В группе микробиологически верифицированных инфекций самая высокая летальность *от* инфекций, обусловленных грамотрицательными бактериями и грибами При этом микробиологическое подтверждение возможно лишь в половине случаев инфекций, а установление спектра возбудителей и их резистентности растянуто по времени. Поэтому лечебная тактика инфекционных поражений основывается на клинически про являющихся синдромах, таких как сепсис, сопряженных с вы­сокой летальностью

Проблема заключается в том, что вплоть до сегодняшнего дня при проведении и оценке результатов исследований отсутствует единое определение сепсиса. Например, в журнале Critical Care Medicine в 1986 г можно найти 5 различных определений сепсиса. Общим среди них явля­ется только наличие очага инфекции. Понятия септицемии, бактериемии и сепсиса нередко используют, как взаимозаме­няемые они имеют различную смысловую нагрузку. Часто применяют клинически неопределенное понятие септицемии, под которой понимают бактериемию, т. е. обнаружение возбу­дителей в гемокультуре одновременно с "септическими" сим­птомами. В результате подобного некритического использова­ния понятия септицемии возможна недооценка частоты воз­никновения синдрома сепсиса, так как в 50% и более всех слу­чаев сепсиса возбудители в крови не обнаруживают. С другой стороны, переоценивается эффективность терапевтических ме­роприятии так как под понятие септицемии попадает бакте­риемия с определенной симптоматикой такой как тахикардия и септическая температура

Микробиологический спектр сепсиса недостаточно изучен. Недостаточно эффективна также терапия сепсиса сопровождающаяся летальностью около 40% Высокая летальность приписывается, по крайней мере частично, микробиологическим триггерам, таким как эндотоксины грамотрицательных бактерий, ведущим к активации каскада цитокинов с повреждаю­щим функциональным действием. Поэтому возникает вопрос: может ли нейтрализация токсинов и/или модуляция воспалительных реакций, например с помощью иммуноглобулинов по возможности снизить летальность у септических пациентов.

В последние годы произошло существенное изменение трактовки этиопатогенеза сепсиса, господствующего с начала века до недавнего времени. Это затронуло также и его терапию

**Понятие сепсиса от микробиологии к клинической сущ­ности**

Классическое определение сепсиса было разработано в начале века. Тогда сепсис представляли как наличие в организме очага, из которого непрерывно или периодически в кровяное русло по­падают патогенные возбудители. В результате этого вторжения возникают субъективные и объективные проявления болезни. Это классическое определение, от которого многие не отказались и сегодня, малополезно для клинического использования

Пытаясь преодолеть существующие противоречия в пони­мании патогенеза сепсиса, обозначить различающиеся по тя­жести клинического течения его формы консенсусная конфе­ренция общества критической медицины и торакальных вра­чей США предложила схему, представленную в табл 1 Согласно решению конференции определение сепсиса осно­вывается на клинических критериях и не требует обнаружения возбудителей в гемокультуре Сепсис определяют как систем­ную реакцию на инфекцию (см табл 1) Он манифестирует в виде тахикардии, тахипноэ, изменения температуры и лейко­цитоза или лейкоцитопении Тяжелый сепсис (или септиче­ский синдром) имеется тогда когда сепсис отягощается при­знаками дисфункции органов такими как лактат-ацидоз, олигурия, гипоксемия или изменение сознания Септический шок определяют как тяжелый сепсис, сочетающийся с рефрактор­ной к инфузионной терапии гипотонией

Похожая на бактериальный сепсис картина может возник­нуть без наличия первичной микробной инфекции. При этом возникает практически идентичная картина болезни и ее течения как вследствие микробной инвазии так и в результате первично неинфекционных причин, таких как травма, воспаление или интоксикация Если охватить в определении неинфек­ционные причины, то этот синдром обозначают как синдром системного воспалительного ответа (SIRS) (см табл 1) В каче­стве связующего звена между микробным сепсисом и немикробным SIRS предполагают феномен транслокации бактерий и эн­дотоксина из кишечника вследствие ишемии кишечника в ходе общего воспалительного процесса. Каждое определение сепсиса только ограниченно отражает многообразие клинической реаль­ности Поэтому и предлагаемое американскими врачами опре­деление сепсиса тяжелого сепсиса и септического шока не мо­жет полностью охватить широкий спектр клинических симпто­мов и изменений лабораторных параметров при септическом синдроме Но все же это важный первый шаг к общему клинически широко применяемому понятию сепсиса.

