

*Эсенбекова А.С., Молдобекова А.К.*СЕПСИСТИН ӨРЧҮШҮҮСҮНДӨГҮ ИММУНОЛОГИЯЛЫК
МЕХАНИЗМИНИН АЗЫРКЫ КӨРҮНҮШТӨРҮ*Эсенбекова А.С., Молдобекова А.К.*СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА*A. Esenbekova, A. Moldobekova*MODERN PRESENTATIONS OF IMMUNOLOGICAL MECHANISMS
OF THE DEVELOPMENT OF SEPSIS

УДК: 61.616.94/616.157

Сепсис – инфекциянын болушу жана инфекцияга системалуу сезгенүү реакциясы менен аныкталган клиникалык синдром, ал кабыл алуучу менен инфекциялык агенттердин татаал өз ара аракеттенүүсүнүн натыйжасында келип чыгат. Бул өлүм коркунучу менен бир нече сезгенүү жолдорун активдештирүү менен мүнөздөлөт. Сепсис механизмдеринин ичинен эки патологиялык кубулуш өзгөчөлөнүп турат: кан айлануунун терең декомпенсацияланышы жана калыбына келбеген зат алмашуунун бузулушу. Клеткалык жана молекулярдык деңгээлде сепсисдин патогенези өтө татаал, анын ичинде сезгенүү реакциясынын дисбаланс, иммундук дисфункция, митохондриялык зыян, коагулопатия, нейроэндокриндик иммундук түйүндөрдүн бузулушу, эндоплазмалык ретикулумдун стресси, аутофагия жана башка жетектөөчү патофизиологиялык процесстер органдын дисфункциясына алып келет. Сепсисдин патофизиологиясын, өзгөчө септикалык абалдын иммунологиялык жана молекулярдык механизмдерин жакшыраак түшүнүү жаңы диагностикалык жана терапиялык перспективаларды ачат. Бул макалада сепсисдин патофизиологиялык мүнөздөмөлөрү, калктын оорууларынын жана өлүмүн жогорку көрсөткүчтөрүнө өбөлгө түзгөн иммундук жана молекулярдык механизмдердин учурдагы түшүнүүгү каралат.

Негизги сөздөр: сепсис, патогенез, сезгенүү, цитокиндер, иммундук система, тромбоз, татаалдашуу.

Сепсис представляет собой клинический синдром, определяемый наличием инфекции и системной воспалительной реакции на инфекцию, возникающий в результате сложного взаимодействия между хозяином и инфекционными агентами. Он характеризуется активацией множественных воспалительных путей с повышенным риском смертности. Среди механизмов возникновения сепсиса выделяются два патологических явления: глубокая декомпенсация кровообращения и метаболические нарушения, переходящие в необратимое состояние. Как на клеточном и молекулярном уровнях патогенез сепсиса чрезвычайно сложен, включая дисбаланс воспалительной реакции, иммунную дисфункцию, повреждение митохондрий, коагулопатию, нарушения нейроэндокринной иммунной сети, стресс эндоплазматического ретикула, аутофагию и другие патофизиологические процессы, а в конечном итоге приводит к дисфункции органов. Лучшее понимание патофизиологии сепсиса, особенно иммунологических и молекулярных механизмов септического состояния, откроет новые диагностические и терапевтические перспективы. В этой статье рассматривается нынешнее понимание патофизиологических характеристик сепсиса, иммунно-молекулярных механизмов, которые способствуют более высоким показателям заболеваемости и смертности среди населения.

Ключевые слова: сепсис, патогенез, воспаление, цитокины, иммунная система, тромбоз, осложнения.

Sepsis is a clinical syndrome defined by the presence of infection and a systemic inflammatory response to infection, resulting from a complex interaction between the host and infectious agents. It is characterized by activation of multiple inflammatory pathways with an increased risk of mortality. Among the mechanisms of sepsis, two pathological phenomena stand out: deep circulatory decompensation and metabolic disorders that become irreversible. At both the cellular and molecular levels, the pathogenesis of sepsis is extremely complex, including an imbalance of the inflammatory response, immune dysfunction, mitochondrial damage, coagulopathy, neuroendocrine immune network disturbances, endoplasmic reticulum stress, autophagy and other pathophysiological processes, and ultimately leading to organ dysfunction. A better understanding of the pathophysiology of sepsis, especially the immunological and molecular mechanisms of the septic condition, will open new diagnostic and therapeutic perspectives. This article reviews the current understanding of the pathophysiological characteristics of sepsis, the immune and molecular mechanisms that contribute to higher rates of morbidity and mortality in the population.

