

УДК 616.94-001.36-036.65+612.017.1/.2]-036.88-083-092

НЕСТЕРЕНКО А.Н.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ИММУННЫЙ ДИСТРЕСС КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ И ТАНАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЙ СИНДРОМ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ И СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ: клинико-патоморфологическое обоснование ранней заместительной иммунокоррекции

Резюме. Выполнено ретроспективное когортное исследование 67 пациентов, умерших вследствие тяжелого сепсиса и септического шока, в рамках нерандомизированного когортного контролируемого обсервационного клинического исследования 208 пациентов Донецкого областного территориального медицинского объединения (январь 1995 г. — апрель 2010 г.) с тяжелым сепсисом (167 чел.) и септическим шоком (41 чел.). Клинико-патоморфологический анализ танатогенеза сепсиса позволил подтвердить существование трех фаз его течения, считать иммунный дистресс одним из ключевых звеньев патогенеза, развития органических дисфункций и танатогенеза сепсиса, обосновать целесообразность проведения ранней заместительной иммунокоррекции препаратами внутривенных иммуноглобулинов как компонента алгоритма экстренной целенаправленной органопротективной терапии сепсиса. Лечение по разработанному алгоритму позволило статистически значимо в сравнении с контролем снизить риски и шансы летального исхода у 82 пациентов основной группы с тяжелым хирургическим сепсисом ($p = 0,038$): относительный риск (ОР) = 1,76 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–2,92); снижение абсолютного риска (САР) = 15,74 % (95% ДИ 2,0–28,7 %); NNT (number needed to treat — число больных, которых нужно лечить) = 6,4 (95% ДИ 3,5–50,1); отношение шансов (ОШ) = 0,46 (95% ДИ 0,23–0,91), $\chi^2 = 5,28 > \chi^2_{\text{крит.}} = 3,84$ (контроль — 85 человек) и у 21 пациента основной группы с септическим шоком ($p = 0,046$): ОР = 2,28 (95% ДИ 1,08–4,81), САР = 36,43 % (95% ДИ 6,0–58,9 %); NNT = 2,7 (95% ДИ 1,7–16,8); ОШ = 0,23 (95% ДИ 0,06–81), $p = 0,043$; $\chi^2 = 4,10 > \chi^2_{\text{крит.}} = 3,84$ (контроль — 20 человек).

Ключевые слова: тяжелый сепсис, септический шок, клинико-патоморфологический анализ танатогенеза сепсиса, стадии сепсиса, иммунный дистресс, ранняя заместительная иммунокоррекция, внутривенные иммуноглобулины.

Значительные успехи фундаментальных медицинских наук — иммунологии, клинической физиологии, микробиологии в изучении молекулярно-клеточных механизмов развития системной воспалительной реакции на инфекцию, разработка и внедрение прогрессивных методов диагностики, оперативных вмешательств, интенсивной терапии, мощных противомикробных препаратов, продвинутых технологий органной поддержки тем не менее оставляют сепсис в числе нерешенных проблем современной цивилизации. Сепсис продолжает входить в первую десятку самых затратных для системы здравоохранения нозологий и ведущих причин смерти даже в экономически развитых странах (А. Lever, 2007; R.M. Andrews, 2008; R. Daniel, 2011). Неудовлетворительные результаты лечения сепсиса предопределены не только глобальным ростом антибиотикорезистентности клинически значимых госпитальных патогенов, вплоть до панрезистентности, но и абсолютно очевидной дисфункцией

системы иммунитета человеческой популяции. Кризис антибактериальных препаратов, не позволяющий в ближайшем будущем рассчитывать на появление принципиально новых антимикробных препаратов, активных в отношении проблемных госпитальных грамотрицательных штаммов [1, 5, 10, 12–15, 23, 27]; несостоятельность привлекательной, но, по сути, механистической идеи антицитокиновой терапии — использования антагонистов PAF BN 5201, растворимых рецепторов IL-1, антител к фактору некроза опухоли α (ФНО- α); возникновение в 2004 году новой парадигмы, уточняющей приоритеты в патогенезе и интенсивной терапии (ИТ) сепсиса на основании теорий микроциркуляторно-митохондриального дистресс-синдрома и DAMPs/PAMPs — danger-/pathogen-associated molecular

© Нестеренко А.Н., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

patterns; исключение после проведенного в 2011 году исследования PROWESS SHOCK из рекомендаций к применению при сепсисе рекомбинантного человеческого активированного протеина С (rhAPC), позиционируемого с 2001 г. в качестве эффективного препарата для патогенетического лечения сепсиса и септического шока (СШ) [1, 2, 5, 12, 14, 15, 20–22, 24, 27, 30], вызвали возрождение интереса клиницистов к давно известным в меди-

цине препаратам донорских иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ) [2–9, 11, 16, 17, 28, 29]. В последней версии SSC Guidelines 2012 ведущие мировые эксперты по вопросам диагностики и лечения сепсиса предлагают не использовать ВВИГ у взрослых пациентов с тяжелым сепсисом (ТС) или септическим шоком в связи с «маломасштабностью и методологическими недостатками» большинства проведенных исследований эффективности ВВИГ

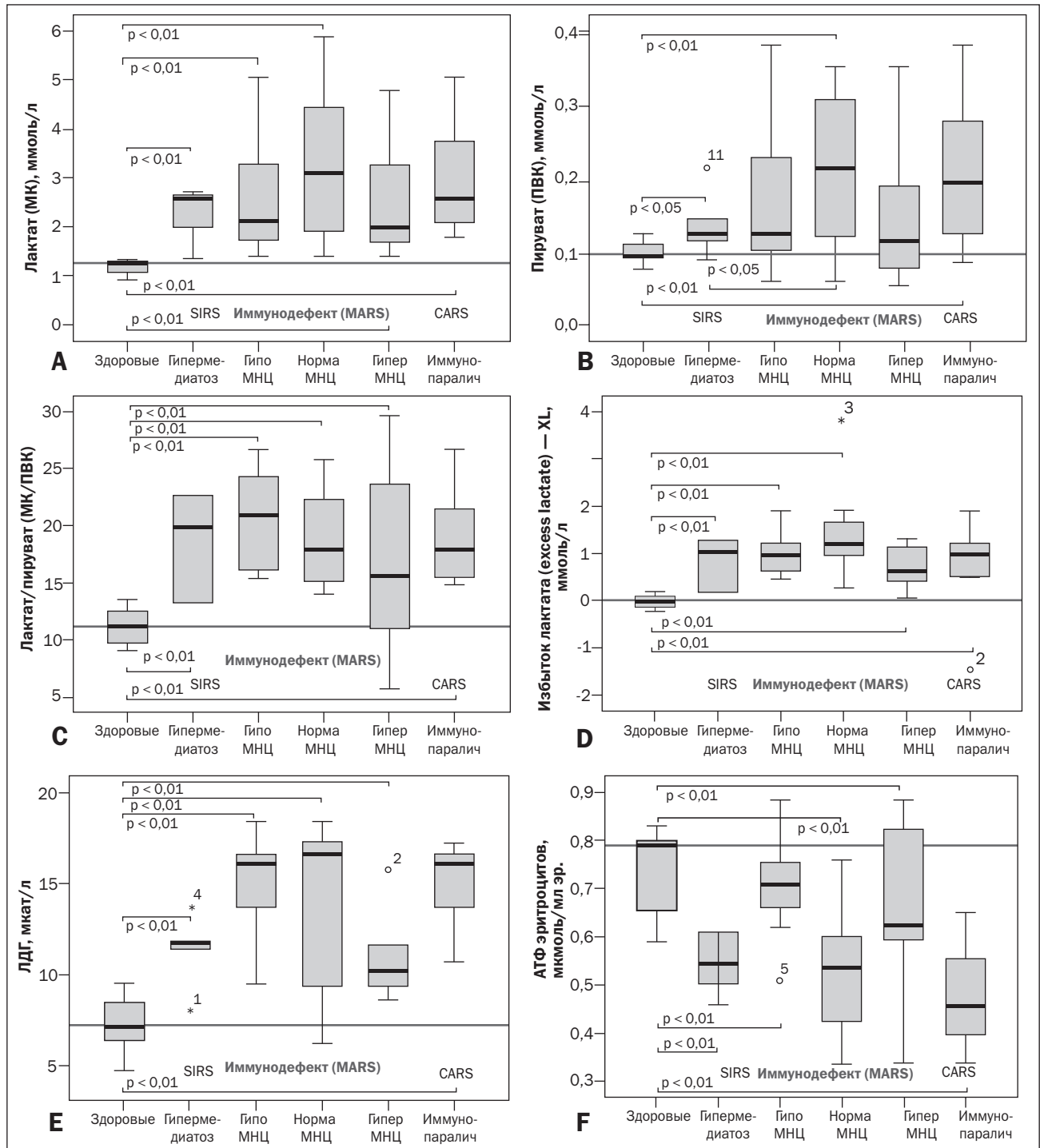


Рисунок 1. Некоторые характеристики [Me \pm m (QI-QIII)] микроциркуляции и энергетического обмена у пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми донорами). Концентрация в венозной крови: молочной (А), пировиноградной (В) кислот; соотношение лактат/пировуат (С); избыток лактата (XL) — excess lactate (D); активность лактатдегидрогеназы (Е); концентрация АТФ эритроцитов (F)

при сепсисе, а также «неубедительностью полезности применения ВВИГ с позиций доказательной медицины» [27]. При этом эксперты игнорируют ряд масштабных метаанализов, проведенных специалистами Кохрейновской группы, основанных на исследованиях эффективности ВВИГ с участием 8856 (М.М. Alejandria et al., 2002) и 2621 пациента (Turgeon A.F. et al., 2007) и др., которые убедительно доказывают высокую эффективность ВВИГ при сепсисе [4–9, 11, 16, 17, 19, 22, 28, 29]. Вместе с тем эксперты-составители SSC Guidelines 2012 абсолютно обоснованно заявляют о необходимости проведения крупных многоцентровых исследований для объективной оценки эффективности поликлональных препаратов ВВИГ у пациентов с сепсисом [27].

Указанные факты, а также безосновательное, на уровне фобии, неприятие подавляющим большинством отечественных научных работников-исследователей и практических врачей препаратов

донорских иммуноглобулинов для внутривенного введения — одних из ведущих препаратов заместительной иммунокоррекции при тяжелых вирусных, бактериальных инфекциях, тяжелом сепсисе и септическом шоке, побудили нас выполнить данное исследование.

Цель работы — обосновать показания к заместительной иммунокоррекции препаратами донорских иммуноглобулинов для внутривенного введения в комплексе патогенетически ориентированной экстренной целенаправленной органопротективной терапии пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Материал и методы

Выполнено нерандомизированное когортное контролируемое обсервационное клиническое исследование 208 пациентов, которые находились на лечении в Донецком областном клиническом тер-

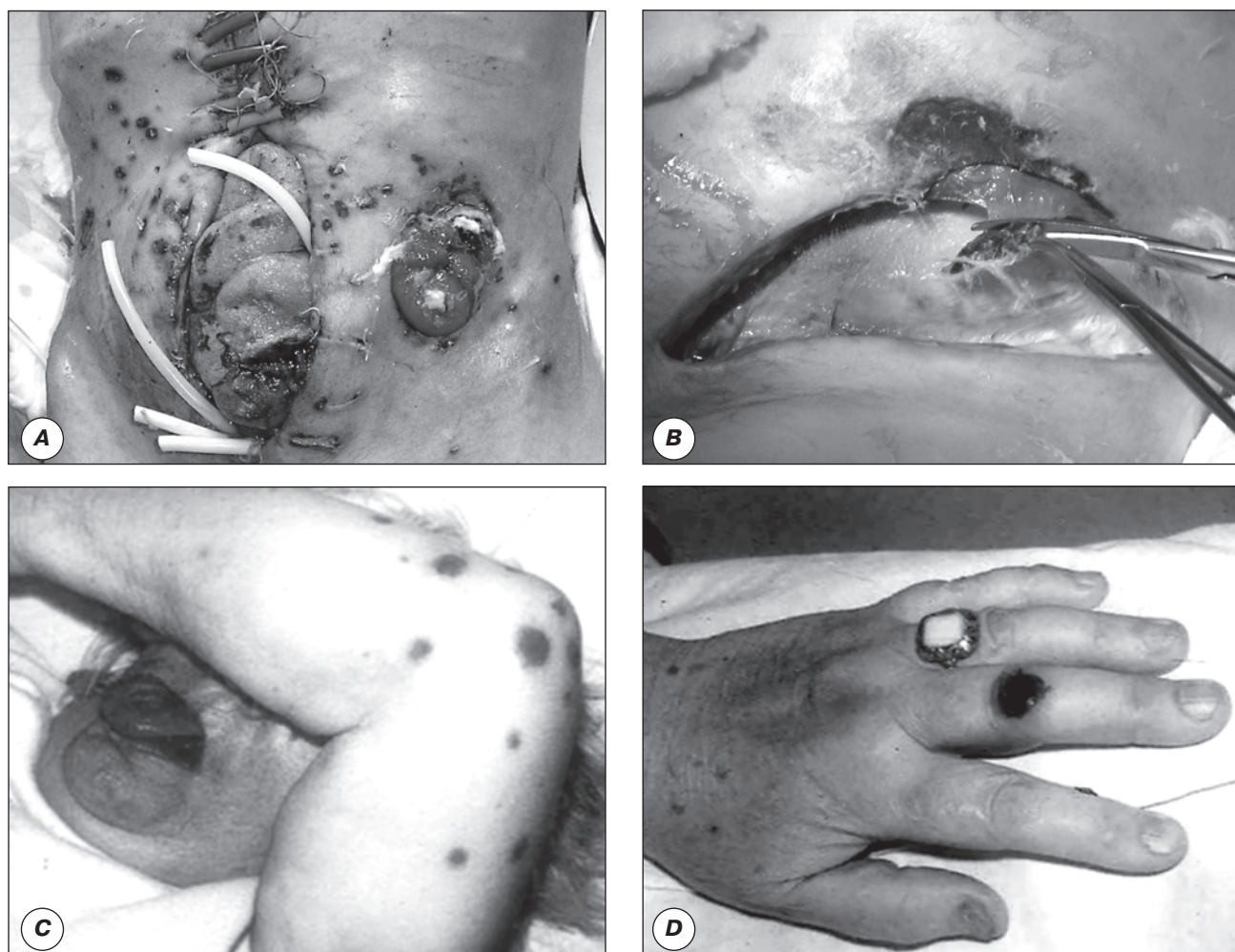


Рисунок 2. Феномен Sanarelli-Shwartzman: А — пациент К., 27 лет (история болезни № 8173, exitus letalis). Болезнь Крона с перфорацией тонкой кишки. Разлитой фибринозно-гнойный перитонит. Тяжелый абдоминальный сепсис. Септический шок. СПОН. Кахексия. Множественные участки геморрагического некроза кожи передней брюшной стенки; В — пациентка Ч., 50 лет (история болезни № 1093, выписана из отделения). Гнилостная флегмона промежности, передней брюшной стенки, обеих поясничных областей и правого бедра на фоне сахарного диабета. Тяжелый мезенхимальный сепсис. Септический шок. СПОН. Участок геморрагического некроза кожи передней брюшной стенки; С-Д — пациентка С., 74 года (история болезни № 5505, выписана из отделения). Калькулезный пиелонефрит, паранефрит, пионефроз. Тяжелый сепсис. Уросепсис. Септический шок. СПОН. Некротические изъязвления на дорсальной и левой боковой поверхностях языка, некрозы кожи в области левого локтя, указательного и среднего пальцев левой кисти (фото А.Н. Нестеренко, 2006, 2008)

