

Лекция 14. ОСТРАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИММУНОРЕАКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФУНКЦИЯХ ИММУНОРЕАКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Создавая живую ткань, природа наделила ее несколькими отличиями от неживых существ. Прежде всего живое существо должно самовоспроизводиться и при этом разнообразиться, чтобы иметь возможность приспосабливаться к многообразным внешним условиям.

Проблема самовоспроизводства вначале была решена простым делением клеток — митозом, который, однако, не позволял живому существу разнообразиться. Тогда к митозу был добавлен мейоз — особый вид деления клеток, при котором образуются гаметы, содержащие вдвое уменьшенный набор хромосом. Это было началом полового размножения, при котором новая жизнь не могла состояться без обязательного слияния двух разных полунаборов хромосом из сперматозоида и яйцеклетки. Ради разнообразия видов пришлось ограничить продолжительность жизни каждого индивидуального организма: митоз стал контролироваться лимитом Хейфлика (каждая клетка может делиться до конкретного предела — около 50—60 раз, после чего погибает) и апоптозом, а сложные организмы — летальным геном.

Реализация этой главной идеологии любого живого существа — от амебы и бактерии до человека — должна была изначально контролироваться какой-то функциональной системой. Какая функциональная система организма является наиболее древней в филогенетическом отношении и стоит у истоков создания живого организма? Если процесс окисления и восстановления считать дыханием, то оно осуществляется и в неживой природе и имеется уже у первого живого существа — амебы, как и было до нее у аморфного белкового вещества и других крупных молекул. У одноклеточных и многоклеточных существ (кораллов, губок и др.) органы

кровообращения отсутствуют; их зачатки появляются лишь у кишечнополостных и совершенствуются у рыб, рептилий, птиц и остальных позвоночных. Точно так же и остальные органы: пищеварения, кроветворения, выделения, нервная, мышечная, эндокринная системы, развиваются отнюдь не с первой стадии существования живых самовоспроизводящихся организмов.

Свойство, неотъемлемо характеризующее живой организм, — это способность различать чужое от собственной ткани. Такое свойство имеют уже амеба и другие одноклеточные организмы. Иначе говоря, система для различения своей и чужой ткани, т.е. иммунно-реактивная система (ИРС), — это самая ранняя функциональная система, возникшая в живом организме. Латинское слово «*immunis*» означает неприкосновенный, свободный от чего-либо, и ИРС как раз и должна была реализовать первостепенную задачу природы — разнообразиться. Поскольку она была создана первой, то остальные системы и органы создавались и совершенствовались под ее управлением и с помощью ее медиаторов.

Задачи иммунитета. Иммунитет — это комплекс реакций, предназначенных для распознавания, запоминания и уничтожения или иммобилизации генетически чужеродных веществ, клеток и структур; обработки и уничтожения «родных» веществ, клеток и структур, состарившихся или поврежденных; заживления и регенерации тканей.

Столь обширные функциональные задачи ИРС привели к трём , следствиям:

- 1) сложнейшей морфологии ИРС;
- 2) распространению ИРС во всех средах, системах и зонах организма;
- 3) разнообразию целого класса сигнальных молекул управления, которые начались с цитокинов, а затем к ним присоединились антитела, иммуноглобулины и др.

Морфология ИРС (тимус, селезенка, лимфатические узлы, костный мозг и др.) сложна и еще не познана до конца. Можно лишь утверждать, что

перечисленные образования имеют анатомические границы и постоянную локализацию. Присутствие ИРС во всех средах, органах и тканях тела реализуется не только через лейкоциты крови, находящиеся везде, куда проникают сосуды, но и, например, апудоцитами (диффузно расположенные секреторирующие клетки, способные поглощать аминокислоты-предшественницы и производить из них активные амины и/или низкомолекулярные пептиды), имеющимися во всем организме, и другими структурами.

В 1969 г. А. Пирс (A.G.Pearse) впервые систематизировал концепцию Amine Precursor Uptake and Decarboxylation (APUD) — системы диффузной нейроэндокринной регуляции, отдельные клетки которой (апудоциты) располагаются в различных органах и тканях и участвуют в регуляции многих, в том числе и иммунных, процессов.

Главная же из клеток ИРС — это эндотелий, продуцирующий множество ее медиаторов. Количество эндотелиальных клеток достигает 1 триллиона, а их общая масса у взрослого человека достигает 2 кг, т.е. соответствует массе печени. Функции эндотелиальной клетки не менее сложны, чем гепатоцита, потому что она является полномочным представителем ИРС во всех точках организма, которых достигает капилляр.

Давно прошли времена, когда эндотелий называли «слоем клеточного целлофана», отделяющего кровотока от подлежащих тканей. В настоящее время считается, что эндотелиоцит — это мощная секреторная клетка, продуцирующая множество биологически активных веществ: цитокины, прочие сигнальные молекулы управления, действующие и в находящиеся под эндотелиоцитом тканях, и на клетки протекающей крови и ищущие свои мишени в разных уголках организма.

Парадоксы инфекции. Перечислим некоторые современные парадоксы инфекции:

- вспышка старых, давно «побежденных» инфекций: туберкулеза, дифтерии, венерических болезней и др.;

- появление новых инфекций: СПИД, гепатита С, неизвестных лихорадок, имеющих название только по географическому пункту или по профессиональной группе;
- бурный расцвет нозокомиальных (госпитальных) внутрибольничных инфекционных поражений;
- СПИД без ВИЧ-инфекции;
- сепсис без первичного очага и бактериемии;
- увеличивающаяся вширь и вглубь резистентность микробов к антибиотикам;
- учащение гипериммунных состояний: анафилактического шока и других иммунотоксических реакций.

Суммируем причины инфекционных парадоксов, перечисленных выше.

Дисиммунитет под действием внешней среды. Иммунореактивная система формировалась и в филогенезе, и в онтогенезе в условиях естественно меняющейся внешней среды. Она была приспособлена к устойчивому набору органических крупномолекулярных веществ, но не была рассчитана на бурный рост органического синтеза в середине XX в. Его продукты появились во внешней, а потом и во внутренней среде организма во все более возрастающих количествах. Они находятся в одежде, продуктах бытовой химии, еде, косметике, воздухе и воде.

