

**ПРОБЛЕМА АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА В ХИРУРГИИ. Сообщение  
6: ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ ДИАГНОСТИКА**

Приведены основные механизмы развития иммунных нарушений при абдоминальном сепсисе. Указана ведущая роль в их развитии специфической реакции взаимодействия между микроорганизмами и системами защиты человеческого организма. Отмечено, что в своём развитии сдвиги со стороны иммунной системы проходят изменения от чрезмерной активации систем защиты до их полной несостоятельности. Ключевые слова: абдоминальный сепсис, иммунный статус, иммуносупрессия, иммунодепрессия, синдром системного воспалительного ответа, полиорганная недостаточность.

S.A. Alekseev, Ju.M. Gain, V.G. Bogdan, Ju.A. Sokolov  
PROBLEM OF ABDOMINAL SEPSIS IN SURGERY. THE MESSAGE 6:  
IMMUNE INFRINGEMENT AND THEIR DIAGNOSTICS  
There were cited basic developing mechanisms of immune infringement during abdominal sepsis. Pointed out the lead role of the specific cooperation between microorganisms and protection systems of human organism in their development. It was mentioned that during their development the regress of the immune system goes through changes from excessive activation of protection system to their total failure. Key words: abdominal sepsis, immune status, immunosupression, immunodepression, septic inflammatory response syndrome, multiple organ insufficiency.

Абдоминальный сепсис, рассматривающийся в настоящее время как неспецифическая реакция организма в ответ на генерализованную инфекцию, возникающую в условиях постоянного или периодического поступления из гнойно-септического очага брюшной полости или забрюшинного пространства в системный лимфо- и кровоток микроорганизмов и их токсинов при неспособности противоинфекционной (иммунной) системы к их локализации и подавлению за пределами инфекционного очага [3-9, 13, 24-28]. Особенностью абдоминального сепсиса является избыточное поступление в биологические среды организма микробных антигенов и бактериальных токсинов одновременно из трех основных источников – гнойно-септического очага брюшной полости и ретроперитонеального пространства, перитонеального экссудата и паралитически измененного кишечника [2, 6, 7, 14]. Выраженная эндогенная токсемия (инфекционная, резорбтивная, метаболическая, ретенционная) сопровождается вовлечением в патологический процесс различных механизмов иммунорезистентности с включением (рис. 1): а) нейрорегуляторных факторов (с реакцией со стороны ЦНС, симпатической и эндокринной систем); б) механизмов естественной иммунорезистентности; в) раннего неспецифического (индуцибельного) ответа; г) адаптивного иммунного ответа (через 96 часов от начала заболевания) [3, 5, 7, 8, 11, 28, 31]. При этом, в

зависимости от способа и этапа проникновения микрофлоры в системный кровоток, выделяют различные механизмы иммунорезистентности (рис. 2).

