

В ПОИСКАХ СВЕТА В КОНЦЕ ТУННЕЛЯ

БЕЛОБОРОВ ДОВ В.Б.

**ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ ИНФЕКЦИОННЫХ
БОЛЕЗНЕЙ РМАНПО**

КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ НЕТ



IN MEMORIAM
1941 - 1997



Roger C. Doez, MD, Mister TCCP
ACCP Past President

1991 год

Сепсис =
Инфекция
+ SIRS

> 2 признаков:

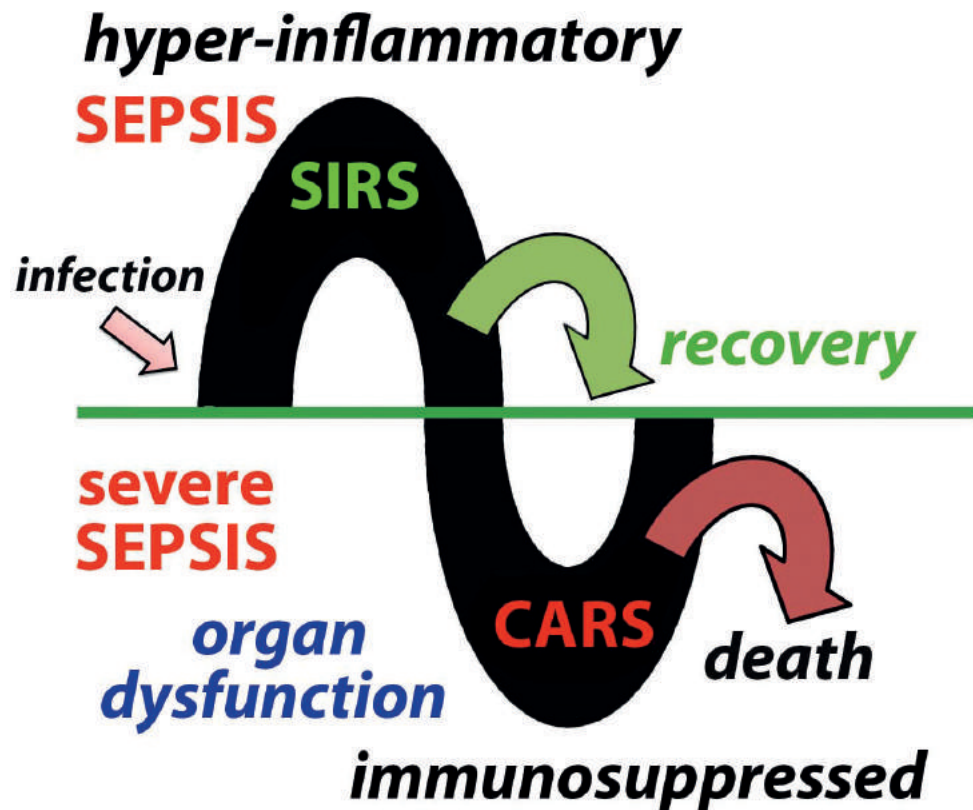
- $36^{\circ}\text{C} < T < 38^{\circ}\text{C}$
- ЧСС > 90 /мин
- ЧД > 20 /мин (рaCO₂ < 32 мм рт.ст.)
- $4000 < \text{Лейкоциты} < 12000/\text{мкл}$ (ПЯС > 10%)

SIRS

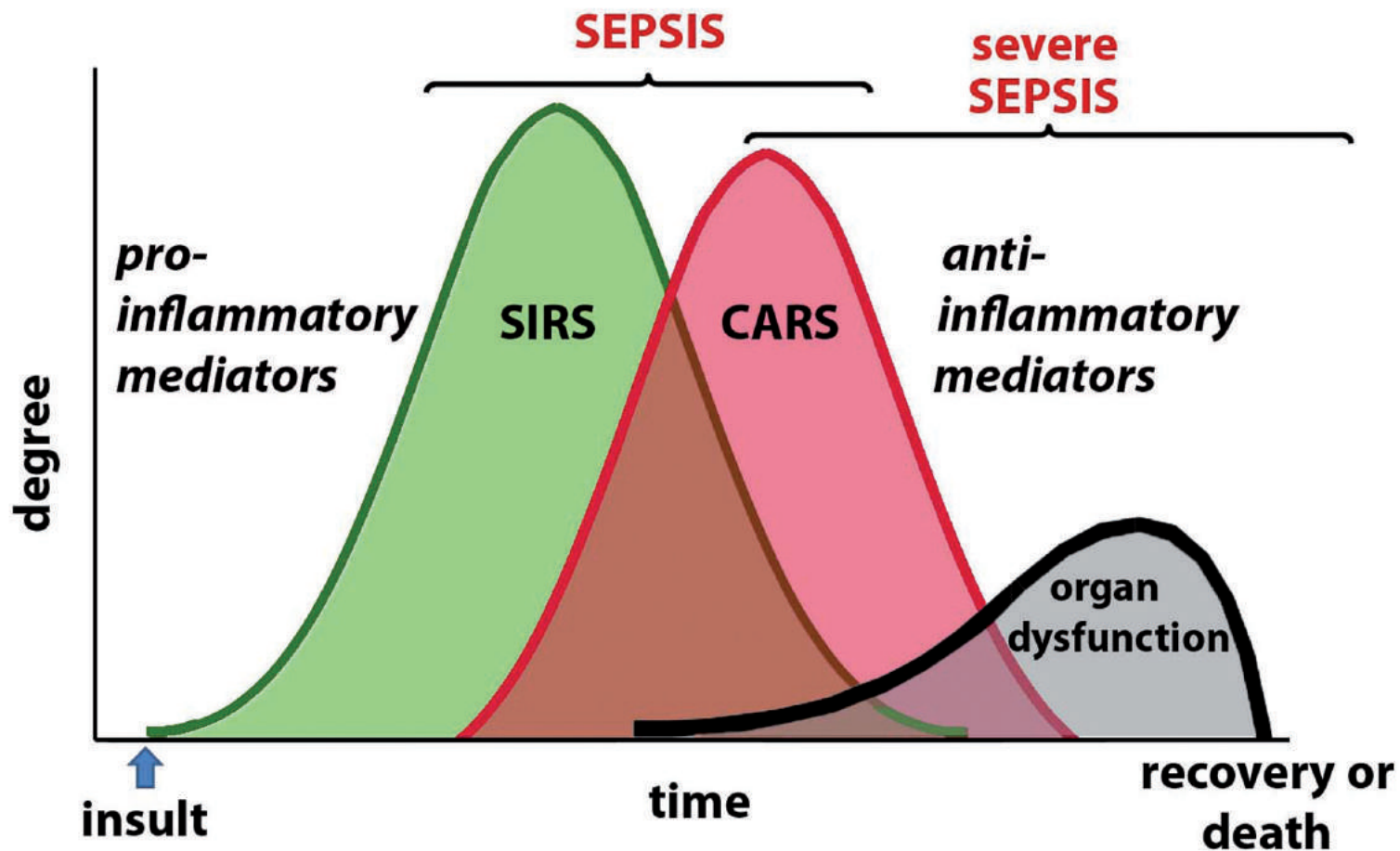
Тяжелый
сепсис =
Сепсис
+ СПОН

Септический шок =
Тяжелый сепсис +
гипотензия

КОМПЕНСАТОРНАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ (COMPENSATORY ANTI-INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME – CARS)



