

Российская академия медицинских наук
Российское общество патологоанатомов

«Архив патологии» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 6 раз в год. Основан в 1935 году.

«Arkhirv patologii» (Archive of Pathology) is a bimonthly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 1935.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index — RSCI), Scopus/EMBASE, PubMed/Medline, Index Medicus, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Архив патологии» включен в Перечень рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство Медиа Сфера:
127 238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции:
127 238 Москва, д/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:
125284 Москва, ул. Поликарпова, д. 12.
Тел.: (495) 946-0217
E-mail: arh.pat@gmail.com
Зав. редакцией И. Н. Соколова
Научный редактор А. В. Блиссеева

Оригинал-макет изготовлен издательством Медиа Сфера
Компьютерный набор и верстка:
Г. В. Кременищук, Е. Л. Коган,
М. Л. Калужнин
Корректоры: А. К. Балихина, Г. И. Федоровская
Рисунок на обложке к статье А. В. Куркова и соавт. «Морфологическое и морфометрическое исследование амантоидной трансформации реберных хрящей в норме и при килевидной деформации грудной клетки у детей»



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
71406 — для индивидуальных подписчиков
71407 — для предприятий и организаций

Подписано в печать 22.12.16
Формат 60×90 1/8. Тираж 2000 экз.
Усл. печ. л. 9. Заказ 8957
Отпечатано в ООО «ТИПОГРАФИЯ КС-ПРИНТ»

АРХИВ ПАТОЛОГИИ

ARKHIRV PATOLOGII

Том 78 ноябрь—декабрь 6'2016

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Г. А. Франк, акад. РАН

Ю. Ю. Андреева, д. м. н. (отв. секретарь)

Н. М. Аничков, член-корр. РАН

В. П. Быкова, д. м. н., проф.

И. Н. Воложук, д. м. н., проф. (отв. секретарь)

О. В. Зайратьянц, д. м. н., проф.

А. А. Иванов, д. м. н., проф.

Л. В. Кактурский, член-корр. РАН (зам. главного редактора)

А. И. Карсладзе, д. м. н., проф.

А. В. Кононов, д. м. н., проф.

Ю. А. Криволапов, д. м. н., проф.

Л. В. Леонова, д. м. н.

О. В. Макарова, д. м. н., проф.

П. Г. Мальков, д. м. н., проф.

Г. Н. Маслякова, д. м. н., проф.

А. Э. Мационис, д. м. н., проф.

А. П. Милованов, д. м. н., проф.

О. Д. Мишнев, д. м. н., проф.

Е. М. Пальцева, д. м. н., проф. РАН

С. А. Повзун, д. м. н., проф.

К. М. Пожарисский, д. м. н., проф.

С. Г. Раденска-Лоповок, д. м. н., проф.

М. В. Рыжова, д. м. н.

Т. А. Федорина, д. м. н., проф.

А. Л. Черняев, д. м. н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

М. С. Абдуллаходжаева (Ташкент)

Ф. Брэнтон (Бетесда, США)

И. С. Дерижанова (Ростов-на-Дону)

В. Ениш (Берлин, ФРГ)

Д. Д. Зербино (Львов)

Ю. Р. Зюзя (Москва)

А. Кваас (Кельн, ФРГ)

В. Л. Коваленко (Челябинск)

А. Г. Коршунов (Гейдельберг, ФРГ)

Г. И. Лазюк (Минск)

К. Лапиш (Будапешт, Венгрия)

А. Лломбарт-Бош (Барселона,

Испания)

Б. Наткани (Лос-Анджелес, США)

Ю. Н. Соловьев (Москва)

В. А. Туманский (Запорожье)

Д. Харме (Киль, ФРГ)

И. Хольднер (Вена, Австрия)

Н. Г. Хостинян (Ереван)

А. Ф. Яковцова (Харьков)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направление статьи в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Мишинев О.Д., Гринберг Л.М., Запратыantz О.В.
Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Смаляникова В.А., Кубанова А.А., Альбанова В.И., Неведова М.А., Карамова А.Э.

Современные подходы к морфологической диагностике различных типов врожденного буллезного эпидермолиза

Кузнецова Е.В., Снарская Е.С., Завальштина Л.Э., Ткаченко С.Б.
Иммуногистохимическое исследование особенностей экспрессии матриксных металлопротеиназ 1, 9 в коже с дерматогелиозом, очагах актинического кератоза и базально-клеточного рака кожи

Заножи А.С., Демур Т.А., Колосовский Д.Ю., Фатхуллина Н.М., Коган Е.А.

Нарушение рецептивности эндометрия при первичном бесплодии женщины с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани и наследственными тромбофилиями

Курков А.В., Шехтер А.Б., Гуллер А.Е., Плякин В.А., Пауков В.С.
Морфологическое и морфометрическое исследование амиантоидной трансформации реберных хрящей в норме и при килевидной деформации грудной клетки у детей

Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Ляпунов И.Н., Дробот Е.И., Компанец Г.Г.

Патоморфоз хантавирусной инфекции на фоне пролонгированного теплового стресса

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Митрофанова Л.Б., Коновалов П.В., Рызанов П.А., Распопова О.М., Антанова И.В.

