

Лекция 4.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СЕПСИСА (ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

Открытие новых аспектов молекулярно-клеточных взаимодействий в реализации синдрома системной реакции на инфекционное воспаление продвинули нас в понимании динамически сложных патофизиологических механизмов развития гетерогенного сепсиса [1, 4, 7, 85]. Однако исследователям и клиницистам предстоит еще много работы по выяснению тончайших механизмов биологического ответа организма на инфекцию и другие повреждающие детерминанты.

Патофизиология развития сепсиса зависит от многих факторов, тесно переплетенного кооперативного взаимодействия физиологических, воспалительных, нейроэндокринных и иммунных процессов, происходящих на уровне молекулярно-клеточного метаболизма и определяющих исход заболевания [8, 21, 31, 36, 42, 44, 57, 61, 67]. Своеобразным интерфейсом такого взаимодействия выступает цитокиновая сеть (рис. 1) [12, 22, 23, 28, 38, 72, 78].

Непременным условием, влияющим на развитие системной реакции на воспаление с исходом в сепсис, предполагается наличие тяжелой, длительно протекающей соматической патологии, предшествующей и/или возникающей после травм (в том числе после инвазивных медицинских вмешательств, «больших» операциях) дисфункции элементов конституционального (иннатного) и/или адаптивного иммунитета, обеспечивающих физиологический и иммунологический гомеостаз при воспалительном процессе [13, 14, 66, 83]. Развитие сепсиса может быть обусловлено генетическими особенностями организма пациента, качественными и количественными характеристиками патогена, случайными мутациями (поломками) генов рецепторов сигнальных систем опознавания, уничтожения и элиминации патогенов в ходе воспалительного процесса в силу самых разнообразных причин [25, 29, 60, 62, 69].

Ответная реакция организма на патоген.

Врожденная иммунная система первой обнаруживает вторжение микроорганизмов или иных факторов повреждения через взаимодействие паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors-PRRs) [2, 43, 59, 73, 74], расположенных на эпителиальных барьерах любой клетки макроорганизма, мембранах моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, дендритных клеток с молекулярными мотивами патогенов PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) и/или DAMPs (damage-associated molecular patterns).

Представителями PAMPs являются консервативные структуры микроорганизмов: липополисахариды бактериальной стенки, липопроотеины гликопептиды, флагеллин, липотейхновая кислота, ДНК и РНК бактерий и вирусов [35, 79].

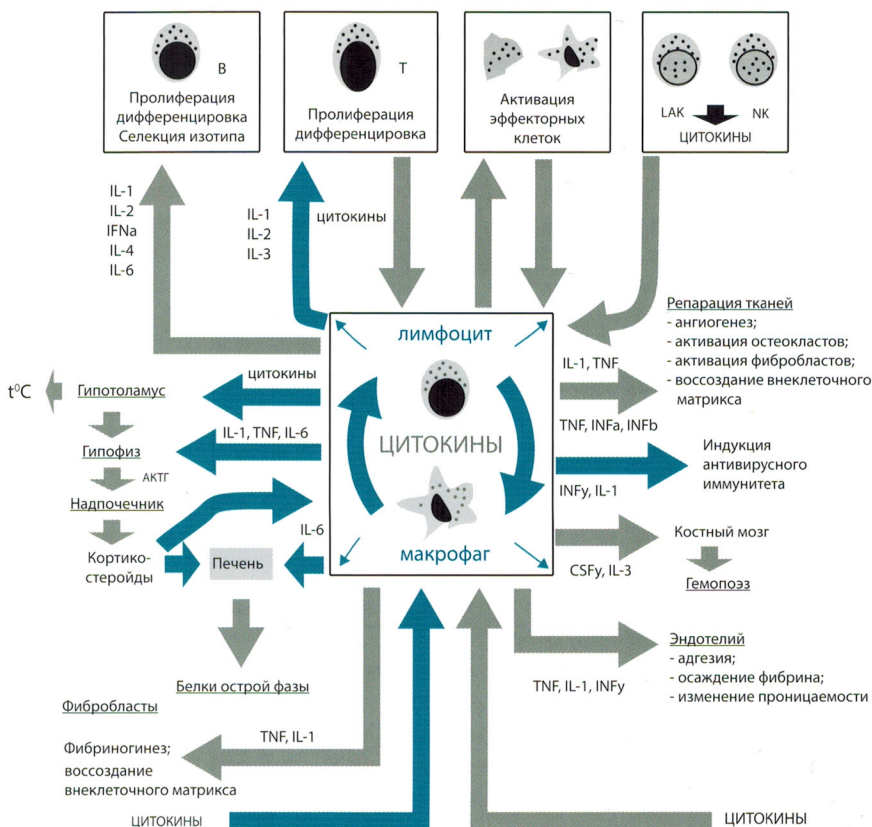


Рисунок 1.
Функции цитокинов в биологических регуляторных интегративных системах: иммунной, нервной, эндокринной [28]