АЛЬТЕРНАТИВНАЯ МОДЕЛЬ СЕПСИСА



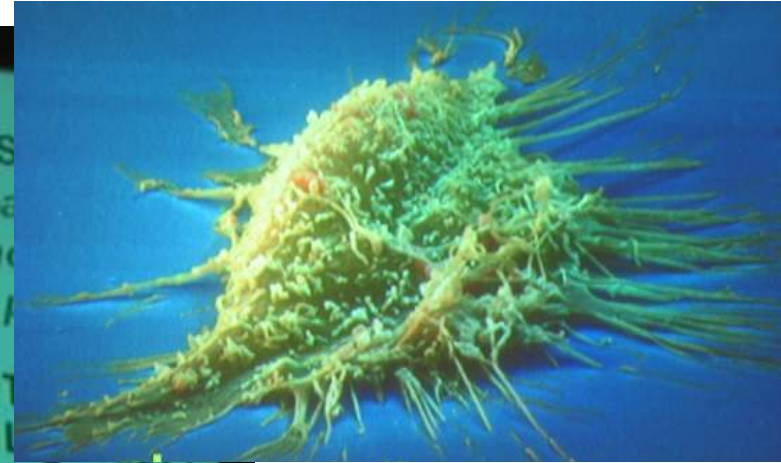
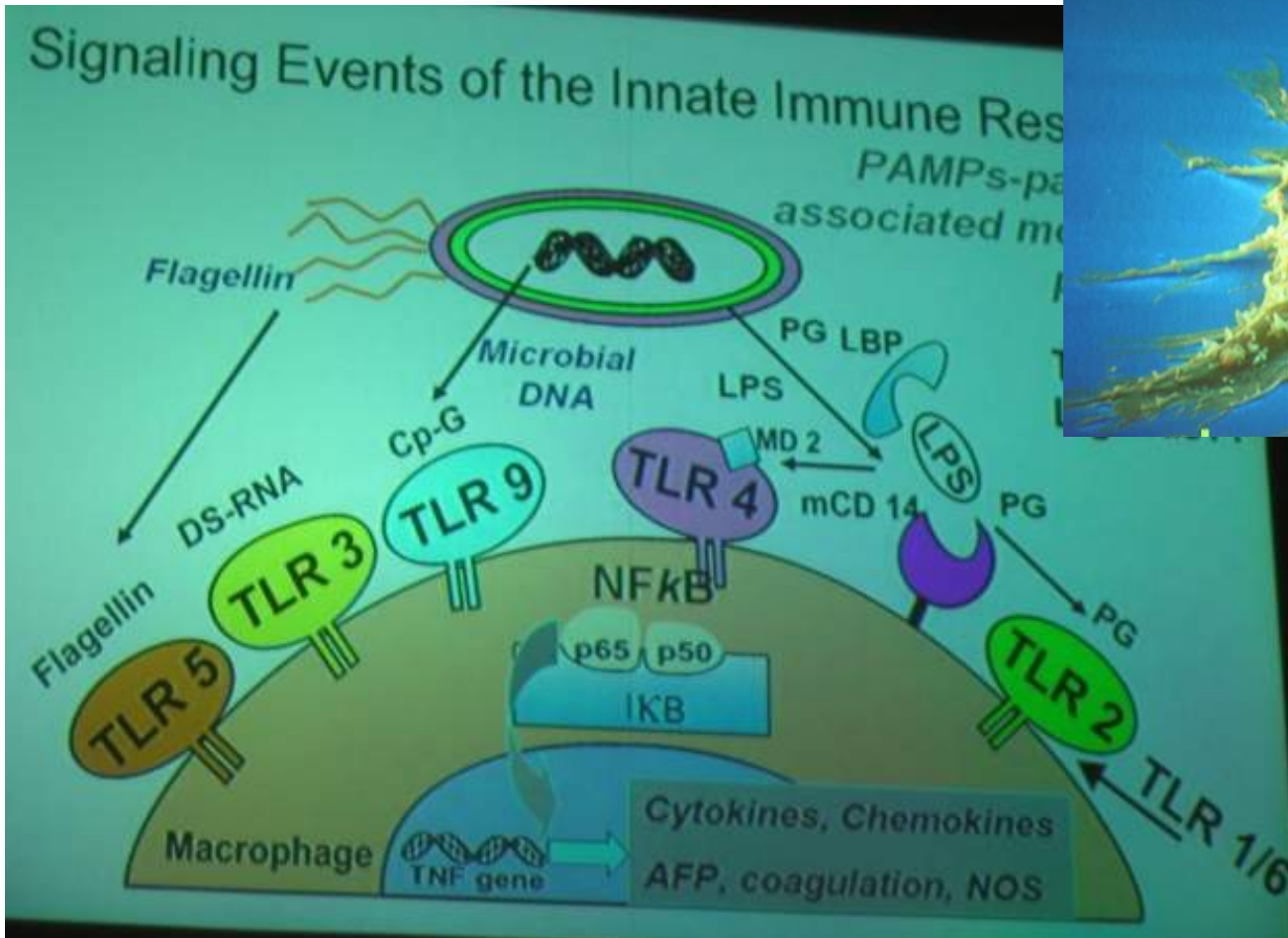
PROF. JEAN-LOUIS VINCENT