Первичный и вторичный гипопфизит. Клинико-морфологическое исследование

Сиповский В.Г., Клемина И.К., Зверков Р.В., Добронравов В.А., Смирнов А.В.

Случай диагностики липопротеиновой гломерулопатии в России

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Франк Г.А., Кнопов М.Ш., Тарануха В.К.
Академик М.Ф. Глазунов — главный патологоанатом Красной Армии (к 120-летию со дня рождения)

Непомнящая Е.М., Безуглова Т.В.
Профессор Белла Соломоновна Гусман (к 95-летию со дня рождения)

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Власюк В.В.
Проблемы детской патологической анатомии и новые патологоанатомические приказы

ЮБИЛЕЙ

Георгий Борисович Ковальский (к 70-летию со дня рождения)

НЕКРОЛОГ

Памяти Александра Эдуардовича Мациониса
Авторский указатель статей, опубликованных в 2016 г.

EDITORIAL

3 *Mishnev O.D., Grinberg L.M., Zapratyants O.V.*
Actual problems of the pathology of sepsis: 25 years in search of a consensus

ORIGINAL INVESTIGATIONS

9 *Smolyanikova V.A., Kubanova A.A., Albanova V.I., Nefedova M.A., Karamova A.E.*
Current approaches to the morphologic diagnosis of different types of congenital epidermolysis bullosa

17 *Kuznetsova E.V., Snarskaya E.S., Zavalshina L.E., Tkachenko S.B.*
Immunohistochemical study of the specific features of expression of matrix metalloproteinases 1, 9 in the photoaged skin, the foci of actinic keratosis and basal cell carcinoma

23 *Zanozhi A.S., Demura T.A., Kolosovsky D.Yu., Fatkhullina N.M., Kogan E.A.*
Impaired endometrial receptivity in primary infertility in women with undifferentiated connective tissue dysplasia and hereditary thrombophilia

30 *Kurkov A.V., Shekhter A.B., Guller A.E., Piyakht V.A., Paukov V.S.*
The morphological and morphometric study of amianthoid transformation of the costal cartilage in health and in keeled chest deformity in children

38 *Somova L.M., Plekhova N.G., Lyapun I.N., Drobot E.I., Kompanets G.G.*
Pathomorphism of Hantavirus infection under prolonged heat stress

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

43 *Mitrofanova L.B., Kononov P.V., Ryazanov P.A., Raspopova O.M., Antonova I.V.*
Primary and secondary hypophysitis: A clinicomorphological study

52 *Sipovsky V.G., Klemina I.K., Zverkov R.V., Dobronravov V.A., Smirnov A.V.*
A case of diagnosing lipoprotein glomerulopathy in Russia

HISTORY OF MEDICINE

58 *Frank G.A., Knopov M.Sh., Taranukha V.K.*
Academician M.F. Glazunov, Principal Pathologist of the Red Army (on the occasion of the 120th anniversary of his birth)

61 *Nepomnyashchaya E.M., Bezuglova T.V.*
Bella Solomonovna Gusman (on the occasion of the 95th anniversary of her birth)

LETTER TO THE EDITOR

65 *Vlasyuk V.V.*
The problems of pediatric pathological anatomy and new pathology orders

ANNIVERSARY

67 *Georgy Borisovich Kovalsky* (on the occasion of the 70th anniversary of his birth)

OBITUARY

69 In memory of Aleksandr Eduardovich Matsionis

70 The author index of papers published in 2016

Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса

О.Д. МИШНЁВ¹, Л.М. ГРИНБЕРГ², О.В. ЗАЙРАТЬЯНЦ³

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ²Уральский ГМУ, Екатеринбург, Россия; ³МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

На основе собственного опыта авторов и данных литературы представлены современные материалы поиска консенсуса по патобиологии сепсиса, касающиеся дефиниций, классификации, этиологии, патогенеза и диагностики заболевания. Проблема сепсиса, являющаяся одной из наиболее спорных и сложных в патобиологии и практической медицине, прошла в своем развитии весьма важный 25-летний этап, завершившийся принятием клинического Консенсуса Sepsis-3. Международные эксперты предложили новое определение сепсиса с акцентом на угрожающее жизни состояние и наличие органной дисфункции, которую с патоморфологических позиций можно рассматривать как аналог органного повреждения. Системная воспалительная реакция остается необходимым признаком сепсиса, но не является строго специфичной. Вместо предшествующих четырех форм сепсиса выделены две формы заболевания: собственно сепсис и септический шок. Предложенные Консенсусом Sepsis-3 критерии диагностики сепсиса по-прежнему остаются преимущественно клинико-лабораторными, что подтверждает необходимость проведения дальнейших клинических и патологоанатомических и экспериментально-морфологических сопоставлений для достижения полного взаимопонимания по проблеме сепсиса между клиницистами и патологами.

Ключевые слова: сепсис, патология, поиски консенсуса, дефиниции, классификация, диагностика.