риториальном медицинском объединении с января 1995 по апрель 2010 г. по поводу ТС, в том числе с развитием СШ. Проведено параллельное нерандомизированное ретроспективное когортное аналитическое исследование 67 пациентов, умерших вследствие ТС и СШ (табл. 1). Причиной сепсиса у 67 умерших были: перитонит — у 42, гнойники брюшной полости — у 5, флегмона забрюшинного пространства — у 7, диабетическая флегмона/ган-

грена нижних конечностей — у 8 пациентов; уро-сепсис диагностирован у 5 пациентов. При аутопсии патоморфологические признаки органических дисфункций отмечены у всех, признаки септического шока — у 19 из 67 умерших. Прижизненно состояние шока определяли по шкале P.E. Spronk с соавт. (2005). Диагностика сепсиса, ТС, СШ проводилась согласно определениям и рекомендациям SCCM/ESICM/ACCP/ATC/SIS ISDC [18]. Прогнозиро-

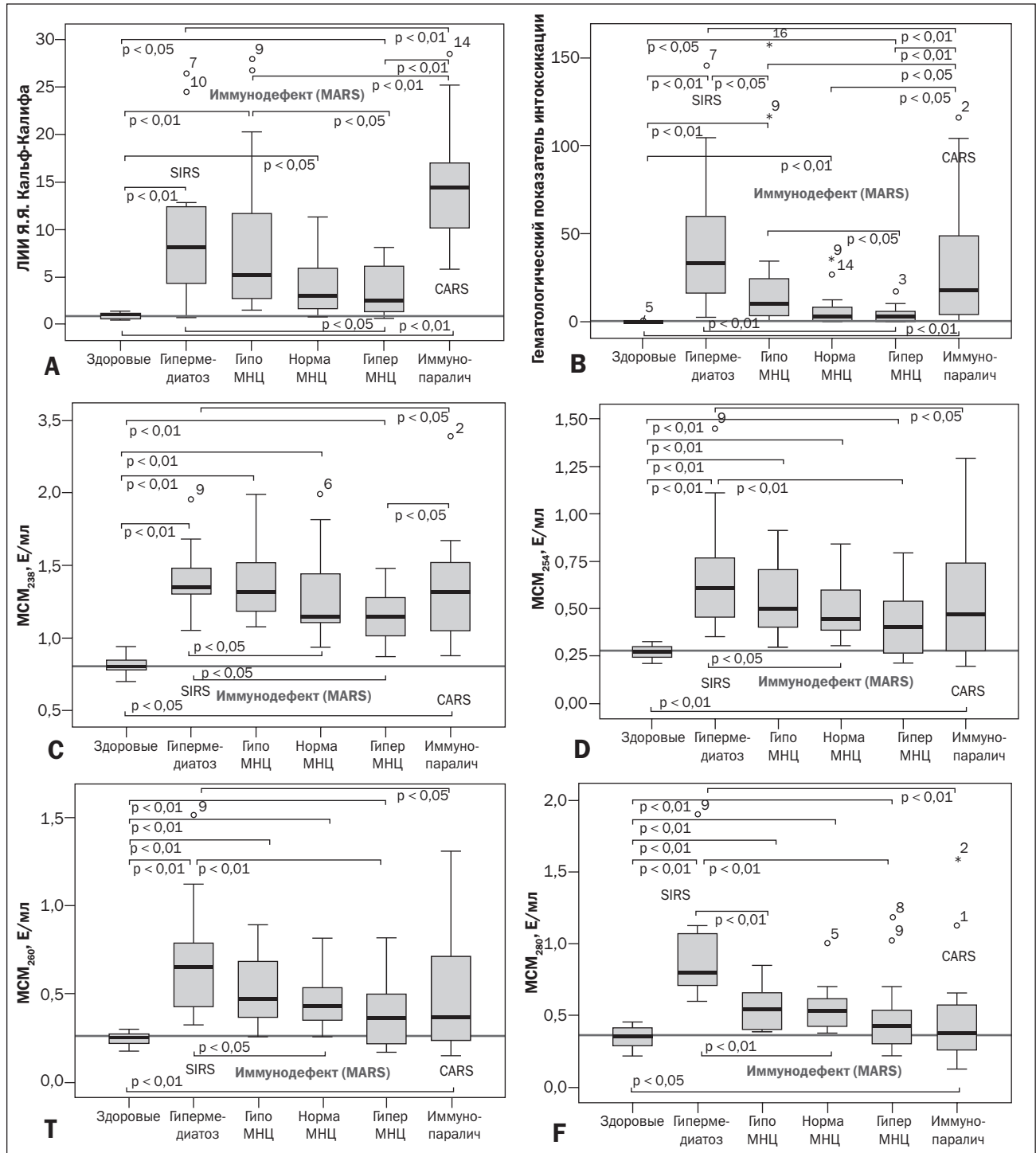


Рисунок 3. Некоторые характеристики $[Me \pm m (Q_1-Q_3)]$ синдрома эндогенной интоксикации у пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми донорами). Уровни ЛИИ (А); ГПИ (В); концентрация в венозной крови молекул средней массы (MCM) на длинах волн 238–254–269–280 нм: MCM₂₃₈ (С); MCM₂₅₄ (D); MCM₂₆₀ (E); MCM₂₈₀ (F)

вание исхода в течение первых суток после постановки диагноза сепсиса, ТС, СШ осуществляли по APACHE II, динамику органной дисфункции оценивали по SOFA. Всем 208 пациентам проводили: инфузионно-трансфузионную, антибактериальную терапию; респираторную, вазопрессорную, инотропную поддержку, хирургическую санацию очага инфекции. У 105 пациентов контрольной группы (подгрупп ТСК-СШК) отмечены те или иные несоответствия принципам ИТ сепсиса, изложенным в SSC Guidelines 2008 [13]. У 103 пациентов основной группы (подгруппам ТСО-СШО) проводили лечебный комплекс по протоколу MUST [25] с позиций разработанного автором алгоритма экстренной целенаправленной органопротективной терапии [4–7], включавшего не только раннюю диагностику сепсиса, определение его фазы, предполагаемых осложнений, хирургическую санацию очага инфекции, проведение ранней целенаправленной (EGDT) инфузионно-трансфузионной, ранней антибактериальной, вазопрессорной, инотропной, метаболической, детоксикационной, нутритивной ИТ [5, 7], но и выполнение ранней заместительной иммунокоррекции отечественными препаратами ВВИГ III поколения (Биовен-моно®) [4–7]. В комплексе ИТ ТС и СШ Биовен-моно® применяли

в течение 1–3 суток с введением препарата в виде 5% раствора в количестве от 50 до 250 мл в сутки. Предпочтение отдавали введению препарата инфузоматом со скоростью 1–1,5 мл/мин. В отсутствие инфузомата проводили внутривенное капельное введение с использованием инфузионных систем с регулятором скорости «Эксадроп», стандартных систем для трансфузии препаратов крови. На этапах лечения осуществляли: мониторинг показателей гемодинамики, температуры тела, частоты дыханий, темпа диуреза; контроль клинических, биохимических, иммунологических показателей, микробиологическое исследование крови, отделяемого ран, дренажей. Сотрудниками кафедры патоморфологии Донецкого национального медицинского университета — доцентом Б.Б. Брук и ассистентом Ю.К. Гульковым — выполнены патоморфологические исследования внутренних органов 67 умерших.

Статистическая обработка проведена с использованием лицензионных пакетов: MedStat v. 4. MS 000070-06.07.2009, Microsoft Office (X15-74884) for Windows® 7 Home Basic OA CIS & GE (BA 68-05421 A 00346-0EM-8992752-50013), SPSS for Windows (v. 13). Для описания количественных клинико-лабораторных показателей были применены

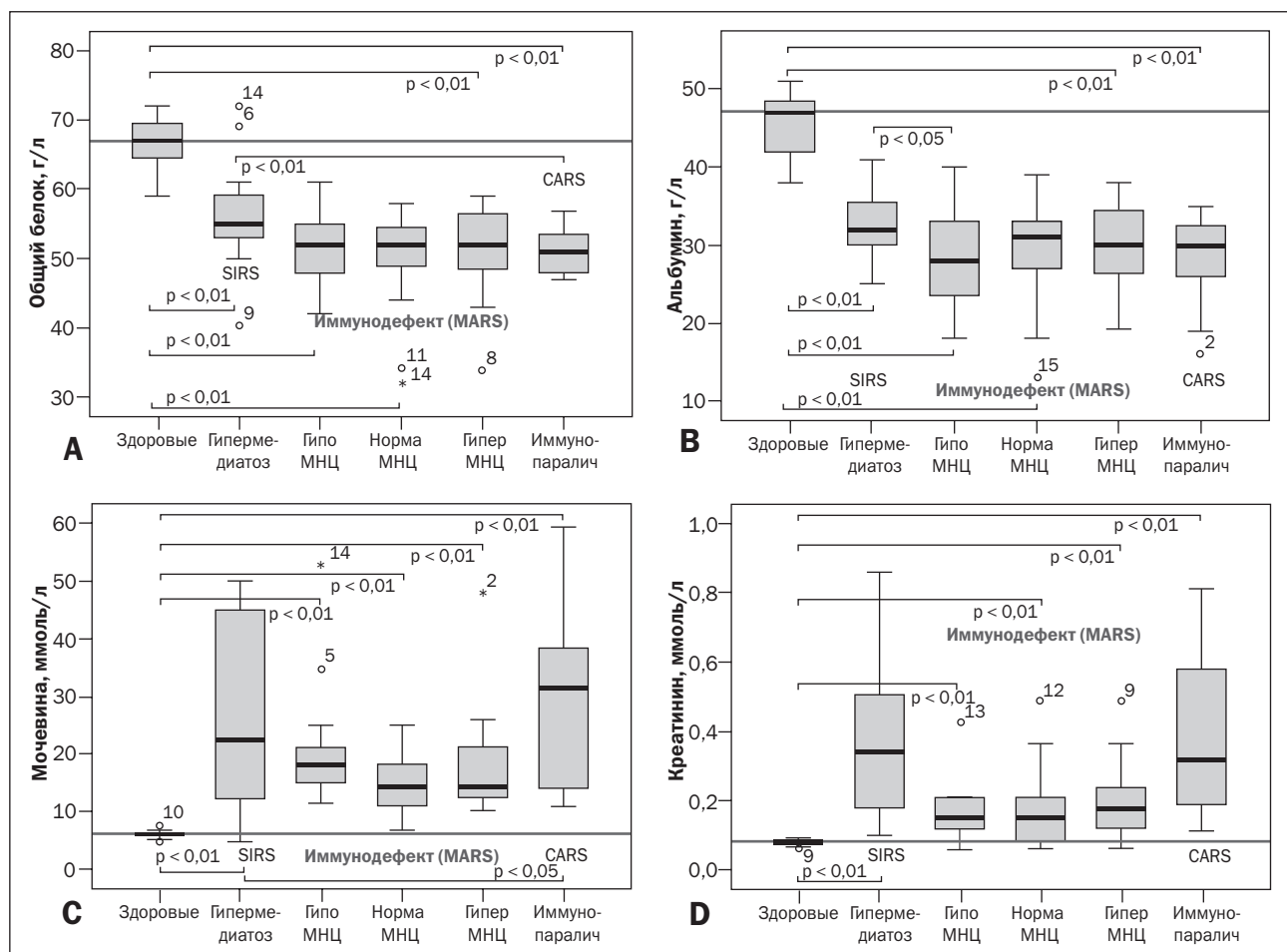


Рисунок 4. Некоторые характеристики [Me \pm t (Q₁–Q₃)] белкового обмена у пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми лицами). Концентрация в венозной крови: общего белка (А); альбумина (Б); мочевины (В); креатинина (Г)

оценки: объема выборок, медианы выборок, ошибки медианы, I и III квартилей [$Me \pm m (Q_I-Q_{III})$]; левых и правых границ 95% доверительного интервала (ДИ), оценки медианы, минимального и максимального значений по выборкам. Использованы непараметрические критерии оценки статистической значимости отличий сравниваемых показателей. При сравнении групп пациентов (контрольная/основная) были использованы расчеты относительного риска, отношения шансов развития события (смерти), абсолютного риска развития смерти в пределах 95% ДИ; для оценки эффективности лечения применяли расчеты снижения абсолютного риска развития смерти, а также числа больных, которых нужно лечить [26]. Статистически значимыми считали отличия при условии погрешности, которая не превышает 5 % ($p < 0,05$). Группа здоровых — доноры-добровольцы.

