

ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ СЕПСИСУ: ІНСТРУМЕНТИ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОГО КОНТРОЛЮ ЛІКУВАННЯ

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

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

Ключові слова: сепсис, біомаркери, цитокіни, імуносупресія, генні панелі, антибактеріальна терапія, екстракорпоральні методи лікування

Вступ. 24 травня 2025 року відбулося 78-е засідання асамблеї ВООЗ, присвячене глобальній проблемі сепсису у перспективі до 2030 року. За даними, опублікованими у 2020 р. ВООЗ, у глобальних масштабах було зареєстровано 48,9 мільйона випадків сепсису та 11 мільйонів пов'язаних із сепсисом випадків смерті, що склало 20% усіх випадків смерті у світі. Середня внутрішньолікарняна летальність від сепсису згідно даним 198 європейських медичних центрів становить 24% (від 14% у Швейцарії до 41% у Португалії). Летальність при септичному шоці (СШ) у провідних клініках розвинених країн досягає 80-90%. Незважаючи на інтенсивні зусилля в різних країнах для вирішення проблеми сепсису, істотних досягнень як в діагностиці, так і в лікуванні пацієнтів з сепсисом не відбувається. Основні проблеми дві: як своєчасно та правильно діагностувати сепсис і як вибрати правильний, найбільш ефективний метод лікування конкретного пацієнта з урахуванням вираженої гетерогенності патології.

Мета. Визначити основні напрямки у підході до вирішення проблем діагностики та лікування сепсису.

Матеріали та методи. Аналіз літературних даних (бібліотеки PubMed, конференцій ESICM, SCCM) та власних спостережень.

Результати. Виходячи з останнього визначення поняття сепсис, прийнятого погоджувальною конференцією «Сепсис-3» у 2016 р. «Сепсис визначається як життєвоzagрозлива органа дисфункція внаслідок дисрегуляторної реакції організму на інфекцію. Септичний шок вважається підмножиною сепсису, в

основі якої лежать циркуляторні, клітинні та метаболічні порушення, які значно підвищують ризик смерті порівняно лише з сепсисом». Оскільки визначення сепсису полягає в наявності органної дисфункції, то для визначення її наявності використовується шкала SOFA/qSOFA.

Поняття «синдром системної запальної реакції» і «важкий сепсис» не входять у визначення сепсису, оскільки під сепсисом насамперед мається на увазі критичний стан пацієнта, що потребує інтенсивної терапії та обумовлений запальним процесом. Перша із зазначених 2-х проблем (своєчасна та достовірна діагностика) зараз ще не вирішена, оскільки наявність органної дисфункції не є ранньою характеристикою сепсису і, отже, діагноз не може бути встановлений досить рано. Крім того, оцінка стану пацієнта за шкалою SOFA не завжди має на увазі наявність інфекційного ураження, а шкала qSOFA взагалі характеризує загрозу різкого погіршення стану здоров'я пацієнта, що потребує проведення інтенсивної терапії. Враховуючи відсутність характерного фазного перебігу запального процесу при сепсисі, що обумовлено дезадаптацією систем протизапальної відповіді, викликану у свою чергу або дефектами регулювання нормальної відповіді на інфекцію, або неспроможністю систем функціональної відповіді на запалення, визначити початкові стадії сепсису вкрай складно.

Спроба розробити різні біомаркери (нині їх налічується понад 200) для ранньої діагностики сепсису поки що не мала успіху. Такі біомаркери, як прокальцитонін, пресепсин, проадренормедулін не мають достатньої чутливості та специфічності для точної діагностики сепсису. Наявність органної дисфункції, що відбиває переважно пошкодження ендотелію, причиною якого також є сепсис, не є ранньою ознакою і затримує початок лікування. Кількісне визначення ендотеліну 1, як одного з факторів, активність якого різко зростає у тому числі при сепсисі, також не може бути достовірним біомаркером саме септичного процесу.

