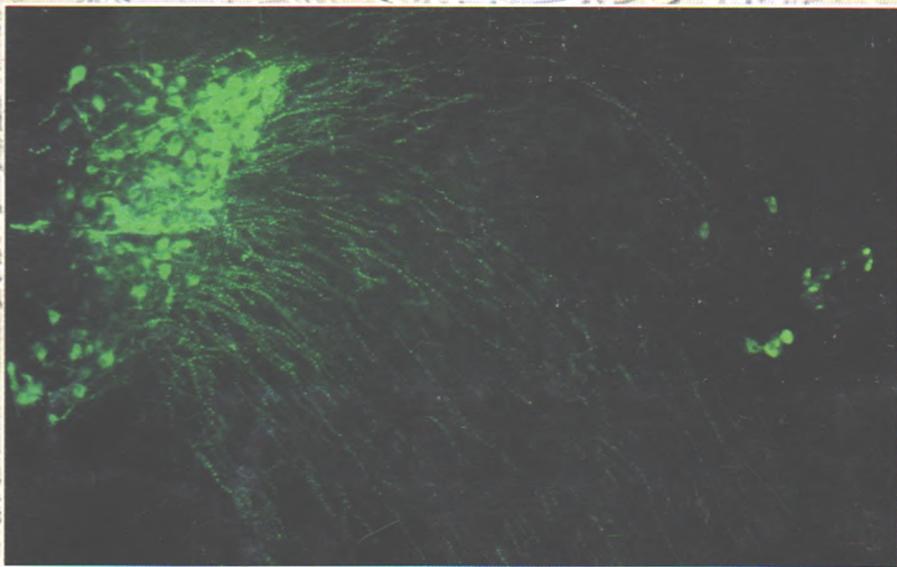


Асоціація патологів України  
Запорізький державний медичний університет

# ПАТОЛОГІЯ

Том. 1, № 1  
2004



Видавництво ЗДМУ  
Запоріжжя, 2004

## Лекції

В.А.Туманский

Сепсис: классическая патологоанатомическая доктрина, патофизиология и современная клиническая концепция

## Огляди літератури

А.В.Абрамов, Ю.М.Колесник

Иммуномодулирующие свойства гипоталамических нейропептидов

## На вістрі науки

Г.Г.Скибо

Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга

## Експериментальні дослідження

І.В.Чекмарьова, Ю.Б.Чайковський

Морфометричне дослідження тимусу за умов травматичного ушкодження периферійного нерва та дії імунодепресанту

В.Н.Запорожан, Б.А.Насибуллин,

Е.Л.Холодкова, Д.М.Пыхтеев

Морфологические изменения кожи мышей, выявляемые при введении фетальной ткани печени

Ю.М.Колесник, Ю.В.Лебедь,

М.А.Орловский, А.В.Абрамов

Морфофункциональная характеристика вазопрессинергической системы гипоталамуса в онтогенезе

А.Ф.Яковцова, Р.С.Назарян, В.В.Гаргин

Рівень активності апоптозу у тканинах пародонту при утворенні експериментальної несбалансованості фактичного раціону

Б.А.Насибуллин, А.И.Гоженко

К вопросу структурно-функциональных коррелятов гомеостатической стабильности функций сенсомоторной коры головного мозга крыс

М.А.Орловский

Закономерности формирования гипергликемии при экспериментальном сахарном диабете

И.В.Сидорова

Сравнительная оценка противоишемического действия антиоксидантов ряда 4-гидразинохиназолина, эмоксипина, тиотриазолина в условиях моделирования острого нарушения мозгового кровообращения

О.М.Иванова, В.П.Терещенко,

Т.Г.Козлова, О.М.Науменко

Амілоїдоз слизової оболонки носа у хворих на хронічний риніт - учасників ліквідації наслідків чорнобильської катастрофи

## Lectures

4 V.A. Tumansky

Sepsis: classical pathologoanatomic doctrine, pathophysiology and modern clinical conception

## Literature review

14 A.V. Abramov, Ju.M. Kolesnik

Immunomodulatory properties of the hypothalamic neuropeptides

## Latest news of science

22 G.G. Skibo

Application of different experimental models for study of cellular mechanisms of ischemic brain injury

## Experimental research

31 I.V. Chekmaryova, Ju.B. Chaykovsky

Morphometrical research of thymus after traumatic damage of the peripheral nerve and action of immunosuppressive drug

34 V. Zaporozhan, B. Nasibullin,

E. Kholodkova, D. Pykhtyeyev

Morphological changes of the mice skin in the case of fetal hepatic tissue introduction

37 Ju.M. Kolesnik, Ju.V. Lebed,

M.A. Orlovsky, A.V. Abramov

Morphology and functional activity of vasopressin hypothalamic system in ontogenesis

44 A.F. Yakovtsova, R.S. Nazaryan, V.V. Gargin

Level of apoptotic activity in periodontal tissues at creation of experimental unbalance of actual ration

47 B. Nasibullin, A. Gogenko

To a question of structurally functional correlation of homeostatic stability of function of rat sensomotoric cerebral cortex

52 M.A. Orlovsky

Consistent patterns of hyperglycemia development during experimental diabetes mellitus

57 I.V. Sidorova

Comparative estimation of antiischemic action of antioxidants of row of 4-hydrazinoquinazolines, emoxipin, thiotriazoline in the conditions of modeling of acute stroke

62 O.N. Ivanova, V.P. Tereshchenko,

T.G. Kozlova, A.N. Naumenko

Amyloidosis of the nasal mucosa in liquidators of consequences of the chernobyl catastrophe, with chronical rhinitis

В.А.Туманский

### Сепсис: классическая патологоанатомическая доктрина, патофизиология и современная клиническая концепция

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** сепсис • патологическая анатомия • патофизиология • клиника  
**Key words:** sepsis • pathological anatomy • pathophysiology • clinical picture

**Сепсис: класична патологоанатомічна доктрина, патофізіологія і сучасна клінічна концепція**

*В.О. Туманський*

У статті приведені класифікації і патофізіологія сепсису, патологічна анатомія його різних форм, а також клінічна концепція стадій і ступенів тяжкості сепсису.

*Патологія. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 4-13*

**Sepsis: classical pathoanatomic doctrine, pathophysiology and modern clinical conception**

*V.A. Tumansky*

The article deals with classification and pathophysiology of sepsis, anatomical pathology of its various forms and clinical conception of stages and degree of sepsis severity.

*Pathologia. 2004;1(1):4-13*

**Сепсис** – тяжелое полиэтиологическое, ациклическое инфекционное заболевание, возникающее в условиях измененной реактивности организма при проникновении в кровеносное русло инфектов и их токсинов из локализованного очага инфекции.

По статистическим данным в США сепсис развивается у 40% инфицированных пациентов, ежегодно от сепсиса умирает 31% больных [14].

Факторы, способствующие увеличению частоты сепсиса:

- 1) предрасполагающие болезни: нейтропения, злокачественные опухоли, лейкопения, диспротеинемия, цирроз печени, диабет, СПИД, травма и распространенные ожоги, язвы кишечника;
- 2) хирургические или инструментальные вмешательства, использование хирургических протезов, долговременных внутривенных и мочевых катетеров, ингаляционных аппаратов;
- 3) предшествующая иммуносупрессивная и кортикостероидная терапия, а также использование антибиотиков широкого спектра действия, которые создают условия для размножения, колонизации и последующей инфекции агрессивными, антибиотико-резистентными микроорганизмами;
- 4) роды, септический аборт;
- 5) увеличение числа новорожденных с высокой вероятностью развития сепсиса (например, группа носителей В стрептококковых инфекций).

#### **Клинико-патологоанатомическая классификация сепсиса**

С учетом клинических проявлений и патологоанатомических изменений выделяются:

- септицемия (сепсис без вторичных метастатических абсцессов в органах);
- септикопиемия (сепсис с вторичными метастатическими абсцессами в органах);
- септический эндокардит (подострый, затяжной);
- хронический сепсис.

Септицемию, септикопиемию, септический эндокардит выделяли Schottmuller Н. (1910), Давыдовский И.В. (1938), Абрикосов А.И. (1950), Струков А.И. (1971), Ивановская Т.Е. (1981), Смольяников А.В., Саркисов Д.С. (1982), Струков А.И. Серов В.В. (1993), Цинзерлинг А.В. (1993), Пальцев М.А., Аничков Н.М. (2001). Н.И.Пирогов (1865), выделяя септицемию и пиемию, считал их проявлениями одного и того же процесса. Такую концепцию развития сепсиса разделяли Давыдовский И.В. (1938), Абрикосов А.И. (1950), Пермяков Н.К., (1982), Струков А.И. Серов В.В. (1993), Цинзерлинг А.В. (1993). Концепцию хронического сепсиса поддерживали Абрикосов А.И. (1950), Струков А.И. (1971), Струков А.И., Серов В.В. (1993), Цинзерлинг А.В. (1993), в то время как И.В. Давыдовский считал, что хронический сепсис представляет собой хроническую гнойно-резорбтивную лихорадку.

