

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА

Лупальцов В. И., Клименко Н. А.

Харьковский национальный медицинский университет

Сепсис является ведущей причиной смерти больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В США ежегодно регистрируется более 750 тысяч случаев сепсиса, из которых 220 тысяч больных умирают. В Украине летальность от сепсиса составляет 30–50%, при септическом шоке – до 80%. За последние два десятилетия число случаев сепсиса в мире значительно возросло. Считается, что преимущественно это связано с изменением этиологической структуры сепсиса – ранее причиной сепсиса была в основном грамположительная микрофлора (стрептококки, стафилококки и др.), в настоящее время – грамотрицательная (в 70% случаев) – кишечная палочка, протей, синегнойная палочка и др. Грамотрицательная флора характеризуется значительной резистентностью к антибиотикам и меньшей требовательностью к условиям существования. Кроме того, имеют значение улучшение условий поддержания жизни у пациентов с высоким риском; более частое использование инвазивных методов диагностики и лечения, инфузионной терапии и растущее количество инъекционных наркоманов (ангиогенный сепсис, преимущественно на основе септического эндокардита). Увеличивается также число лиц со скомпрометированной иммунной системой – вследствие химиотерапии, иммуносупрессии или ВИЧ-инфекции. Так, известно, что до открытия антибиотиков смертность при сепсисе составляла 90%, после начала использования антибиотиков снизилась до 20%, а в настоящее время отмечается значительный рост смертности – до 30–50%.

В клинике сепсис (греч. *sepsis* – гниение) – общее неспецифическое инфекционное заболевание нециклического типа, возникающее вследствие постоянного или периодического проникновения из местного очага инфекции в кровотоки микробов и их токсинов. В патофизиологическом отношении сепсис – токсическое состояние, являющееся результатом распространения бактерий или их продуктов из очага инфекции.

Распространение бактерий и их продуктов из очага инфекции становится возможным из-за невыполнения очагом воспаления своей локализующей (барьерной) функции, что, в свою очередь, обусловлено снижением иммунологической реактивности организма.

Как известно, воспаление – важная защитно-

приспособительная реакция, сформировавшаяся в процессе эволюции как аварийный (крайний, в форме патологии, ценой повреждения своей части) способ защиты организма от вредных факторов, в том числе инфекционных. Она применяется в том случае, когда организм не смог справиться с потенциальным вредным агентом путем его физиологической элиминации, вследствие чего и возникает повреждение. Воспаление направлено на локализацию вредного агента в месте его проникновения в организм, элиминацию его и поврежденной им ткани и восстановление целостности ткани или восполнение тканевого дефекта. Локализирующая функция очага воспаления обеспечивается за счет его свойств биологического и механического барьера. Как биологический барьер очаг воспаления осуществляет адгезию микробов к компонентам ткани с последующим их умерщвлением, внеклеточный лизис и фагоцитоз вредного начала. Основную роль здесь играют медиаторы воспаления, способные к непосредственному повреждению микробов или другого вредного агента – активные формы кислорода и азота, лизосомальные и другие ферменты, мембраноатакующий (литический) компонент комплемента (C5b–C9). Свойства механического барьера состоят в выпадении фибрина, свертывании лимфы в очаге, блокаде кровеносных и лимфатических сосудов, размножении соединительнотканых клеток на границе поврежденной и нормальной ткани (демаркация). Все это препятствует распространению микробов, токсинов, продуктов повреждения тканей. При нарушении барьерной функции очага микробы, токсины, продукты повреждения тканей начинают распространяться в ткани, проникать в лимфо- и кровотоки.

Иммунологическая недостаточность, приводящая к нарушению локализующей функции очага воспаления, может быть исходной (когда она возникает еще до начала воспаления вследствие тяжелых заболеваний, операций, большой кровопотери, недостаточного питания и т. д.) или развивающейся в ходе самого воспаления при значительной его тяжести и распространении. Иммунологическая недостаточность, возникающая при сепсисе, обусловлена тем, что активация иммунных клеток – моноцитов/макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов – сочета-