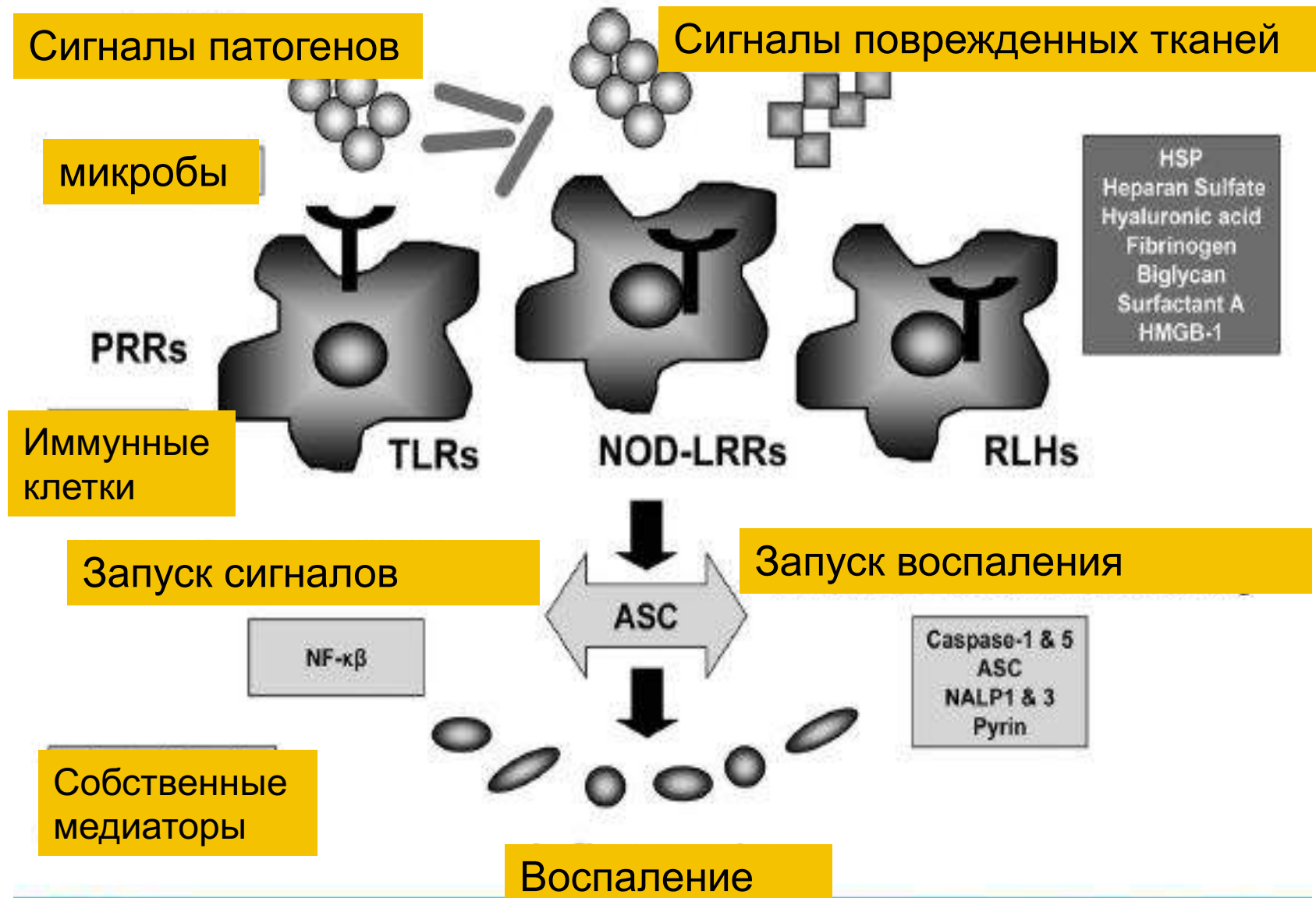
Baron Jean-Louis Vincent is Professor of intensive care medicine at the Université libre de Bruxelles and intensivist in the Department of Intensive Care at Erasme University Hospital in Brussels.

Dr Vincent has signed more than 900 original articles, some 400 book chapters and review articles, and more than 1000 original abstracts, and has edited 102 books. He is co-editor of the "Textbook of Critical Care" (Elsevier Saunders, 7th Edition) and the "Encyclopedia of Intensive Care Medicine"



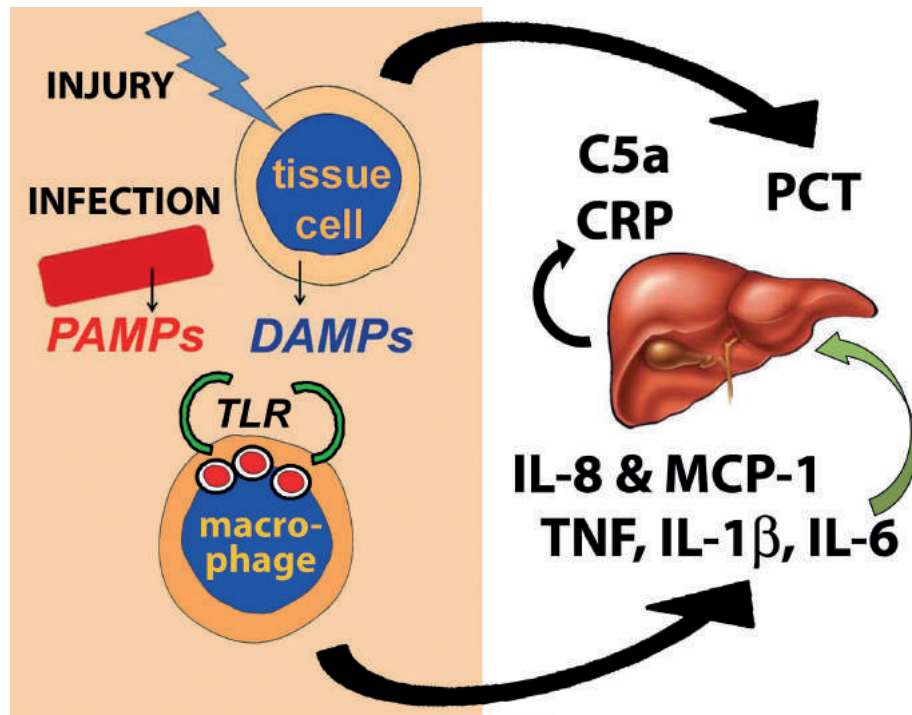
ТОЛЛ-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ





PRR – рецепторы патогенов; TLRs – толл-подобные рецепторы;
 NOD-LRRs – белки с областью олигомеризации нуклеотидов насыщенной лейцином
 RLHs – подобный геликазам ген I активирующийся ретинойной кислотой
 ASC – апоптоетический белок содержащий домен активации и мобилизации

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ КАК МАРКЕРЫ ГИПЕРДИНАМИЧЕСКОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ



Активация:

