

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	7
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	9
АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ	11
Глава 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ СЕПСИСА	12
1.1. История развития учения о сепсисе	12
1.2. Распространенность сепсиса	13
1.3. Определение сепсиса	13
1.4. Полиорганная недостаточность	19
1.5. Этиология и классификация сепсиса.....	22
Глава 2. ПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА И СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ.....	27
2.1. Маркеры и медиаторы сепсиса.....	27
2.2. Механизм системной воспалительной реакции	60
2.3. Иммунный ответ при инфекции.....	64
2.4. Иммунный ответ на травму	67
2.5. Иммунопатогенез сепсиса и СВР	71
2.6. Гиповоспаление — компенсаторный противовоспалительный синдром.....	74
2.7. Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция крови при сепсисе и травме	77
2.8. Полиорганная недостаточность	79
2.9. Септический шок	81
2.10. Патофизиологические механизмы септического шока	81
2.11. Биохимические маркеры сепсиса	89
2.12. Немикробиологические средства идентификации тяжелого сепсиса.....	91
Глава 3. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ.....	93
Глава 4. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕПСИСА.....	103
4.1. Принципы патолого-анатомического исследования при сепсисе.....	103
4.2. Микробиологические исследования	104
4.3. Сепсисоподобные состояния	104
4.4. Патоморфологические особенности внутренних органов при сепсисе.....	105
4.5. Вентиляционная пневмония.....	109

4.6. Нейтропенический сепсис.....	109
4.7. Синдромы гемофагоцитоза.....	113
4.8. Тромбомикроангиопатии.....	114
4.9. Апоптоз иммунокомпетентных и эпителиальных клеток при сепсисе.....	115
Глава 5. ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ СЕПСИСЕ.....	116
5.1. Гемофильтрация при сепсисе.....	119
5.2. Гемодиализация при сепсисе.....	125
5.3. Гемосорбция.....	131
ЛИТЕРАТУРА.....	148

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕПСИСА

О.В. Лебединская, Е.А. Киреева, М.В. Киселевский, Н.Ю. Анисимова, Е.Г. Громова

4.1. Принципы патолого-анатомического исследования при сепсисе

Патолого-анатомическое исследование имеет определяющее значение для посмертного подтверждения клинически диагностированного сепсиса и поэтому требует тщательного описания повреждения органов и подтверждения наличия инфекции. Вместе с тем следует отметить, что при сепсисе часто отсутствует соответствие между гистологическими данными и степенью органной дисфункции у пациентов, умерших от сепсиса. Гибель клеток тканей сердца, почек, печени и легких может быть незначительной и не отражать выраженные клинические проявления дисфункции органов. В частности, у пациентов с сепсисом и острой почечной недостаточностью часто выявляются лишь локальные повреждения с сохранением нормальных клубочков и канальцев [Hotchkiss и соавт., 1999]. Эти результаты соответствовали изменениям у пациентов с изолированной острой почечной недостаточностью, при которой микроскопия показала разобщение между степенью некроза канальцев и уровнем почечной дисфункции [Weinberg, Venkatachalam, 2001]. Поскольку у большинства пациентов, переживших сепсис и острую почечную недостаточность, нормализуется почечная функция, вероятно, что гибель почечных клеток при сепсисе не является массивной [Hotchkiss и соавт., 1999]. Очевидно, что большинство дисфункций органов пациентов с сепсисом можно объяснить «бездействием клетки» или «оглушением клеток» («cell hibernation» или «cell stunning»), как происходит во время ишемии миокарда [Sawyer, Loscalzo, 2002]. По-видимому, сепсис активирует защитные механизмы, которые заставляют клеточные процессы редуцироваться до основных вспомогательных («housekeeping») функций. Возможное молекулярное обоснование «клеточного оглушения», как предлагалось [Fink и соавт., 2002], обусловлено уменьшением потребления кислорода в результате действия эндогенных оксидантов [Khan и соавт., 2002].