Результаты и их обсуждение

На основании гипотезы R. Bone (1996) о фазах течения сепсиса, разделяемой ведущими сепсисологами (J.C. Schefold с соавт., 2008; Patrick Honore с соавт., 2008 и др.), ретроспективно 67 умерших

были разделены на 3 группы/когорты в зависимости от того, в какую фазу сепсиса наступил exitus letalis. В качестве лабораторных критериев фаз сепсиса — провоспалительной (SIRS), иммунопаралича (CARS) и переходной между SIRS и CARS фазы MARS — использовали концентрации лейкоцитов и моноцитов (Мнц) периферической крови (табл. 2). Первичный очаг сепсиса в подавляющем большинстве наблюдений локализовался в брюшной полости (табл. 1), далее следовали мягкие ткани и мочевой тракт. Отмечена стойкая тенденция к этиологическому доминированию поли- и панрезистентных госпитальных штаммов, высеваемых из отделяемого ран, дренажей брюшной полости пациентов, часто наблюдали ассоциации из 2–4 патогенов в клинически значимых ($\geq 10^6$ КОЕ) концентрациях. При манифестной клинической картине сепсиса ТС и СШ посевы крови были положительными лишь в 4,6–12,5 % случаев [4–7].

Развитие полиорганных нарушений (ПОН) отмечено у всех 67 умерших. Выявлены ведущие клинические синдромы, определяющие тяжесть состояния всех 208 исследованных пациентов — и выживших, и умерших. Доминировали нарушения

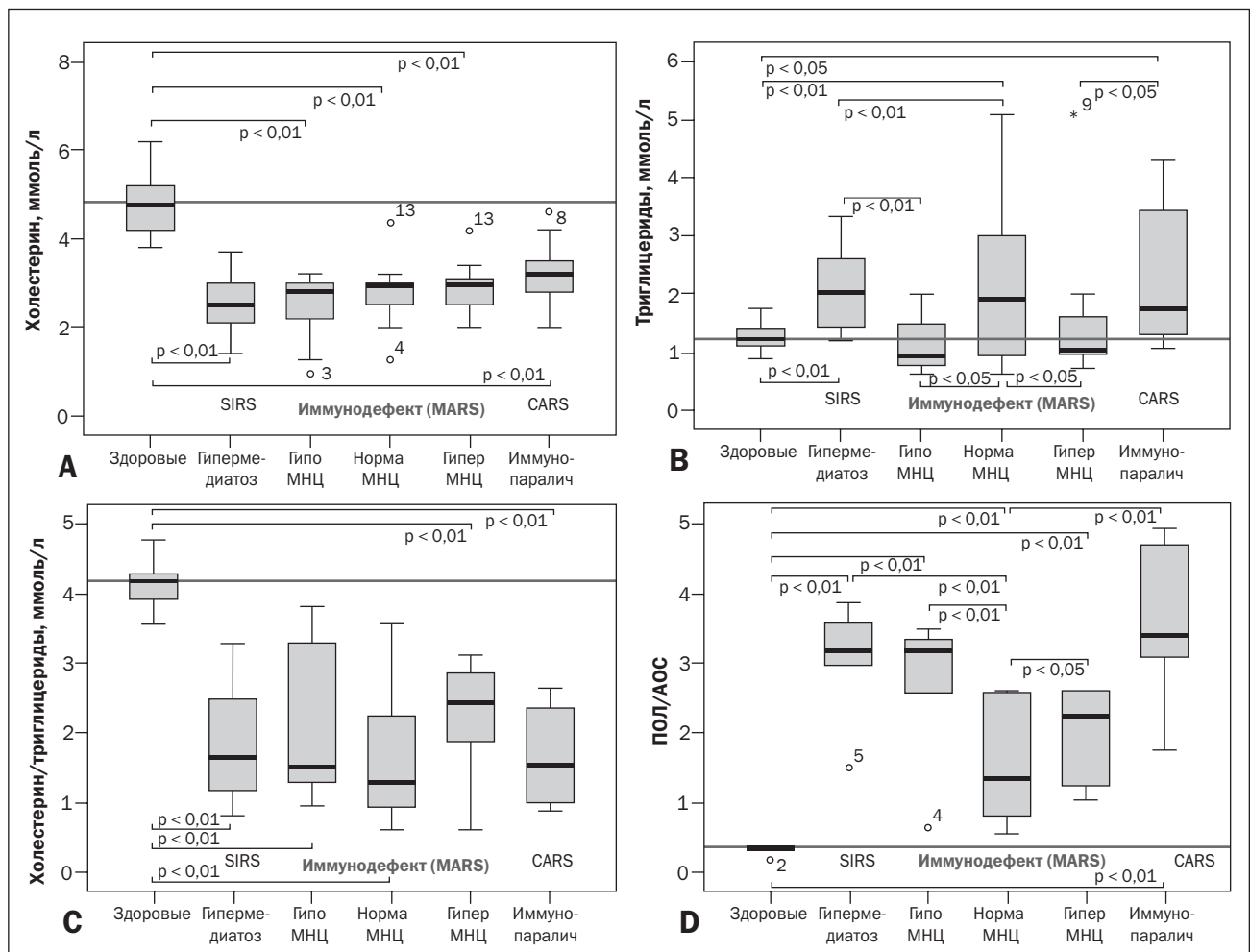


Рисунок 5. Некоторые характеристики [$Me \pm m (Q_I-Q_{III})$] липидного обмена, баланса процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) у пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми донорами). Концентрация в венозной крови: холестерина (А); триглицеридов (В); соотношение холестерин/триглицериды (С), соотношение ПОЛ/АОС (D)

Таблица 1. Демографические и клинические [Me ± m (Q₁-Q₃)] данные пациентов, распределенных на группы в зависимости от диагноза и особенностей лечения с указанием источника сепсиса

Демографические и клинические характеристики в группах	Тяжелый сепсис — сепсис + СПОН		Септический шок	
	Контрольная (ТСК)	Основная (ТСО)	Контрольная (СШК)	Основная (СШО)
Число пациентов	85	82	20	21
Возраст, лет	51,0 ± 2,3 [#] (40–64)	50,0 ± 2,4 (35–64)	59,5 ± 4,3 [#] (45,5–65)	54,0 ± 3,7 (47–67)
Мужчины/женщины, число человек (% в группе)	41/44 (48,2/51,8)	40/42 (48,8/51,2)	11/9 (55/45)	12/9 (57,1/42,9)
APACHE II*, баллы	20,00 ± 0,26 [#] (19–21)	20,00 ± 0,29 (19–21)	22,00 ± 0,51 [#] (20–23)	23,00 ± 0,57 (21–24)
Прогнозируемая летальность (APACHE II*), %	24–30	24–30	До 30	До 30
SOFA*, баллы	6,0 ± 0,2 [#] (5–7)	6,00 ± 0,18 (5–7)	10,00 ± 0,35 [#] (9–11)	10,00 ± 0,29 (9–10)
Прогнозируемая летальность (SOFA*), %	До 38	До 38	До 69	До 69
Шкала P. Spronk*, баллы	5,00 ± 0,16 [#] (4–5)	5,00 ± 0,15 (4–6)	6,00 ± 0,24 [#] (6–7)	7,00 ± 0,24 (6–7)
Умерло**, человек (% в группе)	31 (36,47)	17 (23,73)	13 (65)	6 (28,57)
Выжило**, человек	54	65	7	15
Источник сепсиса, количество человек (% в группе)				
Брюшная полость	67 (78,82)	58 (70,73)	11 (55)	14 (66,7)
Мягкие ткани	16 (18,82)	21 (25,61)	4 (20)	4 (19,05)
Мочевой тракт	2 (2,35)	3 (3,66)	5 (25)	3 (14,29)

Примечания: всего в исследовании — 208 пациентов. Контрольная группа (n = 105) — пациенты, получавшие лечение до внедрения алгоритма экстренной целенаправленной органопротективной терапии; основная (n = 103) — пациенты, получавшие лечение по разработанному алгоритму. Выживших — 141, умерших — 67 человек; СПОН — синдром полиорганной недостаточности; [#] — различия между контрольной и основной группами статистически не значимы; * — в первые сутки после установления диагноза «тяжелый сепсис»; ^{*} — максимальный балл за 28-дневный период наблюдения; ** — в течение 28 дней наблюдения.

Таблица 2. Некоторые клинико-иммунологические характеристики [Me ± m (Q₁-Q₃)] 67 пациентов, умерших вследствие тяжелого сепсиса и септического шока, позволившие эмпирически распределить пациентов на группы по фазам течения сепсиса на момент наступления смерти в сравнении со здоровыми лицами

Провоспалительная фаза — SIRS (n = 24)	Переходная фаза (иммунодефект) — MARS (n = 27)			Иммунопаралич — CARS (n = 16)
	Мнц ≤ 5 % (n = 9)	Мнц = 6–7 % (n = 9)	Мнц ≥ 8 % (n = 9)	
Лейкоциты, Г/л N: 4,90 ± 0,27 (4,30–6,00)				
18,5 ± 1,2 (15,3–23,9) N1; M↓1; Mn1; M↑1; C1	9,6 ± 1,2 (7,9–14,7) N1; S1; Mn1; M↑5; C1	7,25 ± 0,97 (6,05–9,25) S1; M↓1; C5	7,35 ± 0,83 (6,6–10,5) N5; S1; M↓5; C1	5,60 ± 0,59 (3,4–8,2) N1; S1; M↓1; Mn5; M↑1
Моноциты, % N: 6,00 ± 0,51 (6–8)				
6,00 ± 0,55 (4,0–9,0) M↓1; M↑1; C1	3,0 ± 0,3 (2,0–5,0) N1; S1; Mn1; M↑1	6,50 ± 0,16 (6,0–7,0) C1; M↓1; M↑1	10,00 ± 0,59 (8,0–12,0) N5; S1; Mn1; C1	2,00 ± 0,26 (2,0–4,0) N1; S1; Mn1; M↑1
Моноциты, Г/л N: 0,28 ± 0,04 (0,26–0,4)				
1,21 ± 0,12 (0,74–1,72) N1; M↓1; Mn1; M↑1; C1	0,31 ± 0,03 (0,24–0,38) S1; Mn1; M↑1; C5	0,48 ± 0,07 (0,38–0,58) N1; S1; M↓1; M↑1; C1	0,87 ± 0,09 (0,61–0,97) N1; S1; M↓1; C1	0,13 ± 0,02 (0,09–0,22) N5; S1; M↓1; Mn5; M↑1
Нейтрофилы/моноциты N: 10,59 ± 0,95 (8–11,33)				
13,83 ± 1,51 (8,3–21) N1; M↓1; M↓1; C1	28,0 ± 5,4 (16,6–47,0) N1; S1; Mn1; M↑1; C1	11,75 ± 0,69 (9,43–13,26) M↓1; M↑1; C1	7,70 ± 0,54 (5,65–8,81) N1; S1; Mn1; C1	44,25 ± 5,10 (22,8–47,5) N1; S1; M↓1; Mn1; M↑1
Нейтрофилы, Г/л N: 3,08 ± 0,18 (2,75–3,59)				
15,47 ± 1,13 (12,49–21,34) N1; M↓1; Mn1; M↑1; C1	7,9 ± 1,1 (5,9–13,4) N1; S1; Mn1; M↑1; C5	4,1 ± 0,9 (2,2–5,9) N1; S1; M↓1; M↑1; C5	5,6 ± 0,7 (4,1–7,6) N1; S1; M↓1; Mn1; C1	4,55 ± 0,57 (2,69–7,63) N1; S1; M↓1; Mn1; M↑1

Примечания: статистически значимые различия показателей по каждой группе в сравнении со здоровыми маркированы как N; с фазами сепсиса: SIRS — как S; MARS — гипоМнц (M↓), нормаМнц (Mn), гиперМнц (M↑); CARS — как C. Значения p < 0,01 маркированы как 1, p < 0,05 — как 5.

гемодинамики: тахикардия, артериальная гипотония; при развитии СШ — критическая артериальная гипотония, резистентная к инфузионной терапии, требующая длительного введения симпатомиметиков и глюкокортикостероидов (среднее АД < 65–70 мм рт.ст.) со статистически значимым в сравнении со здоровыми (N): увеличением концентрации лактата, пирувата, активности лактатдегидрогеназы с нарастанием избытка лактата, нарушением энергетического обмена и развитием гипоергоза — понижением концентрации АТФ в эритроцитах (рис. 1), снижением сатурации кислородом венозной крови (SvO_2). Проба «бледного пятна» — время наполнения капилляров кожи при этом увеличивалось до 5–11 секунд с критическим нарушением микроциркуляции и развитием в ряде случаев феномена Sanarelli-Shwartzman (рис. 2). Темп диуреза снижался до 0,2–0,35 мл/кг/ч вплоть до развития олигоанурии. Инфекционно-воспалительный эндотоксикоз клинически проявлялся токсико-гипоксической, дисциркуляторной энцефалопатией со статистически значимым в сравнении с N увеличением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), концентрации

молекул средней массы (MCM): MCM_{238} , MCM_{254} , MCM_{260} , MCM_{280} (рис. 3); гиперкатаболическим/гиперметаболическим синдромом, выраженным нарушением трофического статуса с гиперазотемией, гипопроteinемией, гипоальбуминемией (рис. 4), дислипидемией, дисбалансом соотношения процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы (рис. 5). Приведенные суррогатные маркеры микроциркуляторно-митохондриального дистресса убедительно доказывают роль этого синдрома в патогенезе сепсиса, ТС и СШ [2, 4–7].

У умерших в провоспалительную фазу сепсиса (SIRS) отмечены статистически значимые в сравнении с N: гиперлейкоцитоз, абсолютные моноцитоз, нейтрофилез с увеличением отношения нейтрофилов/моноцитов (табл. 2); гиперсекреция фагоцитами и эндотелиоцитами провоспалительных цитокинов (IL-8, ФНО- α), активных форм кислорода и азота — рост интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов (ХЛЛ) и концентрации метаболитов оксида азота — mNO (рис. 6), то есть увеличение концентрации в крови субстратов, повреждающих эндотелий [4–7].

