



ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

А.Д. МАКАЦАРИЯ, С.В. АКИНЬШИНА, В.О. БИЦАДЗЕ, Д.Х. ХИЗРОЕВА,
Л.А. КАЗАКОВА, З.К. ГАДАЕВА

УДК 616.94:618.2-036.1

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Септический шок в акушерстве: новый взгляд на патогенез

Макацария Александр Давидович

член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета

119333, г. Москва, ул. Д. Ульянова, д. 4, корп. 2, кв. 432, тел. 8-903-728-08-97, e-mail: gemostasis@mail.ru

В статье представлены современные данные о патогенезе септического шока в акушерстве, молекулярные основы развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и эндотелиальной дисфункции при этом состоянии. Показана ключевая роль ССВО в патогенезе катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС) — наиболее тяжелой формы АФС, которая полиорганной проявляется множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра АФА. Представлена взаимосвязь процессов воспаления и коагуляции и новые молекулярные механизмы тромбозов и системного воспалительного ответа, обусловленные дефицитом протеазы ADAMTS-13.

Ключевые слова: септический шок, системный воспалительный ответ, антифосфолипидный синдром, дефицит протеазы ADAMTS-13.

A.D. MAKATSARIYA, S.V. AKINSHINA, V.O. BITSADZE, D.H. HIZROEVA, L.A. KAZAKOVA, Z.K. GADAEVA

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Septic shock in obstetrics: a new look at the pathogenesis

The article presents the current data on the pathogenesis of septic shock in obstetrics, the molecular basis of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), and endothelial dysfunction in this condition. Shows a key role in the pathogenesis of SIRS catastrophic antiphospholipid syndrome (KAFS) - the most severe form of APS, which appears multiple thrombosis of the vital organs and the development of polyorgan failure coupled with a high titre of AFA. Shows the relationship of inflammation and coagulation, and new molecular mechanisms of thrombosis and systemic inflammatory response, caused by deficiency of protease ADAMTS-13.

Keywords: septic shock, systemic inflammatory response, antiphospholipid syndrome, deficiency of protease ADAMTS-13.

Воспаление — комплексная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение ткани, вызванное разнообразными агентами: инфекционными, различными химическими и физическими факторами, иммунными комплексами. Эта реакция была выработана организмом в ходе филогенеза и направлена на устранение патогенного агента и на восстановление структуры и функций поврежденных тканей. Воспалительный ответ может носить как локальный, так и генерализованный характер. Реакция воспаления выполняет не только защитно-приспособительную функцию, но и участвует в патогенезе многих заболеваний.

Септические осложнения являются одной из самых

сложных проблем теоретической и практической медицины. По данным Американского центра по контролю заболеваний (Centers for disease control — CDC), септический шок занимает 13-е место среди причин смертности в стране, а за последние 10 лет наблюдается почти 139%-е повышение заболеваемости сепсисом. Во многом это связано с увеличением числа пациентов со сниженным иммунным статусом, с возрастающим использованием инвазивных диагностических и лечебных процедур, с повышением резистентных к антибиотикам микроорганизмов. Притом что методы антибиотикотерапии и реанимационных мероприятий совершенствуются, смертность от сепсиса сохраняется



Таблица 1. Классификация ССВО

ССВО	<p>Диагноз ССВО устанавливается при наличии двух и более следующих клинических признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • температура > 38 °С или < 36 °С ЧСС>90 уд/мин • частота дыхания >20/мин или P_{CO_2}<32 кПа/мл (для больных, находящихся на ИВЛ) • лейкоцитоз > 12x10⁹/л или лейкопения < 4x 10⁹/л > 10 % юных форм лейкоцитов
Сепсис	Состояние, при котором наблюдается не менее двух признаков ССВО при наличии инфекционного очага, подтвержденного выделением возбудителя из крови
Тяжелый сепсис	Сепсис, сопровождающийся появлением полиорганной недостаточности, перфузионными нарушениями (включая лактацидоз, олигурию, острое нарушение психического статуса) и развитием артериальной гипотензии, корригирующихся при применении методов интенсивной терапии
Септический шок	Тяжелый сепсис, сопровождающийся стойкой гипотензией и перфузионными нарушениями, не поддающимися коррекции путем адекватной инфузионной, инотропной и вазопрессорной терапии. Под сепсис/ССВО-индуцированной гипотензией понимают САД < 90 мм рт. ст. либо снижение САД более чем на 40 мм рт. ст. от исходных показателей в отсутствии других причин гипотензии. Пациенты, получающие инотропные или вазопрессорные препараты, могут не иметь гипотензии, тем не менее, сохраняются признаки гипоперфузионных нарушений и дисфункции органов, которые относятся к проявлениям септического шока
Синдром полиорганной недостаточности	Нарушение функции двух или более жизненно важных органов у пациентов с тяжелым ССВО, у которых не удается поддерживать гомеостаз без специфических мероприятий интенсивной терапии

Молекулярные основы патогенеза синдрома системного воспалительного ответа.

на постоянно высоком уровне, составляя от 36 до 60% в зависимости от тяжести заболевания. Несмотря на достижения в области оказания акушерской и гинекологической помощи, сепсис остается ведущей причиной материнской смертности наряду с кровотечениями, тромбоэмболиями и эклампсией. Бактериемия у пациенток акушерских и гинекологических стационаров наблюдается в 0,7% случаев. При этом сепсис развивается у 5-25% пациенток (Lapinsky et al., 1997). Септический шок наблюдается значительно реже и составляет 3-5% от всех гнойно-септических заболеваний в акушерстве. Летальность при акушерском септическом шоке достигает 20-50%. Хотя частота септического шока в акушерско-гинекологической клинике в настоящее время низкая, тем не менее, септические осложнения занимают одно из первых мест в структуре причин материнской смертности. Особенно важно, что более чем в 70% случаев материнскую смертность, связанную с инфекциями, можно предотвратить. Это возможно только при условии знания патогенеза септического шока, выработке настороженности в отношении инфекционных осложнений, при их раннем выявлении и грамотной терапии. Беременность характеризуется иммуносупрессией, которая предрасполагает к развитию септических осложнений. Основными причинами акушерского септического шока служат: эндометрит после кесарева сечения (15-85%) и естественных родов (1-4%), мочевые инфекции (1-6%), септический аборт (1-2%), хориоамнионит (1%), синдром токсического шока (1%) [Gonik B., 1986]. Другие факторы риска включают длительный безводный промежуток, беременность на фоне ВМС, инструментальные вмешательства на органах мочеполовой системы.

История вопроса.

Впервые термин «сепсис» (греч. sepsis — гниение) был введен в IV в. до н.э. Аристотелем для обозначения процесса

отравления организма продуктами «разложения и гниения» собственных тканей.

Большинство современных знаний о патогенезе септического шока было получено на основании наблюдений за пациентами с сепсисом или с помощью экспериментальных моделей сепсиса. В 1894 г. Санарелли (G. Sanarelli) первый обнаружил качественно различную реакцию организма в ответ на введение двух одинаковых доз тифозного токсина с интервалом в 24 ч. Так, если первая инъекция не вызывала видимых повреждений в организме животного, то вторая приводила к его гибели. Шварцман (G. Schwartzman) в 1928 г. провел внутрикожную и последующую внутривенную инъекцию фильтрата *B. typhosis* с интервалом в 24 ч. и описал выраженную местную реакцию в месте внутрикожной инъекции, при которой возникали геморрагический некроз, деструкция стенки сосудов, местное кровоизлияние.

Впервые клиническая картина септического шока была описана именно в связи с акушерскими осложнениями. В 1955 г. Williams E. Studdiford профессор (1897-1964) акушерства и гинекологии медицинского университета в Нью-Йорке, руководитель отделения акушерства и гинекологии и госпитале Bellevue в Нью-Йорке и его ученик Gordon Watkins Douglas (род. 1921 г.) описали ранее неизвестный синдром, названный ими «плацентарной бактериемией». Они наблюдали 7 женщин, у которых септический аборт осложнился внезапным развитием гипертензии, резистентной к традиционной вазопрессорной терапии. Причем падение давления не было обусловлено массивной кровопотерей. При гистологическом исследовании было обнаружено обсеменение плаценты грамотрицательными бактериями. Studdiford и Douglas предположили, что причиной гемодинамических нарушений является поступление эндотоксина из очага инфекции - плаценты — в системный кровоток женщины.



Williams E. Studdiford



Gordon Watkins Douglas

В 1992 г. Чикагская Международная согласительная конференция Американской ассоциации торакальных врачей (American college of Chest Physicans - ACCP) и общества по лечению больных, находящихся в критическом состоянии (Society of Critical Care Medecine - SCCM), приняла решение об унификации терминологии, касающейся сепсиса и его клинических проявлений. Одним из значимых решений конференции стало введение термина «синдром системного воспалительного ответа» - ССВО (Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS). Автором термина является Roger C. Bone.



Roger C. Bone (1941-1997)

Терминология и классификация синдрома системного воспалительного ответа.

ССВО, или SIRS, определяют как неспецифический системный ответ организма на инфекционные агенты и различные неинфекционные экстремальные воздействия: травму, ожоги, ишемию, радиационные повреждения, шоки, цирроз печени, панкреатит, онкологические заболевания, иммунодефицита.