|  |
| --- |
| Инфекция  микробный феномен характеризуется воспалительной реакцией на наличие микроорганизмов или на проникновение в обычно стерильную ткань этих организмов  Бактериемия  Наличие живых бактерий в крови  Синдром системного воспалительного ответа (SIRS)  системная воспалительная реакция на одну из множества тяжелых клинических причин (инфекция, панкреатит, повреждение тканей травма, ишемия экзогенное введение воспалительных медиаторов, таких как а-ФНО) Реакция манифестирует в виде возникновения двух или более признаков  температура выше,38'С или гипотермия ниже 36'С, тахикардия (ЧСС более 90 в минуту), тахипноэ (ЧД более 20 в минуту или р^СО; менее 32 мм ст ст ) лейкоциты более 12 000 в 1 мкл, или менее 4000 в 1 мкл или незрелые формы более 10%  Сепсис  системная реакция на инфекцию реакция манифестирует в виде двух или более признаков  температура выше 38"С или гипотермия ниже 36 С, тахикардия (ЧСС более 90 в I минуту), тахипноэ (ЧД более 20 в 1 ми нут> или р^СО; менее 32 мм ст ст), лейкоциты более 12 000 в 1 мкл. или менее 4000 в 1 мкл или незрелые формы 6oiee 10%  Тяжелый сепсис  Сепсис, связанный с дисфункцией органов, нарушением перфузии или гипотонией, нарушения перфузии могут включать воз­никновение лактат-ацидоза олигурии или острого изменения ментального статуса Яо не ограничиваются перечисленными, гипотония определяется как систолическое кровяное давления менее 90 мм рт ст или снижение систолического давления более 40 мм рт ст при отсутствии других причин гипотонии  Септический шок  сепсис с гипотонией (см выше), несмотря на адекватное возмещение объема вместе с нарушением перфузии, включающей появление лактат-ацидоза олигурии или острого изменения ментального статуса, но не ограничивается этими Пациенты при терапии сосудосуживающими или инотропными агентами могут также не быть гипотоническими, если имеются нарушения перфузии  Синдром полиорганной дисфункции  измененная функция органов у пациента с острой формой болезни такого рода, что гомеостаз без вмешательства не может поддерживаться |

**Патофизиология сепсиса: от возбудителя к активации ме­диаторов, вызванной токсинами**

В центре внимания патофизиологии сепсиса теперь находится не возбудитель а вызванная бактериальным токсином чрезмерная воспалительная реакция организма. В настоящее время полагают, что эта гипервоспачительная реакция иммун­ной системы способствует развитию септического шока

В общем случае инфекция может проявляться тогда когда микроорганизмы проникают через или обходят такие барьеры организма как кожа или слизистая. Токсические бактериаль­ные продукты попадают в циркуляцию и активируют системные защитные механизмы К ним относятся система компле­мента и каскад свертывания, а также клеточные компоненты: нейтрофилы, моноциты, макрофаги и клетки эндотелия. Акти­вированные клетки продуцируют медиаторы, которые инициируют и поддерживают воспалительную реакцию. К этим ме­диаторам относятся цитокины (фактор некроза опухоли — ФНО), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и др., кинины метаболиты ара-хидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов и оксид азота. Гипервоспалительная реакция организма может вместе с микробными токсинами привести к повреждению клеток нарушению перфузии и в итоге к шоку полиорганнои недостаточности и смерти.

# Терапия сепсиса, от антибиоза к иммунной модуляции

Концептуальная смена патофизиологического понимания септического синдрома находит свое отражение также в изме­нении терапевтического подхода, который теперь, помимо антимикробных мер, включает нейтрализацию токсинов и им­мунную модуляцию разрегулированных защитных реакции.

К стандартной стратегии терапии сепсиса относятся ра введение антибиотиков, хирургическое вмешательство для санирования очага инфекции, реанимационные мероприятия (диа­лиз, механическая вентиляция) и использование вазоактивных медикаментов. Несмотря на методы терапии сепсис, как и пре­жде, сопряжен с летальностью 30—40%, которая при клиниче­ских признаках септического шока составляет уже 40—75%

В последние годы отмечено повышение частоты случаев сепсиса Частота возникновения тяжелого сепсиса (септиче­ского синдрома) в больницах США повысилась на 139%' с 73,6 до 175,9 случаев на 100 000 человек, которые находилисьбольницах с 1979 по 1987 г. Это повышение может с объяснено различными причинами улучшение реанимационных технологий, позволяющих сохранять жизнь особо подверженным инфекциям пациентам групп риска — новорожден­ным и людям преклонного возраста, увеличение инвазивных терапевтических методов, прогресс химиотерапии и иммуноте­рапии злокачественных заболеваний и, наконец, увеличением числа больных СПИДом. Так, например, 44% из 980 пациентов с сепсисом между 1979 и 1989 г в Университетской клини­ке в Берлине имели в качестве основного заболевания злокачественные опухоли и лейкозы/лимфомы или подвергались иммуноподавляющей терапии

