазии при контакте возбудителя с мембраной эукариотических клеток. Дальнейшая передача сигнала от рецептора к бактериальной ДНК осуществляется при участии универсальных передаточных механизмов так называемой «двухкомпонентной инфрацеллюлярной системы». В результате активируются соответствующие гены и начинают вырабатываться факторы вирулентности (Ефименко Н. А., Гучев И. А., Сидоренко С. В., 2004).

Регуляция синтеза факторов вирулентности происходит также на уровне популяции бактериальных клеток. Речь идет о феномене «кооперативной чувствительности» («чувства кворума»), который реализуется через накопление в микробной популяции низкомолекулярных соединений типа томосеринилактонов. При достижении определенной концентрации они осуществляют депрессию синтеза большинства факторов вирулентности. Экспрессия генов вирулентности оказывается зависящей от плотности микробной популяции. Биологический смысл этого феномена, вероятно, свя-

зан с координированным началом синтеза факторов вирулентности только после достижения определенной плотности микробной популяции.

При прорыве защитных биологических барьеров антигены и токсические продукты как экзогенного, так и эндогенного происхождения массированно поступают во внутренние среды организма — в кровь, лимфу и интерстициальную жидкость, что резко изменяет естественные условия обезвреживания любых антигенов и возможность нормальной реализации основных процессов иммунной реактивности.

### Значение транслокации эндогенной микрофлоры кишечника.

Липоаргиз клеток кишечного барьера, являющийся следствием системных расстройств микроциркуляции и нарастающей тканевой гипоксии, а также воздействие иммуносупрессорных факторов и механизмов углубления общей иммунодепрессии снижают защитный потенциал кишечной стенки, что создает условия для транслокации микроорганизмов из кишечного содержимого и служит одним из существенных источников бактериемии и токсемии.

Кишечная ишемия / рециркуляция (*reperfusion*) (например, при гипоксии после травмы и геморрагического шока) может также активировать леточные макрофаги, приводя (за счет освобождения свободных радикалов кислорода и TNF $\alpha$ ) к повреждению легких и острому респираторному дистресс-синдрому взрослых (ARDS). В страдающих от гипоксии клетках синтезируются белки теплового шока, которые способны нарушать функции Т-лимфоцитов.

## 7.2. Антигенемия и эндо(ауто)токсикоз

**Антигенемия.** Источники и патологические процессы, которые обеспечивают прогрессирование антигенемии (рис. 7.1), идентичны для травматической и ожоговой болезней, острого деструктивного панкреатита и других клинических форм тяжелой хирургической патологии, при которых отмечена очень высокая частота инфекционных осложнений. Причиной антигенемии с последующим эндо(ауто)токсикозом является массированное поступление экзогенных антигенов, аутоантигенов и токсических веществ эндогенного происхождения при первичной алыгерации тканей, при их последующем метаболическом повреждении в результате полного выключения из функционалирования; а также экзо- и эндоксенов при реализации процесса инвазии инфекционных этиопатогенов и проникновении эндогенной условно-патогенной микрофлоры в системную циркуляцию путем транслокации.

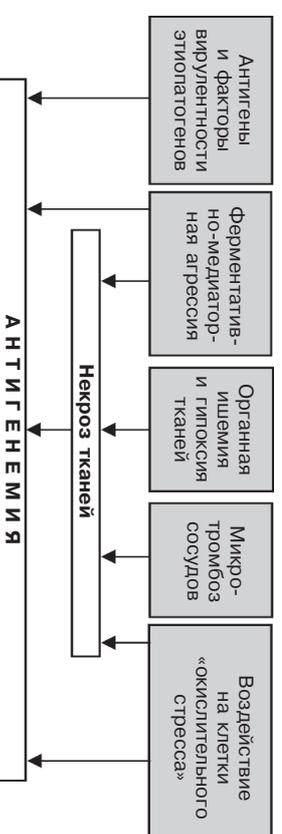


Рис. 7.1. Источники избытка антигенов при сепсисе.

Генерализованная воспалительная реакция, изначально индуцированная первичной алыгерацией клеток при действии некрозогенных факторов любой природы, воздействием факторов вирулентности инфекционных этиопатогенов и их суперантигенов, при сепсисе усиливается другими составляющими неадекватного течения инфекционного процесса, из которых наиболее значимые имеют коалуплатия, микротромбоз сосудов, ишемия и гипоксия тканей. Одновременно развивается многокомпонентная общая иммунорезисия.

Как видно, в роли антигенов, способных запустить, а при избыточной антигенемии блокировать гуморальные и клеточные составляющие адаптивного иммунитета, могут выступать различные агенты: 1) секретлируемые и структурные антигены микроорганизмов — *экзоантигены*; 2) тканевые антигены, модифицированные при воздействии факторов вирулентности этиопатогенов и продуктов ферментативно-медиаторной агрессии, а также свободных радикалов, — *аутоантигены*.

Секретлируемые микроорганизмами антигены по биологической активности обычно оказываются факторами вирулентности бактериальных и грибковых возбудителей со своей избирательной токсичностью, варианты которой описаны выше. К подобным антигенам относят полисахаридные антигены слизистых капсул некоторых бактерий, экзотоксины, а также ферменты, вырабатываемые возбудителями для облегчения процесса инвазии. Микробные ферменты как факторы патогенности могут проявлять разную функциональную специализацию, чаще они проявляют биологическую активность экзотоксинов.

Секретлируемые антигены полисахаридной и белковой природы являются также специфическими активаторами Т- и В-клеточных

составляющих адаптивного иммунитета. С особенностями их молекулярной организации может быть связано и такое качество, как «встроенная альювантность» — способность активировать многие типы клеток, участвующих в иммунных процессах.

Наличие анатомических повреждений естественных барьеров и местный специфический эффект экзотоксинов и других секретиремых антигенов облегчают последующее проникновение в ткани грамотрицательных бактерий, которые в свою очередь также становятся дополнительными источниками антигенных и токсических субстанций. Структурные антигены этих микроорганизмов как биологически активные субстанции обычно проявляют свойства эндотоксинов и одновременно вызывают активацию иммунокомпетентных клеток. Активация осуществляется как неспецифическим (без классического антигенного распознавания) специализированными рецепторами иммунокомпетентных клеток, через рецепторы групповой специфичности на клетках врожденного иммунитета — эндцитозные [«маннозу-узнающие», «мусор-узнающие»] и/или сигнальные [Toll-like и др.], так и специфическим (через процессинг антигенов и классическое антигенное распознавание ТСР-рецепторами и рецепторами В-лимфоцитов [ВCR] путями (рис. 11, III цветной вкладки).

Массовый выброс липополисахаридных фрагментов клеточных стенок — эндотоксинов — сопровождается гибелью грамотрицательных микроорганизмов при реализации ими процессов инвазии и является результатом неизбежных взаимодействий с факторами и клетками системы естественной резистентности.

Эндотоксины являются составной частью наружной мембраны грамотрицательных микроорганизмов и представляют собой единый белково-липополисахаридный комплекс. Липополисахарид (ЛПС) в свою очередь состоит из липида А, обладающего токсическими свойствами, и полисахарида, боковые цепи которого определяют антигенные свойства всего молекулярного комплекса как индуктора адаптивного иммунитета. Белковый компонент, вероятно, не имеет собственной биологической активности и лишь потенцирует антигенные свойства всего молекулярного комплекса.

Молекула ЛПС грамотрицательных микроорганизмов, в том числе синенной палочки, считается ключевым фактором генерализации системной воспалительной реакции и эндотоксикоза. Так как грамотрицательные бактерии широко представлены в экосистеме пищеварительного тракта человека, то в случае нарушения кишечного барьера биологическая активность ЛПС опреде-

ляет разноплановое участие этой биомолекулы, выделяемой в том числе и микроорганизмами эндогенного биоценоза, в различных патологических процессах, включая эндо(ауто)токсикоз. Эндотоксины грамотрицательных микроорганизмов являются основным типом субстанций биологического происхождения, способных индуцировать активацию цитокинового каскада, что приводит к развитию местного, а при генерализации процесса — системного воспаления.

ЛПС активировать мононуклеарные клетки различной морфологии и функциональной специализации (моноциты крови, тканевые макрофаги, купферовские клетки печени, лимфоциты), которые начинают продуцировать TNF $\alpha$  — цитокиновый фактор, обладающий местным провоспалительным действием и разноплановыми системными эффектами (оказывает влияние на широкий круг клеток и тем самым инициирует синтез ими других медиаторов). Активация клеток с избыточным образованием медиаторов лежит в основе системных патофизиологических нарушений и клинических проявлений эндотоксикоза. ЛПС играет особую роль в инициации патологических процессов, сопутствующих эндотоксическому шоку, основным патогенетическим компонентом которого является избыточная концентрация TNF $\alpha$  в системной циркуляции. Следовательно, наличие у этиопатогенов дополнительных факторов вирулентности облегчает инвазию и способствует патогенетические особенности развития патологических процессов, которые связаны с инфицированием тем или иным конкретным возбудителем и в которых принимают участие их антигены.

**Эндо(ауто)токсикоз** — сложный многофакторный процесс, который инициируется первичной аalterацией тканей и в своем последующем развитии претерпевает ряд фазовых изменений, характеризирующихся определенной универсальностью и сменной ведущими патогенетических факторов. В начальной фазе этот процесс может быть вызван различными повреждающими ткани факторами: воздействием физических, химических, биологических агентов, инициирующих некробиоз. Затем он утрачивает связь с инициирующими факторами аalterации и развивается аутокаталитически. По мере фазового развития процесса та или иная патогенетическая составляющая может приобретать ведущее значение и определять биологическую природу преобладающих токсических агентов (Ерлюхин И. А., Шапков Б. В., 1995). К числу факторов эндогенной интоксикации обычно относят:

- микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности;
- бактериальные эндо- и экзотоксины;

- промежуточные и конечные продукты нормального обмена веществ макроорганизма за пределами физиологических концентраций (лактат, аммиак, мочевина, креатинин, билирубин);
- компоненты клеточных, тканевых, органических и интегративных регуляторных систем в патологически высоких концентрациях (ферменты свертывающей, фибринолитической и других систем, циркулирующие иммунные комплексы, биогенные амины, нейромедиаторы, продукты перекисного окисления липидов [ПОЛ]);
- продукты извращенного обмена веществ;
- цитозольные и локализованные в мембранах ферменты (трипсин, амилаза, нейтральные и кислые гидролазы);
- токсические вещества, имеющие кишечное происхождение (индол, скатол, путресцин).

Перечисленные токсические агенты являются ведущими факторами вторичной альтерации тканей, которая реализуется также преимущественно путем некролиза клеток.

Факторы эндотенной интоксикации проникают в кровь из очагов их образования, а затем распределяются в органно-функциональных системах, где улавливаются, фиксируются и подвергаются биотрансформации. В роли этих систем выступают монофункциональные органы и органы выведения: кожа, желудочно-кишечный тракт и печень, иммунная система, легкие, почки, а также органы и ткани депонирования: жировая, нервная, лимфоидная, рыхлая соединительная и костная ткани, органы эндокринной системы. Избыточное накопление токсичных веществ наступает тогда, когда темп их образования в организме начинает превышать скорость биотрансформации и элиминирования.

Токсичные вещества могут действовать на разных уровнях биологической организации. На уровне клеточных структур и клеток блокируются энергетические процессы в митохондриях. Иницируются свободнорадикальные реакции, активируются лизосомальные ферменты, происходит некролиз клеток и последующий цитолиз. На уровне тканей формируются зоны некроза. На межклеточном и межорганоном уровнях наблюдается активация калликреин-кининовой системы, а также усиление процессов коагуляции и фибринолиза.

У хирургических больных описаны три основных пусковых механизма вторичной альтерации. Во-первых, ишемия тканей может быть обусловлена как нарушением регионарного кровотока в магистральных сосудах, так и расстройствами микроциркуляции.

Клеточный метаболизм при этом страдает в результате интенсификации ПОЛ. Это сопровождается дестабилизацией биологических мембран всех типов и переключением аэробного окисления глюкозы на гликолитическое. Другой пусковой механизм связан с воздействием инфекционных микроорганизмов. Ведущими факторами его реализации выступают их экзо- и эндотоксины, выделяющиеся в процессе жизнедеятельности и иницирующие протелиаз тканей. При инфекционно-воспалительной альтерации поврежденные ткани сами становятся источником эндотоксикоза. Развитие эндотоксикоза может быть связано также с нарушениями барьерной функции тканей при их повреждении, что способствует проникновению за пределы функционально-воспалительного очага и распространению по организму как продуктов аутолиза тканей, так и эндотоксинов микроорганизмов. Третий пусковой механизм вторичного некролиза связан с многоплановыми нарушениями внутриклеточного метаболизма и накоплением ультраструктурных изменений в клетках, которые в совокупности могут завершиться реализацией программы некролиза. Названные пусковые механизмы развития эндотоксикоза чаще реализуются совместно.

Клиническим проявлением эндо(ауто)токсикоза является **синдром эндогенной интоксикации** в виде нарушений сосудистого тонуса, капиллярной перфузии, реологических свойств крови, водного и электролитного баланса, гиповолемии, тромбозов и других органно-системных проявлений. Нарастающая эндотенная интоксикация способствует резкому прогрессированию основного заболевания, а динамика клинической картины в этом случае может иметь молниеносный характер. При сильном эндотоксикозе, который сопутствует тяжелому сепсису, санация гнойных очагов не оказывает заметного положительного эффекта, и ведущими в эффективной терапии становятся методы активной детоксикации.

### 7.3. Роль суперантигенов в патогенезе иммунной дисфункции при сепсисе

Функцию суперантигенов способны выполнять бактериальные и вирусные белки, вызывающие одномоментную активацию более 20 % Т-лимфоцитов посредством взаимодействия с их антигенраспознающим рецептором (TCR), которое осуществляется вне зоны комплементарности пептидного фрагмента обычного антигена (рис. 7.2). Примерами суперантигенов бактерий являются:

- суперантиген *Styrolotoxicus rubeogenes* (*streptococcal superantigen* — SSA),

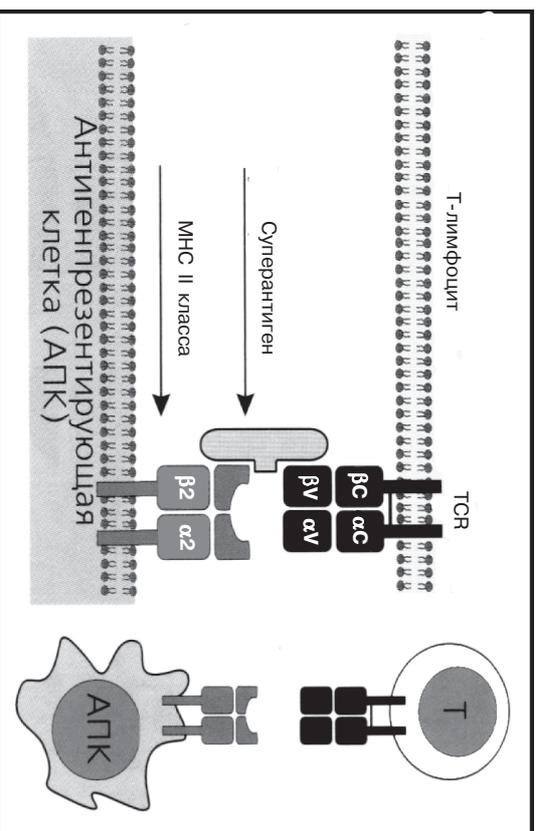


Рис. 7.2. Механизм взаимодействия суперантигена с Т-лимфоцитом и антигенпрезентирующей клеткой. АПК — антигенпрезентирующая клетка; Т — Т-лимфоцит; ТСR — рецептор для пептидного фрагмента антигена Т-лимфоцита.

- энтеротоксин некоторых штаммов *Clostridium perfringens*,
- стафилококковый энтеротоксин В (*staphylococcal enterotoxin B — SEB*),
- токсин-1 стафилококкового токсического шокового синдрома (*staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 — TSST-1*), продуцируемый *S. aureus*.

По-существу, суперантигены воздействуют на Т-лимфоциты как универсальные адальтеры-модификаторы некомплементарных взаимодействий и при этом проявляют определенную избирательность по отношению к этим иммунокомпетентным клеткам. Одновременное высвобождение множеством лимфоидных клонов избыточного количества П-2, которое является следствием активации Т-лимфоцитов, чрезмерно активизирует цитокиновую сеть и моноциты / макрофаги. Далее последовательно активизируются клетки разной функциональной специализации, обладающие значительным эффекторным потенциалом и способные продуцировать различные медиаторы, для которых гиперпродукция П-2,

а также П-1 и TNF играет роль пускового сигнала. Высвобождение клетками воспалительных медиаторов различной природы в токсических концентратциях, которое следует за этим, объясняется с суперантигенами. Главным эффекторным медиатором последующих клеточных и тканевых повреждений (вторичных реакций агрегации) выступает TNF $\alpha$ , избыточная продукция которого опосредуется воздействием INF $\gamma$  на клетки-продуценты фактора некроза опухоли.

Бактериальные суперантигены, являясь также мощными экзогенными пиротоксинами, одновременно проявляют биологическую активность экзотоксина и способны инициировать клинические проявления **синдрома токсического шока**. Они сходны, но не идентичны клиническим проявлениям септического (эндотоксина нового) шока: выраженная лихорадка, диарея, неукротимая рвота, гипотензия, эритродермия, а в случае, когда шок осложняется стафилококковую или анаэробную раневую инфекцию, — десквамация кожи вокруг раны. Возлечение в патологический процесс шоковых органов-мишеней формирует полиорганную несостоятельность.

В хирургических стационарах синдром токсического шока, обусловленный инфицированием пациентов *S. rubrogenes*, проявляется выраженной лихорадкой, появлением геморрагических булл и эритематозных кожных высыпаний, развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания и респираторного дистресс-синдрома взрослых с исходом в прогрессирующую ПОН. Развитие синдрома токсического шока возможно и у больных, имеющих скудное серозное отделяемое из ран.

Неизбежным следствием чрезмерной активации лимфоцитов в отдаленные сроки после взаимодействия с суперантигенами любого происхождения, в том числе бактериальной природы, оказывается их глубокая энергия, которая прежде всего характерна для Т- и В-лимфоцитов. Из циркуляции исчезают и полиспецифические иммуноглобулины, которые перекрестно связываются суперантигенами, продуктами аутолиза тканей и другими токсическими субстанциями.

Бактериальные суперантигены, проявляя свойства поликлональных и одновременно независимых от Т-лимфоцитов активаторов иммунного ответа, также взаимодействуют с циркулирующими связывающимися иммуноглобулинами и с поверхностными иммуноглобулиновыми рецепторами В-лимфоцитов. Бактериальные суперантигены могут активировать В-лимфоциты и опосре-

Таблица 7.1

### ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ И БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ / ПОН

Показатель (метод определения)	Значения показателя (M ± S.E.) в группе	
	здоровых доноров (n = 14)	больных (n = 14)
IL-1Ra, пкг/мл (ELISA)	190 ± 25	1490 ± 280**
IL-10 (общий), нг/мл (ELISA)	15,12 ± 2,86	21,78 ± 5,74
IL-1β, пкг/мл (Bio-Plex)	5,10 ± 1,40	< 2
TNFα, пкг/мл (Bio-Plex)	12,40 ± 6,40	3,00 ± 0,40
IFNγ, пкг/мл (Bio-Plex)	10,30 ± 4,00	4,90 ± 1,80
IL-2, пкг/мл (Bio-Plex)	< 2	< 2
IL-4, пкг/мл (Bio-Plex)	< 2	68,90 ± 23,70*
IL-6, пкг/мл (Bio-Plex)	< 2	14,80 ± 6,80
IL-8, пкг/мл (Bio-Plex)	< 2	4,00 ± 1,20
IL-10, пкг/мл (Bio-Plex)	< 2	7,00 ± 2,70
G-CSF, пкг/мл (Bio-Plex)	< 2	17,60 ± 7,00*
GM-CSF, пкг/мл (Bio-Plex)	< 2	88,50 ± 41,20
MCP-1, пкг/мл (Bio-Plex)	< 2	150,80 ± 22,60**
MIP-1β, пкг/мл (Bio-Plex)	48,80 ± 15,70	

Примечания: ELISA — твердофазный иммуноферментный анализ; Bio-Plex — точная цитофлюориметрия; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

Довольно, вовлекая в процесс активации Т-хелперные лимфоциты широкой специфичности. При этом вовлечение в активационный процесс аутореактивных В-лимфоцитов, которое в этом случае является неизбежным следствием общей поликлональной активации лимфоцитов, сопровождается срывом аутоотолерантности, иммунным повреждением клеток и тканей, что может приводить и к клиническим проявлениям факта аутоиммунной агрессии.

Связывание и последующая нейтритализация биологической активности суперантигена осуществляется преимущественно белками со свойствами естественных и специфических опсоинов. В этом качестве наиболее активны иммуноглобулины и С-реактивный белок (СРР). Образование необходимого количества специфических иммуноглобулинов требует значительного времени, так как реализуется при адаптивном иммунном ответе. Суммарная связывающая способность постоянно присутствующих в циркуляции неспецифических иммуноглобулинов невелика, поэтому основная роль в нейтритализации биологической активности суперантигена на ранних стадиях инициируемых ими шоковых реакций принадлежит С-реактивному белку.

## 7.4. Сепсис и дисбаланс цитокиновой регуляции

У больных сепсисом регуляторный дисбаланс может наблюдаться в отношении цитокинов всех функциональных групп: медиаторов доиммунного воспаления; регуляторов активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов; регуляторов иммунного воспаления; факторов роста клеток-предшественников гемопоэза, а не только проявляться нарушением соотношения цитокинов с про- и противовоспалительными эффектами. Наличие дисбаланса цитокинов именно этого типа было выявлено (Останин А. А. и соавт., 2004) при одномоментном исследовании уровня наиболее значимых цитокинов в циркулирующей крови больных с тяжелым сепсисом, развившимся как послеоперационное (или посттравматическое) осложнение у хирургических больных и пострадавших от травм (табл. 7.1).

Пристального внимания заслуживает тот факт, что в системном кровотоке септических больных не наблюдали постоянной гиперцитокинемии классических (франкх) «провоспалительных» цитокинов — TNFα и IL-1β. Напротив, содержание TNFα в системной циркуляции было снижено в 3–4 раза (Гринев М. И. и соавт., 2001; Останин А. А. и соавт., 2004), в то время как контент-

рации цитокинов с противовоспалительной (иммуносупрессивной) активностью (IL-1Ra, IL-6, IL-10 и MIP-1β) и циркулирующих факторов активации процессов кроветворения (G-CSF и GM-CSF) оказалась существенно увеличена.

Интересны результаты клинического исследования (Мальши И. Р., Козлов В. К., Здржебловская Л. В., 2005), в котором методом ИФА изучали нарушения цитокиновой регуляции у тяжело травмированных пациентов (100 пострадавших с тяжелой травмой по шкале ISS > 35 баллов). Исследования проводили в динамике посттравматического периода (1–3-и сутки — острый период и период относительной стабилизации жизненно важных функций; 4–7-е сутки — ранняя фаза периода максимальной вероятности развития осложнений; 8–10-е сутки — поздняя фаза периода максимальной вероятности развития инфекционных осложнений). Пострадавшие с тяжелой сочетанной травмой были рандомизированы на две клинические группы по критерию отсутствия или, напротив,

наличия признаков СПОД, которые позволили диагностировать ПОН: 1-я группа — пострадавшие без ПОН (30 пациентов), 2-я группа — пострадавшие с ПОН (70 пациентов).

Оказалось, что в ходе течения травматической болезни между названными клиническими группами имелись существенные различия не только по уровню циркулирующих цитокинов, но и по способности мононуклеарных клеток к их продукции. У пациентов этих групп кардинально различались также показатели легальности.

При крайне тяжелой травме формирование и течение травматической болезни у пострадавших без ПОН характеризовалось следующими особенностями цитокиновой регуляции. Были отмечены изначально высокие уровни в системной циркуляции как «провоспалительных» (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8), так и иммуносупрессорных («противовоспалительных» — IL-4, IL-10) цитокинов в крови, а также растворимых рецепторных антагонистов (IL-1Ra, IL-6Ra) «провоспалительных» цитокинов. Концентрация IFN $\gamma$  в плазме оказалась наивысшей в ранние сроки от момента получения травмы (1–3-и сутки). В последующем на протяжении всего посттравматического периода (до 12 суток) уровни всех изученных цитокинов в плазме таких пациентов неуклонно и прогрессиивно снижались, что свидетельствовало о регрессии СВО и отсутствии регуляторной основы для формирования общей иммунодепрессии.

Цитокиновый статус у пострадавших с политравмой той же тяжести, осложненной в динамике посттравматическим периодом наличием признаков СПОД и посттравматическим сепсисом, был иным на протяжении всего посттравматического периода и характеризовался сохраняющимися высокими уровнями «провоспалительных» цитокинов и неуклонным ростом концентрации в системном кровотоке регуляторных факторов с иммуносупрессорной активностью. Уровень пептидных медиаторов с иммуносупрессорной активностью и растворимых рецепторных антагонистов «провоспалительных» цитокинов был наивысшим на 8–10-е сутки от момента травмы. К этому сроку (период максимального риска развития инфекционных осложнений) в системной циркуляции подобных пациентов в наибольшей степени возрастали концентрации рецепторных антагонистов «провоспалительных» цитокинов. Так, уровень IL-1Ra был выше в 2 раза и более, чем у пациентов без признаков СПОД. Эти данные необходимо расценивать как выраженную регуляторную иммуносупрессию. Рост концентрации в системной циркуляции IFN $\gamma$  у этих пациентов существенно

западал и достигал максимальных значений лишь к 4–7-м суткам.

Именно дисбаланс цитокинов, а не общий уровень гиперцитокинемии характеризует вклад цитокиновой дезрегуляции в патогенез тяжелого сепсиса. Вероятно, соотношение **IL-1Ra/TNF $\alpha$**  на более адекватно характеризует взаимоотношение иммунодепрессивной и воспалительной регуляторных программ, реализуемых на уровне иммунной системы в целом. Оно является важным показателем цитокиновой дезрегуляции, повышаясь при нарастании иммунных расстройств, сопутствующих тяжелому сепсису.

Как другой интегративный критерий дезрегуляции можно рассматривать соотношение **IL-10/IFN $\gamma$** , которое тоже повышается при тяжелом сепсисе, коррелируя со степенью выраженности полиорганной дисфункции (Лазанович В. А. и соавт., 2000, 2004). Это соотношение концентрации циркулирующих в системном кровотоке цитокинов помимо интегральной характеристики вклада иммунодепрессивной и иммуноактивационной (но уже при реализации стратегии адаптивного иммунитета) регуляторных программ, характеризует баланс Th2- и Th1-субпопуляций Т-лимфоцитов, которые обеспечивают гуморальный или клеточный тип иммунореактивности.

Оба индекса могут с успехом использоваться как критерии диагностики выраженности цитокиновой дезрегуляции при тяжелом сепсисе, а также при мониторинговании эффективности проводимой иммуноориентированной терапии.

У пострадавших от политравмы без септических осложнений на протяжении всех 10 суток посттравматического периода было отмечено сохранение мононуклеарными клетками способности к высокой спонтанной продукции как «провоспалительных», так и «противовоспалительных» цитокинов.

Развитие тяжелого посттравматического сепсиса (сепсис + ПОН) у пострадавших сопровождалось неуклонным снижением способности мононуклеарных клеток (по показателю спонтанной секреции цитокинов мононуклеарами) продуцировать «провоспалительные» цитокины и ростом продукции цитокинов с иммуносупрессорной активностью и растворимых рецепторных антагонистов «провоспалительных» цитокинов. На 8–10-е сутки посттравматического периода осложненное течение травматической болезни (сепсис + ПОН) сопровождалось глобальным снижением способности мононуклеарных клеток продуцировать все изученные «провоспалительные» цитокины в ответ на воздействие митогенов. У этих пострадавших уровни индуцированной продукции основных

«провоспалительных» цитокинов были более низкими, чем уровни спонтанной продукции тех же цитокинов в тот же срок наблюдения. Эти изменения свидетельствовали о нарушении процессов активации мононуклеаров и источении цитокинпродуцирующей функции иммунных клеток (Мальш И. Р., Козлов В. К., Зржебловская Л. В., 2005).

О цитокиновой дезрегуляции и согустствующей дезинтеграции иммунной системы при сепсисе свидетельствуют и низкие уровни интегративно-регуляторных цитокинов IL-2, IFN $\gamma$  в системной циркуляции, а также снижение их продукции мононуклеарными клетками. Эти показатели необходимо принимать во внимание при характеристике дисбаланса цитокинов. Снижение активационной продукции IL-2 и IFN $\gamma$  (в особенности если оно сочетается с низкими уровнями цитокинов в крови) является более информативным критерием дисбаланса цитокиновой регуляции в сравнении с уменьшением их спонтанной продукции у пациентов с тяжелым посттравматическим сепсисом.

Результаты изучения в системной циркуляции пострадавших с тяжелой сочетанной травмой уровней основных цитокинов и данные, полученные при оценке способности их мононуклеарных клеток к продукции цитокинов, свидетельствуют о формировании у пациентов с признаками ПОН выраженной регуляторной иммуносупрессии и развитии анергии мононуклеарных клеток. Эти составляющие общей иммунодепрессии выражены уже в ранние сроки травматической болезни, то есть на протяжении острого периода и периода относительной стабилизации жизненно важных функций. В поздние сроки (период максимальной вероятности развития инфекционных осложнений) эти составляющие становятся ведущими механизмами формирования и углубления системной иммунодепрессии как типového звена патогенеза травматической болезни (Козлов В. К., 2005; Козлов В. К., Прыган В. Н., Ким А. Ф., 2005). Это объясняет столь высокую частоту развития посттравматического сепсиса у пострадавших с полitraвмой и отражается на летальности, увеличивая вероятность гибели в 4 раза! Так, у пострадавших без иммуносупрессии (1-я группа) показатель летальности составлял 16,6%, а у пострадавших с тяжелым сепсисом, сопровождающимся выраженной иммуносупрессией (2-я группа), — 64,2%.

Оценка спонтанной и активационной продукции цитокинов мононуклеарными клетками у больных хирургическим сепсисом в условиях *in vitro* (Черных Е. Р. и соавт., 2005) показала различные варианты цитокиновой дезрегуляции. С учетом превалирую-

щей биологической активности соответствующих медиаторов («провоспалительных» и иммуносупрессорных) пациенты могут быть сгруппированы следующим образом: у 43,7% пациентов спонтанная продукция IFN $\gamma$  снижена, в 50,0% случаев сохранена и лишь у некоторых (6,3%) повышена; у 50,0% больных спонтанная продукция IL-10 повышена, в 50,0% случаев сохранена, и ни у одного из обследованных пациентов не снижена. При низкой пролиферативной активности мононуклеаров сниженной оказалась и продукция IL-2.

Угнетение продукции IL-2 в этих условиях считается несомненным признаком T-клеточной анергии (Schwartz R. H., 2003). У большинства больных с проявленными T-клеточной анергией, которая является одним из важных механизмов развития общей иммунодепрессии, активационная продукция цитокинов, относящихся как к интегративно-регуляторным и колониестимулирующим факторам (IL-2, IFN $\gamma$ , GM-CSF, IL-4), так и к классическим «провоспалительным» цитокинам (TNF $\alpha$ ), значительно снижена. Для анергичных больных характерно угнетение и спонтанной продукции интегративно-регуляторного цитокина IFN $\gamma$ . При формировании T-клеточной анергии у септических пациентов увеличенной (почти в 2 раза) оказалась только продукция IL-10 — одного из значимых факторов регуляторной иммуносупрессии.

Развитие T-клеточной анергии у больных с хирургическим сепсисом на фоне сниженного пролиферативного ответа мононуклеаров ассоциируется с тяжестью течения сепсиса, в частности с формированием ПОН. При всех прочих сопоставимых параметрах частота выявления тяжелого сепсиса у больных с T-клеточной анергией была вдвое выше, чем у больных без анергии. У больных с этой патогенетической составляющей общей иммунодепрессии зарегистрировали в 2 раза более высокую летальность (соответственно 27,3 и 15,4%) (Черных Е. Р. и соавт., 2005).

Совокупность основных патологических процессов, лежащих в основе иммунопатогенеза сепсиса, которые изначально запускаются генерализацией инфекционного процесса, приобретает черты неуправляемости и новой сущности, а также их причинно-следственные взаимосвязи иллюстрирует рис. 7.3.

Таким образом, сепсис чаще развивается, если на фоне преобладания в системной циркуляции цитокинов с иммуносупрессорной («противовоспалительной») активностью и общего высокого уровня циркулирующих колониестимулирующих факторов в системный кровоток выходят все новые и новые популяции недоступно зрелых и малодифференцированных клеток. Незрелые клетки

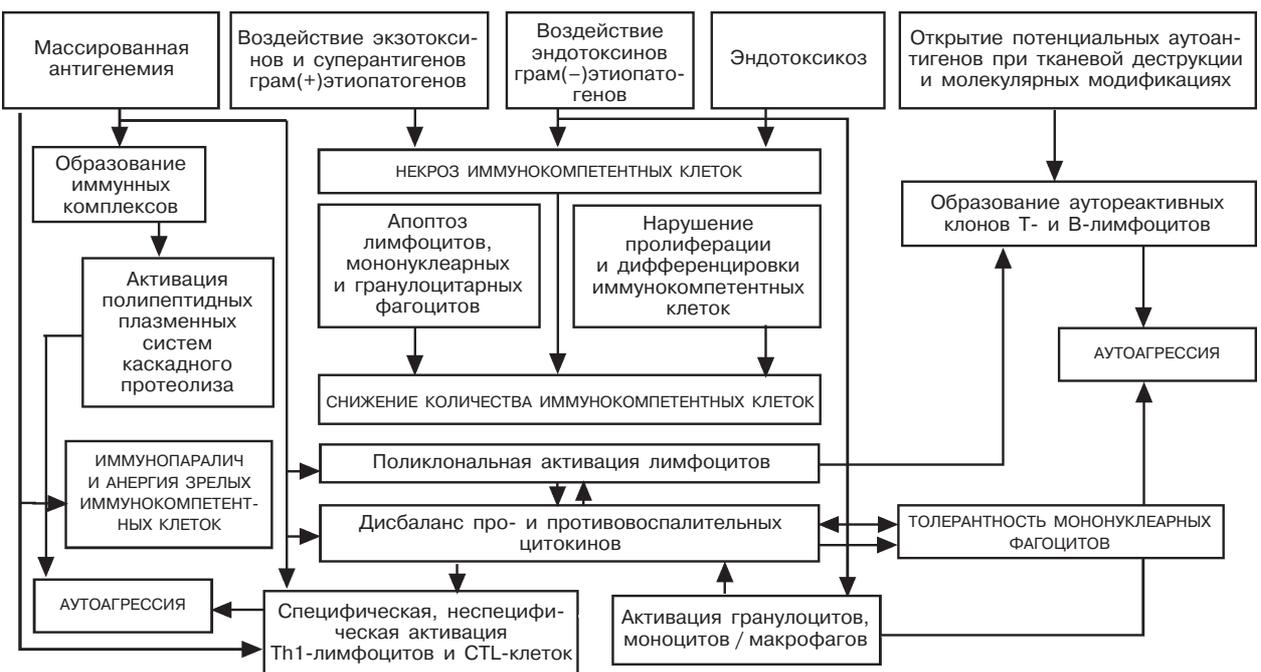


Рис. 7.3. Основные звенья иммунопатогенеза сепсиса.

активно рекрутируются из костного мозга для восполнения убывающих зрелых клеток (из-за некроза и апоптоза). Магдоцифференцированные клетки обладают низкой функциональной активностью и не способны к выполнению регуляторных и эффекторных функций, что усиливает общую клеточную ареактивность. Общую иммунодепрессию усугубляют различные иммуносупрессорные регуляторные воздействия, которые реализуются в отношении как клеток естественной резистентности, так и иммунокомпетентных клеток, и осуществляются в соответствии с механизмами антигенспецифической и антигеннеспецифической иммуносупрессии.

### 7.5. Интерлейкин-2 и регуляция процессов иммунореактивности. Значение дисбаланса цитокинов и недостаточной продукции эндогенного IL-2 в патогенезе дисфункции иммунной системы при сепсисе

Выше было показано, что при тяжелых формах хирургических инфекций развивается и углубляется дисфункция иммунной системы. Эта дисфункция в условиях генерализации инфекции и эндотоксикоза приводит к полной дезорганизации иммунной системы и выраженной иммунодепрессии, которая касается прежде всего клеточных звеньев иммунитета. Формирующийся при этом функциональный и структурно-морфологический дисбаланс как в системе цитокиновой регуляции, так и в компонентах всей системы иммунореактивности может проявляться уменьшением количества иммунокомпетентных клеток, их функциональной несостоятельностью (анергией), повышенной или сниженной продукцией эффекторных и регуляторных молекул, а также аномальной экспрессией молекул клеточной адгезии. Очень большое значение имеет обшая выраженность и конкретные варианты дисбаланса в системе цитокиновой регуляции. Варианты дисбаланса этого типа могут наблюдаться в отношении разных групп пептидных медиаторов цитокиновой сети, классифицированных по критерию их интегральной функциональной активности. Ключевое значение в определении дисфункции иммунной системы имеет выраженность общей иммунодепрессии.

Моноциты и другие клетки (субпопуляции Т-лимфоцитов, В-лимфоциты, НК-клетки) в условиях избыточной антигенемии, эндотоксикоза и активации экзотоксинами, энтеротоксинами, продуцентами распада тканей, а также компонентами системы компле-

мента продуцируют мощные эндотенные иммуносупрессорные факторы различной природы (например, «противовоспалительные» цитокины, PGE<sub>2</sub>). Они подавляют пролиферацию Т-лимфоцитов, нарушают клеточную регуляцию выработки IL-2, а также экспрессию его рецептора. В итоге резко снижается продукция эндотенного IL-2, индуцируются анергия и апоптоз Т-хелперов. Затем возникает и углубляется лимфопения, которая усиливает неблагоприятные последствия субопуляционного дисбаланса лимфоцитов. Это становится значимым фактором дезорганизации для системы адаптивного иммунитета в целом. Нарастает также функциональная несоответственность клеток естественной резистентности и антигенпредставляющих клеток. Иммунная система утрачивает способность противостоять как патогенным, так и нозокомальным микроорганизмам.

С другой стороны, цитокиновый дисбаланс, сопровождаемый избыточной продукцией основных «провоспалительных» цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6), и неадекватное функционирование плазмальных полипептидных систем каскадного протеолиза могут привести к развитию бактериально-токсического шока и тяжелых органных дисфункций, а затем и к ПОН. При этом дисфункция иммунной системы, являющейся важнейшим компонентом единой системы регуляторной интеграции, еще более нарастает. Очевидно, что в формировании и углублении иммунной дисфункции существенное значение имеет дефицит продукции эндотенного IL-2.

Основными клетками-продуцентами эндотенного IL-2 являются активированные Т-хелперы CD4+ 1-го типа (Th1-клетки). Они обеспечивают 90 % продукции эндотенного IL-2. Помимо Th1-также Th0-лимфоциты могут продуцировать IL-2 в больших количествах и одновременно в небольших количествах — опноэитные Т-клеточные цитокины, присутствующие как Th1-, так и Th2-клетками. В продукции IL-2 участвуют и Т-клетки CD8+ (СТЛ-клетки).

Экспрессия гена IL-2 происходит одновременно с активацией клетки, достигает максимума через 8–16 часов и прекращается через 24 часа. IL-2 индуцирует пролиферацию клеток за счет эффекта преодоления «точки рестрикции» между фазами клеточного цикла G1a и G1b. Секрция IL-2 выявляется через 3–4 часа после стимуляции клеток-продуцентов, достигает максимума через 8–12 часов и прекращается через 24 часа. После иммунизации синтез IL-2 в организме достигает максимума через 1–3 суток и сохраняется на высоком уровне в течение 12 суток. У здоровых людей имеются сывороточные ингибиторы IL-2.