При этом считается, что органная (полиорганная) недостаточность связана с доказанной или предполагаемой бактериемией «септициемией» [Lucas, 2007], однако нет согласованного стандарта гистопатологических особенностей, указывающих на септициемию. Поэтому для подтверждения диагноза сепсиса используют комбинацию клинических, лабораторных и патолого-анатомических исследований. При этом следует отметить, что не всегда представляется возможным выделить морфологические признаки септициемии, а интерпретация предсмертных, и особенно посмертных, бактериологических ис-

следований крови весьма затруднительна. Очевидно, по этой причине данные аутопсии далеко не всегда совпадают с клиническим диагнозом, несмотря на наличие современных методов исследования. Последние зарубежные и отечественные исследования показали, что в 16–32 % случаев выявлены несоответствия между клиническим и патолого-анатомическим диагнозами, особенно у иммунокомпрометированных пациентов и при грибковых инфекциях. Среди пропущенных заболеваний при вскрытии были выявлены злокачественные новообразования, инфаркт миокарда, эндокардит и легочная эмболия. Немногочисленные исследования, оценивающие летальность при сепсисе, отмечают, что прижизненная диагностика сепсиса может быть как недостаточной, так и чрезмерной [Perkins и соавт., 2003; Blosser и соавт., 1998]. Несмотря на важность результатов патолого-анатомического исследования для диагностики сепсиса, в Европе только 7,7 % из смертельных случаев в отделениях реанимации сопровождались вскрытиями. Как установлено в результате аутопсии, основными входными воротами инфекции, связанной с сепсисом, в настоящее время являются пневмония, внутрисосудистые инфекции (включая инфекционный эндокардит и катетерный сепсис), абдоминальные инфекции, урологический сепсис и хирургические инфекции. Вместе с тем у пациентов, умерших от сепсиса, не всегда регистрируются явные его гистологические признаки.

4.2. Микробиологические исследования

Значение бактериемии в постановке диагноза сепсиса остается неоднозначным, поскольку не всегда ясно, является ли она причиной сепсиса или представляет собой транзиторное проникновение микроорганизмов в системный кровоток, вносящее незначительный вклад в развитие патологического процесса. В этой связи важно понять, зависит ли последовательность синдромов сепсиса от инициальной инфекции. Одной из проблем, возникающих при вскрытии больных, умерших от сепсиса, являются недостаточно согласованные процедуры забора тканей, крови и других жидкостей, обеспечивающие минимальную контаминацию образцов, а также последствия посмертного распространения бактериальной флоры кишечника в кровь.

Интерпретация положительных результатов часто затруднена из-за контаминации микроорганизмами образцов, вместе с тем идентификация таких бактерий, как *Mycobacterium*, *Streptococcus* group A (pyogenes), *Streptococcus pneumoniae* или *Neisseria meningitidis* вряд ли может носить случайный характер или быть следствием загрязнения материала.

4.3. Сепсисоподобные состояния

При проведении аутопсии у пациентов с клиническими проявлениями сепсиса при невыявленной инфекции необходима дифференциальная диагностика сепсиса и ряда аналогичных по клиническим проявлениям состояний:

1. Диссеминированный опухолевый процесс. Например, легочные микроэмболии в результате онкологического заболевания, которые могут вызывать обструкцию легочных артериол и приводить к кардиореспираторной недостаточности.

2. Тромботическая микроангиопатия.
3. Другие состояния, подобные СВР:
 - мультиорганный атеросклероз;
 - ожоги;
 - надпочечниковая недостаточность;
 - гиперфункция щитовидной железы (thyroid storm);
 - травма;
 - панкреатит;
 - шунтирование сосудов сердца;
 - реакция гиперчувствительности и анафилаксия;
 - тепловой удар.