Поражение ИРС медицинскими действиями. Прямо или косвенно повреждают ИРС:

- трансфузии крупномолекулярных препаратов, включая гемотрансфузию;
- трансплантация органов и тканей;
- имплантация чужеродных протезов, инструментов и приборов;
- антибиотики и другие антимикробные средства, выполняющие функции, исконно принадлежащие ИРС;
- рентгено- и радиотерапия и диагностика;

- попытка медикаментозной (нередко плохо обоснованной) коррекции ИРС (депрессантами, стимуляторами, модуляторами).

Миграция населения. При этом происходит дискразия (от др.-греч. *δυσκράσια*, «неправильное смешение») привычных для данной местности штаммов микробов.

Дисиммунитет вследствие стрессов. Этот дисиммунитет становится постоянной составляющей жизни наряду с дисфункцией прочих систем организма.

Пренебрежение профилактическими мерами. В настоящее время пренебрегают вакцинацией, асептикой и антисептикой, санитарными нормами, правилами, карантинами.

Отделения интенсивной терапии как главный источник нозокомиальной инфекции. Нозокомиальная инфекция неуклонно возрастает во всем мире. В 2001 г. в США было подсчитано, что нозокомиальная инфекция уносит от 44 до 98 тыс. жизней в год (четвертая причина смерти по частоте), в России 30000 ежегодно (2013). Сходные цифры получены и в европейских странах. Дошло до того, что американские врачи стараются реже направлять больных в стационар не только из экономических соображений, а потому что нозокомиальная инфекция в стационарах чаще и опаснее, чем в поликлинике или дома. Причины такого роста нозокомиальной инфекции можно суммировать следующим образом:

- 1) медицина становится все более агрессивной, а агрессия против организма ведет к дисфункции ИРС, предназначенной защищать его от любого вредного воздействия;

- 2) многие современные методы лечения и диагностики сопровождаются подавлением ИРС;

- 3) применение антибиотиков породило новое явление — резистентность микроорганизмов к антибактериальной терапии с изменением свойств и микробов, и антибиотиков.

Больные в критических состояниях чаще остальных подвергаются рентгенодиагностическим исследованиям, трансфузиям, антибиотической терапии и имеют, по крайней мере, еще три дополнительных неблагоприятных для ИРС условия:

1) больной находится в критическом состоянии, когда все жизненно важные функции организма, включая ИРС, работают в искаженных режимах;

2) развитие инфекции в тканях облегчается нарушением микроциркуляции крови, газообмена, метаболизма и алиментарными расстройствами;

3) у больных в ОИТ имеются, как правило, аномальные соединения органов с внешней средой:

- в дыхательных путях находятся интубационные и трахеостомические трубки, катетеры, воздухопроводы,

- сосудах — катетеры и иглы;

- мочевых путях — катетеры;

- пищеварительном тракте — зонды, газоотводные трубки;

- эпи- и субдуральном пространстве — иглы и катетеры;

- полостях и тканях — дренажи.

Этими аномальными соединениями нарушаются естественные барьерные механизмы защиты организма от инфекции, которые в ходе филогенеза постепенно вырабатывала ИРС. Достаточно сказать, что существует весьма широко обсуждаемая проблема так называемых связанных с респиратором пневмоний (ventilator-associated pneumonia), связанных с катетером инфекций (catheter-related infection) и другие инфекционные проблемы, относящиеся к аномальным соединениям и режимам.

Центральные и периферические венозные катетеры устанавливаются абсолютному большинству больных, находящихся в ОИТ. В 2001 г. 12 % всех случаев нозокомиальной инфекции в 1417 ОИТ в Европе возникли из-за сосудистых катетеров. Полагают, что доказанные различия между инфицированием центральных или периферических катетеров отсутствуют,

но среди центральных самым безопасным считается катетер в подключичной вене, чуть опаснее — в яремной и еще опаснее — в бедренной вене. Чем продолжительнее стоит катетер, тем больше шансов для возникновения нозокомиальной инфекции. Главными условиями профилактики катетерной инфекции являются атрауматичная установка катетера и уход за ним с соблюдением принципов строгой асептики.

Резистентность к антибиотикам. В настоящее время насчитывается свыше 200 антимикробных препаратов, из которых более 150 зарегистрированы в России, и ежегодно прибавляется один-два новых. При этом существует проблема резистентности микробов к антибиотикам, причем в настоящее время установлено, что до 80 % и даже более микробных штаммов резистентны к антибиотикам. Существует несколько международных программ (Alexander, Protekt, Senty, Mystic и др.), которые контролируют резистентность к антибиотикам в разных странах, дают рекомендации и имеют собственные сайты в Интернете. Проблемой резистентности занимаются Всемирная организация здравоохранения, специальные национальные и международные комитеты, в том числе и в России.

Когда в 1942 г. первый антибиотик пенициллин стали применять в медицинской практике, он выглядел столь чудодейственным средством, что казалось, будто инфекция побеждена раз и навсегда. Однако эйфория прошла довольно быстро, и представление об эффективности этого и последующих антибиотиков стало исчезать. В настоящее время известно, что антибиотики следует применять под микробиологическим контролем их чувствительности. Однако в практике российского здравоохранения это условие почти не соблюдается. Но даже если этот контроль выполняется, он делается *in vitro*, тогда как ИРС работает *in vivo*.

Микроб является живым организмом, имеющим заданную всему живому программу — приспособляться к условиям внешней среды. И он приспособляется, вырабатывая β -лактамазы (в том числе широкого спектра действия), способные растворять разные антибиотики, которые до того были

действительно эффективными. Другими механизмами микробной защиты от антибиотиков являются снижение проницаемости микробной клетки для антибиотика и активный выброс из клетки антибиотика, уже проникшего в нее. Это естественный закон межвидовой борьбы, который создан природой и который человеку трудно преодолеть. В настоящее время сформулированы меры сокращения резистентности к антибиотикам.

1. Желательно организовать реальный микробиологический контроль чувствительности микробов к антибиотикам — пусть даже текущий, если отсутствовал изначальный, при назначении подходящего антибиотика.

2. По возможности следует обойтись без антибиотиков широкого спектра действия, особенно если позволяет время: широкий спектр порождает более широкую резистентность.

3. Не следует применять антибиотики для профилактики.

4. В монотерапии предпочтительно использовать антибиотики последних поколений.