Единая классификация, созданная в 1992 г., выделила следующие состояния: бактериемия, ССВО, сепсис, тяжелый сепсис, септический шок, синдром полиорганной недостаточности (СПОН) — и дала новый импульс к развитию представлений о генерализованном ответе организма как об ответной реакции не только на инфекционные агенты, но и на неинфекционные повреждающие факторы (табл. 1). Таким образом, согласно современным представлениям, ССВО является острой, неспецифической, неконтролируемой реакцией в ответ на воздействие повреждающего стимула.

В результате повреждения или инфицирования тканей в организме человека разворачивается сложная и многокомпонентная последовательность реакций, направленных на предотвращение дальнейшей тканевой деструкции, на изоляцию и уничтожение патогена, активацию репаративных процессов и восстановление исходного гомеостаза. В норме в организме поддерживается баланс провоспалительных и противовоспалительных медиаторов, тогда как при ССВО в результате массивной агрессии повреждающего фактора происходит неконтролируемая избыточная активация провоспалительных агентов, которые запускают целый спектр реакций, влекущих за собой генерализованное повреждение тканей и развитие полиорганной недостаточности. Основные механизмы

развития ССВО — повреждение эндотелия, активация лейкоцитов, внешнего и внутреннего путей коагуляции, нарушение фибринолиза, гиперагрегация тромбоцитов, воздействие на систему комплемента, калликреин-кининовую систему, обмен катехоламинов и глюкокортикоидов, нарушение адекватного иммунного ответа (табл. 2). Согласно современным представлениям, в основе реакции Санарелли-Шварцмана лежит системный ответ организма на инфекцию, опосредуемый воспалительными цитокинами и приводящий к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома).

Таблица 2.
Компоненты, обеспечивающие формирование синдрома системного воспалительного ответа

<p>Клеточные медиаторы: Лейкоциты:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гранулоциты; • Моноциты; • Естественные киллеры; • В-лимфоциты; <p>Эндотелий; Тромбоциты; Адиipoциты; Гепатоциты.</p> <p>Гуморальные медиаторы: Коагуляционный каскад; Система комплемента; Продукты метаболизма арахидоновой кислоты; Цитокины и хемокины; Факторы роста; Молекулы адгезии; Вазоактивные пептиды и амины; Брадикинин и другие кинины; Эндогенные опиоиды и эндорфины; Токсические свободные радикалы кислорода; Факторы роста.</p> <p>Экзогенные медиаторы: Эндотоксин; Экзотоксин и другие токсины.</p>
--

Для предотвращения избыточных проявлений системного воспаления в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов. R.C. Bone

в 1997 г. определил это явление как компенсаторный системный противовоспалительный ответ (Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome — CARS). При сбалансированном течении CARS подавляет системную воспалительную реакцию. Однако при чрезмерной выраженности CARS индуцирует развитие глубокой иммунодепрессии, что клинически проявляется хронизацией или диссеминацией инфекции, нарушением процессов репарации, усугублением эндотоксикоза и формированием поздней полиорганной недостаточности, что в совокупности предопределяет летальный исход на поздних этапах ССВО.

Таким образом, была разработана концепция двухфазного течения ССВО. В основе системной воспалительной реакции лежит запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой — противовоспалительные медиаторы (табл. 3). Баланс между этими двумя антагонистическими группами во многом определяет характер течения и исхода процесса.

В развитии ССВО выделяют пять стадий:

1) начальная (индукционная) стадия — представлена локальным воспалительным ответом на воздействие повреждающего фактора;



Таблица 3.
Провоспалительные и противовоспалительные медиаторы

Провоспалительные медиаторы	Противовоспалительные медиаторы
Фактор некроза опухолей-α (TNF-α) Интерлейкины (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15) Интерферон-γ (ИФН-γ)	Антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra) ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 Рецептор ИЛ-1 II типа (ИЛ-1RII)
Тромбоксан A ₂ (TXA ₂) Фактор активации тромбоцитов (PAF) Фосфолипаза A ₂ (PLA ₂) Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) Простагландины Простаглицлин (PGI ₂) Моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP)	Трансформирующий фактор роста β (TGF-β) Растворимый рецептор TNF-α Антагонист рецептора лейкотриена B4 Липополисахарид-связывающий белок (LPB)

2) каскадная (медиаторная) стадия — характеризуется избыточной продукцией медиаторов воспаления и их выбросом в системный кровоток;

3) стадия вторичной аутоагрессии, для которой характерно развитие клинической картины ССВО, формирование ранних признаков органной дисфункции;

4) стадия иммунологического паралича — стадия глубокой иммуносупрессии и поздних органических нарушений;

5) терминальная стадия.

Ключевым звеном развития полиорганной недостаточности при ССВО является повреждение сосудистого эндотелия (рис. 1). Формирование эндотелиальной дисфункции происходит под действием широкого спектра медиаторов воспаления и обуславливает активацию процессов коагуляции, системы комплемента, клеток крови, в первую очередь макрофагов и нейтрофилов. В результате массивного выброса провоспалительных цитокинов происходит непрерывная стимуляция лейкоцитов, макрофагов, их неконтролируемая активация и высвобождение широкого спектра медиаторов воспаления, включая цитокины, фактор активации тромбоцитов (PAF), колонестимулирующие факторы, метаболиты цикла арахидоновой кислоты, тромбоксан A₂, простагландины, лейкотриены, свободные радикалы кислорода, различные протеазы, которые участвуют в повреждении тканей.

Активация экспрессии лейкоцитарных и эндотелиальных молекул адгезии, продукции хемокинов эндотелиальными клетками способствует миграции клеток крови через сосудистую стенку, что также вносит вклад в прогрессирование тканевых повреждений. Под действием цитокинов происходит избыточная продукция NO, что во многом предопределяет развитие шока. Сочетание повышенной проницаемости сосудистой стенки с практически полным отсутствием тонуса гладкой мускулатуры

Рисунок 1.
Патогенез эндотелиальной дисфункции при ССВО:

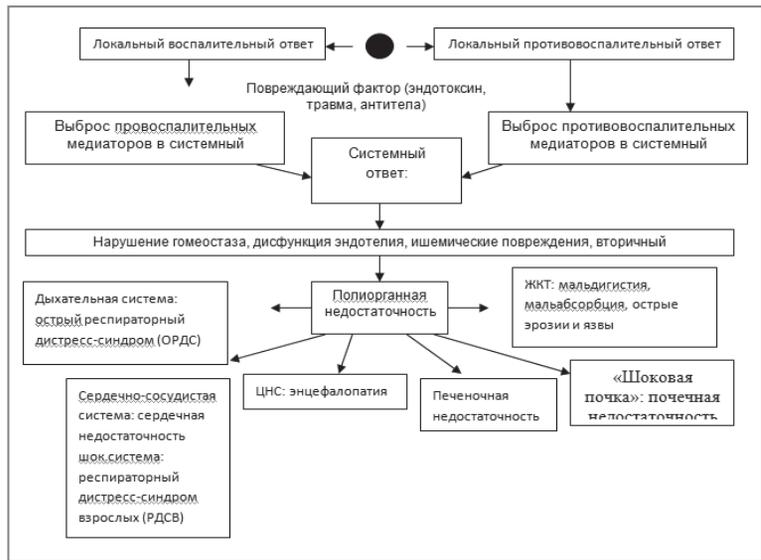
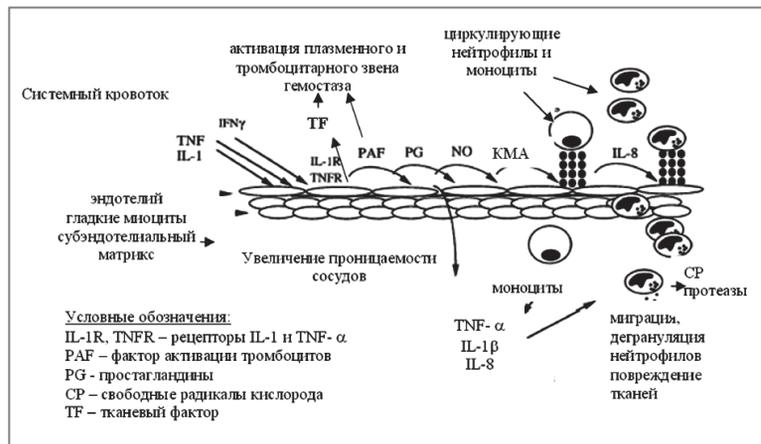


Рисунок 2.
Схема патогенеза полиорганной недостаточности при ССВО





приводит к развитию рефрактерной гипотензии при септическом шоке.

Под действием провоспалительных цитокинов происходит системная активация процессов коагуляции. В результате обнажения прокоагулянтной поверхности субэндотелиального матрикса увеличивается экспрессия тканевого фактора. Избыточная продукция тромбина, PAF, клеточных молекул адгезии способствует вовлечению в патологический процесс тромбоцитарного звена гемостаза. Неотъемлемой частью патогенеза ССВО является ДВС-синдром, характеризующийся сменой фаз гиперкоагуляции и коагулопатии потребления и развитием геморрагических, тромботических и ишемических повреждений.