Клінічні спостереження за пацієнтами з сепсисом протягом останніх 3-х десятиліть та їх оцінка за допомогою біомаркерів дозволили зробити висновок, що якщо зараз немає єдиного достовірного біомаркера і навіть комплексне їх використання не достатньо для достовірної діагностики, то для контролю

ефективності лікування на підставі динаміки декількох біомаркерів у процесі лікування вони можуть застосовуватися досить успішно.

На початковому етапі розвитку сепсису має місце виражена активність вродженого та адаптивного імунітету. Лабораторно відзначається різке збільшення активності прозапальних, але водночас протизапальних цитокінів. Характерною відмінністю сепсису від звичайного запального процесу є дисбаланс прозапальної та протизапальної систем. Після різкого підвищення активності прозапальних цитокінів на початкових етапах розвитку сепсису («цитокіновий шторм», синдром активації макрофагів) у більшості хворих розвивається супресія імунної системи. Саме розвиток фази супресії імунної системи є причиною приєднання вторинної інфекції, що зрештою і є причиною смерті хворого. Фаза імуносупресії може бути досить тривалою, особливо на тлі інтенсивної терапії, що триває, призводячи до розвитку стану, званого PICS (синдром персистуючого запалення, імуносупресії і катаболізму). 5-річне виживання пацієнтів цієї групи, навіть виписаних зі стаціонару, значно нижче, ніж у групі пацієнтів, які перенесли запалення, але не мають цього синдрому.

Спроби розробити препарати для відновлення рівноваги про- та протизапальних систем організму з використанням імуномодулюючих препаратів, незважаючи на певні успіхи в експериментах на тваринах, у людей не дали очікуваного ефекту. Використання глюкокортикоїдів для контролю «цитокінового шторму» також не призвело до очікуваного результату через різну чутливість людей до дії гормонів, що вводяться ззовні.

При подальшому дослідженні зіткнулися з тим, що оскільки у розвитку реакції організму на сепсис в першу чергу беруть участь гормональна система і система вродженого імунітету, а ці системи обов'язково мають індивідуальні особливості, так як використовують механізми відмінності своїх клітин від чужих, то реакція організму на субстанцію, що викликає активацію цих систем з генералізацією процесу відповіді, також суворо індивідуальна. Це підтверджується проведенням генетичних досліджень, які виявили відмінності в тому числі реакції на глюкокортикоїдні препарати.

Оскільки в даний час немає технічної можливості оцінити повністю генетичний профіль кожного пацієнта і обумовлену цим відповідь на препарати, що застосовуються в лікуванні, то на підставі ретроспективного аналізу численних клінічних досліджень дійшли висновку, що можна виділити кілька груп пацієнтів, які мають близькі генетичні та клінічні характеристики. Так, на підставі оцінки панелі з 33 генів було виділено 3 групи пацієнтів із сепсисом (Sweeney T et al., 2018).

Перша група - інфламмопатичний тип, що характеризується посиленням вродженого імунітету та ослабленням адаптивного; відзначається збільшення експресії рецепторів до інтерлейкіну-1, високий рівень активності генів, що кодують експресію Toll-подібних рецепторів та білків комплементу.

Друга група - адаптивний тип, що характеризується пригніченням вродженого та посиленням адаптивного імунітету; відзначається висока експресія генів, які відповідають за продукцію інтерферонів.

Третя група - коагулопатичний тип, що характеризується порушенням експресії генів, що контролюють гемокоагуляцію, при цьому відзначається інтенсивна дегрануляція тромбоцитів та зв'язування глікозаміногліканів. Перший та третій тип за даними аналізу мають летальність близько 30%, у другому летальність не перевищує 8%. Наведений аналіз підтверджує гетерогенність реакції організму на інфекцію.

