

СЕПСИС: ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

В. В. Мороз, А. М. Голубев

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Успех лечения больного обусловлен правильностью и своевременностью распознавания патологического процесса и его осложнений.

Диагностика заболевания осуществляется на основе нозологического — базового принципа медицины. В свою очередь, в процессе верификации патологического процесса следует учитывать и другие базовые принципы. Прежде всего необходимо определить сущность патологического процесса: к какому классу, в соответствии с международной классификацией болезней, относится конкретное заболевание (болезни сердечно-сосудистой системы, болезни органов дыхания, онкологические, инфекционные заболевания и т. д.). Важнейшее условие при постановке диагноза — выявление этиологии заболевания. В частности, при инфекционных процессах это не только позволяет определить характер возбудителя, но и последующую адекватную антибактериальную терапию. Один из главных базовых принципов — патогенетический. В основе патогенеза (механизмов развития) заболевания лежат общепатологические процессы. Основой инфекционных заболеваний и инфекционных осложнений является общепатологический процесс — воспаление. Необходимое условие успешной диагностики — соблюдение клинико-морфологического принципа. Он заключается в том, что для каждого заболевания характерны определенные клинические симптомы и морфологические изменения в органах и тканях.

Таким образом, существует определенный алгоритм, которым необходимо руководствоваться в процессе диагностики заболеваний.

Критические состояния нередко осложняются инфекционными процессами. Многие из них, на основании существующих критериев, расцениваются как сепсис. Так, анализ смертности в Англии за 2001–2010 годы показал, что 5,1% случаев смерти в стране были связаны с сепсисом [1], который, по мнению авторов, является одной из основных проблем здравоохранения. В США сепсис среди причин смертности занимает 11-е место [2]. Ретроспективный анализ был использован для выявления частоты развития сепсиса среди 150410 больных за 6-летний период (2005–2010 годы). В странах западной Европы число больных сепсисом ежегодно превышает 500 000 человек. Смертность при сепсисе составляет 28,6%, увеличиваясь с возрастом до 38,4%. [3, 4]. В то же время клинический диагноз сепсиса да-

леко не всегда подтверждается результатами патологоанатомического исследования. Нами были проанализированы истории болезней и протоколы вскрытий 134 умерших больных в отделениях реанимации. Инфекционные осложнения выявлены у 129 больных, из которых у 16 был поставлен диагноз сепсиса. При патологоанатомическом исследовании сепсис был подтвержден только в одном случае [5]. Это свидетельствует о значительной гипердиагностике сепсиса, что так же опасно, как и те случаи, когда патологический процесс и непосредственные причины смерти остаются нераспознанными.

В последнее время появляются сообщения о более осторожной и тщательной оценке развивающихся инфекционных осложнений, расцениваемых в качестве сепсиса. На международном форуме в Пекине (2011) было отмечено [6], что мнения в понимании и определении сепсиса различными категориями врачей расходятся. Кажущийся простым процесс определения сепсиса на основе концепции системной воспалительной реакции (СВР), принятой в 1991 году, оказался значительно более сложным. В соответствии с данной концепцией диагноз сепсиса регистрируется на основании лихорадки, лейкоцитоза, тахикардии и тахипноэ в сочетании с инфекционным процессом. Основная проблема предложенной концепции — низкая специфичность и чрезмерная чувствительность. У большей части больных в критическом состоянии в соответствии с указанными критериями должен быть диагностирован сепсис. Данное определение сепсиса путает и создает терминологические и диагностические трудности. По мнению авторов, терминология, понимание сепсиса нуждаются в значительной переработке для соответствия клиническим реалиям и патогенетическим процессам, развивающимся при сепсисе.

Трактовка сепсиса на основе данной концепции имеет три основные проблемы [7]. Во-первых, высокая чувствительность СВР приводит к тому, что 90% больных отделений реанимации отвечает критериям сепсиса. Во-вторых, противоречия проявляются в том, что у больных с сепсисом имеется воспалительный процесс, что является общепризнанным, но, очевидно, не у всех больных с инфекционным процессом развивается сепсис. И в-третьих, как неинфекционные (травмы, ожоги, панкреатит, аутоиммунные нарушения, трансплантация органов и др.), так и инфекционные процессы сопровождаются сходными клиническими признаками. На основании предложенных клинических признаков невозможно отличить изменения, развивающиеся при неинфекционных и инфекционных процессах, так как в основе лежат одни и те же реакции активации иммунитета, нарушений коагуляции, повреждения и регенерации тканей.