Помимо резистентности к антибиотикам нерациональная антибиотикотерапия породила еще по меньшей мере два отрицательных следствия: дисбактериоз с опасными клиническими проявлениями и инвазивные микозы.

Дисбактериоз. В пищеварительном тракте в ходе эволюции выработались сапрофитные микробы, уравновешенные в своем количестве и качестве с другими микробами, которые вырабатывают полезные для макроорганизма продукты, участвуют в некоторых необходимых процессах, например в питании стенки толстого кишечника. Поскольку антибиотики воздействуют на разные микробы, неизбежно возникает дисбактериоз. Его следствием может стать не только нарушение нормального пищеварения с диспепсическими расстройствами, но и парезы кишечника, язвенные геморрагические колиты и многие другие патологические состояния.

Конечно, антибиотики не являются единственными медикаментами с опасным побочным действием. Надо сопоставлять приносимую ими

несомненную пользу, в том числе и в ОИТ, с отрицательными эффектами, которые надо знать, чтобы своевременно их распознавать, лечить и предупреждать. Одним из таких отрицательных эффектов антибиотикотерапии стали инвазивные микозы.

Инвазивные микозы. По данным специального исследования нозокомиальной инфекции в ОИТ европейских стран в 2004 г. у 17% всех больных отмечены грибковые поражения, а 50% таких больных необходима специальная противогрибковая терапия. Особенно подвержены риску развития микозов в ОИТ следующие группы больных:

- 1) с почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе;
- 2) с высевом грибков из крови;
- 3) имеющие катетер в центральных венах;
- 4) получающие множественную и продолжительную антибиотикотерапию;
- 5) ВИЧ-инфицированные.

Все чаще отмечается резистентность к старым противогрибковым препаратам, в связи с чем рекомендуется использовать новые: азолы (вариконазол, флуконазол), эхинокандины (каспофунгин, ликафунгин, анидулафунгин). Они зарегистрированы в России, и их эффективность пока подтверждена.

Едва ли проблему нозокомиальной инфекции и резистентности к антибиотикам решит изучавшаяся не раз ротация применяющихся антибиотиков в ОИТ. Если результат и окажется положительным, то скорее всего ненадолго.

В борьбе с недостатками антибиотикотерапии главным является образование медиков и достаточная широта их мышления. Антибиотики следует назначать и применять по строгим показаниям, а не потому, что у больного возникла температура. Наряду с ними надо использовать средства, укрепляющие или хотя бы не подавляющие ИРС. И если антибиотики применяются до степени эрадикации (искоренения) микроба, то надо, чтобы

его полуживые останки не стимулировали ИРС чужой генной структурой. Было бы еще лучше применять элиминацию микроба (от лаг. *limen* — порог, *eliminare* — удалять с порога).

СИНДРОМ ОБЩЕГО РЕАКТИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ. КРИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ КАК СИНДРОМ ДИСИММУНИТЕТА

Синдром общего реактивного воспаления является неизбежной основой любого критического состояния, поэтому имеет самое прямое отношение к стратегии и тактике ведения больных с ПОН. Рассмотрим на примере этого синдрома дисиммунитета, что может произойти при дисфункции ИРС.

Медиаторы ИРС защищают организм от микробов, злокачественных клеток, инородных тел, ликвидируют состарившиеся или поврежденные клетки и т.п. И местная воспалительная реакция, и общая гипертермия, и другие проявления борьбы ИРС осуществляются через эти медиаторы. В условиях ауторегуляции медиаторы защиты действуют в ничтожных молекулярных количествах, поэтому сначала в ИРС были распознаны не они, а клетки и крупные белковые комплексы: фагоциты, комплемент, иммуноглобулины и др.

Пока критические состояния не выделили в отдельный класс патологии, о цитокинах как медиаторах ИРС почти ничего не было известно, потому что их ничтожные количества, необходимые для ауторегуляции функций, просто не замечали. Когда же появились методы искусственного замещения жизненно важных функций, больные перестали немедленно умирать от недостаточности кровообращения, дыхания и т.п. Поскольку причина, вызывавшая эту недостаточность, нередко сохранялась, организм через медиаторы защиты продолжал бороться, и ауторегуляция, задуманная во благо организма, через эти же биологически активные медиаторы стала его убивать.

Пока цитокины, предназначенные для ауторегуляторного управления, действовали в ничтожных количествах, они расходовались в месте

образования и не вызывали общей реакции организма. При критических состояниях они образуются в тысячи раз больших количествах, и такая концентрация медиаторов может привести к опасным последствиям. Сначала дисрегуляция ИРС проявляется в виде общей реакции организма: гипертермией, повышенным метаболизмом, лейкоцитозом и т. п. Это состояние называют синдромом системной воспалительной реакции (Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS), который иногда переводят и как синдром системного воспалительного ответа. Многие ученые предпочитают название «синдром общего реактивного воспаления».

В соответствии с рекомендациями Согласительной конференции по сепсису 1991 г. синдром общего реактивного воспаления диагностируют, если имеются два или более следующих критерия, каждый из которых на первый взгляд не угрожает катастрофой:

- 1) температура тела более 38°C или менее 36°C;
- 2) пульс более 90 уд./мин;
- 3) частота дыхания более 20 в 1 мин или напряжение углекислого газа в артериях менее 32 мм рт. ст.;
- 4) количество лейкоцитов более $12 \cdot 10^9/\text{л}$ (или имеется более 10 незрелых форм).

Тяжесть синдрома общего реактивного воспаления определяется по сумме баллов этих критериев, т.е. максимальная оценка может быть 4 балла. Почему же надо быть внимательным к этим сравнительно безопасным факторам?

Любое критическое состояние можно рассматривать как дисиммунитет, выраженный по стадиям изменения ИРС, представленным на рис. 12.1.