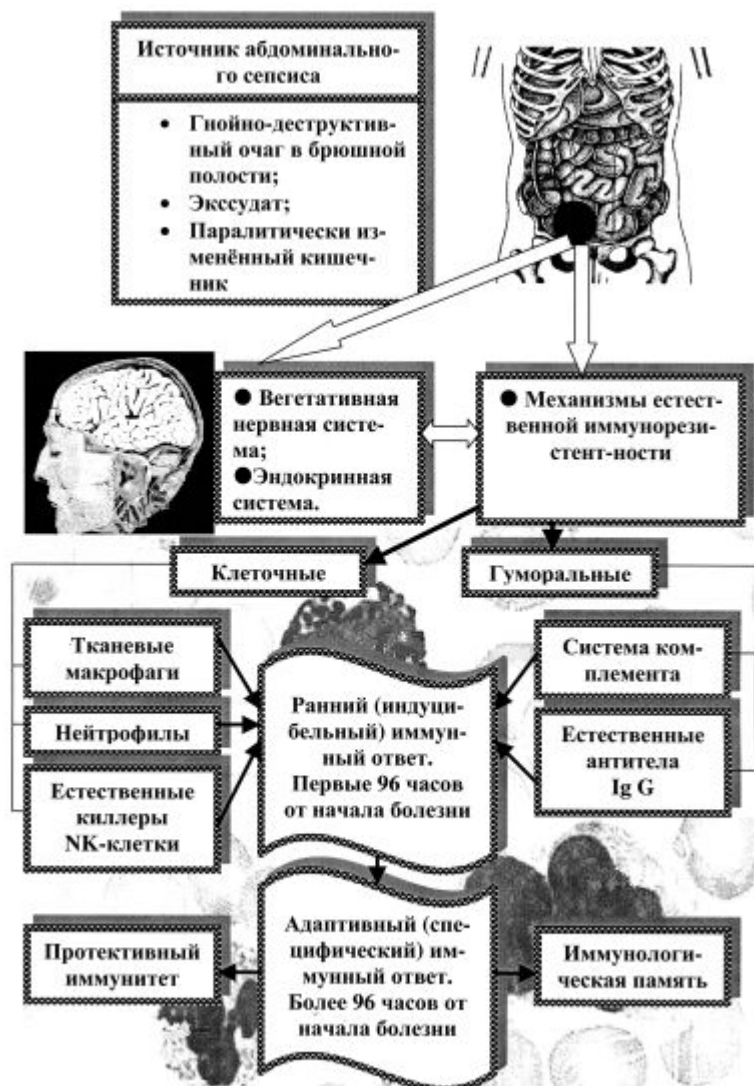


Рис. 1. Развитие механизмов иммунного ответа при абдоминальном сепсисе.

В условиях бактериальной контаминации брюшной полости, по качественному составу микробная флора подразделяется на вне- и внутриклеточную, что определяет тип иммунного ответа при интраабдоминальных инфекциях [19, 20]. При внеклеточной локализации микрофлоры (что наблюдается в абсолютном большинстве случаев) развивается Th2-зависимый иммунный ответ. При внутриклеточной локализации микрофлоры (приблизительно 5-7% всех случаев абдоминального сепсиса) в цитоплазме, гранулах, на клеточной мембране развивается преимущественно Th1-зависимый клеточный ответ с возникновением девитализации цитоструктур (по типу апоптоза или некроза) (рис. 3).



Рис. 2а. Механизмы проникновения микрофлоры и реализация механизмов иммунореактивности при абдоминальном сепсисе.

Различные механизмы инициации иммунного ответа при абдоминальном сепсисе осуществляются путем «вступления в действие» различных компонентов грамположительных и грамотрицательных бактерий. Грамнегативная микрофлора, помимо липидного биослоя, имеет в составе своей капсулы липополисахаридные комплексы, являющиеся активными иммуномодуляторами с широким спектром активности и взаимодействующие практически со всеми типами антигенпредставляющих клеток – моноцитами/макрофагами, В-лимфоцитами, нейтрофилами, эндотелиальными и дендритными клетками, участвующими в активации синдрома системного воспалительного ответа [12-15, 22, 23, 32, 35, 36]. Под влиянием эндотоксинов происходит индукция синтеза макрофагами цитокинов, усиливается адгезия микробов на эндотелиальных клетках и лимфоцитах, возрастает экспрессия корецепторов лимфоцитов (CD 80; CD 86), повышается эффективность презентации микробного антигена Т-лимфоцитам, активируются альтернативный и классический пути активации комплемента [16, 24]. В свою очередь, гиалуроновая кислота, входящая в состав липополисахаридного комплекса ряда грамнегативных микроорганизмов, а также поверхностно расположенные фимбрии, способны оказать влияние на фагоцитирующие клетки, блокируя процесс слияния фагосом с лизосомами или уменьшая интенсивность хемотаксиса и адгезии фагоцитов.



Рис. 26. Механизмы иммунореактивности при абдоминальном сепсисе.