Key words: sepsis, pathogenesis, inflammation, cytokines, immune system, thrombosis, complications.

Сепсис – глобальная проблема здравоохранения, которая увеличивает уровень заболеваемости и смертности во всем мире, являясь одним из наиболее частых осложнений, зафиксированных в отделениях интенсивной терапии [1]. Ежегодно во всем мире регистрируется 48,9 миллионов случаев сепсиса и 11,0 миллионов смертельных исходов [2]. Только в Соединенных Штатах годовой уровень заболеваемости колеблется от 15% до 20%, а уровень смертности превышает 30%, что делает сепсис самым дорогим заболеванием, которое лечат в больницах [3]. Ежегодные оценки варьируются от 23,7 до 62 миллиардов долларов и ожидается что эти цифры будут только расти по мере увеличения продолжительности жизни и старения населения. Подобные явления наблюдаются и в других развитых странах, таких как Япония, Австралия, Китай, Канада и Германия [4]. Известно, что сепсис особенно опасен для пожилых людей в возрасте ≥ 65 лет, что составляет 58-65% случаев заболевания [5]. По оценкам, к 2030 году каждый девятый взрослый будет старше 65 лет, а к 2050 году численность пожилого населения планеты удвоится. Таким образом, успехи в исследованиях патогенеза сепсиса и клинической помощи людям имеют большее значение.

Сепсис может быть спровоцирован несколькими клиническими ситуациями, предрасполагающими к его возникновению: злокачественные опухоли, трансплантация органов, СПИД, лучевая терапия, ожоги, язвы, политравма, сахарный диабет, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, недостаточность питания, катетеры или различные инвазивные устройства и т.д. Микроорганизмами, участвующими в патогенезе сепсиса, являются грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки) и грамотрицательные палочки (клебсиелла, синегнойная палочка, кишечная палочка), грибы (кандида), паразиты и вирусы. Как на клеточном и молекулярном уровнях патогенез сепсиса чрезвычайно сложен, включая дисбаланс воспалительной реакции, иммунную дисфункцию, повреждение митохондрий, коагулопатию, нарушения нейроэндокринной иммунной сети, стресс эндоплазматического ретикулума, аутофагию и другие патофизиологические процессы, а в конечном итоге приводит к дисфункции органов. Признаки и симптомы сепсиса различны и зависят от пораженных конкретных систем органов. При сепсисе чаще всего преобладают шесть типов органной дисфункции: неврологическая, легочная, сердечно-сосудистая, почечная, гематологическая и печеночная.

Иммунную систему можно рассматривать как «диффузный сенсорный орган», который передает сигналы в мозг различными путями, например, через блуждающий нерв и активацию/дисфункцию эндотелия, что приводит к высвобождению цитокинов и нейротоксических медиаторов. Эти афферентные сигналы запускают эфферентный ответ центральной нервной системы и тем самым активируют вегетативную нервную систему, связанную с активацией гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы, которая является наиболее важной частью. В гипофизе аргинин-вазопрессин может усиливать высвобождение кортикотропина. В дальнейшем аргинин-вазопрессин и кортикотропин стимулируют высвобождение адреноректорного гормона (АКТГ), который, в свою очередь, отвечает за секрецию надпочечников кортизола, который противодействует воспалительному процессу и восстанавливает сердечно-сосудистый гомеостаз [6].

Передача сигналов нейромедиатора ацетилхолина (АХ) также играет важную роль в модуляции воспалительных реакций. Концепция «холинергического противовоспалительного пути» была предложена в исследовании, изучающем участие блуждающего нерва в регуляции сепсиса, что открывает новое направление в лечении сепсиса [7]. Активация холинергического противовоспалительного пути может приводить к ингибированию синтеза и высвобождения цитокинов, а также дифференцировки и созревания Т-клеток с последующим существенным сниже-

нием функции моноцитов и нейтрофилов. В настоящее время считается, что холинергический противовоспалительный путь оказывает противовоспалительное действие главным образом через блуждающий нерв, нейромедиатор ацетилхолина и его специфический $\alpha 7$ -никотиновый АСh-рецептор ($\alpha 7$ -nAChR), а также связанные с ним пути внутриклеточной передачи сигнала $\alpha 7$ -nAChR при взаимодействии с АХ вызывает снижение уровня провоспалительных факторов, снижает экспрессию хемокинов и молекул адгезии, изменяет дифференцировку и активацию иммунных клеток, регулирует гомеостаз. Таким образом, он действует как «эффектор», оказывая противовоспалительное действие.