ется со снижением регуляции их активности. На местный воспалительный ответ иммунных клеток значительно влияет усиленное высвобождение нейромедиаторов – вещества Р, норадреналина, ацетилхолина, адреналина. Местные условия (микроокружение) также влияют на состояние иммунных клеток при сепсисе. Примером могут быть десятикратные колебания в напряжении кислорода в зависимости от ситуации, в местном уровне антиоксидантов, таких как глутатион, в тканевой концентрации субстратов, таких как аргинин и глутамин. В конечном счете иммунологическая недостаточность выражается в ослаблении реактивности (функционирования) иммунных клеток на действие антигенов, то есть в состоянии иммунопареза и повышенного риска суперинфекции и распространения инфекции. Циркулирующие моноциты, резидентные макрофаги и адгезированные эмигрирующие моноциты обнаруживают разные свойства, что касается сроков сигнальной передачи и фагоцитоза, реактивность нейтрофилов и лимфоцитов крови и воспаленной ткани различается, то есть происходит компартиментализация свойств иммунных клеток. Лимфоциты крови характеризуются пониженной способностью к пролиферации, моноциты – ослабленным респираторным взрывом, нейтрофилы – пониженной фагоцитарной активностью. Апоптоз нейтрофилов замедляется при сепсисе, в отличие от ускоренного апоптоза лимфоцитов. Нарушение апоптотического клиренса нейтрофилов при сепсисе приводит к поддержанию воспалительной реакции и к усиленному повреждению, что особенно проявляется в легких, печени и других органах. Ускоренный апоптоз лимфоцитов, видимо, взаимосвязан с явлениями иммуносупрессии. Моноциты/макрофаги при сепсисе «перепрограммируются» на относительно большую продукцию противовоспалительных медиаторов. Это может предупреждать повреждение тканей, но в то же время создает предпосылки для развития вторичной инфекции. Кроме того, как известно, макрофаги играют основную роль в элиминации иммунных клеток из очага воспаления и разрешении процесса. Изменения со стороны эндотелиальных клеток при сепсисе включают усиленную их контракцию, отечность, вакуолизацию, отделение от подлежащего внеклеточного матрикса. Увеличивается количество циркулирующих эндотелиоцитов. Эндотелий характеризуется усиленной экспрессией адгезивных молекул, повышенной проходимость для лейкоцитов, активацией свертывания и продукцией медиаторов, имеющих отношение к сосудистому тону и проницаемости – вазоактивных – окиси азота, эйкозаноидов и др.

Имунологическая недостаточность отрицательно сказывается на формировании и функционировании очага воспаления, что приводит к утрате очагом своей локализирующей функции,

распространению микробов и их продуктов за пределы очага. Одной из составляющих иммунологической недостаточности является снижение барьерных свойств крови, органов и тканей (то есть следующих за очагом воспаления барьеров), которые осуществляются по тем же механизмам, что и в очаге. Все это приводит к развитию септицемии [септической лихорадки, или заражения (отравления) крови] – наводнению кровотока вирулентными микроорганизмами и их токсинами из очага инфекции. Происходит также поступление из очага в кровь и высвобождение в самой крови многочисленных медиаторов воспаления, особенно цитокинов (см. далее). Это сопровождается определенными проявлениями, такими как ознобы, лихорадка, протрация. Септицемия, вызванная гноеродными микроорганизмами и сопровождающаяся множественными абсцессами (гнойными метастазами) и вторичной септицемией, обозначается как септикопиемия. Сепсис, вызванный гноеродной микрофлорой, называют также общей гнойной инфекцией.

Следует заметить, что бактериемия при сепсисе наблюдается только менее чем в половине случаев (45–48%) – это объясняется тем, что для патогенеза сепсиса она не обязательна, так как он обусловлен не прямым действием бактерий на клетки организма, а посредством эндотоксина – липополисахарида (ЛПС). Поэтому главным является не наличие бактериемии, а выраженность эндотоксемии (уровень ЛПС в крови). Поступающие из очага в кровь бактерии элиминируются путем повреждения и лизиса за счет действия активных форм кислорода и азота, ферментов, литического компонента комплемента, фагоцитоза лейкоцитами крови, а также могут высеяться в ткани и элиминироваться там или создавать вторичные очаги инфекции. Очищение крови, как и очага воспаления, от микробов происходит быстро. Так, в очаге острого инфекционного воспаления микроорганизмы могут не обнаруживаться (не высеваться из очага) уже через сутки после его экспериментального воспроизведения большими дозами инфекции. Воспаление и сепсис – это реакции организма на его повреждение продуктами бактерий (первичная альтерация), в дальнейшем присутствия микроорганизмов нет необходимости, так как эти реакции являются автоматическими, где главную роль играют медиаторы, высвобождающиеся из активированных бактериальным ЛПС клеток, биохимических факторов плазмы крови и тканевой жидкости организма. Следует также иметь в виду, что бактериемия при сепсисе может не обнаруживаться в данный момент времени, из-за элиминации и высеждения микробов, но выявляться позже, так как поступление микробов из септического очага может быть не постоянным, а периодическим.