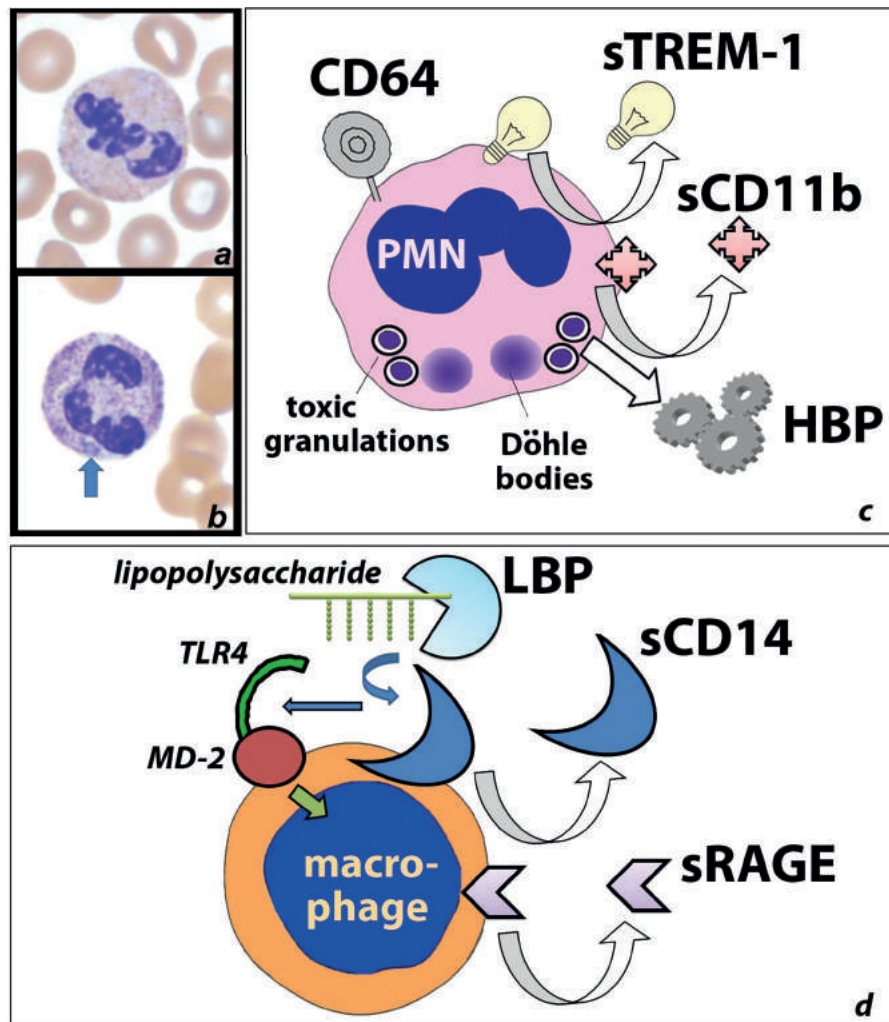
- Эндотелия
- Нейтрофилов
- Гепатоцитов
- Костного мозга

Предикторы
летальности



ИЛ8 > ИЛ6
MCP-1

БИОМАРКЕРЫ АКТИВИРОВАННЫХ НЕЙТРОФИЛОВ И МОНОЦИТОВ ПРИ СЕПСИСЕ



- Чувствит. CD64 = PCT
- Специф. PCT > CD64
- Плотность экспрессии CD64 коррелировала с переходом сепсиса в тяжелый сепсис
- Низкая стабильность CD64 в крови с антикоагулянтами

Белобородов В.Б., Джексенбаев О.Ш. Эндотоксины грамотрицательных бактерий, цитокины и концепция септического шока: современное состояние проблемы. Анестезиология и реаниматология.-1991.- N4.- С.41-43.

Platonov AE, Beloborodov VB, Troshansky DV, Dzeksenbaev OS. The complement system activation and multiple organ system failure syndrome in patients with gram negative septic shock. Circulatory shock. -1993.- Suppl.1.- P.36 (10.14P).

Nurnberger W, Platonov AE, Beloborodov VB, Michelmann I, Gobel U. Complement activation? Tumor necrosis factor-alpha and sepsis syndrome in systemic neisserial infections. Crit.Care.Med. –1993.- T.21.- P.466-475.

Platonov AE, Troshansky DV, Beloborodov VB, Maleev VV. Plasma lyopolysaccharide level and complement activity as prognostic factors in meningococcal disease: comparison to other factors and composed Score.- Scand.J.Infec.Dis. –1993.-N.- P.409-419

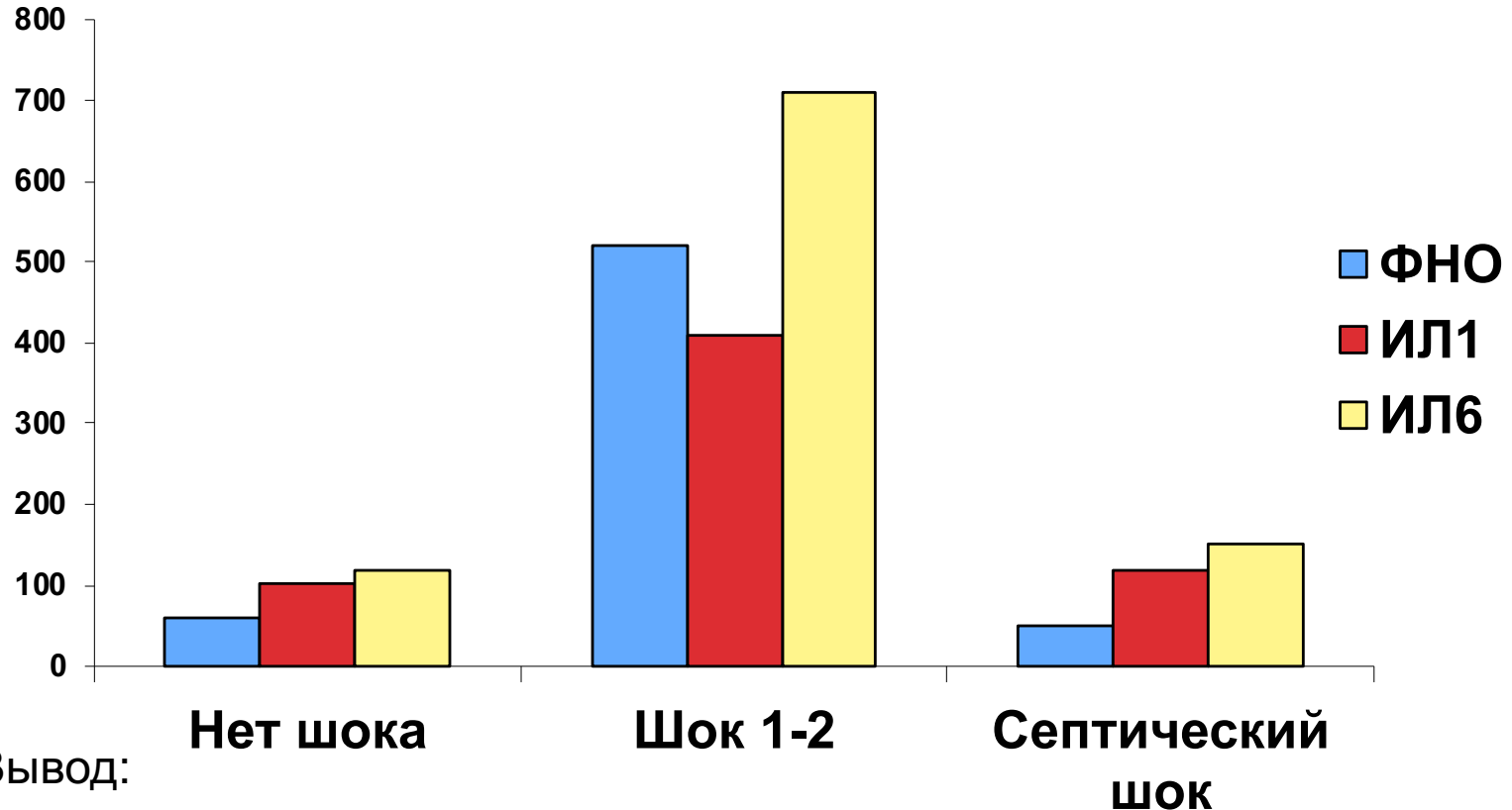
Platonov AE, Vershinina IV, Beloborodov VB, Kulagina LV. Dual role of complement system in meningococcal disease: Mechanisms of protection and autoaggression. Clin. Experimental Immunol. –1994.- V. 97, suppl.2. -P. 39.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЛПС (НГ/Л) У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ АБТ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ



- После начала АБТ не наблюдалось повышения уровня ЛПС в крови
- Период полувыведения ЛПС после первого введения пенициллина = 90 минут

КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ (ПГ/Л) У БОЛЬНЫХ МИ (N=162)



Вывод:

Прогнозируемая неэффективность элиминации
цитокинов из крови в снижении летальности













МУТАЦИЯ ЛЕЙДЕНА (МЛ) У БОЛЬНЫХ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ ДРУГОЙ ЭТИОЛОГИИ

Показатель	Менингококковая инфекция		Тяжелый сепсис другой этиологии	
	Всего	% МЛ	Всего	% МЛ
Всего	23	31	10	40
Выжило	18	20	5	20
Умерло	5	60	5	60

Выводы:

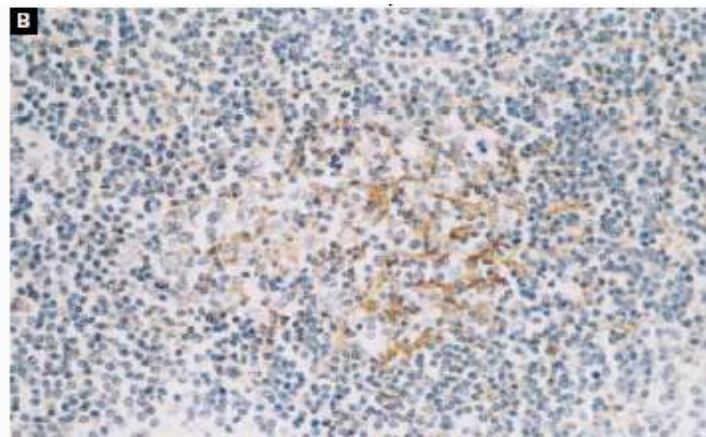
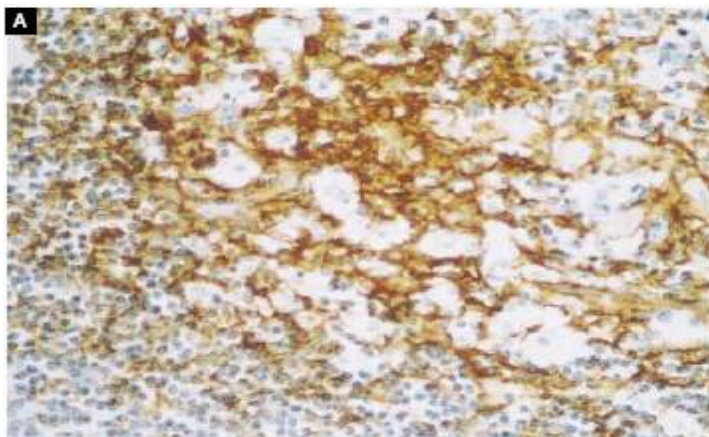
- Диспропорциональное распределение пациентов с МЛ среди умерших и выживших
- Высокая вероятность тромбозов у умерших пациентов
- Прогнозируемая неэффективность активированного протеина С при наличии мутации Лейдена

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ РАЗЛИЧНЫХ МАРКЕРОВ

Показатель	Выжившие (204)	Погибшие (49)	p	Тенденция
SOFA	4 (2-6)	8 (5-11)	0.000	
Lactate mmol/L	1.90 (1.30-2.98)	4.10 (2.30-7.70)	0.000	
Systolic BP mmHg	100 (80-120)	82 (70-100)	0.001	
Glasgow	14 (13-15)	13 (12-14)	0.000	
Ferritin ng/mL	339 (157-757)	1103 (385-2000)	0.000	
LDH UI/L	440 (332-670)	995 (608-2279)	0.000	
Insulin μ U/mL	12.3 (7.73-24.9)	8.4 (3.9-19.5)	0.003	
Transferrin mg/dL	164 (130-205)	119 (91-132)	0.000	
PCT ng/mL	1.07 (0.25-3.64)	3.86 (0.46-11.3)	0.032	
CRP μ g/mL	17.2 (9.0-27.5)	18.6 (9.8-29.4)	0.687	
TNF α pg/mL	15.8 (10-27.4)	22.5 (11.8-49.1)	0.012	
IL-6 pg/mL	49.1 (23.1-113)	145 (49.3-422)	0.000	

СРАВНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК (CD21) И CD4 Т-КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ ТРАВМОЙ И СЕПСИСОМ