Прогрессирующие нарушения работы сердечно-сосудистой системы, увеличение проницаемости сосудистой стенки, дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК), неспособность поврежденного эндотелия участвовать в адекватной регуляции сосудистого тонуса — все это приводит к развитию шока и возникновению дисфункции жизненно важных органов (развитию «шоковых органов»).

Терминальная стадия ССВО характеризуется полной дисрегуляцией иммунных механизмов и развитием необратимой полиорганной недостаточности (рис. 2).

Основу патогенеза ССВО составляет генерализованная неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов. При этом ведущая роль принадлежит цитокинам TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10. Активация воспалительного каскада происходит в определенной последовательности. В процесс инициации системного воспалительного ответа вовлечены так называемые ранние цитокины (TNF- α , ИЛ-1 β). Их введение экспериментальным животным приводит к развитию клинической картины сепсиса, а их блокада позволяет уменьшить проявления системной воспалительной реакции (Blackwell et al., 1996). TNF- α — первый цитокин, который транзиторно появляется в циркуляции на экспериментальной модели эндотоксинемии как у приматов, так и у человека; пиковой концентрации он достигает через 90 мин. Немного позже происходит высвобождение ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, частично опосредованное TNF- α .

Один из важнейших источников цитокинов — Т-клетки. В зависимости от спектра продуцируемых цитокинов выделяют Т-хелперы-1 (Th-1), продуцирующие ИЛ-2, ИФН- γ , TNF- α и Т-хелперы-2 (Th-2), которые являются источником противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-1, ИЛ-13. Th-1 являются эффекторами клеточного иммунного ответа, а Th-2 — гуморального. ИФН- γ , продуцируемый СВ8+-лимфоцитами, NK-клетками и нейтрофилами, и ИЛ-12, синтезируемый макрофагами и дендритными клетками, способствуют дифференцировке Th-0 в Th-1 и препятствуют формированию Th-2-фенотипа. ИЛ-4 и ИЛ-10, продуцируемые тучными клетками и эозинофилами, наоборот, активируют гуморальный и подавляют клеточный иммунный ответ.

Дисбаланс Th-1/Th-2-цитокинов лежит в основе формирования эндотелиальной дисфункции при различных патологических процессах.

Провоспалительные цитокины (TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6) продуцируются различными клетками, вовлеченными в формирование воспалительных инфильтратов сосудистой стенки (макрофагами, эндотелиоцитами, Т-хелперами, фибробластами, гладкими миоцитами) и способствуют лейкоцит-опосредованному повреждению эндотелиального слоя, активации прокоагулянтных механизмов (вследствие индукции экспрессии тканевого фактора (TF) и снижения активности антикоагулянтных факторов — протеина С (PC) и протеина S (PS)). TNF- α выполняет важнейшие функции

в период запуска воспаления: активирует эндотелиальные клетки и лейкоциты, увеличивает проницаемость эндотелия, цитотоксичность фагоцитов, адгезивные свойства лейкоцитов. Он способствует миграции лейкоцитов в зону воспаления и их дегрануляции, что обуславливает развитие тканевых повреждений. Действуя синергично с ИЛ-2, TNF- α активирует Т-клетки. В ряде экспериментов выявлено, что инфузия человеку рекомбинантного TNF- α сопровождается развитием клинических проявлений ССВО (лихорадка, изменения гемодинамики, коагулопатия, повышение уровня печеночных ферментов в плазме). TNF- α участвует в формировании органной дисфункции при ССВО. Так, введение TNF- α животным и человеку сопровождалось легочной гипертензией, увеличением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла в легочной ткани, угнетением работы миокарда (Martin et al., 1994). TNF- α может служить маркером тяжести ССВО и прогностическим неблагоприятным признаком исхода патологического процесса (Pinsky et al., 1993).

Центральную роль в патогенезе системного ответа на воспаление играет эндотелиальная дисфункция. В результате повреждения эндотелия развивается каскад патологических процессов, прогрессирует тканевая гипоксия, возникают глубокие нарушения в системе гемостаза и развивается ДВС-синдром, что в совокупности приводит к необратимым нарушениям функций всех органов и тканей.

Эндотелий тонко реагирует как на провоспалительные, так и на противовоспалительные сигналы, регулирует множество биологических процессов, включая сосудистый тонус, коагуляцию и тромбообразование, воспалительные и иммунные реакции, репарацию и целый ряд метаболических реакций организма.

В норме антикоагулянтная и антитромботическая способность эндотелия преобладает над его прокоагулянтными свойствами. Однако под действием повреждающих факторов изменяется фенотип эндотелиального слоя и проявляется его прокоагулянтная активность. Повреждение эндотелия может быть результатом воздействия различных стимулов, включая механическую травму сосудов, провоспалительные цитокины (TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), эндотоксины и другие компоненты клеточной стенки бактерий, атерогенные стимулы (ЛПНП, гомоцистеин), иммунные комплексы.

Таким образом, понятие «эндотелиальная дисфункция» отражает генерализованное нарушение всех функций эндотелия, что сопровождается нарушением регуляции сосудистого тонуса и проницаемости, увеличением прокоагулянтной, проагрегантной, антифибринолитической и провоспалительной активности эндотелиального слоя.

Взаимосвязь процессов воспаления и коагуляции.

Процессы воспаления и коагуляции тесно связаны между собой и играют ключевую роль в развитии многих заболеваний. При сепсисе вследствие неконтролируемого выброса провоспалительных цитокинов происходит генерализованная активация свертывающей системы крови, развивается ДВС-синдром. Последний является ключевым фактором, обуславливающим развитие полиорганной недостаточности и смерти при ССВО. В свою очередь, многие компоненты коагуляционного каскада способны стимулировать воспалительный ответ. Таким образом, при ССВО замыкается порочный круг процессов воспаления и коагуляции, которые, действуя в совокупности и взаимно активируя друг друга, формируют тяжелейшую клиническую картину, вплоть до развития полиорганной недостаточности.

В настоящее время под системным воспалительным ответом организма понимают нарушение гомеостаза между



процессами воспаления, коагуляции и фибринолиза.

Септический шок протекает с гиперактивацией всей системы гемостаза, включая прокоагулянтное и тромбоцитарное звенья. При ССВО наблюдаются признаки активации как внешнего, так и контактного пути коагуляции. Однако установлено, что активация свертывающей системы крови во время сепсиса управляется в основном через внешний путь, опосредованный тканевым фактором. В случае системного воспаления основным источником TF служат циркулирующие клетки крови — в основном, моноциты, но также и гранулоциты. При введении низкой дозы эндотоксина здоровым добровольцам отмечалось 125-кратное увеличение количества мРНК TF в моноцитах. Хотя многие провоспалительные цитокины повышают экспрессию TF, ведущую роль в этом процессе играет ИЛ-6. Кроме того, при сепсисе обнаружено повышенное количество тканевых микрочастиц в плазме, содержащих TF и способных активировать процессы воспаления и коагуляции. Как отмечалось ранее, TF активирует процессы коагуляции, которые в условиях системного воспаления становятся критическими и приводят к развитию ДВС-синдрома.

Одним из важнейших признаков ДВС-синдрома, представляющим собой неотъемлемую часть патогенеза ССВО, является генерализованная активация факторов коагуляционного каскада. Факторы свертывания не только активируют процессы коагуляции, но и принимают непосредственное участие в прогрессировании воспалительного ответа. Они взаимодействуют со специфическими клеточными рецепторами, активируют внутриклеточную передачу сигнала и стимулируют экспрессию различных медиаторов воспаления. Ведущую роль в этом процессе играет взаимодействие факторов свертывания крови, прежде всего тромбина, фактора Ха и комплекса TF—VIIa, с PARs (protein-activated receptors, или рецепторы, активируемые протеазами). Например, активация PAR-2 под действием комплекса TF—VIIa приводит к усилению продукции макрофагами активных радикалов кислорода и молекул адгезии, активации взаимодействия лейкоцитов с эндотелием и экспрессии провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8). В свою очередь, эти цитокины усиливают экспрессию PAR-2 на эндотелии и продукцию тромбина моноцитами.

Одним из ключевых факторов, регулирующих процессы коагуляции и воспаления, является тромбин. Он принимает участие в регуляции многих биологических процессов, включая коагуляцию, фибринолиз, а также функции эндотелия, тромбоцитов и лейкоцитов (рис. 3).

Система фибринолиза играет важную роль в патогенезе

ССВО. У мышей с дефицитом активаторов плазминогена при введении эндотоксина наблюдается усиление процессов отложения фибриновых сгустков в органах и тканях по сравнению с контрольной группой, тогда как у мышей с дефектом гена PAI-1 при введении эндотоксина тромбозы микроциркуляторного русла не возникают.

Высокий уровень PAI-1 является прогностически неблагоприятным признаком у пациентов с ДВС-синдромом. Интересно, что при полиморфизме гена PAI-1 в области промотора, обуславливающим большую чувствительность этого гена к стимулирующему влиянию ИЛ-1, уменьшается выживаемость при менингококковом сепсисе (Hermans et al., 1999). Фибриноген и фибрин, в свою очередь, способствуют формированию воспалительного ответа. Эти факторы непосредственно стимулируют экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- α и ИЛ-1 β на мононуклеарных клетках и активируют продукцию хемокинов (ИЛ-8, MCP-1) эндотелиальными клетками и фибробластами. Компоненты фибринолитической системы, в частности u-PA и его рецептор u-PAR, принимают участие в регуляции воспалительного ответа, что связано с их способностью модулировать процессы клеточной миграции.