#### **Основные этапы морфогенеза и патанатомия бактериального сепсиса (септикопиемии)**

##### **1. Инфицирование и повреждение инфектами клеток-мишеней.**

Фиксация инфектов к клеткам осуществляется с помощью адгезинов на поверхности бактерий и рецепторов на поверхности клеток организма человека. Адгезины микроорганизмов крайне разнообразны и включают все известные антигены их поверхности, а также молекулярные компоненты бактериальных пилей, жгутиков, фимбрий.

Критическое повреждение бактериями распознанных специализированных клеток может быть связано с инвазией и размножением инфектов в клетках хозяина, может происходить путем адгезии инфекта и выделения экзотоксина, повреждающего клетки макроорганизма, или может осуществляться после адгезии с помощью мембранных эндотоксинов бактерий.

Факультативные интрацеллюлярные бактерии, размножающиеся в клетках хозяина, инфицируют или эпителиальные клетки (шигелла и энтеропатогенная *E. coli*), или макрофаги (микобактерии туберкулеза и лепры, легионелла, пневмофилла, иерсиния), или оба типа этих клеток (*Salmonella typhi*). Разнообразием отличаются механизмы проникновения бактерий в распознанные клетки. Легионеллы, микобактерии туберкулеза связываются с интегринами плазмолеммы эпителиальных клеток хозяина, шигеллы и *E. coli* поглощаются эндоцитозом в эпителий или в макрофаги, затем с помощью гемолизина мигрируют из эндоцитозной вакуоли в цитоплазму, где реплицируются и вызывают лизис инфицированной клетки. Другие бактерии (сальмонеллы, иерсинии, микобактерии туберкулеза), наоборот, реплицируются в фаголизосомах макрофага.

Многие грамотрицательные бактерии проявляют свой цитотоксический эффект посредством экзотоксинов без инвазии в клетки макроорганизма (шигеллы дизентерии, холерные вибрионы, стафилококки, клостридии, кампилобактерии). Роль экзотоксина выполняют выделяемые бактериями цитотоксические белки или ферменты (муциназа и нейраминидаза у холерных вибрионов и сальмонелл). Экзотоксин на молекулярном уровне обеспечивает адгезию возбудителя к рецепторам гликокаликса клетки макроорганизма, а выделяемые бактериями ферменты расщепляют сиаловую кислоту гликопротеинов гликокаликса клеточной мембраны, вызывая лизис клеток без проникновения в них бактерий.

В настоящее время достаточно глубоко изучены факторы патогенности и вирулентности грамотрицательных и грампозитивных бактерий, вызывающих развитие сепсиса [19]. Все грамотрицательные бактерии обладают эндотоксином, введение которого вызывает сепсис у лабораторных животных, а большие дозы – смерть. Так называемый эндотоксин грамотрицательных бактерий представляет собой липосахаридный фрагмент бактериальной клеточной мембраны, включающий 3 домена: липид А (эстерифицированный глюкозамин, совместно с пирофосфатами и жирными кислотами), а также ядерный антиген и О-специфический (соматический) антиген, необходимый для взаимодействия с клеткой-хозяином и определяющий иммунологические особенности каждого штамма этих бактерий. Патогенная активность эндотоксина главным образом зависит от его липида А и концентрации липополисахаридсвязывающего белка сыворотки крови. Липополисахарид в комплексе с липополисахарид-связывающим белком способен реагировать со специфическими рецепторами нейтрофилов и макрофагов, усиливая секрецию ими интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  (фактора некроза опухолей). Кроме это-

го, эндотоксин грамотрицательных бактерий способствует высвобождению нейтрофилов из костного мозга и их адгезии с эндотелиальными клетками в процессе острого системного воспалительного ответа.

Высокопатогенными свойствами обладают грампозитивные бактерии, обладающие экзотоксинами, энтеротоксинами, гемолизинами, мурамилдипептидами (пептидогликанами) тейхоевой и липотейхоевой кислотой. Кроме этого, грампозитивные бактерии могут выделять экзотоксины-суперантигены: TSST-1 (токсин синдрома токсического шока) и SpeA (стрептококковый пирогенный экзотоксин), играющие основную роль в развитии цитокин-индуцированного шока при грамположительном сепсисе.

Грампозитивные и грамотрицательные бактерии индуцируют выработку макрофагами/моноцитами и нейтрофилами избытка провоспалительных медиаторов и цитокинов, которые играют центральную роль в развитии сепсиса и токсического шока.

Таким образом, чаще всего развитие сепсиса инициируют:

- грамотрицательные бактерии, обладающие эндотоксинами, формилпептидами, экзотоксинами и протеазами;
- грампозитивные бактерии, обладающие экзотоксинами, суперантигенами токсического шока (TSST-1, SpeA), энтеротоксинами, гемолизинами, мурамилдипептидами (пептидогликанами) и липотейхоевой кислотой;
- адгезивно-антигенные молекулы клеточной оболочки грибов.

**2. Распознавание инфектов-антигенов иммунной системой и начало иммунного ответа** детально описано во всех руководствах по иммунологии.

**3. Первичное размножение инфектов и формирование первичного септического очага.**

Н.И. Пирогов (1865) впервые выделил важную роль первичного очага инфекции: вначале размножение миазм в ране (микробы были неизвестны), а затем – заражение организма. Сейчас доказано, что бактерии размножаются не только в инфицированных клетках, а также вне клеток, в тканевом детрите и в некротических массах, причем чаще всего в полых образованиях организма человека (альвеолах и дыхательных путях, пищеварительном тракте, серозных полостях). Размножение бактерий может происходить также и в интерстициальной ткани. При морфологическом исследовании в зоне "входных ворот" размножающегося инфекта наблюдается полнокровие, стазы в мелких кровеносных сосудах, повышение их проницаемости с экссудацией в ткани или полости плазмы крови: возникает серозное, серозно-геморрагическое или серозно-фибринозное воспаление. Одновременно возникает макрофагально-лейкоцитарная защитная реакция, при которой бактерии фагоцитируются не только профессиональными макрофагами и нейтрофильными гранулоцитами, но и эпителиальными клетками [16]. Таким образом, в месте размножения бактерий формируется очаг гнойного или некротически-гнойного воспаления (первичный септический очаг или "ворота инфек-

ции"). "Входными воротами" инфектов может стать гнойная рана, карбункул, флегмона кожи и подкожной клетчатки, гнойный остеомиелит, гнойный перитонит, язвенно-некротический энтероколит, бронхопневмония, гнойный пиелонефрит, гнойный эндомиометрит, посткатетеризационный тромбоз флебит, гнойный отит, гнойный гайморит, язвенно-некротический стоматит. Самые частые "входные ворота" инфекции: легкие, брюшная полость и мочевыводящие пути; наиболее редкие "входные ворота" инфекции - кожа, мягкие ткани и ЦНС. В развитии сепсиса важную роль могут также играть источники эндогенного инфицирования: кишечник, ротоглотка, место расположения инвазивной аппаратуры, инфицированное оборудование ингаляционной терапии, инфицированные жидкости. Поэтому септический очаг - место, из которого началось распространение инфекционного процесса по организму, не всегда совпадает с входными воротами инфекции [6].

**4. Инвазия бактерий через естественные барьеры и их лимфогенная диссеминация с развитием регионарного лимфангита и лимфаденита (реже - флебита и тромбоза флебита).**

Критическое повреждение бактериями вызывает разрушение поврежденных эпителиальных клеток, а десквамация разрушенных клеток и "оголение" поверхности барьера облегчает миграцию бактерий в лимфатическое и венозное русло. При этом нередко развивается гнойный лимфангит и флебит (рис. 1, цв. вкладка 1). Попадая в регионарные лимфатические узлы, бактерии инициируют развитие вначале реактивного, а затем - и гнойного лимфаденита (рис. 2, цв. вкладка 1).

**5. Транслокация микрофлоры в кровеносное русло (иногда через лимфу) и развитие бактериемии.**

H. Schottmuller (1914) основную роль в патогенезе сепсиса отводил проникновению микробов из септического очага в кровь: "Сепсис - это состояние микробного вторжения в кровотоки из ворот инфекции, которое проявляется признаками болезни". Сейчас известно, что примерно у 30% больных с местными гнойными заболеваниями имеет место бактериемия, но сепсис не развивается; в то же время только у 30-50% больных сепсисом выделяются бактерии из крови. "Основную причину сепсиса надо искать не в бактериемии как таковой, а в отношении организма к бактериемии" (Абрикосов А.И., 1944). Важную роль для развития сепсиса имеет доза инфицирования и критический уровень бактериальной обсемененности ткани во "входных воротах", превышающий предел локализации инфекционного процесса и составляющий от нескольких десятков до нескольких сотен тысяч бактерий. Доказано, что бактерии поступают в кровь многократно и волнообразно. Поступающие в кровь бактерии фагоцитируются лейкоцитами, макрофагами селезенки, лимфоузлов, костного мозга и печени. И.В. Давыдовский (1935-36) рассматривал сепсис как наиболее древнюю общую реакцию организма на встречу с микробом, возникающую только при нарушении иммунитета или недостаточном его развитии от рождения. Открытие в последние несколько деся-

тилетий эндогенных медиаторов ответной реакции организма на инфекции подтвердило положение о том, что симптомы сепсиса - результат чрезмерной активации механизмов иммунной защиты, а не прямого эффекта микроорганизмов. Поэтому сейчас патогенному воздействию инфекта и реакции на него организма при сепсисе придается равное значение [10].