Эндотоксин является липополисахаридом

бактериальной стенки, высвобождающимся при разрушении микробов. ЛПС состоит из сердцевины, представленной токсическими жирными кислотами (липид А), покрытой полисахаридной оболочкой (включающей О-антигены), и является специфическим для каждого вида бактерий. Все клеточные и последующие эффекты сепсиса и септического шока могут быть вызваны в эксперименте введением одного только ЛПС. Свободный ЛПС прикрепляется к циркулирующему ЛПС-связывающему белку, и затем этот комплекс связывается с рецептором клеточной поверхности на лейкоцитах и эндотелиальных клетках (CD14), что приводит к связыванию ЛПС с белком сигнальной трансдукции, называемым Toll-like рецепторным белком 4 (TLR-4) млекопитающих. (Toll является белком дрозофилы, вовлекаемым в развитие насекомых; множество молекул млекопитающих, гомологичных к Toll, т. е. Toll-подобных, участвуют в естественном иммунном ответе на различные микробные компоненты). Сигналы с TLR-4 могут затем прямо активировать клетки сосудистой стенки и лейкоциты или инициировать каскад цитокиновых медиаторов, которые вызывают патологическое состояние. Связывание с TLR-4 на эндотелиальных клетках может прямо приводить к угнетению естественных антикоагулянтных механизмов, включая пониженный синтез ингибитора тромбопластинового пути и тромбомодулина. Связывание с этим рецептором на моноцитах и макрофагах, даже в таких небольших дозах, как 10 пг/мл, вызывает значительную активацию клеток с последующей продукцией сильных эффекторных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины (ИЛ)-1, -6, хемокины и др. ФНО в больших количествах вызывает диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) крови. Считается, что это происходит за счет двух механизмов: 1) ЛПС и ФНО вызывают экспрессию на эндотелиальных клетках тканевого тромбопластина, который инициирует коагуляцию; 2) ЛПС и ФНО угнетают естественные противосвертывающие механизмы, уменьшая экспрессию ингибитора тромбопластинового пути и эндотелиальной клетки тромбомодулина. Кроме того, цитокины вызывают повреждение печени и ее неспособность поддерживать нормальный уровень глюкозы в крови в связи с нарушением гликогенеза, гликогенолиза и глюконеогенеза. Цитокины также вызывают избыточную продукцию окиси азота (NO) кардиомиоцитами и гладкомышечными клетками сосудов, что приводит к развитию сердечной недостаточности и падению перфузионного давления и, в конечном счете, – к гемодинамическому шоку. Клиническая триада – ДВС, гипогликемия и сердечно-сосудистая недостаточность – обозначается как септический шок. Воспалительные очаги и внутрисосудистый

тромбоз во многих органах приводят к их недостаточности. ЛПС также активирует циркулирующие нейтрофилы, вызывая повреждение эндотелиальных клеток и уменьшение кровотока. Особенно чувствительны к повреждению медиаторами нейтрофилов легкие и печень. Повреждение легких выражается в виде респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), который развивается вследствие повышения проницаемости сосудов, выхода жидкости из крови в легочное пространство и нарушения легочной вентиляции. Также вовлекаются почки и кишечник, преимущественно за счет снижения перфузии. Формируются множественные порочные круги, усугубляющие тяжесть процесса. Наблюдаются также перекрестные влияния между органами. Легкие, почки и другие органы поражаются при повреждении дистантных по отношению к ним органов, и наоборот, что обусловлено поступлением медиаторов из воспаленных или активированных тканей в общий кровоток. Нарастающая полиорганная недостаточность при сепсисе приводит к смерти.

Таким образом, при внедрении микроорганизмов в ткань начальное высвобождение ЛПС приводит к цитокиновому каскаду, запускающему формирование очага острого воспаления, т.е. преимущественно локального ответа, направленного на устранение инфекции. В небольших дозах ЛПС умеренно активирует моноциты и макрофаги, приводя к усилению умерщвления и элиминации бактерий. ЛПС может также прямо активировать комплемент, который вносит свой вклад в лизис бактерий. Цитокины мононуклеаров действуют на эндотелиальные клетки и вызывают экспрессию адгезивных молекул и продукцию других цитокинов и хемокинов. При определенной интенсивности и распространенности воспаления, кроме местных его признаков, возникают общие, или системные, проявления воспаления – лихорадка, активация синтеза белков острой фазы, активация гемопоэза с развитием лейкоцитоза, повышение СОЭ и т. д., которые в последнее время обозначают как acute phase response (острофазовый ответ) или systemic inflammatory response syndrom (SIRS). Последнее означает синдром системного воспалительного ответа, то есть синдром системного ответа организма на наличие в нем очага воспаления. Общие проявления воспаления обусловлены эффектами цитокинов и других медиаторов, поступающих из очага в кровь, на различные органы. При воспалении SIRS может не наблюдаться или, напротив, иметь место, это зависит от того, насколько большие количества медиаторов поступают из очага и насколько они образуются в крови. При сепсисе же SIRS наблюдается безусловно, поскольку здесь, кроме поступления медиаторов из очага, происходит сильная активация их высвобождения и продукции в крови.