Прокоагулянтное состояние при ССВО может прогрессировать вследствие несостоятельности физиологических антикоагулянтных систем. Важнейшее значение при этом имеет эндотелиальная дисфункция.

Повреждение эндотелия приводит к нарушению функции основных регуляторов коагуляционного каскада: AT III, TFPI и антикоагулянтного пути PC, включающего TM, PC и PS, EPCR. Помимо антикоагулянтной функции эти факторы выступают в роли противовоспалительных агентов.

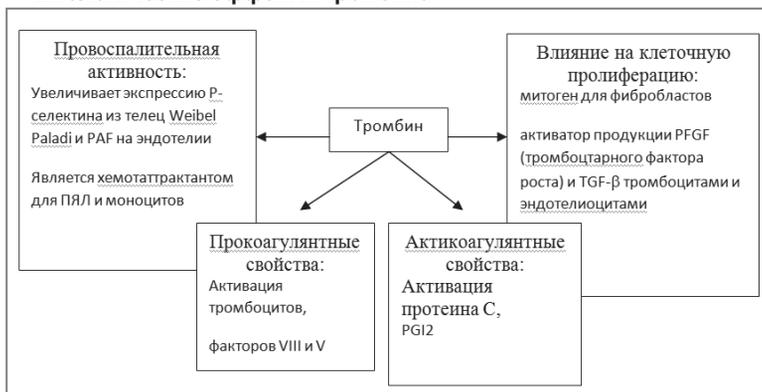
AT III напрямую связывается с лейкоцитами и способствует снижению экспрессии рецепторов цитокинов и хемокинов. Кроме того, показано, что AT III активирует экспрессию противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Важнейшим фактором, обладающим противовоспалительной активностью, является TM. Во-первых, он участвует в активации PC, которому присущи антикоагулянтные и противовоспалительные свойства. Во-вторых, TM активирует TAPI (тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза). TAPI является важнейшим ингибитором компонента комплемента C5a и, таким образом, препятствует комплемент-опосредованному повреждению эндотелия. В-третьих, TM связывает тромбин, блокируя, следовательно, формирование фибрина, активацию тромбоцитов и PARs. Противовоспалительное действие TM связано также с его способностью ингибировать адгезию лейкоцитов к активированному эндотелию.

TFPI также обладает противовоспалительными свойствами. Ингибируя комплекс TF—VIIa, TFPI препятствует образованию тромбина и реализации его провоспалительных эффектов. Применение рекомбинантного TFPI в высоких дозах препятствует формированию тромбина при сепсисе. Однако физиологических доз TFPI отнюдь не достаточно для модулирования коагуляции при системном воспалении.

Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о значении PC не только для регуляции процессов коагуляции, но и как важнейшего модулятора воспалительного ответа. Так, у крыс с дефицитом PC наблюдается более выраженная воспалительная реакция на введение эндотоксина и увеличивается риск летальных исходов, тогда как введение PC приводит к

Рисунок 3.
Биологические эффекты тромбина



уменьшению тяжести органных нарушений и снижению уровня смертности. APC понижает экспрессию цитокинов и активность лейкоцитов у крыс с эндотокснемией (Okajima et al., 2001).

Противовоспалительный эффект APC объясняется его способностью ингибировать генерацию тромбина и его взаимодействие с PARs. Кроме того, APC конкурирует с тромбином за связывание с PARs. Таким образом, APC препятствует реализации провоспалительных и прокоагулянтных эффектов тромбина, являющихся ключевыми причинами развития ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности при ССВО. Противовоспалительное действие APC связано с его способностью ингибировать продукцию моноцитами TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и блокировать E-селектин-опосредованную адгезию лейкоцитов к активированным эндотелиоцитам. Противовоспалительный эффект PC опосредован его связыванием с EPCR. По структуре он гомологичен CD1 (MHC-1). Взаимодействуя с PC, EPCR ингибирует транслокацию NF- κ B в ядро и, следовательно, предотвращает синтез цитокинов и молекул адгезии. EPCR также снижает экспрессию тканевого фактора на мононуклеарах при стимуляции эндотоксином и ингибирует апоптоз эндотелиоцитов. Комплекс EPCR- PC может подвергаться эндоцитозу, проникать в клеточное ядро и регулировать транскрипцию определенных генов. Однако значение этого процесса пока не определено.

При ССВО наблюдается уменьшение активности всех естественных антикоагулянтных систем организма. Низкий уровень АТ III, PC и PS коррелирует со смертностью у пациентов с ДВС-синдромом. При септическом шоке выявляется снижение уровня АТ III, нарушение функционирования системы PC.

Снижение уровня PC и АТ III при системном воспалении связано с повышенным потреблением антикоагулянтных факторов в условиях активации коагуляционного каскада, с их разрушением под действием эластазы — продукта активированных нейтрофилов, а также с нарушением их синтеза, что является проявлением негативной острой фазовой реакции при воспалении. Уменьшение активности системы PC при ССВО происходит еще и вследствие снижения экспрессии EPCR на эндотелии под действием провоспалительных цитокинов. Нарушение биологических функций системы PC происходит также за счет снижения количества ТМ на эндотелии. Это связано с усилением интернализации

и ингибирования транскрипции ТМ под действием эндотоксина и провоспалительных медиаторов (TNF- α , ИЛ-1 β). Кроме того, при воспалении продукты активированных нейтрофилов снижают активность ТМ за счет окисления и его протеолитической деградаци под действием эластазы. В результате протеолиза ТМ на сосудистом эндотелии в крови и в моче человека при различных патологических состояниях обнаруживается растворимый ТМ. Последний расценивается как маркер эндотелиального повреждения и ассоциированного с ним тромбоза, а также как доклинический маркер гестоза.

Ниже представлена схема взаимосвязи коагуляции и воспаления (рис. 4).

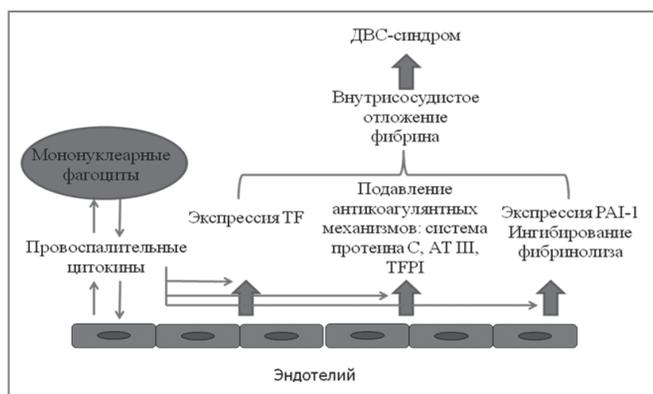
В условиях синдрома системного воспалительного ответа как активированный эндотелий, так и активированные моноциты продуцируют провоспалительные цитокины, которые стимулируют прокоагулянтные механизмы. Активация коагуляции дебютирует с экспрессии TF на активированных мононуклеарных и эндотелиальных клетках. Одновременно происходит подавление функции естественных антикоагулянтов и ингибирование фибринолиза, что способствует отложению фибрина в сосудистом русле и прогрессированию ДВС-синдрома.

Феномен молекулярной мимикрии, синдром системного воспалительного ответа и аутоиммунные заболевания.

Все большой интерес ученых в настоящее время привлекает проблема взаимосвязи воспаления и аутоиммунных процессов. Яркой иллюстрацией взрывной активации аутоиммунных процессов на фоне инфекции с развитием самой тяжелой формы антифосфолипидного синдрома — катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС) — является случай, описанный Naum G. и соавт. (1999). КАФС развился у пациента с СКВ через 3 нед. после инфекции, вызванной *Salmonella typhi*, которая была успешно вылечена с помощью офлоксацина. Исследователи считают, что ЛПС *S. typhi* обладает иммуногенными и протромботическими свойствами. В дальнейшем было показано, что липид А грамотрицательных бактерий вызывает образование антител, способных связываться с b2-GPI, и появление феномена волчаночного антикоагулянта.

В большинстве случаев аКЛ, синтезируемые под действием инфекционного агента, не являются патогенными и не способны взаимодействовать с b2-GPI. Однако появляется все больше данных о возможности выработки патогенных анти-b2-GPI-зависимых антител в условиях инфекции. Не исключено, что при наличии определенной генетической предрасположенности (определенной профиля HLA) инфекционные антитела могут приобретать способность к взаимодействию с b2-GPI. Например, появление патогенных свойств у инфекционных аКЛ может быть обусловлено мутацией их CDR3-домена, ответственного за связывание с b2-GPI. Существуют и другие механизмы развития КАФС под действием инфекции. Так, некоторые микроорганизмы обладают суперантигеном, способным активировать Т-клетки, которые, в свою очередь, стимулируют выработку аКЛ в В-лимфоцитах. Наконец, микроорганизмы могут содержать химические структуры, сходные с определенными аминокислотными последовательностями или конформационными структурами белков человеческого организма. При этом феномене, названном антигенной мимикрией, наблюдается нарушение толерантности к аутоантигенам, развитие специфического иммунного ответа под воздействием патогенного агента и перекрестной реактивности по отношению к собственным структурам

Рисунок 4.
Патогенез активации коагуляции в условиях воспаления





организма с формированием органических повреждений.