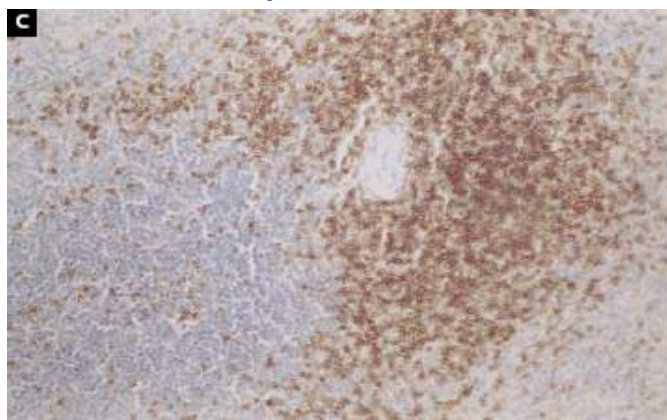
CD21



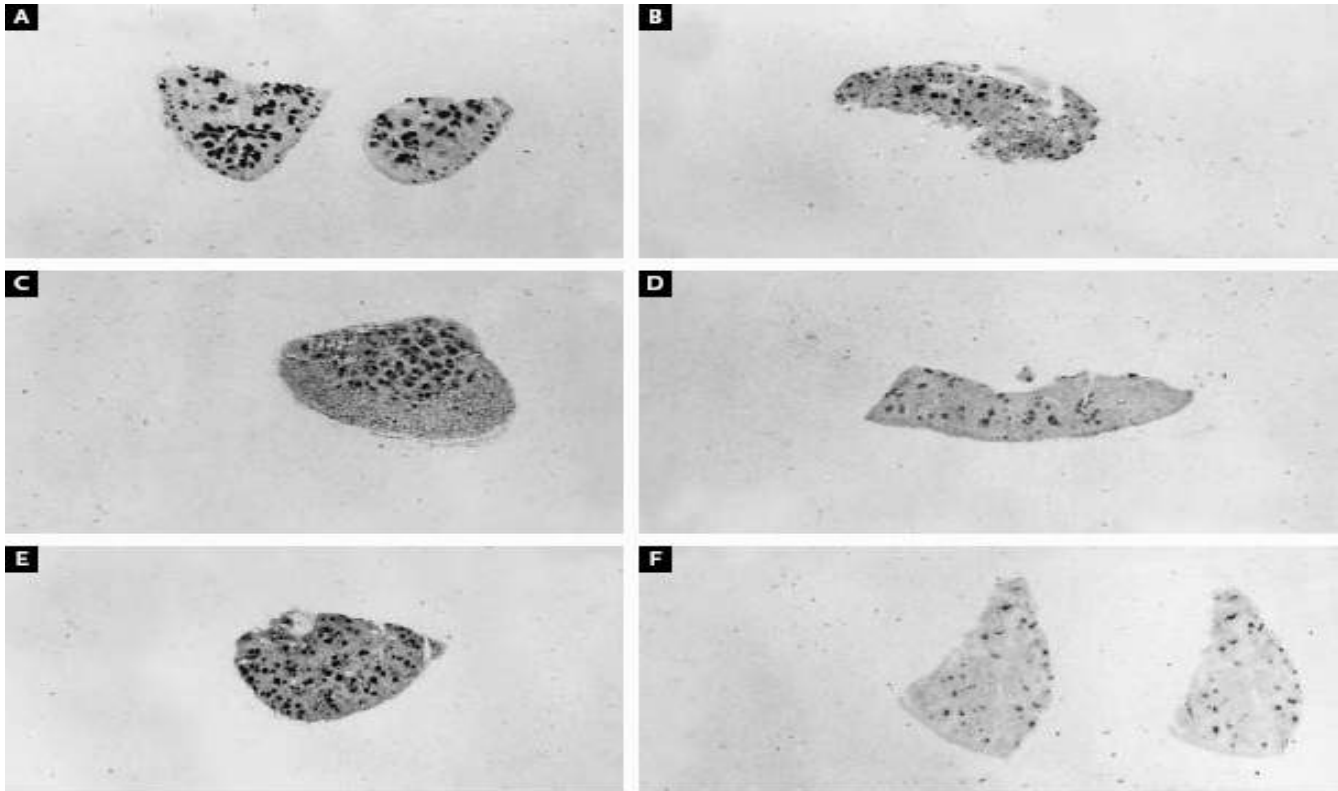
Травма

Сепсис

CD4



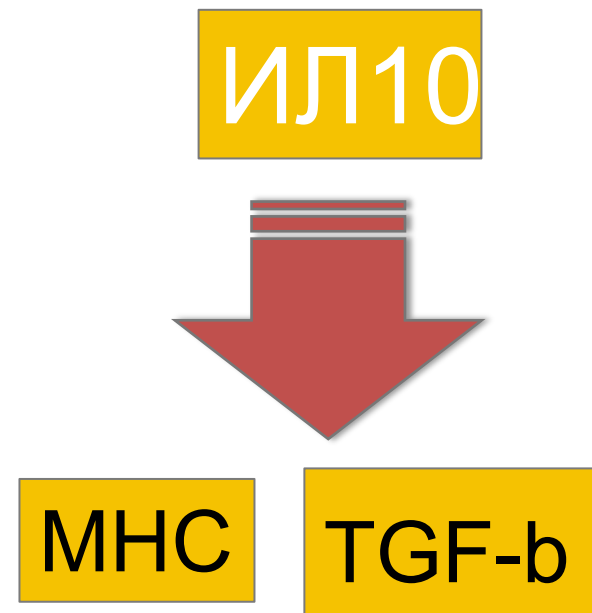
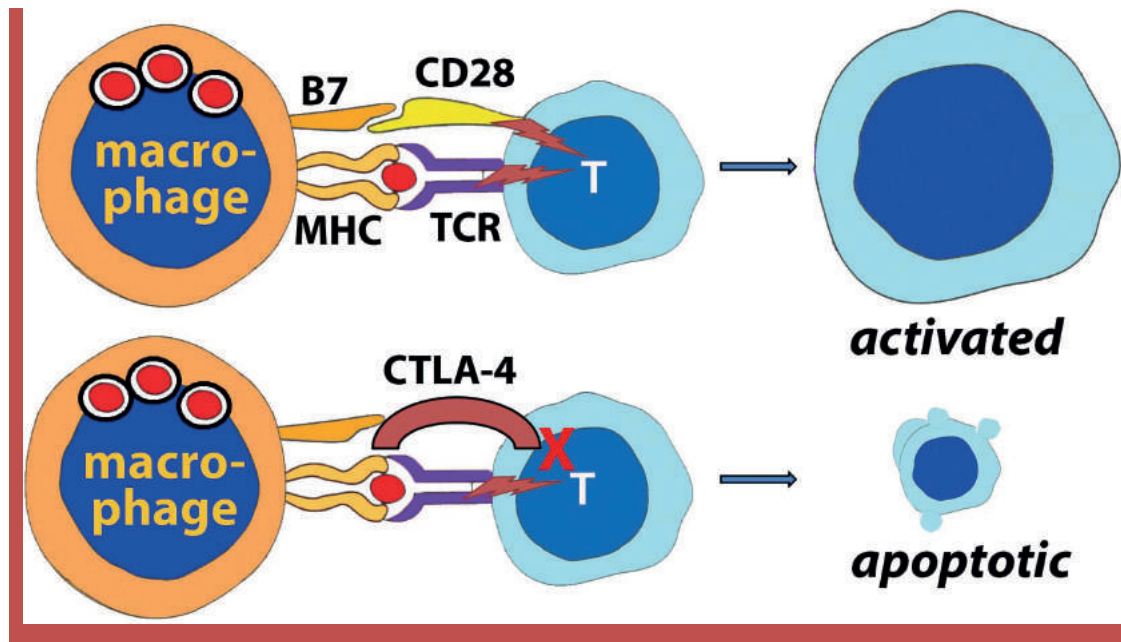
КОЛИЧЕСТВО ЛИМФОИДНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ В-КЛЕТКИ (CD20) В СЕЛЕЗЕНКЕ ПАЦИЕНТОВ ТРАВМОЙ И СЕПСИСОМ