4.4. Патоморфологические особенности внутренних органов при сепсисе

Сердце

Дисфункция миокарда, связанная с сепсисом, включает уменьшение сердечного выброса и повышение частоты сердечных сокращений [Munford, 2005]. Морфологические изменения при сепсисе проявляются апоптотическим повреждением кардиомиоцитов (рис. 4.1). У пациентов, переживших сепсис, дефектов сердечной мышцы, как правило, не наблюдается. По-видимому, сердечная дисфункция вызвана чрезмерным количеством высвобождаемых цитокинов или гипоперфузией миокарда и имеет обратимый характер [Levy, 2005]. Патоморфологическое исследование сердца при сепсисе позволяет выявить интерстициальные лейкоциты. Лейкоцитарная инфильтрация рассматривается главным образом как следствие изменения проницаемости капилляров в результате генерализованной активации эндотелиальных клеток с образованием интерэндотелиальных щелей (токсическая кардиомиопатия).

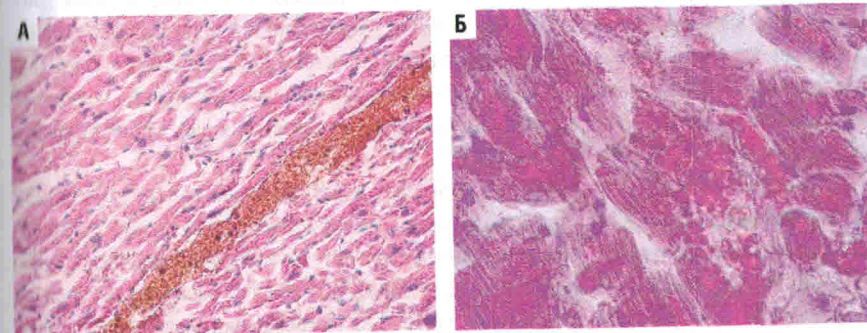


РИС. 4.1. Сердце. Повреждения кардиомиоцитов при сепсисе: А — стаз крови в сосудах (окр. гематоксилином и эозином, ×400); Б — интерстициальные макрофагальные клетки между кардиомиоцитами (окр. гематоксилином и эозином, ×900)

Учитывая слабо выраженные изменения в миокарде при сепсисе, рекомендуется гистологическое исследование как минимум пяти образцов: два из правого и три из левого желудочка [Osborn, 2015].

Головной мозг

При сепсисе или септическим шоке световая микроскопия не позволяет обнаружить изменений в мозге. Несмотря на небольшое количество работ в этой области, можно утверждать, что транзиторные изменения в мозге обусловлены действием медиаторов воспаления [Munford, 2005]. Выраженные патологические изменения в мозге имеют, как правило, вторичный характер и связаны с осложнениями сепсиса, включая:

- инфаркт мозга из-за тромбоза;
- гипоксическую/ишемическую энцефалопатию (ГИЭ) после временного прекращения кровотока и/или доставки кислорода;
- метастатический мозговой абсцесс и/или менингит из отдаленного очага сепсиса;
- микроинфаркт мозга.

Самые чувствительные зоны мозга для ишемического повреждения — мозжечковые ядра и гиппокамп наряду с корой головного мозга [Whitwell и соавт., 2005].

Легкое

Дисфункция легкого в начале тяжелого сепсиса наблюдается приблизительно у 20 % пациентов [Munford, 2005]. Клинический диагноз острой легочной недостаточности ставится, когда артериальная гипоксемия $PaO_2/FiO_2 < 300$ и определяются двусторонние легочные инфильтраты при рентгенологическом исследовании в отсутствие пневмонии или остановки сердца. Это состояние определяется как острый респираторный дистресс-синдром или диффузное альвеолярное повреждение легкого (ДАП). Указанные изменения не являются специфичными для сепсиса, поскольку аналогичные нарушения отмечаются при ингаляционных отравлениях (дым, ядовитые газы, кислород в высокой концентрации), в случае аспирации желудочного содержимого и радиационного повреждения. ДАП также может быть проявлением СВР без наличия инфекционного процесса, вследствие проникновения в кровотоки медиаторов воспаления. Причиной ДАП также может быть цитостатическая терапия, панкреатит, сердечно-легочный анастомоз, реакция на переливание крови, жировую эмболию, отравление гербицидами, системный шок любой природы и ряд других причин [Corrin, 2006].