Спектр известных биологических эффектов IL-2 в отношении звена иммунной системы достаточно широк и разнообразен. Данный компонент общей цитокиновой регуляции проявляет как прямые, так и опосредованные эффекты (табл. 7.2).

Прямые эффекты IL-2 обусловлены его взаимодействием со специализированными рецепторами высокого сродства на предважно активно активированных антигеном клетках иммунной системы, прежде всего на Т-лимфоцитах различных субопуляций и на В-лимфоцитах (рис. 7.4). Высокоаффинный рецептор IL-2 состоит из трех цепей (субъединиц), каждая из которых сама по себе способна связывать IL-2 с низкой константой аффинитета (для  $\alpha$ -цепи, обладающей наибольшей аффинностью, эта константа равна 10<sup>8</sup> М).

Таблица 7.2

## СПЕКТР ОСНОВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ IL-2

Прямые эффекты	Опосредованные эффекты
Активация клональной пролиферации Т-лимфоцитов	Коррекция субопуляционного баланса Th1- и Th2-клеток
Стимуляция клеточной дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов	Коррекция профиля цитокиновой регуляции
Стимуляция клональной пролиферации В-лимфоцитов	Увеличение продукции эндотенных интерферонов
Увеличение синтеза иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA плазматическими клетками	Повышение экспрессии молекул клеточной адгезии и рецепторов цитокинов на цитоплазматических мембранах различных клеток
Увеличение функциональной активности мононуклеарных фагоцитов	Повышение экспрессии продуктов МНС I и II классов на клеточных мембранах и увеличение эффективности презентации антигенов
Уменьшение уровня спонтанного и активационного апоптоза Т-хелперов, В-лимфоцитов	Интенсификация пролиферации и дифференцировки озинофилов и тромбоцитов
	Подавление эритроидного и миелоидного роста кроветворения

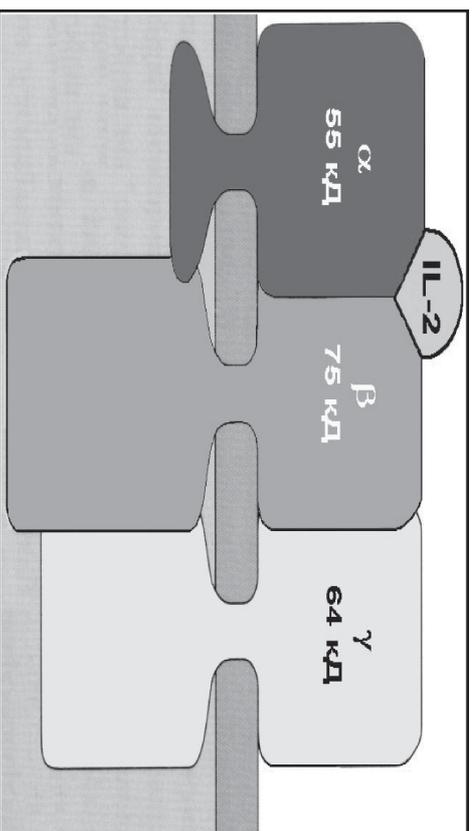


Рис. 7.4. Субъединичная структура высокоаффинного рецептора IL-2.

При ассоциации всех трех цепей рецептора аффинность значительно повышается (константа сродства  $\alpha\beta\gamma$ -рецептора —  $10^{-11}$  М). Неактивированные Т-лимфоциты не экспрессируют  $\alpha$ -цепь, но после их активации количество  $\alpha$ -цепей достигает 50 000 на клетку. Цепи  $\beta$  и  $\gamma$  экспрессируются на неактивированных Т-лимфоцитах, но после активации количество  $\beta$ -цепей возрастает с 500 до 5000 на клетку. Аминокислотные последовательности  $\beta$ - и  $\gamma$ -цепей имеют гомологию с гормоном роста и пролактинном, которые регулируют клеточный рост и дифференцировку, а  $\gamma$ -цепь входит в состав рецепторов к другим интерлейкинам (рис. 7.5).

В качестве трансдуктора сигнала в рецепторных комплексах для IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 и IL-15 участвует  $\gamma$  ( $\gamma_c$ )-цепь рецептора IL-2 (IL-2R). В рецепторном комплексе IL-2  $\gamma$ -цепь помогает привлекать IL-2 к комплексу  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей.  $\beta$ -цепь IL-2R входит также в состав рецепторного комплекса для IL-15, молекулярная организация  $\alpha$ -цепи в этом комплексе еще не определена. Непосредственно отвечают на IL-2 также NK-клетки, имеющие специализированные рецепторы высокого и среднего сродства к данному активационному фактору. IL-2 воздействует и на моноциты, несущие рецепторы к этому пептидину, усиливая генерацию активных форм кислорода и перекисей. Подобная организация рецепторов

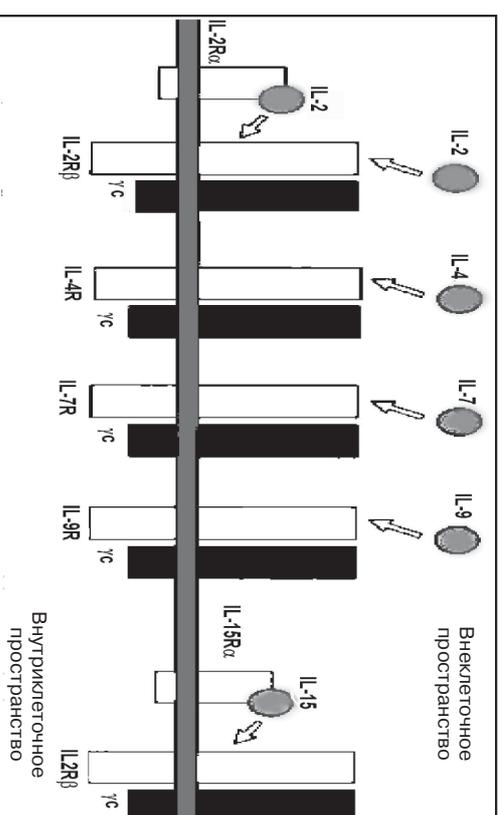


Рис. 7.5. Субъединичная структура рецепторов семейства IL-2.

к интерлейкинам объясняет плейотропность их эффектов и наличие у некоторых пептидинов многочисленных, часто перекрывающихся с другими интерлейкинами биологических функций. Одним из таких полипотентных пептидинов является IL-2, который помимо прямых обладает и множеством опосредованных (индуцированных) эффектов.

Опосредованные эффекты IL-2 индуцируются другими цитокинами, в частности IFN $\gamma$ , и обусловлены активацией моноцитов крови, мононуклеарных фагоцитов и антиген-презентирующих клеток. Описаны индуцированные эффекты IL-2 на эозинофильные и базофильные гранулоциты.

Как фактор иммунобиологической регуляции эндотенный IL-2 определяет тип и длительность ответа иммунной системы на антигены. Реализуется эта роль посредством контроля со стороны IL-2 за процессами пролиферации, дифференцировки и выживаемости клеток, несущих рецепторы к специфичному антигену и к IL-2. В цитоклиновой регуляции функций клеток-мишеней задействованы аутокринный, паракринный и эндокринный механизмы.

Несомненно, что главная функция IL-2 — стимуляция пролиферации и дифференцировки клеток, участвующих в развитии адаптивного иммунитета, посредством клональной (избирательной)

активации иммунного ответа на конкретный антиген. П-2 является фактором роста и дифференцировки Т-лимфоцитов и НК-клеток. Помимо воздействия на пролиферацию и дифференцировку названных клеток, он принимает участие в регуляции координированного функционирования различных факторов и механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, в частности острофазного (преиммунного) и адаптивного (специфического) ответа иммунной системы.

П-2 самостоятельно (без стимулирующего антигенного воздействия) активирует клетки иммунореактивности с высокоаффинными (Т-лимфоциты) и промежуточными по аффинности (НК-клетки) рецепторами к П-2. Однако большинство его эффектов связано с воздействием на предварительно активированные антигенные клетки. Главный эффект в отношении Т-лимфоцитов — индукция пролиферации (это ключевой фактор пролиферации Т-клеток). По некоторым данным, в ответ на прямое воздействие П-2 способны пролиферировать даже предшественники Т-лимфоцитов. П-2 непосредственно усиливает и экспрессию гена *с*-цепи своего рецептора.

Если рассмотреть значение других цитокинов в регуляции уровня экспрессии рецептора к П-2, то наиболее значимо усиливает экспрессию рецептора к П-2 на чувствительных клетках INF $\gamma$ , который вырабатывается Th1-клетками. Следовательно, совместно с другими «подстраивающими» цитокинами П-2 обеспечивает выбор «золотой середины» между типами иммунореактивности, связанными с регуляторными эффектами Th1- и Th2-субпопуляций Т-лимфоцитов. В конечном итоге это определяет оптимально всей стратегии развития иммунного ответа. Также велика роль П-2 в процессах, противоборствующих формированию и углублению общей иммунодепрессии.

Кроме того, что П-2 действует как ростовой фактор на все без исключения Т-лимфоциты, он избирательно активирует дифференцировку Th1-клеток и Т-киллеров. Этот тип воздействия П-2 на иммунную систему проявляется позже, чем ростовой эффект, и для его реализации необходимо участие других цитокинов: П-4, 6, 7, 12.

Последствия активационного воздействия П-2 на иммунную систему весьма разнообразны. Этот цитокин способствует проявлению функциональной активности субпопуляции Т-хелперных клеток, активно продуцирующих INF- $\gamma$ , а также препятствует развитию толерантности к антигенам, в ряде случаев «отменяя» уже сформировавшуюся иммунную «терпимость».

П-2 действует также на преимущественно активированные антигеном В-лимфоциты и усиливает синтез плазматическими клетками иммуноглобулинов классов М, G и А. Присутствие П-2 обязательно и для регуляции переключения синтеза антител, в ряде случаев это позволяет обойти Ig-генный контроль процесса антигенобразования.

Очень важный типовой эффект П-2 — уменьшение уровня спонтанного и активированного апоптоза. Данный эффект приписален прежде всего для сохранения пула Т-хелперов.

Существенным является также следующее обстоятельство: Т-лимфоцит воспринимает П-2 и как пролиферативный, и как дифференцировочный сигнал. Следовательно, эффекты воздействия П-2 на клетки, находящиеся в разных стадиях клеточной дифференцировки (антигеннезависимая и антигензависимая стадии) могут быть различны. После первичного иммунного ответа П-2 способствует формированию популяции Т-клеток памяти. Вероятно, возможна избирательная (клональная) активация тех клеток, которые уже проактивированы специфическим антигеном. Основной смысл этого сводится к тому, что П-2 в принципе способен избирательно или клонально активировать те лимфоциты, которые несут рецептор к специфическому антигену.

Как правило, НК-клетки первыми среди всех клеток-мишеней отвечают активацией на избыточную продукцию П-2, так как данный тип лимфоцитов постоянно экспрессирует В-цепь рецептора к П-2. При воздействии П-2 на зрелые НК-клетки увеличивается цитотоксическая активность и расширяется спектр цитотоксических эффектов на разные клеточные мишени.

П-2 непосредственно воздействует также на моноциты, экспрессирующие на плазмолемме В $\alpha$ -димер рецептора П-2 средней аффинности. Этот процесс усиливается IFN $\gamma$  и ЛПС грамотрицательных бактерий. При этом восприимчивость моноцитов к П-2 возрастает. Описано непосредственное воздействие П-2 и на антигенпрезентирующие клетки различных тканей. При этом активация мононуклеарных фагоцитов сопровождается возрастанием интенсивности респираторного взрыва и оптимизацией процесса переработки и презентации антигенов.

Интегральный результат действия П-2 на названные типы клеток — формирование адекватной иммунореактивности в условиях специфической активации. Именно поэтому П-2 может считаться одним из ключевых компонентов иммунной системы при ее работе в схеме адаптивного иммунитета и эндотенным фактором противодействия развитию и углублению общей иммунодепрессии.

Кроме того, П-2 в условиях *in vitro* способствует дифференцировке одгледьных НК-клеток, экспрессирующих высококаффинный рецептор к этому пептиду, в лимфокин-активированные киллерные клетки (LAK-клетки), отличающиеся высокой цитолитической активностью и широким спектром возможных мишеней, а также интенсифицирует их пролиферацию.

П-2 активирует процессы репарации и регенерации тканей. Чрезвычайно важна биологическая активность П-2, связанная с его участием в механизмах, обеспечивающих сопряженную работу системы регуляторной интеграции: иммунной, эндокринной, нервной.

Таким образом, многогранность биологической активности П-2 дает возможность понять, почему в условиях его недостаточной эндогенной продукции развиваются разнообразные иммунные нарушения и расстройства в системе интегративной регуляции. Эти расстройства оказываются также существенным компонентом дисфункции иммунной системы в целом.

## 7.6. Общая депрессия иммунной системы при сепсисе: патогенетические звенья и механизмы

Общая (системная) депрессия иммунной системы при сепсисе многофакторна и является результирующей двух равноценных патогенетических составляющих: неспецифической и специфической иммунодепрессии. Факторы и механизмы, формирующие состояние общей иммунодепрессии, воздействуют как на систему естественной резистентности организма (эндотоксиновая толерантность моноцитов, энергии других фагоцитирующих клеток), так и на систему адаптивного иммунитета («иммунопаралич» В-лимфоцитов, энергии Т-клеток).

В роли факторов иммуносупрессии могут выступать специфические (избыток антигена, супрессорные факторы специфических лимфоидных клонов) и неспецифические регуляторные молекулы (глюкокортикоиды, простагландины, TGF $\beta$ ), пептиды (IL-4, IL-6, IL-10) и их рецепторные антагонисты (IL-1Ra, TNF-R), а также клетки (В- и Т-лимфоциты с функциональной активностью клеток-супрессоров) (табл. 7.3).

Роль различных факторов и механизмов развития иммунодепрессии на разных фазах септического процесса и их вклад в формирование несостоятельности иммунной системы у каждого конкретного пациента с сепсисом могут быть различными. Однако

именно общая иммунодепрессия и сопутствующая дезорганизация систем иммунореактивности лежат в основе невозможности адекватного противостояния иммунной системы десеминированноинфекционного начала, объясняют невозможность выполнения иммунной системой функции регулирования интенсивности и масштаба генерализованной воспалительной реакции.

Общая иммунодепрессия является одним из самых существенных звеньев патогенеза дисфункции иммунной системы как компонента ПОН, особенно поздней (инфекционной или септической) ее формы. Механизмы и факторы, способствующие развитию и углублению общей иммунодепрессии, могут иметь различное значение на разных фазах септического процесса.

Таблица 7.3

### ОСНОВНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ОШЕЙ ДЕПРЕССИИ СИСТЕМ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ПРИ СЕПСИСЕ

Специфическая иммунодепрессия	Неспецифическая иммунодепрессия
Блокада антигенраспознающих структур иммунокомпетентных клеток избытком антигенов («иммунопаралич»)	Супрессорные эффекты неспецифических регуляторных факторов общей активации (глюкокортикоиды, простагландины)
Уменьшение количества клеток с фенотипом субпопуляций Т- и В-лимфоцитов при прямом повреждении (некроз) и при прогаммированной клеточной гибели (апоптоз)	Супрессорные эффекты факторов компенсаторного противовоспалительного ответа (противовоспалительные пептиды, растворимые антагонисты «провоспалительных» цитокинов, растворимые формы их рецепторов) по отношению к различным клеткам иммунореактивности
Иммуносупрессия после активации (для Т-клеток) и блокада (для В-клеток и иммуноглобулинов) бактерияльными суперантигенами	Иммуносупрессия, противовоспалительная активность лимфоцитов
Ареактивность зрелых эффекторных лимфоцитов	Эндотоксиновая толерантность мононуклеарных фагоцитов
Супрессорные эффекты регуляторных Т-хелперов, противовоспалительных цитокинов и специфических супрессорных факторов в отношении специфических к антигенам лимфоидных клонов	

Другой принципиально важный момент касается того обстоятельства, что общая иммунодепрессия при сепсисе вовсе не является компенсаторным ответом системы томоостаза организма на СВО (так называемый SARS — компенсаторный противовоспалительный ответ). Это самостоятельное и чрезвычайно важное звено патогенеза сепсиса. Более того, не будет преувеличением утверждение, что общая иммунодепрессия является обязательным условием генерализации инфекции. Именно при выраженной общей иммунодепрессии, когда утрачиваются сдерживающие функции барьеров иммунореактивности, компоненты условно-патогенной флоры, реализуя акт инвазии, преодолевают защитные барьеры и проявляют свои патогенные потенции. Сепсис — это клиническое выражение «бунта» эндотенной симбиотической флоры, и этот фатальный для макроорганизма процесс ничем не сдерживается.

В патогенезе общей иммунодепрессии представлены как компоненты и звенья, взаимосвязанные с СВО, так и самостоятельные, однако не менее важные звенья и механизмы, которые никоим образом не могут трактоваться как «ответ на СВО». Общая иммунодепрессия не может быть системным ответом на другой системный ответ. Данные системные патологические процессы при сепсисе развиваются параллельно. Их причинно-следственные взаимосвязи должны стать в будущем предметом глубокого и непредвзятого анализа.

## Глава 8

### ДИАГНОСТИКА ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ СЕПСИСЕ

При решении вопроса о диагностических возможностях использования тех или иных параметров иммунореактивности у септических больных ключевым моментом является патогнетическая значимость наблюдаемых отклонений от условной нормы. Другой важный момент — это способность того или иного параметра, выбранного в качестве диагностического критерия, характеризовать наиболее значимый компонент иммунопатогенеза сепсиса — системную иммунодепрессию. Простое определение в периферической крови септических пациентов относительного и абсолютного количества субпопуляций лимфоцитов по экспрессии фенотипических маркеров (CD-молекул) обладает малой информативностью, поэтому желательнее тестировать функциональные параметры иммунной системы.

#### 8.1. Иммунный статус тяжелых больных хирургического профиля как интегральный показатель дисфункции иммунной системы. Информативность параметров иммунного статуса при сепсисе

Как следует из многочисленных попыток изучения дисфункции иммунной системы только по совокупности тестов оценки иммунного статуса пациентов 1-го уровня (клинический анализ крови, распределение лимфоцитов на субпопуляции по фенотипическим маркерам, оценка бактерицидности нейтрофилов и фагоцитоза), реализация подобной методологии редко дает клинически значимые результаты.

При сепсисе более информативна оценка функциональных характеристик клеточного звена иммунитета по совокупности тех иммунных процессов, которые имеют наибольшее патогнетическое значение. Должны оцениваться следующие функционально-морфологические составляющие клеточной иммунореактивности:

1) способность моноцитов / макрофагов к презентации антигенов (определяется по относительному количеству моноцитов периферической крови, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR, и уровню экспрессии этого маркера индивидуальными циркулирующими моноцитами);

2) пролиферативная активность лимфоцитов и интенсивность выработки ими IL-2 — ростового фактора Т-лимфоцитов.

Значительное снижение именно этих параметров функциональности иммунной системы характерно для большинства больных с тяжелой гнойно-септической патологией (Остаинин А. А., Черных Е. Р., 2002). Например, уменьшение относительного количества циркулирующих моноцитов, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR, до  $\leq 30\%$  определяется у 96%, а нарушение конковалиндиндуцированной продукции IL-2 blastотрансформирующимися мононуклеарами периферической крови — у 86% септических больных (рис. 8.1).

При сепсисе также снижено (в 2,5 раза по отношению к норме) абсолютное количество циркулирующих активированных лимфоцитов (определяется по экспрессии лимфоцитами периферической крови субъединицы рецептора IL-2 — CD25-маркера) и значительно

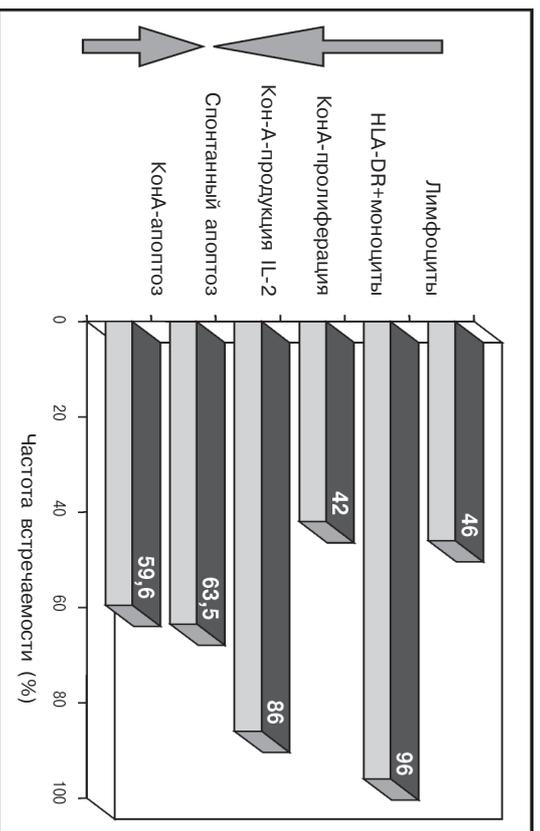


Рис. 8.1. Распространенность изменений параметров иммунореактивности у больных с хирургическим сепсисом.

уменьшена (более чем в 2 раза) выраженность реакции торможения миграции лейкоцитов в ответ на митогены (Гринев М. И. и соавт., 2001; Толстой А. Д. и соавт., 2001–2004), что косвенно свидетельствует об уменьшении секреции Т-хелперами фактора ингибирования миграции лейкоцитов. Эти данные позволяют констатировать несостоятельность эффекторных функций лимфоцитов и дефектность механизмов накопления лейкоцитов в септических очагах.

При утяжелении иммунных расстройств, в частности при углублении иммунодепрессии и эндо(ауто)токсикоза, начинает проявляться морфологический эквивалент иммунных дисфункций — прогрессивно уменьшается общее количество циркулирующих лимфоцитов. Абсолютная лимфопения обычно нарастает на фоне лейкоцитоза и патогенядерного сдвига. Одновременно в периферической крови уменьшается относительное и абсолютное количество наиболее функционально значимой лимфоидной субпопуляции — Т-лимфоцитов (CD3+-клетки). Падает абсолютное количество Т-лимфоцитов хелперов (CD4+-клетки). Септические больные обычно имеют низкие ( $< 1,0$ ) значения иммунорегуляторного индекса (отношение CD4+/CD8+).

Крайне важно также то обстоятельство, что явные (на основании лабораторных данных) проявления иммунодепрессорных тенденций определяли у больных, клинически манифестировавших признаками SIRS. Так, у трети септических пациентов выраженная иммунодепрессия имела место на пике клинической манифестации генерализованного воспаления, а проявления общей иммунодепрессии были максимально выражены у больных в состоянии септического шока (Гринев М. И. и соавт., 2001; Остаинин А. А. и соавт., 2004).

## 8.2. Критерии и клинико-лабораторные алгоритмы диагностики иммунных расстройств у септических больных

На основании анализа вышеописанных изменений параметров иммунного статуса септических больных и дополнительного рассмотрения литературных данных по иммунным нарушениям при развитии гнойно-септических осложнений сформулированы клинико-лабораторные критерии, пригодные для диагностики иммунной дисфункции при сепсисе. Они условно разделены на две группы: основные и дополнительные. В основном группу включались только максимально просто определяемые признаки. Определение

уточняющих критериев иммунных дисфункций выполняемо только в условиях специализированной диагностической лаборатории, располагающей возможностью постановки реакции бласттрансформации мононуклеаров и методикой проточной цитофлюориметрии. Сложность лабораторного обеспечения естественно ограничивает широкое практическое использование уточняющих критериев.

**Основные признаки значимой дисфункции иммунной системы.** В группу основных признаков наличия у септических больных тяжелой дисфункции иммунной системы могут быть включены три показателя:

- 1) *клеточеские проявления инфекционного синдрома (наличие двух и более критериев SIRS);*
- 2) *лимфопения (снижение  $\leq 1,2 \times 10^9/\text{л}$  / абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови);*
- 3) *снижение ( $\leq 20\%$ ) относительного количества CD3-показателей лимфоцитов в периферической крови.*

Определение у пациента с предположительно диагнозом «сепсис» даже двух из вышеперечисленных основных диагностических показателей позволяет констатировать выраженную вторичную иммунную недостаточность и одновременно является показателем к обязательному назначению подобным больным иммуноактивных препаратов заместительного типа действия.

#### **Дополнительные критерии дисфункции иммунной системы.**

Использование дополнительных критериев дисфункции иммунной системы требует применения более чувствительных лабораторных методов анализа. Определение этих уточняющих критериев иммунореактивности позволяет не только с высокой достоверностью констатировать факт наличия у септических больных существенных нарушений иммунитета, но также дает возможность оценки патогенеза иммунных дисфункций с выяснением конкретного звена функционально-структурной дефектности (неадекватности) иммунной системы, а тестирование данных параметров в динамике позволяет осуществлять лабораторный мониторинг состояния больных. К практическому использованию рекомендуются следующие иммунологические параметры:

- 1) определение субпопуляционного дисбаланса Т-лимфоцитов посредством оценки абсолютного количества клеток в субпопуляциях с фенотипическими маркерами CD4+ и CD8+ -клеток и вычислением иммунорегуляторного индекса (отношение: CD4+/CD8+) (при сепсисе количество клеток в субпопуляциях снижается, что сопровождается уменьшением  $\leq 1,0$ ) иммунорегуляторного индекса);

- 2) оценка уровня в крови суррогатных маркеров септического воспаления (С-реактивный белок, П-6, прокальцитонин (при сепсисе содержание в плазме крови данных маркеров повышается /СРР и прокальцитонин  $> 2$  стандартных отклонений от нормальных значений/);

3) оценка бактерицидности и способности к фагоцитозу полиморфноядерных и мононуклеарных лейкоцитов периферической крови (на более поздних стадиях септического процесса значення обоих названных функциональных параметров существенно снижены);

4) оценка пролиферативной и другой функциональной активности мононуклеаров периферической крови (митогениндивидуальная пролиферация лимфоцитов, продукция П-2 в культуре мононуклеарных клеток в ответ на митоген, уровень экспрессии HLA-DR циркулирующими моноцитами и относительное количество в периферической крови моноцитов, экспрессирующих активационный маркер HLA-DR) (при сепсисе все названные функциональные характеристики существенно снижены);

5) определение количества апототических лимфоцитов в периферической крови и оценка уровня спонтанного и митогениндуцированного аптоза лимфоцитов *in vitro* (при сепсисе существенно возрастает количество апототических лимфоцитов в периферической крови и значительно увеличивается уровень актиационного аптоза лимфоцитов в культуре клеток).

Изложенный выше алгоритм оценки выраженности иммунных расстройств рекомендуется для практического использования у больных с гнойно-септической патологией. Эти же показатели иммунного статуса могут с успехом применяться при мониторинге эффективности проводимой терапии.

Наиболее чувствительным и патогенетически обоснованным лабораторным тестом, позволяющим осуществлять раннюю диагностику иммунной дисфункции, является оценка интенсивности процессов аптоза (при последующем углублении патологического процесса именно аптоз выступает в качестве основной причины уменьшения количества клеток иммунореактивности, неизбежных расстройств иммунорегуляции и дезорганизации иммунной системы). Выраженность процессов аптоза необходимо оценивать для основных популяций лейкоцитов: нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов.

**Перспективы оценки иммунных расстройств как компонента полиорганной дисфункции.** Рассматривая возможность использования различных критериев наличия иммунных расстройств, можно

предположить, что наиболее вероятно использование показателя апоптоза лимфоцитов (как количество апоптотических клеток, так и интенсивность активационного апоптоза лимфоцитов *in vitro*) в качестве критериев дисфункции иммунной системы при тяжелом сепсисе с перспективами включения в существующие системы оценки выраженности полиорганной дисфункции. Возможность использования этого показателя как критерия ПОН имеет глубокое патогенетическое обоснование, так как повышенная интенсивность апоптоза лимфоцитов в условиях метаболической иммунодепрессии, обусловленной избытком продукции глюкокортикоидов и катехоламинов, является одним из ведущих механизмов развития лимфопении у септических больных. Этот механизм снижения количества лимфоцитов начинает действовать уже на ранних фазах септического процесса в условиях разгара генерализованной воспалительной реакции. Другой вероятный критерий характеристики иммунной дисфункции как компонента ПОН — это относительное количество в периферической крови моноцитов с высокой степенью экспрессии HLA-DR-антигенов.

Определение уровня циркулирующих цитокинов в крови больных представляет собой исследовательскую методологию, которая в настоящее время широко используется при различных патологических состояниях и предназначена для характеристики дисбаланса в системе иммунореактивности. Оценка концентраций наиболее важных цитокинов в системной циркуляции не выявила обычно постулируемого «цитокинового пожара», в условиях которого должны резко возрастать и сохраняться на высоком уровне концентрации «провоспалительных» цитокинов, у всех тяжелых септических больных.

Резкое увеличение уровня TNF $\alpha$  в системной циркуляции действительно описано (например, у больных с тяжелыми формами разлитого перитонита) как вариант дисбаланса цитокиновой регуляции в раннюю фазу развития тяжелого абдоминального сепсиса. У таких пациентов на фоне клинических проявлений септического шока содержание TNF $\alpha$  в сыворотке превышало его уровень в крови условно здоровых доноров в 8 раз, а в перитонеальной экссудате — в 4 раза. У тех же больных уровень другого цитокина с «провоспалительной» активностью — IL-1 $\beta$  — был также повышен: в крови в 3 раза, а в перитонеальном экссудате — в 2 раза (Кулибаба Д. М., 1998). По данным же других авторов (Останин А. А. и соавт., 2004), исследовавших уровень классических «провоспалительных» цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ , а также других медиаторов цитокиновой природы в динамике тяжелого сеп-

сиса, их концентрация оказалась не повышенной, а существенно сниженной; соответственно более чем в 2 и 4 раза (по данным Виолех-анализа).

Напротив, тенденции к резкому увеличению концентрации в плазме крови была характерна для цитокинов с «противовоспалительной» (иммуноу抑рессивной) активностью — IL-1Ra, IL-6, IL-10 и MIP-1 $\beta$ . Резко увеличенной по отношению к норме оказалась также концентрация факторов активации процессов кроветворения — G-CSF и GM-CSF. Аналогичные данные были получены и у пациентов с неонатальным сепсисом (Солдатова И. Г., 2003).

Трудность трактовки большого объема информации и разнонаправленность тенденций в зависимости от фазовых характеристик патологического процесса и тяжести состояния септических пациентов — те обстоятельства, которые затрудняют широкое практическое использование лабораторного мониторинга по паттернам цитокинов. Тем более, когда имеются веские основания сомневаться в правомочности тезиса о «медиаторном пожаре» как патогномичном признаке сепсиса в разгар клинических проявлений септического процесса даже применительно к классическим «провоспалительным» цитокинам.

Использование термина «цитокиновая дезрегуляция» с констатацией наличия гетерогенности тенденций преобладания цитокинов различных функциональных групп у разных септических пациентов более обосновано для характеристики расстройств цитокиновой регуляции при тяжелых формах сепсиса, чем применение термина «цитокиновая буря».

### 8.3. Диагностика иммунодепрессии у септических больных

**Клинические признаки общей иммунодепрессии.** Очевидный клинический признак состояния общей иммунодепрессии — появление у больных с гнойно-септическими осложнениями после адекватно выполненной хирургической санации и на фоне антибиотикотерапии вторичных септических очагов и/или развитие нозокомальной пневмонии.

**Диагностика иммунодепрессии лабораторными методами.** Наличие прямой корреляционной связи между степенью эндо(ауто)токсемии и общей иммунодепрессией также несомненно, поэтому в качестве косвенных диагностических признаков общей иммунодепрессии могут использоваться лабораторные маркеры ауто-

(эндо)токсикоза: 1) возникновение токсической зернистости в нейтрофилах; 2) увеличение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ); 3) нарастание в плазме крови концентрации пептидов средней массы. Эти лабораторные критерии в совокупности с клиническими признаками позволяют достаточно точно определить степень тяжести эндотоксикоза. Так, средняя тяжесть эндотоксикоза имеет место при ЛИИ  $< 3,0$ , тяжелая — при  $3,0 < \text{ЛИИ} < 6,0$  и крайне тяжелая — при ЛИИ  $> 6,0$ .

При гнойно-септической патологии описаны **прямые лабораторные маркеры состояния иммунодепрессии** (табл. 8.1), которые могут быть рекомендованы как диагностические критерии. А. А. Останиным и соавт. (2002) предложен также способ определения выраженности общей иммунодепрессии у больных с гнойно-септическими осложнениями посредством оценки биологической (супрессорной или воспалительной) активности сыворотки больного, тестируемой *in vitro*. В частности, наличие иммуносупрессорной активности сыворотки у септического больного можно определить по ее способности препятствовать митогениндуцированной пролиферации мононуклеарных клеток доноров в тесте бласт-трансформации *in vitro*. Использование этого достаточно простого метода оценки выраженности общей иммунодепрессии у больных с тяжелым сепсисом и сепсисом, осложненным септическим шоком, позволило установить, что у 70 % тяжелых септических больных в сыворотке преобладают факторы, проявляющие иммуносупрессорную активность (расчетный индекс иммуносупрессорной активности сыворотки  $< 0,8$ ), а не «провоспалительные» факторы. Эта тенденция наиболее выражена у больных с септическим шоком.

Таблица 8.1

#### ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ИММУНОДЕПРЕССИИ ПРИ СЕПСИСЕ

- Абсолютная лимфопения с содержанием лимфоцитов в периферической крови  $< 1,2 \times 10^9/\text{л}$
- Относительное содержание в периферической крови НЛА-DR-позитивных моноцитов  $< 30\%$
- Выраженная иммуносупрессивная активность сыворотки крови с индексом супрессорной активности  $< 0,8$
- Содержание апоптотических лимфоцитов  $10\%$
- Содержание апоптотических нейтрофилов  $> 18\%$
- Цитокиновый дисбаланс (IL-1Ra/TNFr $\alpha$ )  $> 10$

Для этих больных характерен и сопутствующий цитокиновый дисбаланс с многократным преобладанием «противовоспалительных» (иммуносупрессорных) цитокинов над «провоспалительными». Например, отношение IL-1Ra/TNFr $\alpha$  у подобных больных обычно  $> 10$ . Очевидно, что цитокиновый дисбаланс со значительным преобладанием иммуносупрессорных цитокинов также может рассматриваться как дополнительный критерий общей иммунодепрессии.

Для надежной диагностики у септических больных состояния общей иммунодепрессии достаточно определить один из перечисленных выше критериев.

Лабораторные критерии общей иммунодепрессии высоконформативны. Однако, если у септических больных отсутствует лимфопения, то для проведения надежной диагностики необходимо лабораторное обеспечение на уровне современного иммунологического анализа, предусматривающее обязательное использование: 1) культурального метода бласт-трансформирующихся мононуклеарных клеток; 2) иммуноферментных методов определения содержания цитокинов в сыворотке и культуральной среде; 3) проточной лазерной цитофлюориметрии. В совокупности эти методы позволяют оценивать процессы клеточной пролиферации, продукцию цитокинов клетками, выраженность цитокинового дисбаланса, а также процессы апоптоза в клетках, обеспечивающих механизмы иммунореактивности.

Выраженная лимфопения, оцениваемая по абсолютному количеству лимфоцитов в периферической крови, на фоне лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига — абсолютно надежный лабораторный признак тяжелой иммунодепрессии у больных с гнойно-септической патологией, свидетельствующий о развитии угрожающей жизни несостоятельности иммунной системы.

## Глава 9

# НАПРАВЛЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА КОМПЛЕКСНОЙ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

### 9.1. Направленность и задачи терапии. Критерии адекватности терапии

Диагностирование тяжелого сепсиса и септического шока требует необходимости немедленного перевода больного в отделение интенсивной терапии, как правило, хирургического профиля, с привлечением к ведению подобных пациентов хирургов, реаниматологов, специалистов эфферентной терапии, клинических микробиологов и других узких специалистов. Это связано с тем, что адекватная терапия у септических пациентов должна быть эффективной, комплексной и достаточно интенсивной, что подразумевает возможность хирургической санации септических очагов и использование преимущественно парентеральных способов введения лекарственных препаратов в высоких дозах, обеспечивающих их быстрое биораспределение. Значение отдельных компонентов комплексной терапии существенно различается в зависимости от тяжести септического процесса.

В свете представлений об обязательном наличии инфекционного очага при сепсисе необходима хирургическая санация первичного очага инфекции и проведение адекватной антибактериальной терапии. При тяжелых формах сепсиса этого достаточно для обеспечения эффективности лечения. Однако при тяжелом сепсисе и септическом шоке данные направления лечения не всегда можно рассматривать как главные средства спасения жизни пациентов, находящихся в критическом состоянии, и ведущими

становятся средства комплексной терапии, имеющие патогенетическую направленность. Как оказалось, именно эти направления терапии способствуют значительно снижению летальности у больных с тяжелым сепсисом.

Считается, что ведущими патологическими и патоморфологическими звеньями патогенеза любого сепсиса в период его разгара являются: 1) постоянная или дискретная, но длительно сохраняющаяся бактериемия и/или микробная токсемия; 2) генерализованный деструктивный васкулит; 3) гиперкоагуляция с последующей типикоагуляцией потребления и развитием тромбозоморфического синдрома; 4) ферментная и/или другой природы аутотоксемия — наводнение организма биологически активными веществами эндотенного происхождения: цитокинами, протеолизическими ферментами, кининами, простагландинами, гистаминоподобными веществами.

Остро развивающуюся вторичную иммунную недостаточность с полным правом необходимо отнести к основным патогенетическим составляющим сепсиса. Неотъемлемыми компонентами иммунной недостаточности в свою очередь являются: 1) расстройств основных процессов регуляции иммунореактивности и структурно-функциональная дезинтеграция иммунной системы; 2) формирование общей иммунодепрессии; 3) нарушение участия иммунной системы в процессах регуляторной интеграции в организм.

Перечисленные выше патологические составляющие тяжелого сепсиса формируют ПОН как ведущую причину сырья общей резистентности организма. При ПОН организм без внешнего вмешательства не способен повернуть ход болезни вспять. В максимальной полноте и быстром устранении патогенных воздействий основных патологических звеньев и механизмов их формирования и заключается общая терапевтическая задача при лечении тяжелых форм сепсиса любой этиологии. Эта задача может быть решена только комплексно.

В настоящее время все известные методы лечения пациентов с тяжелым сепсисом условно могут быть разделены на две группы. К первой, приоритетной, группе обычно относят методы терапии, эффективность которых подтверждена обширной клинической практикой и применением многочисленных проспективных, контролируемых, рандомизированных исследований. Ко второй группе песосообразно отнести методы лечения, которые имеют ярко выраженную патогенетическую направленность. Эффективность далеко не всех перечисленных ниже подходов к лечению больных сепсисом обоснована мета-анализом, и не все из них являются

общепризнанными. В частности, считается (Руднов В. А., 2004), что положительное влияние иммуноориентированных препаратов (например, средств заместительной иммунокоррекции), активированного протеина С и препаратов инсулина на течение тяжелого сепсиса (по критерию снижения летальности) требует дополнения клинического подтверждения. Но нельзя не считаться с позитивной практикой и широким распространением некоторых из этих подходов.

**Приоритетные направления лечения больных с тяжелым сепсисом.** Приоритетными направлениями лечения пациентов с тяжелым сепсисом обычно считают:

- 1) хирургическую санацию инфекционного очага;
  - 2) адекватную и раннюю антибиотикотерапию;
  - 3) адекватную респираторную поддержку;
  - 4) фармакологическую сосудистую и инотропную поддержку;
  - 5) управляемую гипотензивную поддержку;
  - 6) коррекцию гиповолемии;
  - 7) нутритивную поддержку;
  - 8) иммуноориентированную терапию
- препаратами обогащенных донорских иммуноглобулинов для внутривенного введения (Интраглобин, Пентаглобин, Таб-риглобин) — пассивная иммунокоррекция;
  - препаратами рекомбинантных цитокинов человека: У-интерферона, интерлейкина-2 (Ронколейкин) и колониестимулирующих факторов — активная иммунокоррекция.
- Названные направления являются наиболее значимыми и без их реализации нельзя рассчитывать на позитивный эффект использования других направлений терапии.