Не имеет значения, почему медиаторы защиты стали продуцироваться в огромных количествах: из-за распространения микробов, срыва ауторегуляции или продолжения действия любого агрессивного фактора. Главное, что при любом критическом состоянии в организме находится избыток этих медиаторов. Можно условно считать, что любое критическое



Рис. 12.1. Стадии изменения ИРС при критических состояниях
 В овалах помещены названия стадий, в пунктирных прямоугольниках — медиаторы защиты

состояние начинается с синдрома общего реактивного воспаления, вызываемого огромным количеством бывших медиаторов защиты, ставших по диалектическому закону перехода количества в качество медиаторами агрессии. Принцип ауторегуляции и самоорганизации в живой природе сохраняется до тех пор, пока продолжается жизнь, и в ответ на вред, причиняемый организму избытком цитокинов, должны появиться антицитокины — защитники организма от цитокинов — в таких же огромных количествах. Они образуются в виде так называемых растворимых рецепторов или других сигнальных молекул с противоположными свойствами, но так или иначе могут создать в организме принципиально новое состояние — общий противовоспалительный синдром, наиболее яркими проявлениями которого являются иммунодефицит и ареактивность.

Антагонизм этих двух синдромов называется смешанным антагонистическим реактивным синдромом, основными проявлениями

которого являются ПОН и апоптоз — программированная смерть клетки. Не случайно конечный результат этой битвы синдромов самый крупный знаток проблемы Р. Боун (R. Bone) в 1996 г. очень образно назвал ХАОС (CHAOS) по начальным буквам конкретных последствий:

- С — Cardiovascular disorders (шок);
- Н — Homeostasis (нормализация функций);
- А — Apoptosis (функциональная смерть клетки);
- О — Organ disfunction (ПОН);
- S — Supression of Immune System (иммунодефицит).

В этой концепции просматривается определенная программа, позволяющая постепенно совершенствовать диагностику синдромов критического состояния, определять стадии поражения по уровню различных цитокинов и антицитокинов, а со временем, видимо, и вмешиваться в течение событий не только на этапах уже развившихся ПОН или иммунодефицита, но и значительно раньше.

ПРОБЛЕМА АПОПТОЗА И АУТОКОРРЕКЦИЯ ИММУНОРЕАКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Термин «апоптоз» (от греч. апо — избавляться, освобождаться от чего-либо, птоз — падение) появился в 1972 г. и обозначал генетически программируемую смерть клетки. В отличие от некроза, связанного, как правило, с внешним, механическим, термическим, химическим и прочим воздействием, под этим подразумевалось уничтожение той клетки, которая исчерпала свои возможности и должна совершить самоубийство. Апоптоз генетически запрограммирован и осуществляет следующие функции:

- обновление тканей, т.е. предотвращение старения организма;
- торможение гиперфункции клеток;
- выбраковывание генетически неправильных клеток, например опухолевых, инфицированных вирусом и др.

Отличие апоптоза от некроза тоже весьма очевидно (табл. 12.1).

Табл. 12.1 Дифференциальная диагностика апоптоза и некроза

Признак	Апоптоз	Некроз
Суть	Генетически запрограммированная гибель клетки	Действие внешнего аггессора
Начало	Из органелл протоплазмы	С клеточной мембраны
Охват	Отдельные специфические клетки органа	Участок органа
Воспаление	Отсутствует	Присутствует
Результат	Использование материала (аминокислот и пр.)	Гидролиз до CO ₂ и H ₂ O
Общий эффект	Удлинение жизни	Сокращение жизни

Когда же ИРС допускает дефекты апоптоза, который она должна регулировать, то возникает различная патология: аутоиммунное поражение, ПОН, опухолевый рост и др. С каждым годом все глубже познаются механизмы апоптоза: открыты сигнальные молекулы, запускающие и тормозящие апоптоз, разные для различных структур организма, и моноклональные антитела, позволяющие вмешаться в процесс апоптоза. Открыт первый специализированный рецептор, запускающий апоптоз, в том числе в злокачественных клетках, — CD95 (Fas/APO-1), получены моноклональные антитела, позволяющие в известной мере управлять апоптозом при некоторых миелобластозах.

Доказано, что с аномальным течением апоптоза связаны различные дегенеративные поражения ЦНС: рассеянный склероз, болезни Альцгеймера, Паркинсона и др. Изучены ферменты, модулирующие апоптоз (каспаза), антиоксиданты (карнезин), а также антиапоптозные молекулы (Bcl-2, Act и др.). Установлено, что ИРС своими сигнальными молекулами модулирует апоптоз, избирательно воздействуя на Т- и В-лимфоциты, и что в пато- и танатогенезе критических состояний, сепсиса, шока и некоторых других участвует апоптоз лейкоцитов, эндотелия, селезенки, слизистой оболочки кишечника. В настоящее время предпринимаются реальные попытки воздействовать на опухолевый рост с помощью сигнальных молекул апоптоза.

Его подавление осуществляется воздействием на особые белки, тормозящие апоптоз, а с помощью других белковых молекул — так называемых SMAC-протеинов (вторично образованных в митохондриях активаторов каспазы) — течение апоптоза можно изменять. Более того, оказалось, что при сочетании лечения этими сигнальными молекулами апоптоза с обычной химиотерапией удастся снизить дозы химиотерапевтических препаратов.

Перечисленные достижения фундаментальной иммунологии пока не идут дальше клинического эксперимента. Однако сама проблема изучается не более 15 лет.

ИММУНОРЕАКТИВНАЯ СИСТЕМА ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Дав возможность глубже познать функции ИРС, МКС на долгие годы вперед обеспечила работой врачей-интенсивистов и анестезиологов, подкинув им патологию, в которой роль МКС ранее была не известна. Существуют многие варианты иммунодефицита, приобретенного в ходе операционного стресса, анафилактического и других шоков (помимо СПИДа, который некоторые врачи до сих пор еще считают единственным видом приобретенного иммунодефицита). Доказано, что в большинстве критических состояний основой или ведущим компонентом является синдром общего реактивного воспаления. Септический и анафилактический шоки — хорошо известные состояния, относящиеся к патологии ИРС. Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) — наиболее тяжёлый вариант аллергического буллёзного дерматита. Назван в честь шотландского дерматолога Алана Лайелла (1917—2007), антифосфолипидный синдром (Хьюза) — аутоиммунное состояние гиперкоагуляции, многие варианты синдрома рассеянного внутрисосудистого свертывания сегодня четко регламентированы как патология ИРС. Доказано, что дисиммунитет является одним из ведущих компонентов патогенеза при травматической болезни.