Actual problems of the pathology of sepsis: 25 years in search of a consensus

O.D. MISHNEV¹, L.M. GRINBERG², O.V. ZAIRATYANTS³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; ³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

In search of a consensus the authors give current materials on the pathobiology of sepsis, which concerns the definitions, classification, etiology, pathogenesis, and diagnosis of the disease on the basis of their own experience and the data available in the literature. The sepsis problem that is one of the most controversial and complex ones in pathobiology and medical practice has undergone a great very important 25-year stage of development to culminate in the adoption of clinical Sepsis-3 Consensus. International experts have proposed a new definition of sepsis, with an emphasis on the life-threatening condition and the presence of organ dysfunction that can be regarded as an analogous to organ damage. Systemic inflammatory response remains an essential sign of sepsis, but is not strictly specific. Instead of its previous four forms of sepsis, two forms of the disease (sepsis proper and septic shock) have been identified. The Consensus-proposed Sepsis-3 criteria for diagnosing sepsis continue to remain predominantly clinical laboratory ones, confirming the need for further clinicopathological and experimental morphological comparisons in order to achieve a complete understanding of the problem of sepsis between clinicians and pathologists.

Keywords: sepsis, pathology, consensus searches, definitions, classification, diagnosis.

«Можно без преувеличения утверждать, что ни одна проблема инфекционной патологии так долго не задерживалась в своей конкретной разработке, как это случилось с проблемой сепсиса. Несмотря на все усилия, до сих пор в этой проблеме много нерешенных вопросов, и многолетние дискуссии по ним и сегодня не потеряли своей остроты и актуальности».

А.В. Смольяников и Д.С. Саркисов (1982) [1]

Этот эпиграф мы уже использовали в статье десятилетней давности, но решили привести его повторно, так как эти слова не потеряли своей актуальности. Напротив, сегодня они представляются нам еще более современными [1]. Трудно найти в отечественной патологии более дискуссионную проблему, чем сепсис. Сепсис и ассоции-

рованные с ним осложнения — одна из основных причин смерти больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии [2–6]. Понятно, что в такой ситуации врачу-клиницисту приходится нередко бывать в патологоанатомическом зале и затем участвовать в анализе наблюдений

летальных исходов от сепсиса на клинико-анатомических конференциях и комиссиях. К сожалению, далеко не всегда клиницисты и патологи говорят на одном языке и понимают друг друга. Наступил новый, XXI век, а дискуссии продолжают, и, как оказывается, не только в России, но и за рубежом проблема сепсиса до настоящего времени остается в центре внимания врачей различных специальностей. При этом многие вопросы патологии сепсиса, включая дефиниции, классификацию, патобиологические механизмы и критерии диагностики, подвергаются экспертной оценке и весьма существенному пересмотру [7–12].

Цель настоящей публикации — попытка подвести некоторые итоги и представить читателю современное видение проблемы патологии сепсиса в аспекте движения к достижению консенсуса, которое происходит в течение последних 25 лет, начиная с Согласительной конференции в Чикаго (1991) и последующей публикации ее документов в 1992 г. [13], вплоть до настоящего времени.

Следует подчеркнуть, что две основные причины побудили авторов настоящего сообщения взяться за перо. Во-первых, нас объединила совместная работа в качестве экспертов Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) над текстом главы по патологической анатомии сепсиса для очередного издания Российского национального руководства по сепсису, утвержденного экспертным советом РАСХИ (Москва, февраль 2016 г.). В ходе работы удалось достичь внутреннего консенсуса по большинству вопросов патологии сепсиса, что, учитывая немалый и во многом различный опыт практической, научной и педагогической работы авторов, представляется нам весьма важным [2, 3, 14–17]. Во-вторых, в настоящее время (начиная с февраля 2016 г.) завершается продолжавшийся более трех лет процесс разработки и принятия нового Международного консенсуса по сепсису (Sepsis-3), который вносит существенные изменения в дефиниции, классификацию и базовые принципы клинической диагностики сепсиса.

Основные положения Консенсуса Sepsis-3 впервые были официально представлены 23 февраля 2016 г. на конгрессе ассоциаций Society Critical Care Medicine и European Society Intensive Care Medicine (SCCM/ESICM) в Орландо (США). К этому моменту был приурочен выпуск очередного номера «Журнала американской медицинской ассоциации» (JAMA), в котором были опубликованы три программные статьи [10–12]. Публикации этих материалов предшествовало обращение главного редактора журнала доктора Эдварда Абрахама (Edward Abraham) под заголовком: «Новые дефиниции сепсиса и септического шока. Эволюция продолжается, но многое еще предстоит сделать» (New Definitions for Sepsis and Septic Shock. Continuing Evolution but With Much Still to Be Done) [9]. В дальнейшем, в марте–апреле 2016 г., состоялись конгрессы различных медицинских ассоциаций в Европе (Вена, Брюссель, Амстердам), программа которых включала обсуждение проблемы новых дефиниций и диагностики сепсиса. Таким образом, можно утверждать, что в настоящее время Консенсус Sepsis-3 уже одобрен и рекомендован к внедрению в практику специалистами более 30 международных медицинских ассоциаций. Весьма символичным является и тот факт, что к моменту принятия Консенсуса Sepsis-3 прошло ровно 25 лет от начала «крутого поворота» в истории изучения проблемы сепсиса, каковым следует считать Согласительную конференцию в Чикаго.