**Патогенетически целесообразные направления лечения больных тяжелым сепсисом.** К этой группе могут быть отнесены методы лечения, клиническое использование которых в принципе целесообразно с позиций патогенеза, и эти методы лечения показаны либо при определенной патологии, либо их эффективность не является общепризнанной или же доказана лишь экспериментально.

В эту группу методов входят медицинские технологии гемодиализа / гемофильтрации при развитии острой почечной недостаточности; методы эфферентной терапии (в том числе с применением микроразводилеги); методы селективной деконтаминации кишечника при развитии энтеральной недостаточности; применение больших доз глюкокортикоидов.

## 9.2. Комбинирование средств этиологической и патогенетической терапии как путь оптимизации комплексного лечения

**Этиотропное направление терапии сепсиса.** В настоящее время при лечении септических больных наиболее важным считается этиотропное направление терапии сепсиса. Использование этиотропных лекарственных препаратов для профилактики и лечения сепсиса подразумевает обеспечение ранней и адекватной антибиотикотерапии. Почти абсолютной истиной является также утверждение, что в условиях генерализации инфекционного процесса подавление возбудителей без интенсивной антибактериальной терапии невозможно, и ни одно лекарственное средство патогенетической направленности не способно излечить септического больного. А так ли это?

Стратегия и режимы проведения антибиотикотерапии у тяжелых септических больных детально описаны в обзорных публикациях (Руднов В. А., 2000, 2004; Ефименко Н. А., Гучев И. А., Сидоренко С. В., 2004<sup>1</sup>; Рожков А. С., Лебедев В. Ф., Коibaшвили М. Г., 2005), и в данном издании нет необходимости подробно останавливаться на этом вопросе. Однако при выборе и назначении антибиотика следует руководствоваться некоторыми принципами, которые достаточно широко реализуются в клинической практике.

В первую очередь необходимо установить или предположить природу возбудителя. На практике так и поступает, а далее обычно руководствуются известными сведениями по чувствительности к антибиотикам наиболее распространенных госпитальных штаммов микроорганизмов. Достоверное определение типа возбудителя проводится методом гемокультуры (3–5-кратный посев крови в течение суток). При наличии клинических признаков сепсиса отрицательные результаты исследований в тесте гемокультуры не позволяют снять диагноз сепсиса и не являются основанием для отказа от назначения антибиотиков.

**Эмпирическая антибактериальная терапия.** Отсутствие информации о вероятном возбудителе инфекционных осложнений на протяжении первых нескольких суток после постановки клинического диагноза позволяет назначить антибактериальные средства, учитывая при этом локализацию инфекционного очага и наиболее

<sup>1</sup> См. также библиографию в кн.: Ефименко Н. А., Гучев И. А., Сидоренко С. В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика. — Смоленск, 2004.

типичную для данной анатомической области микрофлору. В этом и состоит суть эмпирической антибактериальной терапии. Так как инфекционные осложнения обычно развиваются у пациентов, длительно находящихся на стационарном лечении, то их возбудители чаще оказываются нозокомиальными (госпитальными) штаммами с высокой резистентностью к большинству рутинно используемых антибиотиков, что диктует необходимость учета сведений о характерной для данного стационара микрофлоре, а следовательно, ограничивает реальные возможности эмпирической антибактериальной терапии.

Наличие антибиотиков широкого спектра действия последних поколений (карбапенемы, цефалоспорины IV поколения, фторхинолоны, защищенные аминопенициллины) позволяет проводить эмпирическую монотерапию. При этом применяется только один препарат, который, как правило, и оказывается эффективным против всех предполагаемых возбудителей. На сегодня доказана высокая эффективность монотерапии тяжелого сепсиса карбапенемами (имипенем / циластатин, меропенем). Это связано с очень широким спектром действия антибиотиков данной группы, их высокой антимикробной активностью, крайне низким уровнем резистентности микроорганизмов к ним, а также с тем фактом, что активность этих антибиотиков обычно сохраняется у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности.

Комбинированная антибиотикотерапия назначается в тех случаях, когда можно прогнозировать наличие синергизма различных антибактериальных препаратов в отношении предполагаемого возбудителя. При комбинированной терапии может возникнуть необходимость гарантированно перекрыть весь спектр возможных возбудителей, что обосновывает назначение комбинации препаратов, одновременно эффективных против грамположительных, грамотригателных и анаэробных патогенов. Нежелательны комбинации бактериостатических и бактерицидных антибиотиков, а также антибиотиков с сульфаниламидными препаратами, к которым большинство современных возбудителей сепсиса совершенно нечувствительны. Наиболее действенными, как правило, являются комбинации цефалоспоринов III поколения и современных аминогликозидов, а также цефалоспоринов и метронидазола. В течение всех последних лет наилучшим образом себя зарекомендовали тиенам — комплекс имипенема и циластатина. Ценным свойством имипенема и многих бета-лактамовых антибиотиков является некое иммуномодулирующее действие при иммунодефицитных состояниях (сахарный диабет, противоиолухоловая терапия).

Недостатками фторхинолонов считают их низкую активность в отношении пневмококков, устойчивых штаммов *P. aeruginosa* и *S. aureus*, а также низкий антианаэробный потенциал препаратов этой группы. Последнее обстоятельство считается также основным недостатком цефалоспоринов IV поколения, хотя в отношении аэробных возбудителей они превосходят цефалоспорины предыдущих генераций.

Одним из препаратов с мощной антибактериальной активностью, который хорошо сочетается с антибиотиками, является диоксидин. Его вводят внутривенно в виде 0,1 % раствора в суточной дозе 600–900 мг (600–900 мг) в 2–3 приема.

**Направленная антибактериальная терапия.** При установленной чувствительности возбудителя более предпочтительной является направленная антибактериальная монотерапия. Такой вариант терапии обычно сопровождается меньшим числом осложнений, имеет наибольшую фармакоэкономическую эффективность и, как правило, не вызывает антибиотикорезистентности у микроорганизмов-возбудителей, а если она все же возникает, то формируется более длительно.

**Деэскалационная терапия.** В последние годы сочетание эмпирической и направленной антибиотикотерапии реализуется на принципах так называемой «деэскалационной терапии», предусматривающей максимальное сужение спектра используемых антибиотиков. Исходя из принципов этого варианта терапии, сначала назначается наиболее эффективный из имеющихся в наличии антибиотиков широкого спектра действия (карбапенемы и другие подобные антибиотики), а затем переходят на направленную терапию по результатам определения чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Основным способом введения антибиотиков должен быть внутривенный, по показаниям он может сочетаться с другими способами введения, обеспечивающими доставку антибиотика к зонам локализации и размножения возбудителей (окружность ран, интритикостно, эндолимфатически, внутривартериально). Использование энтерального способа введения антибактериальных препаратов для системной этиологической терапии нежелательно из-за высокой вероятности развития дисбактериоза и возможного нарушения процессов всасывания препаратов. Антибиотики следует вводить отдельно от других препаратов во избежание инактивации или образования токсических комплексов. Сроки антибактериальной терапии определяются фактом стойкой нормализации температуры тела (в течение 7–10 дней), картиной периферической крови

и другими признаками наступающего выздоровления, в том числе отрицательными результатами исследований на гемокультуру. Каждые 10–12 дней необходимо решать вопрос о смене антибиотиков в связи с изменением флоры или ее чувствительности к лекарственным препаратам.

**Подходы и средства патогенетической терапии сепсиса.** Известно, что эффективность антибиотиков при сепсисе, осложненном ПОН, резко снижена. В этом случае определяющими для сохранения жизни больного становятся направления терапии, коррипирующие основные патогенетические процессы, что способствует сохранению основных жизненно важных констант, ликвидирует проявления полиорганной дисфункции (несостоятельности) и ведет к восстановлению общего гемостаза организма. В настоящее время общепризнано существенное влияние на показатели летальности у больных с тяжелым сепсисом таких направлений патогенетической терапии, как интенсивное использование инфузионных и вазоактивных лекарственных средств, адекватной и возможно более ранней респираторной поддержки и методов фармакологической коррекции гемостаза (препараты минералокортикоидов, инсулина, активированного протеина С /дротрексогип-альфа/).

**Респираторная поддержка.** Наиболее частой и опасной органной дисфункцией при сепсисе является острая дыхательная недостаточность. Смысл коррекции дыхательной недостаточности и необходимость проведения респираторной поддержки состоит не только в поддержании кислородного транспорта и уменьшении работы системы дыхания, но дополнительно определяется тем фактом, что в условиях гипоксии резко увеличивается скорость патологических процессов септического каскада. Применительно к тяжелому сепсису ориентация исключительно лишь на газы крови при диагностике выраженности дыхательной дисфункции является недостаточной. Необходимо иметь в виду, что функциональная неполноценность любого органа приводит к дополнительной нагрузке на легкие, нарушает их газообменную функцию и усугубляет дыхательную недостаточность. Поэтому респираторная поддержка показана всегда в том или ином объеме у пациентов с тяжелым сепсисом и при септическом шоке. Она может проводиться путем постоянной ингаляции увлажненного кислорода, осуществляться при длительной ИВЛ в контролируемом механическом режиме или при вспомогательной вентиляции легких. Проведение ИВЛ показано большинству пациентов с септическим шоком, при сепсисе, осложненном острым респираторным дистресс-синдромом

любой степени тяжести, нарушениях сознания и прогрессирующей ПОН.

**Иммуниная инфузионная терапия** в широком смысле охватывает весь круг задач патогенетического направления лечения септических больных и призвана прежде всего ликвидировать эндотоксикоз и его последствия, а также купировать процессы гемостаза. Ранняя инфузионная терапия на фоне введения инотропных и вазоактивных препаратов обеспечивает необходимую при септическом шоке и тяжелом сепсисе гемодинамическую поддержку, ибо «провоспалительные» цитокины (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) играют важную роль в патогенезе дисфункции миокарда.

**Препараты, снижающие вязкость крови.** Эти препараты органично включаются в состав инфузионной терапии, так как являются эффективными средствами коррекции коагулопатии и одновременно уменьшают опасность развития гемической гипоксии.

Эффективность инфузионной терапии зависит от особенностей нарушений функционирования гемостатических систем: степени гиповolemии, фазы синдрома ДВС, уровня альбумина крови, а также тяжести респираторного дистресс-синдрома. Средствами выбора при проведении инфузионной терапии у пациентов с сепсисом являются кристаллоиды и гидроксигетилпированный крахмал.

Такие плазмозаместители, как декстраны, желатиноль, гидроксигетиламилоны, показаны при выраженном дефиците объема циркулирующей крови. В силу меньшего риска потерь через мембраны и отсутствия клинически значимого воздействия на систему гемостаза препараты низкомолекулярного гидроксигетилкрахмала имеют потенциальное преимущество перед декстранами. При уменьшении низкомолекулярного крахмала способствует улучшению системной гемодинамики: повышаются сердечный индекс, индекс потребления и доставки кислорода. Кроме того, с  $34 \pm 4\%$  до  $42 \pm 3\%$  увеличивается фракция выброса правого желудочка и усиливается перфузия органов брюшной полости (Руднов В. А., 2004). Отмечено также благоприятное влияние этого направления комплексного лечения на процессы сосудистой проницаемости и систему гемостаза. Разветвленные макромолекулы модифицированного крахмала, цементируя поры сосудов, ограничивают утечку плазмы через сосудистую стенку и увеличивают выход альбумина в интерстициальное пространство. При этом они способны удерживать воду в сосудистом русле. В отличие от других коллоидных растворов, препараты низкомолекулярного гидроксигетилрованного крахмала в обычно используемых дозах не вызывают

перетружки сосудистого русла избыточным объемом и подготовлено действуют на систему гемостаза, в частности снижают выброс фактора Виллебранда и циркулирующего фактора VIII, что оптимизирует образование эндотелиального Р-селектина и увеличивает уровень протейна С и амилоида S в сыворотке крови. При этом предотвращается углубление коагулопатии. Процессы диссеминированного внутрисосудистого свертывания, которые в той или иной степени сопутствуют острому повреждению легких при септическом шоке, купируются при своевременном назначении этих лекарственных средств.

Необходимо учитывать, что у лиц с изначально нарушенной функцией печени (цирроз, гепатит) препараты крахмала могут вызывать тяжелую портальную гипертензию и печеночную недостаточность. Осложнением инфузионной терапии, проводимой препаратами модифицированного крахмала, может быть усугубление почечной дисфункции.

При снижении уровня альбумина  $< 20$  г/л и отсутствии его «уточек» в интерстициальные пространства, вероятно, полезны переливания альбумина, а при снижении коагуляционного потенциала крови в процессе проведения терапии может использоваться **донорская криоплазма**. Донорская плазма содержит иммуноглобулины, лизоцим, пропердин, компоненты комплемента и другие гуморальные факторы, участвующие в противоинокционной защите. Содержащийся в донорской плазме альбумин также способен связывать циркулирующие в крови токсические субстанции. При сепсисе содержащиеся в донорской плазме тормонд, витамины, микроэлементы могут позитивно воздействовать на обмен веществ. Липотетическая опасность введения чужеродного белка и необходимость его связывания за счет иммунных факторов не подтверждается многолетней клинической практикой применения донорской криоплазмы у пациентов с сепсисом. Использовать донорскую криоплазму у больных с сепсисом целесообразно по 1–2 дозы/сутки, с периодичностью через день, на курс лечения 5–10 введений (Гринев М. В., Громов М. И., Комраков В. Е., 2001). Пиперимунная антистафилококковая плазма обогащена антителами к антигенам стафилококка, поэтому ее использование предпочтительно при констатации у пациента грамположительного сепсиса.

Переливание инфузионных растворов в ряде случаев не компенсирует низкое артериальное давление, поэтому **очевидна необходимость экстренной в состав инфузионных растворов препаратов, повышающих сосудистый тонус**. С этой целью в клинической практике используют допамин, адреналин, норэдреналин и мезатон.

Образующиеся при травме и раневой инфекции биологически активные вещества и микробные токсины ведут к значительным коагуляционным нарушениям и повреждению сосудов с развитием тромбобеморрагического синдрома, что означает превращение сепсиса любой этиологии в тяжелую генерализованную сосудистую и коагуляционную патологию, при которой развиваются обширные тканевые поражения дисстрофического и некротического характера. Поэтому без профилактики и устранения нарушений кровообращения в системе микроциркуляции невозможны ни профилактика, ни лечение сепсиса и его осложнений.

Для предупреждения сосудистых нарушений и ликвидации явлений гиперкоагуляции применяют: гепарин (при достижении у больных с хирургической патологией устойчивого гемостаза — по 5000 ЕД 4 раза в сутки в кожу складку живота), антиагреганты и препараты с антиагрегантной активностью (аспирин, индометацин, трентал, курантил, никотиновая кислота), дезагулянт — (реополиглюкин, реоглюман, гемодез).

Практический опыт реализации других перспективных направлений патогенетической терапии, таких как **коррекция обменных процессов с использованием «амминых» нутриентных диет, медцинские технологии эфферентной терапии, включая метод додологично микровазодилегии, метод селективной деконтаминации кишечника и методики коррекции энтеральной недостаточности; использование массивных доз глюкокортикоидов**, при лечении пациентов с тяжелыми формами посттравматического сепсиса обобщен А. С. Рожковым, В. Ф. Лебедевым, М. Г. Кобиашвили (2005) и детально изложен в обзоре современных стратегий профилактики и лечения сепсиса.

**Уменьшение уровня гиперцитокинемии** — направление патогенетической терапии, с которым после формулировки цитокиновой концепции патогенеза сепсиса связывались наиболее серьезные надежды по разработке «революционных» методов терапии, подразумевающие использование методов снижения гиперцитокинемии, обусловленной «провоспалительными» цитокинами.

Удаление из системной циркуляции больших сепсисом «провоспалительных» цитокинов обеспечивается в ходе проведения процедур экстракорпоральных методов детоксикации. Данные процедуры, основной задачей которых является борьба с общей интоксикацией, не обладают селективным эффектом в отношении цитокинов, однако при их проведении из крови наруду с бактериальными антигенами и их токсинами, продуктами аутолиза клеток, токсичными метаобитами удаляются и «провоспалительные»

питокины. В целом это способствует «разгрузке» иммунной системы, уменьшает выраженность эндо(ауто)токсикоза (Костюченко А. Д., Гуревич К. Я., Бельский А. Н., 1998; Гринев М. В., Прошов М. И., Комраков В. Е., 2001). При тяжелом сепсисе наиболее эффективный способ экстракорпоральной детоксикации оказался **обменный плазмаферез**.

Из принципиально возможных решений по селективному удалению избытка «провоспалительных» citoкинов или предупреждению реализации их активности (рис. 9.1) наибольшие усилия были сосредоточены на «антиcitoкиновой терапии» по отношению к TNF $\alpha$ .

Как варианты «антиcitoкиновой» терапии применяли специфические антитела к ЛПС грамотрицательных микроорганизмов, моноклональные антитела к TNF $\alpha$ , антитела к растворимым рецепторам TNF $\alpha$ , антитела к растворимому рецепторному антагонисту TNF $\alpha$  (Винницкий Д. И. и соавт, 1997; Sampson R., 1992; Waiger P., 1994; Abraham E. et al., 1998). Ни один из подходов «антиcitoкиновой терапии» при клинических испытаниях не продемонстрировал эффективности, более того, оказалось, что летальность в группах септических пациентов, получавших «антиcitoкиновую терапию», возросла. Возможности «антиcitoкиновой терапии» также продолжают обсуждаться применительно к исполь-

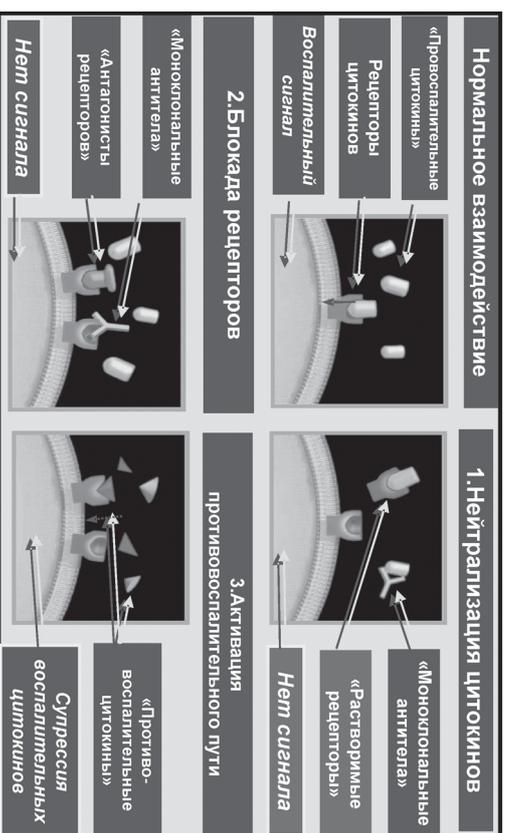


Рис. 9.1. Принципиальные возможности нейтрализации активности «провоспалительных» citoкинов.

зованию растворимого рецептора для IL-1 и растворимого рецепторного антагониста этого же citoкина, однако опубликованные клинические результаты отсутствуют, и вероятность получения позитивных результатов при лечении тяжелого сепсиса крайне мала.

### 9.3. Иммуноориентированная терапия в комплексном лечении пациентов с тяжелыми формами инфекционных патогенетической терапии. Выбор препаратов и критерии оценки их эффективности

**Иммуноориентированная терапия — направление патогенетической терапии.** Совершенно очевидно, что наиболее выражены при тяжелой хирургической патологии и травматических поражениях выраженные иммунные дисфункции, которые можно классифицировать как Т-лимфоцитарно-моноцитарный структурно-функциональный вторичный иммунодефицит, необходимо предупредить, а при их развитии — адекватно лечить иммуноотропными препаратами соответствующего спектра фармакодинамической активности.

При лечении пациентов с гнойно-септической патологией обязательным компонентом потенциально адекватного иммунокорректора должна быть его лимфотропность, которая обеспечивается наличием специализированных рецепторов на функционально активных лимфоцитах. Только в этом случае возможны прямые активационные эффекты в отношении соответствующих лимфоидных клеток. При декомпенсированной иммунной недостаточности обозначенной выше патогенетической структуры применение любых иммунокорректоров не прямого, а индуктивного типа действия как средств патогенетической терапии бесполезно.

Следовательно, патогенетическая структура иммунных дисфункций при тяжелой хирургической патологии, в частности при хирургическом сепсисе и травматической (ожоговой) болезни, определяет алгоритм выбора конкретного иммунокорректора среди множества возможных средств иммуноориентированной терапии. Глубина иммунных нарушений и сопутствующие патологические процессы — шок, потеря крови и плазмы, микроциркуляторные расстройства, гипоксия, — которые еще более усугубляют иммунные дисфункции, требуют использования препаратов достаточно высокой мощности и способных воздействовать на различные звенья патогенеза иммунных дисфункций.

Иммунокоррекция окажется эффективной только в том случае, если спектр фармакодинамической активности используемых лекарственных средств совпадает с патогенетической структурой иммунных дисфункций, а лекарственные средства при совместном использовании в составе терапии подействуют на иммунную систему синергично, и их иммунокоррипирующее действие будет характеризоваться достаточной мощностью.

#### **Цели использования иммуноактивных лекарственных средств.**

Основные целевые установки применения средств иммуноориентированной терапии сводятся к следующему: 1) мобилизация систем естественной резистентности и адаптивного иммунитета на борьбу с внутрисосудистой инфекцией; 2) восстановление цитокинового баланса регуляции системного воспалительного ответа; 3) обеспечение abortивного течения инфекции в местных септических очагах и асептическая секвестрация очагов некроза; 4) активация процессов репарации и регенерации тканей, поврежденных в ходе септического процесса.

Перечисленные выше принципы в особенности важны при использовании иммуноактивных препаратов на фоне уже сформировавшихся иммунных дисфункций. При применении иммуноактивных препаратов с целью неспецифической профилактики инфекционных осложнений у хирургических больных требования к их мощности менее жесткие.

**Выбор лекарственных препаратов для проведения патогенетической иммуноориентированной терапии.** Среди известных средств иммуноориентированной терапии в лечении больных с тяжелыми повреждениями, в частности с механической травмой и ожогами, доказана эффективность:

1) лекарственных препаратов, способствующих уменьшению эндотоксикоза, антигемии и микробной токсемии путем усиления естественных процессов детоксикации и обеспечивающих целенаправленный детоксикационный эффект;

2) медикаментозных средств со свойствами протекции / восстановления клеточных мембран и увеличения энергетического потенциала иммунокомпетентных клеток (углеводно-аминокислотные препараты, препараты витаминов и кофакторов, антиоксиданты и протекторы клеточных мембран);

3) средств иммунокоррекции заместительного типа действия (полиспецифические иммуноглобулины, препараты рекомбинантных и естественных цитокинов).

К средствам, обеспечивающим усиление естественных процессов детоксикации и выведения метаболитов и других факторов

эндо(ауто)токсикоза обычно относят препараты детоксикационно-инфузионной терапии и субстратные антигипоксанты. Препараты высокомолекулярных полианионов и поликатионов, препараты естественных опсоинов (донорские иммуноглобулины для внутривенного введения, обогащенные антителами классов IgM и IgA, а также специфические сыворотки и лекарственные препараты специфических моноклональных антител и их фрагментов) могут рассматриваться как средства, обеспечивающие целенаправленный детоксикационный эффект.

Внимание к лекарственным препаратам с подобными свойствами связано, прежде всего, с явной патогенетической направленностью их целевых эффектов, которые обеспечивают усиление естественных процессов детоксикации организма, или же позволяют, специфически связывая соответствующие токсические продукты, нейтрализовать их активность и тем самым препятствовать процессу углубления дисфункции иммунной системы.

Столь же важны препараты, способные защищать клетки от пагубного воздействия супероксидных радикалов, активно образующихся при свободнорадикальном некролизе и окислительном стрессе — патогенетических процессах, которые интенсифицируются при гнойно-септической патологии, и препараты, обеспечивающие энергетические и пластические ресурсы клеток в условиях гипоксии. Такими свойствами обладают препараты углеводно-аминокислотных смесей, пластические регуляторы обмена веществ (метиурацил, нуклеинат Na), препараты витаминов-кофакторов клеточного дыхания и антигипоксанты (С, витаминные группы В, витамин Е), регуляторные антигипоксанты (тимические пептиды); препараты, содержащие химические вещества, которые используются клеткой как энергетические субстраты (янтарная и  $\alpha$ -липоевая кислоты). Лекарственные препараты этих фармакологических групп, осуществляя цитопротекторные функции, одновременно обеспечивают восстановление энергетического потенциала иммунокомпетентных клеток (эффект субстратных антигипоксантов) и коррекцию дисбаланса внутриклеточных окислительных и антиокислительных систем (антиоксидантный эффект), поэтому могут рассматриваться как средства клеточно-реставрационной терапии метаболического типа действия.

#### **Лекарственные средства заместительного типа действия.**

Среди средств заместительной иммунотерапии в комплексном лечении тяжелого сепсиса и септического шока эффективно применяются иммуноглобулины для внутривенного введения, содержащие полиспецифические донорские антитела. Их направленность

как патогенетически обоснованных иммунокорректоров прежде всего обеспечивается биологической активностью входящих в их состав естественных опсониннов.

Целесообразность включения внутривенных иммуноглобулинов (IgG и IgG + IgM) в комплекс иммуноориентированных терапевтических подходов обеспечивается способностью этих препаратов ограничивать избыточное воздействие на организм «провоспалительных» цитокинов, повышать клиренс эндотоксина грамотрицательных возбудителей и стафилококкового суперантгена, устранять анемию Т-лимфоцитов, а также усиливать эффект β-лактамовых антибиотиков.

Дротрекотин-альфа — препарат рекомбинантного активированного протеина С — позиционируется производителем как средство для коррекции коагулопатии. Дротрекотин-альфа обладает профибринолитической и антитромботической активностью. Дополнительно данный препарат проявляет и иммунокоррипторную активность, существенно влияя на регуляторный дисбаланс и гиперцитокинемию «провоспалительных» цитокинов.

Эффективность названных лекарственных средств заместительной иммунокоррекции при тяжелом сепсисе и септическом шоке доказана по такому клиническому критерию как летальность. Однако при генерализованных формах септической патологии патогенетическая структура иммунных дисфункций такова, что иммуноглобулины в принципе не способны полноценно корригировать вторичную иммунную недостаточность.

Смысл пассивной иммунотерапии препаратами обогащенных донорских иммуноглобулинов состоит в выполнении циркулирующих макромолекул, способных к опсонизации бактериальных токсинов, аутооксиснов различной природы, продуктов распада клеток. Без сомнения, эффективность иммуноглобулинов максимална при бактериально-токсическом шоке. Защитные эффекты иммуноглобулинов существенны и при противодействии инвазии гематогенно распространяющихся бактериальных этиопатогенов. Иммуноглобулины также способны индуктивно активировать систему комплемента, иммунный фагоцитоз и антигелоопосредованную цитотоксичность. Выраженный при сепсисе и другой тяжелой патологии, сопровождаемой иммунодепрессией, комбинированный Т-лимфоцитарно-молицитарный структурно-функциональный иммунодефицит полиспецифичными иммуноглобулинами эффективно корригироваться не может. Индуктивные эффекты иммунных комплексов по отношению к моноцитам / макрофагам требуют времени для своей реализации и лишены необходимой в этом случае клональной направленности.

Как уже отмечалось ранее, средствами эффективной иммунокоррекции при сепсисе могут быть только те препараты, которые обладают соответствующим патогенетической структуре иммунных дисфункций спектром иммунотропной активности. Это связано с тем обстоятельством, что при проведении эффективной иммунотерапии необходимо одновременно воздействовать как на предшественники клеток-эффекторов, так и на зрелые клетки. Целевые клетки-мишени для иммуноактивных препаратов относятся не только к клеткам — продуцентам иммуноглобулинов, но и к цитотоксическим лимфоцитам, регуляторным Т-лимфоцитам хелперам и ко всем клеткам, осуществляющим презентацию и переработку антигенов (антигенпредставляющие клетки /АПК/: дендритные клетки разных типов, макрофаги, В-лимфоциты).

Такими лекарственными средствами являются препараты генноинженерных (рекомбинантных) цитокинов со свойствами потенциальных регуляторов иммунореактивности, роста и колониестимулирующих факторов: IL-2, IFN $\gamma$ , G-, GM-CSF. По этой причине они оказались эффективными средствами комплексной терапии инфекционных осложнений при критических состояниях разного генеза. По результатам применения рекомбинантных пироткинов для лечения больных с тяжелыми формами гнойно-септической патологии доказана их высокая общая клиническая эффективность, оцениваемая по снижению летальности (на 20–35%) и наличием детоксикационного и иммунокоррипторного эффектов. Позитивные результаты заместительной иммунокоррекции являются следствием их патогенетической направленности на восстановление баланса цитокиновой регуляции системного воспалительного ответа, уменьшение антигемемии и эндотоксикоза, снижение выраженности болей и специфической иммунодепрессии, регуляцию процессов апоптоза клеток и активацию процессов репарации и регенерации тканей.

#### **9.4. Цели использования средств иммунокоррекции в профилактике и лечении тяжелых инфекционных осложнений у больных хирургического профиля**

Существует две принципиально различные установки при лечении иммуноактивных препаратов у тяжелых хирургических больных:

- превентивное (раннее) применение иммунокорректоров с задачей недопущения формирования и углубления комби-

нированных иммунных расстройств (*неспецифическая иммунорегуляторная дисфункция*);

- *использование иммунокорректирующих препаратов как средств лечения на фоне уже развившейся вторичной иммунной недостаточности*, сопровождаемой выраженными и разнообразными иммунными расстройствами и общей иммунодепрессией.

Эти цели реализованы в процессе проведения клинических исследований у больных хирургического профиля с тяжелыми инфекционными осложнениями применительно к иммунокорректирующим лекарственным средствам заместительной иммунотерапии. Следующий раздел монографии посвящен оценке полученных результатов.

### 9.5. Результаты клинического применения в комплексном лечении тяжелого сепсиса и септического шока препаратов внутривенных иммуноглобулинов и активированного протеина С

#### Критерии оценки эффективности клинического применения.

Следующим по важности после выбора типа иммуноактивных лекарственных препаратов является вопрос о критериях оценки результативности их клинического применения в смысловом поле доказательной медицины. Доказательством их эффективности служат показатели летальности у хирургических пациентов, имеющих тяжелые инфекционные осложнения, который и будет определять перспективу дальнейшего использования лекарственных средств иммунокоррекции в экстремальной медицине. Для реальной клинической практики наиболее важна именно эффективность клинического применения перспективных лекарственных препаратов и наличие результатов оценки их эффективности в различных экстремальных ситуациях.

Без сомнения, лекарственными препаратами с наиболее аргументированной и широко реализованной практикой клинического применения в составе комплексной терапии таких осложнений полипраксы, как тяжелый сепсис и септический шок, являются содержащие полиспецифические донорские антигены препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения, а также Дроперидол-альфа — препарат активированного протеина С.

Эффективность этих средств заместительной терапии при тяжелом сепсисе и септическом шоке по снижению летальности па-

циентов показана в клинических исследованиях высокого уровня доказательности (Jenson H. V., Rollock V. H., 1997; Vempard G. R., 2003).

**Результаты клинического применения препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения.** Клиническая эффективность препаратов внутривенных иммуноглобулинов у хирургических пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком подтверждена результатами многоцентровых клинических исследований (413 пациентов) с мета-анализом полученных данных (Valikisioti S., 1996). Оказалось, что отношение рисков неблагоприятного исхода при использовании IgG составило 0,68 (0,50–0,89), а комбинации IgG + IgM — всего 0,48 (0,30–0,76) (Alejandria M. M. et al., 2002). Позитивные результаты применения иммуноглобулинов были еще более значимыми, когда учитывалась только летальность непосредственно от сепсиса. Наилучшие результаты при использовании иммуноглобулинов получены в раннюю фазу септического шока и у пациентов с диапазоном индекса тяжести состояния 20–25 баллов по шкале APACHE II (Dominioti L., Diomigi R., Zampello M., 1991).

В случаях развития сепсиса, вызванного *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae*, *S. aureus*, *St. enteritidis*, антигипоксическая активность Пентаглобина — иммуноглобулинового препарата для внутривенного введения, обогащенного донорскими полиспецифическими IgM-антигенами, — оказалась в 16–32 раза более высокой, чем активность других препаратов иммуноглобулинов. Так, было показано, что применение Пентаглобина у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком, вызванным грамотрицательными микроорганизмами, в течение первых 24 часов развития шока и в последующие трое суток течения тяжелого сепсиса увеличивает выживаемость больных на 28 % (Schedel I. et al., 1991).

Российский иммуноглобулиновый препарат для внутривенного введения последнего поколения Габриглобин изучен в пилотных клинических исследованиях на ограниченном континенте больных с инфекционными осложнениями механической и ожоговой травмы в стадии септикотоксемии. Показана эффективность Габриглобина как средства коррекции эндотоксикоза и полученных предартериальных данных по его положительному влиянию на объективные показатели течения травматической и ожоговой болезней. Препарат хорошо переносится и более эффективен при использовании высоких разовых и курсовых доз. Клиническая данные по влиянию препарата на летальность у септических больных, отвечающие стандартам доказательной медицины, отсутствуют.

Естественные опсонины, которые входят в состав донорских иммуноглобулиновых препаратов, обладают следующими патогенетически значимыми эффектами. Естественные опсонины способны универсально связывать медиаторы СВО и ПОН. Противодействуя чрезмерной генерализации воспалительной реакции, они нейтрализуют активационные эффекты экзогенных и эндогенных антигенов, суперантигенов, бактериальных и эндогенных протеаз, а также обладают широким спектром других иммунокорректирующих эффектов, которые опосредованы не только их ролью в процессах фагоцитоза и клеточной цитотоксичности, но и возможностью регуляции функциональной активности системы complemento. Однако при тяжелой хирургической патологии, включая травматическую и ожоговую болезнь, острый деструктивный панкреатит, разлитой перитонит, а также другие тяжелые формы сепсиса, патогенетическая структура иммунных дисфункций такова, что введение иммуноглобулины не способны полноценно корректировать такой вторичный иммунодефицит. Смысл пассивной иммунотерапии препаратами обогащенных донорских иммуноглобулинов состоит в восполнении количества циркулирующих макромолекул с функциями опсонинных бактериальных токсинов, эндотоксинах различной природы, а также продуктов аутолиза клеток и тканей.

**Результативность клинического применения Дротрекотина-альфа — препарата активированного протеина С.** Доказана высокая клиническая эффективность препарата Дротрекотин-альфа в качестве лекарственного средства коррекции сопутствующей тяжелой сепсису и септическому шоку коагулопатии. Установлено, что активированный протеин С способствует поддержанию баланса между процессами коагуляции и фибринолиза, оказывая профибринолитическое и антитромботическое действие. Этот препарат проявляет также иммунокорректирующую активность. Лечение септических больных активированным протеином С сопровождается быстрым снижением в системной циркуляции уровней ПЛ-1, L-6, а также TNF $\alpha$ .

При инфекции, вызванной грамположительными и грамотрицательными возбудителями, снижение риска летального исхода у пациентов с шоком и без шока в случаях лечения данным препаратом было одинаковым и составило 19,4 % для относительно риска и 6,1 % — для абсолютного. В этом и состоял положительный эффект заместительной иммунотерапии. Однако, обеспечивая значительное снижение летальности при тяжелом сепсисе, лечебное применение препарата характеризовалось относительно

высоким риском развития спонтанного кровотечения. Подобное нежелательное явление на протяжении периода введения препарата наблюдалось у 2,8 % больных (у 79 из 2786 пациентов) и у 5,3 % больных в течение последующих за введением 28 суток клинического наблюдения. Тяжелые кровотечения и внутричерепные кровоизлияния отмечали соответственно в 0,9 и 0,2 % случаев (Vestagd G. R. et al., 2003).

Таким образом, препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения и рекомбинантный активированный протеин С обладают высокой эффективностью и показаны для клинического использования прежде всего как средства целенаправленной детоксикации и коррекции сопутствующих тяжелой сепсису и септическому шоку эндо(ауто)токсикоза и коагулопатии. Эффективность этих лекарственных препаратов оказалась максимальной при септическом (эндотоксическом) и других вариантах бактериально-токсического шока. В подобных клинических ситуациях они являются препаратами выбора. Защитные эффекты лекарственных препаратов, обогащенных естественными опсонинами, крайне важны и в противодействии инвазии бактериальных возбудителей, склонных к гематогенному распространению. Иммуноглобулины способны также индуктивно активировать систему complemento, иммунный фагоцитоз и опсонинопосредованную цитотоксичность различных клеток, что обеспечивает их дополнительный иммунокорректирующий эффект, а рекомбинантный активированный протеин С существенно меняет цитокиновый дисбаланс за счет снижения в системной циркуляции концентрации первичных «про-воспалительных» цитокинов.

## **9.6. Цитокинотерапия: возможные подходы, клинический опыт использования цитокиновых препаратов и перспектив их применения в лечении сепсиса**

Из других перспективных подходов, возможная эффективность которых в качестве средств лечения рассматривается при инфекционных осложнениях у хирургических больных, особого внимания заслуживают генно-инженерные (рекомбинантные) цитокиновые препараты. Сегодня потенциальные возможности рекомбинантных цитокинов как средств медикаментозной терапии хорошо известны, и при многих тяжелых и смертельных заболеваниях именно препараты рекомбинантных цитокинов применяются по жизненным показаниям.

**Препараты каких цитокинов с успехом используются при сепсисе?** При развитии инфекционных осложнений у больных хирургического профиля ростовые и колониестимулирующие факторы, а также препараты рекомбинантного ГГNY оказываются наиболее широко используемыми средствами иммуноориентированной терапии. Постепенно расширяется также практика клинического использования рекомбинантных препаратов некоторых интерлейкинов: rIL-1 $\beta$  (Бетагейкин), rIL-2 (Ронколейкин, Альдесгейкин) и rIL-12. Препараты этих цитокинов назначают как компонент комплексного лечения инфекционных осложнений у пациентов, перенесших обширное оперативное вмешательство, а также у пострадавших от ранений и травм.

В проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях по критерию уменьшения летальности при хирургическом и посттравматическом сепсисе доказана эффективность цитокинотерапии рекомбинантными препаратами миелоцитокинов (G-CSF, GM-CSF), гамма интерферона и дрозжевого интерлейкина-2 человека (rIL-2 — Ронколейкин).

Имеется ограниченный опыт клинического использования препарата Бетагейкин (rIL-1 $\beta$ ) в комплексном лечении инфекционных осложнений у пострадавших с политравмой. У этих пациентов течение травматической болезни было осложнено развитием в посттравматическом периоде хроносеписа или остеомиелита. Более половины из 40 пациентов ответили на комплексную терапию с включением Бетагейкина улучшением клинико-лабораторных показателей. Наблюдали также достоверное увеличение CD3+-лимфоцитов и увеличение пролиферативной активности митохондриаров *in vitro* в митоген-индуцированной реакции бласттрансформации (Симбирцев А. С., Попович А. М., 1996; Смирнов В. С., Малинин В. В., Кетлинский С. А., 2000).

**Клинический опыт использования препаратов rГГNY при сепсисе.** Препараты рекомбинантного ГГNY (rГГNY) можно отнести к весьма ограниченному кругу наиболее детально изученных в клинических исследованиях высокого уровня доказательности лекарственных средств иммунокоррекции состояния общей иммунодепрессии у хирургических больных. Использование препаратов rГГNY у мышей с экспериментальными травмами увеличивало функциональные резервы иммунной системы и повышало ее сопротивляемость к инфекционным воздействиям любой природы. Установлено, что rГГNY эндотенного происхождения способен к прямому связыванию бактериальных экзотоксинов. Клинические исследования показали, что назначение препаратов rГГNY пострадавшим

от травмы с развившимися в посттравматическом периоде на фоне подавленной иммунореактивности инфекционными осложнениями, включая сепсис, увеличивало уровень экспрессии активационного маркера HLA-DR на моноцитах и продуциро ими ряда цитокинов, обладающих провоспалительной активностью. Профилактическое назначение rГГNY пациентам с критическими повреждениями, когда инфекционные осложнения еще не развились, снижало частоту посттравматического сепсиса и тяжесть инфекционного процесса.