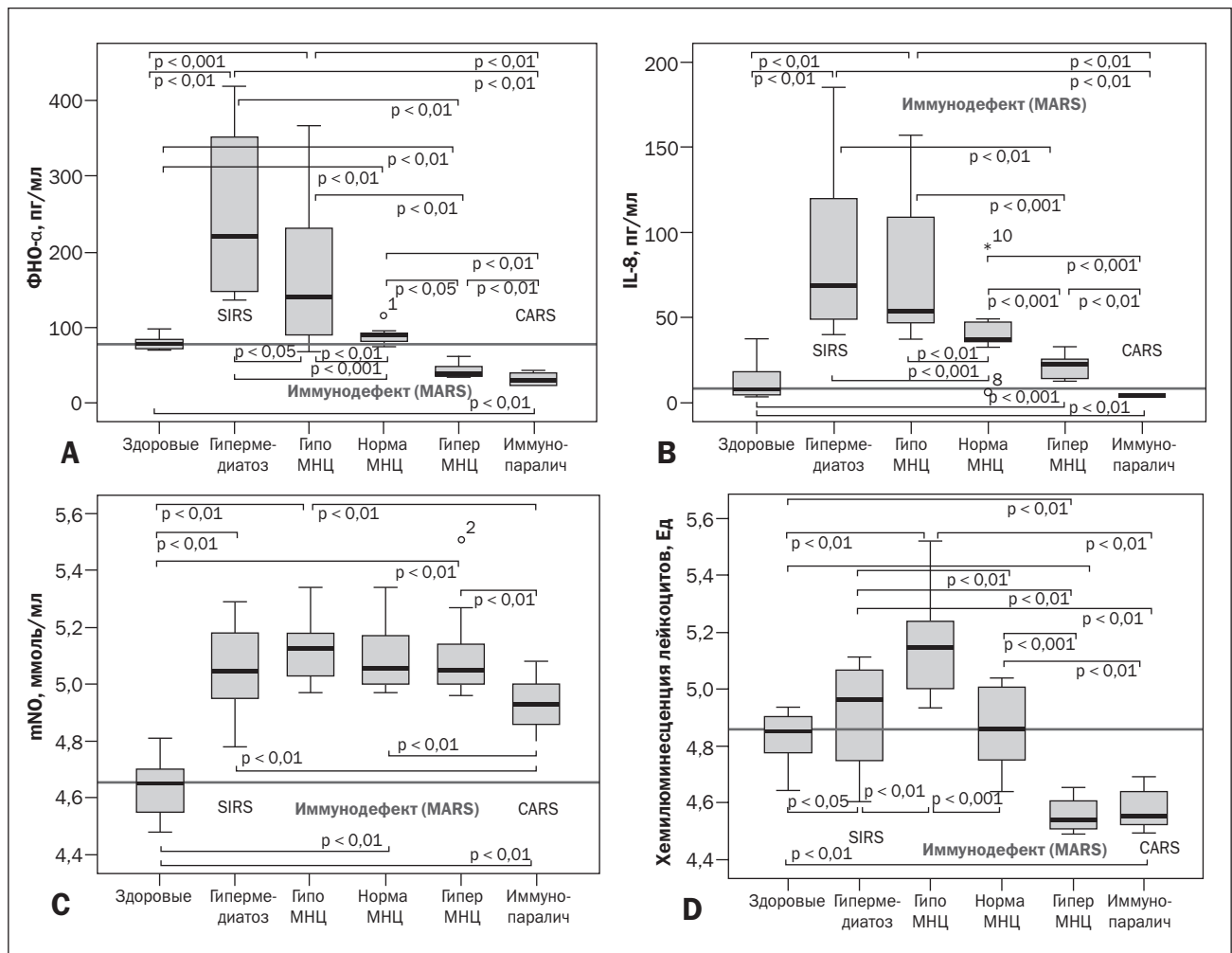


Рисунок 6. Некоторые характеристики $[Me \pm m (Q_1-Q_{III})]$ степени активации системы фагоцитов у пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми донорами). Концентрация в венозной крови: ФНО- α (А); хемокина IL-8 (Б); mNO (В); интенсивность хемилюминесценции лейкоцитов (Г)

У умерших в провоспалительную фазу сепсиса (SIRS) в венозной крови отмечено статистически значимое в сравнении с N: снижение концентрации комплемента, редукция общего пула лимфоцитов со снижением концентраций CD16 (NK)_{abc}; CD25_{abc} — лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к IL-2; CD22_{abc} — В-лимфоцитов (конечная стадия дифференцировки которых — плазматические клетки, синтезирующие иммуноглобулины); снижение концентрации IgG, IgM, IgA и повышение концентрации маркера апоптоза лимфоцитов CD95_{abc}, ЦИК, анафилотоксина C3a комплемента, повреждающего эндотелий (рис. 7–9) [4–7].

Патоморфологически у умерших в провоспалительную фазу сепсиса (SIRS) выявлены: повреждение эндотелия — набухание, десквамация, очаговая пролиферация эндотелиоцитов; нарушения микроциркуляции в виде стазов и сладжей эритроцитов, фибринных тромбов, лейкостазов. Наиболее часто эти изменения определялись в сосудах мозга, легких, реже — миокарда, печени, почек (рис. 10: A-F; рис. 11: D, F). Проявления ПОН у умерших в провоспалительную фазу сепсиса SIRS характеризовались циркуляторно-дистрофическими и некробио-

тическими изменениями в органах. Отмечалось неравномерное кровенаполнение органов с очаговыми диапедезными кровоизлияниями в миокарде, почках, ткани мозга, легких, надпочечниках.

Единственный орган, получающий 100 % сердечного выброса венозной крови, оттекающей из очагов инфекции, — легкие — были первой мишенью каскада ПОН при ТС и СШ. Морфологическим эквивалентом клинических проявлений сепсис-индуцированного острого легочного повреждения были гистологические изменения — полнокровие, отек, очаги эмфиземы и дисателектазов, ателектазы, а также интерстициальный и альвеолярный отек легких (рис. 11: A, B). Можно предположить, что это связано в том числе с недостаточностью сурфактантной системы в условиях нарушения липидного обмена при сепсисе. В ряде случаев выявлялись мелкоочаговые кровоизлияния, сегментарная инфильтрация, пневмонические фокусы, утолщение и инфильтрация межальвеолярных перегородок нейтрофилами и макрофагами, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, фибриновые тромбы в сосудах легких (рис. 11: C-F).

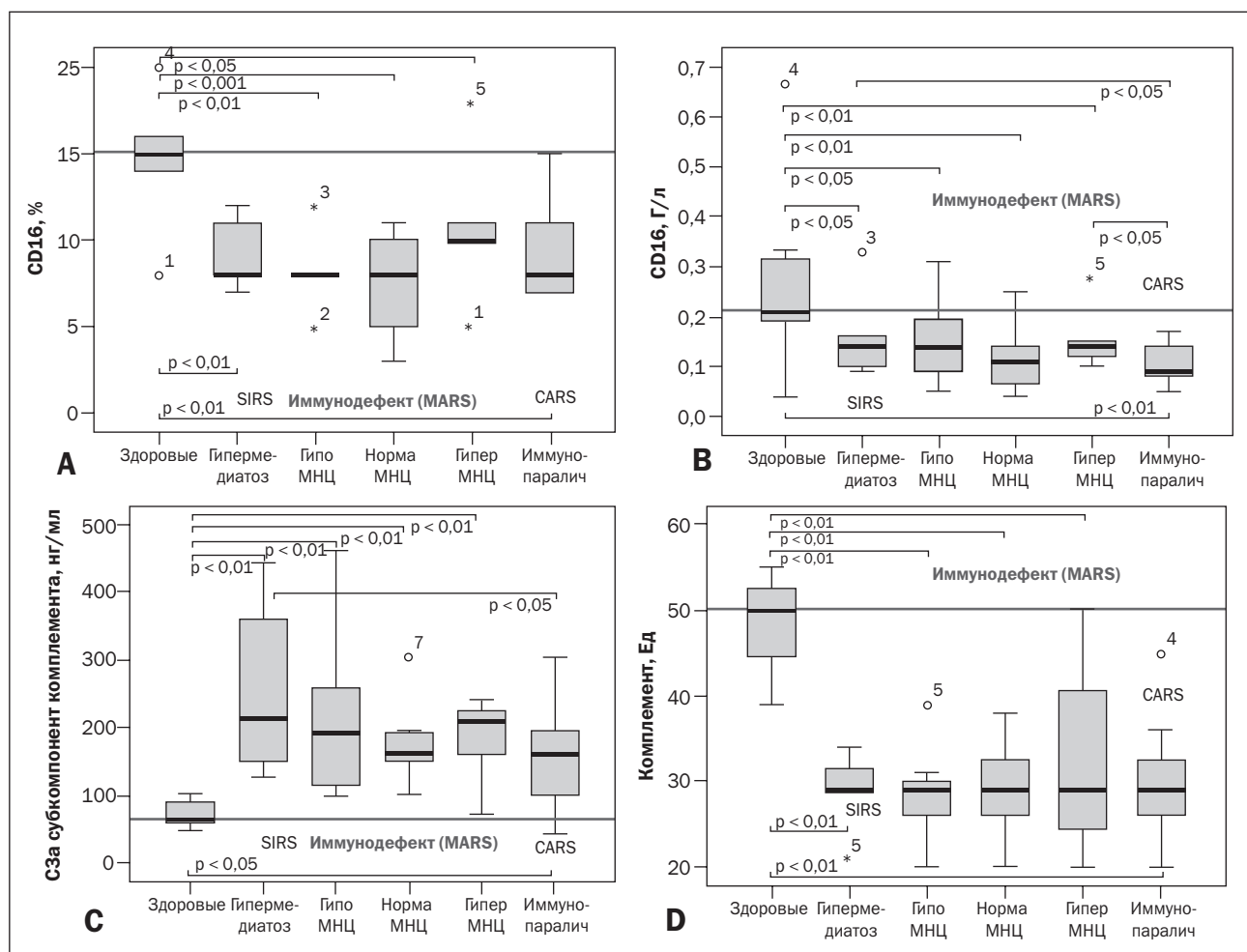


Рисунок 7. Некоторые характеристики [Me ± m (Q₁-Q₃)] системы врожденного иммунитета у пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми донорами). Относительная (А) и абсолютная (В) концентрация в венозной крови лимфоцитов CD16 — натуральных киллеров; концентрация C3a субкомпонента комплемента (С) и степень активности комплемента (D)

Важное танатогенетическое значение при ТС, особенно при СШ, имели нарушения трофики миокарда. Морфологическим эквивалентом клинической картины септической токсической дисметаболической миокардиопатии была выраженная вакуольная дистрофия в миокарде, в половине случаев — с фрагментацией кардиомиоцитов (рис. 12: А-Д).

Массивность токсической микробной нагрузки при СШ вследствие тяжелого абдоминально-

го сепсиса клинически проявлялась развитием дисфункции почек и печени. Морфологическим эквивалентом клинических проявлений инфекционно-воспалительного эндотоксикоза были гистологические изменения органов детоксикации: зернистая и вакуольная дистрофия эпителия канальцев почек с очаговым, а в случае СШ — распространенным тубулoneкрозом (рис. 13: А, В); межуточный гепатит, дистрофия печени, дисконкомплексация пече-

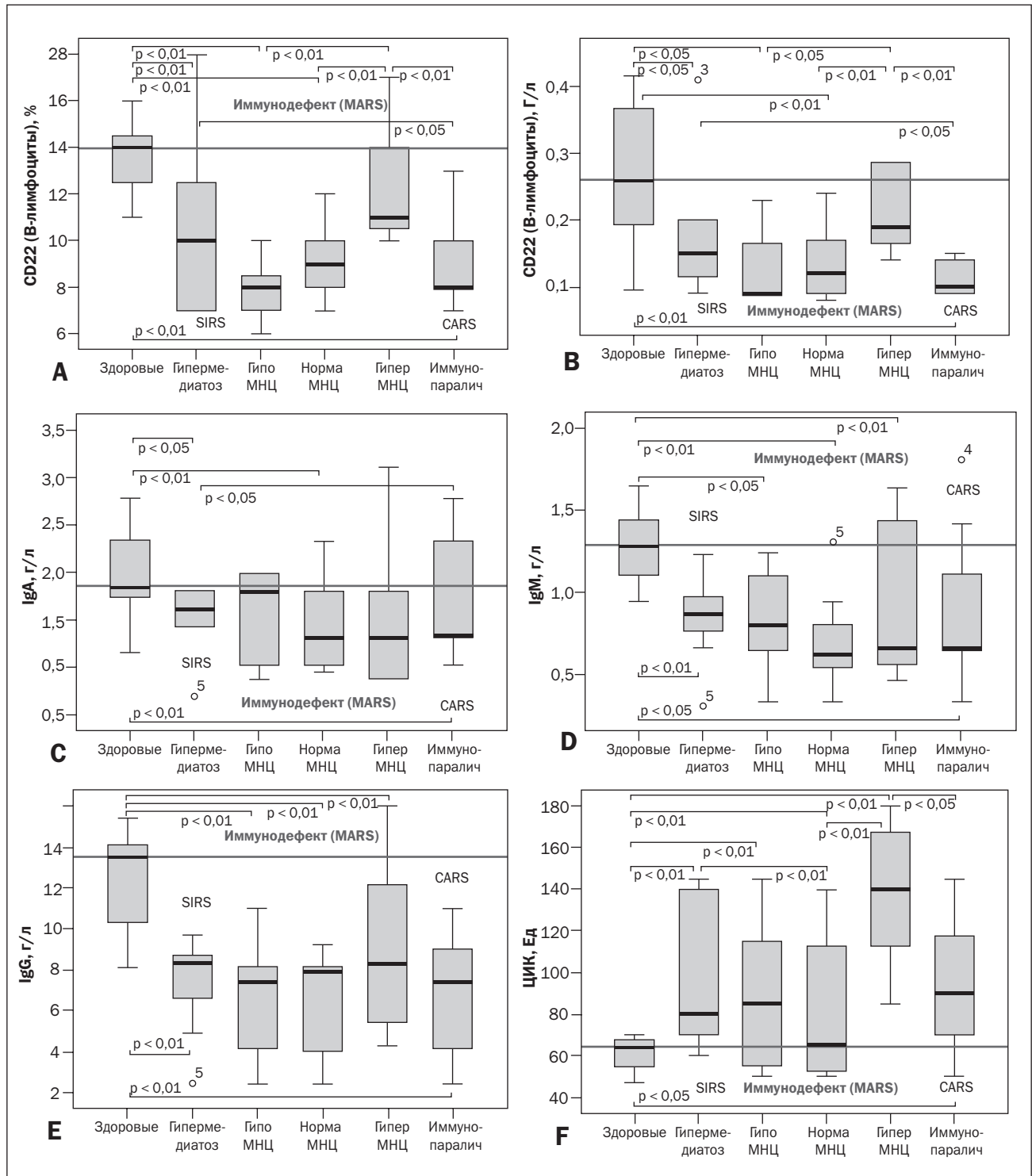


Рисунок 8. Некоторые характеристики $[Me \pm m (Q_1-Q_3)]$ гуморального иммунитета у пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми донорами). Содержание в венозной крови: CD22 (А, В); IgA (С); IgM (D); IgG (Е); циркулирующих иммунных комплексов — ЦИК (F)

ночных балок в печени с вакуольной и жировой дистрофией (рис. 13: С, D), а в случаях СШ — с очагами некроза гепатоцитов.

