

ПРЕДИСЛОВИЕ	7
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	9
АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ	11
Глава 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ СЕПСИСА	12
1.1. История развития учения о сепсисе	12
1.2. Распространенность сепсиса	13
1.3. Определение сепсиса	13
1.4. Полиорганная недостаточность	19
1.5. Этиология и классификация сепсиса.....	22
Глава 2. ПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА И СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ	27
2.1. Маркеры и медиаторы сепсиса.....	27
2.2. Механизм системной воспалительной реакции	60
2.3. Иммунный ответ при инфекции.....	64
2.4. Иммунный ответ на травму	67
2.5. Иммунопатогенез сепсиса и СВР	71
2.6. Гиповоспаление — компенсаторный противовоспалительный синдром	74
2.7. Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция крови при сепсисе и травме	77
2.8. Полиорганная недостаточность	79
2.9. Септический шок	81
2.10. Патофизиологические механизмы септического шока	81
2.11. Биохимические маркеры сепсиса.....	89
2.12. Немикробиологические средства идентификации тяжелого сепсиса.....	91
Глава 3. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ	93
Глава 4. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕПСИСА	103
4.1. Принципы патолого-анатомического исследования при сепсисе.....	103
4.2. Микробиологические исследования	104
4.3. Сепсисоподобные состояния	104
4.4. Патоморфологические особенности внутренних органов при сепсисе....	105
4.5. Вентиляционная пневмония	109

4.6. Нейтропенический сепсис	109
4.7. Синдромы гемофагоцитоза	113
4.8. Тромбомикроангиопатии	114
4.9. Апоптоз иммунокомпетентных и эпителиальных клеток при сепсисе	115
Глава 5. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ.....	116
5.1. Гемофильтрация при сепсисе	119
5.2. Гемодиализация при сепсисе	125
5.3. Гемосорбция.....	131
ЛИТЕРАТУРА.....	148



РИС. 2.1. Распознавание микробных компонентов Toll-подобными рецепторами

козой. При инфекционном процессе ответ лейкоцитов (например, макрофагов) на PAMP усиливается высвобождаемыми эндогенными медиаторами и кофакторами. Таким образом, «сигналами тревоги», необходимыми для инициации системного воспалительного ответа, могут быть не только микроорганизмы или их дериваты, но и продукты неинфекционной природы, в том числе и эндогенные факторы.

Несмотря на то что поиск очага всегда проводится с использованием клинических данных, посевов крови и инструментальных визуализирующих методов, определение источника инфекции не всегда возможно в связи с ранним (опережающим) проведением эмпирической антибиотикотерапии при воспалительной реакции, травмах и хирургических манипуляциях. Поэтому при наличии клинической картины сепсиса во многих случаях посевы крови могут быть отрицательными, т. е. не удастся обнаружить бактериемию. В последние годы применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет идентифицировать бактериальную или грибковую ДНК в крови даже при отрицательных традиционных микробиологических тестах. Однако сам факт наличия бактерий в крови не является патогномичным сепсису и не всегда приводит к развернутой картине системного воспаления. Кроме того, транзиторная бактериемия может наблюдаться и при физиологических состояниях (например, при переохлаждении).

Другим критерием сепсиса может быть наличие очага воспаления на фоне системной воспалительной реакции. Однако локализованный инфекционный процесс далеко не всегда сопровождается развитием признаков системной воспалительной реакции, а симптомы сепсиса могут развиваться при состояниях, непосредственно не связанных с инфекциями.

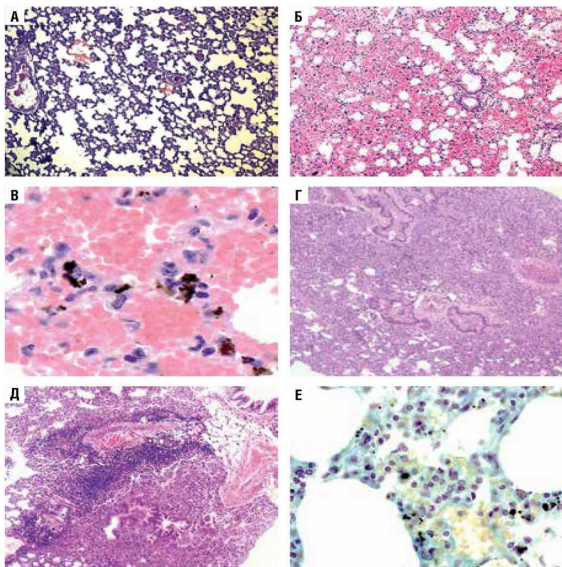


РИС. 2.2. **А** — легкое интактной мыши (окр. гематоксилином и эозином, $\times 400$); **Б** — легкое мыши через 24 ч после введения летальной дозы ЛПС *K. pneumoniae* (окр. гематоксилином и эозином, $\times 400$); **В** — легкое мыши через 24 ч после введения летальной дозы ЛПС *K. pneumoniae* (окр. гематоксилином и эозином, $\times 900$); **Г** — легкое мыши через 24 ч после введения летальной дозы ЛПС *E. coli* (окр. гематоксилином и эозином, $\times 400$); **Д** — легкое мыши через 24 ч после введения летальной дозы ЛПС *E. coli* (окраска гематоксилином и эозином, $\times 900$); **Е** — легкое мыши через 24 ч после введения летальной дозы ЛПС *K. pneumoniae* (окр. альциановым синим, $\times 900$)

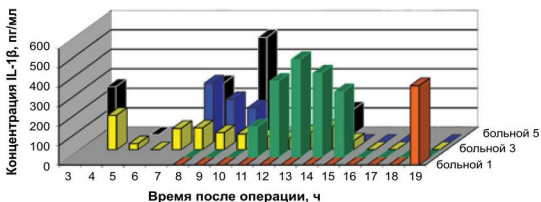


РИС. 2.3. Мониторинг IL-1β у онкологических больных в 1-е сутки после операции

IL-6 в интраоперационном периоде обнаружен только у 20 % пациентов в диапазоне концентраций от 15 до 91,5 пг/мл. Частота выявления IL-6 несколько выше у осложненных больных (22 %), чем в группе без осложнений (14 %). В послеоперационном периоде IL-6 хотя и обнаруживается в большинстве случаев, индивидуальные колебания концентраций находятся в пределах от 15 до 2230 пг/мл.