Итак, вернемся в 1991–1992 гг., которые можно обозначить как инициальный период поиска современного международного междисциплинарного консенсуса по сепсису. Конференция 1991 г. и последовавшие в 1992 году публикации имели принципиальное и непреходящее значение для современной медицины и биологии в целом [13]. При этом следует учитывать несколько моментов. В основу Чикагского консенсуса, главным идеологом которого был Роджер Боне (R.C. Bone), положена теория синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), являющаяся глобальным обобщением основных принципов патобиологии (изменения органной функции, морфологии, молекулярной биологии, биохимии, иммунологии и др.) взаимодействия макроорганизма и микроорганизма. На основе ССВР дано следующее определение сепсиса: «сепсис — это синдром системной воспалительной реакции на внедрение микроорганизмов различной природы. Характеризуется наличием очага инфекции и двух или более признаков ССВР». Была предложена клиническая классификация сепсиса, включающая ССВР, сепсис, тяжелый сепсис и септический шок.

Безусловно, теоретические аспекты проблемы сепсиса, рассматриваемого как проявление ССВР, воспринимались, особенно на первом этапе, как вполне революционные. Однако следует подчеркнуть, что они не были неожиданными для отечественных патологов. И в этом видится огромная заслуга наших учителей: академиков И.В. Давыдовского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова, А.П. Авцына, Н.К. Пермякова и других, которые в своих фундаментальных исследованиях первоочередное внимание уделяли макробиологической составляющей проблемы сепсиса, но не забывали при этом и об этиопатогенетической роли возбудителей инфекции [1, 6, 18–20].

Весьма интересным представляется факт публикации программной обобщающей статьи Н.К. Пермякова по патологической анатомии сепсиса в 1992 г., что практически совпало по времени с публикациями R. Bone [21]. В этой работе основатель современной отечественной реанимационной патологии приходит к заключению, что основным (если не единственным) критерием диагностики сепсиса является гнойный септический очаг, основной и даже единственной формой заболевания — септикопиемия. При этом септициемии, протекающую в тяжелых случаях по типу молниеносного бактериального шока, он предлагает рассматривать вне рамок сепсиса. Казалось бы, имеет место движение совсем в другом направлении, нежели концепция ССВР. Однако, как оказалось, разделение септикопиемии и септициемии, характеризующейся бактериальным шоком, имело, безусловно, немалый смысл. Другой вопрос, что предложение автора исключить септициемии из понятия «сепсис» нельзя признать оправданным.

Однако и рекомендации первого Международного консенсуса по сепсису (1991) сегодня нельзя признать идеальным решением. Создается впечатление, что среди экспертов-разработчиков материалов, вероятно, не было патологов, поскольку основные положения консенсуса практически не содержат морфологических критериев и параллелей. Классификация носит исключительно клинико-функциональный характер, что является ее существенным недостатком и затрудняет проведение клинико-морфологических сопоставлений, а как следствие — препятствует достижению необходимого взаимопонимания между клиницистами и патологами по проблеме сепсиса. Это положение, как и необходимость поиска клинико-

морфологического консенсуса по сепсису в сложившейся непростой ситуации, было отмечено многими отечественными патологоанатомами [2–6, 22].

Отсутствие морфологических эквивалентов в критериях диагностики сепсиса, предложенных в Чикагской классификации, не могло не отразиться на позициях указанной классификации в международных руководствах и учебниках патологии. Так, в руководстве Robbins Basic Pathology, 9th Edition (2013) раздела «Сепсис» нет вообще, а некоторые весьма краткие сведения по патологии септического шока изложены в разделе «Шок», который относится к главе «Гемодинамические поражения, тромбоэмболия и шок» [23].

Принятие и выполнение решений Согласительной конференции пульмонологов и специалистов по интенсивной терапии (ACCP/SCCV), состоявшейся в 1991 г. в Чикаго, привело к унификации терминологии и в определенной мере к упрощению клинической диагностики сепсиса. В 2001 г. на Международной конференции пяти авторитетных медицинских обществ (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS), включая Американский колледж торакальных врачей и Американское торакальное общество, ведущими экспертами Европы и Северной Америки были приняты уточнения по диагностике (увеличение количества критериев оценки) и методам лечения больных сепсисом — Консенсус Sepsis-2 [24]. Очевидно, что уже в этот период отмечалась необходимость большей объективизации диагностики сепсиса.

В Российской Федерации параллельно с международным обсуждением кардинальные вопросы междисциплинарного взаимопонимания, современной диагностики и тактики лечения сепсиса были рассмотрены на Всероссийской научно-практической конференции «Инфекция в хирургии, травматологии и ортопедии» в Калуге (июнь 2004 г.). Были поддержаны и рекомендованы к внедрению в практику в РФ основные положения Чикагского консенсуса, которые впоследствии неоднократно обсуждались на конференциях РАСХИ, на съездах и пленумах Российского общества патологоанатомов и на страницах руководств и рекомендаций [25]. Эксперты РАСХИ сформулировали еще более расширенное определение понятия: «сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, микотическую)».