Одним из самых ранних критериев диагностики ТС и СШ были нервно-психические нарушения. Морфологическим эквивалентом проявлений токсико-гипоксической, дисциркуляторной энцефалопатии при ТС и СШ были гистологические изменения головного мозга: периваскулярный,

перичеллюлярный отек, венозное полнокровие, периваскулярные скопления лейкоцитов, выраженные дистрофические изменения нейронов; диапедзные кровоизлияния в мозг, лейкостаз и диапедзные кровоизлияния в мягкой мозговой оболочке с отложением гемосидерина (рис. 14: А-D); лейкостазы, набухание и десквамация эндотелия в сосудах микроциркуляторного русла мозга (рис. 10: А-С). Отек головного мозга считали

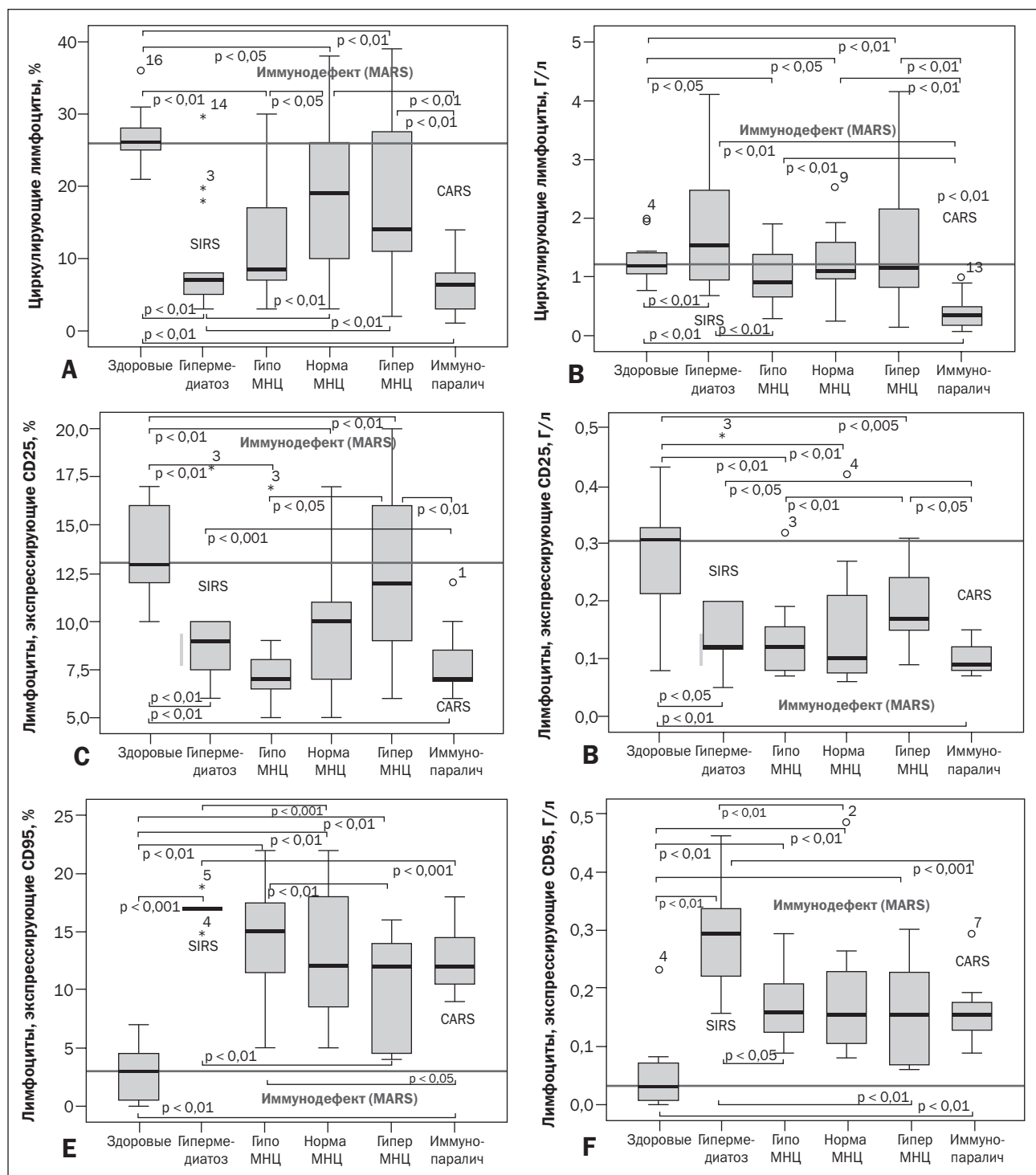


Рисунок 9. Некоторые характеристики $[Me \pm m (Q_1-Q_{99})]$ пула циркулирующих лимфоцитов у пациентов в день летального исхода в зависимости от фазы течения сепсиса на момент наступления смерти (в сравнении со здоровыми донорами). Содержание в венозной крови: общего пула лимфоцитов (А, В); CD25 — лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к IL-2 (С, D); CD95 — лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы индукции апоптоза (Е, F)

одним из наиболее танатогенетически значимых осложнений ХС.

У умерших при явлениях СШ в провоспалительную фазу сепсиса SIRS в 75 % случаев отмечено негнойное интерстициальное воспаление в органах.

Лимфогистиоцитарная инфильтрация выявлена в 70 % случаев в межалвеолярных перегородках и строме легких (рис. 11: А, С, Е), часто с периваскулярным расположением инфильтратов и примесью единичных полиморфноядерных лейкоци-

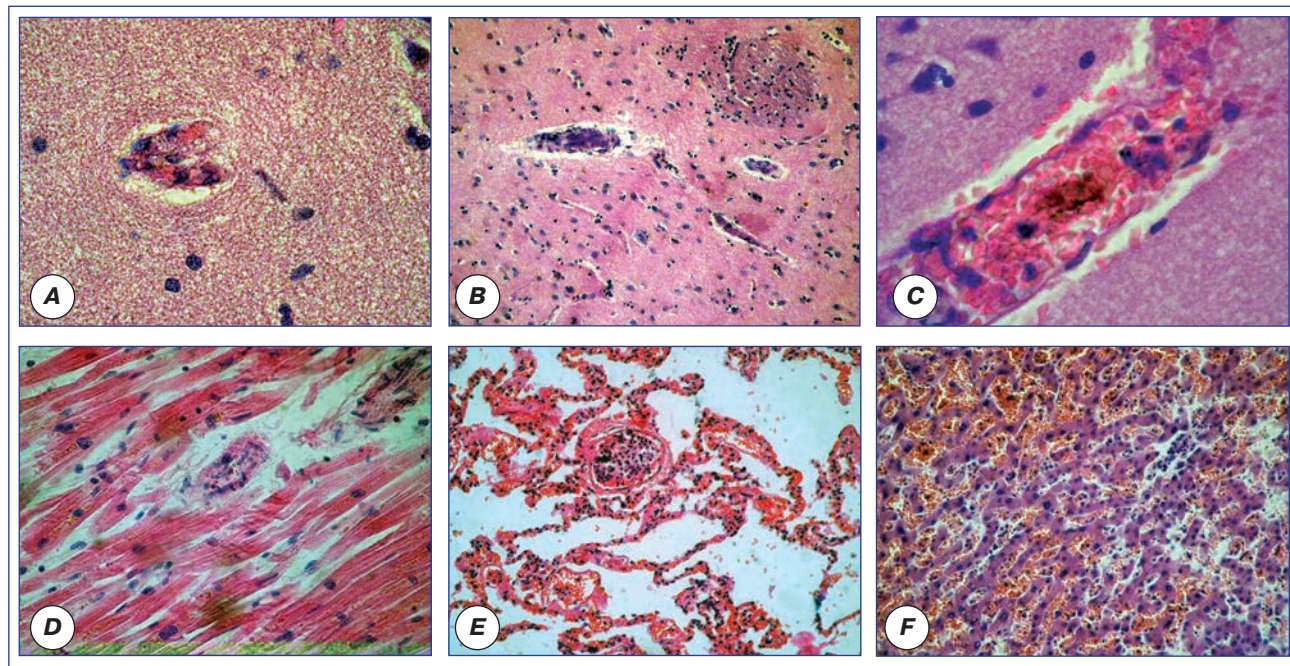


Рисунок 10. Патоморфологические изменения внутренних органов у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом, умерших в провоспалительную фазу сепсиса SIRS: А — набухание и десквамация эндотелия в сосудах головного мозга; В — пролиферация и десквамация эндотелия в сосудах микроциркуляторного русла мозга; С — сладж-феномен в сосудах микроциркуляторного русла мозга; D — пролиферация и десквамация эндотелия капилляров в миокарде; Е — лейкостаз в сосуде легкого; F — лейкостазы в синусоидах печени. Окрашивание гематоксилином-эозином, увеличение: А, С — $\times 1000$; В, Е, F — $\times 200$; D — $\times 400$ (фото А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

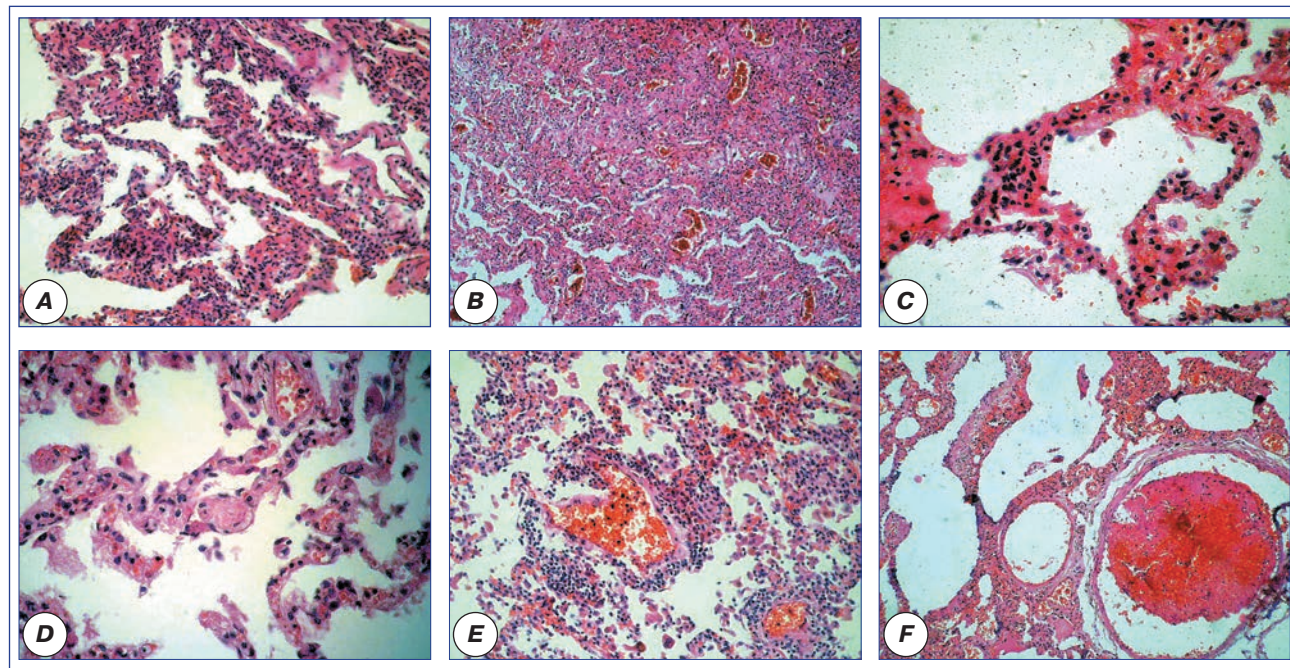


Рисунок 11. Патоморфологические изменения легких у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом, умерших в провоспалительную фазу сепсиса SIRS: А — утолщение и инфильтрация межалвеолярных перегородок; В — ателектаз и интраальвеолярные кровоизлияния; С — очаговая межочечная пневмония с лимфогистиоцитарной инфильтрацией межалвеолярных перегородок; D — фибриновые тромбы в сосудах легких; Е — периваскулярная лимфатическая инфильтрация, пневмония; F — тромбоз сосудов легких. Окрашивание гематоксилином-эозином, увеличение: А, Е — $\times 200$; — В, F — $\times 100$; С, D — $\times 400$ (фото А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

тов; в 65 % случаев в портальных трактах печени, иногда и внутри долек печени; в 60 % — в строме почек (рис. 13: E, F); в 20 % случаев — в миокарде, в единичных наблюдениях — в ткани мозга, поджелудочной железы и надпочечников. Иногда вы-

являлся пролиферативный гломерулонефрит, что расценивали как результат иммунологической реакции.

Лишь в 25 % случаев у умерших от СШ в провоспалительной стадии сепсиса SIRS отмечался септи-

ко-пиемический вариант течения сепсиса с развитием очагового гнойного воспаления, чаще — в легких, почках, печени, реже — в поджелудочной железе, ткани мозга, плевре и перикарде. Как правило, очаги гнойного воспаления характеризовались некрозом экссудата с формированием острых абсцессов.