Впервые концепция молекулярной мимикрии появилась в 1980-х гг., когда была выявлена перекрестная реактивность моноклональных антител к различным вирусным структурам и белками организма человека. Так, была обнаружена перекрестная реактивность фосфопротеина вируса кори с цитокератинами, вируса простого герпеса I типа с виментином, клонов Т-клеток, направленных против различных инфекционных агентов с антигенными детерминантами пораженного организма (Oldstone M., 2005).

Результаты дальнейших исследований показали, что феномен молекулярной мимикрии является широко распространенным. Частота перекрестной реактивности между вирусными белками с собственными антигенами организма была проанализирована с использованием более 800 моноклональных антител, при этом перекрестная реакция обнаружена примерно для 5% моноклональных антител к 15 вирусам, являющимся распространенными возбудителями у человека (Oldstone M., 2005). Кроме того, феномен молекулярной мимикрии может с патогенетической точки зрения объяснить разнообразие клинических симптомов некоторых заболеваний. Инфекционному фактору в настоящее время отдают ведущую роль и в патогенезе поражений ЦНС при ряде аутоиммунных заболеваний, включая рассеянный склероз, СКВ, антифосфолипидном синдроме. Так стрептококки содержат последовательность, реагирующую с анти-ДНК-антителами R4A, связывающимися NMDA-рецепторами в ЦНС. Кроме того, инфекционные агенты, наряду с такими факторами, как стресс, эффекты половых гормонов могут повышать проницаемость гематоэнцефалического барьера, делая структуры головного мозга доступными для атаки аутоантител.

Тромботический шторм и синдром системного воспалительного ответа.

ССВО возникает не только при сепсисе; неинфекционные причины, в частности иммуноопосредованное поражение органов, являются мощнейшим стимулом к формированию системного воспаления. На сегодняшний день все больше данных свидетельствуют о ключевой роли ССВО в патогенезе КАФС. Катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС) — наиболее тяжелая форма АФС, которая проявляется множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности на фоне высокого титра АФА. Хотя КАФС развивается менее чем у 1% пациентов с АФС, однако это состояние является угрожающим жизни и поэтому требует неотложной терапии. Оптимального лечения КАФС не разработано, и смертность достигает 50% (Asherson, 2004). С современных позиций в понятие КАФС включают (Vora et al., 2006): развитие множественных тромбозов за короткий период времени (менее одной недели), развитие полиорганной недостаточности, тромбозы в мелких сосудах, развитие ССВО, высокий риск атипичных тромбозов (костного мозга, органов репродуктивной системы), лабораторные признаки АФС. Рассматривая КАФС с позиций синдрома системного ответа на воспаление, становится понятным колоссальное сходство клинических проявлений КАФС и сепсиса. Развивающийся синдром системного ответа на воспаление приводит к формированию распространенной тромботической васкулопатии, что, в свою очередь, объясняет широкий спектр клинических проявлений КАФС, обусловленных повреждением тканей и развитием полиорганной недостаточности, включая нарушение функции почек, ОРДС, развитие церебральных нарушений

(«острый церебральный дистресс-синдром»), снижение сократительной активности миокарда и развитие катехоламин-рефрактерной гипотензии. ССВО, таким образом, не оставляет организму шансов, поражая все защитные механизмы, обуславливая блокаду микроциркуляторного русла и развитие мультиорганной недостаточности.

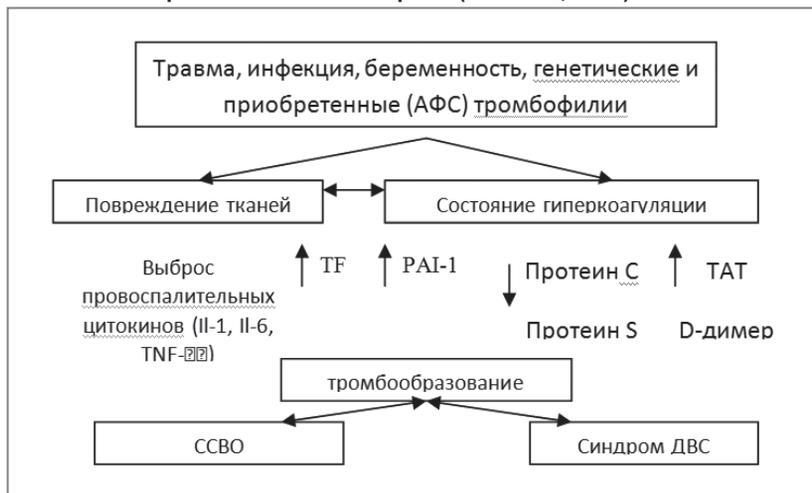
В последнее время все больше внимания уделяется изучению роли КАФС в патогенезе акушерских осложнений. Такие типично акушерские осложнения как эклампсия, HELLP-синдром, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты могут быть проявлениями КАФС. Таким образом, КАФС является гораздо более распространенным явлением, чем было принято считать до сих пор. Кроме того, эклампсия, HELLP-синдром, ПОНРП могут развиваться и при наличии других дефектов гемостаза, в частности, при мутации FV Leiden и дефиците PS. Сочетание приобретенной тромбофилии, обусловленной АФС, с генетическими дефектами гемостаза существенно усугубляет течение патологического процесса и приводит к развитию тромботических осложнений. Возможно, сочетание наследственных тромбофилий и АФС создает благоприятный фон, при котором, при определенных условиях, возможна декомпенсация системы гемостаза и развитие КАФС.

КАФС характеризуется мультиорганной поражением и вовлечением всех органов и систем с развитием полиорганной недостаточности. Во время беременности появляется новый чрезвычайно важный как для матери, так и для плода орган — плацента. Морфологически множественные микротромбозы и инфаркты плаценты выявляются при многих акушерских осложнениях, включая гестозы, HELLP-синдром, ДВС-синдром, обусловленный различными причинами, в том числе и акушерскими кровотечениями и септическими осложнениями. На сегодняшний день значение генетических форм тромбофилии и АФС в патогенезе акушерских осложнений является общепризнанным, более того, акушерские осложнения являются одним из диагностических критериев АФС. В связи с этим у пациенток с акушерскими осложнениями крайне важно провести исследование на наличие АФА. Это поможет вовремя распознать КАФС, своевременно начать терапию и избежать прогрессирования этого потенциально летального осложнения.

Интересно, что впервые ДВС-синдром был описан McКау (1965) у 38-летней женщины с СКВ. Данные анамнеза этой больной (наличие хореи, поражение митрального клапана, привычное невынашивание беременности) свидетельствуют в пользу вторичного АФС. Через несколько дней после холецистэктомии у женщины развились признаки мультиорганной недостаточности (почечная, сердечная недостаточность, ОРДС, лихорадка) в сочетании с низким уровнем фибриногена, тромбоцитопенией и увеличением ПВ (по лабораторным данным). Полиорганная недостаточность стала причиной летального исхода через неделю после оперативного вмешательства. При патологоанатомическом исследовании обнаружили типичные для КАФС проявления тромбоза микрососудистого русла. Таким образом, McКау наблюдал развитие КАФС и одновременно синдром ДВС, однако в то время о существовании КАФС не было известно.

Кроме того, по данным Karmochkine M. и соавт. (1996), у пациентов с ДВС-синдромом высокий уровень циркулирующих АФА выявляется в 33% случаев. АФА при ДВС-синдроме могут появляться вторично вследствие

Рисунок 5.
Гипотеза «тромботического шторма» (Kitchens, 1998)



массивного повреждения тканей, и их роль в патологическом процессе остается неизвестной. Таким образом, для своевременной диагностики КАФС необходимо исследовать уровень АФА у всех пациентов с ДВС-синдромом при отсутствии провоцирующего фактора.

Одной из самых больших загадок КАФС является развитие микротромбозов, тогда как для классического АФС характерны в основном макротромбозы. Согласно Kitchens С.С. (1998), массивное тромбообразование влечет за собой прогрессирование тромбоза, которое автор назвал «тромботическим штормом». В основе этого явления лежит прогрессирующая активация образования тромбина, угнетение фибринолиза за счет PAI-1, потребление антикоагулянтных факторов: PC, PS, AT III, развитие массивного тканевого повреждения, выброса цитокинов, развитие ДВС-синдрома, системного ответа на воспаление и полиорганной недостаточности (рис. 5).

Мы считаем, что признаки ДВС-синдрома могут развиваться практически во всех случаях КАФС, что обусловлено общими патогенетическими механизмами этих состояний. Так, в основе КАФС и ДВС-синдрома лежит универсальный патологический процесс — синдром системного воспалительного ответа. При КАФС и при ДВС-синдроме выявляются сходные провоцирующие факторы (инфекция, травма, беременность), наблюдается развитие эндотелиальной дисфункции, выброс провоспалительных цитокинов и активация коагуляции.

Совсем недавно был описан феномен тромботического шторма, который по аналогии с КАФС характеризуется множественными тромбозами, развивающимися в течение короткого периода времени, но без циркуляции высоких уровней АФА (Ortel T., 2010).

Критерии диагностики такого варианта тромботического шторма включают:

- два или более эпизодов венозных/артериальных тромбоза/микроангиопатии;
- атипичную локализацию тромбозов;
- рефрактерность тромбозов к стандартной терапии.