Экзотоксины, продуцируемые грамположительными микроорганизмами, обладают свойствами суперантигенов посредством гиперактивации Т-лимфоцитов (до 20-30% от общего количества) с последующей избыточной индукцией цитокинов. Активированные Т-лимфоциты в дальнейшем подвергаются апоптозу, что способствует формированию вторичного иммунодефицита Т-клеточного звена. Кроме этого, пептогликаны (мурамилдипептидазы) клеточных мембран большинства бактерий обладают сродством к специфическим высокоаффинным рецепторам макрофагов, что способствует выработке цитокинов, усиливающих бактерицидную активность Т-, В- и NK-клеток. Тейхоевые и липотейхоевые кислоты, входящие в состав грамположительных бактерий, наряду с пептогликанами, играют ведущую роль в инициации развития цитокин-индуцированного шока при грампозитивном сепсисе. Они являются своеобразным эквивалентом липополисахаридного сепсиса (по аналогии с грамотрицательным сепсисом). Среди других «бактериальных модулинов» выделяют неидентифицированные поверхностные протеины, белки «теплового шока» (так называемые «молекулярные шапероны»), связанные с клеточной стенкой бактерий. В частности, белки «теплового шока», имеющиеся в составе *E. coli*, *M. bovis*, *L. pneumophila*, способствуют синтезу М-РНК для ряда цитокинов (интерлейкинов-1, 2, фактора некроза опухоли-альфа, колониестимулирующих факторов) [25, 26, 33].

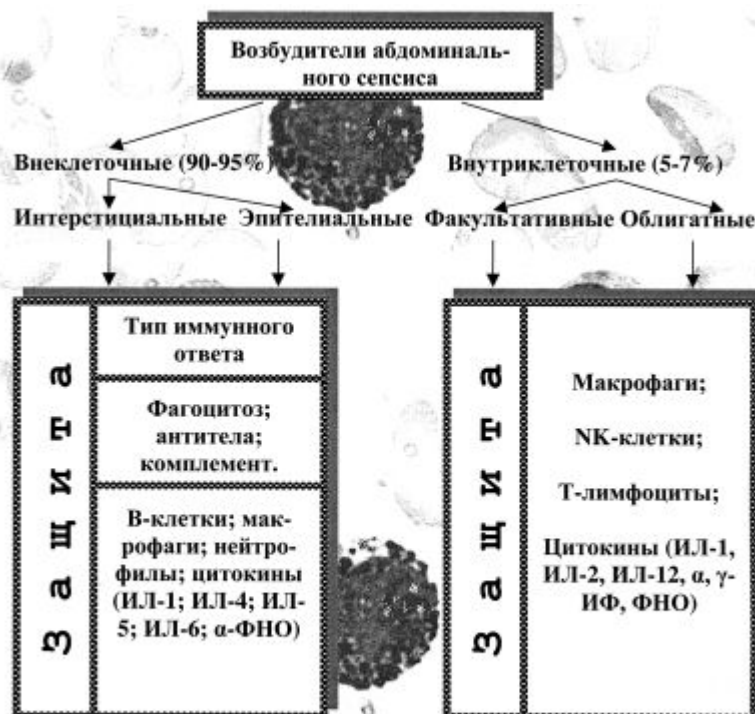


Рис. 3. Типы иммунного ответа в зависимости от вида возбудителей абдоминального сепсиса.

Наряду с экзо- и эндотоксинами, ряд микроорганизмов при абдоминальном сепсисе синтезирует белки, связывающие иммуноглобулины (посредством средства с Fc-рецепторами этих белковых молекул). Это приводит к блокированию регуляторного взаимодействия антител с клетками, обуславливая развитие вторичного иммуносупрессивного эффекта. Существенные изменения при абдоминальном сепсисе претерпевает иммунная система желудочно-кишечного тракта, относящаяся к «к периферическому отделу» системы противoinфекционной защиты человека и включающая брыжеечные лимфоузлы, лимфоидные структуры, диффузную лимфоидную ткань, ассоциированную с тонким кишечником, селезенку, систему постоянно рециркулирующих лимфоцитов (рис. 4) [1, 18]. Иммунные нарушения при этом касаются реализации таких механизмов, как: дезинтеграция и нарушение индуктивной и эффекторной областей иммуногенеза; угнетение выработки секреторного иммуноглобулина А; изменение функционирования диффузной лимфоидной ткани ЖКТ; нарушение взаимодействия иммуноцитов пищеварительной системы между собой и/или с эпителиальными, нервными, мышечными и стромальными клетками; развитие каскадного (неуправляемого) цитокиногенеза, синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной дисфункции [2, 5, 8, 9, 23, 28, 34].