Иммунологические аспекты МКС можно систематизировать следующим образом:

1) клиническая физиология и интенсивная терапия критических состояний с первичной заинтересованностью ИРС:

- анафилактический шок;
- септический шок;
- бронхоастматический статус;
- синдром Лайелла;

2) синдром общего реактивного воспаления, общий противовоспалительный синдром и смешанный антагонистический реактивный воспалительный синдром как основа критического состояния любой этиологии;

3) поражение ИРС при операционном стрессе, оптимальное анестезиологическое пособие в онкологической хирургии;

4) дисиммунитет, вызываемый методами интенсивной терапии (инфузии, трансфузии, плазмаферез, экстракорпоральная, респираторная, антибактериальная, детоксикационная терапия и др.);

5) иммунокоррекция онкологической патологии;

6) иммунокоррекция инфекционной патологии с активной и пассивной иммунизацией на генетическом уровне;

7) восстановление ауторегуляции ИРС при критических состояниях.

Перечисленные пункты подразумевают новый подход к клинической физиологии ИРС, диагностике ее патологии, мониторингу критериев ИРС, учету ее реакции на коррекцию прочих функциональных систем организма и применение методов иммунокоррекции, когда это необходимо.

Клиническая иммунология является в настоящее время одной из самых перспективных специальностей медицины, потому что она (как, впрочем, и реаниматология) относится одновременно и к фундаментальным, и к прикладным разделам медицины. Уже сегодня в связи с успехами иммунологии пересматриваются многие представления о патогенезе и

принципах лечения многих критических и некритических состояний. Новые представления об апоптозе и его месте в ИРС заставляют реаниматоров по-новому взглянуть на онкогематологические болезни, ПОН и другие патологии.

Видимо, существенно изменится и трансплантология, и не только потому что будет решена проблема отторжения донорских тканей и органов, но главным образом в связи с практической возможностью регенерации поврежденных органов и тканей путем рационального воздействия на ИРС. Кроме того, стволовые клетки собственного организма могут стать реальным источником запасных частей для изношенных органов и систем.

Новое понимание роли ИРС позволит управлять функциями организма на системном уровне, восстановив ауторегуляцию ИРС. Эти футурологические аспекты иммунологии — отнюдь не научная фантастика, потому что все упомянутые пункты уже реализованы в теории, а некоторые — и в эксперименте. Однако действия медиков, основанные на уважительном отношении к ИРС, должны осуществляться уже сегодня, а не в отдаленном будущем.

Суммируем относящиеся к ИРС принципы поведения. В любой патологии, особенно входящей в разделы МКС, следует видеть иммунологический компонент и учитывать его в вопросах и диагностики, и лечения. Необходимо контролировать свои действия таким образом, чтобы применяемые методы не оказывали повреждающего действия на ИРС. Надо изыскивать методы, направленные на реабилитацию ИРС и способствующие скорейшему восстановлению ее ауторегуляции. Лишь при исчерпании упомянутых принципов можно применять методы замещения функций ИРС: антибактериальную, противоопухолевую, регенерационную терапию и т.п.

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК

Термин «анафилаксия» (П. Портье, Ш. Рише, 1902) появился на 4 года раньше термина «аллергия» (К. Пирке, 1906), однако анафилаксия входит в

комплекс аллергических реакций. Сам термин означает «сверхзащита», что соответствует сути феномена. Систематизировать этапы изучения анафилаксии можно следующим образом:

- 1902 г. — П. Портье, Ш. Рише (французские физиологи) открыли анафилаксию и обосновали ее проблемы;
- 1906 г. — Клеменс Пирке (австрийский ученый-педиатр) открыл аллергию;
- 1909 г. — Вильям Шульц показал, что основой анафилаксии является реакция гладких мышц;
- 1910 г. — Г. Дэйл отметил, что главный медиатор анафилаксии — это гистамин;
- 1940 г. — К. Кэдлауэй открыл медленно реагирующую субстанцию анафилаксии, впоследствии идентифицированную как лейкотриены;
- 1953 г. — И. Райли и Г. Вест выяснили, что основным источником медиаторов анафилаксии является тучная клетка;
- 1968 г. — К. и Т. Ишикава показали, что IgE (иммуноглобулин) является пусковым механизмом анафилаксии;
- 1975 — 2001 гг. — П. Медавар и другие установили участие В- и Т-клеток, цитокинов в механизмах анафилаксии и предложили различные варианты антимедиаторной терапии.

Классификация гипериммунных реакций. Анафилаксия, анафилактический шок по классификации П. Джелла и Р. Кумбса (P.Gell, R.Coombs, 1975) входят в типы гиперчувствительных реакций:

- I — анафилаксия — острая, немедленная, реактивная реакция, управляемая, главным образом, иммуноглобулином IgE (например, анафилактический шок);
- II — цитотоксическая реакция — острая или хроническая гиперчувствительная реакция, управляемая IgM и IgG с присоединением

комплемента (например, гемотрансфузионный шок, аутоиммунные болезни, отторжение трансплантата);

- III — действие иммунных комплексов — острая и хроническая воспалительная реакция с активацией комплемента, образованием и осаждением в тканях иммунных комплексов (например, сывороточная болезнь, гломерулонефрит, феномен Артюса — местная реакция, которая характеризуется резким ускорением воспалительного процесса в ответ на воздействие каких-либо раздражителей);

- IV — замедленное гиперчувствительное хроническое воспаление (например, туберкулезная гранулема), опосредованное через Т-активацию эозинофилов, макрофагов и др.;

- V — прямое цитотоксическое действие Т-лимфоцитов с вовлечением рецепторов и растворимых рецепторов (например, щитовидной железы).

Все названные типы гиперчувствительности в настоящее время участились не только из-за улучшения диагностики и понимания клинической физиологии этой проблемы. Наблюдается абсолютный рост гиперчувствительных реакций, который связан прежде всего с увеличением количества аллергенов в окружающей среде и с неуважительным отношением медицины к ИРС.

Причины роста аллергических реакций, в том числе анафилаксии, можно систематизировать следующим образом:

- 1) увеличение аллергенов в окружающей среде: воздухе, пище, медикаментах, одежде, косметике, продуктах бытовой химии;

- 2) рост хронической инфекции с сохранением в организме чужеродных микробных антигенов;

- 3) повышение чувствительности к аллергенам физическими (радиация) и химическими (SO_2 , NO_2 , алкоголь) факторами;

- 4) генетическая передача дисиммунитета.

Самой острой и быстрой патологией ИРС, развивающейся в считанные минуты или десятки минут, является **анафилактический шок**, нередко ведущий к смерти.

