

УДК 616.94:614.78

С. А. Шляпников, В. В. Федорова

**ДЕФИНИЦИИ СЕПСИСА — ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ
КОНСЕНСУСА КЛИНИЦИСТОВ И МОРФОЛОГОВ**

*Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи
им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Российская Федерация,
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

УДК 616.94:614.78

С. А. Шляпников, В. В. Федорова

**ДЕФИНИЦИИ СЕПСИСА — ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ КОНСЕНСУСА
КЛИНИЦИСТОВ И МОРФОЛОГОВ**

Сепсис является основной причиной летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии. Одним из нерешенных вопросов проблемы сепсиса на сегодняшний день остается верификация диагноза сепсиса при патологоанатомическом вскрытии. По нашим данным, более чем в половине процентов случаев сепсиса, диагностированного на основании международных клинических критериев, диагноз не был установлен при аутопсии. Предположительно, этот показатель в среднем по Российской Федерации значительно выше. Диагноз сепсиса, не установленного при патологоанатомическом вскрытии, не будет зафиксирован в статистической документации. Это делает невозможным ведение учета септических больных, разработку и внедрение эффективных методов лечения и профилактики сепсиса. В статье рассмотрены причины изложенной проблемы и предложены пути ее решения.

Ключевые слова: диагностика сепсиса, патологоанатомическое вскрытие.

UDC 616.94:614.78

S. A. Shlyapnikov, V. V. Fedorova

**SEPSIS DEFINITIONS — WAYS TO CONSENSUS OF CLINICIANS
AND MORPHOLOGISTS**

This article is devoted to the old challenge between clinicians and morphologists — to reach common understanding in the pathogenesis of the sepsis. The latest epidemiological researches have shown that sepsis is the main reason of mortality in the general Intensive Care Unit. Today one of the unresolved issues of a problem of sepsis is a question of verification of the diagnosis of sepsis at postmortem examination, especially due to new (1991) criteria of definitions, that include: sepsis, severe sepsis and septic shock, but commonly used “septicemia” and “septicopyemia” are excluded. According to our data, in more than a half of percent of cases of the sepsis diagnosed on the basis of the ACCP/SCCM criteria,

the diagnosis wasn't established at autopsy, because typically, pathomorphologies signs of sepsis, such as septicopyemia, large spleen are absent. Allegedly, this indicator of the average across many hospitals of the Russian Federation is much higher. The diagnosis of the sepsis which hasn't been established at postmortem examination, will not be recorded in statistical documentation. In article, the reasons of the stated problem are considered and ways its solutions are proposed. It does impossible maintaining the accounting of septic patients, development and introduction of effective methods of treatment and sepsis prevention.

Key words: diagnosis of sepsis, postmortem examination (autopsy).

В настоящее время считается общепризнанным, что сепсис является основной причиной гибели больных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Летальность при сепсисе сохраняется на уровне не ниже 24 %, а при септическом шоке — 35–70 % [5].

Несмотря на достигнутые успехи в решении проблемы сепсиса в последние годы, остается ряд нерешенных вопросов. Одним из них является формулирование (верификация) патологоанатомического диагноза больного с сепсисом, что особенно актуально для здравоохранения нашей страны.

Процент выполнения патологоанатомических вскрытий в странах Европы и США очень небольшой — 5 %, соответственно и частота выполнения вскрытий септических пациентов не является значимой. В зарубежных странах диагноз сепсиса устанавливается при жизни пациента на основании основных критериев клинической диагностики и классификации сепсиса, принятых Согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM) в 1991 г. на основе теории системной воспалительной реакции [6].

В нашей стране процент выполнения патологоанатомических вскрытий традиционно значительно выше. Патологоанатомический диагноз считается самым достоверным и окончательным, он заносится во все учетные формы, статистические отчеты и программы. Соответственно, если при вскрытии патологоанатом не подтвердит сепсис, то диагноз будет потерян для статистического учета со всеми вытекающими из этого последствиями.

В Санкт-Петербургском городском центре по лечению тяжелого сепсиса за 2011 г. по медико-экономическим стандартам по лечению сепсиса было проведено 436 пациентов, летальный исход за все время пребывания в стационаре (больные продолжали лечение в стационаре вне септического центра) зарегистрирован у 120 (27,5 %) пациентов, вскрытие проводилось в 42,5 % случаев, из которых в 58,8 % случаев было выполнено патологоанатомическое вскрытие, а в 41,2 % — судебно-медицинское вскрытие.