В качестве DAMPs выступают молекулы эндогенного происхождения: белки теплового шока (Hsp-60, Hsp-72), фибронектин, тканевой фактор, некоторые ядерные белки [11, 16, 27, 37]. Наиболее важными представителями семейства PRRs являются Toll-подобные (TLRs - Toll-like receptors) и NOD-подобные (NLR -NOD-like receptors) [48, 56]. Стимуляция TLRs и NLR-рецепторов бактериальными и иными экзо-эндогенными элементами природного воздействия приводит к активации провоспалительных ядерно-транскрипционных факторов (ЯТФ): NF-κB и белок-активатор AP-1 [10, 5]. Активированные ЯТФ транслоцируются в ядро клетки, соединяются там с соответствующими воспринимающими элементами (ВЭ) в промоторах генов ДНК и координируют транскрипционное репрограммирование иммунных клеток. Соответственно, стимулируется экспрессия провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матричных металлопротеаз, оксида азота (NO) – медиаторов воспаления [46, 20] (рис. 2).

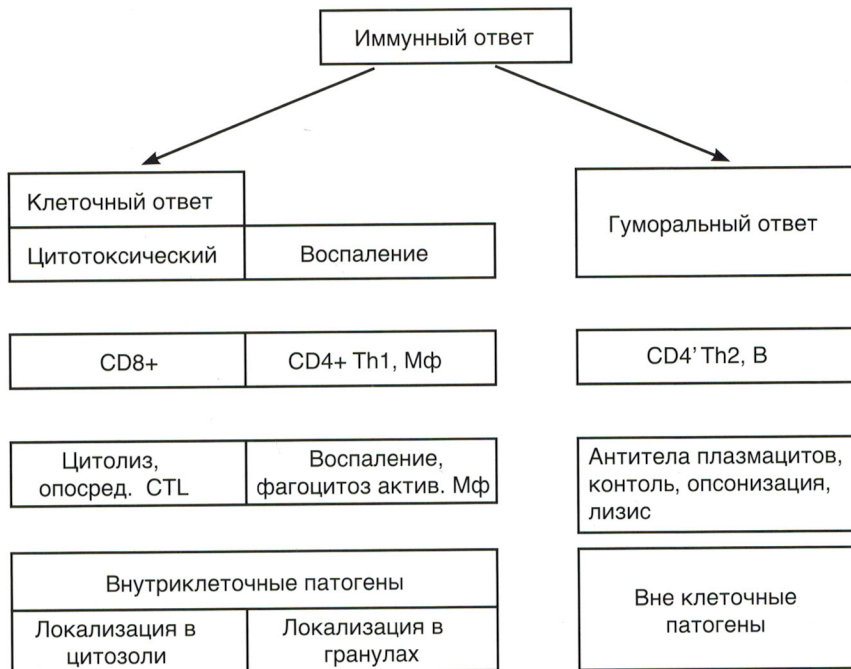


Таблица 1.

Типы иммунологического ответа, развивающегося в ответ на действие патогенов с различной локализацией (участвующие клетки и их механизмы)

В зависимости от качественных и количественных характеристик патогена, ответная реакция организма может быть местной, общей – без нарушения кооперативных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета – как острофазный ответ.

При развитии септической альтерации реакция макроорганизма становится неадекватной (дисстрессорной), при которой факторы естественной и приобретенной системной реактивности теряют свою охранно-протективную функцию [18, 19, 65].