ДАП проходит стадии, именуемые как экссудативная, регенеративная и репаративная. Экссудативная фаза длится до недели, легкие приобретают темно-красную окраску и становятся более тяжелыми. Ранняя стадия при гистологическом исследовании характеризуется расширением альвеолярных стенок, гиперемией и отеком; наличием нейтрофилов в интерстиции и эритроцитов в альвеолах (рис. 4.2). Повреждения альвеолярного эпителия и эндотелия альвеолярных капилляров при световой микроскопии не выявляются.

В более поздние сроки экссудативная фаза переходит в стадию, которую называют «шоковое легкое» (рис. 4.3), проявляющуюся в виде альвеолярного коллапса, кровоиз-

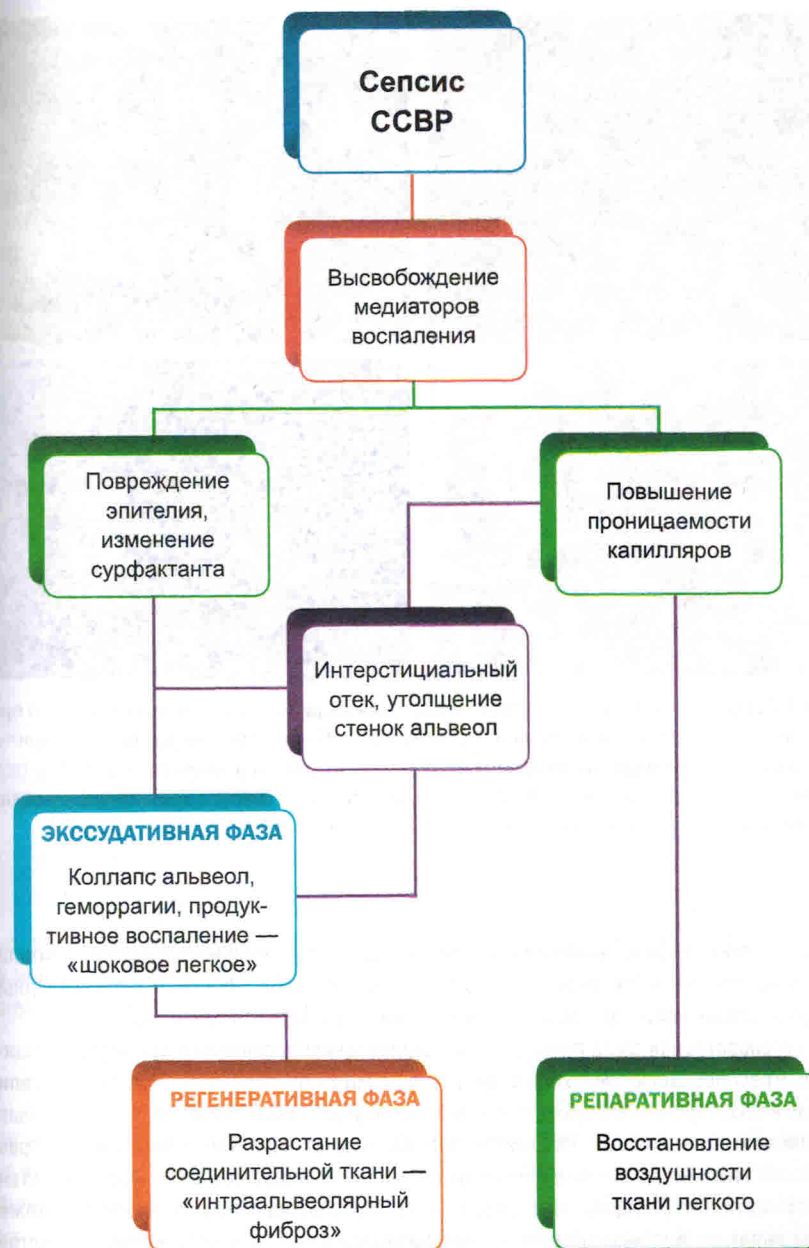


РИС. 4.2. Фазы острого респираторного дистресс-синдрома

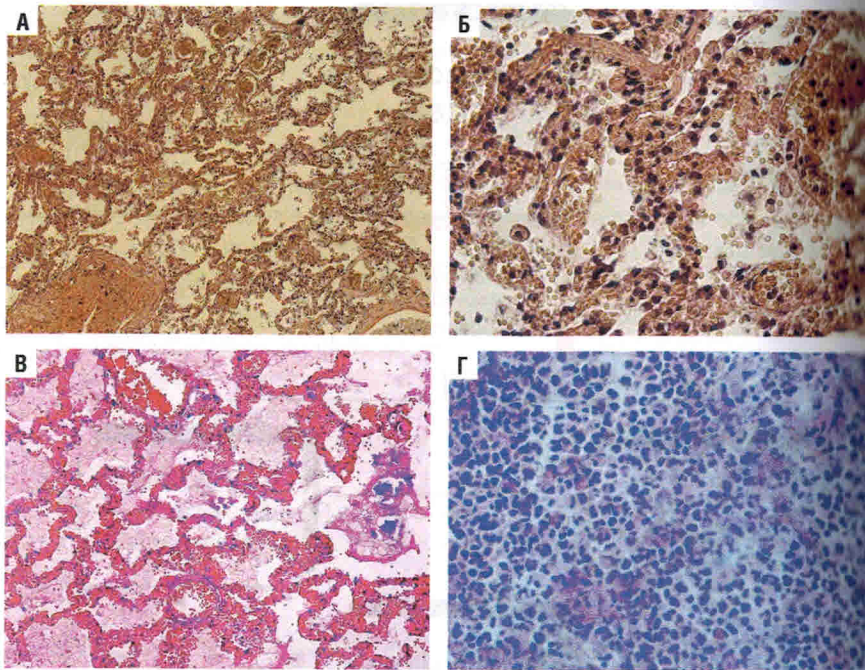


РИС. 4.3. Легкие. Альвеолярный коллапс, стаз, кровоизлияния и отек в тканях легкого при сепсисе: **А** — окр. гематоксилином и эозином, $\times 100$; **Б** — гистиолейкоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок (окр. гематоксилином и эозином, $\times 400$); **В** — окр. гематоксилином и эозином, $\times 900$; **Г** — участок нейтрофильной инфильтрации в ткани легкого при сепсисе (окр. гематоксилином и эозином, $\times 400$)

лияний и отека, формирования гиалиновых мембран (фибрин и некротические эпителиальные клетки) на эпителиальной поверхности дыхательных бронхиол и альвеолярных ацинусов, стазов нейтрофилов в капиллярах межальвеолярных перегородок.