**6. Аварийная ликвидация бактериемии бактерицидными факторами сыворотки крови, системой комплемента и клетками крови.**

Бактериальные продукты и цитокины активируют рецепторы адгезии и фагоцитоза нейтрофилов, усиливая их фагоцитарную активность. Бактериальные полисахариды запускают альтернативный путь активации комплемента, который также вносит положительный вклад в клиренс инфицирующих микроорганизмов. Лизоцим, вырабатываемый нейтрофилами и моноцитами, разрушает бактерии до полисахаридов.

**7. Иммунный ответ и перестройка органов иммунной системы.**

В ответ на антигенную агрессию происходит гиперплазия лимфоидной ткани в иммунокомпетентных органах с увеличением количества плазматических клеток и вторичных лимфатических фолликулов, с увеличением объема лимфоузлов (септическая лимфаденопатия), с развитием септической гиперплазии миело-лимфоцитарной ткани селезенки и увеличением ее объема ("септическая селезенка"). При избытке антигенов формируются токсические иммунные комплексы и развиваются системный иммунокомплексный васкулит, межочечный иммунокомплексный миокардит, иммунокомплексный гломерулонефрит, межочечный иммунокомплексный гепатит.

**8. Истощение иммунного ответа и развитие вторичной иммунной недостаточности.**

Избыточная стимуляция провоспалительными цитокинами Т- и В-лимфоцитов активирует их апоптоз, прогрессирует апоптоз тимоцитов, в костном мозге снижается интенсивность лимфоцитопоэза и новообразование моноцитов. Происходит редукция лимфатических фолликулов, делимфатизация и опустошение лимфатических узлов и селезенки; отмечается антигенная (акцидентальная) инволюция тимуса у детей или атрофия тимуса у взрослых.

**9. Возможна смена или дополнение возбудителей сепсиса при транслокации аутомикрофлоры из кишечника в кровеносное русло (появление нового эндогенного очага инфицирования).** Транслокации кишечной аутофлоры способствует ряд факторов: вторичная иммунная недостаточность, нарушение гемодинамики, замедление пассажа кишечного содержимого, эндотоксинемия, белковое голодание, парентеральное питание, дисбактериоз в результате лечения антибиотиками широкого спектра действия.

**10. Расстройства системы гемостаза, развитие вторичных воспалительных изменений в органах.**

Активация протеолиза в очагах гнойного воспаления и в крови активирует свертывающую и фибринолитическую системы крови, возникает диссеминированное

внутрисосудистое свертывание и вторичный фибринолиз. Развитию тромбо-геморрагического синдрома способствуют иммуннокомплексные повреждения микрососудов и расстройства системы гемостаза.

При бактериемии в течение первых 3-5 суток микроорганизмы мигрируют в органы, вызывая развитие вторичных очагов гнойного воспаления (метастатических абсцессов или вторичных септических очагов). Локализация метастатических гнойников определяется "входными воротами" инфектов и зависит от типа возбудителя: гемолитические стрептококки и гонококки обуславливают развитие метастатических гнойников в коже и суставах; энтерококки и пневмококки - в эндокарде; пневмококки - в мозговых оболочках, эндокарде, суставах. При "входных воротах" в верхней полой вене (гнойный посткатеризационный тромбофлебит), в органах и мягких тканях системы нижней полой вены первые метастатические абсцессы появляются в легких. Метастатические абсцессы при септикопиемии также образуются в почках, в печени, в миокарде и эндокарде (тромботически-язвенный эндокардит), в головном мозге (рис. 3,4, цв. вкладка 1). Они являются своеобразной формой ограничительной воспалительной реакции в органах. Тромб-бактериальные эмболы при септикопиемии обуславливают развитие инфарктов в легких, почках и многих других органах (рис. 5,6, цв. вкладка 2).

**11. Развитие гемолитической желтухи и последующей анемии из-за гемолитического действия бактериальных токсинов.** Компенсаторным ответом на эти процессы является: миелоидная гиперплазия костного мозга плоских костей, замещение жирового (желтого) костного мозга трубчатых костей на кроветворный (красный) костный мозг. У детей раннего возраста развивается миело-лимфоидная инфильтрация печени и селезенки

#### **12. Развитие полиорганной недостаточности.**

Циркулирующие в крови микробные токсины, продукты протеолиза гнойно-разрушенных тканей и протеолитические ферменты лейкоцитов вызывают развитие мозаичных апоптотических и некротических изменений в печени, почках, миокарде, почках, ЦНС.

#### **Септицемия**

Септицемия протекает как сепсис без метастатических абсцессов. В клинических проявлениях манифестируют: бактериемия и токсинемия, бактериальный или эндотоксический шок, тромбо-геморрагический синдром, прогрессирующая полиорганная недостаточность.

В патологоанатомических проявлениях молниеносной септицемии доминируют:

а) последствия системных расстройств микроциркуляции ("шоковая почка" → кортикальный некроз почек; шунтирование крови в легких → ателектазы легких);

б) следствие токсинемии: гемолиз → гемоглобинурийный нефроз; повреждения капиллярно-альвеолярных мембран → большие влажные легкие с микроскопическими проявлениями респираторного дистресс-синдрома;

в) проявления тромбо-геморрагического синдрома:

микротромбы в сосудах микроциркуляции → мелкие множественные некрозы в печени, поджелудочной железе, корковом слое надпочечников, аденогипофизе; кровоизлияния в коже, надпочечниках, слизистых оболочках органов, в краях операционных ран.

#### **Септический (бактериальный) эндокардит**

Септический (бактериальный) эндокардит в 70-75% случаев развивается как вторичный процесс на фоне чаще всего ревматического порока сердца, реже - на фоне атеросклеротического, сифилитического или врожденного порока сердца. В 25-30% случаев септический эндокардит развивается на неизменных клапанах сердца. При длительности септического эндокардита до 2 недель он называется острым, при длительности до 12 недель он называется подострым, при длительности от 4 месяцев до нескольких лет он называется затяжным или хроническим.

Возбудителями септического эндокардита являются стафилококки, зеленящий стрептококк, энтерококки, протей, клебсиеллы, кишечная и синегнойная палочки. При септическом эндокардите "входными воротами" инфектов является клапанный эндокард: чаще всего - полулунные клапаны аорты, реже - аортальный и митральный клапаны, еще реже - митральный клапан.

Вначале формируется тромботически-язвенный эндокардит полулунных клапанов аорты или створок атрио-вентрикулярного клапана. Появляющиеся вегетации на створках клапанов при микроскопии состоят из колоний бактерий, вызывающих разрушение (изъязвление) створок, покрытых снаружи крупными рыхлыми тромбами. При дальнейшей эволюции септического эндокардита происходит разрушение и перфорация клапанов (образуются фенестры) с последующим перифокальным склерозом клапанов, а также организацией и петрификацией тромбов (рис. 7, цв. вкладка 2). Фенестрация и рубцово-язвенная деформация клапанов с наличием на их поверхности плотных, организовавшихся и кальцинированных тромбов способствуют развитию быстро прогрессирующего клапанного порока сердца.

Предполагается, что размножение бактерий в клапанах и их миграция в кровь проявляется периодически рецидивирующей бактериемией, поэтому при септическом эндокардите развивается подострая септическая гиперплазия пульпы селезенки с наличием инфарктов разной давности (рис. 8, цв. вкладка 2). Масса селезенки при затяжном септическом эндокардите достигает нескольких килограммов.

Иммунологической особенностью септического эндокардита является формирование избытка иммунных комплексов, циркулирующих в крови, и развитие в связи с этим системного иммунокомплексного васкулита, определяющего внесердечные проявления болезни. Иммунокомплексный васкулит вызывает повышение проницаемости микрососудов и появление мелкоочечных диapedезных кровоизлияний в серозных и слизистых оболочках, в конъюнктиве и нижних веках глаз (пятна Лукина-Либмана), кровоизлияний в коже и подкожной

клетчатке (пятна Джейнуэя). Иммуные комплексы, фиксируясь в базальных мембранах микрососудов, способствуют развитию иммунокомплексного мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита, иммунокомплексного межлесточного миокардита, иммунокомплексного межлесточного гепатита с невысокой гипербилирубинемией и слабой желтухой. Фиксация иммунных комплексов в синовиальных оболочках вызывает развитие артритов. Фиксированные в микрососудах иммунные комплексы могут активировать иммунномолекулярные и иммунноклеточные повреждения сосудистой стенки с последующим тромбозом сосудов и развитием инфарктов (в селезенке, в почках), либо могут инициировать развитие микроаневризм сосудов (склонных к разрыву в головном мозге), либо могут активировать пролиферацию адвентициальных клеток и фибробластов в коже (с появлением узелковых утолщений на ладонных поверхностях кистей - узелки Ослера).