Повышенная частота возникновения сепсиса и высокая ле­тальность привели к интенсивному поиску новых методов тера­пии Разработка новых агентов для терапии сепсиса основыва­лась частично на положении, что нейтрализация бактериальных токсинов или потенциально повреждающих медиаторов иммун­ной системы может остановить септический процесс или по крайне мере замедлить его. Эти новые виды терапии направлены против различных элементов гипсрвоспалите1ьного каскада- эндотоксина и цитокинов, таких как ФНО и ИЛ-1

**Роль эндотоксина при сепсисе**

Примерно в половине случаев, в которых удается микро­биологически диагностировать возбудителя при сепсисе, вызы­вающие его микроорганизмы, оказываются грамотрицательными бактериями Чаще всего это Е coli, Klebsiella spp , Enterobacter spp , Seraita spp., Pseudomonas aeruginosa и Proteus spp Летальность при сепсисе, вызванном Pseudomonas aeruginosa, остается самой высокой За этим возбудителем следуют по нисходящей Klebsiella spp., Proteus spp , Е coli, Seraita spp., Епterobacter spp

Полагают, что при грамотрицательном возбудителе сепси­са, сопровождающемся высокой летальностью, центральную патогенетическую роль, роль триггера, играет бактериальный эндотоксин липополисахарид — ЛПС. Бактериальный эндотоксин является комплексным компонен­том клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Эндоток­сины отдельных видов грамотрицательных бактерии, хотя и различны в деталях, но имеют общую структуру антигенные сахаридные цепи привязаны к гидрофобному липиду А, который обладает собственно повреждающим действием. Эта общая структура и ее локализация на стенке бакте­риальной клетки приводит к тому, что эндотоксин распознает­ся иммунной системой. Распознавание антигена является од­новременно также инициатором каскада медиаторов и высвобождения, проявляющих повреждающее действие цитокинов

Эндотоксин высвобождается в процессе физиологической гибели, вызванной антибиотиками, комплементом или фагоцитозом Так, Rokke показал на морских свин­ках, что индуцированное гентамицином высвобождение эндо­токсина отрицательным образом сказывается на сердечном выбросе и давлении в легочной артерии Подобным образом тера­пия антибиотиками индуцировала в модели на кроликах при грамотрицательном менингите подъем эндотоксина в ликворе и ассоциированное увеличение церебрального отека.

Огромным резервуаром эндотоксина является кишечник Возможно, что разрушение барьера слизистой желудочно-кишечного тракта может без бактериемии привести к эндотоксинемии.

В условиях гипоперфузии слизистой кишечника, нарушения пищеварения, инфекции или абдоминальных хирургических вмешательств эндотоксин может проникать в систему кровообращения и одновременно с транслокациеи бактерий кишечника Эти процессы являются предметом активных исследований.

Эндотоксинемия и грамотрицатечьная бактериемия осложняют течение основного заболевания усиливают эффекты экзотоксинов , обусловливают полиорганнную недостаточность Эндотоксин связывается при посредстве ЛПС-связывающего протеина с CD 14-рецепторами макрофагов и полиморфноядерных гранулоцитов являясь триггером ответной реакции хозяина на нагрузку эндотоксином От этого решающим образом зависит, будет ли возбудитель элиминиро­ван или реакция окажет повреждающее действие на организм хозяин вплоть до полиорганной недостаточности. Клинически эта реакция проявляется как сепсис

Именно поэтому нейтрализация или элиминация эндоток­сина находится в центре исследований при терапии грамотрицательного сепсиса