Этиология. Анафилактический шок возникает как неауторегулируемая реакция ИРС на появление в организме любой чужеродной молекулы, отличающиеся по генотипу от «родной» структуры. Следовательно, любые вещества могут вызвать эту якобы защитную реакцию, при которой «защитники», выпущенные из клеток ИРС, в силу своей биологической активности повреждают не столько чужеродные молекулы, сколько функции собственного организма.

Пато- и танатогенез. До последнего времени было принято отделять анафилактический шок от анафилактоидного: первый управлялся IgE, второй — другими механизмами. Сегодня отсутствует практическая необходимость разделять эти виды немедленной гиперчувствительной реакции, потому что и их патогенез (за исключением первой фазы процесса), и интенсивная терапия совершенно одинаковы.

Резюмировать представления о патологии и танатогенезе анафилактического шока можно следующим образом: анафилактический шок — это остро развивающаяся ПОН, причиной которой является неправильная реакция ИРС в виде избытка биологически активных веществ, поступающих из **мастоцитов** (высокоспециализированные иммунные клетки соединительной ткани позвоночных животных, аналоги базофилов крови. Участвуют в адаптивном иммунитете) и **базофилов**, для защиты организма от чужеродного антигена.

Ничтожные количества природных веществ и медикаментов, токсически совершенно безопасные для организма, виноваты только в том, что у них другой генотип, поэтому ИРС обрушивается на них всей мощью своего многообразного аппарата. Из естественного биологического механизма, задуманного природой, анафилаксия превращается в противоестественную реакцию иммунитета, когда собственные медиаторы организма яростно уничтожают не только безопасный аллерген, но и сам организм.

Эта реакция бывает внезапной, не зависящей от дозы аллергена при классическом анафилактическом шоке, потому что главным вредителем являются посыпавшиеся медиаторы «защиты», ставшие реальными агрессорами. Дозозависимость имеется при анафилактоидном шоке, хотя мнения по этому поводу противоречивы. Лучше все-таки срочно прервать поступление анафилактогена в организм при малейшем подозрении. Эта «защитная» реакция нередко может оказаться смертельной, особенно в тех случаях, когда рациональная интенсивная терапия опаздывает.

Исходя из такого представления о сути анафилаксии, можно предположить, что воевать надо не с этиологическим фактором, ее вызвавшим, а с самой реакцией организма на этот фактор.

Классический анафилактический шок. Чужеродный антиген, впервые попадающий в организм, вызывает образование IgE — антитела, управляющего уничтожением, запоминанием и последующим распознаванием (при повторном поступлении) этого антигена.

Располагается IgE главным образом на базофилах крови, равномерно распространенных во всем организме соответственно кровотоку, и на мастоцитах (тучных клетках), количество которых в разных тканях варьируется. Больше всего их в подслизистом слое дыхательных путей, несколько меньше — в коже и кишечнике, и в десятки раз меньше мастоцитов находится в остальных тканях. Хотя тучные клетки (мастоциты) открыл еще в XIX в. П. Эрлих (P. Ehrlicli, 1854—1915), тогда еще студент, но впоследствии Нобелевский лауреат за открытия в области иммунологии, их ведущее значение в патогенезе анафилактического шока было обосновано лишь в 1953 г.

П. Эрлих известен не только открытием тучных клеток, но и исследованиями по гуморальному иммунитету, методам окрашивания в микробиологии и по применению сальварсана в лечении сифилиса.

Сценарий анафилактического шока разворачивается по схеме, показанной на рис. 12.2. При повторном попадании чужеродного антигена в

организм его распознает IgE, сидящий на мастоцитах и базофилах и вызывающий их дегрануляцию (разрушение гранул с высвобождением гистамина). При дегрануляции мастоцитов и базофилов в кровотоки и ткани поступают медиаторы и вещества, предназначенные для уничтожения «чужака». Медиаторы поступают преимущественно из главных клеток анафилаксии — из мастоцитов и базофилов.

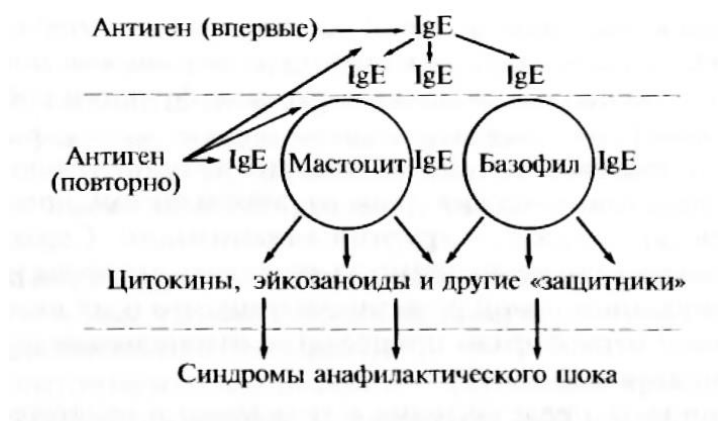


Рис. 12.2. Схема развития анафилактического шока

Из протоплазмы поступают гистамин, воздействующий на H_1 - и H_2 -рецепторы, протеазы, хемотаксические факторы эозинофилов и других клеток крови, гепарин, многочисленные цитокины.

В мембране образуются простагландины D_2 и другие, лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 , ФАТ. Суммарный эффект этих медиаторов заключается в трех главных функциональных следствиях:

- 1) увеличении проницаемости мембран;
- 2) спазме гладких мышц (иногда с последующим параличом);
- 3) нарушении агрегатного состояния крови и ее свертывающих свойств.

Клинико-физиологические проявления анафилактического шока связаны с упомянутыми функциональными следствиями и могут быть систематизированы следующим образом:

- острая гиповолемия из-за увеличения сосудистой емкости и капиллярной утечки;
- острая дыхательная недостаточность из-за бронхоспазма, интерстициального отека легких;

- возбуждение, кома, судороги из-за отека мозга и петехиальных кровоизлияний;
- тенезмы, рвота, непроизвольная дефекация и мочеиспускание, выделение крови из влагалища из-за спазма гладких мышц;
- олигоанурия, а иногда некронефроз;
- гемолиз, кровотечения, как следствие цитолитической реакции «антиген — антитело» и рассеянного внутрисосудистого свертывания;
- набухание лимфатических узлов;
- эритема из-за дегрануляции мастоцитов кожи.