Регенеративная фаза приводит к восстановлению нормальной структуры легкого или прогрессированию, переходя в фазу репарации с образованием фиброза. Эпителиальные клетки пролиферируют, чтобы заместить утраченный эпителий; они могут быть большими и удлинёнными, напоминая легочные макрофаги. Эпителий может разрастаться под гиалиновой мембраной или над мембраной, внедряясь в альвеолярную стенку, формируя интерстициальный фиброз. В капиллярах повреждение эндотелия может сопровождаться местным тромбозом, организацией и местным сосудистым реконструированием.

Фаза репарации имеет место в тех случаях, когда не происходит разрешения в фазу регенерации. При этом наблюдается прогрессивное утолщение интерстиция вследствие

инкорпорирования гиалиновых мембран и проникновения фибробластов, происходит организация альвеолярных выпотов. В альвеолах формируется грануляционная ткань, как при пневмониях в стадии организации. Фиброз может развиваться в течение нескольких недель.

Практически у всех пациентов с эпизодами тяжелого сепсиса и инфекционной пневмонии, а также при длительной искусственной вентиляции в легких могут быть обнаружены различные области: как практически нормальной ткани, так и пневмонии в стадии организации фиброза. Поэтому не всегда возможно связать определенный этиопатогенез клинических состояний с терминальной фазой фиброза легкого. Неясно также, почему некоторые пациенты с ДАП, у которых инфекционный агент идентифицирован и быстро проведено адекватное лечение, умирают от легочного фиброза.