Как показано выше (рис. 1), одним из главных регулирующих факторов воспалительного процесса считается цитокиновая сеть, которая участвует во многих обменных физиологических и патологических процессах. Активированные патогеном цитокины управляют дифференцировкой иммунного ответа, миграцией иммунорегуляторных и эффекторных клеток в очаг воспаления, предотвращая возможность генерализации ответной реакции организма [49, 81]. Одни и те же цитокины, воздействуя на пул клеток ретикуло-эндотелиальной системы, вызывают разнообразные биологические эффекты, являясь необходимыми взаимозаменяемыми плейотропными трансмиссерами межклеточного взаимодействия и активации иннатного и адаптивного иммунитета [33, 47, 72, 75].

Цитокины представляют собой полипептиды молекулярной массой (ММ) от 5 до 50 кДа, синтезируются и секретируются в той или иной степени практически всеми ядродержащими клетками в ответ на патоген. Основными продуцентами цитокинов являются Т-клетки и активированные макрофаги. В физиологических условиях цитокины регулируют процессы эмбриогенеза, дифференцировки и восстановления элементов клеточных структур, а при воспалении отвечают за сохранение каскадной устойчивости воспалительного гомеостаза [12, 23 & Blakweel T. C. et al., 1996 год].

В экстремальных условиях воспаления нарушается баланс противодействующих цитокинов с преобладанием воспалительных, которые накапливаются не только в очаге воспаления и которым принадлежит не только важнейшая саногенетическая (удержание эндогенных медиаторов в очаге!), но и патокинетическая функция в запуске ССВР и сепсиса. Патокинетическая роль очага состоит в том, что при несостоятельности его барьерной функции цитокины оказываются в микроциркуляторном русле в избыточном количестве. Такое явление было обозначено как «цитокиновый шторм» [30]. При развитии септической полиорганной недостаточности этот феномен не наблюдается, наоборот – в крови увеличивается концентрация противовоспалительных цитокинов [7, 45, 80].

Эффекты системного воздействия цитокинов при развитии сепсиса заключаются в следующих клинико-лабораторных проявлениях:

1. Провоспалительная гиперцитокинемия на начальных этапах воспаления, увеличение индукции противовоспалительных цитокинов – при развитии иммунологического паралича.
2. Углубление метаболических расстройств на клеточном уровне с образованием промежуточных молекулярных и тканевых метаболитов – триггеров воспаления.
3. Повсеместная активация эндотелия сосудов.
4. Микроциркуляторная, метаболическая гипоксия, митохондриальная недостаточность.
5. Вазодилатация, сопровождаемая гипотензией и сосудистым коллапсом.
6. Увеличение сосудистой проницаемости с образованием экстравазатов и интерстициальных отеков.
7. Коагулопатия потребления, ДВС-синдром, кровоточивость.
8. Нарушения перфузии почек, печени, легких и сердца.
9. Нарушение кислотно-основного и электролитного обмена.
10. Гипертермия, как следствие активации гипоталамуса.
11. Гипогликемия и дисметаболизм головного мозга.
12. Существенная потеря веса – кахексия.
13. Активация апоптоза и некробиоза иммунных клеток.
14. Иммунологический диссонанс/паралич как важная составляющая структуры органных и системных нарушений [14, 64, 70]. См. рис. 3.

**Рисунок 3.**

Эффекты системного воздействия цитокинов на органы и их функции [28]

Традиционно считалось, что развитие гипервоспалительной фазы сепсиса обусловлено усиленной выработкой Т-лимфоцитами, макрофагами и другими клетками ретикуло-эндотелиальной ткани [12] провоспалительных цитокинов: фактор некроза опухоли (ФНО- α , TNF- α), интерлейкин (IL) – 1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, интерферон (ИФН- γ , IFN- γ), ингибитор миграции макрофагов (MIF) с переходом в иммуносупрессивную фазу [34, 50, 51, 52, 84]. Однако несколько позже было доказано, что про- и противовоспалительные ответы организма возникают рано и содружественно, и выделение первых сопровождаются понижающей экспрессией противовоспалительных цитокинов: IL-4, IL-6, IL-10, фактор трансформации роста (TGF- β) и других, а также растворимых антогонистов и ингибиторов провоспалительных цитокинов: ФНО (TNFRs), IL – 1(IL-1Ra, IL-1R2), что имеет решающее значение для устранения патогенов, ограничения повреждающего механизма воспаления и сохранения баланса про-и- противовоспалительных аргументов [63, 76, 86] (рис. 4).