У умерших в провоспалительную фазу сепсиса SIRS отмечены резко выраженные гиперпластические процессы в костном мозге и селезенке. Так, в костном мозге в 80 % случаев наблюдали выраженную гиперплазию преимущественно миелоидного ростка кроветворения (рис. 15: A). В 16 % случаев отмечена выраженная гиперплазия всех трех ростков кроветворения. В селезенке во всех случаях отмечена редукция лимфоидных фолликулов различной степени выраженности, отсутствие центров размножения фолликулов, резкая гиперплазия красной пульпы с распростра-

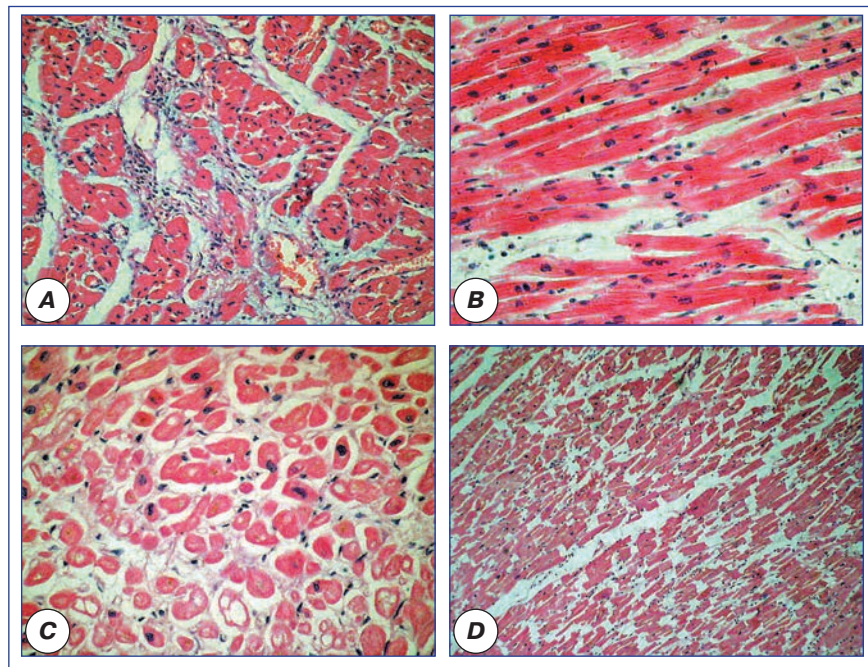


Рисунок 12. Патоморфологические изменения миокарда у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, умерших в провоспалительную фазу сепсиса SIRS: A — серозный миокардит; B — фрагментация кардиомиоцитов; C — вакуольная дистрофия кардиомиоцитов; D — выраженная дистрофия и фрагментация кардиомиоцитов. Окрашивание гематоксилином-эозином, увеличение: A, B — $\times 200$; C — $\times 400$; D — $\times 100$ (фото А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

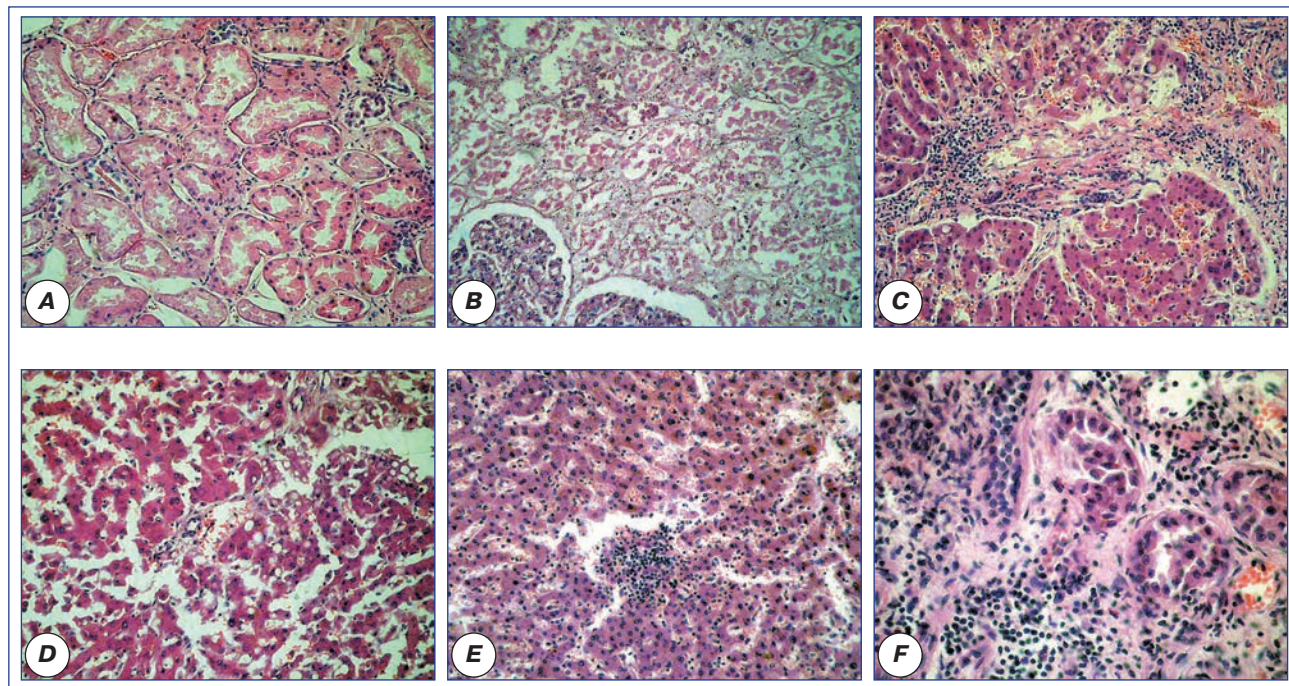


Рисунок 13. Патоморфологические изменения почек и печени у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, умерших в провоспалительную фазу сепсиса SIRS: A — дистрофия эпителия канальцев почки; B — некроз эпителия канальцев почки; C — межлочный гепатит и дистрофия печени; D — дискомплексация печеночных балок в печени с вакуольной и жировой дистрофией; E — лимфоидная инфильтрация в дольке печени; F — очаговые лимфоидные инфильтраты в строме почки. Окрашивание гематоксилином-эозином, увеличение: A-E — $\times 200$; F — $\times 400$ (фото А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

ненным миелозом, а в ряде случаев и лейкоцитозом. В отдельных наблюдениях — явления плазматизации и скопления макрофагов в синусах селезенки (рис. 15: А-Д). В лимфоузлах ни в одном случае не отмечено фолликулярной гиперплазии. Фолликулы,

как правило, были мелкими, без центров размножения. В отдельных наблюдениях — плазматизация и гистиоцитоз синусов (рис. 15: Е). Макрофагальная реакция была выражена нерезко — в 25 % наблюдений определялась очаговая макрофагально-десквамативная реакция альвеолярного эпителия (рис. 15: F), в единичных наблюдениях — в синусах селезенки и лимфоузлов.

Когорта умерших в стадию MARS была разделена на 3 подгруппы в зависимости от содержания циркулирующих Мнц. Их процент ($Mnc_{\%}$) и абсолютное (Mnc_{abs}) количество достоверно отличалось как в сравнении с N, так и между тремя подгруппами MARS и группами SIRS и CARS (табл. 2). Выявлены статистически значимые разнонаправленные тенденции изменений: интенсивности ХЛЛ, концентраций IL-8, ФНО- α , $Mnc_{\%}$ и Mnc_{abs} (рис. 6), что позволило нам квалифицировать этот феномен и эту стадию как «иммунodefект» [2, 4–6].

В стадию MARS в костном мозге у 85 % умерших отмечена нерезко выраженная очаговая гиперплазия миелоидных клеток, в селезенке — резкая редукция лимфоидных фолликулов,

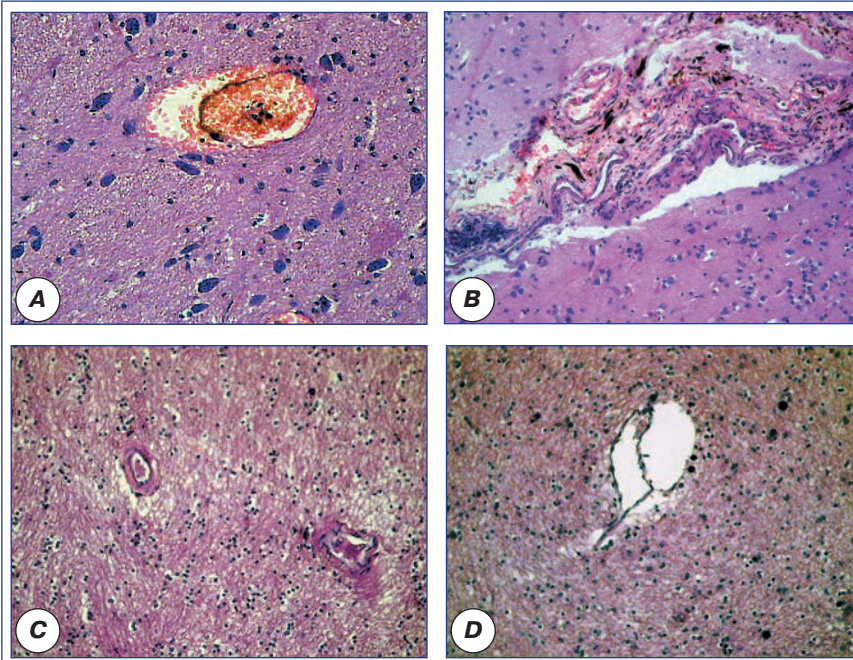


Рисунок 14. Патоморфологические изменения головного мозга у пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом и септическим шоком, умерших в провоспалительную фазу сепсиса SIRS: А — диапедезные кровоизлияния в мозге; В — лейкостаз и диапедезные кровоизлияния в мягкой мозговой оболочке с отложением гемосидерина; С — отек стенок сосудов головного мозга; D — отек головного мозга. Окрашивание гематоксилином-эозином, $\times 200$ (фото А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

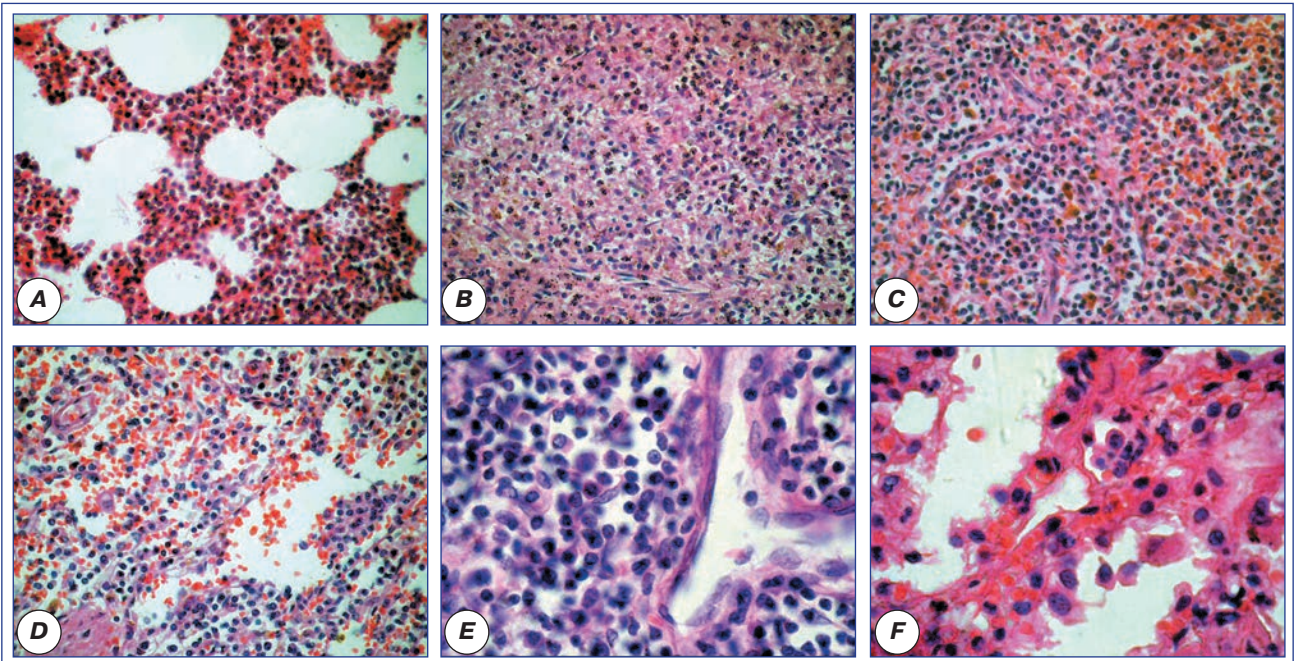


Рисунок 15. Патоморфологические изменения иммунокомпетентных органов у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, умерших в провоспалительную фазу сепсиса SIRS: А — костный мозг диафиза бедра, выраженная гиперплазия миелоидного ростка кроветворения; В — лейкоцитоз красной пульпы селезенки; С — выраженный миелоз красной пульпы селезенки; D — большое количество плазмоцитов в селезенке; Е — плазматизация в лимфоузлах; F — очаговая макрофагально-десквамативная реакция эпителия альвеол. Окрашивание гематоксилином-эозином, увеличение: А-Д — $\times 400$; Е, F — $\times 1000$ (фото А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

мелкие очаги миелоидного кроветворения, уменьшение количества плазмочитов в красной пульпе (рис. 16). В некоторых наблюдениях отмечалось увеличение количества бластов в красной пульпе и синусах селезенки — нарушение дифференцировки бластов. В лимфоузлах выявлена выраженная ре-

дукция лимфоидных фолликулов без центров размножения, уменьшение количества лимфоцитов в корковой зоне, синусовый гистиоцитоз. Макрофагальная реакция более выражена по сравнению со стадией SIRS. Набухание, десквамация, пролиферация эндотелия выявлены менее чем у 25 % умер-