В соответствии с преобладающими синдромами клинические формы анафилактического шока можно систематизировать, как показано на диаграмме (рис. 12.3).

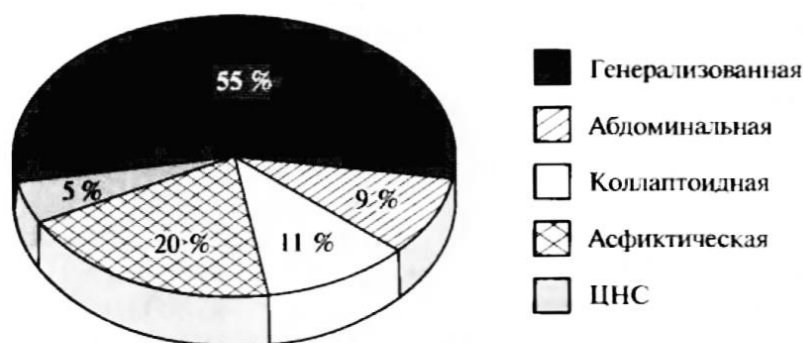


Рис. 12.3. Клинические формы анафилактического шока

Анафилактоидный шок. Дегрануляция базофилов и мастоцитов может происходить не только под управлением IgE (классический анафилактический шок), но и при прямом воздействии чужеродного антигена на клетки. Тогда не требуется повторного появления антигена с предварительным образованием IgE, а дегрануляция мастоцитов и базофилов происходит при первом же появлении антигена. Более того, воздействовать на них может не только вещество, но и физический эффект, что связано с нарушением исходного функционального состояния ИРС и в частности с изменением стойкости клеточных мембран.

Чаще всего стимуляторами анафилактоидного шока с прямым действием на мастоциты и базофилы являются *гипертонические растворы*

(маннитол, декстраны, контрастные вещества), *некоторые медикаменты* (миорелаксанты, опиаты и др.), *физическая нагрузка*. Так же действует высокая осмоляльность рентгеноконтрастных препаратов: препараты с высокой осмолярностью вызывают анафилаксию у 12,7 % больных, а с низкой — только у 3,1 %. (**Осмотическая концентрация** — суммарная [концентрация](#) всех растворённых частиц. Может выражаться как осмолярность (осмоль на литр [раствора](#)) и как осмоляльность (осмоль на килограмм растворителя).

После дегрануляции клеток сценарий анафилактоидного шока не отличается от течения классического анафилактического шока — и по клинико-физиологическим проявлениям, и по немедленной интенсивной терапии. Существует только два отличия анафилактоидного шока от анафилактического:

- 1) уже упоминавшееся возникновение анафилактоидного шока после первого поступления антигена;
- 2) наличие дозозависимости при анафилактоидном шоке, которая, как правило, отсутствует при классическом шоке.

Анафилактогены. Чаще всего вызывают анафилаксию лекарства, пищевые продукты, жалящие существа (см. лекц. 16), латекс.

Из лекарств наиболее часто анафилаксию вызывают антибиотики, трансфузионные препараты, белковые препараты (ферменты, гормоны, витамины и пр.), биологические жидкости (сыворотки, вакцины и пр.).

Из пищевых продуктов чаще всего ведут к анафилаксии морепродукты, фрукты, ягоды, орехи, консерванты, одорификаторы, краски, овощи, яйца, молоко. Следует отметить, что пищевая анафилаксия наблюдается у 1—2% населения.

Участилась анафилаксия на латексные продукты, особенно часто используемые в медицине. Анафилактическая реакция на латекс наблюдается у 67 % больных, имеющих spina bifida (незаращение дужки позвонка), 17 % медицинских работников, 6,5 % часто оперируемых больных и в среднем только у 3 — 5% остального населения. Изучение материалов по

доказательной медицине в 2004 г. свидетельствует о том, что снизить опасность аллергии на латекс очень непросто.

Слишком активный поиск и идентификация анафилактогена, вызвавшего шок, не оправдан: в пато- и танатогенезе анафилактогенного шока виновата дисрегуляция ИРС, а анафилактоген — это только маленький и не всегда замечаемый внешний повод, запустивший неоправданную реакцию ИРС. Меры интенсивной терапии одинаковы при любом анафилактогене, с которого началась эта реакция. Его идентификацией можно заняться позднее, чтобы больной знал, чего ему надо бояться в будущем.

Диагностика. С учетом анамнеза и перечисленных клинико-физиологических проявлений диагностика анафилактогенного шока обычно не вызывает трудностей. В затруднительных случаях может помочь дополнительная лабораторная диагностика: определение в крови гистамина, триптазы (высокие уровни сохраняются в течение 10 ч) и в моче метилгистамина.

Морфологические признаки анафилактогенного шока. Считается, что при внезапной смерти от анафилактогенного шока диагноз устанавливают только по клиническим данным. Однако в действительности могут быть обнаружены и биохимические (резкое увеличение в крови уровня медиаторов анафилаксии), и морфологические признаки анафилактогенного шока. Их можно суммировать следующим образом:

- сочетание полнокровия с интерстициальным отеком;
- спазмированные гладкие мышцы (особенно при внезапной смерти);
- петехиальные кровоизлияния.

Анафилактогенный шок при анестезиологическом пособии. Чаще всего в анестезиологии анафилаксия возникает на действие препаратов, указанных на рис. 12.4. Своевременная диагностика анафилактогенного шока в операционной затруднена тем, что кожа больного скрыта простынями, а гемодинамические и дыхательные изменения маскируются элементами

анестезиологического пособия. Специфику течения анафилактической реакции под наркозом можно систематизировать следующим образом:

- необъяснимая артериальная гипертензия или гипотензия, для которой, казалось бы, нет причин;
- гиперемия, пятнистая эритема;
- аномальный эффект миорелаксантов;
- в послеоперационном периоде в 3— 5 раз чаще наблюдаются коллапс, тошнота и рвота.