Следует подчеркнуть, что более чем за 10 лет, прошедших со времени проведения Калужской согласительной конференции, произошли довольно существенные изменения в понимании проблемы сепсиса как в нашей стране, так и за рубежом. Сегодня отечественные клиницисты и, что особенно важно, отечественные патологоанатомы уже не отрицают необходимости использования в практической деятельности международной клинической классификации сепсиса. С другой стороны, в ряде публикаций последних лет в иностранной печати, а также и в России предлагается для обсуждения вопрос о необходимости введения нового основного диагностического критерия сепсиса — органной дисфункции [7, 8]. Следует подчеркнуть этот весьма важный и принципиальный момент, так как если имеет место органная дисфункция, то мы вполне обоснованно можем говорить и об органном повреждении, будь то сублетальный, клеточный или тканевой уровень, как о критерии клинико-морфологической диагностики сепсиса. Таким образом, можно констатировать некоторое

сближение крайних позиций в сторону достижения консенсуса, а также наметившееся стремление к большей обоснованности и «морфологичности» диагноза сепсиса.

Неудовлетворенность международных экспертов состоянием проблемы сепсиса объясняется многими причинами, среди которых следует указать на растущее число наблюдений сепсиса, значительные расходы на лечение, его недостаточную эффективность и как следствие высокую смертность. При этом отмечается два существенных момента. Первое: ССВР — понятие гораздо более широкое, нежели сепсис, что обуславливает недостаточную специфичность ССВР как основного диагностического критерия сепсиса. Известно, что системный воспалительный ответ может развиваться на многие экстремальные воздействия неинфекционной природы, в том числе при травме, остром (асептическом) панкреатите и других состояниях. Кроме того, авторы констатируют неоправданное расширение классификации, так как собственно ССВР как форма сепсиса не может обуславливать соответствующую тяжесть состояния больного, а грань между сепсисом и «тяжелым» сепсисом (неудачный термин, подразумевающий наличие «легкого» сепсиса) представляется недостаточно четкой, и на практике эти понятия нередко смешиваются [8, 12].

Приведенные выше аргументы явились обоснованием для принятия комиссией SCCM/ESICM (Sepsis-3) с учетом достижений в патобиологии, менеджменте и эпидемиологии сепсиса следующего определения: «сепсис является опасной для жизни дисфункцией органов, развившейся вследствие дисрегуляторной реакции макроорганизма на инфекцию» («Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection»). Подчеркивая важную роль сепсиса в глобальном бремени болезней, авторы Sepsis-3 предлагают еще более упрощенное определение сепсиса: «сепсис — это опасное для жизни состояние, которое возникает тогда, когда ответ макроорганизма на инфекцию повреждает его собственные ткани и органы» («In lay terms, sepsis is a life-threatening condition that arises when the body's response to an infection injures its own tissues and organs») [10–12]. Как не вспомнить отечественных классиков!

Наряду с изменением основных дефиниций, что само по себе весьма важно, произошли существенные изменения в классификации сепсиса. По-существу авторы Консенсуса Sepsis-3 выделяют две формы сепсиса: собственно сепсис (вместо тяжелого сепсиса) и септический шок, при которых, конечно, имеются проявления ССВР, но не они, а органная дисфункция является определяющим критерием клинической диагностики. При этом подчеркивается важность адекватного определения органных повреждений, а при септическом шоке предлагается определять уровень лактата в крови, концентрация которого должна превышать 2 ммоль/л [12]. Предметом обсуждения экспертов явились также критерии определения органной дисфункции, в качестве которых предлагается использовать шкалу SOFA и усовершенствованную шкалу qSOFA при значениях АД 100 мм рт.ст. и менее и частоте дыхания более 22 в 1 мин.

Таким образом, если имеется угрожаемое жизни состояние, т.е. одно из критических состояний, то сепсис в этих случаях может проявляться в двух формах (или стадиях?) — это собственно сепсис и септический шок. При этом развивается мультиорганная дисфункция (повреждение), которая соответствует проявлениям синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Следует отметить, что Консен-

сус Sepsis-3 по-прежнему и сегодня остается абсолютно клиническим, несмотря на то что во всех программных статьях обсуждается проблема высокой летальности (до 50%). Однако sobretudo патологоанатомические критерии диагностики по материалам аутопсий в материалах Консенсуса Sepsis-3 практически не приводятся.

Инфекционный процесс в целом рассматривается в современной трактовке в двух основных вариантах: локальное инфекционное воспаление и генерализованное поражение, которое в свою очередь подразделяется на сепсис и септический шок с дистантным от первичного очага органным повреждением. При этом понятно, что и при относительно локальном инфекционном очаге могут иметь место признаки системного воспалительного ответа, но в таком случае ситуация в условиях современной клиники не будет являться угрожаемым для жизни состоянием.

Таким образом, резюмируя проблему дефиниций, с учетом классических отечественных представлений и современного международного консенсуса по проблеме сепсиса можно предложить следующее определение: «Сепсис — это угрожающее жизни полиэтиологическое инфекционное заболевание, квалифицируемое как осложнение или состояние, или синдром. Сепсис характеризуется системной воспалительной реакцией в ответ на инфекцию различной природы (бактериальную, микотическую и, как предлагают ряд авторов, вирусную), измененной реактивностью организма (преимущественно иммуносупрессией), органный дисфункцией и повреждением с развитием полиорганной недостаточности и/или шока».