Соответственно, при сепсисе выделяют следующие фазы его развития: начальная фаза, характеризующая выраженный SIRS, фаза тяжелого сепсиса, при которой уже обнаруживается ПОН, и фаза септического шока, при которой тяжелый сепсис сочетается с выраженной гипотензией.

Персистирующая, по сравнению с обычным течением воспаления, инфекция в очаге, появление бактериемии, высокие уровни ЛПС, цитокинов и других медиаторов в крови, вследствие нарушения защитных свойств очага и организма и сильной активации клеток и плазмы крови, приводят при сепсисе к выраженному инфекционно-токсическому повреждению организма. Вместо защитных, начинают преобладать повреждающие эффекты активных форм кислорода и азота, ферментов, мембраноатакующего компонента комплемента. Нарастают патологические проявления сепсиса и ослабевают компенсаторные. Так, ЛПС в больших дозах приводит к уменьшению продукции эндотелиальными клетками тромбомодулина и ингибитора тромбопластинового пути, что переводит коагуляционный каскад по направлению к тромбозу. По мере нарастания тяжести процесса развиваются явления тяжелого сепсиса и септического шока: системная вазодилатация, приводящая к падению давления вплоть до коллапса; ослабление сократительной способности сердца; распространенная активация и повреждение эндотелия, вызывающие системную адгезию лейкоцитов и повреждение легочных альвеолярно-капиллярных мембран (РДСВ); активация свертывающей системы крови, приводящая к ДВС и др. Гипоперфузия, вытекающая из комбинированных эффектов распространенной вазодилатации, ослабления сердечной деятельности и ДВС, вызывает полиорганную системную недостаточность, поражая печень, почки, центральную нервную систему и др.

Таким образом, сепсис является одним из осложнений инфекционного воспаления как защитно-приспособительной реакции организма в форме патологического процесса, возникающим вследствие иммунологической недостаточности.

Существует группа бактериальных белков, называемых суперантигенами и вызывающих синдромы, сходные с сепсисом. Суперантигены являются поликлональными активаторами Т-лимфоцитов, вызывающими системный цитокиновый каскад, сходный с таковым при сепсисе. Их действие может вызвать различные клинические проявления от диффузной сыпи до вазодилатации, гипотензии и смерти. В эту группу входит, например, токсин синдрома токсиче-

ского шока – 1, продуцируемый стафилококками и ответственный за синдром токсического шока. Не исключено, что действующим началом микроорганизмов является не только ЛПС.

Обширный некроз тканей (например, при панкреонекрозе, больших ранах, политравме, ожогах и т. д.) также приводит к токсемии (в том числе цитокинемии), но не бактериального характера и, следовательно, не может быть отнесен к сепсису, хотя клиническая картина сепсиса и этого токсического синдрома является сходной или идентичной.

Таким образом, сепсис – одна из форм токсемического синдрома, отличающаяся инфекционной этиологией. С учетом частого отсутствия бактериемии для дифференцировки сепсиса от других токсемических синдромов основным должно быть определения уровня ЛПС в крови. Это очень важно, так как при сепсисе, в отличие от других токсемических синдромов, первостепенное значение имеет антибиотикотерапия. Напротив, патогенетическая терапия при различных токсемических синдромах является сходной.

Итак, основное лечение при сепсисе – подавление инфекции и устранение избытка ЛПС и его эффектов. В экспериментах показано, что мыши, лишены ЛПС-связывающего белка, CD14 или TLR-4, защищены от эффектов ЛПС. Однако клинические попытки применить эти подходы и вызвать фармакологическую блокаду некоторых путей (например, с помощью растворимого CD14 или антител к ЛПС-связывающему белку) пока не принесли успеха. Антитела или антагонисты ИЛ-1 или ФНО (или их рецепторов), или фармакологические ингибиторы различных вторичных медиаторов (например, окиси азота или простагландинов) дали некоторый эффект на животных моделях септического шока, но не показали значительного клинического улучшения у человека. Предполагается, что ЛПС не просто запускает цитокиновый каскад, но и прямо стимулирует продукцию отдельных его компонентов. Кроме того, на более поздних этапах сепсиса, с которыми сталкивается клиника, в отличие от эксперимента, воздействия на начальные стадии патогенеза уже не столь эффективны; имеет место выраженная иммуносупрессия и менее обратимая органная недостаточность. Представляется, что успех в лечении сепсиса определяется возможностями быстро восстанавливать функциональное состояние иммунной системы и устранять недостаточность органов, то есть глубокие изменения в обмене веществ, обусловленные тяжелой гипоксией, возникшей вследствие расстройств кровообращения и дыхания.