Причины смерти больных септическим эндокардитом:

- сердечная недостаточность из-за клапанного порока сердца и кардиосклероза после межлесточного миокардита (40%);
- тромбоэмболия сосудов головного мозга и тромбоэмболические инфаркты головного мозга (30%);
- тромбоэмболия сосудов легких и множественные геморрагические инфаркты легких с дыхательной недостаточностью (30%).

#### Хронический сепсис

Хронический сепсис чаще всего является стафилококковой септикопиемией. Протекает как рецидивирующее заболевание с повторными волнами гнойно-метастатического поражения подкожной клетчатки, легких, почек, в которых после заживления абсцессов формируются рубцы. Это сопровождается кахексией и атрофией органов. Условиями развития хронической рецидивирующей септикопиемии являются: иммунная недостаточность организма; наличие неустраняемого источника бактериемии (т.е. хронического гнойного воспаления во "входных воротах"); отсутствие тяжелых гнойно-метастатических поражений жизненно важных органов: сердца, ствола мозга.

#### Педиатрический сепсис

Основные формы сепсиса, наблюдаемого в педиатрической практике, были выделены еще в прошлом столетии. Основываясь на локализации первичного септического очага, выделяют пупочный сепсис, кишечный, отогенный, легочной и кожный сепсис. Наиболее частыми возбудителями педиатрического сепсиса являются *Escherichia coli*, *S. agalactiae*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*. Основными клинико-патологоанатомическими разновидностями педиатрического сепсиса являются: пупочный сепсис, септицемия, септикопиемия и бактериальный септический эндокардит [2,4,8].

Пупочный сепсис является наиболее частым септическим заболеванием детей первых недель и месяцев

жизни, его чаще всего вызывают стрептококки группы В, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.* и *Enterobacter sp.* При пупочном сепсисе первичная фиксация гнойеродных бактерий происходит в пуповине, пупочной язве или пупочных сосудах, где формируется первичный септический фокус в виде гнойного тромбартериита пупочных артерий, тромбоза пупочной вены, гнойного омфалита или флегмоны передней брюшной стенки; далее процесс прогрессирует в виде септицемии или септикопиемии [4,8].

#### Классификация сепсиса по длительности течения:

- молниеносный сепсис (длится несколько часов);
- острейший (длится 1-3 суток);
- острый сепсис (длительностью до 2-3 недель);
- подострый сепсис (длительностью 3-12 недель);
- затяжной (длительностью от 3 месяцев до года);
- хронический сепсис (длительностью более года).

**Молниеносный сепсис** протекает как септицемия без гнойных метастазов.

**Острейший сепсис** – протекает как септицемия без метастатических гнойников. Входные ворота в виде сформировавшегося очага гнойного воспаления чаще не обнаруживаются. Характерны гемолитическая желтуха, тромбо-геморрагический синдром, большая септическая селезенка, гиперплазия лимфоидной ткани и увеличение лимфоузлов, системный иммунокомплексный васкулит и межлесточное воспаление в органах. Больные погибают от прогрессирующей полиорганной недостаточности.

**Острый сепсис** – протекает как септикопиемия с метастатическими гнойниками. Вначале возникает бактериемия, затем – пиемия с метастатическими абсцессами в органах. Больные погибают от полиорганной недостаточности, обусловленной метастатическими абсцессами в органах и высокой эндотоксией.

**Подострый и затяжной сепсис** – протекает в форме септикопиемии или в форме септического эндокардита.

#### Патофизиология сепсиса

Стремительное развитие молекулярной патологии в 70-90-х годах XX века привело к пересмотру представлений о клинических проявлениях сепсиса и созданию классификации сепсиса, основанной на клинико-лабораторных проявлениях инфекционного процесса. Стало очевидным, что локальное повреждение инфектами немедленно инициирует в целостном организме системный воспалительно-иммунный и нейроэндокринный ответ, который был назван синдромом системного воспалительного ответа – SIRS (Bone R.), ответом острой фазы воспаления [3]. Иницируют развитие синдрома системного воспалительного ответа патогенные для человека молекулярные компоненты бактерий, риккетсий, вирусов, грибов, внедрившихся в слизисто-кожные барьеры организма.

Компоненты клеточной оболочки бактерий (липолисахарид, липотеховая кислота, пептидогликаны, су-

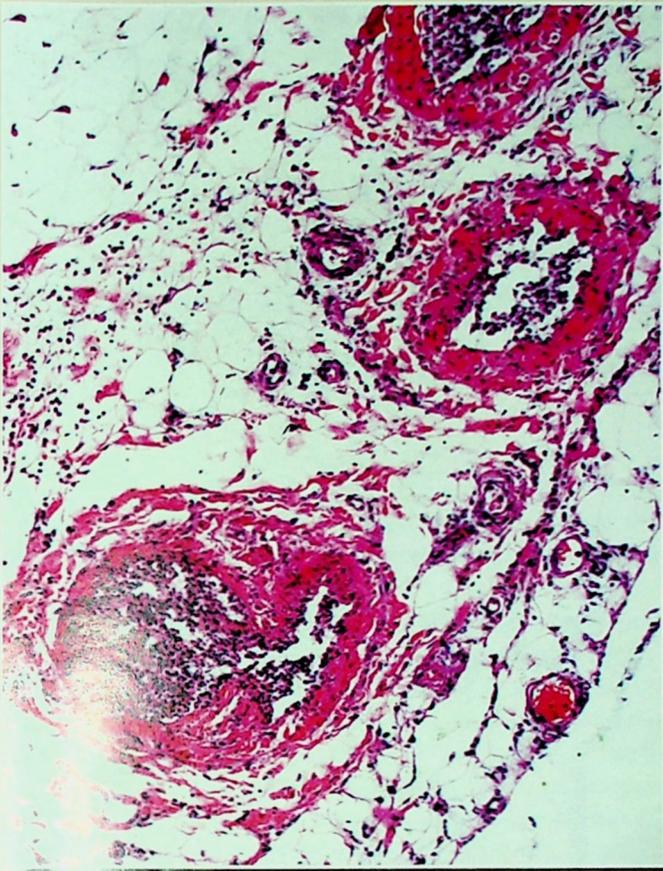


Рис. 1 Сепсис: гнойный флебит и артериит

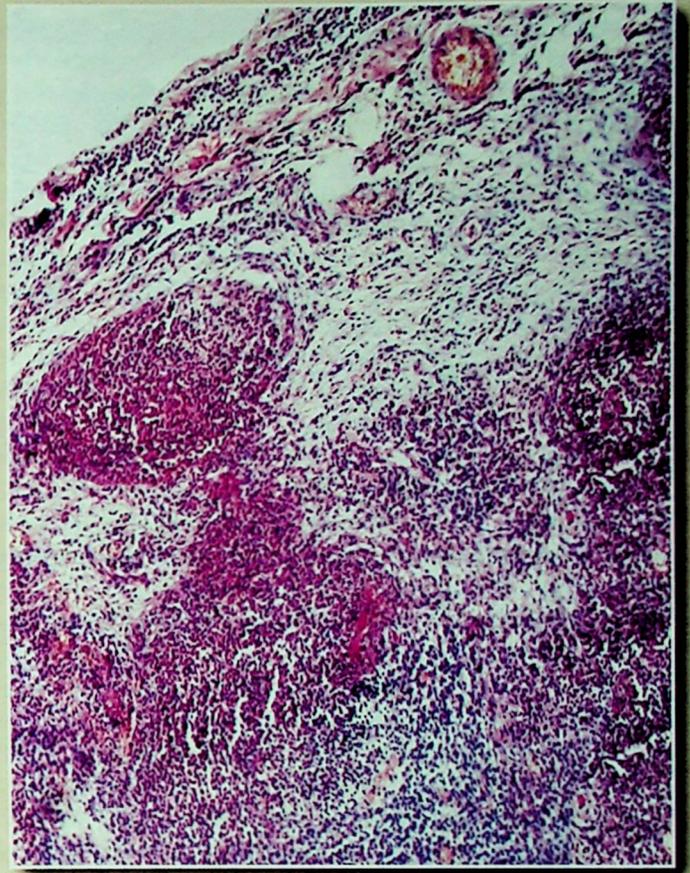


Рис. 2 Сепсис: гнойный лимфаденит

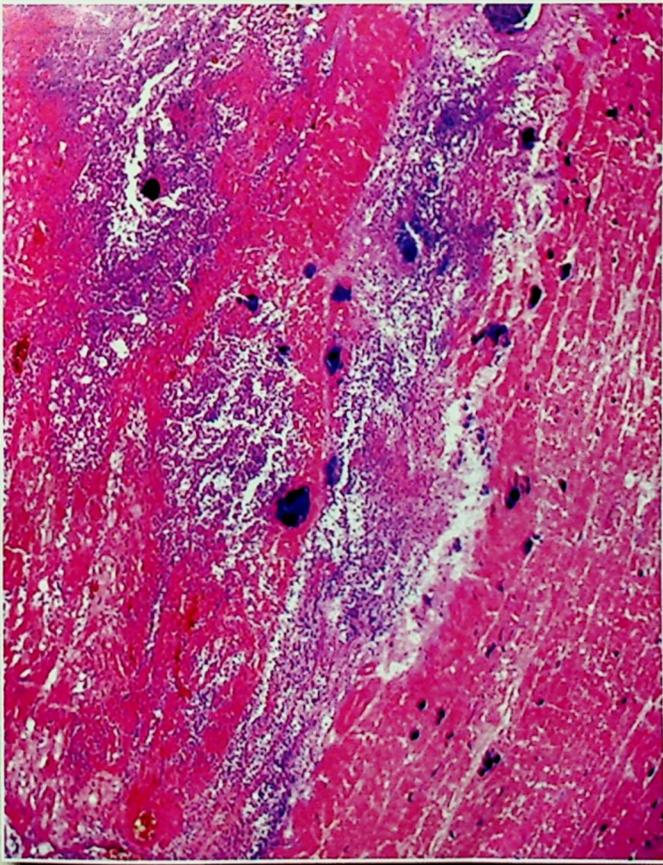


Рис. 3 Сепсис: метастатический гнойный миокардит.