В 53,3 % случаев (16 пациентов) диагноз сепсиса и тяжелого сепсиса, установленные при жизни на основании клинико-лабораторных данных, не нашел никакого отражения в патологоанатомическом заключении (без учета судебно-медицинских вскрытий), несмотря на то, что наши коллеги-патологоанатомы хорошо знакомы с методическими рекомендациями по диагностике сепсиса для патологоанатомов. В других лечебных учреждениях города, и предполагаем в среднем по стране, этот показатель неподтвержденного на вскрытии сепсиса будет значительно выше.

В 2004 г. Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) провела согласительную конференцию в Калуге с участием специалистов разных специальностей, в том числе и патологоанатомов. Результатом ра-

боты этой конференции явилось издание практического руководства по диагностике и лечению сепсиса в России. Материал, опубликованный в главе «Патологическая анатомия сепсиса», свидетельствует о том, что клиницисты и патологоанатомы трактуют основные положения проблемы сепсиса раздельно и что эти положения содержат немало противоречий [3].

В разделе «Определение терминов и понятий» рассмотрены: бактериемия, входные ворота инфекции, диссеминация, генерализация, синдром системной воспалительной реакции (ССВР), септицемия, септикопиемия, тяжелый сепсис, септический шок, септический эндокардит, септический очаг, системный инфекционный процесс, гнойно-резорбтивная лихорадка, эндотоксикоз, эндотоксемия, эндотоксинемия. В определении ССВР отмечено, что остается неясным, какую роль играет ответ макроорганизма в развитии сепсиса, а термин «тяжелый сепсис» нельзя признать удачной терминологической находкой.

В разделе «Классификация» предложены: классическая классификация (септицемия, септикопиемия, септический эндокардит), классификации форм сепсиса по остроте и длительности течения (А. К. Агеев и др., 1983 — молниеносный, острейший, острый, затяжной) и В. Л. Белянин, М. Г. Рыбакова, 2004 — острейший, острый, подострый, хронический), классификация Согласительной конференции АССР/СССМ 1991 г. (ССВР, сепсис, тяжелый сепсис, септический шок).

С точки зрения клиницистов, это является механическим смешением двух различных теорий патогенеза сепсиса: более ранней, так называемой бактериемической теории, изложенной в работах Гиппократов, Н. И. Пирогова, Л. Пастера, Г. Шоттмюллера, И. В. Давыдовского и др., и более поздней, так называемой цитокиновой теории, введенной в клиническую практику в 90-х гг. XX в.

Развитие в период 70–80-х гг. наших представлений о формировании воспалительной реакции и роли в этом процессе цитокинов привело к созданию учения о цитокинах и их взаимодействиях и положило основу «цитокиновой теории» сепсиса — совершенно новому взгляду на его природу и патогенез [5].

С 1991 г., после введения в клиническую практику набора определенных терминов и понятий, ориентированных на клинические признаки, к настоящему времени сложились довольно четкие представления о патогенезе генерализованных воспалительных реакций.

Главным пусковым моментом сепсиса считаются процессы, протекающие в зоне первичного очага. Именно они определяют последующую картину развивающейся (или нет) генерализации воспалительной реакции.

Воспаление может быть определено как локализованный защитный ответ на повреждение тканей, который имеет своей главной задачей удаление повреждающего агента (микроорганизмов) и поврежденных тканей. Этот процесс характеризуется каскадной активацией систем комплемента, свертывающей и противосвертывающей, калликреин-кининовой, клеточных элементов (эндотелиоцитов, лейкоцитов, моноцитов, макрофагов, тучных клеток) и высвобождением медиаторов (гистамина, эйкозаноидов, факторов свертывания, цитокинов).

Системная воспалительная реакция (СВР), исходя из этой концепции, представляет собой патологическое явление, при котором механизмы отграничения локального воспалительного процесса, распространения микроорганизмов, продуктов их жизнедеятельности (экзотоксинов, эндотоксинов, участков клеточных структур) или медиаторов из локального очага повреждения становятся несостоятельными. Причем даже кратковременная диссеминация экзотоксинов, эндо-

токсिनів або мікробних тіл здатна запустити вибух провоспалительних цитокинів на дистанції від очага [5].

Синдром системної воспалительної реакції має певний набір чітких, добре вивчених клініко-лабораторних проявів. Однак морфологічні еквіваленти цього стану чітко не визначені, ступінь кореляції клініко-лабораторних змін з патоморфологічними ознаками вивчено недостатньо [1; 2].