## Измерение эндотоксина

Используемый чаще всего и самый чувствительный метод обнаружения эндотоксина — это лимулюс амебоцитный лизатныи тест (ЛАЛ тест) Этот тест основывается на случайном от­крытии того, что у рачка Limulus polyphemus инъекция грамотрицательных бактерий ведет к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию. Последующие исследования показа ли, что свертывание гемолимфы обусловливает один компонент бактерии — эндотоксин. Для того чтобы вызвать этот эффект достаточно 1 пг очищенного эндотоксина. Необходимые для активации процессов свертывания факторы можно найти в гранулах, которые имеются в специализированных кровяных клетках Limulus polyphemus — амебоцитах. С применением лизата этих клеток был разработан простои тест свертывания для измерения котичества эндотоксина. Принцип теста состоит в том что присутствие эндотоксина вызывает каскадную реак­цию в клетках, в которой участвуют 3 протеазы. Эта реакция активирует энзим который расщепляет клеточный протеин на 3 полипептидные цепочки 2 из этих цепочек отвечают за гелирование гемолимфы. Этот процесс определенным образом аналогичен человеческому каскаду свертывания. В лаборато­рии содержание эндотоксина определяется фотометрически, добавляя к энзиму хромогенный субстрат, в качестве которого используют связанный с дипептидом п-нитроанилин Цветная реакция происходит если энзим отщепляет фрагмент п-нитроанилина.

Показано, что определяемые очень низкие концентрации эндотоксина порядка 10 пг/мл в плазме могут свидетельствовать о грамотрицательном сепсисе. Первые результаты показа­ли, что наличие и уровень эндотоксинемии коррелируют с клиническим исходом. Полагают что этот тест можно использовать при сепсисе для оценки прогноза Так исследования пациентов с системной менингококковои инфекцией показали, что начальные концентрации в плазме < 25 25-700 700-10 000 пг/мл и > 10 000 пг/мл ассоциированы соответственно с летальностью 0, 14 27 и 86%. При этом титр эндотоксина более 700 пг/мл ассоциируется статистически достоверно с развитием шока.

Ряд факторов однако, осложняют интерпретацию концентрации эндотоксина в плазме. Различные грамотрицательные бактерии имеют неодинаковое количество ЛПС и высвобождают различные количества эндотоксина в результате отторжения фрагментов клеточной мембраны во время фазы роста Последняя способность особенно выражена у менингококковых штаммов Кроме того эндотоксины различных грамотрицательных бактерии имеют различную активность по от­ношению к тесту, что не всегда коррелирует с биологическим действием Это значит что абсолютные концентрации не всегда отражают степени тяжести грамотрицательного сепсиса. Положительное обнаружение концентраций эндотоксина в плазме может быть ранним индикатором развития сепсиса Отрицательный результат не исключает, что эндотоксины и медиаторы уже проявили свое действие и циркулирующие эн­дотоксины больше не обнаруживаются. Часто эндотоксин при самом тяжелом сепсисе можно обнаружить в циркуляторном русле лишь в течение короткого времени

Несмотря на это ограничение при обнаружении эндоток­сина в человеческой плазме, хромогенный ЛАЛ-тест оказывается как и прежде единственным клинически практикуемым методом обнаружения и количественной оценки эндотоксина в плазме.

**Эндотоксин центральный инициатор сепсиса или эпифено­мен?**

Для постулирования центральной роли **эндотоксина при** сепсисе необходимовыполнение следующих предпосылок 1) уровень эндотоксина должен быть измеряем при сепсисе,

2) введение эндотоксина должно вызвать патофизиологическое состояние подобное сепсису,

3) нейтрализация эндотоксина должна положительным образом влиять на течение сепсиса

Многочисленные исследования показали наличие эндотоксинов в крови у значительного числа септических пациентов. Эндотоксинемия коррелирует с развитием почечной недостаточности и респираторного дисресс-синдрома. исследования показали, что эндотоксин не всегда имеется в циркуляторном русле при сепсисе, но его присутствие коррелирует с тяжестью клинической манифеста­ции и появлением полиорганной недостаточности

Результаты заставляют предположить, что эндотоксин являяется не единственным инициатором сепсиса. Грамположительные и грибковые инфекции часто клинически могут про­текать как грамотрицательный сепсис. Возможно, что в разви­тии сепсиса в роли триггера выступает множество факторов, причем эндотоксин является наиболее частым и важнейшим. Если эндотоксин является центральным триггером сепсиса то введение эндотоксина должно вызвать сходный с сепсисом синдром Введение эндотоксина подопытным животным при водит к тяжелым патофизиологическимизменениям. Они зависят от вида бактерий, дозы, метода введения, источника из которого был получен эндотоксин Типичной реакцией яв­ляются вазодилатация, снижение сердечного выброса и развитие гиподинамического состояния.