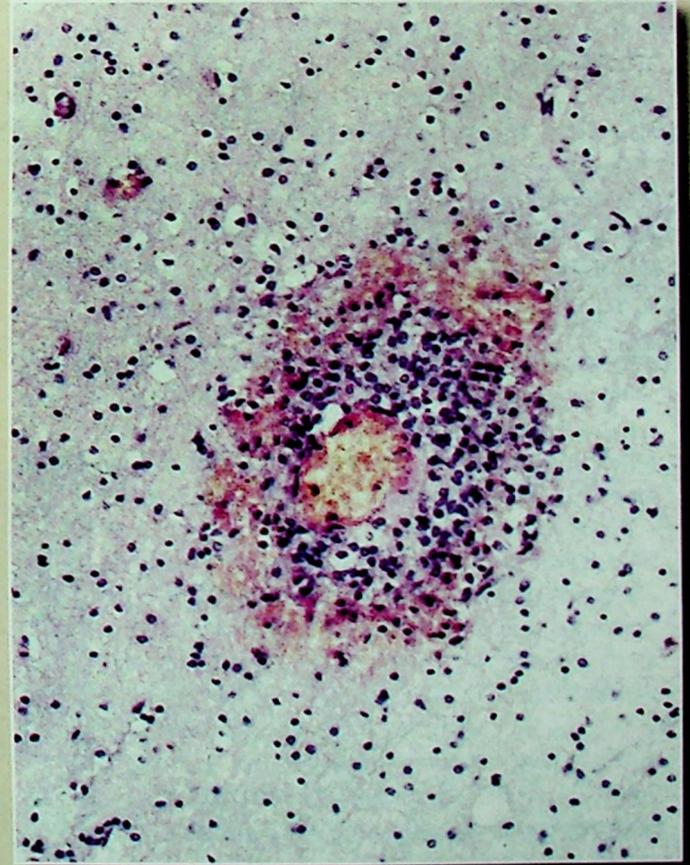
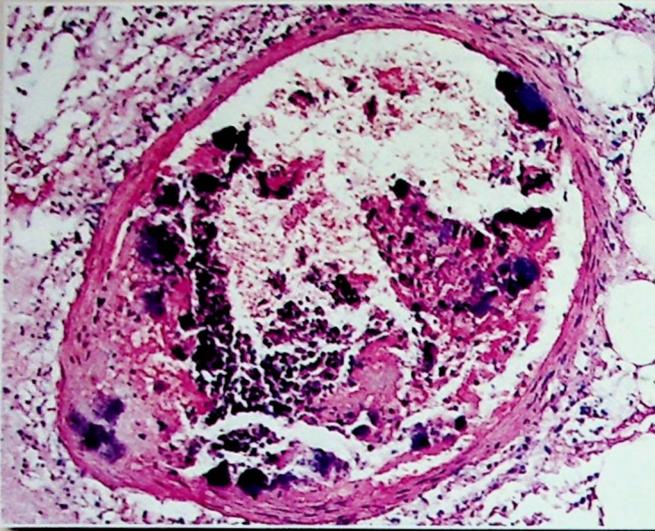
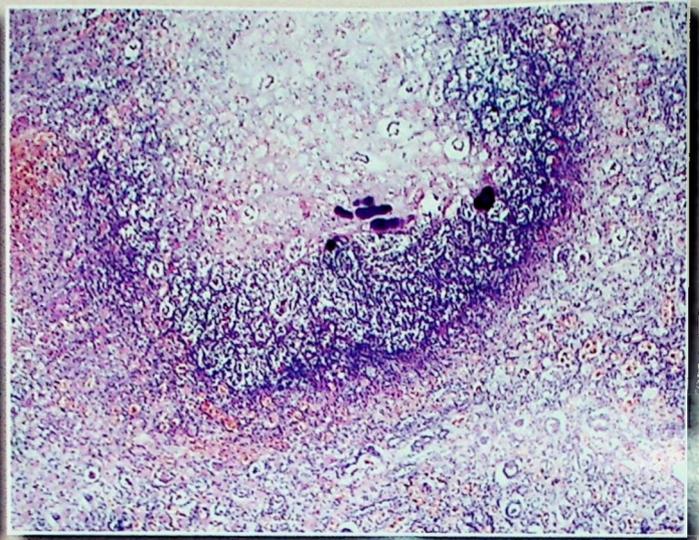


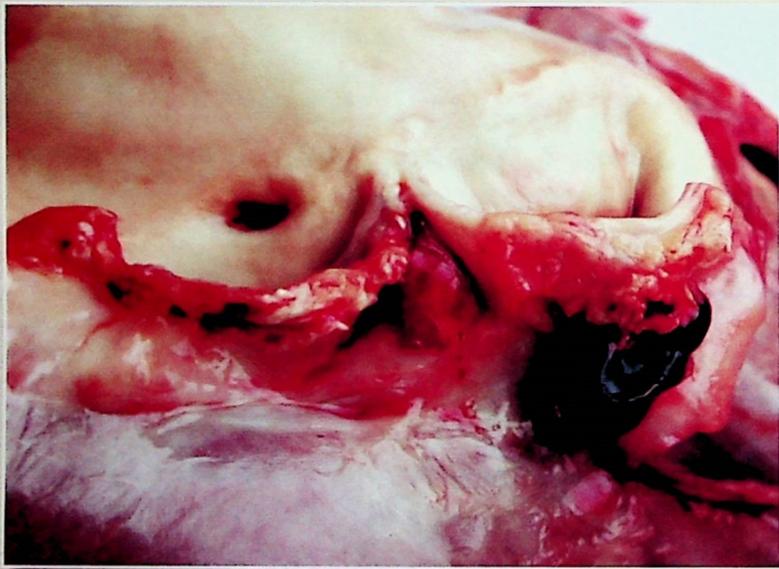
Рис. 4 Сепсис: метастатический микроабсцесс в головном мозге.



**Рис. 5 Сепсис: тромб-бактериальный эмбол**

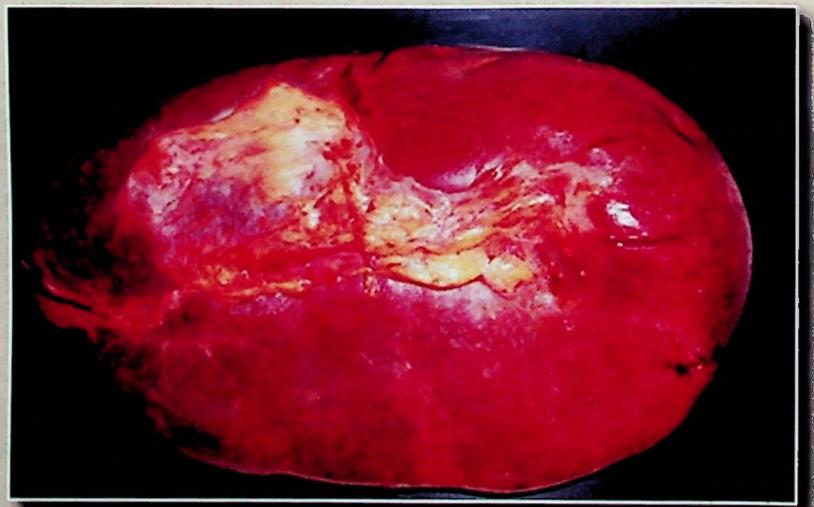


**Рис. 6 Сепсис: бактериальные эмболы и инфаркт почки**



**Рис. 7 Септический бактериальный эндокардит: тромботически-язвенный эндокардит и фенестрация полулунных клапанов аорты**

**Рис. 8. Септический бактериальный эндокардит: септическая миело-лимфоцитарная гиперплазия селезенки**



перантигены, эндотоксин) активируют макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты и эндотелий к выделению различных цитокинов и медиаторов.