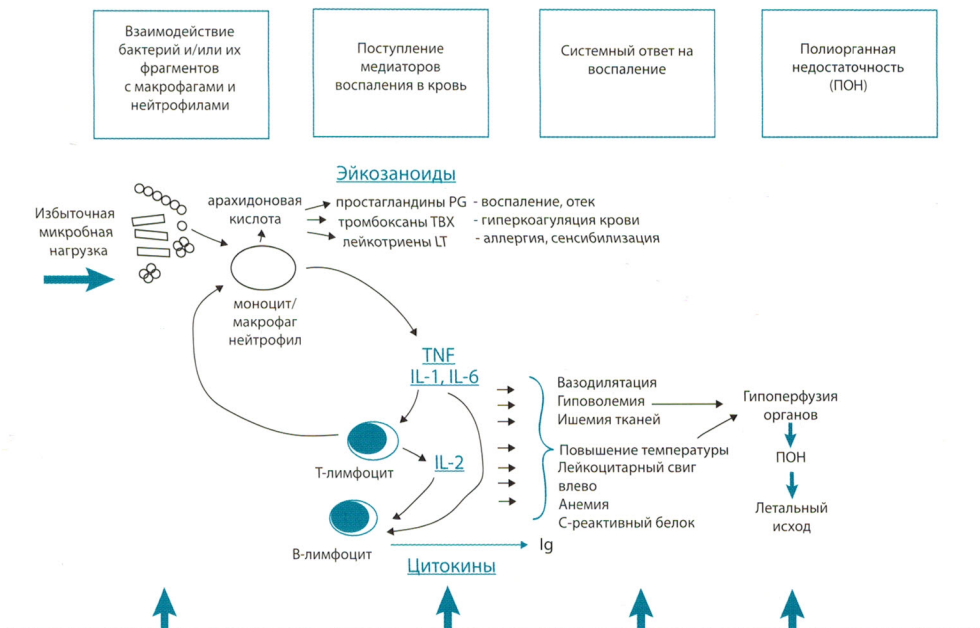


Рисунок 4.
Патогенез сепсиса

Как сказано выше, ключевым звеном в нарушении этого баланса, развитии ССВР и сепсиса, дисфункции органов и систем, становится участие в воспалительном процессе примерно 2-х килограммовой массы эндотелиоцитов, обладающих различными эндокринными, аутокринными и паракринными функциями. Клетки эндотелия участвуют в регуляции динамического состояния сосудистой стенки и ее защиты, роста миофибрилл, в контроле интраваскулярного гомеостаза и активации ферментативной активности самих эндотелиоцитов, обладают функциями антигенпрезентирующих клеток. Активированные эндотелиальные клетки выделяют провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли (ФНО- α , - β , TNF- α , - β) и интерлейкин IL-1 α [6, 15, 17, 24, 32, 40, 41].

Можно предположить, что тотальная активация клеток эндотелия в воспалительном процессе совпадает с началом такого явления как апоптоз, вызывающий заметное истощение не только иммунных клеток, в том числе Т- и В-клеток, фолликулярных дендритных клеток (DCS), лимфоидных клеток тимуса, селезенки, периферических лимфатических узлов и слизистой кишечника (PCA, GALTs), но и других эффекторных клеток [19, 26, 54, 55, 77].

Теория 2.

Конкурирующая теория сепсиса соглашается с тем, что ранняя сильная активация врожденного иммунитета подавляет реакцию адаптивного иммунитета. Однако эта теория утверждает, что смертность от сепсиса обусловлена постоянной активацией врожденного иммунитета, что приводит к неразрешимому воспалению и повреждению органов. Согласно данной теории, смертность от сепсиса обусловлена необузданным затяжным воспалением (красная и зеленая линии).

Соглашаясь частично с данной теорией, другие авторы утверждают, что причиной летального исхода при сепсисе в большинстве клинических случаев является развитие глубокой иммуносупрессии [8].

Какая из этих теорий окажется состоятельной, покажут дальнейшие научно-практические изыскания. Мы же остановились столь подробно на этих объяснениях потому, что эти теории могут предопределить в будущем выбор таргетной лечебной тактики и исход заболевания.

Таким образом, можно сделать заключение, что развитие иммунной дисфункции/недостаточности, наравне с другими формами органной недостаточности, является атрибутивным патологическим признаком сепсиса.