Таким образом, результаты, полученные при детальном мониторинге цитокинов, данные свидетельствуют о том, что независимо от течения послеоперационного периода, у больных исследуемых групп в большинстве случаев не удается обнаружить значимого повышения уровня цитокинов.

У больных в раннем послеоперационном периоде, через 6–8 ч после операции, отмечается повышение растворимых рецепторов к TNF (sTNF-RI и sTNF-RII). При этом увеличение концентрации sTNF-R в сыворотке крови соответствует тяжести осложнений и коррелирует с их исходом. Так, у пациентов с тяжелым сепсисом, развившимся на 1–3-и сутки после операций, уровень sTNF-RI возрастает в 2 раза (с 3000 до 6160,7 пг/мл). Высокие концентрации sTNF-R сохранялись на протяжении всего периода обследования, а в терминальных состояниях превышали 10 000 пг/мл. Максимальное содержание sTNF-R в крови наблюдается при бактериологически подтвержденном сепсисе (13 044,0 пг/мл), у больных с интраоперационным шоком (12 784,0 пг/мл) и ПОН с преобладанием почечно-печеночной недостаточности (17 880,6 пг/мл).

Биологическая роль растворимых рецепторов к провоспалительным цитокинам не органичивается их способностью связывать и инактивировать медиаторы воспаления. В частности, sTNF-RI (CD120α, p55), так называемый домен смерти, способен активировать апоптоз и, таким образом, может участвовать в патогенезе ранних послеоперационных осложнений.

Следовательно, динамика концентрации sTNF-R соответствует тяжести течения раннего послеоперационного периода и поэтому может быть использована как фактор прогноза ранних послеоперационных осложнений, в том числе и гнойно-септических.

на инфекцию или травму. Плазменные уровни ряда стрессорных белков коррелируют с тяжестью течения сепсиса и клиническим выздоровлением. Однако подобные концентрации данных веществ выявляются как при сепсисе, так и при неинфекционном воспалении. В настоящее время считается, что наиболее надежными маркерами тяжести воспалительного процесса и изменения иммунного статуса являются уровни IL-1, IL-6 и прокальцитонин в крови, а также экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR) на лейкоцитах. Но даже они не позволяют дифференцировать инфекцию и системный воспалительный процесс (рис. 2.4) [Craig, Mc. Lean, 2007].



РИС. 2.4. Патофизиологические механизмы органной и полиорганной недостаточности

Нейтрофилы при сепсисе

Нейтрофилы (НФ) при сепсисе играют неоднозначную роль. С одной стороны, они важны для уничтожения болезнетворных микроорганизмов, а с другой — чрезмерный выброс оксидантов и протеаз нейтрофилами приводит к поражению органов и тканей. НФ не только вовлечены в воспаление, но действуют как эффекторы врожденного иммунитета, мигрируя к месту инфекции или воспаления для сдерживания и удаления инфекционных агентов. Помимо этого, они посылают сигналы другим клеткам врожденного иммунитета об угрозе вторжения инородных тел. НФ являются первой линией защиты против острых инфекций. Однако сигналы, сообщающие о воспалении и об инфекции, также вызывают активацию других клеток врожденного иммунитета, таких как тканевые базофилы, макрофаги, эндотелиальные клетки и тромбоциты. Вследствие общего происхождения нейтрофилы и макрофаги обладают сходными функциями: фагоцитоз вторгающихся патогенов, сходная кинетика поведения при инфекции или воспалении, антимикробные и иммуномодулирующие свойства. НФ вносят важный вклад в активацию и рекрутирование макрофагов в зону инфекции или воспаления. При активации НФ генерируют различные хемотаксические факторы, привлекающие и активирующие макрофаги и дендритные клетки. Активированные нейтрофилы, высвобождая различные хемокины, рекрутируют моноциты/макрофаги в зону воспаления и могут влиять на дифференцировку макрофагов в про- или противовоспалительные подтипы (рис. 2.5). Помимо высвобождения различных провоспалительных цитокинов, нейтрофилы также секретируют реактивные кислородные радикалы, вызывающие острое повреждение тканей, в частности, наблюдаемое в легком при ОРДС или пневмонии [Kumar, Sharma, 2010].

В дополнение к фагоцитарной активности против патогенных бактерий и секреции антибактериальных молекул нейтрофилы также формируют так называемые внеклеточные ловушки, образующиеся из деконденсированного хроматина и содержимого некоторых гранул, а также цитоплазматических белков. Внеклеточные ловушки способны взаимодействовать как с грамотрицательными, так и с грамположительными бактериями, вызывать деградацию факторов вирулентности и уничтожать сами бактерии.

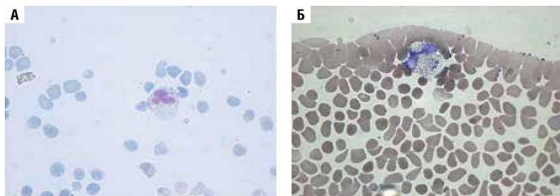


РИС. 2.5. Фагоцитарная активность нейтрофилов здоровых доноров (А) и онкологических больных с сепсисом (Б)