Воспалительный дисбаланс представляет собой наиболее важную основу механизма сепсиса и возникает на протяжении всего патологического процесса. Первоначальная острая реакция хозяина на инвазивные патогены обычно приводит к тому, что макрофаги поглощают патогены и производят ряд провоспалительных цитокинов, что может вызвать цитокиновый шторм и активировать врожденную иммунную систему [8]. Очевидно, что активация врожденной иммунной системы опосредуется рецепторами распознавания образов (PRR), которые иницируют серию активаций в иммунных клетках путем обнаружения молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMP) или молекулярных паттернов, связанных с патогеном (PAMP), и таким образом, усиливается экспрессия генов, связанных с воспалением. В иммунном ответе на сепсис, как экзогенные факторы, происходящие от возбудителя, так и эндогенные факторы, высвобождаемые поврежденными клетками, могут взаимодействовать с различными PRR, такие как Toll-подобные рецепторы (TLR), лектиновые рецепторы С-типа (CLR), RIG-I-подобные рецепторы (RLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR) [9]. Среди этих рецепторов наиболее широко изучены TLR. Взаимодействие между TLR и их лигандами индуцируется их TIR-доменами, что приводит к активации N-концевой киназы c-Jun (JNK) и киназы 1/2, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK1/2), митоген-активируемого белка p38 киназы (MAPK) и сигнальных путей ядерного фактора-кВ (NF-кВ) через путь, зависимый от миелоидного фактора дифференцировки. За этими событиями следует продукция воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), регуляторный фактор 7 интерферона (IFN) (IRF7) и адаптерный белок 1 (AP-1). Эти каскады событий множественных сигнальных путей представляют собой строго контролируемые процессы, в которых участвуют многие цитоплазматические и мембраносвязанные белки, такие как киназа-M, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 (IRAK-M), белок, взаимодействующий

с toll (TOLLIP), супрессор передачи сигналов цитокинов 1 (SOCS1), ген 2, экспрессируемый стимуляцией роста (ST2) и др. [10]. Более того, передача сигналов TLR также регулируется посредством жесткого контроля экспрессии TLR на клеточной мембране. Таким образом, мРНК TLR4 и TLR2 высоко экспрессируются у пациентов с сепсисом.

Кроме того, растворимые цитозольные PRR, такие как NLR, также участвуют в иммунном дисбалансе, вызванном сепсисом. NLR содержат нуклеотидсвязывающий олигомерный домен (NOD) и домен LRR (аналог TLR). Активация некоторых NLR регулируется протеинкиназой 2, взаимодействующей с рецептором адаптерного белка (RIP2), что приводит к активации NF-κB и AP-1, в то время как некоторые другие NLR участвуют в образовании белковых комплексов, относящихся к воспалению. Воспаление расщепляет предшественник каспазы-1 до активной каспазы-1, а активированная каспаза-1 расщепляет предшественники IL-1β и IL-18 с высвобождением цитокинов IL-1β и IL-18 [11]. В итоге, семейство CLR включает дектины и маннозосвязывающие лектины. Дектины индуцируют выработку активных форм кислорода (АФК) и активируют воспалительные реакции через киназы Src и Syk, но регуляция ответов CLR все еще требует дальнейшего изучения.

Интересно, что в дополнение к вышеупомянутым PPR было обнаружено, что рецепторы двухцепочечной РНК, включая RIG-I, MDA5 и LGP2, также участвуют в иммунной дисфункции, вызванной сепсисом [12]. PRR могут активироваться экзогенными PAMP и эндогенными DAMP. Сообщается, что в случае эндогенного сепсиса клетки печени выделяют большое количество HMGB-1, который связывается с бактериальным эндотоксином. Бактериальный эндотоксин транспортируется в цитоплазму через рецепторы RAGE, экспрессируемые на эндотелиальных клетках сосудов и макрофагах, и это приводит к гибели клеток, опосредованной цистеиназной каспазой-11 и приводит к шоку и полиорганной недостаточности и смерти.