С другой стороны, недавно опубликованные результаты 3-й фазы клинического исследования эффективности применения rГГNY при ожоговой болезни не выявили снижения летальности у тяжело обожженных, которым назначался препарат. Более детальная оценка эффективности включения препаратов rГГNY в комплексную терапию пострадавших с политравмой, выполненная во многих клинических исследованиях (Dries D., 1995; Koh W. J. et al., 1995, 1997; Доске W. D. et al., 1997), показала, что такая терапия является наиболее успешной у пациентов с тяжелыми поражениями. Полученный результат подчеркивает важность использования адекватного иммуноориентированного лекарственного средства, так как именно этот контингент пациентов имеет наибольший риск развития инфекционных осложнений.

Широкое внедрение в клиническую практику тестов диагностики иммунодепрессии (например, по степени экспрессии моноцитарного маркера HLA-DR с последующим определением доли [относительного количества] моноцитов, активно экспрессирующих этот маркер, в общей популяции циркулирующих мононуклеарных клеток) позволяет в большей точностью выявлять больных с выраженной общей иммунодепрессией. В этом случае можно считать более целесообразным назначение препаратов rГГNY и улучшение результатов лечения септическим больным и пострадавшим от травм.

**Использование других вариантов цитокинотерапии при сепсисе: реализованные подходы и перспективы.** При инфекционных осложнениях хирургической патологии из цитокиновых средств, помимо препаратов rГГNY, в клинической практике чаще всего используют ростоые и колониестимулирующие факторы. Имеются результаты оценки эффективности препаратов этих групп различного уровня доказательности.

**Рекомбинантные колониестимулирующие факторы.** В проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях доказана эффективность цитокинотерапии

рекомбинантными препаратами миеглоглобинов (гG-CSF и гM-CSF) по критерию уменьшения летальности при хирургическом сепсисе (Roos R. K., Dale D. C., 1999).

М. В. Гринев и соавт. (2001), имеющие опыт использования препаратов гM-CSF (Молграмостин, Лейкомак, Сарграмостин, Лейкин), отмечают их способность стимулировать пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников гранулоцитарного и моноцитарного ростков кроветворения, а также оказывать иммунокорриптивное воздействие при сепсисе. Эти специалисты рекомендуют применять данные препараты у пациентов с сепсисом при нейтропении (ежедневно подкожно по 3 мг/кг 1 раз в день) до достижения клинического эффекта. При проведении цитокинотерапии препаратами гM-CSF возможны лихорадка и мышечная слабость. Считается, что при сепсисе из-за селективности в отношении стимуляции гранулоцитов и меньшей выраженности общих побочных эффектов более перспективно использовать препараты гG-CSF (Филграстин, Нейпоген, Ленограстин, Граноцит, Нейтролин).

Некоторые российские специалисты рекомендуют при сепсисе применять *препараты донорских интерферонов* и *рекомбинантных интерферонов α-2β* (Карлов В. А., 1986; Малиновский Н. Н. и соавт., 1992; Светухин А. М. и соавт., 1992; Брюсов В. А., Костюченко А. Л., 1997). Следует отметить, однако, что интерферонотерапия имеет и некоторые негативные последствия, в частности ярко выраженный пирогенный эффект и угнетение кроветворения. Доказательные клинические исследования эффективности цитопрепаратов гFNα при сепсисе в России не проводились.

Расширяется практика применения некоторых интерлейкинов, их антагонистов и ингибиторов как средств иммунооригенирующей терапии. Считается, что наиболее перспективными для внедрения являются препараты гIL-2, гIL-12 и антагонисты цитокинов: IL-10, IL-4, а также фармакологические антагонисты PGE<sub>2</sub>. За рубежом имеется ограниченный клинический опыт использования подобных иммуноориентированных средств (Golde A. S., Fearon K. C., Ross J. A., 1995; Carlet J., 2001).

**Рекомбинантные IL-2.** На модели септического шока исследована способность бактериального гIL-2 человека защищать мышей от грамотрицательных микроорганизмов, вводимых в абсолютной летальной дозе (Shong K., 1987). В отчетственной клинической практике наиболее широко и детально изучена эффективность дрожжевого гIL-2 человека — препарата Ронколейкин, включая оценку результатов его профилактического и лечебного приме-

ния у больных хирургического профиля, включая пострадавших от сочетанных травм. Клинический опыт использования Ронколейкина для профилактики и терапии инфекционных осложнений у больных хирургического профиля обобщен в главах 10–12.

**Рекомбинантный IL-12.** Выявление эффективности терапии препаратами гIL-12 на экспериментальных моделях открыло новые перспективы увеличения сопротивляемости больных инфекций, в том числе при иммунодепрессии, вызванной травмой (O'Sullivan S. T. et al., 1995). Так, использование препаратов гIL-12 на экспериментальной модели ожоговой болезни повышало сопротивляемость мышей к полимикробному сепсису и генерализованным формам инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го типа (HSV-1). Введение препаратов гIL-12 пострадавшим от ожогов животным увеличивало количество Th1-лимфоцитов и сопровождалось повышением продукции гFNγ мононуклеарами. Применение только гIL-12 или растворимой формы репента IL-4 (sIL-4R) не защищало мышей с ожоговой травмой от инфекции HSV-1, но совместное назначение гIL-12 и sIL-4R увеличивало выживаемость животных и повышало клеточноопосредованный иммунитет к вирусу HSV-1. Эти исследования демонстрируют потенциальные возможности препаратов гIL-12, назначаемых как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими иммунокорриптивными препаратами актириационного типа.

**Иммуноориентированные подходы патогенетической терапии, направленные на подавление цитокинов с иммуносупрессорной активностью и других факторов общей иммунодепрессии,** исследовались тоже только экспериментально. В этом качестве испытывались моноклональные антитела к IL-10, ингибиторы IL-4 и препараты диклооксигеназы-2 (COX-2) — фермента, считающегося ключевым фактором торможения продукции PGE<sub>2</sub>. Антигела к иммуносупрессорным цитокинам и ферментные препараты, ингибирующие активность PGE<sub>2</sub>, на экспериментальных моделях ожоговой болезни восстанавливали функции иммунной системы и сопротивляемость к инфекции. Пролемонстрировано также увеличение выживаемости, снижение уровня PGE<sub>2</sub> и восстановление количества нейтрофилов у мышей, получавших ингибитор продукции — PGE<sub>2</sub> COX-2. Эффективность ни одного из этих подходов не была изучена в клинических условиях, но экспериментальные исследования позволяют предполагать их вероятную эффективность, в особенности в комбинации с иммуноактивными факторами такими как препараты гIL-2, гIL-12 и гFNγ.

## 9.7. Клинический опыт и результативность использования иммуноактивных препаратов других фармакологических групп при лечении инфекционных осложнений у больных хирургического профиля

**Лекарственные препараты тимомиметиков.** В составе комплексной терапии у хирургических больных и пострадавших от травм в российских хирургических стационарах и ОРИТ достаточно широко используются искусственных тимических пептидов, тимических пептидов крупного рогатого скота и тимомиметиков — препараты Тимоген, Иммунофан, Тактивин, Декарис. Изучена выраженность их иммунокорригирующих эффектов у пострадавших с шоковой травмой. Установлено, что комплексная терапия с использованием этих препаратов способствует восстановлению пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, активрует экспрессию активационных маркеров презентации антигенов на моноцитах / макрофагах (Смирнов В. С., Малинин В. В., Кетлинский С. А., 2000). Есть мнение, что их включение в комплексную терапию улучшает клинический прогноз у тяжело травмированных пациентов (Пивоварова Л. П., 1999; Гринев М. В., Прошов М. И., Комраков В. Е., 2001). Лекарственные препараты этого типа, не обладающие достаточной мощностью как иммуноактивные средства, прежде всего потенцируют позитивные эффекты лекарственных препаратов заместительной иммунотерапии (Козлов В. К., 2002, 2005) и в условиях монотерапии малоэффективны.

**Лекарственные препараты — проназодные мурамилдипептида и пептидные продукты из донорских лейкоцитов.** В России имеется ограниченный опыт успешного использования в рамках клинических испытаний проназодных мурамилдипептида (препарат Ликопид) у хирургических больных для профилактики послеоперационных осложнений и в комплексной терапии гнойно-септических заболеваний (Винницкий Л. И. и соавт., 2002). В России зарегистрирован способ лечения септического шока (Патент Российской Федерации RU 2139086 С 1), основанный на использовании мурамилловых соединений. Показано, что проназодные мурамилдипептида, аналогом которых является Ликопид, не увеличивает пороговую реакцию, уменьшают вызываемую эндотоксином кахексию, уменьшают выработку TNF $\alpha$ , снижают выраженность эндотелиальной дисфункции. Ликопид обладает также питокиндуктивными и другими иммунокорригирующими эффектами.

Проведены клинические испытания Лейкинферона (пептидный продукт, получаемый из донорских лейкоцитов, обогащенный пиритокинами ранней фазы воспалительной реакции), аналогичные по уровню доказательности (Кузнецов В. П. и соавт., 2001). Дизайн placebo-контролируемых клинических исследований эффективности применения этих лекарственных средств у хирургических больных не реализован. Однако установлено, что назначение подобных препаратов перед хирургическими операциями уменьшало риск развития послеоперационных инфекционных осложнений. Эти препараты способны оказывать иммунокорригирующее воздействие на больных хирургического профиля. В частности установлено, что Ликопид уменьшал степень субопуляционного (фенотипического) дисбаланса лимфоцитов, увеличивал уровень IgM-иммуноглобулинов и IL-2 в системной циркуляции и восстанавливал фагоцитарную активность нейтрофилов (Винницкий Л. И. и соавт., 2002).

**Лекарственные препараты-индукторы интерферонотенеза.** Обсуждаются перспективы использования этих препаратов. Имеется ограниченная клиническая практика применения таких индукторов интерферонотенеза, как Амиксин, Неовир, Циклоферон, для коррекции сопутствующих шоковой травме иммунных нарушений и профилактики инфекционных осложнений. Так, установлено, что у пострадавших, получавших парентерально эти препараты, восстанавливалась функциональная активность моноцитов и лимфоцитов, уменьшались проявления эндотоксикоза, реже развивались тяжелые инфекционные осложнения (Гринев М. В., Прошов М. И., Комраков В. Е., 2001; Прошов М. И., Перегудов С. И., 2004; Пивоварова Л. П., 2004). В клиническом исследовании Неовира в составе комплексного лечения тяжелого сепсиса (250 мг препарата растворяли в 200 мл изотонического раствора NaCl и вводили внутривенно дважды с интервалом 1–2 дня) удалось добиться снижения летальности на 12 %, сокращения сроков госпитализации и улучшения показателей состояния больных (Гринев М. В., Прошов М. И., Комраков В. Е., 2001).

Как Неовир, так и Циклоферон оказывали выраженный иммунокорригирующий эффект. В условиях комплексной терапии сепсиса с включением этих препаратов в периферической крови больных возрастало количество CD4<sup>+</sup>-Т-хелперов, NK-клеток, эозинофилов, увеличивалась бактерицидность нейтрофилов в НСТ-тесте, коррипировалась окислительно-антиокислительный дисбаланс в системе полиморфноядерных фагоцитов. Курс терапии препаратом Циклоферон (2–3 внутримышечные инъекции препарата в дозе

250 мг с интервалом между введениями 1–2 дня) целесообразно проводить непосредственно после осуществления противопоказанных мероприятий и выполнения срочных оперативных вмешательств. Установлено, что применение Циклоферона наиболее эффективно для профилактики развития сепсиса у больных с послеоперационными или посттравматическими инфекционными осложнениями, которые имеют сниженное количество циркулирующих моноцитов и повышенную бактерицидность лейкоцитов (Фринев М. В., Промов М. И., Комраков В. Е., 2001).

**Высокомолекулярные полиионные препараты.** Из препаратов этого типа наиболее известен Полиоксидоний — синтетическое высокомолекулярное соединение, имеющее в составе молекулы заряженные участки и способное к различным электростатическим межмолекулярным взаимодействиям. Полиоксидоний активирует как кислородзависимые, так и кислороднезависимые механизмы бактерицидности фагоцитов, может выступать индуктором синтеза питокинов и, связывая различные субстанции, проявляет выраженную активность в качестве лекарственного средства неспецифической детоксикации. По данным Л. И. Винницкого и соавт. (2002), 5–10 внутривенных вливаний препарата (или внутримышечных инъекций) больным с послеоперационными (раневыми) осложнениями способствовали более быстрому очищению ран от гнойного содержимого и ускорили процесс образования грануляций в ранах. У пациентов с ожоговым сепсисом (Горлинская Н. А. и соавт., 2000) отмечен иммунокорректирующий эффект препарата: увеличение количества Т- и В-лимфоцитов, а также возрастание функциональной активности нейтрофилов. Демонстративны клинических исследований Полиоксидония при сепсисе не проводилось.

**Препараты нутриентов и «иммунные» диеты.** Выявление особенностей ряда компонентов пищи — нутриентов — оказывать влияние на состояние иммунной системы легло в основу нового направления в терапии инфекционных осложнений у хирургических больных — нутриентной поддержки, в частности «иммунного» питания. Если необходимость использования мощных средств заместительной иммунотерапии для профилактики и лечения гнойно-септических осложнений, в том числе у пострадавших с политравмой, до сих пор дискутируется, то важность применения формул «иммунного» питания признается большинством специалистов. В терапии критических состояний наиболее часто используются следующие коммерческие формулы «иммунного» питания: Impact (Novartis Nuttition), Immup-Aid (Braun, Irvine), Suprotap (Fresenius) и Nutriplan Иммулн (Нутритек).

Основными компонентами этих нутриентных смесей являются углеводы, жиры и нуклеиновые кислоты. В состав этих формул обязательно входят аминокислоты аргинин и глутаминовая кислота, а также короткие полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Впервые достоверное снижение частоты инфекционных осложнений и продолжительности стационарного лечения у хирургических пациентов, получавших специальную диету, обогащенную аргинином, РНК и омега-3 ПНЖК было выявлено Dalu J. M. и соавт. (1992). Последующие исследования, проводимые в этом направлении, не всегда подтверждали наличие данного эффекта, но констатировали существенно более легкое течение развивавшихся инфекций и более быстрое восстановление нарушенных показателей как нутриентного, так и иммунного статуса.

Так, на фоне применения формул иммуностимулирующего питания наблюдали увеличение фагоцитоза и бактерицидности нейтрофилов. Достаточно быстро (на протяжении недели) использования специальной диеты) увеличивалось общее число лимфоцитов, в том числе Т-лимфоцитов (как CD4+, так и CD8+-субпопуляций), а также количество активированных Т-лимфоцитов (CD25+-клетки) и NK-клеток. В сыровотке крови пострадавших от травм отмечали рост концентраций IgA, IgM, IgG и увеличение продукции IFN $\gamma$  мононуклеарами.

Результаты мета-анализа эффективности включения специальных диет с нутриентами в комплексную терапию критических состояний, свидетельствуют о снижении частоты развития инфекционных осложнений у пациентов, получавших «иммунное» питание. Отмечено также уменьшение продолжительности их пребывания в стационаре. Как правило, эффективность «иммунного» питания была существенно выше у хирургических пациентов, чем у больных других групп. При сравнении уровней летальности в группах больных, получавших подобную иммунную поддержку и находящихся на обычной диете, достоверных отличий, как правило, не выявлялись. Очевидно, что больным в нестабильном состоянии «иммунная» диета должна назначаться с осторожностью. Многие важные для практики использования «иммунных» диет вопросы остаются до конца не изученными и требуют дальнейших исследований.

## Глава 10

# КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РОНКОЛЕЙКИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, РАНЕННЫХ И ПОСТРАДАВАШИХ ОТ ТРАВМ

### 10.1. Дрожжевой рекомбинантный интерлейкин-2 человека — препарат Ронколейкин. Общая характеристика

Препарат Ронколейкин — дрожжевой рекомбинантный интерлейкин-2 человека (rIL-2) — широко используются как средство иммуноотерапии в комбинированных схемах лечения заболеваний различной этиологии. Наиболее эффективно Ронколейкин проявил себя при гнойно-воспалительных заболеваниях в хирургии, бактериальных и вирусных инфекционных болезнях, а также в онкологии.

Ронколейкин — это современный отечественный биотехнологический продукт, генно-инженерный аналог эндогенного цитокина. Рекомбинантную форму IL-2 получают из клеток продуцента — штамма непатогенных пекарских дрожжей вида *Saccharomyces cerevisiae*, в генетический аппарат которых встроены ген человеческого интерлейкина. Активная субстанция Ронколейкина — одноцепочечный полипептид из 133 аминокислот с молекулярной массой  $15,3 \pm 0,2$  кДа. В отличие от бактериального rIL-2 — Альбидейкина (страны Евросоюза), Пролейкина (США), у которого нет N-терминального аланина и в положении 125 пептида заменен на серин (то есть это мутант), дрожжевой rIL-2 (Ронколейкин, Россия) — это полный структурный аналог пептидного компонента

IL-2 человека, отличающийся от эндогенного цитокина только отсутствием полисахаридного фрагмента. В молекуле эндогенного IL-2 имеется один участок гликозилирования, наличие которого не влияет на функцию и связывается только на длительности присутствия цитокина в циркуляции.

Сегодня препарат выпускается в ампулах, содержащих 1, 0,5 или 0,25 мг лиофилизированного rIL-2. До растворения порошка rIL-2 присутствует в нем как активный восстановленный мономер. Помимо 1 мг сухого полипептида в состав препарата входят также 10 мг додецилсульфата натрия (солюбилизатор), 50 мг Д-маннита (стабилизатор) и 0,08 мг дитиотреитола (восстановитель). Содержание додецилсульфата натрия и Д-маннита пропорционально содержанию активного вещества в ампуле, тогда как количество дитиотреитола остается постоянным.

Окисление дрожжевого rIL-2 и приобретение им конформации, свойственной эндогенному полипептиду, реализуется спонтанно — при растворении и последующем разбавлении в ходе приготовления инъекционного раствора, что обеспечивается снижением концентрации солилизатора. После растворения активность 1 мг препарата (1 000 000 МЕ в расчете на сухое вещество) достигает 12 000 000 МЕ и имеет максимальное значение для объема инфузионного раствора 200–400 мл. Используемая в препарате концентрация солилизатора в 1700 раз ниже токсической дозы, а концентрация восстановителя — в 70 000 раз. Степень очистки препарата от прочих дрожжевых белков — 95%.

Идентичность rIL-2 эндогенному полипептиду подтверждена методами генетического и биохимического анализа. Для контроля специфической биологической активности используют стандартную IL-2-зависимую линию клеток СТЛЛ-2. Специфическую биологическую активность дрожжевого rIL-2 можно определять также по пролиферации человеческих (донорских) мононуклеарных клеток в культуре бласттрансформирующихся мононуклеаров.

### 10.2. Фармакологическая активность Ронколейкина и спектр иммуноотропных эффектов препарата

Спектр биологических эффектов rIL-2 в отношении компонентов иммунной системы разнообразен (табл. 10.1). Прямые эффекты препарата обусловлены его взаимодействием на специализированные рецепторы для эндогенного IL-2, которые экспрессируются на предвзвешенно активированных антигеном клетках иммунной

### ОСНОВНЫЕ ИММУНОРЕГИТИРОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ РОНКОЛЕЙКИНА

Активация клональной пролиферации Т- и В-лимфоцитов
Усиление эффекторного потенциала цитотоксических Т-лимфоцитов (СТЛ-клетки) и естественных киллеров (НК-клетки)
Усиление функциональной активности мононуклеарных фагоцитов и антипрезентирующих клеток
Увеличение синтеза специфических иммуноглобулинов большинства изотипов плазматическими клетками
Уменьшение апоптоза мононуклеаров

системы, прежде всего на различных субпопуляциях Т-лимфоцитов и на В-лимфоцитах. Непосредственно отвечать на П-2 могут также НК-клетки и моноциты. Опосредованные (индуктивные) эффекты препарата обеспечиваются другими цитокинами, в частности интерферонами, продукции которых он способствует, и проявляются в отношении мононуклеарных фагоцитов, антипрезентирующих клеток, эозинофильных и базофильных гранулоцитов.

Несомненно, что главная функция эндогенного П-2 — стимуляция пролиферации и дифференцировки клеток, задерживаемых в развитии адаптивного иммунитета, посредством клональной (избирательной) активации иммунного ответа на конкретный антиген. П-2 является фактором роста и дифференцировки Т-лимфоцитов и НК-клеток.

Главный эффект препарата в отношении Т-лимфоцитов — индукция пролиферации, так как эндогенный П-2 является ключевым фактором пролиферации всех Т-клеток. П-2 избирательно активирует дифференцировку Th1-субпопуляции Т-хелперов и стимулирует дифференцировочным фактором для Т-киллерных клеток. Этот тип воздействия П-2 на клетки проявляется позже, чем ростовой эффект, и для его реализации необходимо участие других (эндогенных) цитокинов: ИЛ-4, 6, 7, 12.

Около 90 % эндогенной продукции П-2 реализуется CD4+ лимфоцитами — Th0- и Th1-субпопуляциями хелперных клеток. Его продукцию стимулирует ИЛ-1 $\alpha$  и аутокоринон — сам П-2, который самостоятельно регулирует свой синтез путем повышения уровня экспрессии специфического рецептора на Т- и В-лимфоцитах.

При лечении препаратами П-2 не только восстанавливается количество иммунокомпетентных клеток, но и увеличивается их функциональная активность: цитотоксичность специфических и естественных киллеров, а также активированных моноцитов, способность различных клеток к синтезу цитокинов, способность активированных плазматических клеток секретировать иммуноглобулины большинства изотипов, и, наконец, возрастает устойчивость клеток к запрограммированной клеточной гибели — апоптозу. Кроме того, препараты П-2 регулируют экспрессию различных рецепторов и молекул клеточной адгезии на клеточных мембранах, продукцию самого П-2, ИЛ- $\gamma$  и других цитокинов.

Таким образом, многогранная биологическая активность ронколейкина позволяет не только корригировать иммунную недостаточность, но и оптимизировать функционирование всей системы иммунореактивности при ее адаптации к воздействиям специфических и неспецифических активаторов путем 1) восполнения дефицита эндогенного П-2; 2) стимуляции специфической и неспецифической иммунореактивности организма; 3) восстановления чувствительности клеток к активационным воздействиям антигенов; 4) стимуляции пролиферации активированных Т-лимфоцитов; 5) контроля баланса Th1- и Th2-субпопуляций лимфоцитов хелперов.

### 10.3. Показания к проведению цитокинотерапии Ронколейкином у больных хирургического профиля

Основным показанием к проведению цитокинотерапии Ронколейкином является хирургический сепсис любой этиологии (абдоминальный, посттравматический, раневой, общехирургический, ожоговый, ангиогенный). Препарат следует использовать также при урологическом и акушерско-гинекологическом сепсисе. При наличии очага инфекции с последующим развитием СВО клиническим основанием для назначения цитокинотерапии является манифестация двух или более признаков SIRS. Дополнительное основание к проведению цитокинотерапии Ронколейкином — лабораторно подтвержденное состояние общей иммунодепрессии, которое сочетается или следует за СВО.

Пиперритическая форма сепсиса (инфекционно-токсический шок) любой степени тяжести требует выведения пациентов из состояния шока, после чего цитокинотерапия может проводиться так же, как при сепсисе, на протяжении всего постшокового периода.

Тяжелая механическая травма, включая огнестрельные и минно-взрывные ранения, сопровождается значительными иммунными дисфункциями активационного типа, которые остро развиваются в шокovém периоде и формируются по сценарию СВО. В постшоковых периодах травматической болезни выраженной иммунодепрессии является той основой, на фоне которой развиваются инфекционные осложнения, включая посттравматический сепсис различной тяжести. Цитокиноterapia Ронколейкином должна начинаться как компонент интенсивной опережающей терапии в раннем постшоковом периоде после восстановления кровотока и проведения неотложных и срочных оперативных вмешательств по жизненным показаниям. Ее следует также проводить в течение всего периода инфекционных осложнений, если таковые развиваются.

При ожоговой болезни, часто осложняющейся ожоговым сепсисом, иммуноterapia наиболее показана в периоды токсемии и септикоотокемии.

При остром деструктивном панкреатите препарат с разными целями устанавливается может быть использован в ферментативную фазу, на стадии перипанкреатического инфильтрата и при панкреатогенном сепсисе. На стадии формирования перипанкреатического инфильтрата цитокиноterapia является неотложной мерой лечебного воздействия. Применение Ронколейкина обеспечивает благоприятное асептическое развитие перипанкреатического инфильтрата, что предупреждает тяжелую гнойно-септическую патологию (парапанкреатит, панкреогенный сепсис). В настоящее время цитокиноterapia Ронколейкином в комплексе с панкреотропным антибиотиком и антиоксидантом Олифеном (Ипноксен) на фоне гиперэнергетического питания и нутриентной поддержки является «золотым стандартом» консервативного ведения больных с острым деструктивным панкреатитом на стадии перипанкреатического инфильтрата (Толстой А. Д. и соавт., 1999, 2002, 2003).

Любая гнойно-септическая патология, развивающаяся как осложнение послеоперационного периода в случае, когда существует вероятность генерализации септического процесса, также является основанием для назначения Ронколейкина совместно с антибиотиками. В первую очередь речь идет о разлитом перитоните при операциях на брюшной полости. В послеоперационном периоде аналогичная тактика может быть использована при операциях по поводу панкреонекроза, перфоративных язв желудка и 12-перстной кишки, обширных эвентраций, абсцессов в брюшной полости,

абсцедирующей пневмонии, пиопневмоторакса, медиастинита, гнойно-некротических заболеваний мягких тканей.

Ронколейкин следует назначать также в составе комплексного лечения длительно незаживающих пролежней и трофических язв. Все перечисленные формы гнойно-септической патологии обычно сопровождаются явлениями эндотоксикоза и пропрессивующей иммунодепрессией.

В особую группу показаний могут быть выделены инфекционно-воспалительные послеоперационные осложнения, развивающиеся у иммунокомпрометированных пациентов. Причинами иммунокомпрометации являются преклонный возраст пациентов, сопутствующая тяжелая или хроническая соматическая патология, длительный стресс. В этих случаях исходно наблюдаются признаки вторичной иммунной недостаточности. Вторичный послеоперационный иммунодефицит возникает также при выполнении объемных и травматичных оперативных вмешательств, чреватых развитием в последующем инфекционных осложнений. Поэтому сам факт объемного оперативного вмешательства оказывается основанием для проведения цитокиноterapia. Состояние сопутствующей иммунодепрессии, требующей коррипирующей терапии Ронколейкином, может быть диагностировано по лабораторным показателям, перечисленным в разделах 8.2. и 8.3. настоящего издания.

Клинические показания к назначению терапии Ронколейкином хирургическим больным обобщены в таблице 10.2. Очевидно, что цитокиноterapia Ронколейкином не дает ожидаемого эффекта в случае неадекватного хирургического лечения, а также при отсутствии санации очагов потенциальной инфекции.

При проведении терапии Ронколейкином следует учитывать выраженность эндотоксикоза. Для этого рассчитывают лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), который в совокупности с показателем концентрации пептидов средней массы и клиническими признаками интоксикации позволяет достаточно точно определить степень тяжести эндотоксикоза: средняя (ЛИИ < 3,0), тяжелая (ЛИИ — 3,0–6,0) или крайне тяжелая (ЛИИ > 6,0). Определенная ЛИИ в динамике, можно осуществлять мониторинг состояния пациентов и оценивать эффективность цитокиноterapia.

Необходимо отметить, что наличие у хирургических больных проявлений ССВО (по SIRS-критериям) не является противопоказанием к проведению терапии Ронколейкином. Тем не менее при назначении препарата в разовых дозах более 0,5 мг больным с выраженными проявлениями SIRS необходимо проявлять осторожность. В этих случаях при внутривенном назначении Ронко-

**ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ  
РОНКОЛЕЙКИНОМ**

Хирургическая патология	Рекомендуемый срок начала цитокинотерапии
Хирургический сепсис любой этиологии	В максимально ранний период развития сепсиса и тяжелого шока — после выведения пациента из состояния шока на протяжении всего постшокового периода
Урологический сепсис, акушерско-гинекологический сепсис	В раннем постшоковом периоде и в течение всего периода гнойно-септических осложнений
Тяжелая механическая травма, огнестрельные ранения, минно-взрывные ранения	В периоды токсемии и септикотоксемии
Массированные ожоги	В периоды формирования перипанкреатического инфльтрата
Острый деструктивный панкреатит	На протяжении всего периода гнойно-септических осложнений
Инфекционные осложнения послеоперационного периода	На протяжении всего послеоперационного периода
Гнойно-септические заболевания мягких тканей. Длительно не заживающие пролежни и трофические язвы	Максимально раннее начало терапии
Любые инфекционно-воспалительные осложнения послеоперационного периода у иммунологически компрометированных больных	В предоперационный период и после операции для профилактики осложнений. На протяжении всего послеоперационного периода при возникновении осложнений
Объемные и травматичные оперативные вмешательства	

лейкина можно рекомендовать более медленное введение инфузионного раствора, а при подкожных инъекциях вводить в каждую точку не более 0,25 мг препарата. Как правило, больные с проявлением SIRS-синдроматики адекватно отвечают на проводимую терапию, и никаких осложнений не возникает. Лишь у некоторых больных отмечались кратковременный озноб с непродуктивной гипертермией по времени подъемом температуры до 38–39 °С, умеренный акроцианоз и легкая эйфория. Других неблагоприятных явлений обычно не наблюдалось.

Развитие подобных реакций свидетельствует об активации цитокиновой реактивности и является адекватным ответом иммунной системы на введение rIL-2. Такие проявления обычно не требуют применения симптоматических лекарственных средств. Избыточная гипертермическая реакция легко купируется посредством внутримышечной инъекции ненаркотических анальгетиков в терапевтической дозе.

#### **10.4. Клинический опыт использования Ронколейкина в комплексном лечении тяжелых инфекционных осложнений у хирургических пациентов, раненых и пострадавших от травм: режимы цитокинотерапии, принципы дозирования, клиническая и иммунокорригирующая эффективность**

**Обоснование необходимости цитокинотерапии Ронколейкином у хирургических пациентов, раненых и пострадавших от травм.** Необходимость включения адекватной иммуноотерапии в комплекс лечения сепсиса и других форма инфекционных осложнений у хирургических пациентов диктуется частотой развития этой патологии в ОРИТ (до 30 %) и чрезвычайно высоким уровнем летальности. Летальность при хирургическом сепсисе, включая абдоминальный, посттравматический, раневой, общехирургический, ожоговый, антигенный сепсис, а также при урологическом и акушерско-гинекологическом сепсисе даже в условиях применения современных антибиотиков может достигать до 80 % и практически никогда не бывает ниже 35 %.

Следует отметить, что развитие сепсиса сопровождается возникновением тяжелых иммунных дисфункций, которые в условиях генерализации инфекции и эндотоксикоза приводят к выраженной иммунодепрессии, патогенетически значимые звенья которой

представлены в основном в клеточном звене иммунной системы. Это справедливо как по отношению к клеточным элементам естественной резистентности (система врожденного иммунитета), так и по отношению к клеткам антигенспецифического (система адаптивного или приобретенного) иммунитета. Для тяжелых инфекционных осложнений у хирургических больных характерно:

- нарушение баланса цитокинов основных функциональных групп;
- развитие и углубление функциональной анергии регуляторных и эффекторных Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+ клетки);
- снижение фагоцитарной активности клеток, а также уменьшение их способности к презентации и переработке антигенов;
- уменьшение цитотоксического потенциала всех клеток, обладающих цитолитической активностью;
- активация апоптотической гибели мононуклеаров.

При яркой выраженности и последующем углублении этих иммунных расстройств неизбежно развивается лимфопения и резко сокращается количество Т-лимфоцитов основных субпопуляций, особенно Т-хелперов. Нарастает функциональная несостоятельность клеток естественной резистентности и антигенпрезентирующих клеток. При этом иммунная система утрачивает способность противостоять как патогенным, так и нозокоммунальным микроорганизмам, что неизбежно приводит пациентов к гибели от присоединяющихся инфекций.

С другой стороны, выраженный цитокиновый дисбаланс с повышенной продукцией и избытком в системной циркуляции основных «провоспалительных» цитокинов (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) и неадекватное функционирование плазмменных полипептидных систем каскадного протеолиза могут приводить к реализации механизмов развития бактериально-токсического шока, что сопровождается тяжелыми органами дисфункциями, а затем ПОН, которая, в свою очередь, является одной из основных причин высокой летальности таких пациентов.

Как уже отмечалось, используются для пассивной иммунотерапии у септических больных препараты обогащенных естественными опсонинами иммуноглобулинов для внутривенного введения в принципе не способны осуществлять значимую коррекцию вторичной иммунной недостаточности подобного типа. В преемственности и развитии вышеописанных дисфункций системы иммунореактивности существенное значение имеет дефицит продук-

ции мононуклеарами лимфоидного происхождения эндогенного П-2. Поэтому применение в качестве адекватного средства заместительной иммунотерапии препаратов rП-2 представляется патогенетически оправданным и клинически целесообразным.

**Ретроспективный анализ клинического опыта использования Ронколейкина у больных хирургического профиля с развившимися инфекционными осложнениями.** Впервые в хирургической практике Ронколейкин применялся при лечении хирургического сепсиса у оперированных онкологических больных (Принев М. В. и соавт., 1994). Тогда был отмечен выраженный эффект препарата в отношении проявлений эндотоксикоза при тяжелом сепсисе, улучшились показатели клинического течения послеоперационного периода. Со времени пионерского опыта применения препарата прошло более десяти лет, и практика его использования в комбинированной терапии хирургического сепсиса за это время неулучшенно расширялась. Ретроспективный анализ результатов лечения Ронколейкином нескольких десятков тысяч больных с хирургическим сепсисом (включая посттравматический) позволяет констатировать высокую эффективность его включения в состав комбинированной терапии.

Потенциальные возможности Ронколейкина в качестве мощного иммунокорригирующего средства в наибольшей степени реализуются при тяжелых иммунных дисфункциях, характерных для генерализованных форм инфекционной патологии у хирургических больных: тяжелого гнойного перитонита. Подобные дисфункции формируются в условиях массивированного эндотоксикоза, выраженной антигенемии. В этих клинических ситуациях фаза активации систем генерализации воспаления с общей гиперцитокинемией и преобладанием в системной циркуляции «провоспалительных» цитокинов, что сопровождается цитокиновым дисбалансом, неизбежно сменяется обшей иммунодепрессией, сопровождаемой иммуносупрессивным типом регуляции.

У трети больных уже на ранних стадиях гнойно-септической патологии проявляется иммунодепрессия различной природы: 1) уменьшается доля мононуклеаров, экспрессирующих активационный маркер NLA-DR, среди лейкоцитов периферической крови; 2) снижается уровень экспрессии этого активационного маркера на моноцитах; 3) уменьшается интенсивность пролиферации мононуклеаров *in vitro* в ответ на митоген; 4) увеличивается доля циркулирующих лимфоцитов, склонных к апоптозу (см. табл. 6.1).

У пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом иммуносупрессорные тенденции еще более доминируют в структуре вторичной иммунной недостаточности (см. табл. 6.2). Выраженная обшая иммунодепрессия была отмечена в 70 % клинических случаев тяжелого сепсиса (Принев М. В., Прохов М. И., Комраков В. Е., 2004; Останин А. А. и соавт., 2002, 2004; Малыш И. Р., Козлов В. К., Эгжреблювская Л. В., 2005). Оказалось также, что глубокие иммунные расстройства у пациентов с тяжелым сепсисом наблюдаются чаще, чем несостоятельность любой другой органной системы.

Таким образом, вторичная иммунная недостаточность, обусловленная среди прочих причин и уменьшением продукции П-2 мононуклеарными клетками, характерна для большинства пациентов с тяжелыми формами госпитальных инфекций. Весьма значительен вклад иммунных расстройств в развитие синдрома полиорганной несостоятельности. Это принципиально важное обстоятельство обычно не учитывается при выборе программы интенсивной терапии инфекционных больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Применение в таких случаях иммунокорректоров, характеризующихся недостаточной мощностью и имеющих индуктивный тип воздействия на иммунную систему, как правило, бесполезно.

Фактические данные, полученные при изучении эффективности включения иммунотерапии дрожжевым rIL-2 человека в комплексное лечение хирургических пациентов в Институте клинической иммунологии Сибирского отделения РАМН, на кафедре военно-полевой хирургии Российской военно-медицинской академии, в Санкт-Петербурге при помощи им. И. И. Джанелидзе и в других хирургических стационарах России и Белоруссии, подтверждают обоснованность выбора Ронколейкина среди других иммуноактивных препаратов как эффективного средства интенсивной опережающей терапии тяжелых форм висцеральных и генерализованных инфекционных осложнений операционной травмы.

Проведение клинических испытаний, соответствующих принципам доказательной медицины, позволило установить возможность изменения клинического течения и профилактики легального исхода у больных с сепсисом и разлитым гнойным перитонитом, а также у пострадавших с тяжелыми ожогами. Имеется обширный опыт применения препарата при флегмонах и абсцессах различной локализации, при раневой инфекции и остеомиелитах.

**Клинические исследования эффективности Ронколейкина у больных хирургического профиля. Результативность цитокино-терапии при госпитальных инфекциях.** По методике проспективных

рандомизированных исследований с двойным слепым плацебо-контролем были проведены клинические испытания эффективности Ронколейкина в составе комплексного лечения пациентов с гнойно-септической послеоперационной патологией и острым де-структивным панкреатитом. Уровень прогнозируемой летальности у пациентов составлял от 14 до 22 % (в подгруппе с тяжелым сепсисом — до 30 %), что свидетельствует о включении в клиническое исследование достаточно тяжелых больных. Аналогичный вывод можно сделать и на основании объективной оценки тяжести состояния пациентов, которую оценивали по различным шкалам (APACHE-II, SAPS, SOFA).

Эффективность включения цитокинотерапии Ронколейкином в комплексное лечение хирургических больных с развившейся гнойно-септической патологией оценивали по летальности в течение 28 суток после окончания цитокинотерапии. Дополнительными критериями эффективности лечения считали позитивную динамику клинического состояния больных: степень коррекции иммунных нарушений и регрессию клинико-лабораторных проявлений эндотоксикоза в течение 3–5 суток после окончания введения препарата.

Различия по всем тестированным параметрам иммунореактивности (табл. 10.3) между донорами (условно нормальный иммунный статус) и хирургическими больными, у которых развились инфекционные осложнения, были весьма значительны ( $p < 0,01$ ).

Ронколейкин вводили дважды подкожно в дозе 0,5 мг с интервалом в 48–72 часа. У 42 % наиболее тяжелых больных цитокино-терапию проводили на ранних этапах инфекционно-воспалительного процесса (в среднем на  $2,7 \pm 0,2$  сутки от момента диагностирования инфекционных осложнений). В остальных 58 % случаев — на более поздних сроках, на фоне уже развившихся инфекционных осложнений (в среднем на  $15,6 \pm 1,8$  сутки). Полученные результаты представлены в таблице 10.3.

По совокупности оцениваемых критериев у всех пациентов с гнойно-септической патологией, а также в подгруппах больных с сепсисом и тяжелым сепсисом установлена высокая эффективность цитокинотерапии. На ее фоне фактическая летальность уменьшилась в каждой из клинических подгрупп, а в подгруппе с тяжелым сепсисом снизилась на 33 % (Останин А. А., Черных Е. Р., 2002). Включение Ронколейкина в комплексное лечение в 74 % случаев сопровождалось и клиническим улучшением, что проявлялось двукратным снижением среднего балла тяжести состояния (по шкалам APACHE-II и SAPS).