Suffredini вводил 23 здоровым добровольцам эндотоксин Eschenchia coli в дозе 4 нг/кг. У всех испытуемых развился гриппообразный синдром с температурой и ознобом. Измере­ния при помощи катетера в легочной артерии показали гипер динамическое состояние с повышенным сердечным индексом и тахикардией, сниженное АД и сопротивление сосудов. Эти изменения клинически совместимы с легкой формой сепсиса и подобны изменениям при введении эндотоксина в модели на животных После смертельной дозы эндотоксина наступают шок и полиорганная недостаточность

Решающим тестом для выяснения непосредственной роли эндотоксина является демонстрация клинического улучшения при нейтрализации или элиминация эндотоксина при аутентичном клиническом сепсисе. Лежащее на поверхности решение — пассивная иммунизация антителами против эндотокси­на. К сожалению моноклональные антитела против липида А не привели к клиническому результату Используемые в исследованиях антиэндотоксинные антитела НА 1А и Е5 имели лишь низкое связывающее сродство к эндотоксину и не нейтрализовали его эффекты

Вероятно, эндотоксин является достаточным, но не обяза­тельным условием инициирования септической реакции и его роль должна быть еще выяснена

**Место иммунотерапии сепсиса**

Разработка новых агентов для терапии сепсиса основывает­ся на положении что нейтрализация бактериальных токсинов или потенциально повреждающих медиаторов иммунной системы может излечить септический процесс или по крайней ме­ре замедлить его. Эти новые терапевтические стратегии на­правлены против различных элементов гипервоспалительного каскада, к которому относятся бактериальные токсины, такие как эндотоксин или следующие за ним медиаторы (ФНО и ИЛ-1). Для этого в экспериментах на животных и в клиниче­ских исследованиях использовали в качестве терапевтических средств моноклональные или поликлональные антитела про­тив токсинов, моноклональные антитела против медиаторов, антагонисты медиаторов или иммуноглобулины.

**Антнэндотоксинная терапия**

Основываясь на патогенетическом значении эндотоксина, в экспериментальных и клинических исследова­ниях были испытаны и испытываются многочисленные анти-эндотоксинные терапевтические средства. Но до сих пор эти препараты не смогли занять свое место в клинической практи­ке. Антитела против поверхностных боковых цепочек проявляют серотипспецифическую комплементзависимую бактерицидную активность Все же клиническое применение этих агентов про­тив поверхностных боковых цепочек эндотоксина ограничено их серотипспецифичностью. Это привело к исследованию анти­тел, направленных против ядра эндотоксина и против липида А, так как эти антитела проявляют перекрестную реактивность против различных грамотрицательных бактерий. Полагают, что антитела против ядра эндотоксина или против липида А облада­ют эффектом против эндотоксина, однако функция и потенциал этих антител, как и прежде, неизвестны Несмотря на это, анти­тела против ядра эндотоксина остаются наиболее часто иссле­дуемыми антиэндотоксиновыми субстанциями.

В первом контролируемом проспективном исследовании с антителами против эндотоксинового ядра пациенты с грамотрицательной бактериемией были пролечены плацебо *(n* = 100) или анти-J5-сывороткой *(n =* 91). Ассоциированная с сепсисом смертность у пациентов с системными грамотрицательными инфекциями, которым была введена анти-J5-сыворотка, составляла 22% в сравнении с 39% в группе, получав­шей контрольную сыворотку. В подгруппе пациентов с септи­ческим шоком, которые получали сосудосуживающие средства более б ч, смертность была 44% по сравнению с 77% в кон­трольной группе. Эффект анти-J5-сыворотки на общую смерт­ность не был приведен исследователями. 5 последующих клинических исследо­ваний в разных клиниках США, которые также были проведены с поликлональными антисыворотками, направленными против эндотоксинового ядра, чтобы предотвратить сепсис или лечить его, не подтвер­дили эти положительные результаты и не показали никаких преимуществ в отношении выживаемости

Поэтому были разработаны моноклональные антитела про­тив эндотоксина, чтобы обеспечить возможность специфиче­ской антиэндотоксинной терапии. Так, мышиные монокло­нальные специфические антилипид A-IgM-антитела Е5 защи­щали мышей, которым была сделана инъекция грамотрица­тельных бактерий, а человеческие моноклональные спе­цифические антилипид A-IgM-антитела НА-1А показали защитное действие у мышей и крыс,которым вводили рамотрицательные бактерии Но все же Е5 не действовал та­ким же образом у овец , которым был введен эндотоксин, 1 положительные эффекты НА-1А у мышей и крыс частично не смогли были быть воспроизведены.