При воспалительном процессе, возникающем при сепсисе, нейтрофилы взаимодействуют с эндотелиальными клетками и мигрируют под действием хемокинов к очагу воспаления, где распознают и фагоцитируют патогены, высвобождают различные активные факторы, протеолитические ферменты и элиминируют патогены [13]. Мононуклеарные (макрофагальные) клетки активируются при стимуляции цитокинами или патогенными микроорганизмами, химическими медиаторами, иммунными комплексами, а активированные клетки фагоцитируют и убивают множество патогенов. Дифференцированные эффекторные Т-клетки дополнительно способствуют

активации макрофагов, вызывая повреждение и фиброз тканей. При сепсисе процесс созревания дендритных клеток (ДК) селезенки и лимфатических узлов замедляется. Во время сепсиса активация ДК также вызывает быстрое накопление клеток врожденного иммунитета. Моноциты также играют важную роль в патофизиологии сепсиса. У больных сепсисом нарушения метаболизма моноцитов являются проявлением иммуносупрессии, которая характеризуется выраженным угнетением метаболических процессов, таких как гликолиз, окисление жирных кислот и окислительное фосфорилирование. Естественные киллеры (NK-клетки) могут накапливаться, высвобождая интерферон γ (INF-γ), но теряют способность поддерживать иммунный ответ, необходимый для устранения бактериальной инфекции [14]. Хотя большая часть пациентов с сепсисом может умереть во время первоначального цитокинового шторма, у пациентов, переживших эту стадию, может развиваться иммуносупрессия, которая включает в себя неспособность избавиться от первичных инфекций, а также включая развитие вторичных оппортунистических инфекций. Иммуносупрессия после сепсиса описывается как синдром компенсаторного противовоспалительного ответа и регулируется ксеномимирующими молекулами, такими как CD80/B7-1, которые продуцируются активацией сигнального пути TLR, а Т-клетки трансформируются в регуляторные Т-клетки, индуцированные цитокинами, и это приводит к снижению экспрессии факторов транскрипции, связанных с презентацией антигена.

По литературным источникам известно, что во время сепсиса из-за ограниченного снабжения кислородом и неполной окислительной реакции, а также гипоксии резко увеличивается выработка свободных радикалов, в то время как механизм антиоксидантной системы повреждается. При воздействии DAMP или PAMP активированные лейкоциты высвобождают воспалительные цитокины, которые запускают экспрессию НАДФН-оксидазы [15]. В дальнейшем цитокины вызывают новое высвобождение активных форм азота и оксида азота (NO), стимулируя активность фермента синтазы оксида азота. NO имеет свойство связываться с пероксидами активных форм кислорода (АФК) в результате чего образуются активные формы азота, что приводит к необратимому подавлению активности цепи переноса электронов. В связи с данным нарушением активности цепи переноса электронов, сами митохондрии становятся источником увеличенной продукции АФК во время сепсиса, что вызывает дальнейшее повреждению митохондрий, ингибирование активности цепи переноса электронов и изменение митохондриальной ДНК. В итоге митохондриальный матрикс повреждается, ме-

мбрана органеллы разрывается и активируется апоптоз. Высокая скорость апоптоза имеет место среди лимфоцитов селезенки и среди клеток других органов во время сепсиса, а ингибирование апоптоза с помощью ингибиторов каспаз увеличивает выживаемость при сепсисе [16].

При сепсисе нормальный антикоагулянтный статус сосудистой сети нарушается. Сепсис приводит к повышению свертыванию крови, которое характеризуется образованием микрососудистых тромбов, отложением фибрина и повреждением эндотелия. Воспалительные медиаторы, такие как интерлейкины, простагландины, фактор активации тромбоцитов и др. воздействуют на сам эндотелий и тромбоциты. Активация тромбоцитов способствует, как коагуляции, так и возникновению воспалительного процесса, образуя агрегаты, которые приводят к высвобождению тромбина. Коагуляция усиливает воспаление преимущественно за счет индуцированной тромбином секреции провоспалительных цитокинов и факторов роста. Передача сигналов внеклеточных тканевых факторов вызывает клеточную активацию и воспалительные реакции.

