

PICS - СИНДРОМ: ЯК ЧАСТО МИ ЙОГО БАЧИМО?

Козлова Т.В., Матвєєнко М.С., Ляшок А.Л.

Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна, Харків, Україна

Ключові слова: сепсис, травма, запалення, імуносупресія, катаболізм, інтенсивна терапія.

Вступ. Досягнення медицини протягом останніх 30 років у лікуванні критично хворих пацієнтів сприяли зниженню летальності при низці життєзагрозливих станів, зокрема шоку, включаючи септичний шок. Водночас після виведення пацієнтів зі стану шоку інтенсивна терапія нерідко триває протягом тривалого часу – три тижні і більше, а її результат не завжди є сприятливим.

У клінічній практиці спостерігаються ситуації, коли безпосередню причину критичного стану вдається усунути, гемодинаміка стабілізується, а прояви шоку регресують, однак у подальшому стан пацієнта поступово погіршується, незважаючи на застосування сучасних методів інтенсивної терапії. За даними клінічних спостережень, у пацієнтів із сепсисом можливі три основні варіанти перебігу: одужання, летальний наслідок або формування пролонгованого критичного стану, який уже не має прямого зв'язку з первинною причиною захворювання.

Мета роботи – висвітлити проблеми, пов'язані з розвитком синдрому постійного запалення, імуносупресії та катаболізму («persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome» (PIICS)) та синдрому наслідків інтенсивної терапії («post-intensive care syndrome» (PICS)).

Методи. Проведено аналіз літератури (бібліотеки PubMed, конференцій ESICM, SCCM) за останні 10 років та результати власних спостережень.

Результати. Існує 4 термінологічних описи тривалого критичного стану. Це синдром наслідків інтенсивної терапії (PICS); хронічне критичне захворювання (chronic critical illness, CCI); стійкий критичний стан (persistent critical illness, PCI) та синдром постійного запалення, імуносупресії та катаболізму (PIICS). Між цими синдромами існує багато спільних ознак, і один і той самий пацієнт може відповідати діагностичним критеріям для кількох із них. Однак, кожен синдром в цієї класифікації має свою власну специфічну спрямованість.

PICS спостерігається у пацієнтів тоді, коли у них з'являється нове або погіршується наявне ушкодження принаймні в одній із трьох сфер життєдіяльності протягом перебування хворого у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) і зберігається після лікування у ВІТ. Ці три сфери охоплюють фізичний стан, когнітивні порушення та ментальне здоров'я.

CCI – це клінічний стан, який розвивається при тривалості перебування хворого у ВІТ щонайменше 14 днів з ознаками стійкої дисфункції органів, що вимірюється за допомогою компонентів таких шкал, як SOFA, NEWS, APACHE II, MEDS та інших.

Persistent critical illness (PCI) розвивається тоді, коли каскад нових критичних станів починає більшою мірою визначати тривалість перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії та ризик летального наслідку, ніж первинний діагноз, який став причиною госпіталізації (T. Jeffcote et al., 2019). PCI необхідно диференціювати з хронічними захворюваннями, для яких характерний тривалий період відновлення, наприклад синдромом Гієна-Барре, а також зі станами, коли гостре ушкодження виникає на тлі вже наявного зниженого функціонального резерву організму, зокрема вираженого фізичного виснаження, саркопенії або синдрому старечої астенії.

Синдром стійкого запалення, імуносупресії та катаболізму (PIICS) розглядається як клінічний ендотип фенотипу PICS. Поняття цього процесу оформилося в результаті спостереження за пацієнтами, що пережили гостру стадію сепсису, абдомінальної інфекції, травми та перейшли до синдрому стійкого запалення, імуносупресії та катаболізму. Його розвиток подовжує перебування пацієнтів у ВІТ, зазвичай із несприятливим результатом. Патологіологічна ланка цього процесу включає три основні процеси: розвиток загальної системної відповіді одночасно з активацією компенсаторної протизапальної реакції; розвиток імуносупресії та надлишкову активацію катаболізму аж до саркопенії. Запальна реакція запускається патоген-асоційованими молекулами (PAMP) та речовинами, що асоційовані з ушкодженням тканин і викидом внутрішньоклітинних протеїнів (алармінів) у позаклітинний простір (DAMP) і характеризується активацією каскада цитокінів, системи комплемента та коагуляцію, одночасно за принципом негативного зворотного зв'язку зменшуючи активацію адаптивної імунної системи.

Нейтрофіли становлять значну частину першої лінії захисту. Клінічне погіршення часто пов'язане з виявленням підвищеного рівня

цих клітин, що, своєю чергою, пов'язане зі збільшенням спонтанного вироблення та вивільнення нейтрофільних позаклітинних пасток (neutrophil extracellular traps, NET) (Cox LE, Walstein K. Et al., 2020). Комплексна реакція за участю NET, системи комплементу, реактивних форм кисню призводить до зсуву балансу системи коагуляції в бік протромботичної активності з одночасним придушенням фібринолізу.