Таблица 10.3

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПИТОКИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Показатель	Плацебо (n = 50)	Ронколейкин (n = 50)	p
Клинический эффект (%)	улучшение	74	0,001
	без эффекта ухудшение	18 8	
Детоксикационный эффект (%)	улучшение	68	0,04
	без эффекта ухудшение	24 8	
Иммунокорректирующий эффект (%)	улучшение	n = 26	0,0001
	без эффекта ухудшение	8 50 31 7,5	
Эффективность (%)	в целом по группе	14,9 ± 1,7	0,05
	прогнозируемая летальность	12	
фактическая летальность	в подгруппе с сепсисом	n = 33	0,04
	прогнозируемая летальность	17,1 ± 2,1	
фактическая летальность	в подгруппе с тяжелым сепсисом	18,0	0,02
	прогнозируемая летальность	n = 15	
фактическая летальность	в подгруппе с тяжелой сепсисом	27,1 ± 2,5	0,02
	прогнозируемая летальность	50,0	

У 68% больных зарегистрировали также уменьшение тяжести проявлений эндотоксикоза: достоверно снижались лейкоцитоз и ЛПИ, возрастало как относительное, так и абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови. В группе больных, получавших плацебо, позитивный клинический эффект комплексной терапии обнаруживался достоверно реже — в 32% случаев. У остальных пациентов (32% из группы получавших Ронколейкин и 68% — плацебо) либо не отметили заметной клинической динамики, либо динамика была отрицательной.

Изучена также эффективность и безопасность иммунотерапии Ронколейкином (две внутривенные инфузии препарата в дозе 0,5 мг при разведении в 400 мл изотонического раствора NaCl с интервалом между введениями 48 часов) в составе комплексной тера-

пии пациентов с острым деструктивным панкреатитом и послеоперационным разлитым перитонитом, которые осложнились абдоминальным сепсисом (Анисимов А. Ю., 2004; Толстой А. Д. и соавт., 1999–2004; Толстой А. Д., Сошия Р. А., Андреев М. И., 2000). Сепсисагильды, обострившие это направление клинического использования препарата, установили, что у пациентов с гнойными осложнениями острого деструктивного панкреатита до назначения питокинотерапии необходима предварительная хирургическая санация забрюшинного нагноения. В этих клинических исследованиях эффективность питокинотерапии оценивали по летальности в процессе лечения и по таким дополнительным критериям, как 1) уменьшение количества гнойно-септических осложнений в ближайшем послеоперационном периоде; 2) регрессия клинико-лабораторных параметров эндотоксикоза (снижение температуры тела, стабилизация гемодинамики, восстановление устойчивой перистальтики); 3) коррекция показателей клинического анализа крови и показателей иммунного статуса после окончания иммунотерапии; 4) сокращение длительности пребывания на стационарном лечении. Полученные результаты представлены в таблицах 10.4–10.6. Они подтверждают высокую эффективность питокинотерапии у больных с наиболее тяжелыми формами хирургической патологии. Препарат эффективен как по основному критерию оценки — летальности, так и по всей совокупности дополнительных критериев. Иммунотерапия Ронколейкином позволяла не только добиваться детоксикационного эффекта, но и обладала выраженным иммунокорректирующим воздействием на иммунную систему пациентов.

Таблица 10.4

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПИТОКИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ НА СТАДИИ ПЕРИПАНКРЕАТИЧЕСКОГО ИНФИЛЬТРАТА

Группа	Подгруппа	Показатель			
		Количество больных	Гнойные осложнения	Сепсис	Летальность
ОДП	Контроль	145	47 (32,4%)	16 (11%)	27 (18,6%)
	Ронколейкин	74	12 (16,2%)*	6 (8,1)%	5 (6,8%)*
Тяжелый ОДП	Контроль	59	28 (47,5%)	7 (11,9%)	18 (30,1%)
	Ронколейкин	31	10 (32,3%)	5 (16,1%)*	4 (12,9%)*

Примечания: \* — отличия от соответствующего показателя в контрольной группе статистически достоверны, p < 0,05; ОДП — острый деструктивный панкреатит.

Таблица 10.5

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ У ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИТЫМ ПЕРИТОНИТОМ**

Показатель	Контроль (n = 44)	Ронколейкин (n = 20)	p	
Клинический эффект (%)	улучшение без эффекта	9,1	45,0	0,001
	ухудшение	68,2	40,0	
		22,7	15,0	
Осложнения раннего послеоперационного периода (%)	68,2	35,0	0,01	
Иммунокоррирующий эффект (%)	улучшение без эффекта	6,8	55,0	0,001
	ухудшение	37,7	30,0	
		54,5	15,0	
Продолжительность госпитализации (сут)	29,4 ± 4,6	19,7 ± 3,7	0,01	
Длительность (%) прогнозируемая фактическая	25,0–30,0	25,0–30,0	0,05	
	22,7	15,0		

Таблица 10.6

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИТЫМ ПЕРИТОНИТОМ**

Показатель	Контроль (n = 44)		Ронколейкин (n = 20)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АРАСНЕ II	23,2 ± 0,6	14,4 ± 0,7	21,3 ± 0,5	10,1 ± 0,3 ****
Лейкоцитоз (× 10 <sup>9</sup> /л)	9,75 ± 1,3	7,6 ± 1,3 *	9,8 ± 1,2	7,85 ± 1,3 *
Лимфоциты (%)	11,0 ± 0,7	10,0 ± 0,6	12,3 ± 1,0	12,0 ± 1,1 **
Лимфоциты (× 10 <sup>9</sup> /л)	1,15 ± 0,1	0,8 ± 0,4	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,2 **
ЛИИ (расчетные ед.)	8,8 ± 0,7	6,6 ± 0,6 **	8,2 ± 0,9	3,4 ± 0,7 ****

Примечания: \* — pU < 0,05; \*\* — pU < 0,01; \*\*\* — pU < 0,001; \*\*\*\* — достоверность отличия от соответствующего показателя до лечения в данной группе.

**Иммунокоррирующий эффект цитокинотерапии Ронколейкином.** Наличие иммунокоррирующего воздействия препарата установили у 85–100 % больных, получивших цитокинотерапию. Оно проявлялось на 3–4-е сутки после завершения лечения препаратом (табл. 10.7) — у больных, получивших Ронколейкин, улучшились показатели иммунного статуса (иммунокоррирующий эффект). В контрольной группе при повторном тестировании параметров иммунного статуса более чем у половины больных установили отсутствие какой-либо позитивной динамики показателей, а у 42 % больных показатели иммунитета прогрессивно снижались.

Таблица 10.7

**ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ**

Показатель	Клинические группы пациентов			
	Плацебо (n = 50)		Ронколейкин (n = 50)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD3+-Т-лимфоциты (× 10 <sup>9</sup> /л)	0,50 ± 0,04	0,63 ± 0,14	0,50 ± 0,05	1,17 ± 0,20*
CD4+-Т-лимфоциты (× 10 <sup>9</sup> /л)	0,30 ± 0,02	0,24 ± 0,07	0,31 ± 0,03	0,72 ± 0,10*
CD8+-Т-лимфоциты (× 10 <sup>9</sup> /л)	0,18 ± 0,02	0,15 ± 0,08	0,16 ± 0,01	0,47 ± 0,10*
Концентрация пролиферации мононуклеаров (имп/мин)	11 620 ± 1730	14 220 ± 2190	14 200 ± 1650	31 720 ± 3980*
	Апоптоз лимфоцитов (%)			
спонтанный	16,5 ± 2,7	17,5 ± 3,7	16,3 ± 1,8	7,1 ± 0,9*
КоА-индуцированный	18,8 ± 2,0	23,1 ± 4,2	19,0 ± 2,1	10,9 ± 1,7*

Примечание: \* — pU < 0,01, достоверность отличия от соответствующего показателя до лечения в данной группе.

Эффект цитокинотерапии Ронколейкином оказался значимым как в отношении количества клеток определенного фенотипа, так и по критериям функциональной активности иммунокомпетентных клеток, непосредственно определяемой уровнем продукции П-2. Это подтверждает наличие прямых и индуктивных эффектов цитокинотерапии. Иммунокоррипирующий эффект, тестируемый по увеличению в системной циркуляции общего количества лимфоцитов, а также CD3+ и CD4+-лимфоидных клеток, по восстановлению моноуклеарами способности к пролиферации и продукции П-2 в ответ на митогенную стимуляцию *in vitro* и по уменьшению уровня апоптоза лимфоцитов, на фоне терапии Ронколейкином был отмечен у 62 % больных.

Максимальную активность препарат проявлял у больных с абсолютной лимфопенией и низкой пролиферативной активностью Т-клеток, что может быть связано с наблюдаемым у них дефицитом продукции эндотенного П-2. Это однозначно свидетельствует о направленности коррипирующего эффекта препарата на уменьшение выраженности патогенетически значимых составляющих общей иммунодепрессии. В ранние сроки после завершения терапии достоверно увеличивалось абсолютное количество клеток лимфоидного ряда. Эта тенденция отмечалась и в отношении абсолютного количества Т-лимфоцитов и основных субпопуляций Т-клеток. Восстанавливались пролиферативный ответ моноуклеаров на митогены. Двукратно снижались уровень как спонтанного, так и активационного апоптоза лимфоцитов *in vitro* (Остаинин А. Д., Черных Е. Р., 2002; Остаинин А. Д. и соавт., 2002, 2004).

При тестировании показателей иммунореактивности у пациентов с гнойными осложнениями острого деструктивного панкреатита было установлено (Толстой А. Д. и соавт., 1999–2004), что наличие иммунокоррипирующего эффекта после цитокинотерапии Ронколейкином во многом определяет прогноз клинического исхода у таких больных (рис. 10.1).

На рисунке 10.1 видно, что большая часть больных (60 %) отвечала на цитокинотерапию увеличением как общего количества лимфоцитов, циркулирующих в периферической крови (АЧЛ), так и абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3) и Т-хелперов (CD4). У этих больных (вариант 1) был зафиксирован минимальный процент летальных исходов. Около трети больных с инфекционными осложнениями острого деструктивного панкреатита никак не отвечали на цитокинотерапию. У них (вариант 2) летальность составила 50 %. Наконец, около 10 % пациентов (вариант 3) после проведения цитокинотерапии Ронколейкином не выжили из

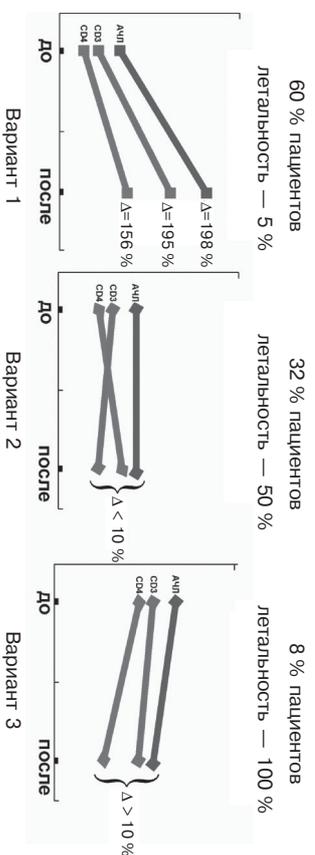


Рис. 10.1. «Ответ на цитокинотерапию» (иммунокоррипирующий эффект «Ронколейкина») и летальность у больных с панкреатогенным сепсисом. АЧЛ — абсолютное число лимфоцитов, CD3, CD4 — абсолютное число Т-лимфоцитов, Т-хелперов в периферической крови.

общей иммунодепрессии — их иммунный статус продолжал снижаться. В этом случае летальность составляла 100 %.

**Клинические исследования эффективности цитокинотерапии Ронколейкином в комплексном лечении инфекционных осложнений при полиравме и тяжелых ранениях.** В России проведены проспективные рандомизированные (а в ряде случаев и плацебо-контролируемые) клинические испытания по оценке эффективности использования Ронколейкина в комплексном лечении травматической болезни. В частности, описан положительный опыт клинического применения цитокинотерапии Ронколейкином у раненых с инфекционными осложнениями, включая раневую сепсис, что имеет принципиальное значение для обоснования эффективности использования препарата при ранениях и травмах. Речь идет о применении Ронколейкина в относительно невысоких разовых дозах при лечении раневого сепсиса, протекавшего с образованием инфилтративных очагов в легких (Лейчинский С. В. и соавт., 2000).

В этом проспективном клиническом исследовании на рандомизированных группах пациентов с одновременно контролируемой цитокинотерапией Ронколейкином была использована в комплексе с рациональной антибиотикотерапией, детоксикационной и симптоматической терапией. Все 47 пациентов основной группы были мужчинами, средний возраст составил 24,3 года.

Сепсис у пациентов развивался как осложнение огнестрельных и минно-взрывных ранений верхних и нижних конечностей, органов брюшной полости и малого таза, головы, грудной клетки, а также раневых ожогов. При посевах крови у 16 пострадавших

была выявлена грамположительная кокковая флора, в 21 случае возбудители были представителями грамотрицательной аэробной флоры, в 3 случаях имели ассоциацию кокковой и грибовой флоры, в остальных случаях возбудитель идентифицировать не удалось.

У всех раненых на фоне сепсиса были выявлены инфльтративные очаги в легких: в 57,5 % случаев в форме очаговой односторонней пневмонии; в 19,1 % случаев — очаговой двусторонней и в 23,4 % случаев — крупной пневмонии. Наличие инфльтративного поражения легких подтверждалось данными рентгенологической, клинической и лабораторных исследований. Контрольную группу составили 30 мужчин того же возраста с отнесительными и минно-взрывными ранениями, у которых также был диагностирован сепсис с инфльтративными очагами в легких, но в комплексе лечения Ронколейкин не использовался.

Обязательным условием для проведения иммунотерапии Ронколейкином являлась хирургическая обработка ран. Курс цитокинотерапии включал 2–4 внутривенных инфузии препарата в разовой дозе 0.125–0.25 мг. Инфузии проводили ежедневно 1 раз/сутки, капельно, медленно.

Оказалось, что на фоне цитокинотерапии уже на 1–3-и сутки от начала терапии уменьшалась выраженность симптомов интоксикации, падала температура тела, снижался ЛИИ, увеличивалось количество лимфоцитов в периферической крови. У раненых с ожогами заметно улучшалось состояние ран, отмечался рост грануляционной ткани и более быстрая эпителизация. К характерным особенностям клинической эффективности препарата можно отнести уменьшение проявлений дыхательной недостаточности и позитивную динамику рентгенологических проявлений респираторного дистресс-синдрома взрослых на 3–5-е сутки от начала цитокинотерапии. Летальный исход был зафиксирован у 8 % пациентов (4 больных): в двух случаях смерть наступила от несоместимых с жизнью ранений головы, в одном случае — как следствие ожогов III степени с поражением 80 % кожи и лишь у одного пострадавшего развился септический шок. Выздоровление отмечалось в среднем на  $15,0 \pm 2,8$  сутки от начала антибиотикотерапии и цитокинотерапии Ронколейкином. Летальность в контрольной группе пациентов составила 36 %, во всех случаях смерть фиксировали на фоне ПОН с клинической картиной септического шока. У выживших пациентов выздоровление наблюдалось в среднем на  $29,2 \pm 5,2$  сутки.

Таким образом, применение Ронколейкина в отношении низких дозах при комплексном лечении раневого сепсиса у пациен-

тов, имеющих очаги инфльтрации в легких, позволило уменьшить летальность на 28 %, добиться более быстрой положительной динамики лечения и практически в 2 раза снизить продолжительность проводимой антибиотикотерапии.

В фазу развития септикопиемии и при появлении клинических признаков инфекционных осложнений терапию Ронколейкином целесообразно начинать как можно раньше, сразу после санации хирургически значимого очага инфекции. При адекватной или гиперергической реактивности (проявления SIRS) применяют 1–2-кратное введение препарата в дозах 0.125–0.25 мг на инфузию. Возможен подкожный путь введения препарата. В этих дозах Ронколейкин оказывает средство профилактики генерализации септического воспаления и предотвращает хронизацию процесса.

Если очевидны признаки гипоргической реактивности, что обычно сопровождается выраженной иммунодепрессией, то необходимо увеличить разовые дозы до 0.5–1.0 мг на инфузию. В этом случае показано 3–4-кратное введение препарата, и интервал между введениями может быть сокращен до 24–48 часов. При таком варианте терапии основной целью является восстановление Т-клеточного и других звеньев иммунной системы («иммунореставрация») и предотвращение прогрессирования иммунодепрессии, а также профилактики и лечение инфекционных осложнений, в большей степени связанных с условно-патогенной флорой.

**Итоги и перспективы использования цитокинотерапии Ронколейкином при тяжелых госпитальных инфекциях у больных хирургического профиля.** В клинических исследованиях установлена эффективность цитокинотерапии Ронколейкином в составе комплексной опережающей терапии у пациентов с тяжелой хирургической патологией — гнойными осложнениями острого деструктивного панкреатита, послеоперационным разлитым перитонитом и другими вариантами хирургического сепсиса.

Очевидно, что в этих случаях высокий лечебный эффект цитокинотерапии обеспечивается патогенетической направленностью и мощностью иммуномодулирующих эффектов Ронколейкина. Использование препарата в составе комплексного лечения септических больных позволило снизить летальность при хирургическом сепсисе на 20–30 %. Оказалось, что препарат максимально эффективен у больных с тяжелым сепсисом. При этом было установлено, что проведение цитокинотерапии сопровождается изменением клинического течения тяжелой гнойно-септической патологии и коррекцией проявлений вторичной иммунной недостаточности.

Сегодня Ронколейкин в комплексе средств лечения больных с тнойно-септической патологией широко применяется во многих хирургических стационарах и клинических исследовательских центрах России. Обычно используют внутривенные инфузии препарата в дозах от 0,25 до 1,5 мг на изотоническом растворе NaCl, содержащем альбумин. На курсе назначают 2–3 инфузии с интервалом в 48–72 часа. Больным с явными признаками иммунодепрессии (лимфопения на фоне тяжелого эндотоксикоза) препарат назначают, увеличивая разовую дозу до 1,0 мг, а количество инфузий препарата на курс — до 4–5. Имеется успешный клинический опыт применения Ронколейкина в лечении тнойно-септической патологии при подложном введении препарата.

Ронколейкин необходимо использовать после санации хирургически значимых очагов инфекции. Терапия Ронколейкином у хирургических больных с инфекционными осложнениями — необходимый компонент патогенетической терапии. Его следует применять наряду со средствами детоксикационной терапии, гиперэнергетическим питанием, анаболическими и антиоксидантами, всеми прочими компонентами симптоматической терапии.

Ронколейкин хорошо сочетается с антибиотиками, средствами детоксикационной терапии, иммуноглобулинами и другими препаратами при лечении тяжелых инфекционных осложнений средствами медикаментозного воздействия. В тех случаях, когда в процессе лечения используют плазмаферез и гемосорбцию, Ронколейкин следует вводить после указанных процедур.

Очевидно, что во всех описанных клинических случаях цитокинотерapia Ронколейкином восстанавливает противинфекционный потенциал иммунной системы прежде всего за счет реставрации Т-клеточного звена адаптивного иммунитета и ликвидации явлений иммунодепрессии (иммунокоррипцирующей и иммуносупрессивной эффекты). Учитывая системную направленность факторов и механизмов адаптивного иммунитета, понятно, что эти позитивные эффекты цитокинотерпии были решательными в предотвращении дальнейшей генерализации инфекционного процесса, что препятствовало персистенции бактериальных возбудителей, включая компоненты нозокоммальной флоры, и резко увеличивало общий противинфекционный потенциал организма.

Таким образом, включение Ронколейкина в комплексное лечение больных с послеоперационным и посттравматическим хирургическим сепсисом, а также с другими тяжелыми инфекционными осложнениями операций и травм позволяет существенно снизить летальность пациентов с проявлениями ПОН в ранние сроки

развития септического процесса и от последствий глубокой иммунодепрессии в отдаленные сроки. Клинический опыт использования Ронколейкина в составе комплексного лечения хирургических больных и пострадавших от травм позволяет расценивать этот препарат как действенное средство профилактики и терапии выраженной иммунной дисфункции, сопутствующей тяжелой хирургической патологии.

## Глава 11

# ИММУНОПРОТЕКЦИЯ КАК СПОСОБ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СЕПСИСА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМЕ

**Актуальность проблемы политравмы.** Тяжелые ранения и травмы являются неотъемлемыми спутниками чрезвычайных ситуаций, их частота неуклонно возрастает и в обывденной жизни. В последнее время эта проблема стала не столько медицинской, сколько социальной.

В развитых странах урбанизация общественных отношений, научно-технический прогресс на производстве и транспорте поставили травму в ряд наиболее важных социальных проблем. Рост травматизма отмечен во всем мире. Если в 1809 году в США при дорожном происшествии был зарегистрирован один случай со смертельным исходом, то в 1972 году в этой стране в результате автомобильных аварий пострададо уже свыше 4 млн человек. В бывшем Советском Союзе в 1987 году в результате различных травм 1,2 млн человек получили увечья и 220 тыс. погибли от травм. За 11 лет войны во Вьетнаме в США погибло от автомобильных аварий и других случайных происшествий в 25 раз больше мирных жителей, чем солдат при проведении боевых действий. В настоящее время в США ежегодно от травм умирают 150 тыс., становятся инвалидами 380 тыс. и получают увечья 10–17 млн человек. Повсеместно наиболее частой причиной тяжелых травм являются дорожно-транспортные происшествия. В России ежегодно происходит 170 тыс. дорожно-транспортных происшествий, в которых гибнут 34 тыс. и получают увечья 225 тыс. человек. Число погибших в дорожно-транспортных происшествиях в России в 5–10 раз превышает аналогичные показатели в экономически развитых странах Евросоюза.

Особенностью травматизма последних десятилетий оказалось увеличение тяжести повреждений и изменение их структуры. Так, существенно возрос удельный вес множественных и сочетанных повреждений (политравм): по данным различных авторов доля

этого варианта травм в общей структуре травматизма возросла до 25–80 %. Очевидно, что сегодня для всего цивилизованного сообщества тяжелой травма является «убийцей № 1», поскольку именно от травм погибает наиболее молодая и трудоспособная часть населения.

Среди всех причин смерти тяжелой травма прочно утвердилась на четвертом месте. В возрастной группе от 1 года до 34 лет это основная причина смерти, а среди подростков и юношей показатель смертности от травм достигает 80 %. Демографические исследования, проведенные в США, позволяют с высокой долей вероятности ожидать значительного роста травматизма к 2010 году (преимущественно в возрастной группе от 14 до 34 лет). Среди пожилого населения уровень травматизма значительно ниже, но более высока (приблизительно в 5 раз) вероятность летального исхода и существенно выше затраты на лечение.

**Инфекционные осложнения ранений и травм: проблемы профилактики и терапии.** Нельзя не отметить, что для травм характерна высокая частота инфекционных осложнений. Они развиваются у пострадавших в различные периоды течения травматической болезни и нередко являются причиной смерти. Посттравматический сепсис остается наиболее часто регистрируемой разновидностью хирургического сепсиса. Например, в Главном военном клиническом госпитале им. Н. Н. Бурденко из 1020 пациентов, лечившихся по поводу раневых инфекций, признаки сепсиса были отмечены в 22,6 % случаев (Брюсов П. Г., Костюченко А. Л., 1997). На протяжении последних 5 лет наблюдается увеличение смертности среди раненых и пострадавших от травм различной этиологии при развитии у них инфекционных осложнений.

Несмотря на наличие мощных антибиотиков и других медикаментозных средств интенсивной терапии, в ОРИТ медицинских стационаров Северной Америки и государств Евросоюза около 30 % всех случаев диагностированного сепсиса заканчиваются летальным исходом. Эпидемиологические данные, описывающие структуру тяжелых септических осложнений в разные годы и опубликованные разными исследователями, постоянно выявляют высокий уровень летальности, который мало зависит от достижения антибактериальной химиотерапии и мероприятий по санации очагов инфекции.

Сегодня проблеме профилактики и лечения инфекционных осложнений у раненых и пострадавших с тяжелой, чаще сочетанной, механической травмой (политравмой), лечатся в ОРИТ российских хирургических стационаров, нельзя считать решенной,

и сепсис продолжает оставаться основной причиной смерти у пациентов, переживших острый период травматической болезни. Столь высокая частота инфекционных осложнений при полitraвме объясняется иммунными нарушениями, которые либо предшествуют травме (у иммунологически компрометированных пострадавших), либо развиваются у пострадавших как следствие обширности повреждений и/или их локализации с вовлечением в процесс жизненно важных органов (тяжелая сочетанная травма).

**Обоснование новых направлений терапии полitraвмы и ее осложнений.** Профилактика и лечение инфекционных осложнений у раненых и пострадавших осуществляются с соблюдением ряда принципов. В их основе лежат стремление к опережающему и интенсивному уровню регуляции гомеостаза и осуществление своевременной профилактики развития инфекционных осложнений путем превентивного введения антибиотиков и последующего использования всего арсенала медикаментозных средств артротипированной антибактериальной терапии.

Вместе с тем следует отметить, что в ряде случаев соблюдение в полном объеме этих принципов не представляется возможным. Достаточно часто, несмотря на профилактическое использование антибиотиков, а также других медикаментозных подходов интенсивной опережающей терапии, инфекционные осложнения, включая тяжелый сепсис и септический шок, все равно развиваются. Увеличение частоты возникновения посттравматического сепсиса у пострадавших с множественными и обширными повреждениями обусловлено, в том числе, и нарушениями процессов иммунной реактивности, включая как естественный, так и приобретенный иммунитет. Степень подавления иммунитета при травме, как правило, соответствует тяжести полученных повреждений.

Таким образом, для теории и практики экспериментальной медицины по-прежнему актуален поиск новых подходов к эффективной профилактике и комплексной терапии последствий тяжелой травмы. Становится все более очевидным, что подходы интенсивной опережающей терапии у пациентов с тяжелыми ранениями и травмами необходимо расширять за счет включения в состав этой терапии современных иммуноориентированных лекарственных препаратов, которые обладают достаточной мощностью иммуностимулирующих эффектов и патогенетической направленностью, соответствующей регистрируемым у пострадавших иммунным нарушениям.

**Возможности и средства патогенетической иммуноориентированной терапии.** В настоящее время значительный интерес

вызывает расширение практики использования в терапии критических состояний современных средств заместительной иммунокоррекции, включая препараты естественных опсонинов и тенно-инженерные (рекомбинантные) цитокиновые препараты. Причинами этого интереса являются: во-первых, очевидная иммуноотропность подобных средств медикаментозного воздействия, так как они являются либо непосредственно факторами иммунореактивности, либо биотехнологическими аналогами эндогенных эффекторных и регуляторных молекул; во-вторых, достаточно высокая мощность их иммуноориентированной активности; в-третьих, разнообразие возможных биологических эффектов. Для рекомбинантных цитокиновых препаратов дополнительно аргументом их использования является безопасность применения, обеспечиваемая их биотехнологическим происхождением.

В полной мере сказанное выше относится к отечественному генно-инженерному препарату — Ронколейкину. Он представляет собой дрокжевой рекомбинантный интерлейкин-2 человека (rIL-2). Являясь тенно-инженерным аналогом одного из ключевых цитокинов иммунной системы, Ронколейкин обладает широким спектром фармакологической активности и характеризуется достаточной мощностью иммунокоррипирующих эффектов, что объясняет постоянно расширяющуюся практику его использования в различных областях медицины, в том числе при лечении пострадавших от ранений и травм. Этот препарат обладает высокой клинической эффективностью, практически не имеет противопоказаний к применению и достаточно хорошо переносится пациентами, что дает возможность маневра при выборе разовых и курсовых доз и обеспечивает дополнительную эффективность терапии в сложных клинических случаях.

Представленные в настоящем издании сведения позволяют сделать вывод о целесообразности использования Ронколейкина в различные периоды травматической болезни. В острой (ранней постшоковой) стадии травматической болезни цель применения препарата состоит в специфической профилактике вторичной иммунной недостаточности как компонента полиорганной дисфункции, инициируемой неадекватным функционированием систем усиления воспалительной реакции. В период максимального риска развития инфекционных осложнений, начиная с 3-х суток и до 10-х суток посттравматического периода включительно, препарат может быть использован как мощный иммунокорректор и средство воссоздания (реставрации) клеточной составляющей адаптивного иммунитета.

### 11.1. Клинический опыт использования Ронколейкина для профилактики посттравматического сепсиса в раннем постшоковом периоде у пациентов с тяжелыми ранениями и механической политравмой

Опыт использования Ронколейкина при ранениях и травмах в большей степени представлен иммунокорректирующей терапией раневого и постшокового сепсиса уже на фоне развернутой клинической картины этой патологии. Однако необходимость предотвращения раневых инфекционных осложнений и опасность развития генерализованной инфекции при ранениях и травмах обосновывают и протрауму опережающего лечения — путем профилактического использования Ронколейкина у раненых и пострадавших от травм.

**Клиническое исследование эффективности Ронколейкина при политравме.** В проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, соответствующих стандартам доказательной медицины, при тяжелой травме (данные клинического стационара кафедры военно-полевой хирургии Российской военно-медицинской академии) изучали эффективность включения Ронколейкина в комплекс меропрофилактики опережающей интенсивной терапии. Возраст пациентов варьировал от 19 до 59 лет, в 80 % случаев пострадавшими были мужчины. У 48,3 % пациентов диагностировали состояния травматического шока 1–2-й степени, у 45,1 % пострадавших — 3-й степени, у 1,7 % (четыре человека) при поступлении в стационар отмечалось терминальное состояние.

Большинство пациентов (81,7 %) получили тяжелую сочетанную травму с повреждением нескольких анатомических областей, у 18,3 % имелись серьезные огнестрельные ранения. Средняя тяжесть повреждения при поступлении составляла  $7,1 \pm 1,2$  балла по шкале ВПХ-П (расценивается как тяжелое повреждение), а тяжесть состояния —  $29,8 \pm 1,5$  балла по шкале ВПХ-СП (расценивается как тяжелое состояние).

Провели два пилотных клинических исследования, в каждое из которых было включено по 50 раненых и пострадавших. В первом препарат назначали в составе комплексной опережающей терапии непосредственно после выполнения срочных оперативных вмешательств и анестезиологических пособий в течение первых 12 часов пребывания пострадавших в ОРИТ и на 2-е сутки после травмы (на курсе цитокинотерапии — две внутривенные инфузии

Ронколейкина в дозе 0,5 мг на инфузию). Во втором исследовании при проведении комплексного лечения пострадавшим назначали две внутривенные инфузии препарата в дозе 0,5 мг с интервалом в 48 часов (на 2–3-и и 4–5-е сутки после травмы). Пострадавшие контрольных клинических групп получали в составе комплексной терапии плацебо вместо Ронколейкина.

Комплексное лечение включало: 1) восстановление кровопотока; 2) неотложные и срочные оперативные вмешательства, а также анестезиологические пособия; 3) респираторную поддержку и активную инфузионно-трансфузионную терапию; 4) терапию, обеспечивающую коррекцию метаболических нарушений; 5) нутритивную поддержку и симптоматические лекарственные средства. Одновременно больным проводили превентивную стандартную антибактериальную терапию: 4 г клафорана (цефазолин, ампициллин) и 240 мг гентамицина в сутки.

Эффективность цитокинотерапии у пострадавших с тяжелой сочетанной механической травмой и ранениями оценивали по показателю летальности на протяжении 28 суток от момента травмы, по частоте возникновения и характеру инфекционных осложнений, по объективным критериям тяжести клинической картины.

При выполнении данных клинических исследований высокого уровня доказательности оказалось, что при включении цитокинотерапии Ронколейкином в комплексное лечение раненых и пострадавших от травм кардинально изменились исходы травматической болезни, и наиболее значимым оказалось уменьшение показателя летальности. Лучшие результаты были получены во втором пилотном исследовании (рис. 11.1), когда препарат назначали первый раз на 2–3-и сутки, а повторно — на 4–5-е сутки после поступления пострадавших в стационар. Данные этого исследования и будут анализироваться далее.

При одинаковой прогнозируемой летальности в сравниваемых группах в контрольной группе практически половина пациентов погибла либо от рано развившейся ПОН, либо от тнойно-септических осложнений. В группе пациентов, получивших цитокинотерапию, летальность составила около 15 %. Включение терапии Ронколейкином в комплексное лечение пострадавших кардинально изменяло исходы травматической болезни, и наиболее значимым оказалось уменьшение показателя летальности пациентов.

Был отмечен и профилактический эффект Ронколейкина в отношении вероятности развития сепсиса, частота которого в клинической группе с цитокинотерапией резко сократилась. Частота развития сепсиса наряду с уровнем летальности наиболее демонст-

Таблица 11.1

**ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И СРОКИ РАЗВИТИЯ  
ПРОЯВЛЕНИЙ СВО (SIRS-КРИТЕРИИ) У РАНЕННЫХ  
И ПОСТТРАВДАВАШИХ ОТ ТРАВМ**

Показатель	Ронколейкин	Плацебо	<i>p</i>
Частота развития СВО (%)	38,5	86,7	< 0,05
Сроки развития СВО от момента поступления в стационар (сутки)	3,6 ± 1,5	4,2 ± 1,0	< 0,05

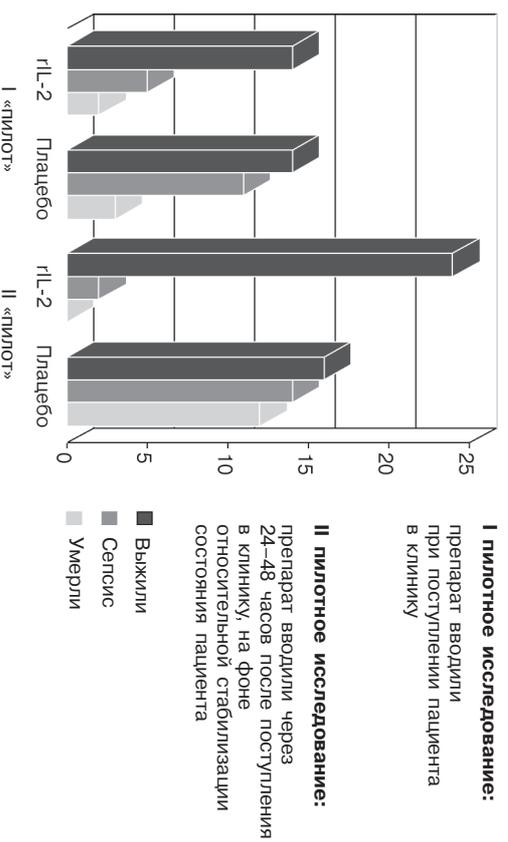


Рис. 11.1. Результаты «пилотных» клинических исследований эффективности раннего применения Ронколейкина при тяжелых ранениях и механической политравме.

ративна как показатель эффективности раннего применения Ронколейкина.

В группе пациентов, получавших в составе комплексной терапии Ронколейкин, летальность составила 15,4%, (из 26 пациентов умерло 4), а в группе получавших плацебо летальный исход был констатирован в 46,7% случаев (из 30 пациентов умерло 14). При этом во второй группе в 12 из 14 случаев смерти (85,7%) ее причиной был сепсис, а при использовании Ронколейкина сепсис был диагностирован только у двух больных и оба они выжили ( $p < 0,006$ ). Таким образом, назначение препарата пострадавшим по описанному протоколу позволило снизить уровень летальности на 30% в сравнении с показателем в контрольной клинической группе, и это различие было статистически достоверным ( $p < 0,01$ ).

Полученные результаты показали также, что раннее применение Ронколейкина в постшоковом периоде у раненых и пострадавших от травм имело следствием достоверное снижение частоты ССВО и сроков его развития (табл. 11.1). Эти данные можно расценить как позитивные результаты проведения цитокинотерапии, которые имеют большое значение для благоприятного течения и исхода травматической болезни. СВО и обшая иммунодеп-

рессия являются основными патогенетическими звеньями дисфункции иммунной системы, развивающейся при политравме, которая в свою очередь оказывает существенное влияние на формирование и углубление ПОН.

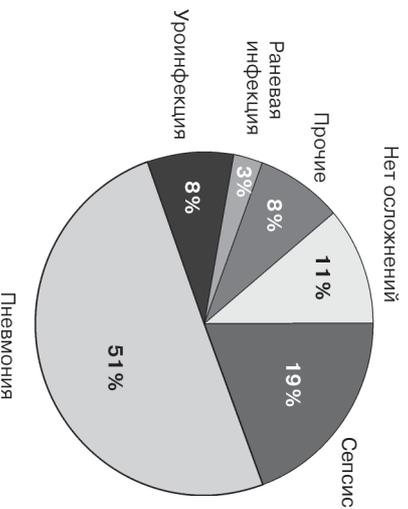
При анализе общего количества других посттравматических инфекционных осложнений и их структуры были также выявлены существенные различия между анализируемыми группами (рис. 11.2). В группе получавших в составе комплексной терапии Ронколейкин гнойно-септические осложнения развивались достоверно реже и преимущественно в легких клинических формах, тогда как в контроле преобладали сепсис и тяжелая пневмония.

Достоверные различия были выявлены и при анализе сроков пребывания в ОРИТ пациентов из сравниваемых клинических групп и общей продолжительности их госпитализации (табл. 11.2).

Результаты этого двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования свидетельствуют о том, что травматическая болезнь у раненых и пострадавших, получавших в составе комплексного лечения Ронколейкин, протекала более благоприятно. Риск развития гнойно-септических осложнений, включая их наиболее тяжелые клинические формы (раневой и посттравматический сепсис, нозокомпальные пневмонии) у таких пациентов, был существенно уменьшен.

Полученные результаты послужили основанием для широкого использования Ронколейкина при лечении пострадавших с политравмой в клинике кафедры военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, а также на этапах оказания медицинской помощи раненым при проведении антитеррористических операций на Северном Кавказе. Это позволило существенно снизить риск развития инфекционных осложнений у тяжело раненых.

Структура инфекционных осложнений в клинической группе «Плацебо»



Структура инфекционных осложнений в клинической группе «Ронколейкин»

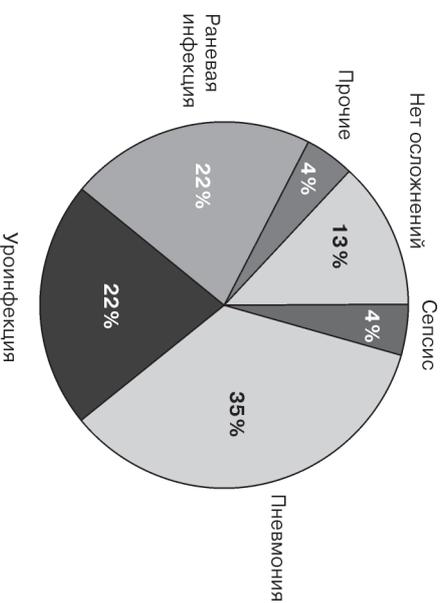


Рис. 11.2. Инфекционные осложнения у пациентов с травматической болезнью.

Таблица 11.2

### ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ РАНЕННЫХ И ПОСТРАДАВШИХ

Показатель	Ронколейкин	Плацебо	<i>p</i>
Среднее количество суток, проведенных в стационаре	31,5 ± 9,6	49,9 ± 10,8	< 0,05
Среднее количество суток, проведенных в ОРИТ	5,5	6,1	< 0,05

## 11.2. Применение Ронколейкина при ожоговой травме

**Обоснование необходимости использования Ронколейкина в комплексном лечении ожоговой травмы и ее осложнений.** При лечении ожогов показано уже на ранних этапах развития ожоговой болезни (в периоды токсемии и септикотоксемии), когда наблюдаются выраженные антигенемия и эндотоксикоз из-за обширных некрозов покровных тканей и инфицирования раневых поверхностей. Использование Ронколейкина для проведения цитокинотерапии у обожженных пациентов позволяет предотвратить развитие тяжелой вторичной иммунной недостаточности или купировать ее проявления. Как и при сепсисе, иммунная недостаточность при ожоговой болезни развивается остро и быстро приобретает черты декомпенсированного состояния.