Остановимся кратко на некоторых остающихся дискуссионными вопросах этиологии и патогенеза сепсиса. Под полиэтиологичностью сепсиса следует понимать бактериальную либо микотическую этиологию процесса, либо микет. Генерализованные вирусные инфекции в классической отечественной патологии не принято рассматривать в качестве сепсиса, хотя об этом имеются указания в современных зарубежных клинических исследованиях. Возможность вирусной этиологии сепсиса представляется нам по многим параметрам сомнительной и требует дальнейшего изучения и осмысления. Однако мы не можем полностью игнорировать тот факт, что герпетический сепсис как синоним генерализованной герпетической инфекции включен в МКБ-10 (номер рубрики B00.7). Наш практический опыт последнего времени, касающийся материалов аутопсий при гриппе А (H1N1), обуславливает как минимум возможность развития системного воспаления, СПОН при генерализованной вирусной инфекции. Как известно, в патогенезе ССВР большое значение имеет поражение эндотелия, с другой стороны, многие вирусы способны вызывать поражение эндотелиоцитов [26]. Следовательно, не вызывает сомнений сама возможность развития ССВР и органный дисфункции, обусловленных вирусной инфекцией. Можно ли в этих случаях трактовать процесс как вирусный сепсис или лучше говорить об «инфекционно-токсическом шоке» (дефиниция, остающаяся для нас в современных условиях не совсем понятной)? Ответ на этот вопрос представляется достаточно сложным, так как в подавляющем большинстве указанных наблюдений имеется присоединение бактериальной инфекции, и процесс в легких следует расценивать как вирусно-бактериальную пневмонию. Учитывая вышесказанное, мы полагаем, что сегодня признание «вирусного сепсиса» еще недостаточно аргументировано и, главное, оно может разрушить теорию первичного септи-

ческого очага, а также ряд других фундаментальных положений, которые традиционно являются основными критериями патоморфологической диагностики сепсиса.

Следует подчеркнуть, что перестал быть казуистикой сепсис, вызываемый микотической флорой, прежде всего грибами рода *Candida*. Риск возникновения микотического, или фунгального, сепсиса существенно повышается у больных в терминальной стадии ВИЧ-инфекции, с тяжелыми формами сахарного диабета, при лечении кортикостероидами и цитостатиками, а также у больных с иммуносупрессией, число которых неуклонно возрастает. *Candida sepsis* является в большинстве наблюдений нозокомиальной проблемой и, по-видимому, имеет преимущественно эндогенное происхождение, как и многие другие инфекции у иммуносупрессивных пациентов.

Анализ зарубежных публикаций последнего времени показывает, что исследования аутопсийного материала при сепсисе крайне немногочисленны. За последние десятилетия большинство работ по патологии сепсиса посвящены экспериментальным исследованиям, вопросам патофизиологии и более углубленному изучению молекулярной патологии сепсиса [27–34].

Благодаря исследованиям в области общей и экспериментальной патологии произошли концептуальные изменения в понимании патогенеза сепсиса. Современные представления базируются на альтернативной модели интегрального соотношения ССВР и компенсаторного противовоспалительного синдрома (SIRS/CARS) как двух иммунологических полюсов или сил. Вследствие инвазии микроорганизмов развивается гемодинамическая нестабильность, происходит повреждение органов-мишеней. Сепсис, согласно современным представлениям, возникает при дисбалансе этих двух синдромов с преобладанием SIRS. Развивается иммуносупрессия и повышенная восприимчивость к оппортунистической инфекции. Эта, на первый взгляд, умозрительная концепция подтверждается выявлением в сыворотке крови больных сепсисом высоких концентраций провоспалительных (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10, TGF- β) цитокинов. В органах иммунитета могут одновременно происходить нарастание апоптоза лимфоцитов и их пролиферация [29].

Иммунный паралич выявляется преимущественно в средней и позднюю стадии сепсиса, установлена его связь с ростом нозокомиального инфицирования и с высокой смертностью больных. Доказано, что иммуносупрессия у больных сепсисом обусловлена уменьшением фракции Th1-клеток, продуцирующих IFN- γ , и в настоящее время разрабатываются схемы лечения, направленные на коррекцию этих нарушений [30]. Вопросам иммуносупрессии при сепсисе посвящено большое количество работ. При этом отмечается, что иммуносупрессия может предшествовать развитию сепсиса, а может развиваться в процессе генерализованного инфекционного поражения, что является неблагоприятным прогностическим фактором [31, 32]. В клинике при разработке методов лечения с учетом новых данных о роли иммуносупрессии в патогенезе сепсиса поднимается вопрос о необходимости изменения парадигмы с акцентом на иммуностимуляцию [33]. По мнению D. Angus и T. van der Poll (2013), одним из самых больших разочарований последних 30 лет стала неспособность преобразования результатов расшифровки биологических механизмов сепсиса в высокоэффективные новые методы его лечения [34]. К аналогичным выводам приходят P. Ward и M. Bosmann (2012), которые при-

водят анализ публикаций в *American Journal of Pathology* по проблеме сепсиса за последние годы. Авторы отмечают, что в США регистрируется не менее 700 000 случаев сепсиса в год при смертности 30–50%, что свидетельствует о необходимости планировать проведение исследований, которые могут принести реальную пользу в клинике как в процессе диагностики, так и для адекватного лечения сепсиса. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований роли различных клеток (Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, дендритных клеток), а также маркеров апоптоза, изучения признаков иммуносупрессии, других аспектов механизма развития септической реакции [27].