Мышиные моноклональные специфические антилипид А-lgM-антитела Е5 были протестированы в двух мультицентри-ческих рандомизированных контролируемых плацебо исследо­ваниях, В 1-м исследовании у 468 пациентов Е5 не показали никакого достоверного преимущества у пациентов с сепсисом, септическим синдромом и системной грамотрицательной ин­фекцией. Антитела повысили, однако, степень выживаемости в ретроспективной подгруппе, включавшей 137 пациентов с системной грамотрицательной инфекцией без признаков шока (30% в сравнении с 43%, *р* = 0,03). Поэтому было прове­дено 2-е исследование 847 пациентов, чтобы воспроизвести этот положительный результат. Во 2-м исследовании Е5 не по­высили степень выживаемости 530 пациентов, которые имели сепсис и системные грамотрицательные инфекции без призна-<ов рефрактерного шока (30% смертность при Е5 в сравнении с 26% в контрольной группе, *р* = 0,21).

Человеческие моноклональные специфические антилипид A-IgM-антитела НА-1А также не были эффективны в рандо­мизированном исследовании 543 пациентов. Выживаемость тациентов с сепсисом, септическим шоком и системной грамотрицательной инфекцией не повысилась Авторы сначала сообщили, что НА-1А в подгруппе пациентов с грамотрицательной бактериемией достоверно снизил общую смертность в течение 28-дневного исследования (30% в сравнении с 49%, i=0,014) Основываясь на этом исследовании НА-1А были допущены в Европе для клинического применения.

**Терапия иммуноглобулинами**

С нaчaчa нынешнего столетия для профилактики и тера­пии различных инфекционных болезней успешно применяют различные иммуноглобулиновые препараты Так внутривен­ные иммуноглобучины защищают от бактериальных инфекции пациентов с В-клеточным дефектом или гипоагаммаглобули-немией, которые возникли вторично на фоне гематологиче­ского заботевания, такого как хроническая лимфатическая лейкемия. Используя иммуномодуляционные свойства внутривенных иммуноглобулинов, их также успешно применяют для терапии иммунной тромбоцитопении и других иммуноопосредованных заболеваний. После аллогенной трансплантации костного мозга внутривенные иммуноглобулины обычно вводят для предотвращения реакции трансплантант против хозяина. Во время исследований по трансплантации костного мозга наблюдалось также сокраще­ние числа бактериальных инфекций у пациентов, которые не имели гипоагаммаглобулинемию. Этот феномен сначала был показан на маленьких сериях и позднее подтвержден в боль­шом проспективном клиническом исследовании При этом сказался положительный эффект в/в им­муноглобулинов как во время нейтропенической фазы перед вмешательством, так и в фазе после миелосупрессии. Боль­шинство пациентов в этих исследованиях подвергались аллогенной трансплантации костного мозга, для которой реакция трансплантат- против хозяина и ее терапия иммуноглобулинами имеют решающее влияние на степень инфекций

Постулируется, что в/в иммуноглобулины эффективны благодаря связыванию и нейтрализации микробных антигенов, нейтрализации токсинов , благодаря блокаде связывания вирусов и бактерий с целевой клеткой и в результате их актив­ности как опсонинов, инициирующих схватывание и деградацию патогенов фагоцитирующими клетками Иммуноглобулиновые препараты содержат также нейтрализующие анти­тела против суперантигенов, таких как стафилококковые ток­сины, которые, как полагают, играют важную роль при дисрегуляции иммунитета

Наряду с применением для профилактики и терапии ин­фекций в/в иммуноглобулины используют в последнее время и как иммуномодулируюшие агенты Это следует из успешной терапии аутоимунных заболеваний К настоящему времени было проведено большое количество исследований, чтобы прояснить лежащие в основе этого механизмы действия

Терапия человеческими иммуноглобулинами была использована при большом числе вирусных заболеваний Хотя экспери­менты на животных свидетельствуют, что длительность и та жесть определенных заболеваний может быть модифицирован пассивной иммунизацией, клинические данные очень немного числены Однако иммуноглобулины, особенно специфиче­ские, оказывают профилактический и терапевтический эффект при цитомегаловирусной инфекции после трансплантации костного мозга и органов Вместе с антивирусными средствами они дают синергический эффект при терапии, обусловленной цитомегаловирусом интерстициальной пневмонии

Клинические исследования терапевтического эффекта в/t-иммуноглобулинов при бактериальных инфекциях имеются в ограниченном количестве Сегодня применение иммуноглобулинов при инфекциях сосредоточено н терапии пациентов с сепсисом и на классе иммуноглобулинов который гарантирует наибольшее защитное действие Эпизоды грамотрицательной бактериемии и сепсиса ассоциируются с высокой смертностью, а у пациентов, у которых развивается септический шок, смертность находится в диапазоне 50—80% Так как прогресс в антимикробной терапии не оказал решитель­ного влияния не летальность в септическом шоке, то в послед­нее десятилетие были предприняты некоторые другие терапев­тические попытки, например пассивная иммунизация поликлональными или моноклональными антиэндотоксинными антителами и IgM- или IgG-иммуноглобулиновыми препаратами