При этом наиболее частым триггером тромботического шторма является беременность. Согласно нашей концепции причиной возникновения этого состояния служат тяжелые формы мультигенной тромбофилии (2 и более гомозиготные формы высокотромбогенных мутаций) одновременно с повышенными уровнями кофакторов.

Дефицит ADAMTS 13: новые молекулярные механизмы тромбозов и системного воспалительного ответа.

Особый интерес представляет изучение роли дефицита протеазы ADAMTS-13 в генезе тромботических и воспалительных осложнений. Исходно роль дефицита ADAMTS-13 была изучена при тромботической тромбоцитопенической пурпуре — угрожающем жизни состоянии, которое впервые было описано Мошковицем в 1924 году и характеризуется тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, неврологическими симптомами, лихорадкой и нарушением функции почек. При отсутствии лечения летальность при ТТП может достигать 85-100%. Патогенез ТТП был установлен в 1996 году благодаря открытию Furlan и Tsai протеазы, расщепляющей фактор фон Виллебранда и лишь в 2001 году благодаря генетическим

исследованиям удалось окончательно идентифицировать ее структуру (Levi GG et al., 2001). В результате протеаза vWF получила название ADAMTS-13 — дизинтегрин-подобной металлопротеазы с последовательностью 13 по типу тромбоспондина 1. Функция ADAMTS-13 состоит в расщеплении гигантских мультимеров vWF, которые обладают высокой способностью к связыванию с тромбоцитами и стимуляции внутрисосудистой агрегации и формированию тромбов в микроциркуляторном русле. У здоровых лиц активность ADAMTS-13 в плазме крови составляет от 40 до 170%. Более низкая активность выявляется у лиц старше 65 и у новорожденных в возрасте до 6 месяцев. ADAMTS-13 синтезируется в основном в звездчатых клетках печени, кроме того мРНК ADAMTS-13 обнаружена в мегакариocyтах/тромбоцитах и в эндотелиальных клетках. Учитывая огромную поверхность эндотелия, эндотелиоциты могут быть основным источником ADAMTS-13 в плазме крови. В настоящее время известно более 70 мутаций гена ADAMTS-13, приводящих к развитию наследственной ТТП, а также целый ряд приобретенных факторов риска развития ADAMTS-13, в частности, к таким факторам относится циркуляция нейтрализующих антител.

Дефицит ADAMTS-13 был описан при беременности, онкологических заболеваниях, сепсисе, в послеоперационном периоде, аутоиммунных заболеваниях, гепарин-индуцированной тромбоцитопении, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, циррозе печени, на фоне применения тиклопидина, клопидогрела, хинина и при ряде других состояний, связанных с полиорганными поражениями и острофазовыми реакциями (Franchini M. et al., 2007; Bianchi V. et al., 2002). Во время беременности в норме начиная со II триместра отмечается снижение уровней ADAMTS-13, что, возможно, связано с гиперэстрогенией. Особый интерес представляют данные о роли дефицита ADAMTS-13 при HELLP-синдроме. Клиническое течение этого осложнения III триместра беременности очень сходно с ТТП. Hulstein J.J. и соавт. (2006) показали, что у пациенток с HELLP активность ADAMTS-13 была значительно ниже, чем в группе сравнения, включавшей женщин с физиологической беременностью и гестозами. Патогенез дефицита ADAMTS-13 в условиях системного воспалительного ответа включает активацию секреции мультимеров vWF из эндотелия под



действием провоспалительных цитокинов, ингибирование транскрипции ADAMTS-13 и непосредственную блокаду активности этого фермента. Было показано, что дефицит ADAMTS-13 коррелирует с исходами у пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточностью (Nguyen T.C. et al., 2007). Основным источником ADAMTS-13 и, следовательно, препаратом для лечения при дефиците ADAMTS-13 является свежемороженая плазма. Более того, изучается роль рекомбинантной ADAMTS-13 в лечении ТТП и других протромботических состояниях помимо ТТП. Кроме того, определение уровней ADAMTS-13 имеет прогностическое значение и может использоваться для мониторинга терапии ТТП и других состояний, сопровождающихся дефицитом ADAMTS-13.

Патогенез полиорганной недостаточности при септическом шоке.

Точный механизм развития полиорганной недостаточности до конца не известен. По всей видимости, целый ряд факторов может приводить к повреждению органов и тканей.

Потенциальные патофизиологические механизмы, участвующие в патогенезе полиорганной недостаточности:

- непосредственное повреждение клеток;
- неадекватная перфузия органов/тканей;
- гипоперфузия;
- ишемия/реперфузия;
- микроагрегация и/или синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- рефрактерная гипотензия, часто развивающаяся на фоне недостаточности надпочечников у пациентов с АФС и КАФС;
- системная эндотелиальная дисфункция;
- циркулирующие гуморальные факторы (например, молекулы, подавляющие функцию миокарда);
- циркулирующие иммунные/воспалительные медиаторы;
- нарушения поступления в организм питательных веществ;
- воздействие бактерий/эндотоксина;
- нарушение функции эритроцитов;
- нежелательные эффекты препаратов, применяющихся для терапии сепсиса.

Патофизиологической основой клинических проявлений септического шока являются прогрессирующие изменения системы гемостаза с развитием тромботических, геморрагических и ишемических повреждений. Неадекватная капиллярная перфузия при септическом шоке, обуславливающая выпадение функции и дисфункцию различных органов, является следствием ДВС-синдрома.

У всех больных с септическим шоком наблюдается развитие ДВС-синдрома, который характеризуется сменой фаз гиперкоагуляции и коагулопатии потребления.

Для развернутой клинико-лабораторной картины острой формы ДВС-синдрома, характеризующейся прогрессированием клинических симптомов заболевания (кома, коллапс, олигоанурия, печеночная недостаточность,

появление кровоточивости на фоне предшествующей гиперкоагуляции), характерно падение уровня фибриногена, удлинение времени свертывания крови, времени рекальцификации плазмы, протромбинового времени, появление в сосудистом русле повышенных концентраций растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) и ПДФ и развитие микрогемолиза.

Прогрессирующее усугубление микроциркуляторных расстройств вследствие паралитического расширения артериол, избирательного спазма венул, открытия артериовенозных шунтов, образования внутрисосудистых фибриновых и тромбоцитарных тромбов, повышения вязкости крови приводит к выключению из циркуляции участков тканей, нарастанию метаболического ацидоза, увеличению сосудистой проницаемости. По мере прогрессирования патологического процесса все больше прогностически неблагоприятным для исхода заболевания. Поглощаемый кислород на 90% используется митохондриями для синтеза АТФ. В условиях сепсиса характерно снижение сердечного выброса, системного перфузионного давления и селективное нарушение перфузии в отдельных органах, что может приводить к гипоперфузии и ишемии. За периодами ишемии может возникать реперфузия и оксидативный стресс, что усугубляет органную недостаточность. Тканевая ишемия может также возникать в результате микротромбов, состоящих из тромбоцитов, ПЯЛ, эритроцитов и фибрина, которые закупоривают мелкие капилляры и предотвращают поступление кислорода и питательных веществ к тканям. Подобные изменения являются характерным признаком хронического и подострого ДВС-синдрома. При ишемии и гипоперфузии кишечника активируется транслокация бактерий и токсинов через его стенки, что приводит к дальнейшему усугублению ССВО.

В условиях ССВО под действием TNF- α и других провоспалительных цитокинов развивается системная эндотелиальная дисфункция. Этот феномен объясняет развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Дисфункция эндотелиальных клеток приводит к увеличению проницаемости, что сопровождается нарастанием отека и усугублением нарушений функций органов и тканей.

Выделяют следующие три фазы септического шока:

- ранняя, или «теплая», фаза — характеризуется гипердинамической циркуляцией и снижением системной сосудистой резистентности. При этом наблюдается лихорадка, озноб, тахикардия. Несмотря на гипотонию (САД=95—85 мм рт. ст.), кожа конечностей остается теплой, а диурез — достаточным;
- поздняя, или «холодная», фаза — характеризуется нарушением перфузии и оксигенации, дисфункция миокарда. Определяется субнормальная температура, кожные покровы влажные, холодные на ощупь, цианотичные, с геморрагиями. Отмечается выраженная гипотензия (САД<70 мм рт. ст.), быстрый нитевидный пульс, олигурия;
- необратимый шок (финальная фаза) — проявляется полиорганной недостаточностью. Независимо от причин шока его проявления носят крайне тяжелый характер и отодвигают на задний план симптомы заболевания, послужившего источником его развития. Непосредственной причиной летального исхода при септическом шоке являются остро развивающаяся печеночная и легочная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, тромбозы внутренних органов.

Характерным проявлением септического шока служит рефрактерная к медикаментозной терапии гипотензия, которая ассоциируется с плохим прогнозом и свидетельствует о поздних стадиях процесса. Ее причиной является надпочечниковая недостаточность, которая часто развивается вследствие инфаркта надпочечников у пациентов с массивной циркулирующей антифосфолипидных антител.