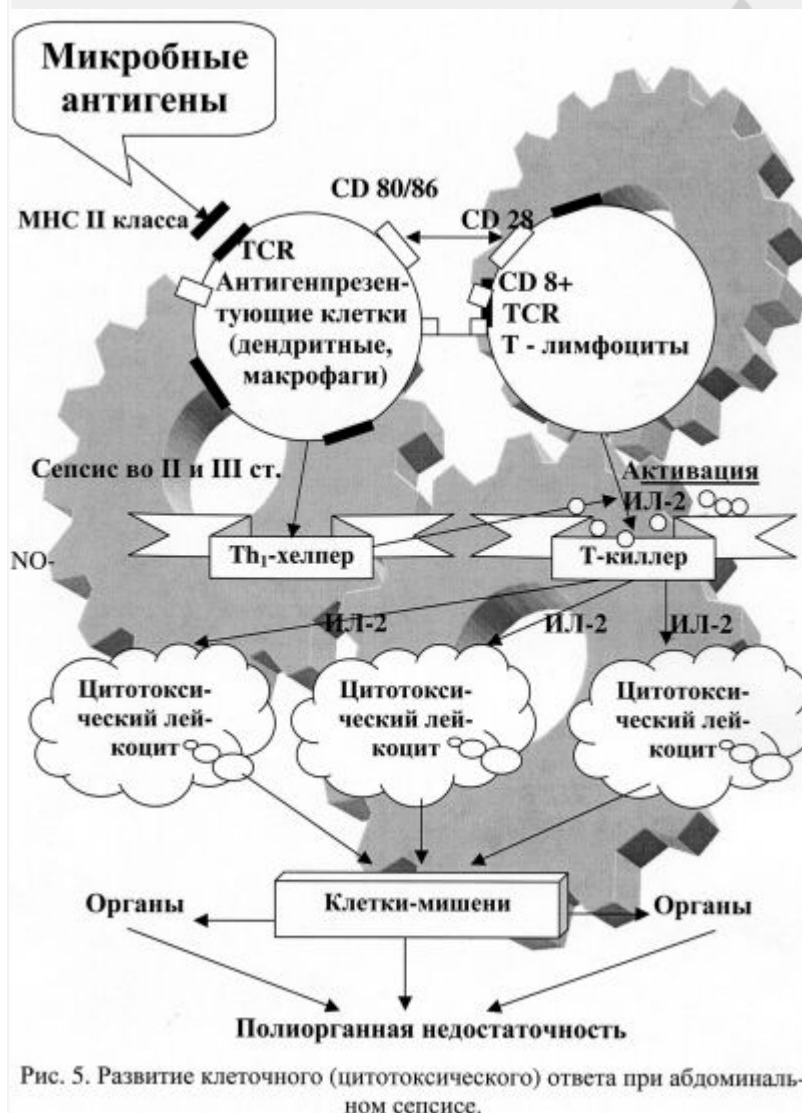


Рис. 4. Организация иммунной системы желудочно-кишечного тракта.