Гуморальные медиаторы: цитокины (потенцируют мощный провоспалительный эффект), ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  (хемотаксические факторы нейтрофилов), ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10 (действуют как пирогены, стимулируют пролиферацию В и Т-лимфоцитов, ингибируют продукцию цитокинов, вызывают иммуносупрессию), MIF – макрофагальный ингибирующий фактор и G-CSF (вызывают активацию и дегрануляцию нейтрофилов), оксид азота (цитотоксичен, увеличивает сосудистую проницаемость, способствует развитию шока), липидные медиаторы, фосфолипаза A<sub>2</sub>, фактор активации тромбоцитов – PAF и эйкозаноиды (вовлечены в нарушения гемодинамики при септическом шоке), метаболиты арахидоновой кислоты (привлекают нейтрофилы и макрофаги, активируют тромбоциты, хемотаксис и другие провоспалительные эффекты), адгезивные молекулы, селектины, интегрин лейкоцитов (обеспечивают нейтрофил-эндотелиальные взаимодействия, регулируют адгезию и перемещение лейкоцитов, играют роль в патогенезе сепсиса). Хемокины (моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1) управляют миграцией лейкоцитов во время эндотоксинемии и сепсиса. Другие цитокины, которые играют предполагаемую роль в развитии сепсиса, включают ИЛ-10, гамма интерферон, ИЛ-12, фактор торможения миграции макрофагов, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), и гранулоцитарно/макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF).

В динамичном развитии синдрома системного воспалительного ответа важную роль играют ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ФНО- $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, интерфероны  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$  и ИФН- $\gamma$ ), а также симпатическая нервная система и гормоны, участвующие в стрессе.

Стимулируют выделение ИЛ-1 внедрившиеся бактерии, имеющие в своих стенках липополисахариды и мурамилдипептиды, которые взаимодействуют с CD14 рецепторами антигенпредставляющих клеток, а также медиаторы воспаления, которые экскретируют другие активированные клетки.

ИЛ-1 в форме полипептидов ИЛ-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  вырабатывают в основном макрофаги, в меньших количествах – макрофагоподобные дендритические и глиальные клетки, эндотелий, фибробласты, В-лимфоциты и кератиноциты. ИЛ-1 является наиболее универсальным цитокином, определяющим широкий спектр клинических проявлений синдрома острого воспалительного ответа. ИЛ-1 – наиболее пирогенный цитокин, вызывающий озноб и лихорадку до 39°C, который одновременно обладает снотворным эффектом и обуславливает снижение работоспособности и гиподинамию при синдроме острого воспалительного ответа. ИЛ-1 способен оказывает кортиколибериноподобное действие на гипофиз и стимулирует продукцию АКТГ и кортикостероидов, что ведет к усилению стресса. Индуцируя синтез коллагена и активаторов плазмина, ИЛ-1 активирует протео-

лиз и освобождение аминокислот из скелетных мышц, усиление секреции синовиальной жидкости и резорбтивные изменения в костях и хрящах, проявляющиеся костно-мышечно-суставными болями. ИЛ-1 – хемоаттрактант лейкоцитов и опосредованный (через ИЛ-8) индуктор дегрануляции нейтрофилов при воспалении. Он, как и ИЛ-8, способен активировать продукцию фактора некроза опухолей (собственного мощного синергиста), а также продукцию ИЛ-6 и колониестимулирующих факторов, обеспечивающих лейкоцитоз.

Фактор некроза опухолей вырабатывается в виде ФНО- $\alpha$  (кахексина) макрофагами, лимфоцитами, адипоцитами, лаброцитами и тучными клетками, микроглией, а также в виде ФНО- $\beta$  (лимфотоксина) продуцируется Т-лимфоцитами. Обе фракции ФНО обладают мощным пирогенным действием, ФНО- $\alpha$  вызывает анорексию (полную утрату аппетита и глубокое исхудание) и гиперкатаболизм в ходе острого воспалительного ответа. ФНО участвует в запуске синтеза белков острой фазы печени и усиливает экспрессию антигенов ГКГС и Fc-рецепторов на самых разных мишенях. ФНО стимулирует гены клеточной адгезии, а также активирует эндотелий и цитотоксические функции всех видов лейкоцитов в процессе воспаления. Высокие дозы ФНО стимулируют продукцию клетками эндогенных окислителей и индуцируют некроз и апоптоз гепатоцитов, клеток ЖКТ и эндотелиоцитов сосудов. ФНО тормозит экспрессию генов эндогенных опиатов – мощных противошоковых агентов и тем самым способствует развитию шока.

Особенно токсично совместное действие ФНО и ИЛ-1, они способны блокировать мембранное пищеварение и перистальтику кишечника, провоцировать рвоту и понос, вызывать деструкцию гепатоцитов, провоцировать гиперкалиемию и ацидоз. Они стимулируют выработку фактора активации тромбоцитов и продукцию коагулянтов (тромбоксана A<sub>2</sub> и лейкотриена E<sub>4</sub>) эндотелием сосудов, способствуя развитию ДВС-синдрома. Оба медиатора увеличивают выброс оксида азота эндотелием и парез микрососудов с падением артериального давления, а также выброс из клеток поджелудочной железы и из апудоцитов предсердий миокардиального депрессорного полипептида, вызывающего вазоконстрикцию во внутренних органах и снижение сократимости миокарда. Оба медиатора ответственны за проявления токсико-септического шока: гипотензию, падение сердечного выброса и системные микроциркуляторные расстройства, вызывающие полиорганную недостаточность. Массированное освобождение этих цитокинов в кровотоки и их совместное токсическое действие – главная причина летальных исходов при токсико-септическом шоке.

Интерлейкин-6 синтезируется активированными моноцитами, фибробластами, эндотелиоцитами, Т-лимфоцитами и некоторыми клонами В-лимфоцитов. Его синтез стимулируется ИЛ-1 и фактором некроза опухолей. Мишенью действия ИЛ-6 являются гепатоциты, тимоциты и лимфоциты. ИЛ-6 индуцирует синтез гепатоцитами глобулинов – "белков острой фазы", плазменная концентрация которых возрастает при остром воспали-

тельном ответе. ИЛ-6 служит ростовым фактором для миелоидных полустволовых клеток, способствуя продукции всех гранулоцитов, моноцитов, тромбоцитов и эритроцитов. ИЛ-6 также является фактором дифференцировки плазматических клеток, синтезирующих антитела, а также стимулятором пролиферации кератиноцитов кожи и мезангиальных клеток почек. Даже значительные дозы ИЛ-6 не вызывают некроз или апоптоз клеток. ИЛ-6 гораздо более стабилен, чем его индукторы, поэтому считается, что именно этот цитокин вносит решающий вклад в нормэргическое течение синдрома острого воспалительного ответа.

Интерлейкин-8 вырабатываются макрофагами и клетками кожи. В процессе острого воспалительного ответа ИЛ-8 активирует краевое стояние лейкоцитов в сосудах и хемотаксис лейкоцитов, мигрирующих в очаги воспаления, а также стимулирует освобождение дефензинов из нейтрофилов для уничтожения внедрившихся микроорганизмов.

Некоторые аспекты синдрома острого воспалительного ответа на вирусы инициируются интерферонами, которые под влиянием других цитокинов синтезируются в фибробластах (ИФН- $\alpha$ ), в макрофагах (ИФН- $\beta$ ) и в лимфоцитах (ИФН- $\gamma$ ). ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$  блокируют пролиферацию иммунокомпетентных клеток и экспрессию антигенов ГКГС II класса, ИФН- $\gamma$  блокирует синтез IgE плазматическими клетками. Все интерфероны препятствуют репликации и сборке вирусов, а также оказывают гормоноподобные эффекты.

В качестве механизма, балансирующего синдром системного воспалительного ответа, было предложено понятие синдрома компенсаторных противовоспалительных реакций – CARS (Compensatory Anti-inflammatory Reaction Syndrome), который реализуется противовоспалительными интерлейкинами (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13), трансформирующими ростовыми факторами (TGF- $\beta$ 1), факторами роста и дифференцировки лимфоцитов, колониестимулирующими факторами макрофагов и гранулоцитов [18]. В реализации противовоспалительных реакций важную роль играют NK клетки, которые осуществляют немедленный киллинг инфицированных вирусами клеток без наличия антител против них, а также стимулируют продукцию интерферона альфа, интерферона бета и интерлейкина ИЛ-12.