Не враховується, що медиатори запалення і механізми їх патологічного впливу не виявляються при звичайній світловій мікроскопії і тим більше макроскопічно. Результати цього впливу в формі порушення проникності ендотелію, набряк, повнокров'я, розладів мікроциркуляції і тяжких метаболічних порушень не сприймаються як критерії сепсису, незважаючи на те, що висока летальність обумовлена саме цими механізмами [1; 2].

В методичних рекомендаціях для патологоанатомів зазначено, що системна воспалительна реакція морфологічно проявляється гіперплазією кісткового мозку і органів імуногенезу, збільшенням кількості лейкоцитів в периферическій крові, ураженням судин, міжочковим запаленням і дистрофією паренхіматозних органів. Однак описання цих морфологічних змін недостатньо чіткі, і практичному патологоанатому важко макромікроскопічно обґрунтувати наявність або відсутність ССВР [4].

Найбільш чітко морфологічні прояви СВР описані при неонатальному сепсисі і включають в себе комплекс патологічних процесів: проліферацію тканинних макрофагів і лімфоцитарну реакцію стромы легких; гіперплазію синусових макрофагів лімфатических вузлів; екстремедулярне кровотворення в печінці, осередки екстремедулярного кровотворення в інших органах; інтерстиціальні інфільтрати з незрілих елементів миелоїдного ряду в паренхіматозних органах, мієлоз пульпи селезінки, лімфатических вузлів, тимуса; акцидентальна інволюція вилочкової залози [4].

Полиорганна недостатність (ПОН) — непряме наслідок системної воспалительної реакції. В даний час найбільш активно розробляється (вважається загальноприйнятою) гіпотеза про мікроциркуляторні порушення, які є наслідком СВР і визначають розвиток полиорганної несостійливості.

В розвитку мікроциркуляторних порушень при ССВР можна виділити десять послідовних етапів [7; 8].

1. Вплив факторів, викликають запалення. Найбільш значущим фактором, здатним викликати СВР, є тяжка хірургічна інфекція. Механічні пошкодження, як і післяопераційні рани, в першому періоді не інфіковані і принципово відрізняються за кількістю некротизованих тканин. Мікробне забруднення рани — наявність мікроорганізмів — необхідне, але недостатнє умовою розвитку інфекційного процесу. «Інфікованій» рана стає, коли в ній розвивається інфекційний процес з усіма ознаками запалення.

2. Активізація продуктів запалення. Перша фаза запалення при несостійливості обмежувальних функцій місцевого воспалительного процесу. К цьому може бути віднесений синдром дисемінованого внутрісудинного згортання (ДВС), доведена активізація елементів системи комплементу.

3. Системні результати наслідків першої фази запалення. Вазодилатація, вторинна по відношенню до системному ефекту брадікініну, гістаміну,

оксида азота и остальных медиаторов, реализуется как в венозном, так и в артериальном звеньях микроциркуляции. Это сопровождается снижением системного сосудистого сопротивления, увеличением емкости сосудистого русла.

4. Системное распределение хемоаттрактантов и провоспалительных цитокинов. Активация индукторов воспаления на системном уровне приводит к соответствующему распределению хемоаттрактантов. Активация нейтрофилов, находящихся в циркуляторном русле, приводит к активации эндотелиальных клеток, а активированные моноциты выделяют провоспалительные цитокины.

5. Генерализация краевого стояния нейтрофилов. Генерализованное распространение хемоаттрактантов приводит к активации процессов адгезии нейтрофилов к клеткам эндотелия. Этот процесс наиболее часто протекает в сосудах спланхического бассейна, основные органы-мишени для ПОН — печень, легкие, кишечник, вероятно, имеют наибольшее количество полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) с краевым стоянием.

6. Активация ПМЯЛ провоспалительными цитокинами. Активация ПМЯЛ за счет воздействия провоспалительных цитокинов, высвобождающихся из моноцитов/макрофагов, переводит процесс фагоцитоза из управляемого в неконтролируемый. Этот процесс захватывает ПМЯЛ, как находящиеся вблизи раны, так и в отдаленных участках, где они находятся в положении краевого стояния. Активизируются процессы перекисного окисления липидов и самодеструкции ПМЯЛ.

7. Повреждение и спазм микрососудов. Вышеописанный этап активации ПМЯЛ приводит к повреждению клеток эндотелия и дополнительно стимулирует развитие воспалительного каскада. Накопление тромбоксана A_2 в значительных количествах сопровождается спазмом микрососудов. Спазм участков микроциркуляторного русла на фоне активации свертывающей системы и повышенной агрегации тромбоцитов приводит к формированию микротромбов.