Основними ознаками імуносупресії, що розвивається одночасно з активацією запалення, є: виснаження моноцитів/макрофагів, апоптоз лімфоцитів та міграція міелоїдних клітин-супресорів (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs).

Популяція лімфоцитів зазнає апоптозу з самого початку розвитку сепсису. У пацієнтів, що в подальшому виживають, з кінця першого тижня захворювання відмічається поступове відновлення кількості лімфоцитів. Пацієнти, в яких не відмічається активне відновлення кількості лімфоцитів, мають поганий прогноз захворювання. Апоптоз імунних клітин проявляється не тільки в периферичній крові, а також у клітинах різних лімфоїдних органів, а саме в селезінці, тимусі, лімфатичних вузлах та лімфоїдній тканині кишечника.

Запальний септичний процес характеризується активацією гранулопоезу, що призводить до збільшення кількості нейтрофілів у крові, особливо незрілих клітин, що переміщуються з кісткового мозку в кров. Одним із результатів такого інтенсивного мієлопоезу є утворення надлишкової кількості MDSCs. У нормі міелоїдні клітини з кісткового мозку надходять до периферичних імункомпетентних органів (селезінка, лімфатичні вузли), де відбувається їх диференціювання в макрофаги, дендритні клітини та гранулоцити. В умовах сепсису, травми, новоутворень їх диференціювання блокується, і ці активовані міелоїдні клітини набувають властивостей імуносупресорів.

Згідно з сучасними дослідженнями найбільшу інформативність щодо розвитку стану імуносупресії при сепсісі мають рівень лімфопенії та співвідношення кількості нейтрофілів і лімфоцитів (NLR). Для діагностики імуносупресії при ПІСС враховується абсолютна кількість лімфоцитів менше ніж $0,8 \times 10^9$ кл/л протягом не менше 3 діб з початку захворювання. Такий рівень лімфопенії вказує на поганий прогноз захворювання в пізній стадії (більше ніж 28 днів).

Третій «маркер» ПІСС – катаболізм. Порушення катаболізму при сепсісі, опіках, травмах, тобто постагресивні метаболічні розлади, характеризуються різким збільшенням потреби в джерелах енергії та

підвищеним її споживанням з паралельним розвитком толерантності до звичайних нутрієнтів. Основним показником розладів метаболізму при ПІС є порушення білкового та електролітного обміну (гіпоальбумінемія, гіпопротеїнемія, зниження рівня магнію та заліза). Катаболічна реакція оцінюється втратами азоту з сечею. З метою діагностики та прогнозу захворювання у пацієнтів у критичному стані рекомендується використовувати індекс «креатинін/зріст» (мг креатиніну в добовій сечі / зріст, см).

ПІС та його клінічний ендотип ПІС після лікування життєзагрозливих станів формуються приблизно у 33–40% випадків. Фізичні порушення у цієї категорії пацієнтів значною мірою пов'язані з втратою м'язової маси внаслідок гіперкатаболізму, тривалої іммобілізації та системного запалення. ПІС є не лише медичною, а й важливою соціальною та економічною проблемою, оскільки супроводжується тривалою втратою працездатності, потребою в реабілітації, сторонньому догляді та значним навантаженням на родину і систему охорони здоров'я.

Висновки. ПІС привертає увагу клініцистів у зв'язку зі складністю лікування, тривалим перебігом та несприятливим прогнозом. Відомо, що близько 40% пацієнтів із сепсисом, у яких формується ПІС, помирають протягом першого року після виписки зі стаціонару; серед пацієнтів старшої вікової групи цей показник перевищує 50%. У пацієнтів, які виживають, часто зберігаються виражені функціональні обмеження та ознаки інвалідизації. Значна частка таких хворих помирає протягом наступних п'яти років. Саме тому перспективними є не лише терапевтичні втручання на етапі сформованого синдрому, а насамперед рання ідентифікація пацієнтів високого ризику, профілактика повторних ушкоджень, оптимізація інтенсивної терапії, нутритивна підтримка, рання мобілізація та своєчасна реабілітація. Запропоновані в останній час методи екстракорпорального видалення надлишку прозапальних медіаторів є перспективним напрямом корекції дисрегульованої запальної відповіді, однак на сьогодні вони не можуть розглядатися як остаточне вирішення проблеми ПІС. Подальші дослідження мають бути спрямовані на розробку ефективних стратегій раннього прогнозування, профілактики та комплексного лікування цього синдрому з урахуванням індивідуальних особливостей імунної відповіді, метаболічного статусу та функціонального резерву пацієнта.