Цитокиновый ответ, который немедленно начинается после контакта антиген-представляющих клеток и лейкоцитов организма с патогенами и их продуктами, направлен на системную реализацию защиты организма и координированную перестройку метаболизма и физиологических функций органов. Перестройка метаболизма при ответе острой фазы зависит не только от цитокинов, но и от активации симпатической нервной системы и стрессорных нейроэндокринных механизмов. Возрастает продукция и действие катехоламинов, глюкокортикоидов, вазопрессина, альдостерона, глюкагона, паратгормона. Основная часть гормонов стресса ингибирует лихорадку и другие проявления синдрома острого воспалительного ответа. Глюкокортикоиды – мощ-

ные ингибиторы экспрессии интерлейкиновых генов и синтеза метаболитов арахидоновой кислоты, сдерживающие интенсивность острофазного ответа. Помимо глюкокортикоидов и других гормонов существуют и пептидные тканевые ингибиторы цитокинового каскада, которые понижают интенсивность синдрома острого воспалительного ответа, не давая развиться шоку. К ним относятся ингибиторы ИЛ-1: выделенный из мочи "уромодулин", высокоаффинно связывающий ИЛ-1 и ингибирующий интерлейкин-1-зависимую пролиферацию лимфоцитов, а также выделенный из плазмы крови ИЛ-1R $\alpha$ . ИЛ-1R $\alpha$  выделяется моноцитами, нагруженными иммуноглобулинами, и конкурентно блокирует клеточные рецепторы для ИЛ-1. Повышение пиковой концентрации ИЛ-1R $\alpha$  в плазме крови приводит к восстановлению баланса цитокинов. Ингибирующим действием характеризуются растворимые сывороточные антагонисты ИЛ-1 и ИЛ-6, а также антагонисты рецепторов ФНО. Ингибирующими функциями обладают цитокины – блокаторы каскада ИЛ-10, а также трансформирующий фактор роста- $\beta$ . Выработанный в ответ на ФНО простагландин E<sub>2</sub>, служит обратным отрицательным регулятором биосинтеза ФНО. Механизмы синдрома острого воспалительного ответа также ингибируют повышенные уровни аутоантител к интерлейкинам и интерферонам.

Только при условии массивного поступления инфекционных суперантигенов, вызывающих септицемию и токсико-септический шок, или при недостаточности иммунного ответа у лиц повышенного риска инфекционный процесс прогрессирует в септикемию, тяжелый сепсис и полиорганную недостаточность септического генеза.

#### Симптомы, стадии развития и тяжести сепсиса

Симптомы сепсиса обычно не специфичны, они включают лихорадку и симптомы усталости, недомогания, беспокойства, нарушения сознания. Клинический диагноз сепсиса основывается на всестороннем анализе и сопоставлении симптомов и данных лабораторного исследования. Ранние (обязательные) диагностические критерии сепсиса включают данные о наличии и/или инвазии инфекции (очаг или оперативное вмешательство) плюс 4 из приведенных признаков: температура тела  $>38,5^{\circ}\text{C}$  или  $<35,5^{\circ}\text{C}$ ; количество лейкоцитов  $>15000$  /мкл или  $<3500$  /мкл; тахикардия с ЧСС  $>90$  в мин.; одышка  $>20$ /мин или PaCO<sub>2</sub>  $<32$  мм рт.ст. [13]. При лабораторном исследовании в крови больных сепсисом отмечается нарастающая гипохромная анемия, ускоренная СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом ядерной формулы влево. В сомнительных случаях для диагностики сепсиса используют диагностические критерии "второй линии": положительный анализ на гемокультуру (в 45% случаев), положительный тест на эндотоксемию (Limus тест), тромбоцитопения со снижением количества тромбоцитов более чем на 30% за 24 часа (в 80% случаев), снижение концентрации антитромбина III ниже 70% от нормы [13].

В 1991 году Консенсус Американского колледжа то-

ракальных врачей/Ассоциации интенсивной терапии (ACCP/SCCM) на согласительной конференции рекомендовал использование диагностических критериев синдрома системного воспалительного ответа и его эволюцию в сепсис, тяжелый сепсис, септический шок и синдром полиорганной недостаточности, как отражение стадийности развития инфекционного процесса [15].

**Синдром системного воспалительного ответа (SIRS)** – у больного проявляется двумя или более из указанных признаков:

- температура  $>38,5^{\circ}\text{C}$  или  $<36,5^{\circ}\text{C}$ ;
- тахикардия  $>90$  в минуту;
- частота дыханий  $>20$  в минуту или  $\text{PaCO}_2 <32$  мм.рт.ст.;
- число лейкоцитов  $> 12000$  в  $1\text{мм}^3$ ,  $<4000$  в  $1\text{мм}^3$  или 10% зрелых палочкоядерных нейтрофилов.

**Сепсис** – синдром системного воспалительного ответа при наличии очагов инфекции, подтвержденных позитивной культурой бактерий в них. Культура крови не обязательно должна быть позитивной. Бактериемия может быть транзиторной после повреждения поверхности слизистой оболочки, может быть первичной (когда очаг инфекции не идентифицирован), или обычно – вторичной (при интраваскулярном или экстраваскулярном очаге инфекции).

Сепсис, при наличии очага инфекции, у больного проявляется двумя или более из указанных признаков:

- ректальная температура  $> 38^{\circ}\text{C}$  или  $< 36^{\circ}\text{C}$ ;
- тахикардия  $>90$  в минуту;
- тахипноэ  $> 20$  в минуту или  $\text{PaCO}_2 < 32$  мм.рт.ст.

При сепсисе манифестирует неадекватная перфузия и нарушается функция как минимум одного органа, при этом появляются:

- нарушения сознания;
- гипоксемия ( $\text{PaO}_2 < 72$  мм.рт.ст.,  $\text{FiO}_2 = 0,21$ );
- повышение уровня лактата в плазме крови;
- олигурия  $< 30$  мл или  $0,5$  мл/кг в течение 1 часа.

**Тяжелый сепсис** – сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипоперфузией или гипотензией. Нарушение перфузии могут включать молочнокислый ацидоз, олигоурию или острое нарушение сознания. Гипотензия – систолическое артериальное давление  $< 90$  мм.рт.ст или его снижение более чем на  $40$  мм.рт.ст. от его привычного (при отсутствии других причин гипотензии). Кроме этого, у больного проявляется два или более из указанных признаков:

- температура  $> 38,5^{\circ}\text{C}$  или  $< 36,5^{\circ}\text{C}$ ;
- тахикардия  $> 90$  в минуту;
- частота дыханий  $> 20$  в минуту или  $\text{PaCO}_2 < 32$  мм.рт.ст.;
- число лейкоцитов  $> 12000$  в  $1\text{мм}^3$ ,  $< 4000$  в  $1\text{мм}^3$  или 10% зрелых палочкоядерных нейтрофилов.

Высокий риск развития тяжелого сепсиса имеют больные госпитальной пневмонией, а также пациенты с внутрибрюшной инфекцией и полимикробной бактериемией или послеоперационными инфекциями раны и бактериемией. Сепсис, вызванный *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* в связи

с лечением антибиотиками и ожоговыми ранами, имеет очень высокую летальность. С высокой летальностью связано инфицирование крови *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* или *Enterococcus faecium*, устойчивых ко многим медикаментам.

**Септический шок** – сепсис с гипотензией, сохраняющейся, несмотря на адекватную коррекцию гиповолемии, а также нарушением гемоперфузии (молочнокислый ацидоз, олигурия или острое нарушение сознания), требующей применения катехоламинов.

Бактериальное инфицирование – самая частая причина септического шока, в то же время бактериемия подтверждается позитивным результатом бактериологического исследования крови только у 30-50% больных септическим шоком. Наиболее частыми инцидаторами септического шока являются *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. Грамотрицательный септический шок составляет 50% всех случаев сепсиса, от него в США умирает ежегодно 115 000 больных. Грамположительный септический шок осложняет 50% случаев грамположительного сепсиса [14]. В то же время, бактериемия, связанная с внутрисосудистыми катетерами или долговременными мочевыми катетерами, обычно коррелирует с более низким риском развития септического шока. Септический шок, кроме бактерий, могут также вызвать грибы, вирусы (ВИЧ и т.п.), а также простейшие.

Грампозитивные и грамотрицательные бактерии индуцируют выработку макрофагами/моноцитами и нейтрофилами избытка провоспалительных медиаторов и цитокинов, которые играют центральную роль в развитии септического шока. Грампозитивные бактерии могут также выделять токсин-суперантиген TSS-1 – токсин синдрома токсического шока, который связывается с молекулами гистосовместимости II класса антигенпредставляющих клеток (макрофагов, В-лимфоцитов). Дальнейшее взаимодействие молекул ГКГС, модифицированных суперантигеном, и Т-лимфоцитов ведет к мощному лимфопролиферативному ответу и интенсивному высвобождению различных провоспалительных цитокинов (включая ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ ) в кровь, способствуя развитию синдрома токсического шока. С летальностью при шоке связаны высокие уровни циркулирующего в крови ИЛ-6, но его роль в танатогенезе пока не ясна. ИЛ-8 – важный регулятор функций нейтрофилов, синтезируемый и освобожденный в значительных количествах, играет значительную роль в повреждении легкого и дисфункции других органов.

Активация системы комплемента вносит положительный вклад в клиренс инфицирующих микроорганизмов, но одновременно также увеличивает повреждение ткани при септическом шоке. Оксид азота играет главную роль в нарушениях гемодинамики при септическом шоке. При развитии септического шока двойную функцию выполняют нейтрофилы: они необходимы для защиты против микроорганизмов, но они также могут стать продуцентами токсичных воспалительных медиаторов, способствующих повреждению ткани и дисфункции органов. Вклад в развитие септического шока липидных

меднаторов (эйкозаноидов), тромбоцит-активирующих факторов и фосфолипазы A<sub>2</sub>, генерируемых при развитии сепсиса, пока окончательно не установлен.