8. Микроциркуляторный стаз. Непосредственным следствием развившихся микроциркуляторного спазма и тромбоза является остановка кровотока, иногда практически полная. При превышении необходимых границ развитие событий начинает носить патологический характер.

9. Фокальные некрозы. Прекращение доставки энергетических субстратов приводит к развитию фокальных некрозов, что, вероятно, и является основной базой органной недостаточности. Фокальные некрозы служат морфологическим субстратом полиорганной несостоятельности.

10. Формирование порочного круга. Развитие системного воспаления приводит к развитию дистантных поражений, которые сопровождаются развитием воспалительных явлений и выбросом дополнительных порций хемоаттрактантов и провоспалительных цитокинов, формируя тем самым порочный круг.

Полагаем, что в рамках «цитокиновой теории» возможно выделение варианта течения сепсиса с метастатическими очагами. Для ряда микроорганизмов, наиболее показательным среди которых является стафилококк, характерно формирование метастатических очагов. Это качество объясняется наличием у этих возбудителей протеолитических ферментов (гемолизина, лейкоцидинов, фибринолизина, гиалуронидазы, коагулазы). А для грамотрицательных микроорганизмов за счет эндотоксина — липополисахарида (компонент внешней стенки микроорганизма) — более характерен запуск ССВР с развитием полиорганной дисфункции и недостаточности и/или септического шока [1; 2].

Метастатические пиемические очаги, на основании которых российские патологоанатомы формулируют диагноз сепсиса в большинстве случаев, могут не определяться при макроскопическом исследовании. В таких случаях необходимо проведение гистологического исследования органов и тканей — типичным их признаком является очаговая, преимущественно нейтрофильная, инфильтрация вокруг скоплений микроорганизмов. При этом многие нейтрофильные гранулоциты находятся в состоянии распада и при окраске прочным зеленым не содержат катионных белков [1; 2].

При выраженном первичном и вторичном иммунодефиците — у СПИД-больных, истощенных, длительно болеющих пациентов, у онкологических больных, получающих лучевую или цитостатическую терапию, или у больных, принимающих кортикостероиды в течение длительного времени — нейтрофильная инфильтрация может отсутствовать, а в препарате можно будет наблюдать очаговые некрозы со значительным скоплением микроорганизмов. В таких случаях без целенаправленного и тщательного микроскопического исследования тканей и органов не будут диагностированы ни диссеминация возбудителей, ни сепсис [1; 2].

Ввиду того, что российские клиницисты в практической деятельности все шире применяют действующие во всем мире определения и классификацию сепсиса Согласительной конференции ACCP/SCCM (1991), полагаем, что целесообразно использовать ее и при диагностике сепсиса патоморфологам. Выше мы кратко изложили патогенетические аспекты современной теории сепсиса и предлагаем коллегам-патологоанатомам определить морфологические эквиваленты (соответствия) основным этапам (стадиям) септического процесса. Отсутствие единой принятой классификации сепсиса среди различных медицинских специалистов делает невозможным ведение регистра септических больных, разработку эффективных методов лечения и профилактики сепсиса.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гринберг Л. М.* Сепсис — теория системной воспалительной реакции: попытка клинико-морфологического консенсуса / Л. М. Гринберг, В. А. Руднов // Архив патологии. — 2007. — № 4. — С. 56–59.
2. *Хирургический сепсис: клинико-патолого-анатомические аспекты* / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, О. Д. Мишнев, А. И. Щеголев // Архив патологии. — 2007. — № 4. — С. 59–63.
3. *Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение* : практ. руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. — 2-е изд., доп. и перераб. — М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — 352 с.
4. *Сепсис. Патологическая анатомия* : пособие для врачей / под ред. проф. Ковальского Г. Б. — СПб. : ГУЗ «ГПАБ», 2004. — Вып. 55. — 56 с. (Сер. «В библиотеку врача-патологоанатома Санкт-Петербурга»).
5. *Хирургические инфекции* : руководство / под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. — СПб. : Питер, 2003. — 864 с. — (Серия «Спутник врача»).
6. *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine* / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra [et al.] // Chest. — 1992, Jun. — Vol. 101 (6). — P. 1644–1655.
7. *Sepsis and multiorgan failure* / ed. by Alan M. Fein [et al.]. — Williams & Wilkins, 1997. — P. 675.
8. *Multiple organ failure: pathophysiology, prevention and therapy* / ed. by Arthur E. Baue, Eugen Faist, Donald E. Fry. — Springer, 2000. — P. 712.

Получена 4.02.2014