Таким образом, складывается парадоксальная ситуация, при которой практически не используются материалы аутопсий для разработки концептуальных положений при сепсисе, а методы, предложенные в экспериментальных работах, как правило, не применяются при проведении патологоанатомических исследований. Данные о прижизненных патоморфологических исследованиях при сепсисе чрезвычайно редки. Мы полагаем, что при всей важности и необходимости изучения сепсиса на экспериментальных моделях их результаты в своем большинстве далеко не всегда могут быть экстраполированы на клиническую и патологоанатомическую практику.

Патоморфологическая диагностика сепсиса, согласно современным представлениям, базируется на выявлении основных синдромов и органных поражений в двух формах заболевания: 1) сепсисе с метастатическими очагами (в отечественной практике чаще, но не всегда это септикопиемия), 2) сепсисе без метастатических очагов (септицемия, которая в России выделяется как вторая клинико-морфологическая форма сепсиса). Септический шок развивается преимущественно при септицемии. Согласно классификации септического шока, приведенной в руководстве *Robbins Basic Pathology, 9th Edition (2013)*, в него включены: гематогенная септицемия, эндотоксический шок, массивное гематогенное инфицирование и так называемый синдром токсического шока [23].

К основным синдромам, развивающимся при сепсисе, относятся: ДВС-синдром, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), шок и СПОН. Среди органов-мишеней в первую очередь следует выделить легкие, почки, печень, селезенку, в которых развиваются характерные для сепсиса поражения, что следует учитывать в процессе патологоанатомической диагностики. В сущности говоря, патологоанатомическая картина сепсиса складывается из первичного септического очага (если таковой есть и его удастся обнаружить на момент проведения аутопсии), проявлений вышеперечисленных синдромов (ДВС, ОРДС, шок) с поражением соответствующих органов и тканей, наличием или отсутствием дистантных метастатических поражений, что зависит от клинико-морфологической формы сепсиса. Интегральное поражение органов-мишеней определяет тяжесть и особенности развивающегося СПОН, который собственно и фиксируют клиницисты, используя различные критерии и шкалы. При этом сепсис с метастатическими очагами, с точки зрения патологоанатомической диагностики, обычно не представляет существенных трудностей. Диагностика септицемии, которая, как правило, приводит к развитию септического шока, напротив, требует определенных усилий, применения дополнительных методов исследования и др.

И здесь следует еще раз вернуться к итоговой статье Н.К. Пермякова, в которой эти положения в несколько

иной форме были сформулированы 25 лет назад [21]. При этом можно предложить весьма интересную, на наш взгляд, гипотезу. Мы полагаем, что септикопиемия в большинстве случаев течет более длительно и заканчивается развитием СПОН, тогда как для септицемии характерны быстро прогрессирующее (острое, молниеносное) течение и исход в септический шок. При обсуждении данного положения возникает несколько вопросов. Может ли септикопиемия с выраженным СПОН закончиться развитием септического шока? Может ли при септицемии и септическом шоке иметь место СПОН? Мы полагаем, что такие случаи могут иметь место. Но эти случаи не отражают основную тенденцию. Тогда закономерен еще один вопрос. Почему эта концепция, за исключением цитируемой статьи Н.К. Пермякова, не получила широкого распространения, в том числе в зарубежной литературе? Ответ прост — а о чем собственно идет речь в Консенсусе *Sepsis-3*? Именно об этом! В англоязычной литературе термина «септикопиемия» сегодня нет вообще, а сепсис и септицемия рассматриваются как синонимы. Поэтому выделенные формы «сепсиса» и «септический шок» с терминологической точки зрения вполне понятны. Мы неоднократно отмечали, что в западной литературе отсутствие подразделения сепсиса на сепсис с метастатическими очагами и без таковых является существенным недостатком, затрудняющим сближение отечественной и международной классификации сепсиса.

За пределами рассмотрения в данной статье остались многие вопросы, требующие специального обсуждения, включая построение патологоанатомического диагноза, заполнение свидетельства о смерти, статистику и шифры по МКБ, сепсис новорожденных и целый ряд других. Мы полагаем, что они требуют специального обсуждения.

В заключение хотелось бы отметить несколько важных, на наш взгляд, положений.

1. В современной медицине дефиниции и классификации имеют определяющее значение и являются результатом международного консенсуса, который разрабатывается ведущими экспертами по проблеме. При этом результат (консенсус) должен быть наиболее приемлемым для большинства экспертов на данном уровне наших знаний.

2. Проблема сепсиса, являющаяся одной из наиболее спорных и сложных в патобиологии и практической медицине, прошла в своем развитии весьма важный 25-летний этап, завершившийся принятием клинического Консенсуса *Sepsis-3*. Международными экспертами предложено новое определение сепсиса с акцентом на угрожающее жизни состояние и наличие органной дисфункции, которую с патоморфологических позиций можно рассматривать как аналог органного повреждения. Системная воспалительная реакция остается необходимым признаком сепсиса, но не является строго специфичной. Вместо предшествующих четырех форм сепсиса выделены две формы заболевания: собственно сепсис и септический шок.