Пациенты с септическим шоком имеют бифазную иммунологическую реакцию. Первоначально манифестирует воспалительная реакция, подавляющая инфекцию. Наиболее вероятно, что это является следствием активации провоспалительных цитокинов: ФНО, ИЛ-1, ИЛ-12, гамма интерферона и ИЛ-6. Организм регулирует эту реакцию, производя противовоспалительные цитокины (ИЛ-10), растворимые ингибиторы (рецепторы ФНО, ИЛ-1 рецепторы второго типа, ИЛ-1R $\alpha$  – неактивная форма ИЛ-1), которые могут привести пациентов к иммунодепрессии. Длительная низкая иммунная реактивность связана с увеличением риска смерти. Бактериальный шок в подавляющем большинстве проявляется острой септициемией [7].

**Синдром полиорганной недостаточности (MODS)** – нарушение функции органов у больного в тяжелом септическом состоянии (самостоятельное, без лечения, поддержание гомеостаза невозможно). Нарушения функций органов могут иметь такие проявления: острый респираторный дистресс синдром с дыхательной недостаточностью, острая почечная недостаточность (олигурия, азотемия, протеинурия), печеночная недостаточность (повышение уровня билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, холестатическая желтуха), желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея и кишечная непроходимость), повреждения кожи (печехнии, кровоизлияния, буллезные поражения, генерализованная эритродерма), нарушения сердечной деятельности (при изначально нормальном или повышенном сердечном выбросе), нарушения функций центральной нервной системы.

В 2001 году состоялась вторая конференция по коррекции определения сепсиса, на которой была подчеркнута полезность концепции сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока, позволяющей определить стадию и прогноз, а также была представлена гипотетическая модель патогенеза эволюции сепсиса [16].

Системный воспалительный каскад инициируют множество молекул грамотрицательных, грамположительных бактерий и грибов, которые связываются с рецепторами макрофагов организма и активизируют регуляторные белки (ядерный фактор каппа В – NF $\kappa$ B). Эндотоксин активизирует регуляторные белки, взаимодействуя с несколькими рецепторами. Эти рецепторы включают ЛПС-ЛПС, связывающий белковый комплекс на поверхности клетки и TLR-домен рецептора, передающий сигнал внутри клетки [17].

При сепсисе в ответ на воспалительный стимул бактериальных липосахаридов антигенпредставляющие макрофаги генерируют молекулы HMGB1, которые активируют продукцию провоспалительных медиаторов и хемокинов фагоцитарными клетками. Фагоциты выделяют ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, а также ФНО- $\alpha$ . HMGB1 связывается с рецепторами эндотелиальных клеток и через внутриклеточные киназы (JNK, ERK1/2 и p38MAPK) пе-

редает сигнал к транслокации в ядро транскрипционных факторов (NF- $\kappa$ B and SP-1). В ответ эндотелиальные клетки экспрессируют адгезивные молекулы (VCAM-1 и ICAM-1), ФНО- $\alpha$ , хемокины, PAI-1 и тканевый активатор плазминогена (tPA). В энтероцитах, HMGB1 увеличивает активность синтазы оксида азота, ведя к усиленной продукции оксида азота и увеличению сосудистой проницаемости, в результате чего возрастает транслокация бактерий из просвета кишки через кишечный барьер в сосудистое русло.

Грамотрицательные и грамположительные бактерии, интерферон- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и глюкокортикоиды стимулируют макрофаги, Т-лимфоциты и питуциты к генерации макрофагального ингибирующего фактора MIF, концентрация которого повышается в ранней фазе сепсиса. MIF вызывает активацию Т-лимфоцитов и продукцию антител, увеличивает продукцию ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ , а также увеличивает продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов и хемокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8). MIF способен подавлять индуцированное глюкокортикоидами угнетение активации макрофагов и Т-лимфоцитов.

В ранней фазе сепсиса отмечается активация комплемента, усиливается продукция C5a, который увеличивает сосудистую проницаемость, усиливает продукцию макрофагами свободно-радикальных молекул и экзоцитоз лизосомальных ферментов. При наличии бактериальных липосахаридов, C5a усиливает синергичный эффект на эндотелиальные, эпителиальные клетки и макрофаги, вызывая чрезмерную продукцию ими провоспалительных цитокинов и хемокинов.

ИЛ-6, который продуцируется при сепсисе наиболее рано, ведет к сверхэкспрессии C5aR на эндотелиальных и эпителиальных клетках, увеличивая их чувствительность к апоптотическому действию C5a. Известно, что C5a является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов, но в гипореактивной фазе иммунного ответа контакт C5a с нейтрофилами приводит к интернализации C5aR и, в конечном счете, к снижению иммунных функций нейтрофилов. При развитии сепсиса усиливают экспрессию C5aR тимоциты, при этом C5a может вызывать апоптоз тимоцитов, способствуя иммуносупрессии при дальнейшем течении сепсиса.

Продуцируемые провоспалительные цитокины, ФНО, интерлейкины 1, 6 и 12 и интерферон- $\gamma$  могут либо непосредственно нарушать функции органов, либо они могут действовать косвенно через вторичные медиаторы. Вторичные медиаторы включают оксид азота, тромбоксаны, лейкотриены, тромбоцит-активирующий фактор, простагландины и комплемент. ФНО и ИЛ-1 (так же, как эндотоксин) могут также вызвать высвобождение тканевого фактора эндотелиальными клетками, активирующего образование фибрина и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС).

Эти первичные и вторичные медиаторы могут вызывать активацию каскада коагуляции крови, каскада комплемента и продукции простагландинов и лейкотриенов. Блокада кровеносных сосудов микротромбами нарушает микроциркуляцию в органах и может вести к полиор-

ганной недостаточности. Во время активации каскада коагуляции крови исчерпываются факторы свертывания крови и может развиваться ДВС и респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ).

Кумулятивное действие этого каскада приводит к дисбалансу, при котором воспаление доминирует над противовоспалением и коагуляция крови доминирует над фибринолизом. Тромбоз капилляров, недостаточная гемоперфузия и ишемия приводят к повреждению тканей. Тяжелый сепсис, шок и полиорганная недостаточность могут сочетаться, приводя к смерти.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра сепсис представлен септициемией (А40 – стрептококковая септициемия, А41 – другая по этиологии септициемия, А41.9 – неуточненная септициемия – септический шок), а также острым и подострым инфекционным эндокардитом (I33.0). Выделяется также септициемия после медицинской процедуры (Т81.4), септициемия во время родов (О75.3), связанная с абортom (О08.0), послеродовая септициемия (О85), септициемия неонатальная (Р36.1), сепсис новорожденного (Р36.9) и пупочный сепсис (Р38).

#### Литература

1. Абрикосов А.И. Основы частной патологической анатомии. - М.: Медгиз., 1950. - 472с.
2. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. - М.-Л.: Медгиз., 1938. - 612с.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть I. Основы общей патофизиологии. - СПб: Элбис-СПБ., 1999. 624 с.
4. Ивановская Т.Е., Леонова Л.В. (ред) Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. В 2-х томах. - М.: Медицина, 1989.
5. Ивановская Т.Е. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. - М.: Медицина, 1981.
6. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. - М.: Медицина, 2001.-Т.2, ч.1. -731с.
7. Пермяков Н.К. Патология реанимации и интенсивной терапии. - М.: Медицина, 1982.-288с.
8. Скворцов М.А. Патологическая анатомия важнейших заболеваний детского возраста. - М.: Медгиз., 1946. - 410с.
9. Струков А.И. Патологическая анатомия. - М.: Медицина, 1971. - 600 с.
10. Струков А.И. Серов В.В. Патологическая анатомия. - М.: Медицина, 1993. - 688с.
11. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. - СПб.: Со-тис, 1993.-363с.
12. Чистович А.Н. Патологическая анатомия болезней человека. - Л.: Гос. изд-во медицинской литературы, 1963. - 496с.
13. Шифрин Г.А., Горенштейн М.Л. Восстановление биоустойчивости при сепсисе. -Херсон: Изд-во ХГУ, 2004. - 388с.
14. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. Crit. Care Med. 2001, 29:1303-1310
15. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. American College of Chest Physicians: Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.// Crit. Care Med. -1992.-Vol.20, N.6.-P.864-875.
16. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // Intensive Care Med. -2003.-Vol.29, N4.- P.538.
17. Rangel-Frausto M., Pttet D., Costigan M., et. al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS)// JAMA.- 1995.-Vol.273.-P.117-123.
18. Southwick F.S. Infectious Diseases in 30 Days. Chapter 2: The Sepsis Syndrome. - McGraw Hill, 2003. - 430p.
19. Van Amersfoort E.S., Van Berkel T.J., Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock//Clin. Microbiol. Rev.- 2003.-Vol.16, N3.-P.379-414.

Поступила 07.09.2004 г.

#### Сведения об авторе:

**Туманский Валерий Алексеевич** – д.мед.н, профессор, директор Института клинической патологии человека, проректор по научной работе, зав. кафедрой патологической анатомии ЗГМУ.