Таким чином, друга, і ймовірно, головна проблема полягає не в тому, чи отримають більшість пацієнтів, які відповідають загальним критеріям сепсису, розробленим 3-ю погоджувальною конференцією з сепсису, користь від застосування конкретної рекомендованої терапевтичної стратегії, а у визначенні групи/підгрупи пацієнтів, які можуть адекватно відповідати на призначення відповідної рекомендованої терапії. В теперішній час чіткого розуміння, на підставі яких досліджень (генні панелі, комбінація біомаркерів на певному етапі захворювання за відповідних клінічних характеристик) можна виділити підгрупи пацієнтів з сепсисом, що відповідають на певну терапію, поки немає. Так само, як і складним неоднозначним питанням є підбір терапевтичної стратегії.

Загальноприйнятою тактикою лікування сепсису є антибактеріальна терапія (АБТ). Враховуючи велику кількість ускладнень

та побічних ефектів при проведенні АБТ, а також розвиток стійкої антибіотикорезистентності (АБР), призначення АБТ має бути чітко обґрунтованим та припинення АБТ має бути якомога раніше. Зволікання з початком проведення АБТ погіршує результати лікування, тому рекомендація раннього початку АБТ, безумовно, залишається актуальною. Рішення про відміну АБТ ґрунтується на динаміці клінічних показників та динаміки зміни рівня біомаркерів, зокрема, прокальцитоніну. Розроблено рекомендації для відміни чи продовження АБТ залежно від рівня прокальцитоніну.

Вибір антибіотиків (АБ) також досить обмежений через наявний у більшості бактерій механізм індукції АБР. Крім того, АБ пригнічують власний мікробіом кишечника людини, впливаючи на функцію мітохондрій цих клітин та пригнічуючи нормальну симбіотичну мікрофлору. Це призводить до вираженого порушення гомеостазу, включаючи енергетичну недостатність, активацію окислювального стресу, порушення нейронної передачі сигналів, інгібування ферментів та неадекватну імунореактивність. Крім того, призначаючи АБТ, слід враховувати обсяг розподілу антибіотиків в організмі хворого, так як при СШ через підвищення серцевого викиду розвивається феномен посиленого кліренсу (ARC = advanced renal clearance) - підвищення швидкості клубочкової фільтрації ШКФ вище 130 мл/хв/1,73 м² поверхні тіла призводить до посиленого виведення гідрофільних АБ: бета-лактами, ванкомицін). При транзиторному синдромі ARC ймовірність неефективності АБТ - 27%; при постійному - 33%; за його відсутності - 13%.

Оскільки ситуацію, яка може створити загрозу життю, краще запобігти, ніж лікувати її наслідки, перспективним у цьому відношенні методом лікування є методи екстракорпоральної терапії, зокрема сорбція ліпополісахаридів (LPS-сорбція). До недавнього часу методи екстракорпоральної гемокорекції (ЕГК) використовували виключно як замісну ниркову терапію.

В теперішній час ці методи використовуються як патогенетична терапія сепсису для зниження рівня ендотоксемії (елімінація ліпополісахариду, LPS) та рівня циркулюючих медіаторів запалення. LPS має досить велику молекулярну масу (від 10 до 70 кД) і для його видалення з кровотоку використовуються сорбційні колонки, у яких сорбентом можуть

бути різноманітні речовини. Показаннями для LPS-сорбції є: СШ та погіршення стану пацієнта у перші 6-12 годин після хірургічного втручання.

Висновки. З усіх станів, що вимагають проведення інтенсивної терапії, сепсис, мабуть, найбільше привертає увагу фахівців різних спеціальностей через його генетично обумовлену клінічну різноманітність, величезну кількість комбінацій учасників запального процесу, що призводить до складності діагностики та диференціювання превалюючих патогенетичних механізмів. Причому цей процес відбувається надзвичайно швидко і часто ми бачимо його вже у вигляді повністю розгорнутої картини, коли часу та можливостей для терапії залишається дуже мало.

Наразі накопичено досвід застосування різних видів терапії та контролю її за допомогою біомаркерів, проте в діагностиці залишається більше питань, ніж відповідей. Тому необхідні подальші дослідження індивідуальних особливостей патогенезу сепсису для підбору відповідних особливостей терапії.