Одлительными особенностями иммунных дисфункций при термической травме являются быстропрогрессирующая лимфопения, резкое снижение количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и изменение соотношения Th1- и Th2-клеток. Нарастает дисбаланс цитокинов. Иммунодепрессия затрагивает не только зрелые компоненты клеточного иммунитета, но и костномозговые предшественники. При тяжелой термической травме уменьшается и количество В-лимфоцитов, что на фоне потери иммуноглобулинов за счет постоянного плазмореи может приводить к вторичному угнетению гуморального иммунитета. Достаточно часто при ожоговой болезни отмечают недостаточность компонентов естественной резистентности. В наибольшей степени это затрагивает систему фагоцитирующих клеток. Снижается также содержание С3-компонента комп-

лемента и неферментных катионных белков в сыворотке крови. На фоне выраженной вторичной иммунной недостаточности с отмеченными выше особенностями, характерными для начальных периодов ожоговой болезни, в более поздние ее периоды развиваются инфекционные осложнения, которые чаще обусловлены условно-патогенной микрофлорой.

**Результативность циткиноотерапии Ронколейкином при ожоговой травме.** Применение циткиноотерапии Ронколейкином в период острой ожоговой токсемии эффективно практически у 100 % пораженных. Препарат позитивно влияет на клинические показатели у пострадавших с ожогами. Уменьшаются проявления синдрома общей интоксикации, нормализуется гипертермическая реакция, отчетливо улучшается состояние раневых поверхностей и ускоряется процесс эпителизации. Раннее использование Ронколейкина существенно снижает частоту инфекционных осложнений и эффективно даже в тех случаях, когда суммарная площадь ожога достигает 70 % поверхности кожи. При проведении циткиноотерапии возможно сокращение продолжительности введения антибиотиков.

При тяжелых ожогах Ронколейкин используют в течение 3–4 дней, ежедневно проводя инфузии препарата в дозах 0,5–1,0 мг на одно введение. Возможно применение и несколько другой схемы: 2–3 внутривенные инфузии в дозе 0,5 мг через 48–72 часа. При глубоком угнетении клеточного иммунитета, затрагивающем костномозговые предшественники, разовая доза препарата для инфузии должна повышаться до 2,0 мг.

Итак, иммунные расстройства, наблюдаемые в различные периоды травматической болезни, являются основой для расщепления дисфункции иммунной системы при полitraуме в качестве одного из компонентов ПОН, что требует применения адекватной тактики медикаментозной профилактики и терапии. В этом случае средства лекарственной иммунокоррекции, как правило, заместительного типа действия, назначаются по жизненным показаниям. В клинических исследованиях, отвечающих стандартам доказательной медицины, наиболее убедительные данные об эффективности иммуноориентированных лекарственных препаратов как средств профилактики и терапии гнойно-септических осложнений получены при применении препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения, рекомбинантных препаратов интерферонно-регуляторных цитокинов — rIFN $\gamma$  и rIL-2, препарата активированного протеина С (Дротрекотин-альфа), а также специальных

нутриентных («иммунных») диет. Другие иммуноактивные препараты, в частности тимомиметики (Имунофан, Тимоген), потенцируют позитивные эффекты средств заместительной иммуноотерапии, но не обладают достаточной мощностью иммунокоррипрующих эффектов, поэтому не могут рассматриваться в качестве средств иммуноориентированной монотерапии. Подобные препараты следует использовать в комплексе с препаратами заместительной иммуноотерапии.

В состав комплексной терапии травмы могут включаться также детоксицирующие препараты, корректоры клеточного метаболизма и протекторы клеточных мембран, регуляторные (тимические пептиды) и субстратные антипиноксанты (некоторые витамины, производные янтарной и тиоктовой кислот), антиоксидантные лекарственные средства, которые являются эффективными иммуноориентированными лекарственными средствами с патогнетической направленностью. При сочетании применении препаратов названных фармакологических групп в составе комбинированной терапии обеспечивается патогнетически обособленная и «многоточечная» коррекция дисфункции иммунной системы. Подобная терапия при наиболее тяжелых формах вторичной иммунной недостаточности, сопутствующих посттравматическому сепсису и септическому шоку, обеспечивает эффект иммунореставрации.

## Глава 12

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РОНКОЛЕЙКИНА КАК СРЕДСТВА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

## 12.1. Клинический опыт иммунопрофилактики гнойно-септических осложнений у больных с острым деструктивным панкреатитом

Как известно, при остром панкреатите со значительной зоной некроза поджелудочной железы (тяжелый острый деструктивный панкреатит) тактика раннего оперативного лечения, которая эффективна при других заболеланиях группы «острого живота», не дает желаемого эффекта и опасна неоправданными последствиями. Высокую летальность при остром деструктивном панкреатите (около 50 %) существенно не уменьшили и использование антиферментных препаратов, гормонов, антибиотиков и методов ферментного воздействия. Даже сочетание применение этих подходов не обеспечило значительного снижения летальности.

В Государственном НИИ скорой помощи имени И. И. Джанелидзе при лечении более 10 000 пациентов с острым деструктивным панкреатитом были разработаны и реализованы принципы ведения подобных больных на основе идеологии интенсивной опережающей терапии с ранним использованием Ронколейкина (Толстой А. Д. и соавт., 1999–2004). Их применение в клинической практике способствовало реализации стратегии «обрыва» процесса деструкции поджелудочной железы.

На фоне терапии Ронколейкином у больных с выраженным панкреонекрозом не наблюдали обычно констатируемого закономерно утяжеления клинического состояния. В течение острого деструктивного панкреатита как тяжелого заболелания обычно

наблюдается закономерная смена фаз: от ферментативной стадии через реактивную — к стадиям панкреонекроза и последующих гнойно-септических осложнений. Цитокинотерапия Ронколейкином обрывает такую трансформацию. Своевременная (по сути превентивная) коррекция дисфункции иммунной системы приво-дила к асептическому течению заболелания и была одним из основных компонентов комплекса медицинских мероприятий, позво-лившего в итоге резко улучшить результаты лечения и существенно снизить летальность.

Использование этой тактики при остром деструктивном панкреатите на протяжении 5 лет позволило снизить смертность у этой категории пациентов с 21,7 до 7,3 %. Одновременно на 24 % (с 40 до 16,3 %) уменьшилась общая частота развития инфекционных осложнений, а панкреатогенного сепсиса (наиболее тяжелого осложнения) — на 8 % (с 15,7 до 7,8 %) (табл. 12.1). При использо-вании Ронколейкина достоверно чаще перипанкреатические ин-фильтраты рассасывались без оперативного вмешательства. В ряде случаев применение препарата позволило отказаться от профилак-тического назначения антибиотиков или уменьшить продолжи-тельность их использования. Удалось также сократить стоимость и общую продолжительность лечения, в том числе время пребы-вания пациентов в ОРИТ.

Таблица 12.1

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ РОНКОЛЕЙКИНОМ В КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Клиничес-кие группы	Число больных	Из них с ГО*	Все больные				
			%	Сепсис	%	Леталь-ность	%
Базисная терапия Ронко-лейкин	166	66	40,0	26	15,7	36	21,7
	334	56	16,3	27	7,8	25	7,3
<i>p</i>			< 0,05		< 0,05		< 0,05
Больные с тяжелым панкреатитом							
Базисная терапия Ронко-лейкин	55	48	87,2	27	49,1	32	58,2
<i>p</i>	19	6	31,6	4	21,1	2	10,5
			< 0,05		< 0,05		< 0,05

Окончание табл. 12.1

Клиниче-ские группы	Число больных	Из них с ГО*	%	Сепсис	%	Летальность	%
Тяжелый панкреатит со стандартной ранней терапией							
Базисная терапия	27	21	77,8	3	11,1	15	55,6
Ронко-лейкин	124	47	37,9	22	18,0	21	16,9
<i>p</i>			< 0,05		< 0,05		< 0,05

Примечание: \* — ГО — гнойные осложнения.

Ныне покойный Алексей Дмитриевич Толстой, который много лет руководил Центром по лечению остроо деструктивного панкреатита в Государственном институте скорой помощи. И. И. Джанелидзе и усилия которого в деле продвижения в клиническую практику принипов и средств питокинотерапии безмерны (Толстой А. Д. и соавт., 1999–2004), в своих трудах и публичных научных выступлениях обычно иллюстрировал тактику применения Ронколейкина в качестве действенного средства интенсивной опережающей терапии при остром деструктивном панкреатите простым алгоритмом — «в ферментативную фазу терапии Ронколейкином использовать желатильно, в реактивную — необходимо, в фазу гнойных осложнений — обязательно, а при панкреатогенном сепсисе — жизненно важно».

## 12.2. Клинический опыт иммунопрофилактики послеоперационных осложнений у кардиологических больных

Хорошо известно, что любое хирургическое вмешательство оказывает неблагоприятное влияние на иммунитет пациента, вызывая развитие или углубление иммунных нарушений. Максимальная выраженность лабораторных проявлений дисфункции иммунной системы обычно констатируется на 2–3-и сутки послеоперационного периода, а их продолжительность может варьировать от 7 до 28 дней, что определяется характером оперативного вмешательства и зависит от степени исходной иммунокомпрометации пациента. Пожилой возраст, тяжесть основного заболевания или сопутствующей патологии, наличие несанированных очагов хронической инфекции — факторы, которые отягощают клиническую

ситуацию и определяют выраженность послеоперационного иммунодефицита, а следовательно, и вероятность развития инфекционных осложнений у пациентов хирургических стационаров.

Необходимость мощной иммунокоррекции у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы связана с выявляемыми у них выраженными признаками вторичной иммунной недостаточности. Проявления предшествующих иммунных расстройств углубляются достаточно травматичной кардиохирургической операцией и воздействием связанных с ней факторов (стресс, кровопотери, ятрогенная иммуносупрессия как компонент комплексной терапии). У части больных с инфекционными эндокардитом высокой активности проведения оперативного вмешательства. Поэтому в кардиохирургической практике наряду с традиционной терапией необходимо использовать питокинотерапию, в частности Ронколейкином. При изучении эффективности Ронколейкина у подобных больных питокинотерапию использовали в процессе послеоперационной подготовки кардиохирургических больных к операции аортокоронарного шунтирования (Серебряная Н. В., Хубулава Г. Г., Снеткова И. Г. и соавт., 1999). Целесообразно назначение 1–3 инфузий препарата в дозе 0,5 мг/сутки (1 введение за 24 часа до операции, 1–2 введения на 2–3-и сутки после операции с интервалом 24–48 часов).

Установлено, что назначение препарата по данной схеме приводит у тяжелых кардиологических больных к увеличению общего количества Т- и В-лимфоцитов, а также CD4+ и CD8+Т-лимфоцитов. Увеличивается также функциональная активность клеточных составляющих систем иммунореактивности. Прежде всего возрастает количество активированных клеточных форм (мононуклеаров CD25+ и HLA-DR+) и фагоцитирующая активность нейтрофилов. Выявлено и уменьшение дисбаланса питокиновой регуляции. Установлена связь этих изменений с выраженным улучшением клинических показателей и снижением вероятности развития инфекционных послеоперационных осложнений.

## 12.3. Клинический опыт иммунопрофилактики послеоперационных осложнений у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких

Еще одно направление применения питокинотерапии Ронколейкином — послеоперационная подготовка больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с прогрессирующим течением.

Эффективность хирургического лечения таких пациентов в значительной степени зависит от интенсивности бактериовыведения непосредственно перед операцией. Специфические плеврологические осложнения в послеоперационном периоде значительно чаще возникают у пациентов со значительным бактериовыведением. Однако используемые в настоящее время методы предоперационной подготовки не позволяют абациллировать более четверти больных. Это определяется не только вирулентностью и патогенностью возбудителя, но и его резистентностью к противотуберкулезным препаратам и существенными нарушениями иммунного статуса при прогрессирующем фиброзно-кавернозном туберкулезе легких.

**Клиническое исследование эффективности Ронколейкина в составе комплексной предоперационной подготовки.** Эффективность включения иммуноотерапии препаратом Ронколейкина в схему предоперационной подготовки была выявлена в процессе комплексного лечения 45 больных в Санкт-Петербургском НИИ физиотульмологии. Основанием для оперативного лечения больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких являлось прогрессирование специфического процесса в легких на фоне проводимой комплексной химиотерапии несколькими препаратами, наличие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к двум и более туберкулостатическим препаратам.

Оценку клинической эффективности включения Ронколейкина в предоперационную подготовку осуществляли в процессе проведения клинического исследования по методике двойного слепого плацебо-контролируемого проспективного исследования на рандомизированных группах пациентов (Александрова А. Е., Кноринг Б. Е., Басек Т. С. и соавт., 1999; Кноринг Б. Е., Елькин А. В., Смирнов М. Н. и соавт., 1999; Лобзин Ю. В., Козлов В. К., Журкин А. Т. и соавт., 2001).

Сравниваемые группы (Ронколейкин получали 30 больных, плацебо — 15) были однородны по возрасту и тяжести специфического процесса. Все больные на момент поступления имели массивное бактериовыведение с полирезистентностью возбудителя к основным противотуберкулезным препаратам. У 87 % больных отмечалась отрицательная рентгенологическая динамика (инфильтрация, обсеменение), у 13 % — относительно стабильная рентгенологическая картина. Все включенные в клиническое исследование пациенты имели существенные нарушения иммунитета. До начала предоперационной подготовки у большинства из них был повышен уровень иммуноглобулинов М, G и A в сыворотке крови.

Одновременно у 60 % больных наблюдали абсолютную и относительно лимфопению, в 79 % случаев — уменьшение количества Т-лимфоцитов CD4+ и в 86 % случаев — уменьшение количества Т-лимфоцитов CD8+. Снижалась и функциональная активность мононуклеаров (уменьшение пролиферации в тесте бласттрансформации в ответ на ФГА и ПИД). Содержание CD16+ и CD25+ лимфоцитов, а также мононуклеаров, экспрессирующих HLA-DR, у большинства больных было несколько повышенным или нормальным. Наряду с признаками недостаточности клеточного звена иммунитета практически у всех больных был усилен гуморальный компонент. Число В-лимфоцитов оказалось повышенным в 82 % случаев, у половины больных на фоне высокого уровня иммуноглобулинов М, G и A одновременно определяли высокие титры антител к палочке Коха.

В процессе лечения все больные помимо Ронколейкина (в контроле — плацебо) получали одинаковую терапию, которая включала специфическую полихимиотерапию 4-5 препаратами (с предвартельным тестированием чувствительности возбудителя) и симптоматическое лечение.

Ронколейкин (1,0 мг на введение) или плацебо вводили внутривенно в большом объеме (400 мл) изотонического раствора NaCl, содержащего альбумин. Инфузии осуществляли в течение 4–6 часов. Инфузионные растворы на протяжении курса питокинотерапии вводили трехкратно с интервалом в 48 часов. Таким образом, курсовая доза Ронколейкина составила 3,0 мг.

При оценке эффективности питокинотерапии Ронколейкином в комплексе с предоперационным туберкулостатическим лечением ориентировались на объективные клинические показатели: интенсивность бактериовыведения и рентгенологическую динамику. Клиническую и рентгенологическую динамику у больных оценивали через месяц после окончания курса комплексного лечения (перед операцией), а показатели иммунного статуса и гематологические показатели — непосредственно после завершения питокинотерапии. После проведения оперативного вмешательства фиксировали наличие послеоперационных плеврологических осложнений.

При выполнении клинического исследования оказалось, что включение Ронколейкина в комплексную предоперационную подготовку больных прогрессирующим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких способствовало прекращению бактериовыведения (абациллировано 73 % больных, получавших Ронколейкин, и 40 % — плацебо). Была отмечена также положительная рентгенологическая динамика (закрытие полостей распада, рассасывание инфиль-

тратов) у 80 % больных, получавших Ронколейкин, и лишь у 33 % больных в контрольной группе.

Одновременно с прекращением бактериовыделения и положительной рентгенологической динамикой отмечали уменьшение туберкулезной интоксикации: симптомы интоксикации полностью исчезли у 44 % больных, у 36 % уменьшились а также нормализацию клинической картины заболевания. Достигнутые при терапии Ронколейкином положительные результаты коррелировали со снижением частоты и выраженности послеоперационных осложнений при сравнении с контролем.

Цитокинотерапия Ронколейкином способствовала также продукции противотуберкулезных антител, неспецифических сывороточных иммуноглобулинов М класса, снижению исходно высокого уровня А и G иммуноглобулинов. Использование цитокинотерапии в комплексе предоперационной подготовки больных оказывало положительное влияние на экспрессию лимфоцитарных дифференцировочных антигенов (CD4, CD16, CD20, CD25). Однако как распределение субпопуляций лимфоцитов по фенотипу, так и изменение их функциональной активности после проведения цитокинотерапии не носило донорнаправленного характера. При этом четко прослеживалась лишь тенденция к усилению процессов пролиферации и дифференцировки Т-хелперов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о неоспоримой клинической эффективности Ронколейкина в комплексной предоперационной подготовке больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких.

## 12.4. Клинический опыт иммунопрофилактики послеоперационных инфекционных осложнений у онкологических больных

**Обоснование необходимости неспецифической иммунопрофилактики.** Клиническая практика ведения хирургических больных свидетельствует, что в тех случаях, когда вероятность развития послеоперационных инфекционных осложнений превышает 5 %, в комплексные программы предоперационной подготовки и послеоперационного лечения должны обязательно включаться те или иные медицинские технологии их профилактики. Это абсолютно необходимо при выполнении операций на прямой и ободочной кишке, на желчных путях, при гастректомии, а также при оперативных вмешательствах по поводу злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта. Из-за наличия выраженных изме-

неспещифическая иммунопрофилактика инфекционных осложнений в иммунной системе, существующих исходно и усугубленных оперативным вмешательством, алиментарной недостаточностью и проводимой в предоперационном периоде радио- или химиотерапией, онкологические больные в целом и в особенности больные с опухолевыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта составляют группу с высоким (20–60 %) риском послеоперационных инфекционных осложнений.

Анализ результативности операций, выполненных по поводу злокачественных опухолей, показал (Lohde E., Müller S., Lück M., et al., 1993), что в этом случае послеоперационные инфекционные осложнения развиваются в 3 раза чаще, чем при хирургическом лечении доброкачественных опухолей. Специфика операций по поводу онкологической патологии состоит также в их продолжительности, обширности, высокой травматичности с возможностью нарушения регионарного лимфооттока по причине иссечения лимфатических коллекторов, что создает дополнительные условия для развития и генерализации инфекции.

Общепринятыми профилактическими мероприятиями в хирургии являются: применение сбалансированного энтерального и парентерального питания, адекватное дренирование брюшной полости, соблюдение санитарно-эпидемиологического режима, а также борьба с госпитальной инфекцией посредством превентивного назначения антибиотиков. Однако, несмотря на проведение антибактериальной профилактики, частота инфекционных осложнений у подобных больных продолжает оставаться достаточно высокой. Оказалось также, что медикаментозные воздействия, направленные против патогенной микрофлоры, имеют определенный предел терапевтического и санитарного действия, и для более эффективного решения проблемы профилактики схемы назначения антибиотиков должны быть дополнены медицинскими технологиями, ориентированными на мобилизацию иммунорективности организма.

Перечисленные аргументы обосновывают важность разработки и внедрения в практику современных методов иммунопрофилактики послеоперационных инфекционных осложнений. В настоящее время определенные перспективы в этой области связывают с активным клиническим использованием медицинских препаратов на основе пептинов. Среди пептидов, находящихся на пути активного внедрения в хирургическую практику для профилактики и лечения инфекционных осложнений у онкологических больных, который предстоит операция, особый интерес вызывают препараты ПП-2.

Так, несколькими исследователями группами было показано, что использование rIL-2 бактериальной природы (Пролейкин, Cetus, США) у онкологических больных предупреждало развитие выраженной иммунодепрессии, индуцированной оперативным вмешательством (Vltivo F, Lissom P, Tisi E, Ebra L, et al, 1992; Deehan D. J, 1995; Romano F, Cesana G, Vetsell M, et al. 2004). Курс Пролейкина назначали до выполнения оперативного вмешательства в виде подкожных инъекций (по 9,0 млн МЕ на введение, 2 раза в сутки, в течение 3 суток, суммарная курсовая доза — 54 млн МЕ). Использование высоких доз препарата (до 18 млн МЕ/сутки) при данном подходе сопряжено с риском развития побочных реакций со стороны различных органов и систем, ибо препарат rIL-2, полученный на основе биотехнологических манипуляций с *E. coli*, отличается от дрожжевого rIL-2 (препарат Ронколейкин) достаточно высокой токсичностью.

**Дизайн клинического исследования эффективности Ронколейкина в составе комплексной предоперационной подготовки у онкологических больных.** В 2003–2004 годах в Институте клинической иммунологии РАМН и на базе хирургических стационаров г. Новосибирска были организованы и проведены рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические испытания по оценке эффективности Ронколейкина в профилактике постхирургических инфекций у больных с опухолями забрюшинными желудочно-кишечного тракта (Остагин А. А., Черных Е. Р., 2005).

По разработанному протоколу было обследовано 109 онкологических больных на разных стадиях (I–IV) развития опухолевого процесса. Больные, включенные в исследование, попадали в основную клиническую (Ронколейкин) или в контрольную (плацебо) группу на основе процедуры рандомизации. Все пациенты в ходе проведения клинического исследования были радикально оперированы по поводу рака желудка ( $n = 59$ , в том числе 3 пациента с гастроэзофагеальным раком) и колоректального рака ( $n = 50$ , включая 23 больных с опухолями различных отделов толстой кишки и 27 — раком прямой кишки). Всего в исследование было включено 52 мужчины и 57 женщин в возрасте от 19 до 80 лет. При этом более половины больных являлись лицами пожилого (60–69 лет) и старческого ( $> 70$  лет) возраста. На момент госпитализации у 64 % пациентов выявили сопутствующую хроническую соматическую патологию. Следовательно, большинство пациентов, включенных в протокол клинического исследования, были исходно иммунологически компрометированными лицами.

Согласно протоколу этих клинических исследований Ронколейкин или плацебо вводили дважды в дозе 0,5 мг в физиологическом растворе с добавкой альбумина, внутривенно, на протяжении 4–5 часов в раннем послеоперационном периоде на 2-е и 5-е сутки после хирургического вмешательства.

Подготовку больных к операции, а также клиническое наблюдение и лечение в послеоперационном периоде осуществляли в соответствии с общепринятыми медицинскими технологиями, включившими использование антибактериальных препаратов и других лекарственных препаратов интенсивной опережающей терапии по мере необходимости. Пациентам с профилактической целью назначали цефалоспориновые препараты II поколения (зинацеф в/в по 1,5 г/сутки), интраоперационно и в течение первых двух дней после операции. В период проведения иммунопрофилактики Ронколейкином другие питокинсодержащие препараты не назначались. Исследования параметров иммунного статуса в динамике питокинсопрофилактики были выполнены у 56 больных, страдающих раком желудка и колоректальным раком. Сравнительная оценка исходного (до начала иммунопрофилактики) состояния иммунитета у больных из опозитных подгрупп в раннем послеоперационном периоде не выявила достоверных различий по анализируемым параметрам. Летальность в контрольной группе пациентов составила 36 %, во всех случаях смерть фиксировали на фоне ПОН с клинической картиной септического шока.

**Характеристика иммунных нарушений у прооперированных онкологических больных.** Оценка иммунного статуса, проведенная в раннем послеоперационном периоде до начала иммунопрофилактики Ронколейкином, показала, что вне зависимости от нозологической формы рака практически в 100 % клинических случаев у онкологических больных выявлялись односторонние изменения в системе иммунитета. При этом наиболее выраженные нарушения были обнаружены в Т-клеточном звене. В 59 % случаев они имели комбинированный характер и проявлялись как изменениями количества, так и нарушениями функциональной активности Т-лимфоцитов. У большинства обследованных в раннем послеоперационном периоде были выявлены: лимфопения, достоверное снижение абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов CD3+, угнетение пролиферативного ответа Т-клеток при их стимуляции. В целом уровень активационной пролиферации Т-клеток у больных был снижен более чем в 2 раза по сравнению с показателем у здоровых доноров. При этом у подавляющего числа больных (71,5 % клинических случаев) выявили

снижение пролиферативного ответа на 50 % и более по сравнению со средним нормативным уровнем. Сыворотки онкологических больных имели достоверно более высокий уровень супрессорной активности, а их провоспалительная активность была снижена в сравнении со здоровыми донорами, что, вероятно, являлось следствием смещения баланса сывороточных регуляторных факторов в сторону медиаторов с иммуносупрессорными свойствами.

В сочетании с анергией Т-клеток это является прямым подтверждением доминирования механизмов общей иммунодепрессии в патогенезе вторичной иммунной недостаточности при комбинации рваных дисфункциях Т-клеточного звена иммунной системы. Дополнительно зарегистрировали усиление апоптоза лимфоцитов и увеличение доли НК-клеток CD16+ в периферической крови.

Таким образом, в раннем послеоперационном периоде у больных, прооперированных по поводу злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, вне зависимости от нозологической формы имеет место дисфункция иммунной системы, для которой характерны однонаправленные нарушения иммунорективности, затрагивающие Т-клеточное звено иммунитета и являющиеся проявлением общей иммунодепрессии. Как известно, важными механизмами формирования общей иммунодепрессии являются индукция анергии и усиление апоптоза Т-лимфоцитов, то есть патологические процессы, которые развиваются на фоне сдвига баланса регуляторных факторов в сторону доминирования медиаторов с иммуносупрессорной и противовоспалительной активностью. В частности, оказалось, что анергичные CD4+Т-лимфоциты проявляют супрессорную регуляторную активность, продуцируя IL-10 в избыточных количествах. Патогенетическая структура дисфункции иммунной системы у прооперированных онкологических больных свидетельствует о несоборзанности включения цитокинотерапии Ронколейкином в комплекс лечебно-профилактических мероприятий для достижения адекватной иммунокоррекции и предотвращения дальнейшего углубления иммунных расстройств.

В данном клиническом исследовании за основной критерий эффективности иммунопрофилактики Ронколейкином принимали отсутствие послеоперационных инфекционных осложнений на протяжении всего периода госпитализации. Дополнительно критериями эффективности служили выраженность коррекции дисфункции иммунной системы и регрессия клинико-лабораторных проявлений эндотоксикоза в течение 3 дней после последней инфузии Ронколейкина. Повторное обследование больных проводили

через 72 часов после окончания последней инфузии препарата или плацебо (на 8-е сутки послеоперационного периода).

**Эффективность неспецифической иммунопрофилактики Ронколейкином развития послеоперационных осложнений у онкологических больных.** Одним из показателей общей эффективности иммунопрофилактики с использованием Ронколейкина (Останин А. А., Черных Е. Р., 2005) являлась коррекция лабораторных проявлений эндотоксикоза и иммунодефицита у пациентов основной клинической группы. У 58 % больных, получавших Ронколейкин, после проведения цитокинотерапии уменьшилась тяжесть эндотоксикоза — нормализовались температура тела и показатели гемодинамики, снизились лейкоцитоз, СОЭ и ЛПИ, увеличилось относительное и абсолютное количество лимфоцитов. В группе больных, получавших плацебо, детоксикационный эффект констатировали достоверно реже — только в 28 % случаев ( $\chi^2 = 0,001$ ), тогда как у остальных пациентов этой группы или вообще не отмечалось какой-либо заметной динамики (46 % обследованных), или она была отрицательной (26 % обследованных пациентов).

Действие Ронколейкина в раннем послеоперационном периоде характеризовалось не только детоксикационным эффектом, но и выраженным корригирующим влиянием на иммунную систему. У больных из основной клинической группы уже через 3 дня после завершения курса цитокинотерапии происходила коррекция измененных показателей иммунитета: отмечалась отчетливая тенденция нормализации субопуляционного состава Т-лимфоцитов, усиливалась пролиферативная активность Т-клеток в ответ на митогены. Не наблюдалось увеличения цитокинового дисбаланса, не возрастала иммуносупрессивная активность сыоротки, существенно снижались уровень апоптоза лимфоцитов, причем у большинства пациентов — до нормальных значений. Вероятно, ограничение апоптоза лимфоцитов и являлось одной из причин увеличения их относительного и абсолютного содержания в периферической крови, отмеченного на фоне цитокинотерапии.

Иная картина наблюдалась у пациентов, получавших плацебо. У большинства больных, несмотря на проводимую в послеоперационном периоде традиционную терапию, выявленные после операции вмешательства иммунные расстройства сохранялись и при повторном обследовании. При этом у 10 из 28 больных (36 % случаев) имело место дальнейшее ухудшение иммунологических показателей в виде снижения абсолютного количества и функции ональной активности Т-клеток.

Основным критерием оценки эффективности иммунопрофилактики Ронколейкином являлось отсутствие послеоперационных осложнений у прооперированных онкологических больных на протяжении всего периода госпитализации. Анализ клинической эффективности проводимой цитокинотерапии показал (табл. 12.2), что использование Ронколейкина в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных позволило в среднем почти в 3 раза снизить частоту развития инфекционных осложнений: с 20,4 % (в группах больных, получавших плацебо) до 7,3 % (среди леченных Ронколейкином) ( $P\chi^2 = 0,04$ ).

Таблица 12.2

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ  
РОНКОЛЕЙКИНОМ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Группа	Частота развития послеоперационных инфекционных осложнений у больных			Летальность
	раком желудка	колоректальным раком	в целом по группе	
Плацебо $n = 54$	18,2 % (6/33)	23,8 % (5/21)	20,4 % (11/54)	1,8 % (1/54)
Ронколейкин $n = 55$	15,4 % (4/26)	0 % (0/29)	7,3 % (4/55)	0 %
$P\chi^2$	0,77	0,005	0,04	0,31

При этом наибольшие различия в клиническом эффекте проводимого лечения с включением Ронколейкина в комплекс лечебно-профилактических мероприятий и без включения были выявлены в подгруппах больных с колоректальным раком.

Среди таких пациентов из основной группы не было выявлено ни одного случая осложненного течения послеоперационного периода, тогда как при введении плацебо частота инфекционных осложнений составила 23,8 % ( $P\chi^2 = 0,005$ ).

Цитокинотерапия Ронколейкином не дает ожидаемого эффекта в случае неадекватного хирургического лечения, а также при отсутствии санации очагов потенциальной инфекции.

Таким образом, применение цитокинотерапии Ронколейкином с целью профилактики послеоперационных инфекционных осложнений у онкологических больных, радикально оперированных по

поводу злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, позволяет в 3 раза сократить частоту инфекционных осложнений. Данный способ неспецифической иммунопрофилактики характеризуется также достижением детоксикационного и ярко выраженного иммунокорригирующего эффектов, что позволяет рекомендовать его для широкого клинического использования не только у онкологических больных, но и у всех пациентов, которым предстоит обширные хирургические вмешательства. С фармакоэкономической точки зрения проведение цитокинотерапии Ронколейкином вполне доступно. Эта медицинская технология проста в осуществлении. Данный подход отличается высокой клинической эффективностью, отсутствием побочных и токсических реакций, а также противопоказаний к его применению у пациентов хирургического профиля.

## Заключение

# СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО СЕПСИСА, РОЛЬ ИММУНООРИЕНТИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ

Сепсис является особым патологическим состоянием, которое развивается при неадекватном течении инфекционного процесса в ослабленном организме. При сепсисе патологический процесс, инициированный инфекционным очагом в силу несоответственности защитных сил организма (прежде всего систем естественной/неспецифической/резистентности), проявляется генерализованной диссеминацией инфекционного начала в условиях нарастающей общей иммунодепрессии, что и приводит в дальнейшем к развитию и углублению полиорганный недостаточности — развивается тяжелый сепсис.

Сепсис полиэтиологичен и вызывается преимущественно условно-патогенными бактерияльными возбудителями. Клинически для сепсиса характерно ациклическое течение, достаточно быстрая патологическая прогрессия и отсутствие возможности самостоятельного выздоровления.

Констатируемый в настоящее время уровень летальности при тяжелых формах сепсиса и септическом шоке не оставляет повода для оптимизма у специалистов, занимающихся этой проблемой. Сам факт обреченности трети пациентов, у которых диагностирован сепсис, и увлечение вероятности летального исхода в два раза при появлении признаков полиорганной недостаточности свидетельствуют либо о фатальности данного состояния, либо о несоответственности принципов и приоритетов проводимого лечения.

С другой стороны, неуклонный рост частоты тяжелых форм сепсиса и отсутствие ожидаемой эффективности от проводимой

терапии заставляют усомниться не только в эффективности приоритетного направления лечения сепсиса — использования антибиотиков, но и в готовности медицинской науки к пересмотру патогенеза сепсиса и разработке новой эффективной стратегии его терапии. Как здесь не вспомнить пилотезу В. П. Скулачева (1999), трактующую тяжелый сепсис и септический шок как своеобразный механизм реализации биологической программы самоуничтожения организма — феноптоз. Предполагается, что феноптоз является аналогом апоптоза — хорошо изученного и имеющего несомненную биологическую целесообразность альтернативного самоубийства клеток в интересах целостного организма. Апоптоз эффективно работает на уровне популяций различных клеток, а феноптоз реализуется на уровне человеческой популяции. Таким образом, феноптоз может быть эффективным механизмом эволюции на уровне вида, очищающим человеческую популяцию от обреченных особей.

Развитие полиорганный дисфункции — это узловая точка патогенеза генерализованных форм инфекционных осложнений. При формировании и развитии полиорганный дисфункции, в зависимости от исходного состояния организма (уровня его иммунологической компрометации, вирулентности возбудителей, особенностей организации систем естественной резистентности, а более широко — биологической реактивности организма) происходит выбор принципиально новых алгоритмов биологических программ ответа на экстраординарную ситуацию. Вероятность выбора неадекватной стратегии реактивности весьма высока, в первую очередь в связи с «неплатностью» предшествующей тяжелой сепсису ситуации, в особенности при нарушении естественных защитных барьеров. При реализации неадекватной стратегии ответа факторы и механизмы защиты становятся агентами повреждения.

Патогенез сепсиса сложен и имеет многофакторную природу. Большинство его значимых звеньев самым тесным образом взаимосвязано с факторами и механизмами иммунореактивности, поэтому понимание сути сепсиса невозможно без иммунологического контекста. В первую очередь это касается признания ключевой роли общей иммунодепрессии в патогенезе его тяжелых форм.

Развитие септического процесса начинается с появления и резкого возрастания концентрации в системной циркуляции антигенов и других факторов со свойствами активаторов плазматических систем каскадного протеолиза, а также иммунокомпетентных и других клеток, способных к продукции «провоспалительных» медиаторов. Далее ситуация развивается по сценарию неуправляе-

мого системного кризиса, сопровождаемого расстройствами интерративной и целевой цитокиновой регуляции, в генозе которых роль иммунной системы очевидна. Фатальный исход как при ранней (или активационной) ПОН, так и при поздней (или септической) ПОН имеет высокую степень вероятности, что диктует необходимость дальнейшего поиска критериев диагностики ПОН по признакам дисфункции системы регуляторной интеррации, а также отдельных органо-функциональных систем, включая иммунную систему.

Выраженные иммунные нарушения, включая расстройства депрессивной направленности, отмечены уже во время ранней ПОН, а при формировании септической ПОН становятся определяющими. При этом критерии общей иммунодепрессии по информативности не уступают прочим критериям органо-функциональных дисфункций, поэтому необходима их взвешенная оценка в качестве вероятных информативных признаков ПОН. Успехи в этом направлении могут стать значимыми вехами в борьбе с сепсисом.

Для большинства пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком характерна дисфункция иммунной системы в форме комбинированного структурно-функционального Т-лимфоцитарно-моноцитарного вторичного иммунодефицита. Патогенетическая структура вторичной иммунной недостаточности данного типа свидетельствует о ее прямой зависимости от нарушения продукции мононуклеарными клетками интерационно-активационных цитокинов и в первую очередь ИЛ-2 — одного из важнейших факторов адекватности активации иммунореактивности в ее адаптивной составляющей, роставого фактора Т-лимфоцитов и своеобразного дирижера ансамбля клеток, кооперативно функционирующих при реализации процессов иммунореактивности.

Оказалось, что у пациентов с тяжелым сепсисом дисфункция иммунной системы наблюдается чаще, чем несостоятельность любой другой органной системы, а проявлением ПОН у больных сепсисом является не только снижение витальных функций, но и развитие глубокой иммунодепрессии. Она нарастает параллельно с манифестацией признаков СВО, и синдром СВО клинически может маскировать факт ее развития и углубления. Этот принципиально важный момент обычно не учитывается большинством специалистов, занимающихся проблемой интенсивной терапии больных тяжелым сепсисом и септическим шоком. При анализе иммунных расстройств, характерных для тяжелого сепсиса, в основном обсуждаются иммунные нарушения активационного типа,

сопутствующие СВО. Иммунные расстройства противоположной направленности, сопутствующие общей иммунодепрессии, обычно во внимание не принимаются.

В перечень признаков ПОН, который сегодня рекомендован для практического использования, ни один из критериев иммунной недостаточности не включен. В действительности тяжелой дисфункция иммунной системы является не просто ранним и надежным признаком развивающейся ПОН, а во многом обеспечивает ее возникновение и последующее прогрессирование. В наибольшей степени это связано с неадекватным функционированием гуморальных полипептидных медиаторных систем, активирующихся путем каскадного протеолиза (сторожевая полисистема плазмы крови, цитокины, лейкокинины, лизоцимальные ферменты), и отвечающих на эти медиаторы клеток. Другой важный компонент дисфункции иммунной системы, имеющий непосредственное практическое значение, ибо с ним связано развитие последующих гнойно-септических осложнений — это обшая иммунодепрессия. Отсутствие действенного иммунитета к условно-патогенным возбудителям при развитии таких тяжелых инфекционных осложнений, как сепсис, тяжелый сепсис и септический шок, у больных различного профиля подтверждается самим фактом генерализации инфекции. Не будет преувеличением утверждение, что по своей патогенетической сути сепсис является, прежде всего, иммунной несостоятельностью, при которой условно-патогенная флора становится агрессивной и способной вызывать генерализованную форму инфекции. При сепсисе реализуется ничем не сдерживаемый «буллит» микроорганизмов-комменсалов.

Достаточно надежным и легко определяемым признаком общей иммунодепрессии у больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями можно считать устойчивую лимфопению, ассоциированную с одновременным уменьшением относительного количества CD3+-лимфоцитов в периферической крови. Эти показатели патогенетически значимой дисфункции иммунной системы, а также относительное количество в периферической крови мононуклеаров, экспрессирующих активационный маркер NLA-DR, можно рекомендовать как критерии лабораторной диагностики для практического использования при решении вопроса о необходимости назначения средств патогенетической иммуноориентированной терапии заместительного типа действия. В качестве ковенных показателей глубины обшей иммунодепрессии могут быть использованы критерии выраженности эндотоксикоза, который имеет прямую корреляционную связь с иммунодепрессией.

Учитывая выраженность иммунных расстройств, регистрируемых при развитии инфекционных осложнений, закономерен вопрос об их своевременной профилактике, которая может осуществляться посредством превентивного (раннего) применения иммунокорректоров у пациентов группы высокого риска. В этом случае задачей проводимой специфической иммунопрофилактики является недопущение формирования и углубления комбинированных иммунных нарушений. Это направление использования иммуноактивных препаратов у пациентов хирургического профиля может быть определено как **протекция иммунной системы от органоидной несостоятельности**.

Эффективность подобной иммунопрофилактики была продемонстрирована в клинических исследованиях с использованием рекомбинантного П-2 (препарат Ронколейкин) при политравме, деструктивном панкреатите, оперативных вмешательствах у кардиологических и онкологических больных, а также у пациентов с тяжелыми формами туберкулеза легких. Во всех перечисленных случаях цитокиноterapia Ронколейкином, проводимая на ранней стадии патологического процесса и назначаемая в составе комплексной предоперационной подготовки, резко уменьшила риск развития сепсиса. Очевидно, что сепсис значительно проще предотвратить, чем лечить. Наряду с Ронколейкином разумной альтернативой профилактическому использованию антибиотиков у хирургических больных с высоким риском инфекционных осложнений могут быть и другие иммуноактивные препараты: про-изводные мурамилдипептида, тимомиметики, индукторы интерферона. При тяжелом сепсисе обычно достаточно выполнить мероприятия по хирургической санации очагов инфекции и назначить этиологически обоснованную антибиотикотерапию. При тяжелом сепсисе эффективность антибиотиков резко снижена. В этом случае для сохранения жизни больного необходимо использовать средства патогенетической терапии, способствующие ликвидации проявлений полиорганной дисфункции / несостоятельности и восстановлению общего гомеостаза организма.