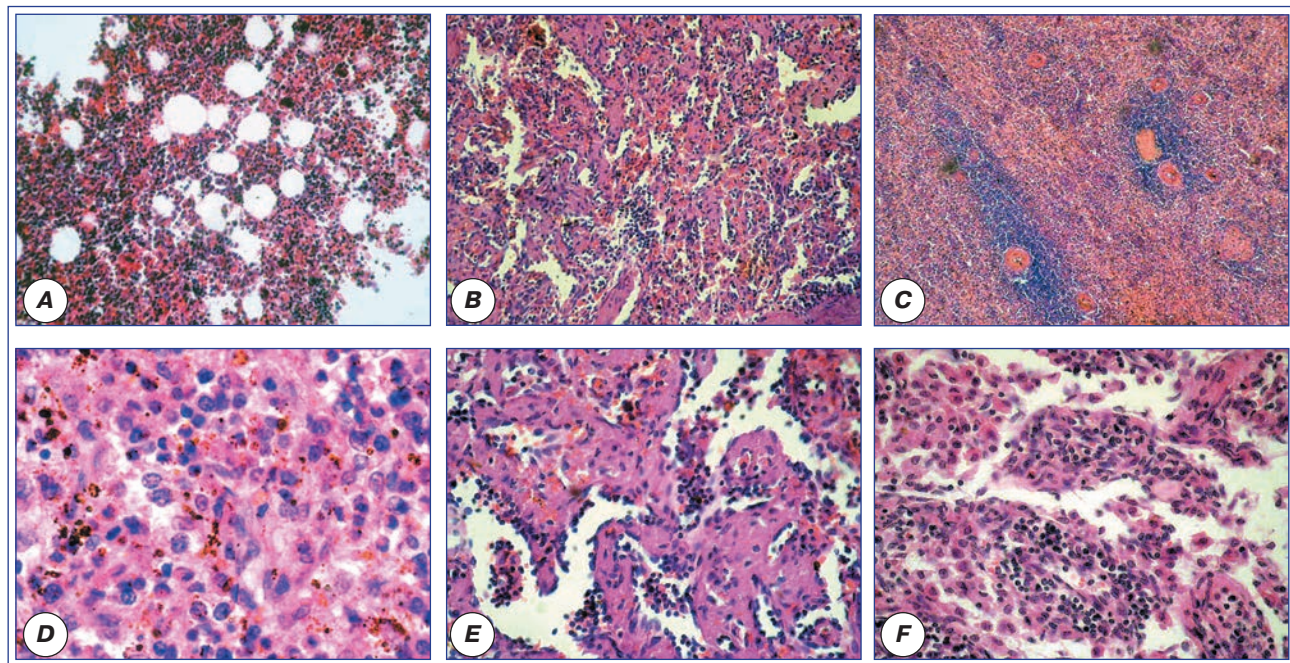


Рисунок 16. Патоморфологические изменения иммунокомпетентных органов у пациентов, умерших в промежуточную фазу сепсиса MARS: мелкие очаги кроветворения в костном мозге бедра (A); мелкие очаги кроветворения в селезенке (B); выраженная редукция фолликулов селезенки (C); большое количество бластов в пульпе селезенки (D); макрофагальная реакция в синусах селезенки (E); редукция фолликулов и большое количество макрофагов в синусах лимфатического узла (F). Окрашивание гематоксилином-эозином, увеличение: A, B — $\times 200$; C — $\times 100$; D — $\times 1000$; E, F — $\times 400$ (фото А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

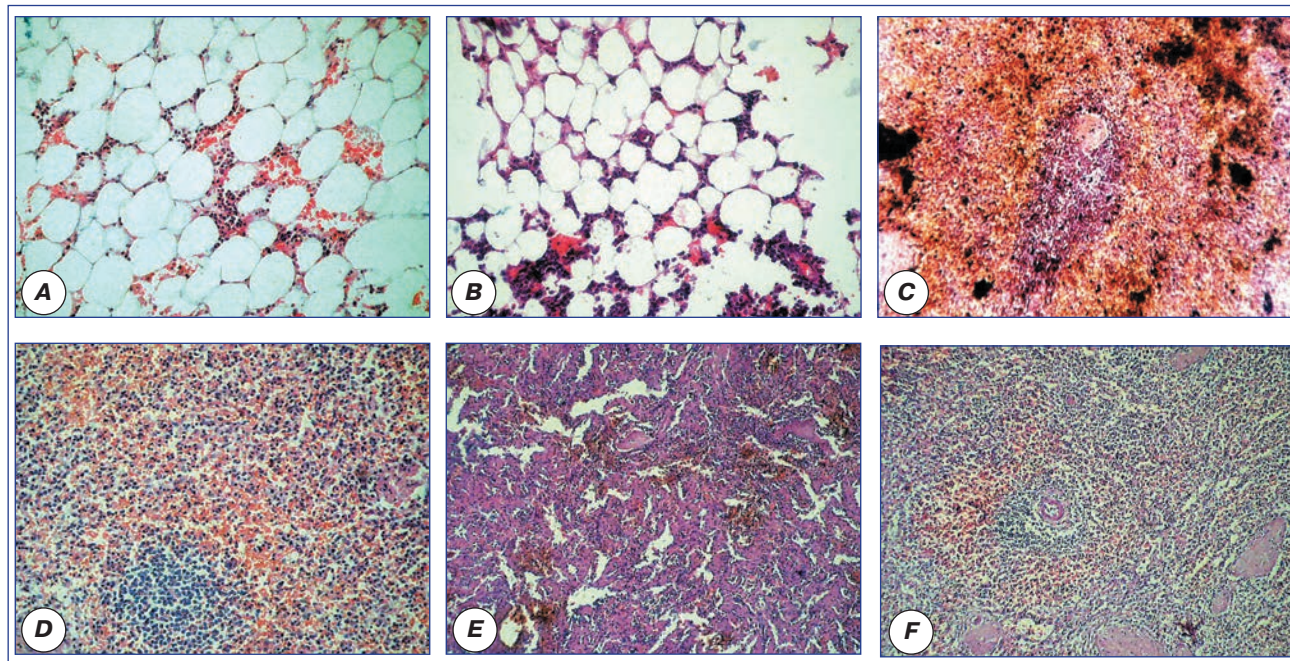


Рисунок 17. Патоморфологические изменения иммунокомпетентных органов у пациентов, умерших в позднюю фазу сепсиса — иммунопаралича (CARS): A, B — слабая очаговая гиперплазия миелоидных клеток в костном мозге диафиза бедра; C — склероз-гиалиноз центральной артерии, редукция лимфоидного фолликула (B-зависимой зоны) селезенки; D — мелкие очаги лимфоидного кроветворения в фолликулах селезенки; E — атрофия лимфоидного фолликула селезенки и расширение синусов; F — редукция фолликулов селезенки. Окрашивание гематоксилином-эозином, увеличение: A, B, D — $\times 200$; C — $\times 1000$; E — $\times 100$; F — $\times 100$ (фото А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

ших в стадию MARS по сравнению с 80 % в группе SIRS. У половины умерших в стадию MARS отмечена септикопемия — очаги гнойного воспаления с абсцедированием в легких, печени, реже — в почках и миокарде; у других 50 % — негнойное интерстициальное воспаление. У умерших в стадию MARS выявлена большая распространенность и интенсивность некробиотических процессов в паренхиме органов в сравнении со стадией SIRS.

У умерших в стадию CARS концентрации в крови моноцитов ($Mnc_{\%}$, Mnc_{abs}), лимфоцитов ($Lfc_{\%}$, Lfc_{abs}), $CD22_{abs}$, $CD3_{abs}$, $CD25_{abs}$, $CD16(NK)_{abs}$, комплемента, $HLA-DR_{abs}$, IL-8, ФНО- α , уровень интенсивности ХЛЛ были статистически значимо ниже групп N, SIRS и MARS при статистически значимом снижении концентраций IgA, IgM, IgG в сравнении с N и группой SIRS (рис. 6–8), что характеризует эту стадию как иммунопаралич.

Клинически «поздняя» стадия сепсиса — иммунопаралич/CARS — проявлялась выраженной иммуносупрессией, патоморфологически — слабовыраженными гиперпластическими процессами в кроветворных органах (рис. 17). В 33,3 (3) % наблюдений гиперпластическая реакция костного мозга полностью отсутствовала, в 66,6 (6) % она проявлялась единичными очагами гиперплазии миелоидных клеток. В селезенке отмечена резкая редукция миелоидных фолликулов, вплоть до полной атрофии. В 40 % случаев в красной пульпе наблюдались немногочисленные мелкие скопления кроветворных клеток лимфоидного ряда без явлений миелоидной метаплазии. У остальных 60 % пациентов, умерших в стадию CARS, гиперпластические процессы в селезенке вообще отсутствовали.

В лимфоузлах отмечено истощение лимфоидной ткани, в единичных случаях — синусовый гистиоцитоз. Макрофагальная реакция в легких практически отсутствовала, а в лимфоузлах и селезенке отмечалась лишь в единичных наблюдениях, но была минимальной (рис. 17). У умерших в стадию CARS существенных изменений со стороны эндотелия сосудов не отмечалось. При CARS в 75 % случаев, чаще, чем при стадиях SIRS и MARS, системная воспалительная реакция на фоне несостоятельности иммунного ответа вследствие вторичной микробной инвазии протекала с развитием гнойного миокардита, перикардита, острых абсцессов печени, почек; гнойной пневмонии с абсцедированием (рис. 18).

Таким образом, полученные нами данные позволяют считать правомочным выделение трех фаз течения сепсиса: провоспалительную фазу (иммунотоксикоз, SIRS), переходную фазу (иммунодефект, MARS) и фазу иммунопаралича (CARS) [3–8]. Клиническая картина сепсиса, характер изменений лабораторных показателей иммунитета и патоморфологические изменения иммунокомпетентных органов пациентов, умерших вследствие тяжелого сепсиса и септического шока, позволяют расценивать состояние иммунитета при сепсисе как иммунный дистресс — неспецифический клинический синдром нарушения механизмов врожденного и адаптивного иммунитета с дисфункцией как иммунокомпетентных органов, так и клеток иммунного реагирования: фагоцитов, антигенпрезентирующих клеток, лимфоцитов, с дискоординацией их межклеточных взаимодействий, дисбалансом в системе про- и противовоспалительных цитокинов, в суб-

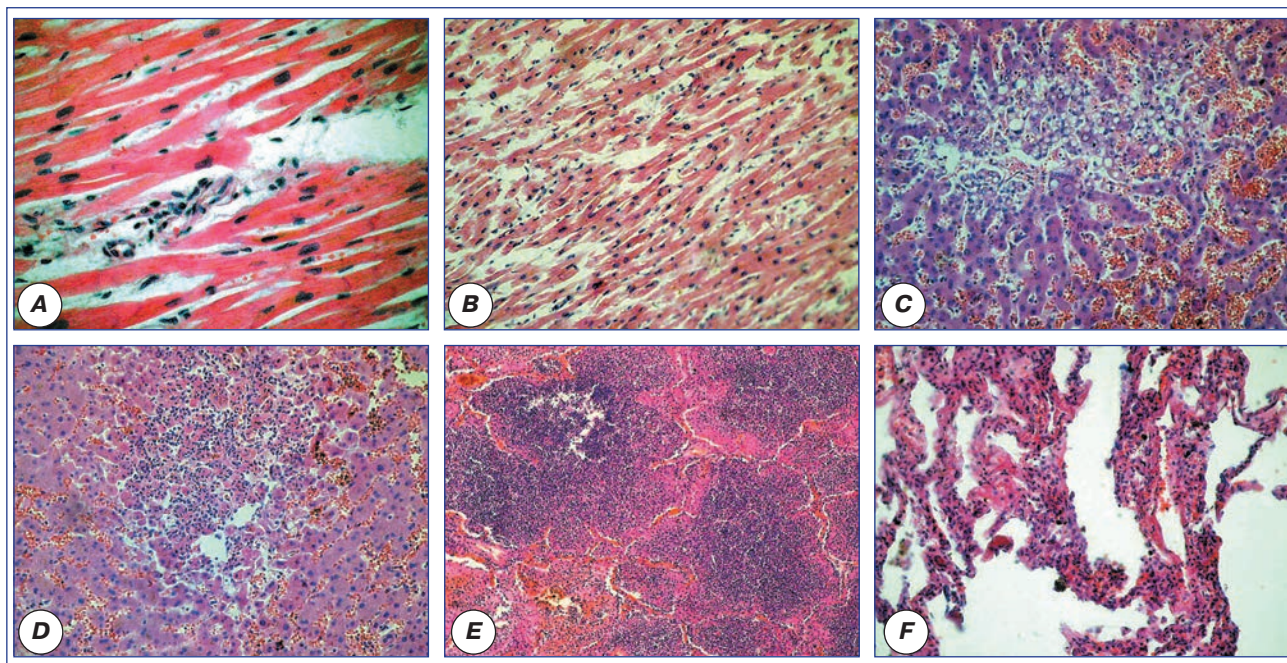


Рисунок 18. Патоморфологические изменения внутренних органов у пациентов с тяжелым сепсисом, умерших в позднюю фазу сепсиса — иммунопаралича (CARS): А — межочечный миокардит; В — фрагментация кардиомиоцитов; С — дистрофия гепатоцитов; D — микроабсцесс печени; E — фибринозно-гнойная пневмония; F — утолщение и инфильтрация междольковых перегородок. Окрашивание гематоксилином-эозином, увеличение: А, С, D, F — $\times 200$; В — $\times 400$; E — $\times 100$ (фото А.Н. Нестеренко, Б.Б. Брук, 2010)

популяционном составе лимфоцитов и изменением окислительного метаболизма фагоцитов. Иммунный дистресс следует считать одним из ключевых звеньев патогенеза сепсиса, развития органных дисфункций и танатогенеза сепсиса. В условиях микроциркуляторно-митохондриального, метаболического и иммунного дистрессов, эндотоксикоза при сепсисе невозможно обеспечить адекватное микробной нагрузке функционирование как врожденного (фагоцитоз), так и адаптивного иммунитета (распознавание, презентацию антигена; межклеточную кооперацию; гуморальный иммунный ответ в условиях гипопроотеинемии при снижении числа клеток, синтезирующих антитела-иммуноглобулины). Во все фазы сепсиса абсолютно показана, патогенетически целесообразна заместительная иммунокоррекция путем применения в комплексе ИТ готовых донорских **иммуноглобулинов для внутривенного введения, обладающих способностью**: 1) связывать и элиминировать антигены, в первую очередь бактерий и вирусов, нейтрализовать экзотоксины грамположительных бактерий и эндотоксины грамотрицательных бактерий с увеличением клиренса эндотоксина; 2) снижать возможности вирусов к пенетрации в клетки, а бактерий — к эпителиальной адгезии, инвазии и миграции; 3) к опсонизации распознанных микробов, облегчая их фагоцитоз нейтрофилами и макрофагами; 4) к модуляции продукции цитокинов, медиаторов воспаления — к угнетению гиперпродукции и нейтрализации провоспалительных цитокинов; 5) к модуляции каскада комплемента за счет нейтрализации его компонентов, повреждающих эндотелий; 6) к замедлению активации эндотелиоцитов, предупреждая тем самым эндотелиальную дисфункцию и развитие ПОН [3, 9, 11, 16, 17, 19, 29].