Уже 20 лет назад в экспериментах на животных была пока­зана эффективность поликлональных антител против поверхностных боковых цепочек эндотоксина грамотрицате1ьны\ бактерий тех бактериальных серотипов, против которых была направлена антисыворотка Использование серотипспецифических антисывороток для человека практически все же не возможно, так как имеется большое число вовлеченных серо­типов, а количество антител против одного серотипа обычно очень мало

Поэтому в экспериментальных и клинических исследованиях был поставлен вопрос, против какого целевого звена должны быть направлены моноклональные антитела и *могу* ли иметь значение неспецифические косвенные эффекты по­ликлональных IgM- и lgG-иммуноглобулиновых препаратов Исследования на нейтропенических животных показали что как терапевтическое введение гипериммунных IgG-aнтител против Pseudomonas aerugmosa , так и терапевтическое или профилактическое введение моноклональны IgG- или IgM-антител видовых специфических боковых цело чек эндотоксина проявляет защитное действие против соответ­ствующих гомологических бактерий Моноклональные lgM-антитела НА-1А против липида А мутанта Eschenchia coli J5, которые состоят из липида А и некоторых сахаров цен­трального региона, также показали терапевтическую эффективность и снизили летальность гетерологической псевдомонадной бактериемии Профилактическое введение антисыворотки против мутанта Eschenchia coil J5 не уменьшало вы­званную Eschenchia coli смертность в противоположность к профилактическому введению антисыворотки против видоспецифических боковых цепочек эндотоксина.

Нейтропенические пациенты в двух профилактических рандомизированных клинических исследованиях с антисывороткой против мутанта Eschenchia coil J5 не показали клини ческого эффекта В одном из этих исследований пас­сивная иммунизация была достигнута только у половины па­циентов Профилактическое введение поликлонального IgG-иммуноглобулина также не дало у нейтропенических па­циентов после аутологичной трансплантации костного мозга положительного эффекта.

Экспериментальные и клинические данные в большей ме­ре свидетельствуют о большем антитоксическом и защитном действии поликлонального IgM (по сравнению с IgG-препара-том) IgM получил название "ловушки для эндо­токсинов". Антитела против консервативной структуры ядра эндотоксина были изготовлены как в экспериментальных мо­делях, так и в исследованиях с добровольцами Главный защитный эффект этих сывороток находится у этих экспери­ментальных животных в IgM-фракции, хотя эффект виден так­же и тогда, когда используется lgG-фракция Вводя плазму добровольцев, иммунизированных мутантом штамма Eschenchia coil, Ziegler и Baumgartner показали достоверное сни­жение смертности пациентов с грамотрицательной бактерие­мией Но чистый IgG- препарат, полученный из плазмы иммунизированных добровольцев, был эффективен или неэффекти­вен так же, как и IgG неиммунизированных доноров , и не было показано, что он изменил смертность Показано, что способность IgM-антител агглютинировать микроорганизмы такие как например, сальмонеллы в 10 раз выше чем у IgG IgM гораздо эффективнее уничтожал микрорганизмы, так как он в 100-400 раз сильнее активировал комплемент, чем IgG При опсонизации микроогранизмов IgM был в 1000 раз эффективнее, чем IgG

Важным для клинической практики представляется тот факт, что при тяжелых инфекциях уровень всех иммунолобулинов в том числе и IgM может быть сильно снижен В ран­домизированном исследовании, проведенном на хирур­гических пациентах было показано снижение титра иммуноглобулинов на 30% в течение первых трех послеоперационных дней. Во многих исследованиях отмечено, что пациенты, у которых послеоперационный период проходил нормально из­начально имели нормальный уровень IgM который хотя и снижался после операции, но потом возвращался к норме У пациентов с септическими остожнениями уровень IgM был значительно ниже. Исследование на 300 пациентах с разлитым гнойным перитонитом показало, что умершие пациенты имели в начале инфекции достоверно более низкий уровень IgM особенно начиная с 4-го послеоперационного дня и не демонстрировали его повышение на 10-и день.

Представляется очевидным что ряд пациентов имеют дефицит IgM, что, в свою очередь может негативно отразиться на течении инфекции.