Ряд циркулирующих медиаторов воспаления вовлечены в патогенез депрессии функции миокарда и развитие сердечной недостаточности в условиях септического шока. Одними из важнейших таких факторов являются TNF-α и ИЛ-1. Под их воздействием происходит увеличение конечного диастолического объема и снижение фракции выброса. Предполагается, что в основе патогенеза такого эффекта провоспалительных цитокинов лежит активация образования NO в связи с гиперэкспрессией iNOS.

Сепсис является наиболее частой причиной развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), при присоединении которого летальность при септическом шоке достигает 80%. ОРДС характеризуется увеличением проницаемости капилляров сосудов легких, что приводит к экстравазации жидкости, гипоксемией, отеком легких, который на рентгенограммах проявляется диффузными двухсторонними инфильтратами. Предполагается, что ведущую роль в патогенезе повышения проницаемости сосудов легких играют ИЛ-1 и TNF-α. Кроме того, эндотелий повреждают и другие медиаторы, продуцируемые макрофагами (простагландины, выделяемые лизосомами протеолитические ферменты, реактивные радикалы кислорода). Анатомическое перераспределение (шунтирование) крови из участков с низким напряжением кислорода является основным механизмом развития артериальной гипоксемии.

Дисфункция почек на фоне сепсиса варьирует в широких пределах от минимально выраженной протеинурии без нарушения функции почек до острого канальцевого некроза, приводящего к почечной недостаточности и летальному исходу. В патогенезе почечной недостаточности играет роль гипотензия, обуславливающая гипоперфузию почек и ишемию, отложением иммунных комплексов в клубочках, что приводит к диффузному пролиферативному гломерулонефриту, а также интерстициальному нефриту. Все эти явления могут усугубляться на фоне некоторых нефротоксичных антибиотиков, применяемых для лечения сепсиса.

В экспериментальных исследованиях было показано, что сепсис в связи с беременностью и родами характеризуется более тяжелым течением и риском смерти. Beller F.K. и соавт. (1985) при введении эндотоксина E.coli карликовым свинкам выявили, что у беременных особей гораздо быстрее развивается летальный исход, наблюдается более выраженный ацидоз и гипоксемия в миометрии. На фоне сепсиса у животных наблюдался ацидоз у плодов на фоне шунтирования крови из плацентарного русла. Тем не менее, LD50, т.е. резистентность к эндотоксину, оказалась в 10 раз выше, чем у их матерей, что, вероятно, обусловлено неспособностью незрелой иммунной системы плодов к генерации сосудистого ответа.

Влияние тромбофилий на прогноз тяжелых инфекций и сепсиса.

В настоящее время не вызывает факт активации коагуляции в условиях системного воспалительного ответа, что приводит к тромбозу микроциркуляторных сосудов и прогрессированию полиорганной недостаточности. Более того, выраженность ДВС-синдрома является определяющим фактором для прогноза больных с тяжелым сепсисом (Dhainant J.F. et

Рисунок 6. Функция протеина С в условиях мутации FV Leiden. Блокада антикоагулянтного эффекта активированного протеина С приводит к активации его провоспалительной активности за счет воздействия с рецепторами PAR-1

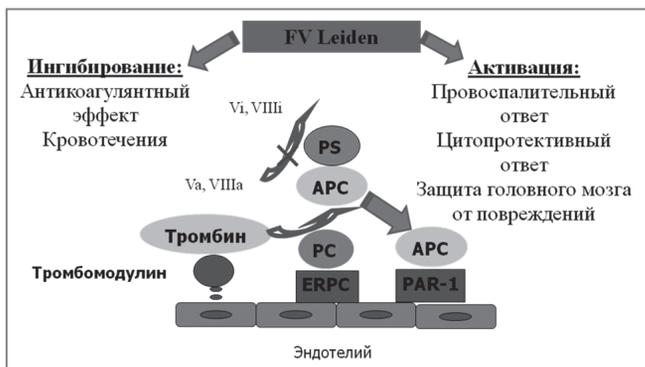
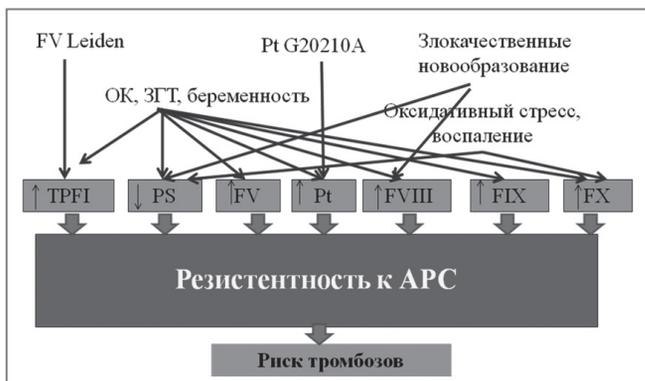


Рисунок 7. Многогранные причины резистентности к активированному протеину С



al., 2004). Учитывая роль тромбофилического состояния в патогенезе органной дисфункции при тяжелом сепсисе, была выдвинута гипотеза о том, что исходная активация коагуляция может усугублять течение патологического процесса и являться фактором риска летального исхода. Оценка ответа на терапию в условиях определенной генетической предрасположенности может придать новый виток разработкам в области лечения сепсиса. Например, неадекватный фибринолиз нарушает удаление фибрина из микрососудов и приводит к их блокаде. По данным одного из исследований, генотипы, связанные с повышенной экспрессией PAI-1, обуславливают повышенную чувствительность к внебольничной пневмонии у пожилых лиц европейской расы (Yende S. et al., 2007). Нарушения в системе протеина С прямо коррелируют с тяжестью сепсиса и его исходами (Livi M. et al., 2001). У мышей с мутантным геном протеина С, обуславливающим гетерозиготный дефицит протеина С, в условиях эндотоксинемии наблюдалось более тяжелое течение ДВС-синдрома, более выраженная тромбоцитопения, более массивное отложение фибрина в легких и в почках и более высокие уровни провоспалительных цитокинов TNF-α, ИЛ-6, ИЛ-1b, что указывает на взаимосвязь между системой протеина С и воспалительным ответом (Jalbert L.R. et al., 1998). Модулирующий эффект системы протеина С в отношении как процессов воспаления, так и процессов коагуляции объясняет более выраженную коагулопатию при тяжелых инфекциях и сепсисе и более высокий риск неблагоприятных исходов. Аналогичные результаты были получены в экспериментальных исследованиях и для дефицита антитромбина III.



Еще один крайне интересный факт: у пациентов с мутацией FV Leiden несмотря на повышенную склонность к гиперкоагуляции были выявлены преимущества в выживаемости при тяжелом сепсисе (Kerlin B.A. et al., 2003). Эти данные позволяют еще раз подтвердить огромное значение роли протеина С патогенезе сепсиса и потенциальную возможность использования препаратов активированного протеина С для лечения таких больных. В условиях мутации FV Leiden фактор V становится резистентным к инактивирующему эффекту протеина С, и вся активность протеина С направляется на активацию провоспалительных механизмов, которые реализуются за счет взаимодействий активированного протеина С с рецепторами PAR-1 (рис. 6).

В тоже время в условиях генетически обусловленного дефицита протеина С и при различных состояниях, связанных с нарушением функции активированного протеина С и формированием резистентности к APC (включая АФС, ДВС-синдром, массивные тромбозы и эмболии, прием оральных контрацептивов) нарушается как антикоагулянтная, так и провоспалительная функция протеина С, что обуславливает более тяжелое течение и более неблагоприятные исходы ССВО (рис. 7).

Современные подходы к терапии септических осложнений.

В течение последних 50 лет удалось добиться значительного снижения летальности у пациентов с тяжелыми инфекциями. В 1964 году рабочая группа Национальной академии наук приняла решение о борьбе со слишком высокой летальностью, связанной с септическим шоком, которая на тот момент превышала 66%. По данным анализа, проведенного в США, в период с 1979 по 2000 год летальность при сепсисе снизилась с 28 до 18% несмотря на общее увеличение частоты септических осложнений (Martin G.S. et al., 2003). Такие результаты, по всей видимости, связаны с улучшением понимания системных последствий тяжелых инфекций, усовершенствованием методов борьбы с шоком и антибиотикотерапии. У пациентов с септическим шоком ключевое значение продолжает занимать выбор адекватной антибиотикотерапии, которая в большинстве случаев является эмпирической и направлена на то, чтобы максимально эффективно перекрыть весь спектр возможных патогенов. В настоящее время критичным с точки зрения выживаемости считается срок развития гипотензии и период до начала антибиотикотерапии. При посттравматическом шоке особое значение имеет своевременная нормализация артериального давления и ликвидация эффекта тканевой гипоперфузии с использованием коллоидных и кристаллоидных растворов. Если при адекватной инфузионной терапии не удается добиться повышения САД более 60-65 мм рт. ст., показана терапия вазопрессорами, среди которых предпочтение отдают норэпинефрину и допамину. В настоящее время возрождается интерес к применению вазопрессина в качестве вазопрессора, применение которого впервые было описано в 1895 году. Ряд последних исследований свидетельствуют о наличии дефицита вазопрессина при септическом шоке и указывают на улучшение показателей АД, функции почек и снижение потребности в вазопрессорах при назначении этого препарата (Patel B.M. et al., 2002).

В 90-х годах XX века клиницисты начали переоценивать роль кортикостероидов в терапии сепсиса в связи с накопленными знаниями о значении механизмов воспаления в патогенезе полиорганной недостаточности. Результаты нескольких метаанализов показали, что использование высоких доз кортикостероидов достоверно ухудшает прогноз.