Ранняя заместительная иммунокоррекция препаратом иммуноглобулин человека жидкий для внутривенного введения III поколения (Биовен-моно®) в комплексе разработанного нами алгоритма экстренной целенаправленной органопротективной терапии пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком [4–7] позволила статистически значимо улучшить результаты лечения. Так, в группах пациентов с тяжелым хирургическим сепсисом — в основной (82 пациента) в сравнении с контрольной группой (85 пациентов) относительный риск летального исхода составил 1,76 (95% ДИ 1,06–2,92), $p = 0,038$; снижение абсолютного риска летального исхода составило 15,74 % (95% ДИ 2,0–28,7 %), $p = 0,038$, при числе больных, которых необходимо лечить, равно 6,4 (95% ДИ 3,5–50,1), $p = 0,038$; отношение шансов летального исхода составило 0,46 (95% ДИ 0,23–0,91), $p = 0,038$, $\chi^2 = 5,28 > \chi^2_{\text{крит.}} = 3,84$. В группах пациентов с септическим шоком — основной (21 пациент) и контрольной (22 пациента) относительный риск летального исхода составил 2,28 (95% ДИ 1,08–4,81), $p = 0,046$; снижение абсолютного риска летального исхода — 36,43 % (95% ДИ 6,0–58,9 %), $p = 0,046$, при числе больных, которых необходимо лечить, 2,7

(95% ДИ 1,7–16,8), $p = 0,046$; отношение шансов летального исхода составило 0,23 (95% ДИ 0,06–0,81), $p = 0,043$; $\chi^2 = 4,10 > \chi^2_{\text{крит.}} = 3,84$.

Выводы

Иммунный дистресс следует считать одним из ключевых звеньев патогенеза сепсиса, развития органных дисфункций и танатогенеза сепсиса.

Ранняя заместительная иммунокоррекция препаратами донорских иммуноглобулинов для внутривенного введения патогенетически обоснована и показана в качестве компонента экстренной целенаправленной органопротективной терапии тяжелого сепсиса и септического шока.

Необходимо дальнейшее изучение эффективности иммуноглобулинов для внутривенного введения при сепсисе путем проведения методологически выверенных с позиций доказательной медицины многоцентровых исследований в масштабах всей Украины.

Список литературы

1. Актуальные вопросы диагностики и лечения сепсиса в Украине у взрослых пациентов в свете основных положений Международного Руководства по лечению тяжелого сепсиса и септического шока (пересмотр 2012 года): практические рекомендации: Пер. с англ. / Под ред. А.Н. Нестеренко // Медицина неотл. состояний. — 2013. — № 5 (52). — С. 37–52.
2. Бахтеева Т.Д., Шано В.П., Нестеренко А.Н. и др. Концепция иммунного дистресса в интенсивной терапии критических состояний // Біль, знебол. і інтенс. тер. — 2002. — № 2(д). — С. 56–59.
3. Иммуноглобулины и иммуноглобулинотерапия: монография / Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. — К., 2010. — 208 с.
4. Нестеренко А.Н. Внутривенные иммуноглобулины в неотложной терапии септического шока: клиничко-патоморфологическое обоснование целесообразности применения // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2010. — № 4. — С. 57–71; <http://urgent.health-ua.com/article/347.html>
5. Нестеренко А.Н. Принципы диагностики и интенсивной терапии хирургического сепсиса: Дис... д-ра мед. наук: 14.01.30. — Донецк, 2011. — 415 с.
6. Нестеренко А.Н. Заместительная иммунокоррекция при хирургическом сепсисе: осознание патогенетической целесообразности // Медицина неотл. состояний. — 2011. — № 7–8 (38–39). — С. 123–130; <http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-23748/article-24327/>
7. Патогенетическое обоснование алгоритма экстренной целенаправленной органопротективной терапии хирургического сепсиса / А.Н. Нестеренко, Т.И. Воробьева, Е.Д. Якубенко, Т.И. Колесникова // Укр. журнал хірургії. — 2013. — № 1. — С. 69–78; <http://www.mif-ua.com/archive/article/35308>
8. Almansa R., Wain J., Tamayo E. et al. Immunological monitoring to prevent and treat sepsis // Crit. Care. — 2013. — № 17. — 109.
9. Berlot G., Bacer B., Piva M. et al. Immunoglobulins in sepsis // Advances in sepsis. — 2007. — Vol. 6, № 2. — P. 41–46.
10. Boomer J.S., Shuherk-Shaffer J., Hotchkiss R.S., Green J.M. A prospective analysis of lymphocyte phenotype and function over the course of acute sepsis // Crit. Care. — 2012. — № 16. — R112; <http://ccforum.com/content/16/3/R112>
11. Cavazzuti I.C., Rinaldi L.R., Donno L.D. et al. Early use of immunoglobulin in septic shock // Critical Care. — 2010. — № 14 (Suppl. 1). — P. 25; <http://ccforum.com/content/14/S1/P25>
12. Cuthbertson B.H., Elders A., Hall S. et al. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis // Crit. Care. — 2013. — № 17. — R70; <http://ccforum.com/content/17/2/R70>
13. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // Intensive Care Med. — 2008. — Vol. 34, № 1. — P. 17–60.

14. Hotchkiss R.S., Coopersmith C.M., McDunn J.E., Ferguson T.A. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression // *Nat. Med.* — 2009. — 15. — 496–497.
15. Kantari C., Pederzoli-Ribeil M., Witko-Sarsat V. The role of neutrophils and monocytes in innate immunity // *Contrib. Microbiol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 118–146; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511859>
16. Kreymann K.G., de Heer G., Nierhaus A., Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35, № 12. — P. 2677–2685; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074464>
17. Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35, № 12. — P. 2686–92.
18. Levy M.M., Marshall J.C., Fink M.P. et al. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATC/SIS International Sepsis Definitions Conference // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31, № 4. — P. 1250–1256.
19. Liumbruno G., Bennardello F., Lattanzio A. et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins // *Blood Transfus.* — 2009. — № 7. — P. 216–34.
20. Marshall J.C. Sepsis: rethinking the approach to clinical research // *J. Leukoc. Biol.* — 2008. — Vol. 83. — P. 471–482; <http://www.jleukbio.org>
21. Monserrat J., Pablo R. de, Diaz-Martín D. Early alterations of B cells in patients with septic shock // *Crit. Care.* — 2013. — № 17. — R105; <http://ccforum.com/content/17/3/R105>
22. Payen D., Monneret G., Hotchkiss R. Immunotherapy — a potential new way forward in the treatment of sepsis // *Crit. Care.* — 2013. — № 17. — 118.
23. Quenot J.-P., Binquet C., Kara F. et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISSE study // *Crit. Care.* — 2013. — № 17. — R65; <http://ccforum.com/content/17/2/R65>
24. Scheffold J.C., Hasper D., Volk H.D., Reinke P. Sepsis: Time has come to focus on the later stages // *Med. Hypotheses.* — 2008. — Vol. 71. — P. 203–208; https://childrenshospital.org/cfapps/research/data_admin/Site2275/securepages/Documents/Scheffold_2008_Medical-Hypotheses.pdf
25. Shapiro N.I., Howell M., Talmor D. et al. Implementation and Outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) Protocol // *Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 34, № 4. — P. 1025–1032.
26. Spitalnic S. Risk Assessment II: Odds Ratio // *Hospital Physician.* — 2006. — № 1. — P. 23–26.
27. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes et al. // *Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 41, № 2. — P. 580–637; <http://www.sccm.org/Documents/SSC-Guidelines.pdf>
28. Turgeon A.F., Hutton B., Fergusson D.A. et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 146, № 3. — P. 193–203; <http://annals.org/article.aspx?volume=146&page=193>
29. Werdan K., Pilz G., Bujdoso O. et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study // *Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 35, № 12. — P. 2693–2701.
30. Xiao H., Siddiqui J., Remick D.G. Mechanisms of Mortality in Early and Late Sepsis // *Infection and Immunity.* — 2006. — Vol. 74, № 9. — P. 5227–5235; <http://iai.asm.org/content/74/9/5227.long>

Получено 09.08.13 □

Нестеренко О.М.
Донецький національний медичний університет
імені М. Горького

ІМУННИЙ ДИСТРЕС ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНО І ТАНАТОГЕНЕТИЧНО ЗНАЧУЩИЙ СИНДРОМ ПРИ ТЯЖКОМУ СЕПСИСІ ТА СЕПТИЧНОМУ ШОКІ: КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РАНЬОЇ ЗАМІСНОЇ ІМУНОКОРЕКЦІЇ

Резюме. Виконано ретроспективне когортне дослідження 67 пацієнтів, які померли внаслідок тяжкого сепсису і септичного шоку, у межах нерандомізованого когортного контрольованого обсерваційного клінічного дослідження 208 пацієнтів Донецького обласного територіального медичного об'єднання (січень 1995 р. — квітень 2010 р.) із тяжким сепсисом (167 осіб) і септичним шоком (41 особа). Клініко-патоморфологічний аналіз танатогенезу сепсису дозволив підтвердити існування трьох фаз його перебігу, вважати імунний дистрес однією з ключових ланок патогенезу, розвитку органних дисфункцій і танатогенезу сепсису, обґрунтувати доцільність проведення ранньої замісної імунокорекції препаратами внутрішньовенних імуноглобулінів як компонента алгоритму екстреної цілеспрямованої організованої терапії сепсису. Лікування за розробленим алгоритмом дозволило статистично значуще порівняно з контролем знизити ризики й шанси летального кінця у 82 пацієнтів основної групи з тяжким хірургічним сепсисом ($p = 0,038$): відносний ризик (ВР) = 1,76 (95% ДІ 1,06–2,92); зниження абсолютного ризику (ЗАР) = 15,74 % (95% ДІ 2,0–28,7 %); NNT (number needed to treat — кількість хворих, яких потрібно лікувати) = 6,4 (95% ДІ 3,5–50,1); відношення шансів (ВШ) = 0,46 (95% ДІ 0,23–0,91), $\chi^2 = 5,28 > \chi^2_{\text{крит.}} = 3,84$ (контроль — 85 осіб) та у 21 пацієнта основної групи з септичним шоком ($p = 0,046$): ВР = 2,28 (95% ДІ 1,08–4,81), ЗАР = 36,43 % (95% ДІ 6,0–58,9 %); NNT = 2,7 (95% ДІ 1,7–16,8); ВШ = 0,23 (95% ДІ 0,06–0,81); $p = 0,043$; $\chi^2 = 4,10 > \chi^2_{\text{крит.}} = 3,84$ (контроль — 20 осіб).

Ключові слова: тяжкий сепсис, септичний шок, клініко-патоморфологічний аналіз танатогенезу сепсису, стадії сепсису, імунний дистрес, рання замісна імунокорекція, внутрішньовенні імуноглобуліни.

Nesterenko A.N.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

IMMUNE DISTRESS AS PATHOGENETIC AND THANATOGENETIC RELEVANT SYNDROME IN SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK: CLINICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF EARLY REPLACEMENT IMMUNOCORRECTION

Summary. The authors carried out retrospective cohort study of 67 patients who died due to severe sepsis and septic shock, as part of a non-randomized observational cohort controlled clinical study of 208 patients of Donetsk regional clinical territorial medical association (January 1995 — April 2010) with severe sepsis (167 persons) and septic shock (41 persons). Clinical and pathomorphological analysis of sepsis thanatogenesis enabled to confirm the existence of three phases of its course, to consider immune distress as one of the key links of pathogenesis, the development of organ dysfunction and sepsis thanatogenesis, to justify the appropriateness of the early replacement immunocorrection with intravenous immunoglobulin preparations as a component of the algorithm for emergency goal-directed organoprotective therapy of sepsis. Treatment according to designed algorithm made it possible statistically significant decrease, in comparison with the controls, of risks and the chances of fatal outcome in 82 patients of the study group with severe surgical sepsis ($p = 0.038$): relative risk (RR) = 1.76 (95% confidence interval (CI) 1.06–2.92); absolute risk reduction (ARR) = 15.74 % (95% CI 2.0–28.7 %); number needed to treat (NNT) = 6.4 (95% CI 3.5–50.1); odds ratio (OR) = 0.46 (95% CI 0.23–0.91), $\chi^2 = 5.28 > \chi^2_{\text{crit.}} = 3.84$ (control — 85 patients), and in 21 patients from the study group with septic shock ($p = 0.046$): RR = 2.28 (95% CI 1.08–4.81), ARR = 36.43 % (95% CI 6.0–58.9 %); NNT = 2.7 (95% CI 1.7–16.8); OR = 0.23 (95% CI 0.06–0.81), $p = 0.043$; $\chi^2 = 4.10 > \chi^2_{\text{crit.}} = 3.84$ (control — 20 patients).

Key words: severe sepsis, septic shock, clinical and pathomorphological analysis of thanatogenesis of sepsis, stages of sepsis, immune distress, early replacement immunocorrection, intravenous immunoglobulins.