4.5. Вентиляционная пневмония

Искусственная вентиляция — важный компонент интенсивной терапии, однако на фоне длительной дыхательной поддержки часто развиваются инфекции легкого. Исследования диагностических критериев для вентиляционной пневмонии (ВП), как прижизненных (микробиология и цитология), так и посмертных (гистопатология), привели к неоднозначным результатам. В частности, было установлено, что:

- нет четких и согласованных гистологических критериев для диагностики пневмонии у человека;
- результаты прижизненных бактериологических исследований не коррелируют с клиническими признаками или патологическими изменениями, выявленными при вскрытии;
- бронхоальвеолярные смывы с небольшим количеством нейтрофилов коррелируют с отсутствием гистологических признаков пневмонии.

4.6. Нейтропенический сепсис

Наиболее часто это терминальное состояние наблюдается у онкологических больных после противоопухолевого лечения. У этих пациентов бактерии обнаруживаются во многих органах, кровеносных сосудах, в легких альвеолы заполнены фибрином и мононуклеарными лейкоцитами (рис. 4.4).

Печень

Печень при септическом шоке не имеет специфических морфологических особенностей. Если источник сепсиса — желчный трактат (воспаление желчных путей), там могут быть обнаружены гнойники, сосредоточенные в области портальных трактов. Печень обычно тяжелее, чем в норме, мягкой консистенции, имеет место холестаз. Гистологически наблюдается аутолиз гепатоцитов с разделением клеточных балок, часто более распространенный, чем предполагалось до смерти. Часто отмечается жировая дистрофия и обычно небольшие лейкоцитарные инфильтраты, синусоидные купферовские и эндотелиальные клетки хорошо видны, может наблюдаться гемафагоцитоз (рис. 4.5).

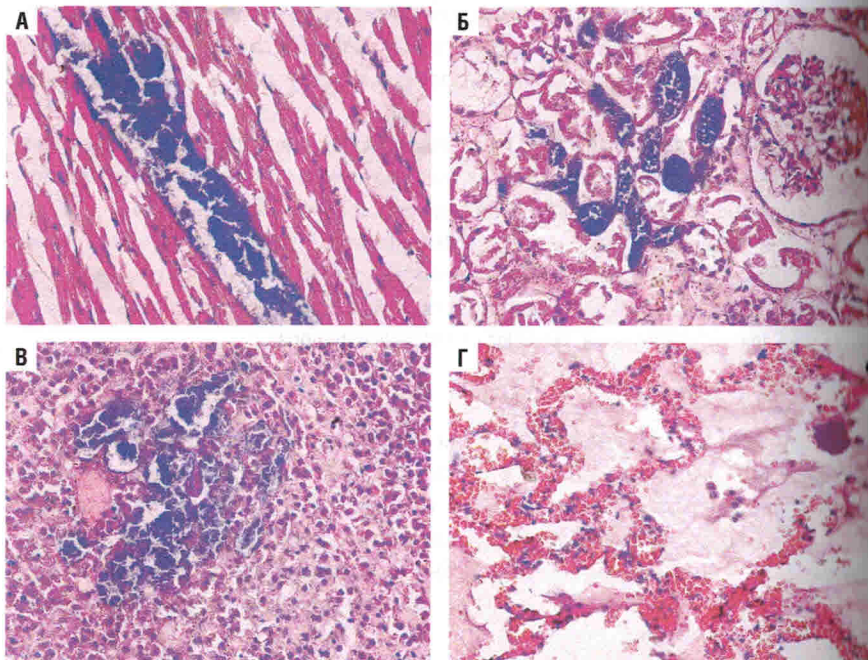


РИС. 4.4. Бактериальная эмболия при нейтропеническом сепсисе: *А* — сердце. Дистрофия кардиомиоцитов (окр. гематоксилином и эозином, $\times 400$); *Б* — почка. Дистрофия эпителия канальцев (окр. гематоксилином и эозином, $\times 400$); *В* — печень. Дистрофия гепатоцитов. Дезорганизация долек. Стаз крови в сосудах (окр. гематоксилином и эозином, $\times 400$); *Г* — легкое. Фибрин и мононуклеарные лейкоциты в альвеолах (окр. гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Описано несколько видов гистопатологии желчных протоков, хотя ни один из них не является специфическим для сепсиса:

- интраканикулярный холестаз в перивенулярных областях;
- протоковый холестаз, протоковая пролиферация и нейтрофильное воспаление портальных трактов;
- небактериальное воспаление желчных путей с пролиферацией желчных протоков.