травма

сепсис

БИОМАРКЕРЫ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ФАЗЫ СЕПСИСА



Супрессия Т-клеток

Предиктор летальности при позднем сепсисе

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Механизмы саморегуляции:

- **Иммунная толерантность**
- **Контроль нежелательных иммунных реакций**
- **Контроль избыточных иммунных реакций**

Обеспечиваются сетью контрольных пунктов

- **Комплекс мембранных рецепторов и их лигандов, действующих как иммуномодуляторы**
- **Супрессирующих или активирующих ключевые сигнальные пути и модулирующие эффекторные функции клеток**
- **Описано более 20 иммунорегуляторных путей**

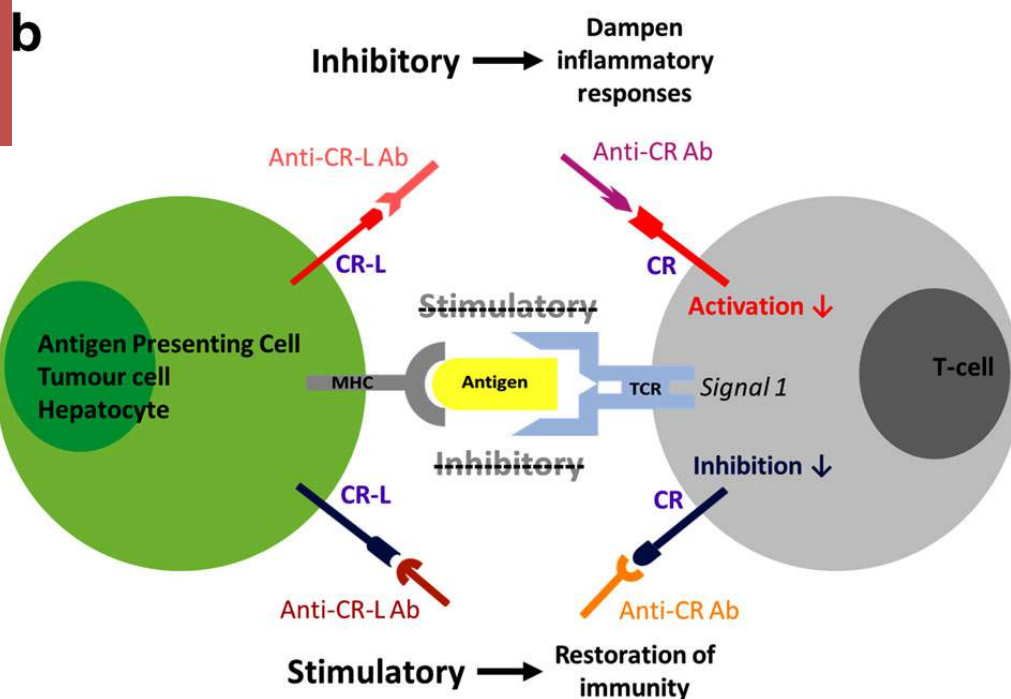
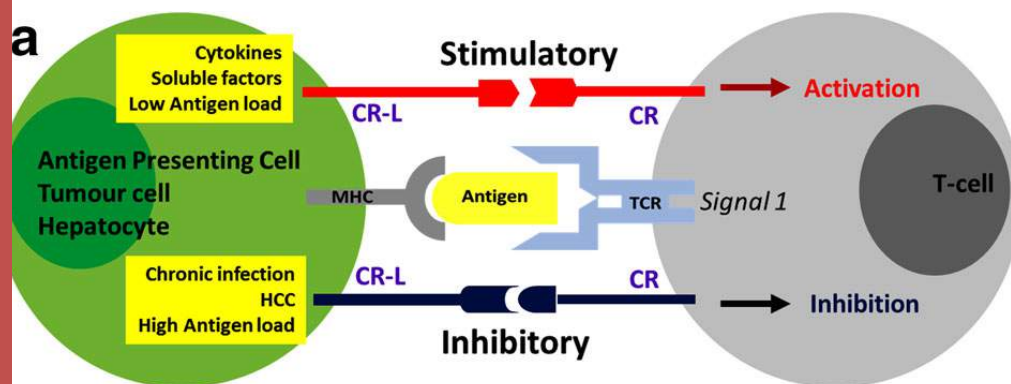
НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫЕ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ПУТИ ПРИ СЕПСИСЕ

- **PD-1/PD-L1/ PD-L2**
- **TIM-3/Galectin-9**
- **CTLA-4 и LAG-3 [25]**

При активации клеток эти рецепторы появляются на поверхности, обеспечивают очень высокий уровень активности (включая секрецию множества цитокинов)

Их количество снижается после фазы активации, после разрешения острого повреждения, что приводит к восстановлению тканей и заживлению ран, формирование иммунной памяти

Иммунная регуляция с помощью контрольных пунктов (CR) и их лигандов (CR-L), эффект блокады контрольных пунктов нейтрализующими антителами. Рецепторы контрольных пунктов регулируют величину, масштабы и распространенность иммунного ответа, баланс стимулирующих и подавляющих сигналов для иммунных клеток со стороны антигенпрезентирующих и целевых клеток