3. Предложенные Консенсусом *Sepsis-3* критерии диагностики сепсиса по-прежнему остаются преимущественно клинико-лабораторными, что подтверждает необходимость проведения дальнейших клинико-патологоанатомических и экспериментально-морфологических сопоставлений для достижения полного взаимопонимания по проблеме сепсиса между клиницистами и патологами.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Н.И. Пирогов — великий ученый, врач, гражданин. *Архив патологии.* 1982;44(3):3-13.
2. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Мишнев О.Д., Щеголев А.И. Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические аспекты. *Архив патологии.* 2007;69(4):59-63.
3. Гринберг Л.М., Руднов В.А. Сепсис и теория системной воспалительной реакции — попытка клинико-морфологического консенсуса. *Архив патологии.* 2007;69(4):56-59.
4. Пархоменко Ю.Г. Современное состояние проблемы, диагностика и спорные вопросы классификации сепсиса. *Архив патологии.* 2005;67(6):53-57.
5. Пауков В.С. Инициальные механизмы сепсиса. *Архив патологии.* 2007;69(2):57-61.
6. Смольяников А.В. О гнойно-резорбтивной лихорадке и раневом сепсисе. *Архив патологии.* 1998;60(1):10-14.
7. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Эволюция представлений о сепсисе. История продолжается. *Инфекции в хирургии.* 2015;2:6-10.
8. Vincent J, Opal S, Marshall J, Tracey K. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013;381:774-775.
doi:10.1016/s0140-6736(12)61815-7
9. Abraham E. New definitions for sepsis and septic shock continuing evolution but with much still to be done. *JAMA.* 2016;315(8):757-759.
doi:10.1001/jama.2016.0290
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The Third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
doi:10.1001/jama.2016.0287
11. Seymour CW, Vincent XL, Iwashina TJ et al. Assessment of clinical criteria for sepsis. For the Third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762-774.
doi:10.1001/jama.2016.0288
12. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock. For the Third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):775-787.
doi:10.1001/jama.2016.0289
13. Bone RC, Balk RC, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-874.
doi:10.1378/chest.101.6.1644
14. Мишнев О.Д., Щеголев А.И. Патологическая анатомия ОРДС. В кн.: Гельфанд Б.Р., Кассиль В.Л., ред. *Острый респираторный дистресс-синдром.* М.: Литтерра; 2007:48-67.
15. Гринберг Л.М., Абрамова А.А. Патологическая анатомия сибирянского сепсиса по материалам инфекционной вспышки 1979 г. в Свердловске (некоторые вопросы морфо-, пато- и танатогенеза). *Архив патологии.* 1993;55(1):23-26.
16. Grinberg LM, Abramova IA, Yampolskaya OV, Walker DH, Smith JH. Quantitative pathology of inhalational anthrax I: quantitative microscopic findings. *Mod Pathol.* 2001;14(5):482-495.
doi:10.1038/modpathol.3880337
17. Пархоменко Ю.Г., Заирзянын О.В., Макарова О.В. *Сепсис. Инфекционный эндокардит. Этиология, патогенез, классификация, патологическая анатомия.* М.; 2013.
18. Давыдовский И.В. *Проблема причинности в медицине.* М.: Медицина; 1962.
19. Давыдовский И.В. *Травматическое истощение в свете учения о сепсисе и гнойно-резорбтивной лихорадке.* М.: Медицина; 1944.
20. Пермяков Н.К. *Патология реанимации и интенсивной терапии.* М.: Медицина; 1985.
21. Пермяков Н.К. Патологическая анатомия и патогенез сепсиса. *Архив патологии.* 1992;54(4):9-13.
22. Белянин В.Л., Рыбакова М.Г. *Сепсис. Патологическая анатомия. Пособие для врачей.* СПб.: ГУЗ ГПАБ; 2004; вып.55.
23. Kumar V, Abbas AR, Aster J. *Robbins basic pathology.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013:94-97.
24. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-1256.
doi:10.1097/01.ccm.0000050454.01978.3b
25. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., ред. *Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика. Практическое руководство.* М.: Литтерра; 2006.
26. Zaki SR, Paddock CD Viral infection of the lung In: Tomaszewski JF Jr, ed. *Dahl and Hammar's pulmonary pathology. vol. 1. Non-neoplastic lung disease.* 3rd ed. New York: Springer-Verlag; 2008:426-75.
doi:10.1007/978-0-387-68792-6_11
27. Ward P, Bosmann M. A Historical perspective on sepsis. *Am J Pathol.* 2012; 181(1): 2-7.
doi:10.1016/j.ajpath.2012.05.003
28. Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The pathogenesis of sepsis. *Ann Rev Pathol.* 2011;6:19-48.
doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130327
29. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARs) in critically ill patients. *Clin Chest Med.* 2008;29(4):617-25,viii.
doi:10.1016/j.ccm.2008.06.010
30. Carson WF, Cavassani KA, Yali Dou, Kunkel SL. Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression. *Epigenetics.* 2011;6(3):273-283.
doi:10.4161/epi.6.3.14017
31. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 2011;306(23):2594-2605.
doi:10.1001/jama.2011.1829
32. Hotchkiss R, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(3):260-268.
doi:10.1016/s1473-3099(13)70001-x
33. Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG et al. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(12):1287-1293.
doi:10.1164/rccm.201301-0036cp
34. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840-851.
doi:10.1056/nejmra1208623

Поступила 16.06.2016