Среди воспалительных медиаторных субстанций, вырабатываемых фагоцитирующими клетками и эндотелиальными структурами, в формировании синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) при абдоминальном сепсисе участвуют [3-6, 9, 11, 13, 24-28]: а) цитокины (интерлейкины –1, 6, 8, 12, фактор некроза опухолей-альфа, колониестимулирующие факторы); б) эйкозаноиды или продукты деградации арахидоновой кислоты (простагландин E<sub>2</sub>, лейкотриены В и С, тромбоксан А<sub>2</sub>, 5- и 17-НЕТЕ); в) активированные гормоны и регуляторные пептиды (АКТГ, СТГ, в-эндорфины, бомбезин); г) внутриклеточные ферменты (5- нуклеотидаза, эластаза, липаза, гидролаза, ряд протеиназ, катепсин, лизоцим) и их ингибиторы (антитрипсин, ингибитор плазмина и др.) – всего более 60 разновидностей; д) транспортные белки (трансферрин, б<sub>2</sub>-макроглобулин, авидин, транскобаламин ИИ); е) матриксные и катионные белки (фибронектин, тромбоспондин, протеингликаны – гепарин и хондроитинсульфат); ж) компоненты комплемента (С 3а, С 5а, Вв, факторы В, D, I, H, пропердин); з) свободные радикальные (кислородные и азотистые) метаболиты (ОН-, ОСl-, O<sub>2</sub>-, NO-, ONO<sub>2</sub> и др.); и) факторы свертываемости крови (V, VII, IX, X, протромбокиназа); к) эндотелиальные субстанции (б- и в-хемокины: IP-10 или Interferone Inducible Protein 10; RANTES или Regulated Upon Activation Normally T-cell Expressed and Secreted – регулируемый активацией фактор, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками).

Немаловажным фактором бактерицидности фагоцитов является NO-зависимый механизм, при котором из L-аргинина NO-синтетазой при участии лейкотриенов, NADP и ионов Ca<sup>2+</sup> образуется оксид азота. В условиях индукционной стадии абдоминального сепсиса выработка активной

(индуцибельной) формы NO-синтазы существенно увеличивается, чему способствует также выработка фактора некроза опухолей-альфа, интерлейкина-1в и гамма-интерферона. Длительная циркуляция в крови про- и противовоспалительных цитокинов приводит к депрессии специфического иммунного ответа, максимум которой приходится на второй день после оперативного вмешательства [10]. В зависимости от характера операции и исходного состояния больного длительность иммунодепрессии составляет от 7 до 28 суток [29]. Депрессия специфического антителообразования при абдоминальном сепсисе имеет ряд специфических особенностей. К ним относят подъем уровня иммуноглобулина G в условиях пресептического состояния; снижение уровня иммуноглобулинов А, М и G на фоне резкого увеличения концентрации иммуноглобулина Е при разгаре заболевания [17]. Исследованиями Y. Mizutani с соавт. (1996) в сыворотке крови оперированных больных с абдоминальным сепсисом выявлен новый белок кислой природы, обладающий иммуносупрессивными свойствами, появление которого коррелировало с падением уровня иммуноглобулина G [30].



В условиях микробной прогрессирующей стимуляции клеточные механизмы адаптивного иммунного ответа протекают, как с формированием цитотоксического иммунитета (путем действия антигенспецифических Т-киллеров), так и проявлением реакции гиперчувствительности замедленного

типа (путем активации макрофагов индукторами Т-лимфоцитов). Начальным механизмом инициации цитотоксического иммунного ответа является активность бактериальных модулинов септического очага. При этом механизм презентации Т-хелперам антигена идентичен таковому при реализации гуморального иммунного ответа. Дальнейший выброс бактериальных модулинов (при прогрессировании септического процесса) способствует антигенной презентации пептидов молекулам главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса [21]. За счет данного механизма активируется процесс «двойного распознавания»: рецептор Т-лимфоцита (TCR) распознает антигенный пептид, а регулятор CD 8+ детерминирует МНС II класса. Образовавшийся комплекс «Т-лимфоцит – антигенпрезентующая клетка» стабилизируется за счет взаимодействия CD 28+ Т-лимфоцита и CD 80 / CD 86 – рецепторов антигенпрезентующих клеток [24]. Данный комплекс способствует синтезу интерлейкина-2; пролиферации и увеличению численности цитотоксических лимфоцитов в стадию напряжения; синтезу цитотоксических лимфоцитов за счет Th1-хелперов в завершение катаболической стадии сепсиса (при развитии цитокинового паралича иммунной системы) [рис. 5]. Усиленная пролиферация цитотоксических клеток (более 30% от общей популяции Т-лимфоцитов) способствует их циркуляции в органах и тканях, приводя к стимуляции клеточного апоптоза и формированию полиорганной недостаточности [5, 7, 11, 13, 14, 24-28].