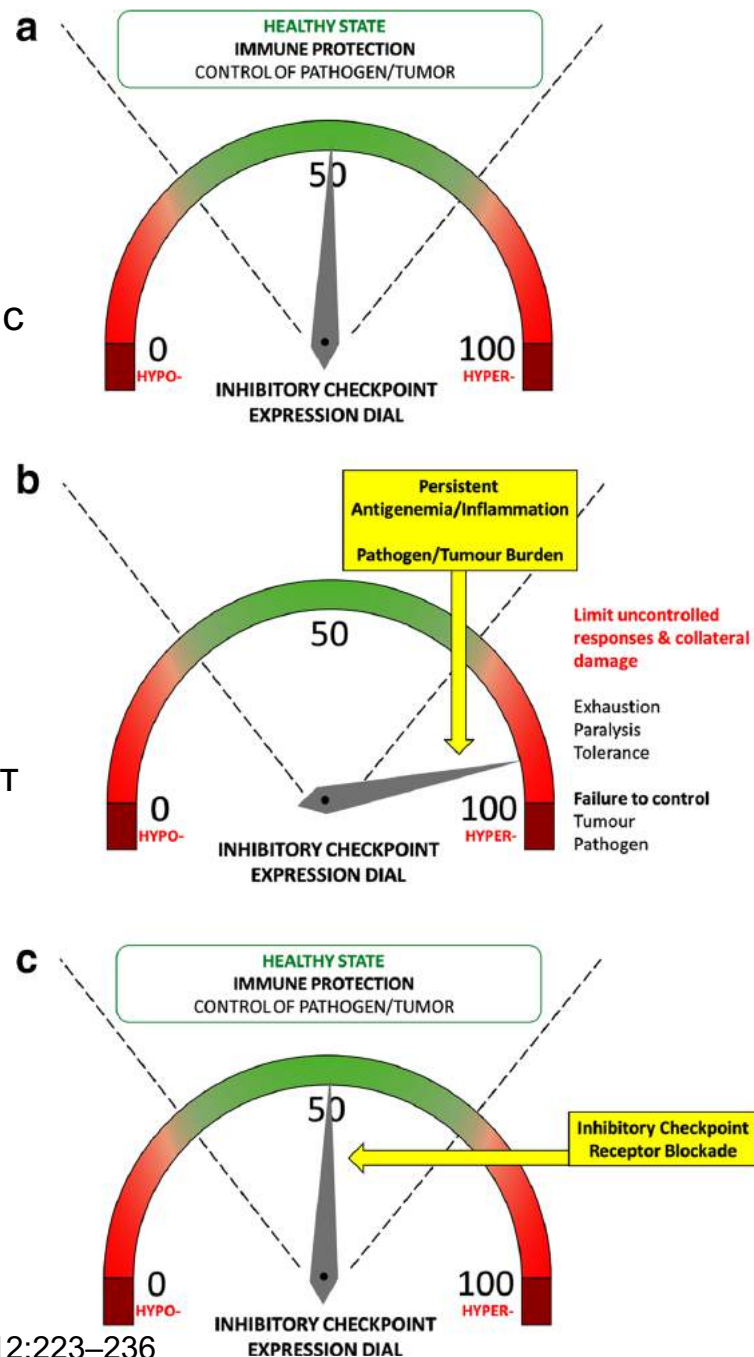


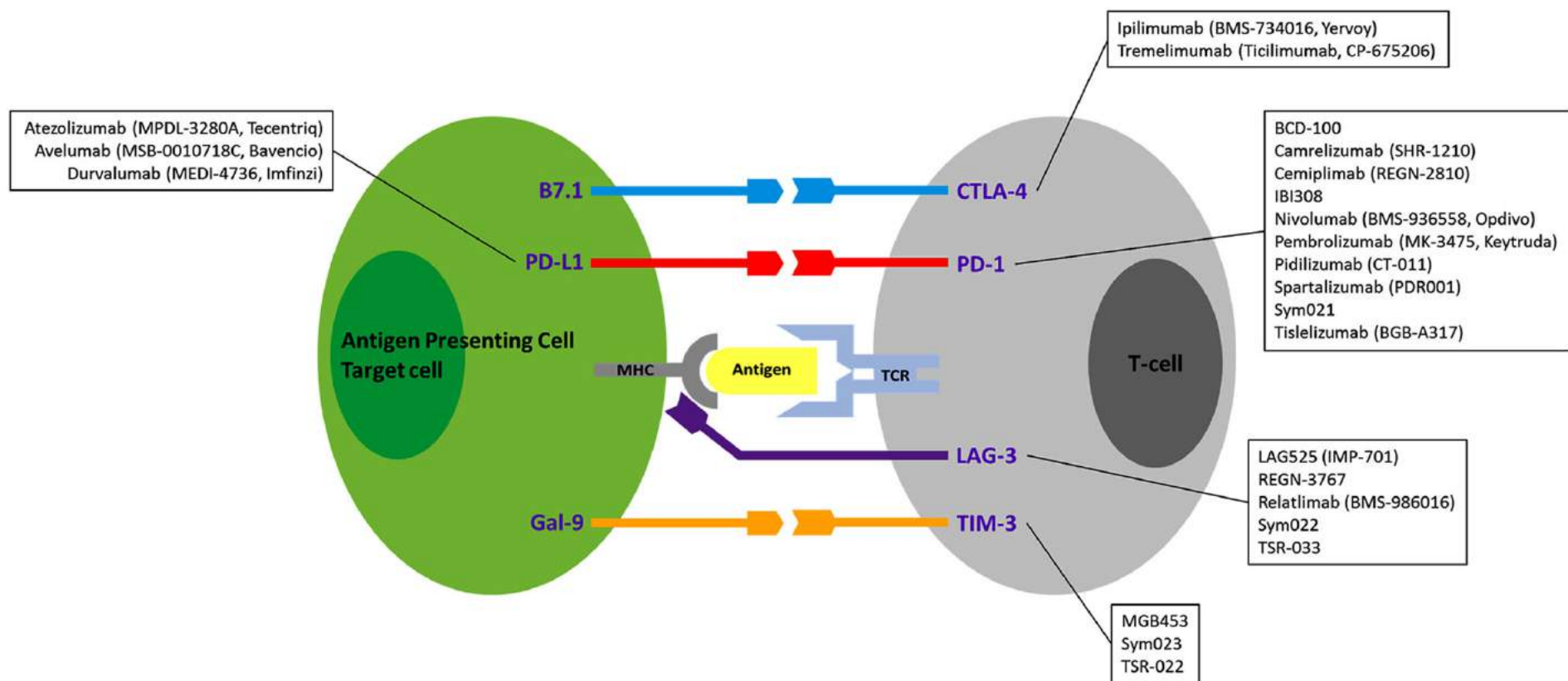
Блокада иммунных контрольных пунктов рецепторов и их лигандов нейтрализующими антителами (Anti-CR Ab и Anti-CR-L Ab) снижают воспалительный ответ и восстанавливают иммунную дисфункцию

Высокая экспрессия подавляющих рецепторов контрольных пунктов супрессирующих иммунные реакции и блокирование контрольных пунктов восстанавливает здоровое состояние. Баланс гомеостаза между антимикробным иммунитетом и аутоиммунными реакциями поддерживается в физиологическом состоянии (a).

При продолжительной стимуляции, подавляющие контрольные пункты гиперэкспрессированы, что ограничивает неконтролируемый ответ и иммунные повреждения, но одновременно супрессирует эффективность противомикробного ответа (b).

Блокирование ингибиторных пунктов контроля может подавлять эти гиперингибирующие сигналы, восстанавливая нормальное иммунное состояние (c)





Перспективные направления регуляции состояния иммунной системы при сепсисе