Таким образом, замещение IgM может положительно повли­ять на прогноз Сначала эта гипотеза была подтверждена экспе­риментом на крысах с индуцированным перитонитом. Исходя из этого, попытались у1учшить антибактерильную активность стандартных иммуноглобулинов повышением доли IgM и с конца 80-х годов в распоряжении клиницистов имеется препарат пентаглобин содержащий 75% IgG 12% IgM и 12% IgA Наряду с уже упомянутыми механизмами действия свойст­венными IgG и IgM (элиминация бактерий нейтрализация ток­синов) обнаружено, что происходит также модушция генерализованных воспалительных процессов в результате подав­ления агрессивных неспецифически активированных фрагмен­тов комплемента. При этом подавление различными классами иммунопобулинов сцепления СЗ и С4 с целевыми клетками и тканями происходит с различной эффективностью При использовании IgM-обогащенного препарата пентаглобина было показано что он содержит титр антитела против множества грамотрииательных бактерий и защищает под­опытных животных от смерти обусловленной эндотоксинемией и грамотрицательными бактериями Тем самым подтверждается, что IgM является самым эф­фективным антителом при грамотрицательном сепсисе

Во время терапии пентаглобином септических пациентов с нейтропенией бьп показан достоверный подъем IgM- и IgG антител против липида А и Re липополисахарида. После окончания периода терапии иммуноглобулинами соответст­вующие концентрации быстро падали, что указывает на не слишком длительную профилактическую и терапевтическую защиту Но и спустя несколько недель после терапии отмечался повышенный титр антител против эндотоксина что указы­вает на длительное эндогенное производство антител во время аплазии У некоторых пациентов замечены существенные различия в концентрациях антител против липида А и Re липополисахарида. Эти различия могут быть следствием вариаций в знформационном статусе липида А и Re липополисахарида ito ведет к селективной экспозиции эпитопов

Несмотря на то что механизмы благодаря которым препа­раты антител проявляют свои положительные эффекты, пока еще не полностью прояснены и еще неясно, каким образом и могут ли вообще антитела которые in vitro связываются с ядром эндотоксина, проникать через боковые цепочки эндо­токсина и занимать in vivo детерминанту ядра клинические исследования в значительной мере говорят о протективном действии в/в иммуноглобулинов, осо­бенно с повышенным содержанием IgM.

Пациенты с низкими титрами антител более часто демон стрировали эпизоды с лихорадкой и повышенную леталь­ность грамотри нательного и эндотоксинпотожительного септического шока.

На основе этих данных можно предполагать, что терапия пентаглобином благодаря повышенной концентрации IgM- и IgG-антител против ядра эндотоксина обеспечивает высокое защитное действие Так как пентаглобин получают из пула че­ловеческой плазмы он содержит также большие количества антител против иммунодоминантных видоспецифических боковых цепочек эндотоксина, которые должны защищать от гомологичных бактерий. Многие пациенты с сепсисом иммунокомпетентны. Они хорошо реагируют на стандартные антибиотики и кардиова-скулярную поддержку Они дают адекватную воспалительную реакцию которая контролирует инфекцию и элиминирует бактериальные токсины Неадекватный воспалительный ответ на инфекцию может развиться у других пациентов с подавленным в результате терапии стероидами, неитропении, политравмы иммунитетом, генетическим или приобретенным иммунодефицитом У этих пациентов усиление защитных механизмов может поддержать клиренс бактерии и их токсинов и снизить повреждение тканей.

Длительный опыт применения внутривенных иммуноглобу-линов класса IgG и IgM позволяет оценить эффективность препа­ратов Показания и дозировки претерпели за эти годы изменения Пассивная иммунизация наряду с активной прочно заняла свое место. Является неоспоримым что применение иммуноглобулинов при правильном показании, достаточной дозировке и в верно выбранный момент времени может спасти жизнь пациента

Однако антитоксическая и антивоспалительная иммунная терапия сепсиса оказалась труднее чем думали вначале При­чина этого заключается наверняка в том, что мы пока нахо­димся в эмбриональной фазе патофизиологического понимания сепсиса

Литература

1 "Актуальные вопросы сепсисологии “ Материалы научной конференции”, Тбилиси 1997

2 Биливин А Ф Сепсис В кн *Руководство по инфекционным болезням* Под ред А Ф Билибина и Г П Руднева (Москва) с 613, 1993

3 Бочоришвили В Г Состояние и перспективы развития сепсисологии как науки и клинической специальности В кн *Сепсис Тезисы III республиканской конференции 21 23 мая 1994 г*

4 Бочоришвили В Г (Ред ) *Сепсисология с основами инфекционной патологии* (Тбилиси) 808 с , 1990

5 Пермяков Н К “Узловые вопросы общей патологии и патологической анатомии септических изменений “*Арх. Патологии”* 1993