Суммируя все вышесказанное, следует отметить, что в развитии иммунных нарушений при абдоминальном сепсисе с одной стороны участвуют продукты тканевого распада, эндотоксины, пирогенные вещества и микроорганизмы, с другой стороны – различные лекарственные препараты (кровезаменители, синтетические медикаменты, антибиотики, средства симптоматической терапии, глюкокортикоиды и др.) [10, 14, 16, 17]. Иммунодефицит при этом (изменение



нормального иммунного статуса, обусловленное дефектом одного или нескольких механизмов иммунной регуляции) может протекать со следующими нарушениями: недостаточностью фагоцитарного звена; недостаточностью системы комплемента; недостаточностью Т-клеточного звена; недостаточностью В-клеточного (гуморального) звена; комбинированными системными нарушениями клеточного и гуморального звеньев иммунитета. В условиях абдоминального сепсиса вторичный иммунодефицит, как правило, протекает с нарушениями как реакций неспецифической резистентности, так и самого иммунного (адаптивного) ответа [16, 19, 20, 24]. В развитии последнего могут наблюдаться нарушения, касающиеся распознавания, активизации, пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы (рис. 6). При этом в его основе лежат следующие патофизиологические механизмы [5-9, 11, 14, 16, 14-18]: 1) дисбаланс клеточных популяций - а) преобладание Т-супрессоров над Т-эффекторами, б) дисбаланс Т-хелперов (1-го и 2-го типов); 2) функциональная блокада клеток – а) блокада клеточных рецепторов (за счет связывания рецепторного аппарата микробными экзо-, эндотоксинами); б) блокада передачи сигнала; 3) гибель клеточных популяций за счет а) некроза; б) апоптоза. Выраженность иммунных нарушений определяется фазой (стадией) абдоминального сепсиса и напрямую зависит от тяжести эндогенной интоксикации и прогрессирования полиорганной дисфункции организма. При этом на ранней стадии сепсиса (в фазу напряжения) возникает значительное нарушение реакций неспецифической резистентности со снижением уровня комплемента, пропердина, лизоцима, в-лизинов и общей бактериальной активности сыворотки крови, уменьшением относительного и абсолютного содержания Т- и В- лимфоцитов при увеличении содержания О-клеток [25, 26]. Данные изменения свидетельствуют о нарушенной дифференцировке иммунокомпетентных клеток и обусловлены снижением синтеза антител, бактерицидной функции макро- и микрофагов, а также уменьшением синтеза медиаторов, принимающих участие в формировании механизмов миграции клеток в очаг воспаления. При прогрессировании септической реакции происходит дальнейшее снижение фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов и макрофагов, что еще сильнее нарушает иммунные механизмы активации лимфоцитов с участием системы комплемента, катионных белков, образованием специфических иммунных тел, гиперактивацией клеток моноцитарно-макрофагального ряда. Это способствует значительному снижению содержания иммуноглобулинов класса М, G, А, являющихся активаторами комплементарных систем организма и обеспечивающих активацию фагоцитарных реакций, хемотаксис и распознавание микробного антигена. При дальнейшей активации наступает полная (необратимая) иммунная недостаточность, переходящая в стадию иммунопаралича и сопровождающуюся высокой летальностью [3-5, 7-9, 11, 14, 21, 24, 27, 28].

#### Литература

1. Беляков И.М. // Иммунология.- 1997.- № 4.- С.7-12.
2. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Алексеев С.А. Энтеральная недостаточность при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение. – Молодечно, 2001.- 265 с.

3. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Букрневич С.З. и др. // Вестник интенсивной терапии.- 1997.- № 1.- С.10-16.
4. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. // Русский медицинский журнал.- 1999.- № 5/7.- С.6.
5. Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. –СПб.-М.: ОАО «Типография «Внешторгиздат», 2001.- 315 с.
6. Громов М.И. Реаниматологические проблемы хирургического сепсиса (оценка тяжести, прогнозирование исхода, иммунотерапия): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.37. –СПб: ВМедА, 1998.- 46 с.
7. Завада Н.В., Гаин Ю.М., Алексеев С.А. Хирургический сепсис. –Минск: новое знание, 2003.- 237 с.
8. Илюкевич Г.В. // Медицинские новости.- 2001.- № 9.- С.35-41.
9. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции / Ю.М. Гаин, С.И. Леонович, Н.В. Завада и др. –Минск: ООО «Юнипресс», 2001.- 256 с.
10. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. –М.: Изд-во Мокеев, 2001.- 369 с.
11. Козлов В.К. Иммунопатогенез и цитокинотерапия хирургического сепсиса. –СПб: Изд-во «Ясный свет», 2002.- 48 с.
12. Костюченко А.Л., Бельских А.Н., Тулупов А.Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. –СПб: Фолиант, 2000.- 448 с.
13. Кузин М.И. // Хирургия.- 2000.- № 2.- С.54-59.
14. Макарова Н.П., Коничева И.Н. // Анестезиология и реаниматология.- 1995.- № 6.- С.4-8.
15. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., Дубина М.В. // Вестник Российской ВМА.- 1999.- № 2.- С.41-42.
16. Ройт А. Основы иммунологии. –М.: Мир, 1997.
17. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. –М.: Медицина, 1994.- С.325-334.
18. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. –М.: Медицина, 1996.
19. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Практ. врач.- 1997.- № 9.- С.5-13.
20. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммунология.- 2000.- № 1.- С.61-64.
21. Чекнев С.Б. Механизмы обеспечения регуляторного баланса в комплексе естественных цитотоксических реакций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. –М., 1997.- 48 с.
22. Шано В.П., Нестеренко А.Н., Гюльмамедов Ф.И. // Анестезиология и реаниматология.- 1998.- № 4.- С.60-64.
23. Шляпников С.А., Бубнов Н.А., Ерюхин И.А. // Вестник хирургии.- 1997.- 3 12.- С.7-12.
24. Ярилин А.А. Основы иммунологии. –М.: Медицина, 1999.- 608 с.
25. Balk R. // Crit. Care Clin.- 2000.- Vol.16.N 2.- P.214-226.
26. Bone R.C. // Ann. Int. Med.- 1991.- Vol.115.- P.457-469.
27. Bone R.C. // Freshening course of the lectures 9th European Congress of Anaesthesiology, Jerusalem, Israel, October 2-7, 1994.- P.125-139.
28. Bone R.C. // JAMA.- 1996.- Vol.276.- P.565-566.

29. Lennard T.W., Shenton B.K., Borzota A. et al. // Br. J. Surg.- 1985.- Vol. 72.- P.771-776.
30. Mizutani Y., Terachi T., Okada T. // Int. J. Urol.- 1996.- N 3.- P.426-434.
31. Morrison D.S., Bucklin S.E. // In.: Differential Release and Impact of Antibiotic-Induced Endo-toxin, Engen Faist, Raven Press. –New York, 1995.- P.37-46.
32. Rangel-Fausto M.S., Pittet D., Costigan M. et al. // JAMA.- 1995.- Vol. 237.- P.117-123.
33. Retzlaff C., Yamamoto Y., Hoffman P.S. et al. // Infect. Immunol.- 1994.- Vol. 62.- P.5689-5693.
34. Stead R.H. // Ibid.- 1992.- Vol. 4.- P.91-99.
35. Weiss M., Moldawer L.L., Schneider E.M. // Blood.- 1999.- Vol. 93.- P.425-439.
- Ziegler E.L., Fisher C.J., Sprung C.L. et al. // New Engl. J. Med.- 1991.- Vol. 324.- P.429-434.