Почки

Острая почечная недостаточность наблюдается у 20 % пациентов с сепсисом и у 50 % при септическом шоке [Munford, 2005]. ОПН — самая частая органная дисфункция, проявляющаяся в виде олигурии и азотемии. Патогенез повреждения при сепсисе включает

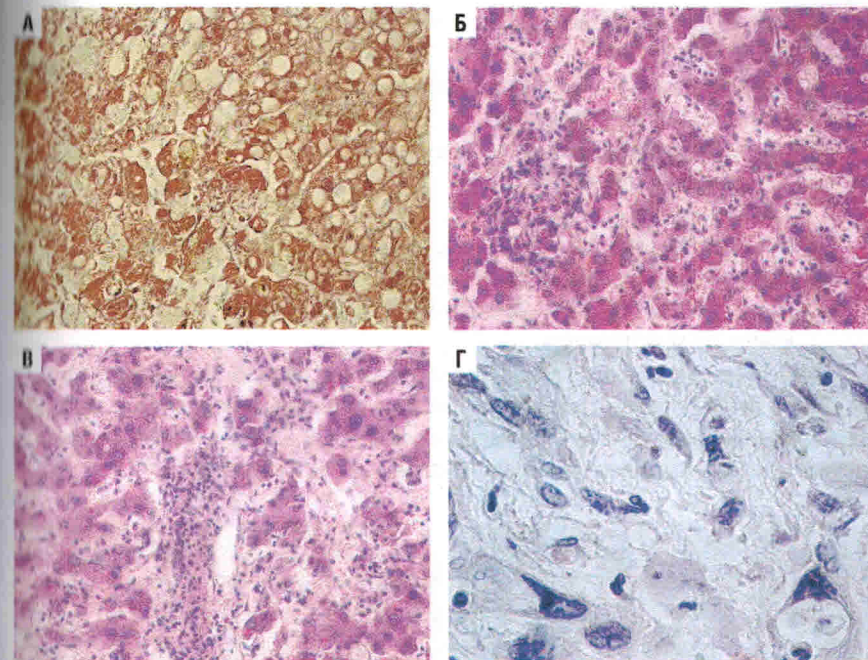


РИС. 4.5. Печень: *А* — жировая дистрофия и апоптоз гепатоцитов при септическом шоке. Дезинтеграция печеночных балок и долек (окр. по Ван-Гизону, $\times 400$); *Б* — дезинтеграция печеночных балок и долек при септическом шоке. Стаз крови в синусоидах. Активация купферовских клеток. Внутривенулярная лейкоцитарная инфильтрация (окр. гематоксилином и эозином, $\times 400$); *В* — дезинтеграция печеночных балок и долек при септическом шоке. Гипертрофия ядер гепатоцитов. Внутривенулярная лейкоцитарная инфильтрация (окр. гематоксилином и эозином, $\times 400$); *Г* — жировая дистрофия и разрушение гепатоцитов при септическом шоке. Активация эндотелиоцитов и купферовских клеток (окр. гематоксилином и эозином, $\times 900$)

системную гипотонию, вазоконстрикцию сосудов почки и токсический эффект препаратов (в том числе антибиотиков), а также повреждающее действие эндогенных медиаторов воспаления. Патологические изменения характеризуются острым повреждением канальцев (ОПК) «острый тубулярный некроз». Почки значительно увеличены (отек коркового слоя) и имеют бледный оттенок со стертыми кортикально-медуллярными границами. Могут также выявляться локальные гнойники, восходящий острый пиелонефрит, участки инфарктов коркового слоя.

Клубочки могут быть коллабированы или могут не иметь никаких признаков повреждения. Повреждение канальцев можно разделить на ишемическое и токсическое [Racusen,