В настоящее время общепризнанными считаются следующие направления патогенетической терапии при тяжелом сепсисе: интенсивное использование инфузионных и вазоактивных лекарственных средств, обеспечение адекватной и возможно более ранней респираторной поддержки, применение лекарственных средств фармакологической коррекции гемостаза. Трудность лечения пациентов и отсутствие гарантий эффективности проводимой анти-

бактериальной терапии в случаях тяжелого сепсиса с признаками ПОН, затрагивающими более чем одну органно-функциональную систему, являются серьезными аргументами в пользу более широкого использования всего комплекса патогенетически обоснованных лечебных подходов.

Эффективность лечения больных с тяжелыми формами сепсиса в основном определяется следующими факторами:

- инвазивностью инфекционного возбудителя (или микробных ассоциаций);
- исходным состоянием организма (наличие или отсутствие иммунодефицита, а также сопутствующих патологических состояний иного генеза);
- оперативностью диагностики сепсиса, временем начала лечения, а также клинической формой сепсиса;
- полнотой санации очагов инфекции и правильным выбором стратегии и тактики других направлений проводимого лечения.

Разнообразие и комбинированный характер иммунных расстройств, констатируемых при тяжелом сепсисе и септическом шоке, являются основанием для рассмотрения дисфункции иммунной системы, прежде всего такой ее проявления, как общая иммунодепрессия, в качестве одного из значимых компонентов ПОН. Это позволяет констатировать важность адекватной коррекции иммунных расстройств и непосредственное влияние эффективности иммунокоррекции на общую эффективность комплексной терапии. Разумнее, что достижение эффективной коррекции возможно без применения адекватных методических технологий профилактики и терапии.

Для получения принципиально новых результатов в лечении септических больных необходимо признать иммуноориентированную терапию важнейшим патогенетическим компонентом лечения тяжелого сепсиса и септического шока, а также отказаться от ложного утверждения об опасности использования при тяжелом сепсисе иммуноактивных препаратов активационного типа. Эти опасности чаще умозрительны. Они вытекают из логики оценки СВО как основы патогенеза тяжелого сепсиса, в то время как реальных доказательств, свидетельствующих о вредности применения активационных иммунокорректоров у больных с сепсисом, практически нет. Широкое клиническое использование таких средств, в частности рекомбинантных препаратов некоторых цитокинов, поддерживается в большей степени идеологическими установками концепции СВО как превалирующего механизма

формирования и развития иммунных расстройств, чем высокой стоимостью импортных препаратов этого типа. С другой стороны, неудачи всех направлений практической реализации антиметаболической терапии при лечении больных сепсисом хорошо известны, а обычно приводимые объяснения неэффективности использования для проведения антиметаболической терапии препаратов, нейтрализующих «провоспалительные» цитокины (обычно TNF $\alpha$ ) малоубедительны.

Патогенетическая направленность средств иммунокоррекции заместительного типа действия при сепсисе очевидна, и результаты их практического использования свидетельствуют о том, что их нужно назначать больным с тяжелым сепсисом по жизненным показаниям. Наиболее убедительные данные об эффективности иммуноориентированных лекарственных препаратов как средств профилактики и терапии инфекционных осложнений у хирургических больных, раненых и пострадавших от травм получены в клинических исследованиях, отвечающих стандартам доказательной медицины, для препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения, рекомбинантных препаратов интерферонно-регуляторных цитокинов — rIFN $\gamma$  и rIL-2, препарата активированного протеина С (Дротрекотин-альфа) и специальных нутриентных («иммунных») диет.

Доказана высокая эффективность рекомбинантных цитокиновых препаратов при лечении больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями по критериям снижения летальности (на 20–35%), наличием клинического, детоксикационного и иммунокоррипцирующего эффектов. Высокая клиническая эффективность подобных средств заместительной иммунокоррекции обеспечивается их патогенетической направленностью на восстановление баланса цитокиновой регуляции системного воспалительного ответа, уменьшения антитенемии и эндотоксикоза, снижение выраженности общей и специфической иммунодепрессии, регуляцию процессов апоптоза клеток и активацию процессов репарации и регенерации тканей.

Оказалось, что тимомиметики (Имунофан, Тимоген, Декарис) потенцируют позитивные эффекты средств заместительной иммуноотерапии, но не обладают значимыми лечебными эффектами при использовании в режиме монотерапии. Аналогичный вывод можно сделать и в отношении применения Полиоксидония при сепсисе, эффекты которого в данном случае определяются его детоксипицирующими и цитопротекторным действием, а не свойствами иммуномодулятора.

К эффективным лекарственными средствам с патогенетической направленностью, которые активно воздействуют на иммунную систему при сепсисе, можно отнести препараты, усиливающие процессы естественной целенаправленной детоксикации (детоксипицирующие инфузионные растворы, специфические сыворотки и препараты гаммаглобулинов, специфических иммуноглобулинов и их фрагментов); корректоры клеточного метаболизма и протекторы клеточных мембран, регуляторные (тимические пептиды) и субстратные антигиппоксиканты (некоторые витамины, производные янтарной и липоевой [тиоктовой] кислот), а также антиоксиданты. Препараты, относимые к последней фармакологической группе, осуществляя цитопротекторные функции, одновременно способствуют восстановлению энергетического потенциала иммунных клеток (эффект субстратных антигиппоксикантов), обеспечивают коррекцию дисбаланса внутриклеточных окислительных и антиокислительных систем (антиоксидантный эффект), и поэтому могут рассматриваться как *иммуноклеточные средства клеточно-репаративной терапии метаболического типа действия*.

В составе комплексного лечения тяжелого сепсиса любого генеза лекарственные препараты названных фармакологических групп совместно с препаратами заместительной иммунокоррекции обеспечивают многокомпонентную иммуноориентированную терапию, при которой достигается «многоочечная» коррекция дисфункции иммунной системы. Это позволяет при тяжелых формах вторичной иммунной недостаточности, сопутствующих постравматическому сепсису и септическому шоку, добиться общего иммунорепаративного эффекта.

Цитокиноотерапия дрожжевым рекомбинантным IL-2 человеком — препаратом Ронколейкин — действенное средство профилактики инфекционных осложнений у хирургических больных. Его использование должно также быть основой патогенетической иммуноориентированной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом любого генеза. Профилактическая терапия Ронколейкином позволяет предохранять иммунную систему от развития острой дисфункции и может быть определена как *цитокниновая иммунопротекция*. В профилактических целях препарат целесообразно вводить подкожно или внутривенно в дозе 0,25–0,5 мг однократно либо двукратно перед оперативным вмешательством, а также в раннем послеоперационном периоде, а при травме — в остром (раннем постшоковом) периоде.

В комплексном лечении септических больных на фоне уже развившейся вторичной иммунной недостаточности Ронколейкин за

счет эффектов в отношении клеточных составляющих иммунорегуляторной активности действует как мощный иммунокорректор патогенетической направленности. При его курсовом применении достигается иммунорегуляторное воздействие на иммунную систему. При лечении развившихся инфекционных осложнений необходимо увеличивать разовую дозу препарата до 0,5–1,0 мг (в крайних тяжелых случаях с ярко выраженной общей иммунодепрессией — до 2,0 мг) и использовать более продолжительные курсы терапии — до 4–5 инфузий (для крайне тяжелых больных — до 8).

В наиболее серьезных случаях, когда обшая иммунодепрессия сочетается с манифестацией иммунных расстройств на уровне клеточ-предшественников и нарушением функции кровяного, необходимо совместное использование Ронколейкина с рекомбинантным IL-1β (препарат Бетагейкин) на фоне курсового назначения иммунокоркторов метаболитического типа действия, антиоксидантов и тимомиметиков.

В клинических исследованиях высокого уровня доказательности было продемонстрировано, что включение Ронколейкина в состав комплексной терапии хирургических больных с инфекционными осложнениями, раненых и пострадавших от травм позволило существенно снизить летальность как на раннем этапе, так и в отдаленные сроки — от септических осложнений на фоне глубокой общей иммунодепрессии. Использование Ронколейкина в интенсивной опережающей терапии острого деструктивного панкреатита, механической полипневмонии и тяжелых ожогов, а также при объемных оперативных вмешательствах предотвращало развитие хирургического сепсиса.

При тяжелом сепсисе высокая клиническая эффективность Ронколейкина так же, как и других иммуноактивных препаратов заместительного типа действия — рекомбинантных препаратов ПНУ, колониестимулирующих факторов кровяного, препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения, препаратов активированного протеина С — связана с их ярко выраженным детоксикационным и иммунокоррипцирующим воздействием на организм, что существенно увеличивает возможности противинфекционной защиты. При септическом шоке в качестве иммуноактивных лекарственных средств наиболее эффективны препараты естественных опсонинов, и именно они должны использоваться как патогенетические средства иммуноориентированной терапии.

По мощности иммунокоррипцирующих эффектов лекарственных средств заместительной иммунокоррекции, в том числе препараты рекомбинантных цитокинов, существенно превосходят имму-

ноактивные препараты индуктивного типа действия (пронизовидные бактериальных мурамилдипептидов, индукторы интерфероногенеза, естественные и искусственные пептиды тимуса, а также другие тимомиметики), которые преимущественно воздействуют на иммунорегуляцию и замещающими эффектами не обладают. Как средства иммуноориентированной терапии иммуноактивные препараты индуктивного типа действия в режимах монотерапии при тяжелых формах сепсиса использоваться не могут. Их следует использовать только с целью потенцирования позитивных эффектов заместительных средств для обеспечения «многоточечности» эффектов патогенетической иммуноориентированной терапии. При комбинированной терапии инфекционных осложнений у хирургических больных и пострадавшего сепсиса в этом качестве наилучшей стороны себя зарекомендовали искусственные тимические пептиды и тимические пептиды животного происхождения (Имунофан, Тактивин и другие).

У пациентов, перенесших тяжелый сепсис, а тем более септический шок, в случае отсутствия признаков СВО и бактериемии, достаточно долго сохраняются иммунные расстройства депрессивной направленности, поэтому закономерен следующий вопрос: какие показатели иммунореактивности могут быть использованы как критерии излеченности и возможна ли полная излеченность вообще?

По-видимому, если иммунитет одинажды продемонстрировал свою несостоятельность, пусть даже в условиях «нештатной» ситуации, то высокая вероятность повторения этого сценария в будущем. Следовательно, данная категория больных должна рассматриваться как иммунокомпрометированная пожизненно. Таким пациентам необходима длительная иммунореабилитация, в том числе с использованием средств экстраиммунной терапии: витаминно-минеральных комплексов, растительных иммуноактивных препаратов и адаптогенов, а также препаратов-корректоров кишечного дисбиоза. В отдаленные сроки пациентам, перенесшим сепсис, с профилактической целью целесообразно периодически назначать курсы мягких иммунокоркторов: тимомиметиков, проливодных бактериальных мурамилдипептидов, а также антиоксидантов.

Эффективность Ронколейкина продемонстрирована в клинических исследованиях в составе комплексных схем профилактики и лечения при инфекционных осложнениях у больных тяжелым деструктивным панкреатитом, у раненых и пострадавших от травм, а также у других тяжелых хирургических больных, причем по наиболее важному критерию — уровню 28-дневной летальности

пациентов. Это свидетельствует о перспективности его использования для профилактики и терапии сепсиса.

При различных клинических формах сепсиса включение цитокинотерапии Ронколейкином в комплекс лечения позволило добиться снижения летальности у септических больных в среднем в 2 раза по сравнению с контрольными группами пациентов.

Достижение подобных результатов при применении Ронколейкина заменит собой разработку принципиально нового направления эффективной терапии тяжелых форм сепсиса и является прорывом в лечении генерализованных госпитальных инфекций.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова А. Е., Кноринг Б. Е., Басек Т. С. и др. Клинико-иммунологические аспекты использования Ронколейкина® в хирургии детского туберкулеза легких: Тезисы докл. VI Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». — М., 1999. — С. 270.
2. Алексеев А. А. Ожоговый сепсис: диагностика, профилактика, лечение. Дисс. доктора мед. наук. — Москва, 1993.
3. Алексеев А. А., Крутиков М. Г., Бобровников А. Э. Новое в профилактике и лечении инфекции у обожженных // Материалы второго конгресса ассоциации хирургов им. Н. И. Пирогова. — СПб., 1998. — С. 257.
4. Алексеев А. А., Крутиков М. Г., Елагина Л. В., Бобровников А. Э. Опыт применения Ронколейкина® в комплексном лечении обожженных // Материалы симпозиума «Иммуноотерапия в хирургической практике». — СПб.: Изд-во ВМА, 1999. — С. 7–11.
5. Алешкин В. А., Лютюв А. Г., Афанасьев С. С. и др. Место иммуноглобулиновых препаратов в лечении и реабилитации инфекционных больных // Сб. Новые лекарственные препараты. — М., 2003. — С. 6–32.
6. Анисимов А. Ю. Иммуноотерапия Ронколейкином® в комплексном лечении больных с абдоминальным сепсисом. Пособие для врачей. — Казань, 2004. — 28 с.
7. Антонов В. Г., Козлов В. К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // Цитокины и возрастание — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 8–20.
8. Афанасьев В. В. Клиническая фармакология реамберина (очерк): Пособие для врачей. — СПб., 2005. — 48 с.
9. Бекмуратов А. Я. Цитокинотерапия у пострадавших с ожоговой травмой // Intetp. J. Immunorehabilitation. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 279.
10. Белецкий С. М., Карлов В. А., Кристин О. Л. и др. Общая иммунология сепсиса // Вестн. АМН СССР — 1983. — № 8. — С. 34–39.
11. Белогобородов В. Б. Сепсис — современная проблема клинической медицины. — М., 1999. — 212 с.
12. Бочорипшвили В. Г. Сепсиология с основами инфекционной патологии. — Тбилиси: «Мециереба», 1988. — 806 с.
13. Бочорипшвили В. Г., Бочорипшвили Т. В. Новая иммунологическая концепция сепсиса и ее клиническое значение // Int. J. Immunorehabilitation. — 1997. — № 6. — С. 20–26.
14. Брюсов П. Г., Костюченко А. Д. Многокомпонентная терапия хирургического сепсиса // Воен-мед. журнал — 1997. — Т. 318, № 3. — С. 28–34.
15. Бубнова Н. А., Петров С. В., Иванова Г. П. и соавторы. Роль Ронколейкина® (интерлейкина-2) в лечении перитонита. // Современная многопрофильная клиническая больница: проблемы и перспективы. — СПб.: изд. СПбГМУ, 1995. — С. 35–36.
16. Бубнова Н. А., Шатиль М. А., Висмонт В. Г. и др. Принципы лечения

- послеоперационных остеомиелитов // *Матер. научн.-практ. конф. «Пойные заболевания и инфекционные осложнения в хирургии»* — СПб., 1997. — С. 27.
17. Брурицкий А. М., Самцов В. С., Кучко И. В. Применение Ронколейкина® в комплексном лечении больных распространенным туберкулезом легких. // *Иммунология*. — 2000. — № 3. — С. 75–79.
18. Васьченко А. М., Захарова Л. А. Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета // *Усп. совр. биол.* — 2000. — Т. 120, № 2. — С. 174–189.
19. Винницкий Л. И., Бунятян К. А., Ивлиева Е. В. Отечественные иммунокорректоры в комплексном лечении гнойно-септических осложнений у хирургических больных // *Успехи клинической иммунологии и аллергологии*. Том 3. / под ред. А. В. Караулова. — М.: Изд-во «Региональное отделение РАЕН», 2002. — С. 301–316.
20. Винницкий Л. И., Витвицкая И. М., Попов О. Ю. Иммуная терапия сепсиса — миф или реальность? // *Анестез. и реанимат.* — 1997. — № 3. — С. 89–97.
21. Володин Н. Н., Дегтярёва М. В. Иммунотерапия в неонатологии // *Справочник по иммунотерапии для практического врача*. — СПб.: Изд-во «Диалог», 2002. — С. 425–453.
22. Габриглобин — новый отечественный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения // *Цитокины и воспаление*. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 151–152.
23. Галкина Е. В. Взаимодействия между С-реактивным белком, сывороочным амилоидом Р и интерлейкином-8 и их роль в регуляции функций нейтрофилов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 1998. — 18 с.
24. Гельфанд Е. Б., Гологорский В. А., Белоцерковский Б. З. и др. Нозологическая пневмония в отделе интенсивной терапии. Обзор литературы // *Анест. реаним.* — 1999. — № 3. — С. 38–46.
25. Гельфанд Е. Б., Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р. Абдоминальный сепсис: интервальная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции // *Анест. реаним.* — 2000. — № 3. — С. 29–33.
26. Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И., Бурневич С. З. Абдоминальный сепсис // *Рус. Мед. Журн.* — 1998. — Т. 6, № 11. — С. 697–706.
27. Гилева И. П., Малкова Е. М., Непомнящих Т. С. и др. Изучение действия TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы на развитие ЛПС-индуцированного эндотоксического шока // *Цитокины и воспаление*. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 44–49.
28. Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р., Багдатов В. Е., Толпазова Е. Н. Синдром полиорганной недостаточности у больных перитонитом // *Хирургия* — 1988. — № 2. — С. 73–76.
29. Голофеевский В. Ю., Смолянинов А. Б., Пчешин В. В. и др. Рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин) в лечении тяжелых вариантов острой пневмонии // *Материалы V Всерос. научно-практ. конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении»*. СПб, 2001. — С. 48–49.
30. Гордицкая Н. А., Пыльева С. И., Борисевич А. Л., Дмитриев Д. Г. Использование полиоксидония в комплексной терапии ожоговой болезни, осложненной сепсисом // *Аллергол. и иммунол.* — 2000. — Т. 1, № 2. — С. 18.
31. Гостинцев В. К., Сажин В. П., Авдюченко А. Л. Перитонит. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 238 с.
32. Гринёв М. В., Громов М. И., Комраков В. Е. Хирургический сепсис. — СПб. — М., 2001. — 315 с.
33. Гринёв М. В., Громов М. И., Негрей В. А. Абдоминальный сепсис (по материалам круглого стола) // *Вестн. Хирургии* — 1998. — Т. 157, № 3. — С. 98–102.
34. Гринёв М. В., Громов М. И., Тарелкина М. Н. и др. Целенаправленная иммунотерапия хирургического сепсиса // *Матер. научн.-практ. конф. «Пойные заболевания и инфекционные осложнения в хирургии»*. — СПб., 1997. — С. 43–44.
35. Гринёв М. В., Громов М. И., Цибин Ю. Н. и др. Интерлейкин-2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса // *Анестез. и реанимат.* — 1994. — № 6. — С. 25–28.
36. Громов М. И., Перегулов С. И. Сепсис как осложнение позднего периода травматической болезни // *Травматологическая болезнь и ее осложнения* / под ред. С. А. Сегезнёва, С. Д. Ваняненко, Ю. Б. Шапота, А. А. Кургянина. — СПб.: Политехника, 2004. — С. 330–345.
37. Гусев Е. Ю., Осипенко А. В. Иммунология системного воспаления // *Иммунология Урала*. — 2001. — № 1(1). — С. 4–8.
38. Давыдовский И. В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. Том 1. — М.: Медицина, 1956. — С. 541–595.
39. Давыдовский И. В. Методологические основы патологии // *Вопр. философии*. — 1968. — № 5. — С. 84–94.
40. Дерябин И. И., Рожков А. С. Раневый процесс, иммунитет и раневая инфекция // *Клинико-иммунологические аспекты травматической болезни*. — Л., 1984. — С. 5–45.
41. Егорова В. Н., Смирнов М. Н., Кнорринг Б. Е. и др. Оценка эффективности применения Ронколейкина® в предоперационной подготовке при послеоперационных рецидивах туберкулеза легких. // *Тез. докл. V Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»*. — М., 1998. — С. 69.
42. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекулы до лекарств). — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2005. — 368 с.
43. Ерохин И. А., Шапков Б. В. Эндотоксикоз в хирургической клинике. — СПб., 1995. — 304 с.
44. Ерохин И. А., Шляпников С. А. Проблема перитонита и абдоминальный сепсис // *Consilium medicum*. — 2005. — Т. 7, № 6. — С. 468–472.
45. Ефименко Н. А., Кучев И. А., Сидоренко С. В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и профилактика: монография. — Смоленск. — 2004. — 296 с.
46. Женило В. М., Евфорицкий С. Ю., Кравцова О. Е. Цитокиновая терапия в лечении больных с острой непроходимостью кишечника. // *Украин. журнал экстремальной медицины*. — 2004. — Т. 5, № 3. — С. 70–73.
47. Зазерская И. Е., Рябцева И. Г., Яковлева В. С. и др. Применение Ронколейкина® в комплексной терапии гнойных заболеваний в послеродовом периоде. // *Тез. докл. V Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»*. — М.,

1998. — С. 487.
48. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии. (Учебное пособие для студентов медВУЗов). — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — 624 с.
49. Закревская А. В., Березина Л. А., Кулишова Л. Б. Использование Ронколейкина® при лечении гнойных инфекций // Мед. иммунология. — 1999. — Т. 1, № 3-4. — С. 122.
50. Зербина Д. Д., Дуксевич Л. Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. — М.: Медицина, 1989. — 256 с.
51. Зильбер А. П. Медицина критических состояний. — Петрозаводск: ПГУ, 1995. — 359 с.
52. Ивинский Ю. Ю., Голыко А. И., Софронов Г. А. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния резистентности организма. — СПб.: Даш, 1998. — 82 с.
53. Игонин А. А., Кукес В. Г., Пальцев М. А. Сепсис: молекулярные механизмы системного воспаления в качестве модели для изучения перспективных терапевтических мишеней // Мол. медицина — 2004. № 2. — С. 3-12.
54. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Айдакина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 608 с.
55. Иммунодефицитные состояния / под ред. В. С. Смирнова, И. С. Фрейдлин. — СПб.: Изд-во «Фоллиант», 2000. — 568 с.
56. Иммунология и аллергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быхова, А. В. Караулова. — М.: Практическая медицина, 2006. — 288 с.
57. Иммуноотерапия гнойных и септических осложнений: механические травмы: Пособие для врачей. — СПб., 2000. — 12 с.
58. Кальф Калиф Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебн. дело. — 1941. — № 1. — С. 31-36.
59. Карлов В. А. Направленная иммунокоррекция в комплексном лечении хирургического сепсиса: Автореф. дисс. докт. ... мед. наук. — М., 1986. — 38 с.
60. Кетлинский С. А. Перспективы клинического применения рекомбинантных пептинов // Вестн. РАМН. — 1993. № 2. — С. 11-18.
61. Климов Н. Н., Богомолова Т. С., Коль З. К. и др. Кандидемия у пациентов в стационарах Санкт-Петербурга // Клин. микробиол. антимикробн. химиотер. — 2002. — № 4(1). — С. 15-21.
62. Киоринг Б. Е., Елшкин А. В., Смирнов М. Н. и др. Иммунокоррекция Ронколейкином® при туберкулезе легких. // Проблемы туберкулеза. — 1999. — № 5. — С. 26-29.
63. Козлов В. К. Иммуноапоптогенез и цитокиноотерапия хирургического сепсиса // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. — 2002. — № 2(8). — С. 12-22.
64. Козлов В. К. Иммуноапоптогенез и цитокиноотерапия хирургического сепсиса. Пособие для врачей. — СПб.: Изд-во «Ясный свет», 2002. — 48 с.
65. Козлов В. К. Ронколейкин: биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение // Справочник по иммуноотерапии для практического врача. — СПб.: Изд-во «Диалог», 2002. — С. 166-196.
66. Козлов В. К. Ронколейкин®: биологическая активность, иммунокорректирующая эффективность и клиническое применение. — СПб.: Изд-во СПб ун-та, 2002. — 86 с.
67. Козлов В. К. Цитокиноотерапия в комплексном лечении тяжелой хирургической и инфекционной патологии // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. Том 3 / под ред. А. В. Караулова. — М.: Изд-во «Рецидивное отделение РАЕН», 2002. — С. 242-262.
68. Козлов В. К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе травматической болезни // Украин. журнал экстремальной медицины. — 2005. — Т. 6, № 3. — С. 5-16.
69. Козлов В. К. Лекарственные средства заместительной иммуноотерапии в профилактике и комплексном лечении хирургического сепсиса // Украин. журнал экстремальной медицины. — 2005. — Т. 6, № 1. — С. 44-60.
70. Козлов В. К. Сепсис: иммунные дисфункции в патогенезе сепсиса. Возможности диагностики // Украин. журнал экстремальной медицины. — 2005. — Т. 6, № 1. — С. 19-25.
71. Козлов В. К., Винницкий Л. И. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса // Общая реаниматология. — 2005. — Т. 1, № 4. — С. 65-76.
72. Козлов В. К., Лебедев М. Ф., Егорова В. Н. Новые возможности иммуноотерапии с использованием Ронколейкина — рекомбинантного ИЛ-2 человека // Тетта Медика. — 2001. — № 2. — С. 12-14.
73. Козлов В. К., Малыш И. Р. Иммуная дисфункция при травматической болезни: перспективы и итоги использования иммуноактивных лекарственных препаратов для неспецифической профилактики и в составе комплексной терапии гнойно-септических осложнений // Украин. журнал экстремальной медицины. — 2005. — Т. 6, № 4. — С. 17-28.
74. Козлов В. К., Цыган В. Н., Ким А. Ф. Иммуная недостаточность в патогенезе политравмы // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. — 2005. — № 2(14). — С. 20-29.
75. Костюченко А. Л. Иммуный ответ организма на хирургическую инфекцию. // Хирургические инфекции: руководство / под ред. И. А. Ерохина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпкиной. — СПб.: Питер, 2003. — С. 114-130.
76. Костюченко А. Л., Бельский А. Н., Тулугов А. Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. — СПб.: Изд-во «Фоллиант», 2000. — 446 с.
77. Костюченко А. Л., Куревич К. Я., Бельский А. Н. Эффективные методы в комплексной терапии бактериального сепсиса. Пособие для врачей. — СПб.: Изд-во СПб МАПО, 1998. — 24 с.
78. Кузнецов В. П., Маркелова Е. В., Колесникова Н. В. и др. Иммунокорректирующее лечение при инфекциях — вопросы стратегии // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. Том 2 / Под ред. А. В. Караулова. — М., 2001. — С. 199-230.
79. Кулибаба Д. М. Токсико-септический шок при перитоните: Автореф. дисс. докт. ... мед. наук. — СПб., 1998. — 43 с.
80. Лабори А. Регуляция обменных процессов. — М.: Мир, 1970. —

- С. 123–267.
81. Дзандович В. А., Смирнов Г. А., Маркелова Е. В. и др. Ронколейкин в лечении септических болевых // *Мед. иммунология*. — 2000. — Т. 2. № 2. — С. 224.
82. Датышева Т. В. Принципы заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами // *Цитокины и воспаление* — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 58–62.
83. Дебедев В. Ф., Гаврилин С. В., Бояринцев В. В. Раннее применение Ронколейкина® при тяжелых ранениях и травмах // *Матер. симп. «Иммуно-терапия в хирургической практике»*. — СПб.: Изд-во ВМА, 1999. — С. 27–28.
84. Дебедев В. Ф., Гаврилин С. В., Козлов В. К. и др. Опыт применения Ронколейкина в раннем периоде травматической болезни // *Тета Медика* — 2001. — № 3. — С. 35–37.
85. Дебедев В. Ф., Козлов В. К., Гаврилин С. В., Степанов А. В., Добрынин В. М. Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм. — СПб.: Изд-во СПб. ун-та, 2001. — 70 с.
86. Дебедев В. Ф., Козлов В. К., Гаврилин С. В. Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм: возможности иммунокоррекции // *Вестн. хирургии* — 2002. — Т. 161, № 4. — С. 85–90.
87. Дебедев К. А., Понякина И. Д. Иммуная недостаточность (выявление и лечение). — М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. — 443 с.
88. Дейерман И. Н., Руднов В. А., Клейн А. В. и др. Синдром гиперме-таболизма — универсальное звено патогенеза критических состояний // *Вестн. интензивн. терапии* — 1997. — № 3. — С. 17–23.
89. Дейтинский С. В., Смирнов М. Н., Сурмявич П. Е. и др. Опыт применения интерлейкина-2 при терапевтических осложнениях боевой травмы // *Материалы научно-практ. конф. посвящ. 15-летию госпиталю ГУВД СПб и ЛО*. — СПб., 2000. — С. 219–221.
90. Лесков В. П., Черезев А. Н., Горлина Н. К., Новоженков В. Г. Клиническая иммунология для врачей. — М.: ОАО «Издательство „Медицина“, 2005. — 144 с.
91. Лечение перипанкреатического инфилтратата при остром деструктивном панкреатите. Пособие для врачей (Авторы-составители: Толстой А. Д., Андреев М. И., Сулашвили С. Г., Козлов В. К. и др.). — СПб.: Изд-во СПб ун-та, 2001. — 32 с.
92. Дюбин Ю. В., Козлов В. К., Журкин А. Т. и др. Ронколейкин®: иммунотерапия инфекционных заболеваний // *Иммунол., аллергол., инфектология*. — 2001. — № 2. — С. 19–35.
93. Лютюв А. Г., Мостовская Е. В., Истрафилгов А. Г. и др. Некоторые сравнительные характеристики препаратов иммуноглобулинов // *Медицинские иммунобиологические препараты в XXI веке: разработка, производство и применение / Матер. Всероссийской конференции. Часть 2.* — Уфа: Иммунопрепарат, 1999. — С. 13–21.
94. Лыткин М. И. Септический шок. — Л.: Медицина, 1980. — 234 с.
95. Малиновский Н. Н., Решетников Е. А., Шипилов Г. Ф., Цибин В. И. Диагностика и лечение сепсиса // *Хирургия*. — 1992. — № 7. — С. 3–8.
96. Малышева Л. А., Усенко Л. В., Мосенцев Н. Ф. Сепсис: эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия // *Под общей ред. чл.-корр. НАН и АМН Украины, проф. Л. В. Усенко.* — Донецк: Арт-ПРЕСС, 2004. — 160 с.
97. Малыш И. Р., Козлов В. К., Зуржебовская Л. В. Профиль цитокинов в динамике посттравматического периода у пострадавших с тяжелой политравмой // *Украин. журнал экстремальной медицины*. — 2005. — Т. 6, № 3. — С. 66–77.
98. Мартынов Б. В. Патогенетическое обоснование иммунотерапии внутривенных гнойно-воспалительных осложнений: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб, 1997.
99. Мартынов Б. В., Руденко В. В. Комплексное лечение внутричерепных гнойно-воспалительных осложнений. // *Науч. конф. «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения»*. — СПб., 1997. — С. 451–453.
100. Мартынов Б. В., Руденко В. В., Дулатова Н. Х. и др. Ронколейкин в комплексном лечении инфекционно-воспалительных осложнений черепно-мозговой травмы // *Актуальные вопросы военной нейрохирургии / под ред. В. В. Гайдара*. — СПб., 1996. — С. 151–152.
101. Мартынов Б. В., Руденко В. В., Чернов В. Е. Профилактика и лечение гнойных воспалительных менингитов и менингоэнцефалитов // *Актуальные вопросы военной нейрохирургии: тематический сб. науч. работ. / Под ред. В. В. Гайдара*. — СПб., 1996. — С. 152–153.
102. Масячева В. И., Пустошилова Н. М., Даниленко Е. Д. Разработка препаратов на основе генно-инженерных цитокинов // *Мед. Иммунология*. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 369–378.
103. Мясникский Д. Н. Хроническое воспаление. — М., 1991. — 272 с.
104. Медведев Ю. В., Толстой А. Д. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма. — М.: ООО «Терра-Ка-лендер и Промоушн», 2000. — 232 с.
105. Медицинские лабораторные технологии / Под ред. А. И. Карпинченко. — СПб.: Интермедика, 2002. — 600 с.
106. Медицинская микробиология / Гл. ред. В. И. Покровский, О. К. Поздеев. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. — 1200 с.
107. Мейер-Хеллманн А., Власаков К. Лечение сепсиса // *Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии / курс лекций. Пер. с англ. под ред. проф. Э. В. Недашковского.* — Архангельск, 2005. — С. 223–229.
108. Назаров П. Г. Комплемент и реактанты острой фазы воспаления в процессах неспецифической резистентности и иммунорегуляции // *Rus. J. Immunology* — 1999. — Vol. 4, suppl. 1. — P. 79–84.
109. Назаров П. Г. Реактанты острой фазы воспаления. — СПб.: Наука, 2001. — 423 с.
110. Назаров П. Г., Берестова Л. К. Ингибирующее действие С-реактивного белка (СРБ) на гемолитическую активность стрептококка О. Сравнение конформационных вариантов СРБ // *Бюл. эксперим. биол. мед.* — 1995. — Т. 119, № 5. — С. 506–509.
111. Назаров П. Г., Берестова Л. К. Нейтрализующая активность С-ре-

- активного белка в отношении пороробулирующих цитотоксичных бактериального происхождения // Докл. РАН. — 1995. — Т. 343, № 1. — С. 123–126.
112. Назаров П. Г., Полевщиков А. В., Галкина Е. В. и др. Пептирасины в процессе неспецифической резистентности и иммунорегуляции // Мед. иммунология. — 1999. — Т. 1, № 1–2. — С. 59–72.
113. Нечаев Э. А., Ревкоя А. К. Огнестрельный сепсис // Хирургия. — 1993. — № 3. — С. 27–31.
114. Норкин М. Н., Делгина О. Ю., Тихонова М. А. и др. Роль апоптоза и энергии Т-клеток в патогенезе гнойно-септических заболеваний // Мед. иммунология. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 35–42.
115. Описание изобретения «Способ лечения септического тока и применение мурамидных соединений» к патенту Российской Федерации RU 2139086 С 1 на имя Роджер Эстона, приоритет от 19.11.92. — Опубл. 10.10.99.
116. Останин А. А. Иммунопатогенетические аспекты и цитокинотерапия хирургических инфекций: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Новосибирск, 1999. — 44 с.
117. Останин А. А., Делгина О. Ю., Тихонова М. А. и др. Хирургический сепсис. Часть 1. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции // Вестн. хирургии. — 2002. — Т. 161, № 3. — С. 101–107.
118. Останин А. А., Делгина О. Ю., Тихонова М. А. и др. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 38–45.
119. Останин А. А., Зайнутдинов Ю. Г., Стрельцова Е. И. и др. Хирургический сепсис. Часть 2. Эффективность иммуноотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 // Вестн. хирургии. — 2002. — Т. 161, № 4. — С. 79–84.
120. Останин А. А., Делгина О. Ю., Шевела Е. Р. и др. Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной флоу-цитометрии (Bio-Рех-анализа) // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 1. — С. 20–27.
121. Останин А. А., Пальцев А. В., Делгина О. Ю. и др. Опыт использования экстракорпоральной иммуноотерапии в лечении хирургических больных с гнойно-септическими заболеваниями // Мед. иммунология. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 43–51.
122. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения), МКБ-10-K85 / Составители: Вагненко С. Ф., Толстой А. Д., Сухарев В. Ф. и др. // СПб.: Изд-во «Знаменитые университеты», 2004. — 12 с.
123. Пальцев А. В., Овечкин А. В., Захарова Н. Ф. и др. Цитокины в лечении генерализованной хирургической инфекции // Анестез. и реаниматол. — 2000. — № 2. — С. 27–30.
124. Петров С. В., Бубнова Н. А., Тоголян А. А., Смирнов М. Н. Иммунокоррекция Ронколейкином® у больных с сепсисом и тяжелой хирургической инфекцией по результатам двойного слепого метода исследования // Тезисы докл. V Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство», М., 1998. — С. 516.
125. Петров С. В., Галкина О. В., Смолина Е. Н., Ягунова А. Я. Применение Ронколейкина® в комплексном лечении перитонита. // Актуальные проблемы лечебной практики. — СПб., 1995. — С. 26.
126. Петров С. В., Феофанов О. В., Крылов А. А. и др. Клиническая эффективность применения препарата Ронколейкин® у септических больных // Матер. научно-практ. конф. «Гнойные заболевания и инфекционные осложнения в хирургии». — СПб., 1997. — С. 45–46.
127. Пивоварова Л. П., Ариксина О. Б., Асхур М. В. и др. Иммуноотерапия сепсиса у пострадавших с тяжелой ожоговой травмой // Мед. иммунология. — 1999. — Т. 1, № 3–4. — С. 126–127.
128. Пинетин Б. В., Андреева Т. М., Юдина Т. И. Иммунодиагностика и иммуноотерапия хирургических инфекций // Int. J. Immunopathol. — 1998. — № 10. — Р. 86–99.
129. Полевщиков А. В. Иммунопотропные эффекты С-реактивного белка: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. — СПб., 1992. — 20 с.
130. Полевщиков А. В. С-реактивный белок и сывороточный амилоид Р в системе иммунорегуляции: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. — СПб., 1997. — 40 с.
131. Полевщиков А. В., Назаров П. Г. С-реактивный белок и сывороточный амилоид Р: роль в иммунорегуляции // Иммунология. — 1998. — № 4. — С. 4–11.
132. Программированная клеточная гибель / Под ред. В. С. Новикова. — СПб.: Наука, 1996. — 276 с.
133. Прокофьева М. В., Бубнова Н. А., Дубицайтис А. Ю., Галкина О. В. Результаты применения Ронколейкина® в раннем послеоперационном периоде // Матер. научно-практ. конф. «Гнойные заболевания и инфекционные осложнения в хирургии». — СПб., 1997. — С. 10–11.
134. Прокофьева М. В., Бубнова Н. А., Петров С. В. и соавторы. Эндолимфатическая иммуностимуляция при перитоните с использованием Ронколейкина® // Тетра медица. — 1997. — № 1. — С. 108–109.
135. Профилактика гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита. Учебное пособие / Толстой А. Д., Красноротов В. В., Гольцев В. Р. и др.). — СПб., 2002. — 23 с.
136. Рюжков А. С., Лебедев В. Ф., Кобяшвили М. Г. Сепсис // Избранные вопросы терапии функциональных больных / под общей ред. Ю. В. Дюбзина. — СПб.: Фолиант, 2005. — С. 855–879.
137. Ронколейкин в иммуноотерапии сепсиса (материалы круглого стола) // Мед. иммунология. — 2000. — Т. 2, № 4. — С. 447–457.
138. Ронколейкин® в иммунопрофилактике постхирургических инфекций. Пособие для врачей / Останин А. А., Черных Е. Р. — СПб., 2005. — 24 с.
139. Ронколейкин® в комплексном лечении хронического остеомиелита. Методические рекомендации / Курманова Г. М., Султанбаев Т. Ж., Жанкин Б. А. — Алматы: ЦАО «Достижения молодых», 2004. — 16 с.
140. Руднов В. А. Сепсис: терминология, патогенез, оценка тяжести и интенсивная терапия // Вестн. инт. тер. — 1997. — № 4. — С. 40–45.
141. Руднов В. А. Сепсис: современный взгляд на проблему // Клиническая антимикробная химиотерапия — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 2–7.
142. Руднов В. А. Сепсис и тяжелые инфекции // Ефименко Н. А., Гурчев И. А., Сидоренко С. В. Инфекции в хирургии. Фармакотерапия и про-