Заключение. Таким образом, сепсис – опасное для жизни заболевание, возникающее в результате инфекции. Несмотря на развитие медицины, сепсис остается серьезной глобальной проблемой здравоохранения. Недавние исследования развития митохондриальной дисфункции, нарушений свертываемости крови и нейроэндокринно-иммунной сети, стресса эндоплазматического ретикулама значительно продвинули понимание патогенеза сепсиса. Однако, все же остается множество вопросов в отношении механизма и течения септического состояния у больных. Ограниченное количество специфических и чувствительных инструментов оценки, а также стандартных протоколов для раннего выявления и оценки сепсиса у пациентов интенсивной терапии, приводит к задержке лечения, что повышает вероятность смертности среди госпитализированных больных.

Литература:

- Rahman N.I., Chan C.M., Zakaria M.I., Jaafar M.J. Knowledge attitude towards identification of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis among emergency personnel in tertiary teaching hospital. *Australasian emergency care*. 2019. № 22. P. 13-21.
- Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R., Colombara D.V., Ikuta K.S., Kissoon N., Finfer S., Fleischmann-Struzek C., Machado F.R., Reinhart K.K., Rowan K., Seymour C.W., Watson R.S., West T.E., Marinho F., Hay S.I., Lozano R., Lopez A.D., Angus D.C., Murray C.J.L., and Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020. P. 200-211.
- Hensley M.K., Donnelly J.P., Carlton E.F., and Prescott H.C. Epidemiology and outcomes of cancer-related versus non-cancer-related sepsis hospitalizations. *Crit Care Med*. 2019. P. 1310-1316.
- Abe T., Ogura H., Shiraishi A., Kushimoto S., Saitoh D., Fujishima S., Mayumi T., Shiino Y., Nakada T.A., Tarui T., Hifumi T., Otomo Y., Okamoto K., Umemura Y., Kotani J., Sakamoto Y., Sasaki J., Shiraishi S.I., Takuma K., Tsuruta R., Hagiwara A., Yamakawa K., Masuno T., Takeyama N., Yamashita N., Ikeda H., Ueyama M., Fujimi S., Gando S., and group JF. Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: the FORECAST study. 2018. P. 322.
- Martin G.S., Mannino D.M., and Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006. P. 15-21.
- Tynan R.J., Weidenhofer J., Hinwood M., Cairns M.J., Day T.A., Walker F.R. A comparative examination of the anti-inflammatory effects of SSRI and SNRI antidepressants on LPS stimulated microglia. *Brain Behav. Immun*. 2012. №26. P. 469-479.
- Fujii T., Mashimo M., Moriwaki Y., Misawa H., Ono S., Horiguchi K., Kawashima K. Expression and Function of the Cholinergic System in Immune Cells. *Front. Immunol*. 2017. № 8. P. 1085.
- D’Elia R.V., Harrison K., Oyston P.C., Lukaszewski R.A., Clark G.C. Targeting the “cytokine storm” for therapeutic benefit. *Clin. Vaccine Immunol*. 2013. № 20. P. 319-327.
- Raymond S.L., Holden D.C., Mira J.C., Stortz J.A., Loftus T.J., Mohr A.M., Moldawer L.L., Moore F.A., Larson S.D., Efron P.A. Microbial recognition and danger signals in sepsis and trauma. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis Dis*. 2017. P. 2564.
- Anwar M.A., Basith S., Choi S. Negative regulatory approaches to the attenuation of Toll-like receptor signaling. *Exp. Mol. Med*. 2013. P. 45
- Qiu Z., He Y., Ming H., Lei S., Leng Y., Xia Z.Y. Lipopolysaccharide (LPS) Aggravates High Glucose and Hypoxia. / Reoxygenation-Induced Injury through Activating ROS-Dependent NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis in H9C2 Cardiomyocytes. *J. Diabetes Res*. 2019. P. 815.
- Lin G.L., McGinley J.P., Drysdale S.B., Pollard A.J. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Front. Immunol*. 2018. № 9. P. 2147.
- Shen X.F., Cao K., Jiang J.P., Guan W.X., Du J.F. Neutrophil dysregulation during sepsis: An overview and update. *J. Cell Mol. Med*. 2017 № 21. P. 1687-1697.
- Guo Y., Patil N.K., Luan L., Bohannon J.K., Sherwood E.R. The biology of natural killer cells during sepsis. *Immunology*. 2018. № 153. P. 190-202.
- Quoilin C., Mouithys-Mickalad A., Lecart S., Fontaine-Aupart M.P., Hoebeke M. Evidence of oxidative stress and mitochondrial respiratory chain dysfunction in an in vitro model of sepsis-induced kidney injury. *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. P. 1790-1800.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001. № 29. P. 1303-1310.