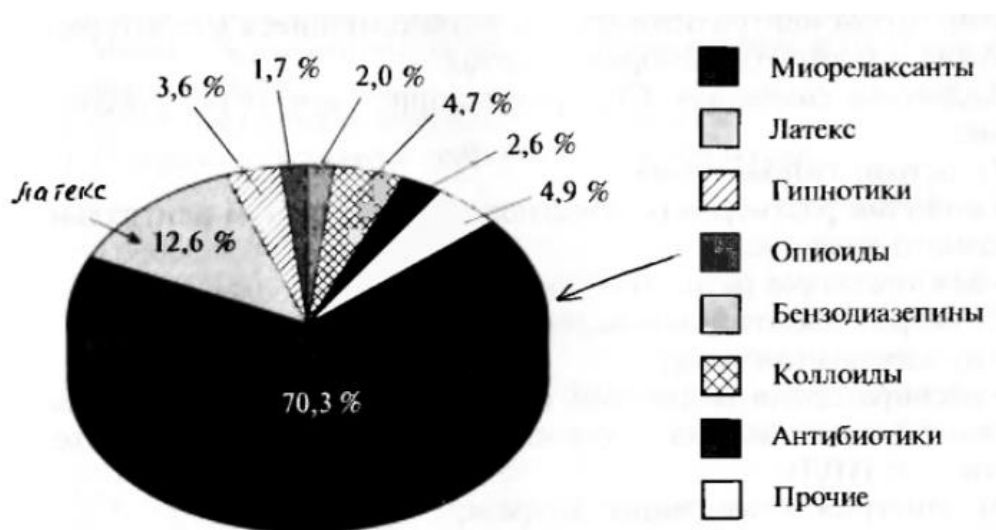


Рис. 12.4. Препараты, которые могут вызвать анафилаксию

Интенсивная терапия. Принципы интенсивной терапии анафилактического шока можно выразить следующими этапами, последовательность которых может быть нарушена или совмещена:

- I — при необходимости сердечно-легочная реанимация;
- II — блокада мастоцитов и базофилов;
- III — блокада медиаторов и рецепторов;
- IV — коррекция синдромов.

Все перечисленные пункты стратегии вытекают из приведенного определения анафилактического шока. Более того, реализация всех этих пунктов доступна любому фельдшеру, который понимает что и зачем он делает.

Блокада мастоцитов и базофилов. Поскольку все физиологические механизмы анафилактического шока начинаются с дегрануляции мастоцитов и базофилов, то первым шагом, предупреждающим или останавливающим анафилактическую реакцию, должно быть укрепление мембраны этих клеток, чтобы уменьшить выход и образование медиаторов-агрессоров.

Проницаемость клеток зависит от уровня в мембране цАМФ — циклического аденозинмонофосфата. Следовательно, первым действием должна быть внутривенная инъекция *адреналина* и *эуфиллина*: адреналин стимулирует через аденилциклазу образование цАМФ, а эуфиллин, пентоксифиллин и другие препараты тормозят фосфолиэстеразу, разрушающую цАМФ. *Интал*, *задитен* и другие препараты кромолина действуют аналогичным образом, хотя и значительно медленнее. Так же действуют и глюкокортикоиды.

Напомним, что адреналин и эуфиллин всегда находятся в распоряжении фельдшера, применять их надо немедленно, как только возникли обоснованные подозрения на анафилаксию.

Блокада медиаторов и рецепторов. Против прорвавшихся из мастоцитов и базофилов «защитников» применяют следующие доступные средства:

- H_1 и H_2 -антигистамины (H_1 — хифенадин, терфенадин, астемизол; H_2 — ранитидин, фамотидин и др.);
- α - и β -адреноактивные средства (фентоламин и тропафен; анаприлин (пропранолола гидрохлорид, индерал, обзидан) лабеталол (трандат);
- М- и Н-холиноактивные средства (Пилокарпина гидрохлорид, Ацеклидин; Цититон, Лобелина гидрохлорид);
- блокаторы опиоидных рецепторов;
- антипростагландины, антилейкотриены (Динопрост, Динопростон, Алпростадил, Эдекс, Алпростан. Проставазин. Вазапростан; Зилеутон. Зафирлукаст, Побилукаст, Монтелукаст, Пранлукаст,

Применять данные группы препаратов в обычных дозировках нужно, чтобы нейтрализовать уже образовавшиеся медиаторы-агрессоры и укрепить мембраны клеток.

Коррекция синдромов. Синдромы корректируют по следующей схеме:

- 1) острая гиповолемия:
 - инфузия растворов (с обязательным контролем центрального венозного давления);
 - вазопрессоры разного механизма действия;
- 2) острая дыхательная недостаточность:
 - β_2 -адреномиметики;
 - респираторная поддержка (режим положительного давления дыхания в конце выдоха со спонтанным дыханием, при необходимости — с ИВЛ);
- 3) олигурия: стимуляция диуреза
- 4) рассеянное внутрисосудистое свертывание и гемолиз: обычная терапия этих состояний;
- 5) коррекция КОС и водно-электролитного равновесия.

Анафилактический шок ежегодно возникает с частотой 1:3000 стационарных больных и с летальностью около 1%. Поэтому профилактическое снижение гиперчувствительности является необходимой мерой у подозрительного на анафилактический шок контингента больных. Больным с аллергией и анафилаксией в анамнезе целесообразно за несколько дней до планового анестезиологического пособия назначать интал и другие препараты кромолин натрия, глюкокортикостероиды.

Важно сократить медикаментозную терапию, особенно препаратов, эффективность которых не подтверждена принципами доказательной медицины. Отсутствует подтверждение эффективности многих традиционно используемых веществ, в том числе для интенсивной терапии анафилактического шока, например препаратов кальция.

Своевременное применение принципов и методов профилактики и интенсивной терапии анафилактического шока позволяет предотвратить смертельный исход и сократить сроки лечения у многих больных. Понимание клинической физиологии анафилаксии дает возможность внести индивидуальные коррективы в ведение каждого больного.

Контрольные вопросы

1. Каковы современные представления о филогенезе и функциях ИРС?
2. Каковы функциональные назначения иммунитета?
3. Назовите парадоксы инфекции, появившиеся в последние десятилетия.
4. В чем причина парадоксов инфекции?
5. Как сократить резистентность микробов к антибиотикам?
6. Дайте определение синдрому общего реактивного воспаления.
7. Можно ли рассматривать критическое состояние и ПОН как синдром дисиммунитета?
8. Дайте определение анафилактическому шоку.
9. Назовите неотложные действия при анафилаксии.