- филактика: монография / Смоленск, 2004. — С. 182–218.
143. Руднов В. А., Ложкин С. Н., Галгев Ф. С. и др. Фармакоэпидемиологический анализ лечения сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Клиническая микробиол. и антимикробная химиотерапия. — 2003. — № 2. — С. 144–152.
144. Рыбачков В. В., Малафеева Э. В. Природа и механизмы действия эндогенной интоксикации // Клиника и лечение эндоинтоксикации при острых хирургических заболеваниях. — Ярославль, 1986. — С. 5–43.
145. Савельев В. С. Сепсис в хирургии: состояние проблемы и перспективы // 50 лекций по хирургии / под редакцией В. С. Савельева. — М.: Медиа Медика, 2003.
146. Светухин А. М., Карлов В. А., Жуков А. О. и др. Ключевые вопросы патогенеза сепсиса // Хирургия. — 1992. — № 7–8. — С. 8–12.
147. Селье Г. Неспецифическая резистентность // Патол. физиология. — 1961. — № 3. — С. 3–8.
148. Сепсис: Клинико-патифизиологические аспекты интенсивной терапии: Рук. для врачей / В. В. Мороз, В. Н. Лукач, Е. М. Шифман и др. — Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. — 291 с.
149. Серебряная Н. Б., Хубулава Г. Г., Снеткова И. Г. и др. Изменение иммунологических параметров у кардиохирургических пациентов при проведении терапии препаратом Ронколейкин® // Мед. иммунология — 1999. — Т. 1. — № 3–4. — С. 132–133.
150. Симбирцев А. С., Попович А. М. Сфера применения рекомбинантного интерлейкина-1 бета при лечении больных с иммунодефицитными состояниями при травме и сепсисе // Анест. и реанимат. — 1996. — № 4. — С. 76–78.
151. Сиротинин Н. Н. Эволюция резистентности и реактивности организма. — М.: Медицина, 1981. — 234 с.
152. Скороходкина О. В., Горбунова Н. В., Дычек А. В. Отечественный препарат Ронколейкин® в комбинированной терапии ожоговой болезни // Мед. иммунология — 2000. — Т. 2, № 2 — С. 233.
153. Скулачев В. П. Фенолтоз: запрограммированная смерть организма // Биохимия. — 1997. — Т. 64(12). — С. 1679–1688.
154. Смирнов В. С., Малинин В. В., Кетлинский С. А. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний пептидами биорегуляторами // Иммунодефицитные состояния / Под ред. В. С. Смирнова, И. С. Фрейдлин. — СПб.: Изд-во «Фоллиант», 2000. — С. 477–533.
155. Смирнов М. Н., Гринев М. В., Громов М. И. и др. Цитокиновая терапия хирургического сепсиса Ронколейкином® // Тез. докл. V Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». — М., 1998. — С. 197.
156. Смирнов М. Н., Алексеев А. А., Курткин М. Г. и др. Иммунологические эффекты Ронколейкина® при лечении обожженных // Тез. докл. VI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». — М., 1999. — С. 233.
157. Соринсон С. Н. Сепсис (этиология, патогенез, клиника, диагностика, терапия): краткое справочное руководство. — Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2000. — 64 с.
158. Спасивцев Ю. А., Егоренков М. В. Ронколейкин® в лечении диабе-

- тической стопы // Матер. симп. «Иммунотерапия в хирургической практике». — СПб.: Изд-во ВМА, 1999. — С. 25–26.
159. Старченко А. А., Комарец С. А., Димитрюк С. В. Иммунотерапия в анестезиологии и хирургии // Справочник по иммунотерапии (для практического врача). — СПб: Изд-во «Диалог», 2002. — С. 353–371.
160. Толстой А. Д., Панов В. П., Красноротов В. Б., Вышетко Р. В., Скородумов А. В. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение. — СПб.: Изд-во «Ясный свет», 2003. — 256 с.
161. Толстой А. Д., Смирнов М. Н., Пивоварова Л. П. и др. Результаты применения Ронколейкина при остром деструктивном панкреатите // Матер. Симп. «Иммунотерапия в хирургической практике». — СПб.: Изд-во ВМА, 1999. — С. 3–5.
162. Толстой А. Д., Сошля Р. А., Андреев М. И. Эффективность Ронколейкина® при остром деструктивном панкреатите // Терапия иммунодефицитных состояний. — СПб., 2000. — С. 4–7.
163. Травматическая болезнь / Под ред. И. И. Дерябина, О. С. Насонкина. — Л.: Медицина, 1987. — 304 с.
164. Травматическая болезнь и ее осложнения / Под ред. С. А. Селезнева, С. Ф. Батенко, Ю. Б. Шапота, А. А. Курятина.
165. Тучина Л. М., Порошенко Г. Г. Некоторые данные о работе реанимационных отделений в лечебно-профилактических учреждениях г. Москвы // 9 Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство», 8–12 апр. 2002, Москва: Тез. докл. — М., 2002. — С. 464–465.
166. Хантов Р. М., Пинегин Б. В. Иммуномодуляторы: механизмы действия и некоторые аспекты их клинического применения // Иммунология. — 1996. — № 8. — С. 7–12.
167. Хирургические инфекции: руководство / Под ред. И. А. Ерохина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпкинова. — СПб.: Питер, 2003. — 864 с.
168. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Мед. иммунология. — 2001. — Т. 3, № 3. — С. 361–368.
169. Черных Е. Р., Курганова Е. В., Швейла Е. Я. и др. Характеристика ПНУ и П-4 продуцирующих клеток у больных тяжелым сепсисом // Общероссийский иммунологический форум, 31 мая — 4 июня 2004, Екатеринбург: Тез. докл. // Рус. J. Immunology. — 2004. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 154.
170. Черных Е. Р., Курганова Е. В., Сенокоров В. В. и др. Цитокин-зависимые механизмы Т-клеточных дисфункций при хирургическом сепсисе // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 2. — С. 45–53.
171. Чертовой Е. Д., Сятковский В. А., Григорьев Д. Г. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при эндотоксикозом шок // Арх. патол. — 1990. — № 9. — С. 51–56.
172. Цыган В. Н., Булавин В. Д., Марьянович А. Т., Паховов Е. Ю. Роль апоптоза в патогенезе и лечении заболеваний // Программированная клеточная гибель. — СПб.: Наука, 1996. — С. 120–135.
173. Шанин В. Ю. Патфизиология критических состояний. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. — 436 с.
174. Шанин Ю. Н., Шанин В. Ю., Зинovieв Е. В. Антиоксидантная тера-

- пия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия проведения) — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. — 128 с.
175. Шевченко С. М., Негеренко С. Н., Бурда Ю. Е. и др. Ронколейкин (рекомбинантный интерлейкин-2 человека) против сепсиса. Клиническая и экономическая эффективность применения малых доз // Мир медицины — 2000. — № 5-6. — С. 21-23.
176. Шляпников С. А., Бунова Н. А., Ерюхин И. А. Принципы пиктокиновой терапии сепсис-синдрома // Вестн. хирургии. — 1997. — Т. 156. — № 2. — С. 51-54.
177. Шуркагин В. К. Пойнтный перитонит. — М.: Два Мира Прин. — 2000. — 222 с.
178. Эффективность цитокинотерапии Ронколейкином в комплексном лечении хирургических инфекций. Пособие для врачей / Останин А. А., Черных Е. Р. — СПб.: Изд-во СПб ун-та, 2002. — 28 с.
179. Юлук Н. Д., Венеров Ю. Я. Лекции по инфекционным болезням. Том 1. — М.: ВУНМЦ, 1999. — С. 380-393.
180. Яковлев Г. М., Новиков В. С., Хавинсон В. Х. Резистентность, стресс, регуляция. — Л.: Наука, 1990. — 238 с.
181. Ayrhan E., Anzueto A., Gutierrez G. et al. Double-blind randomized controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 929-933.
182. Alberti C., Britn-Buisson Ch., Burchardi H. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study // Intensive Care Med. — 2002. — Vol. 28. № 2. — P. 108-121.
183. Alejandra M. M., Lansang M. A., Dans L. F. et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 4, 2002. — Oxford: Update Software.
184. American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. — 1992. — Vol. 20. — P. 864-874.
185. Angus D. C., Wax R. S. Epidemiology of sepsis: An update // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29 (7 Suppl.). — P. 109-116.
186. Annane D., Aegerter P., Jans-Guinessse M. C., Guidet B. Current Epidemiology of Septic Shock: The CUV-Rea Network // Amer. J. Respir. Care Med. — 2003. — Vol. 168, № 2. — P. 165-172.
187. Arslan E., Yavuz M., Dalay C. The relationship between tumor necrosis factor (TNF)-alpha and survival following granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) administration in burn sepsis // Burns. — 2000. — Vol. 26, № 6. — P. 521-524.
188. Atkins M. B., Mier J. W. (eds). Therapeutic applications of Interleukin-2. — Marsel Dekker Inc, 1993. — 428 p.
189. Balkcioglu S. Rationale of anti-endotoxic-therapy of sepsis and septic shock with polyclonal immunoglobulins. The Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis. Mechanism and Therapeutic Approaches // Pabst. Publishers — 1996. — Vol. 2(2). — P. 1068-1077.
190. Balk R. A. (Ed.). Advances in the diagnosis and management of the patients with severe sepsis. The trinity Worcester Press. — 2002. — 118 p.
191. Vae A. E. Nutrition and metabolism in sepsis and multisystem organ failure // Surg. Clin. North. Amer. — 1991. — Vol. 71. — P. 549-565.
192. Vae A. E. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome — Why no magic bullets? // Arch. Surg. — 1997. — Vol. 132. — P. 703-707.
193. Bernard G. R. Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31, Suppl. 1: S85-89.
194. Bernard G. R., Macias W. L., Joyce D. E., Williams M. D., Bailey J., Vincent J. L. Safety assessment of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of adult patients with severe sepsis // Crit. Care. — 2003. — Vol. 7(2). — P. 155-163.
195. Vochud P. Y., Calandra Th. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implication for future treatment // BMJ. — 2003. — Vol. 326, № 7383. — P. 262-265.
196. Voelens P. G., Houdijk A., Fonk J. et al. Glutamine-enriched enteral nutrition increases HLA-DR expression on monocytes of trauma patients // J. Nutr. — 2002. — Vol. 132, № 9. — P. 2580-2586.
197. Bone R. S. The pathogenesis of sepsis // Ann. Intern. Med. — 1991. — Vol. 115. — P. 457-468.
198. Bone R. S. Let's agree on terminology: definition of sepsis // Crit. Care Med. — 1991. — Vol. 19, № 7. — P. 973-976.
199. Bone R. S., Balk R. A., Cerra F. B. et al. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Chest. — 1992. — Vol. 101. — P. 1644-1655.
200. Bone R. S., Godzin C. J., Balk R. A. Sepsis: a new Hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. — 1997. — Vol. 112. — P. 235-243.
201. Braga M., Vignali A., Gianotti L. et al. Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations // Eur. J. Surg. — 1996. — Vol. 162, № 2. — P. 105-112.
202. Brivio E., Lissoni P., Tisi E., Erba L. et al. Effect of a preoperative therapy with interleukin-2 on surgery-induced lymphocytopenia in cancer patients // Oncology — 1992. — Vol. 49. — P. 65-69.
203. Carlet J. International Sepsis Forum. Immunological therapy in sepsis: currently available // Intensive Care Med. — 2001. — Vol. 27, Suppl. 1: S93-103.
204. Chermesh I., Shamir R. Immunonutrition — can we see the light? // Harefuah. — 2004. — Vol. 143, № 3. — P. 203-204.
205. Chong K.-T. Prophylactic administration of interleukin-2 protect mice from lethal challenge with gram-negative bacteria // Infect. Immunol. — 1987. — Vol. 56. — P. 668-673.
206. Choudhry M. A., Haque E., Khan M. et al. Enteral nutritional supplementation prevents mesenteric lymph node T-cell suppression in burn injury // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31, № 6. — P. 1764-1770.

207. Gunnion R. E. Clinical trials of immunotherapy for sepsis // *Crit. Care Med.* — 1992. — Vol. 20. — P. 721–723.
208. Daly J. M., Lieberman M. D., Goldfine J. et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic and clinical outcome // *Surgery* — 1992. — Vol. 112, № 1. — P. 56–67.
209. Deehan D. J. Modulation of the cytokine and acute-phase response to major surgery by recombinant interleukin-2 // *Bt. J. Surg.* — 1995. — Vol. 82, № 1. — P. 86–90.
210. Docke W. D. et al. Immunoparalysis in sepsis — from phenomenon to treatment strategies // *Transplantationsmedizin*. — 1997. — Vol. 9. — P. 55–56.
211. Docke W. D., Randow F., Syrbe U. et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment // *Nature Med.* — 1997. — Vol. 3. — P. 678–681.
212. Dominioni L., Dionigi R., Zanella M. Effects of high-dose IgG on survival of surgical patients with sepsis scores of 20 or greater // *Arch. Surg.* — 1991. — Vol. 126(2). — P. 236–240.
213. Dries D. Interferon-gamma in trauma related infections. // *In: 8th Eur. Congr. of Intensive Care Med. I. Main Lectures.* Ed. C. Roussos. Greece, 1995. — P. 665–669.
214. Ertel W., Morrison M. H., Wang P. et al. The complex pattern of cytokines in sepsis // *Ann. Surg.* — 1991. — Vol. 214. — P. 141–148.
215. Faist E., Mewes A., Baker C. C. et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> dependent suppression of interleukin 2 (IL-2) production in patients with major trauma // *J. Trauma*. — 1987. — Vol. 27. — P. 837–849.
216. Faist E., Kupper T. S., Baker C. C. et al. Depression of cellular immunity after major injury // *Arch. Surg.* — 1988. — Vol. 121. — P. 1000–1005.
217. Faist E., Schinkel C., Zimmer S. et al. Inadequate interleukin-2 synthesis and interleukin-2 messenger expression following thermal and mechanical trauma in human is caused by defective transmembrane signalling // *J. Trauma*. — 1993. — Vol. 36. — P. 1–9.
218. Faist E., Schinkel C., Zimmer S. Update on the mechanisms of immune suppression of injury and immune modulation // *World J. Surg.* — 1996. — Vol. 20. — P. 454–459.
219. Fraser J., Arcus V., Baker E., Proft T. Superantigens — powerful modifiers of the immune system // *Mol. Med. Today* — 2000. — Vol. 6, No 2. — P. 125–132.
220. Frayn K. N. Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis // *Clin. endocrinology*. — 1986. — Vol. 24. — P. 577–579.
221. Friedman G., Silva E., Vincent J.-L. Has the mortality of septic shock changed with time? // *Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 26. — P. 2078–2086.
222. Fry D. E. Multiple organ failure // *Surg. Clin. North Amer.* — 1988. — Vol. 68. — P. 107–122.
223. Goldie A. S., Fearon K. C., Ross J. A. Natural cytokine antagonists and endogenous antitendotoxin core antibodies in sepsis syndrome // *JAMA*. — 1995. — Vol. 274. — P. 172–177.
224. Hack C. E., Aarden I. A., Thijs L. G. The role of cytokines in sepsis // *Adv. Immunol.* — 1997. — Vol. 66. — P. 101–195.
225. Hank J. A., Surfus J., Gam J. et al. Distinct clinical and laboratory activity of two recombinant interleukin-2 preparations // *Clin. Cancer Res.* — 1999. — Vol. 5, № 2. — P. 281–289.
226. Hoch R. C., Rodriguez R., Manning T. et al. Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production // *Crit. Care Med.* — 1993. — Vol. 21. — P. 839–845.
227. Hochkiss R. C., Swanson P. E., Freeman B. D. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock and multiple organ dysfunction // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27. — P. 1230–1250.
228. Jensen H. B., Pollock B. H. Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of sepsis // *Pediatrics* — 1997. — Vol. 2. — P. 2.
229. Kirsch A. H., Mahmood A. A., Endres J. et al. Apoptosis of human T-cell: induction by glucocorticoids or surface receptor ligation in vitro and ex vivo // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. — 1999. — Vol. 13, № 2. — P. 80–89.
230. Knaus W. A., Sun X., Nyström P.-O., Wagner D. P. Evaluation of definitions for sepsis // *Chest*. — 1992. — Vol. 101. — P. 1656–1662.
231. Kox W. J., Krausch D., Docke W.-D. et al. Clinical and immunological results of an open-label phase I/II trial with interferon-gamma in immunoparalysis // *In: Interferon-gamma in infections and immunoparalysis. Satellite Symposium of 8-th European Congress of Intensive Care Medicine.* Greece, 1995.
232. Kox W. J., Bone R. C., Krausch D. et al. Interferon-gamma — a new approach of compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) — a new approach proof of principle // *Arch. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 157. — P. 389–393.
233. Leibovici L., Drucker M., Konigsberger H. et al. Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 29. — P. 71–75.
234. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C. et al. 2001 SCCM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31, № 4. — P. 1250–1256.
235. Lohde E., Müller S., Lück M., et al. Analysis of risk factors for postoperative infectious complications. // *Proc. 18-th Int. Congress „Recent advances in chemotherapy“*, Stockholm, Sweden, 1993. — P. 728–729.
236. Martin C., Boisson C., Hacconn M. et al. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma // *Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 25, № 11. — P. 1813–1819.
237. Martin G. S., Mannino D. M., Eaton S., Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000 // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348, № 16. — P. 1546–1554.
238. Martin T. R., Nakamura M., Maturte-Bello G. The role of apoptosis in acute lung injury // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31(4 Suppl.2). — P. 184–187.
239. Matof J., Sprung C. L. Definition of sepsis. *In: Summary of recommendation* // *Int. Care Med.* — 2001. — № 27. — P. 128.
240. Maturte-Bello G., Liles W. C., Radella F. et al. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* — 1997.

- Vol. 156. — P. 1969.
241. Muller-Quenheim J. Consequences of human natural interleukin-2 inhibition for the functional status of immune cells // *Anticancer Res.* — 1999. — Vol. 19, № 3a. — P. 2009.
242. Opal S. M., Cohen J. Critical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis? // *Crit. Care Med.* — 1999. — № 27. — P. 1608–1616.
243. O'Sullivan S. T., Lederer J. A., Horgan A. F. et al. Major injury leads to predominance of the T-helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection // *Ann. Surg.* — 1995. — Vol. 222, № 4. — P. 482–490.
244. Papastathopoulou A., Bezzitoglou E., Legatis N. B. fragilis production and sensitivity to bacteriocins // *Anaerobe.* — 1997. — Vol. 3, № 2–3. — P. 203–206.
245. Ramsay G., Gerlach H., Levy M. M., et al. An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31. — P. 300–305.
246. Richards M. J., Edwards J. R., Culver D. H., Gaynes R. P. Nosocomial infections in combined medical-surgical Intensive Care Units in the United States // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* — 2000. — Vol. 21. — P. 510–515.
247. Redrick M. L., Wood J. J., O'Mahony J. B. et al. Mechanisms of immunosuppression associated with severe nonthermal traumatic injuries in man: production of interleukin 1 and 2 // *J. Clin. Immunol.* — 1986. — Vol. 6, № 4. — P. 310–318.
248. Romano F., Cesana G., Berselli M., et al. Biological, histological, and clinical impact of preoperative IL-2 administration in radically operable gastric cancer patients // *J. Surg. Oncol.* — 2004. — Vol. 88. — P. 240–247.
249. Root R. K., Dale D. C. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocytemacrophage colony-stimulating factor: comparisons and potential for use in the treatment of infections in non-neutropenic patients // *J. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 179 (Suppl. 2). — P. 342–352.
250. Sauaia A. J., Moore F. A., Moore E. E. et al. Multiple organ failure can be predicted as early as 12 hrs postinjury // *J. Trauma.* — 1998. — Vol. 44.5. — P. 291.
251. Schedel I., Dreikrausen U., Nentwig B. et al. Treatment of Gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial // *Crit. Care Med.* — 1991. — Vol. 19. — P. 1104–1113.
252. Schottnüller H., Bingold K. Die septischen Erkrankungen. — Handbuch der inneren Medizin.—Berlin: Springer Verlag. — 1925. — Bd. 1.—S. 776–954.
253. Schumann R. R., Rietchel E. T. Endotoxin — structure, recognition, cellular response and septic shock // *Antimicrobial Drugs and Chemotherapy* — 1995. — Vol. 13. — P. 115–124.
254. Shoenberg M. H., Weiss M., Radermacher P. Outcome of patients with sepsis and septic shock after ICU treatment // *Langenbecks Arch. Surg.* — 1998. — Vol. 383. — P. 44–48.
255. Thijs L. G., Hack C. E. The time course of cytokine level in sepsis // *Intensive Care Med.* — 1995. — Vol. 21. — P. 258–263.
256. Van Dissel J. T., van Langevelde P., Westendorp R. G. W. et al. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patient // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 950–953.
257. Van der Poll T., Van Deventer S. J. H. Bacterial sepsis and septic shock. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis // *Int. Dis. Clinics of North America* — 1999. — Vol. 13, № 2. — P. 413–426.
258. Vincent J.-L. The "At Risk" patient population / In: Sibbald W. J., Vincent J.-L. Clinical trials for the treatment of sepsis, 1995. — P. 13–34.
259. Walger P. Sepsis // *Intensiv. Notfall. Behandl.* — 1994. — Vol. 19, № 2. — P. 55–66.
260. Wolf H. M., Eibl M. M. Immunomodulatory effect of immunoglobulins // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 14 (Suppl.15): S17–S25.
261. Wyllie A., Donahue V., Fischer B. Et al. Apoptosis and cell proliferation, 2<sup>nd</sup> ed. — Mannheim, 1998. — 143 p.
262. Yeh F. L., Lin W. L., Shen H. D. Changes in circulating levels of an anti-inflammatory cytokine interleukin 10 in burned patients // *Burns* — 2000. — Vol. 26, № 5. — P. 454–459.
263. Zelder S., Bone R. S., Baue A. E. et al. T-cell reactivity and its predictive role in immunosuppression after burns // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27, № 1. — P. 66–73.
264. Zeni F., Freedman B., Natanson C. Antiinflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment // *Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 25. — P. 1095–1100.

## Приложение 1

### ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИТОКИНОВ

#### 1. МЕДИАТОРЫ ДОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ.

TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IL-1, IL-6, IL-12; ХЕМОКИНЫ.

*Клетки-продуценты:* тканевые макрофаги (резидентные клетки покровных тканей).

#### 2. РЕГУЛЯТОРЫ АКТИВАЦИИ, ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЛИМФОЦИТОВ.

IL-2, IL-4, IL-13, TGF- $\beta$ ;

*Клетки-продуценты:* лимфоциты из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой, TCR $\alpha\beta$ -лимфоциты, основные субпопуляции зрелых T-лимфоцитов.

#### 3. РЕГУЛЯТОРЫ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ.

IFN- $\gamma$  (активатор моноцитов / макрофагов и НК-клеток);

TNF- $\beta$  (активатор нейтрофилов);

IL-5 (индуктор и активатор эозинофилов);

IL-9 (активатор тучных клеток);

IL-10 (ингибитор активности моноцитов / макрофагов);

IL-12 (активатор специфических T-лимфоцитов-киллеров / STI-клетки / и K-клеток).

#### 4. ФАКТОРЫ РОСТА КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ГЕМОПОЭЗА.

IL-3 (фактор роста ранних предшественников лейкоцитов, мульти-CSF);

IL-7 (фактор роста пре-B и пре-T-лимфоцитов);

IL-11 (фактор роста мегакариоцитов);

GM-CSF, M-CSF (факторы роста гранулоцитов и/или моноцитов);

SCF (фактор роста тучных клеток).

## Приложение 2

### ОСНОВНЫЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ АНТИГЕНЫ ЛЕЙКОЦИТОВ (CD-кластеры, наиболее часто используемые в клинической практике)

#### 1. ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ АНТИГЕНЫ T-ЛИМФОЦИТОВ:

##### CD3

По этому маркеру идентифицируются зрелые покоящиеся (интактные) T-клетки и определяется общее количество T-лимфоцитов. Количественная оценка субпопуляции CD3-лимфоцитов имеет диагностическую значимость в следующих случаях:

- при первичных и вторичных иммунодефицитах;
- при острых вирусных инфекциях и ВИЧ-инфекции;
- при бактериальных и паразитарных инфекционных заболеваниях с внутриклеточной локализацией возбудителя (например туберкулез, лепра, лейшманиоз);
- при злокачественных новообразованиях;
- при реакции отторжения трансплантатов и болезни трансплантат против хозяина;

— при лимфопролиферативных расстройствах (например, острый T-лимфобластный лейкоз).

Снижение у больных процентного содержания и абсолютного числа CD3-лимфоцитов также отмечено при эндокринопатиях, например при сахарном диабете.

Для оценки функциональной активности лимфоцитов этой субпопуляции применяют реакцию бласттрансформации (РБТД), в активационном варианте которой используют T-клеточные митогены: фитогематтлинин (PHA) и конканавалин А (ConA).

##### CD4

По этому маркеру количественно охарактеризовывается особый клон лимфоцитов, получивших название T-хелперов / индукторов. CD4-клетки в функциональном отношении делятся на две субпопуляции хелперных клеток: T-хелперы 1 типа (Th1-клетки)

и Т-хелперы 2 типа (Th2-клетки). CD4 позитивные Т-хелперные клетки, относящиеся к этим функциональным субпопуляциям продуцируют разные наборы цитокинов. Th1-клетки (их называют еще клетками гиперчувствительности замедленного типа) продуцируют цитокины необходимые для реализации клеточного иммунного ответа: интерлейкин 2 (IL-2), IL-3,  $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , среди которых дискриминантным цитокином является  $\gamma$ -IFN. Th2-клетки секретируют набор цитокинов, необходимый для реализации гуморального иммунного ответа: IL-3, 4, 5, 6, 10, 13, TNF- $\beta$ , среди которых дискриминантным цитокином является IL-4.

Определение количества CD4-клеток имеет значение в диагностике состояний, связанных с дефектами продукции антигенов и растормаживающих реакций клеточно-опосредованного иммунитета. Показателем числа CD4-клеток является решающая роль для прогноза течения ВИЧ-инфекции.

Функциональное состояние CD4-лимфоцитов тестируют по цитокinovому профилю: функциональная полноценность Th1-клеток подтверждается по секреции  $\gamma$ -IFN, а Th2-клеток – по секреции IL-4.

## CD8

Дифференцировочный антиген CD8 является гликопротеином. Этот маркер обнаружен на поверхности тимоцитов и Т-лимфоцитов, участвует в распознавании антигенных пептидов в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I.

Клиническое значение имеет определение количества CD8 лимфоцитов в следующих случаях:

— при вирусных инфекциях (при определенной модификации метода можно количественно оценивать вирус-специфические цитотоксические CD8 позитивные Т-лимфоциты);

— при злокачественных новообразованиях;

— при оценке эффективности вакцинации (в особенности при вакцинации противовирусными вакцинами).

При аутоиммунных тиреоидитах, в частности при диффузном токсическом зобе (ДТЗ), в реакциях клеточного иммунитета отмечается снижение субпопуляции CD8-лимфоцитов и снижение функциональной активности цитотоксических лимфоцитов. Уменьшение функциональной активности и количества CD8-лимфоцитов также отмечено при сахарном диабете. Снижение фракции CD8-лимфоцитов наблюдается и у больных с первичной хронической недостаточностью коры надпочечников (болезнь Аддисона).

При ряде заболеваний большее прогностическое значение имеет соотношение между CD4- и CD8-субпопуляциями Т-лимфоцитов (иммунорегуляторный индекс CD4/CD8). Например, прогрессирующее снижение иммунорегуляторного индекса у ВИЧ-инфицированных пациентов может свидетельствовать о переходе в СПИД-стадию.

До недавнего времени приписываемая субпопуляции CD8-клеток супрессорная активность сейчас практически полностью отвергается. По данным большинства экспериментальных и клинических исследований считается, что существование особой популяции Т-супрессорных клеток (даже без привязки к CD8-маркеру) маловероятно.

## 2. ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ АНТИГЕНЫ В-ЛИМФОЦИТОВ:

### CD19

CD19 является ключевой молекулой трансдукции сигналов, регулирующих развитие, активацию и дифференцировку В-лимфоцитов. Этот антиген экспрессируется практически на всех клетках В-клеточного ряда (начиная с ранних реаранжировок иммуноглобулиновых генов и конечая образованием В-бластов) и не обнаруживается на лимфоидных клетках других типов. По этому маркеру рекомендуется количественно характеризовать общую популяцию В-лимфоцитов.

Клиническую значимость имеет определение количества CD19-позитивных лимфоцитов в следующих ситуациях:

— при бактериальных и паразитарных инфекционных заболеваниях;

— при агаммаглобулинемии и дисгаммаглобулинемии;

— при злокачественных опухолях;

— при злокачественных новообразованиях В-лимфоцитов (лимфолейкозы, лимфомы, миеломаная болезнь);

— при аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и других со сходным патогенезом);

— при контроле эффективности проведенной вакцинации (в особенности при вакцинации противобактериальными вакцинами).

Следует также иметь в виду, что при превращении В-бластных форм в плазматические клетки последние утрачивают CD19-рецепторы. Важным моментом является также то обстоятельство, что помимо В-клеток высокоя экспрессия CD19 маркера характерна и для фолликулярных дендритных клеток.

Пробой на функциональную активность В-клеточного звена иммунитета является проведение реакции бласттрансформации с использованием В-клеточных митогенов: липополисахарида (ЛПС) и митогена лаконоса.

### 2.1. Дополнительные CD-маркеры:

Включение дополнительной панели моноклональных антител для фенотипического анализа В-лимфоцитов позволяет провести идентификацию клеточных элементов, находящихся на различных стадиях своего развития.

#### CD20

Молекулы CD20, известные также как В4, представлены практически на всех клетках В-онтогенетического ряда (от пре-В-лимфоцитов до плазматических клеток). Истинная роль CD20 до сих пор неизвестна, однако функциональные исследования с использованием моноклональных антител показывают, что присоединение антител к CD20 угнетает митогенную пролиферацию В-лимфоцитов и дифференцировку В-клеток. Вероятно, молекулы CD20, представляющие собой субстрат для протеинкиназы С, являются своеобразным переключателем, способствующим включению цепи проведения специфического сигнала (при стимуляции антителом) с поверхности клетки к клеточному ядру.

### 3. МАРКЕРЫ АКТИВАЦИИ МОНОНУКЛЕАРОВ:

#### CD25

CD25 является низкоаффинным рецептором IL-2, имеет молекулярную массу около 55 кД. CD25, ассоциированный с  $\nu$ -цепью (CD122) и общей  $\zeta$ -цепью (CD132), формирует высокоаффинный комплекс рецептора IL-2. В процессе созревания может вырабатываться растормозимая форма рецептора IL-2 — РаIL-2.

Помимо лимфоцитов периферической крови CD25 идентифицирован и на других мононуклеарах, в том числе на активированных макрофагах и на НК-клетках. Его экспрессия на поверхности CD3-активированных Т-лимфоцитов резко возрастает при активации ФГА и КонА на Т-клетках из смешанной культуры лимфоцитов и при Т-лимфоцитарной лейкемии на инфильцированных HTLV-T-лимфоцитах лейкоэмической линии.

#### HLA-DR

Молекула HLA-DR является поздним маркером активации и принадлежит к МНС II класса. Представляет собой трансембранный гликопротеин, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, имеющих молекулярный вес 36 и 27 кД. Анти-HLA-DR антитела реагируют только с эпиглопом HLA-DR и не имеют перекрестных реакций с молекулами HLA-DQ и HLA-DP. Данный маркер экспрессируется на В-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, активированных Т-лимфоцитах.

Имеются данные, что HLA-DR экспрессируется примерно на 10 % Т-лимфоцитах периферической крови, однако при активации клеток митогеном количество и плотность экспрессии этого маркера резко возрастают. Существует предположение, что молекула HLA-DR на Т-клетках может выступать в качестве рецептора, участвующего в трансдукции сигнала активированными Т-лимфоцитами. Это наводит на мысль о ее возможной роли в качестве маркера «профессиональных» антиген-презентирующих клеток, участвующих в поддержании иммунной памяти.

HLA-DR может также присутствовать на клетках эпителии тимуса, на клетках В-лимфоцит-зависимых полей селезенки и лимфатических узлов, на клетках В-клеточной лимфомы. Этот антиген имеет коэкспрессию с CD1a антигеном на клетках Лангерганса.

#### CD95

Маркер CD95 (APO-1, Fas-антиген) является протеином с молекулярной массой 48 кД. Принадлежит к суперсемейству молекул по строению сходных с фактором некроза опухоли / нервно-ростовым фактором (TNF/NGF).

Экспрессия этого маркера связывают с активированными клетками. Обнаружен на тимоцитах, нормальных Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках и моноцитах. CD95 преимущественно экспрессируется на CD45RO Т-клетках памяти и  $\gamma/\delta$  Т-лимфоцитах. Он также выявлен на миеломах и Т-клеточных линиях. Поверхностная экспрессия этого антигена может быть снижена при некоторых карциномах и нарушена при ряде аутоиммунных заболеваний, вирусных инфекциях, в том числе и при ВИЧ-инфекции на стадии СПИД.

Установлено, что при апоптозе — генетически запрограммированной клеточной гибели, опосредованной Т-лимфоцитами при вирусных инфекциях, — в него задействуется CD95 (Fas/APO-1) антигенно-апоптотический путь сигналинга, при котором передается

апоптотический сигнал, инициированный соответствующими лигандами. CD95 вовлечен в процесс контроля количества периферических Т-лимфоцитов, однако в контексте вирусной инфекции его роль недостаточна ясна.

Различные вирусные патогены стимулируют экспрессию CD95 на Т-клетках, что приводит к усилению их чувствительности к CD95-зависимому апоптозу. Считается, что CD95 может участвовать в процессе элиминации инфицированных вирусами Т-лимфоцитов.

#### 4. ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ АНТИГЕНЫ НК-КЛЕТОК:

НК-клетки представляют собой особую популяцию лимфоцитов, а именно популяцию больших гранулярных лимфоцитов. Для выявления и подсчета НК-клеток используются анти-CD моноклональные антитела со специфичностью к CD16 и дополнительно к CD56 или к CD57 маркерам.

##### CD16

CD16 маркер является наиболее изученным маркером НК-клеток. Данный дифференцировочный антиген выполняет функцию низкоаффинного рецептора для молекул G-класса иммуноглобулинов (возможно классифицирование CD16 маркера как Fc-рецептора для IgG типа III: Fc $\gamma$ RIII). Трансмембранная изоформа («за-якоренная» изоформа) CD16 экспрессирована на большинстве НК-клеток человека.

При активации НК-клеток, которая опосредуется через CD16 маркер, активированные клетки начинают секретировать цитокины и могут проявлять антигелозависимую клеточную цитотоксичность. Помимо этого клетки могут подвергаться апоптозу. Механизмы трансдукции сигналов и эффекторные функции, индуцированные при активации клетки через CD16, во многом напоминают цепь событий, происходящих при стимуляции антиген-специфического Т-клеточного рецептора на Т-лимфоцитах. Несмотря на факт вовлечения CD16-молекул в реализацию антигелозависимой клеточной цитотоксичности, другие виды лимфоцитарной активности НК-клеток не находятся в такой строгой зависимости от взаимодействия с рецептором данного типа.

Функциональную активность НК-клеток обычно определяют в цитотоксическом тесте, используя специальные клетки-мишени, чувствительные к лимфоцитарному действию НК-клеток (например, клетки перевиваемой линии K562).

##### CD56

Хотя экспрессия CD56-молекул присуща многим типам клеток, CD56 считается специфичным маркером для НК-клеток, поскольку по данному маркеру выявляются клетки с истинными цитотоксическими потенциалами, а не эффекторы антигелозависимой клеточной цитотоксичности с фенотипом CD16 позитивных клеток. Описано также участие молекул CD56 в процессах гомофильной адгезии, причем это происходит не только в отношении НК-клеток и Т-лимфоцитов, но и на территории нервной ткани. Имеется ли какая-либо связь между экспрессией CD56 на нервных клетках и выраженностью CD56 на НК-клетках, неизвестно. Помимо НК-клеток, CD56 могут быть экспрессированы на небольшой части CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток, а также на клетках головного мозга и мозжечка.

Клиническое значение имеет определение количества CD56-позитивных клеток в следующих ситуациях:

- при лейкозах больших гранулярных лимфоцитов (НК-клеток);
- при мелкоклеточной карциноме легких;
- при опухолях нервной ткани;
- при миеломной болезни;
- при миелоидных лейкозах.

##### CD57

Маркер CD57 — это гликопротеин с молекулярной массой 110 Кд, представляющий собой карбогидратную молекулярную структуру, ассоциированную с миелин-связанным гликопротеином (MAG).

Этот маркер присутствует на 7–35% нормальных лимфоцитов периферической крови, включая НК, а также субпопуляцию CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов и на клетках нервной ткани. В лимфоидной ткани экспрессируется по крайней мере НК-клетками, субпопуляцией Т-лимфоцитов и некоторыми патологическими В-клетками.

При активации НК перестают экспрессировать этот антиген. Маркер не экспрессируется на гранулоцитах, тромбоцитах, эритроцитах и тимополах. Данный маркер участвует в распознавании эпителиев опухолей, происходящих из нервных и нейроэктодермальных тканей, включая нейробофидромы, злокачественные меланомы, злокачественные периферические нейроэктодермальные опухоли, и эпителиев мелкоклеточной карциномы легкого.

Функция CD57 до конца не выяснена, однако известно, что экспрессия этого маркера на субпопуляциях Т-лимфоцитов обеспечивает поздний иммунный ответ.

### **5. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ CD-МАРКЕРЫ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ГЕЙТИНГА:**

**CD14** — дифференцировочные антигены моноцитов / макрофагов.

По функциональной специализации CD14-молекула является рецептором для эндотоксина грамотрицательных микроорганизмов (ЛПС). После присоединения ЛПС к молекулам CD14, экспрессированных на моноцитах или макрофагах, эти клетки активируются и высвобождают цитокины семейства TNF, а также оказывают позитивное влияние на регуляцию поверхностных молекул, включая и молекулы клеточной адгезии. В связи с этим экспрессия CD14-молекул является в большей степени не фенотипическим (идентификационным) маркером моноцитов / макрофагов, а показателем их функциональной активности.

Хотя по экспрессии CD14-маркера невозможно дифференцировать моноциты от макрофагов, он считается истинным маркером для клеток моноцитарно-макрофагального ряда, поскольку экспрессии маркера CD14 на миелоидных предшественниках выявить не удалось. Тем не менее, при стимуляции ЛПС экспрессия CD14 маркера определяется на клетках не только миелоидного типа.

Функциональную активность моноцитов и макрофагов в основном оценивают по их фагоцитарной способности. Наряду с этим, предложены и другие функциональные тесты: оценка продукции цитокинов, определение генерации реактивных форм кислорода и оксида азота, оценка способности моноцитов / макрофагов выступать в роли антиген-презентирующих клеток.

### **CD45**

Маркер CD45 является решающим фактором при активации Т- и В-клеток, опосредованной взаимодействием через их антигенные рецепторы. Не исключается также роль CD45 при рецепторно-опосредованной активации и других типов лейкоцитов.

Анализ изоформ этого маркера позволяет наилучшим образом отличать интактные Т-клетки от Т-клеток памяти. Так, интактные Т-клетки принадлежат к фенотипу CD45RA<sup>+</sup>, CD45RO<sup>-</sup>, тогда как для Т-клеток памяти характерен фенотип CD45RA<sup>-</sup>, CD45RO<sup>+</sup>.

Помимо той клинической значимости, которая присуща всем CD-маркерам Т-клеток, определение количества Т-клеток памяти бывает крайне необходимо при ответе на вопрос об эффективности проведенной вакцинации.

*Научное издание*

**Виктор Константинович Козлов**

**СЕРИС:  
ЭТИОЛОГИЯ, ИММУНОПАТОГЕНЕЗ,  
КОНЦЕПЦИЯ СОВРЕМЕННОЙ  
ИММУНОТЕРАПИИ**

Главный редактор *С. А. Бережняя*  
Выпускающий редактор *Н. Ю. Фролова*  
Компьютерная верстка *Н. А. Платоновой*

Издательство «Диалект»  
194021, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 26

Подписано в печать 22.08.06. Формат 60 × 88<sup>1</sup>/<sub>16</sub>  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура *RelevingC*  
Усл. печ. л. 18,5. Тираж 1000 экз. Зак. №

Отпечатано с готовых диапозитивов  
в ГП Псковской области  
«Псковская областная типография»  
180007, Псков, Рижский пр., 17