Это, по всей видимости, связано с глубокой иммуносупрессией и повышением риска вторичного инфицирования. Однако, учитывая значение относительной надпочечниковой недостаточности и ее взаимосвязи с риском летальных исходов, продолжились исследования по применению более низких доз кортикостероидов (эквивалентно 300 мг гидрокортизона в сутки) при сепсисе и септическом шоке. В этих исследованиях при использовании в среднем более чем в 80 раз более низких доз кортикостероидов в течение более длительного времени (6 дней) были показаны значительные преимущества с точки зрения выздоровления и снижения риска летального исхода (Minneci et al., 2004). Таким образом, несмотря на то, что роль дисфункции надпочечников в патогенезе сепсиса была установлена еще в 1930-х годах, на поиск оптимальных схем лечения глюкокортикоидами ушло еще практически 80 лет. И работа в этом направлении еще не завершена.

Значительное расширение представлений о молекулярных механизмах воспалительного ответа явилось стимулом к разработке новых патогенетически обоснованных терапевтических подходов к лечению септического шока. Одним из направлений на пути в борьбе с сепсисом стали разработки эффективной стратегии терапии ССВО, основанной на подавлении активности воспалительного каскада. В итоге, в период с 1986 по 2000 год было проведено 22 клинических исследований по оценке различных подходов к лечению сепсиса, включающих применение противовоспалительных препаратов (препаратов, направленных против TNF, IL-1, антагонистов тромбоцитарных факторов, брадикинина и простагландинов). Удивительно, что, несмотря на обнадеживающие результаты экспериментов на животных, итоги клинических исследований по применению препаратов, мишенью которых были различные специфические медиаторы воспалений, оказались разочаровывающими. Результаты метаанализа клинических исследований показали, что противовоспалительные препараты являются более эффективными у пациентов с более высоким риском смерти от сепсиса, тогда как у больных с более легким течением процесса, наоборот, оказывают неблагоприятный эффект (Eichacker P.Q. et al., 2002). Эти результаты требуют переоценки значения специфической терапии, направленной против медиаторов воспаления, для лечения тяжелого сепсиса.

Такие же противоречивые данные существуют и относительно эффективности иммунотерапии при сепсисе. Последний метаанализ 20 рандомизированных исследований свидетельствует о преимуществах применения поликлонального иммуноглобулина для снижения риска смерти при сепсисе, однако авторы указывают на ограничения включенных в метаанализ исследований и целый ряд методологических проблем (Turgeon A.F. et al, 2007). Таким образом, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Сегодня пристальное внимание исследователей направлено на определение эффективности применения антикоагулянтов при ССВО.

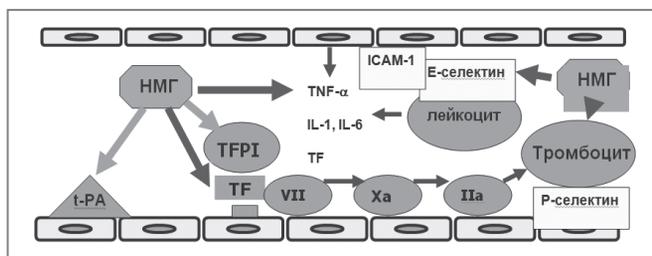
В последнее время пристальное внимание уделяется изучению влияния НМГ на процессы воспаления. Так, НМГ обладает способностью ингибировать лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, являющиеся ключевым звеном процессов воспаления (Salas et al., 2000). Наличие анти-Ха активности позволяет блокировать не только коагуляцию, но и процессы воспаления. НМГ обладает также антицитокиновым свойством вследствие подавления продукции важнейшего провоспалительного цитокина TNF- α . НМГ способен подавлять экспрессию TF,

индуцированную под влиянием противовоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1b). Ключевым этапом воспалительного ответа является взаимодействие лейкоцитов при помощи P-селектинов с сосудистой стенкой. Показано, что гепарин обладает способностью блокировать такое взаимодействие, что еще раз подтверждает наличие у данного препарата противовоспалительных свойств. Интересно, что, по последним данным, НМГ обладает большей противовоспалительной активностью по сравнению с НГ. Так, в экспериментальном исследовании Vignoli A. и соавт. (2006) далтепарин в большей степени, чем НГ препятствовал экспрессии TF в культуре эндотелиальных клеток под действием компонента клеточной стенки бактерий липополисахарида, и в отличие от НГ способствовал экспрессии тромбомодулина.

На рисунке 8 обобщены современные представления о механизме действия НМГ.

Рисунок 8.

Современные представления о механизме действия НМГ: антикоагулянтные и противовоспалительные свойства НМГ



В антикоагулянтной терапии нуждаются все пациенты с сепсисом при условии достижения адекватного гемостаза, что позволяет обеспечить профилактику тромботических осложнений, купировать прогрессирующий ДВС-синдром и системный воспалительный ответ.

В недавнем исследовании Bernard G.R. и соавт. (2001) показано, что применение дротрекогина-альфа (рекомбинантного APC) позволяет снизить уровень D-димера и ИЛ-6 в плазме и значительно увеличить выживаемость по сравнению с контрольной группой. Важно отметить, что этот препарат эффективен лишь при дефиците эндогенного PC. Исследование по международной оценке эффективности и безопасности рекомбинантного PC при тяжелом сепсисе (PROWESS) показало, что рекомбинантный человеческий активированный PC (APC, дротрекогин-альфа активированный) уменьшает 28-дневную летальность от любых причин у больных с тяжелым сепсисом. Комитет по надзору за пищевыми и лекарственными продуктами (Food and Drug Administration — FDA) США одобрил дротрекогин-альфа для лечения только больных с тяжелым сепсисом, но, основываясь на анализе данных, полученных в исследовании PROWESS, ограничился разрешением лечения больных, имеющих высокий риск смерти (что определяется по шкале APACHE). Такое решение мотивировалось тем, что в исследовании PROWESS у больных с дисфункцией двух или более органов, леченных дротрекогином-альфа, отмечалось уменьшение относительного риска смерти на 22% при одинаковом риске кровотечения в сравнении с общей популяцией больных. С другой стороны, у больных с недостаточностью одного органа лечение дротрекогином-альфа сопровождалось статистически недостоверным уменьшением риска 28-дневной летальности от всех причин. В последующих исследованиях появились новые данные в

пользу применения дротрекогина альфа при сепсисе. Так, была доказана безопасность одновременного назначения дротрекогина альфа и низких доз низкомолекулярного гепарина при тяжелом сепсисе (Levi M. et al., 2009). Следует отметить, что учитывая антикоагулянтную и одновременно мощную противовоспалительную активность активированного протеина C, терапия дротрекогином-альфа у ряда пациентов с тяжелым сепсисом может быть многообещающей.

Таким образом, ССВО объединяет чрезвычайно сложные патогенетические механизмы, обуславливающие активацию процессов воспаления, коагуляции, изменение иммунного статуса. Терапевтическое воздействие на какой-либо отдельный компонент патогенетических реакций не в состоянии прервать каскад патологических процессов. Задачей будущего является разработка комплексной патогенетической терапии ССВО и эффективных способов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asherson R.A. The Catastrophic Antiphospholipid (Asherson's) Syndrome in 2004 — a review // *Autoimmun. Rev.* — 2005. — Vol. 4. — P. 48-54.
2. Beller F.K., Schmidt E.H., Holzgreve W., Hauss J. Septicemia during pregnancy: a study in different species of experimental animals // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1985. — Vol. 151, № 7. — P. 967-75.
3. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., LaRosa S.P., Dhainaut J.F., Lopez-Rodriguez A., Steingrub J.S., Garber G.E., Helterbrand J.D., Ely E.W., Fisher C.J. Jr. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344, № 10. — P. 699-709.
4. Bianchi V., Robles R., Alberio L., Furlan M., Lämmle B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombotic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura // *Blood.* — 2002. — Vol. 100, № 2. — P. 710-3.
5. Blackwell T.S., Christman J.V. Sepsis and cytokines: current status // *Nr. J. Anesth.* — 1996. — Vol. 77. — P. 110-7.
6. Bone R.C., Grodzin C.J., Balk R.A. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process // *Chest.* — 1997. — Vol. 112. — P. 235-43.
7. Bucala R. Series introduction: molecular and cellular basis of septic shock // *J. Leukoc. Biol.* — 2004. — Vol. 75. — P. 398-402.
8. Dhainaut J.F., Yan S.B., Joyce D.E., Pettilä V., Basson B., Brandt J.T., Sundin D.P., Levi M. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation // *J. Thromb. Haemost.* — 2004. — Vol. 2, № 11. — P. 1924-33.
9. Fourrier F., Chopin C., Goudemand J., Hendrycx S., Caron C., Rime A., Marey A., Lestavel P. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies // *Chest.* — 1992. — Vol. 101, № 3. — P. 816-23.
10. Franchini M., Montagnana M., Targher G., Lippi G. Reduced von Willebrand factor-cleaving protease levels in secondary thrombotic microangiopathies and other diseases // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2007. — Vol. 33, № 8. — P. 787-97.

Полный список литературы на сайтах
www.mfvf.ru, www.pmarchive.ru.