Адрес для корреспонденции:

Голубев Аркадий Михайлович
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

В 2013 году комитетом по согласованию в составе 68 международных экспертов, представляющих 30 международных организаций, предложена обновленная программа лечения тяжелого сепсиса и септического шока [8]. Обращается внимание на необходимость подтверждения бактериальной инфекции и потенциального источника инфекции. Сепсис определяется как присутствие документированной или вероятной инфекции в сочетании с системными ее проявлениями. Признаки, отражающие «системное проявление инфекции», не уточняются. Основное внимание уделяется методам лечения тяжелого сепсиса и септического шока.

В имеющихся публикациях указывается на необходимость более детального рандомизирования при включении в исследование больных, у которых диагностирован сепсис [9]. Из 102 клинических наблюдений большинство (61) были исключены, так как при проведении дополнительных рандомизированных контролируемых испытаний они не соответствовали критериям качества, отсутствовали критерии включения и данные о тяжести заболевания. Авторы пришли к заключению, что в целях успешного лечения больных и снижения летальности определение сепсиса должно быть основано на более специфических критериях с учетом индивидуальных особенностей больных.

С учетом алгоритма диагностики сущностью сепсиса является его инфекционная природа. Диагноз сепсиса, в соответствии с международной классификацией болезни, должен содержать сведения о его этиологии (стафилококковый, стрептококковый, синегнойный и т. д.). Клинической особенностью сепсиса является его ациклическое течение. Это проявляется изменением в первую очередь характера температуры и лейкоцитоза (чередование подъемов с последующим снижением), не характерных для обычного течения инфекционного процесса, что отражает признаки генерализации инфекционного процесса. Сепсис характеризуется определенными морфологическими изменениями. Академик Н. К. Пермяков на основании анализа обширного клинического материала пришел к заключению, что морфологическими признаками генерализации гнойной инфекции является формирование метастатических гнойных очагов во внутренних органах, в том числе с формированием пристеночного эндокардита и полипозно-язвенного вальвулита. Единственным вариантом сепсиса является его метастатическая форма, свидетельствующая о генерализации инфекционного процесса [10].

В процессе развития сепсиса формируется первичный септический очаг, который может локализоваться в области входных ворот или метастатических гнойных очагов. Происходит гиперплазия лимфоидной ткани. Обращает на себя внимание значительное увеличение селезенки (в 2–3 раза), которая дает обильный соскоб. Диагноз сепсиса документируют метастатические гнойные очаги, обнаруживаемые в различных органах и тканях. При отсутствии морфологических признаков сепсиса необходимо подтверждение других

причин, не связанных с сепсисом и сыгравших ведущую роль в танатогенезе.

Таким образом, основными морфологическими критериями сепсиса являются: формирование септического очага, метастатических очагов гнойного воспаления в различных органах и тканях, значительное увеличение селезенки [11].

В связи с этим важной задачей диагностики сепсиса является разработка методов прижизненной визуализации морфологических изменений, характеризующих этот инфекционный процесс. Прижизненная визуализация структурных изменений, развивающихся при тех или иных заболеваниях, широко используется при диагностике различных заболеваний и осуществляется различными методами: компьютерной томографией, методом магнитного резонанса, ультразвуковыми методами диагностики, эндоскопией, исследованием микроциркуляции, различными видами биопсий, ангиографией, использованием изотопов и т. д.

При сепсисе наиболее доступным является прижизненное выявление очага воспаления и определение размеров селезенки. Более сложной является проблема прижизненного обнаружения септического и метастатических очагов гнойного воспаления.

В последнее время появились обнадеживающие сообщения, свидетельствующие о возможности прижизненного выявления очагов воспаления во внутренних органах с использованием перфторуглеродных эмульсий. Отечественная перфторуглеродная эмульсия «Перфторан» с успехом используется в клинической практике [12–14].

Получены экспериментальные данные о возможности прижизненного выявления очагов воспаления в легких [15]. Пневмония у мышей была индуцирована интратрахеальным введением липополисахарида (ЛПС). Перфторуглеродную эмульсию, содержащую фтор-19, вводили внутривенно. Очаги воспаления в легких были обнаружены методом магнитного резонанса. Аккумуляция перфторуглеродной эмульсии макрофагами в очагах воспаления подтверждена гистологическими методами. Авторы пришли к заключению, что применение перфторуглеродных эмульсий, содержащих фтор-19, является высокоспецифическим прогностическим тестом и позволяет дать количественную оценку распространения воспаления в легких *in vivo*.

Было показано, что макрофаги в зоне воспаления фагоцитируют частицы перфторуглеродной эмульсии, которая и выявляется в качестве контрастного вещества методом магнитного резонанса [16, 17]. Опубликованы результаты исследования по прижизненному выявлению скопления фагоцитов методом магнитного резонанса с использованием перфторуглеродной эмульсии при ишемических повреждениях миокарда и головного мозга в эксперименте [18]. Используются экспериментальные модели острой ишемии миокарда и головного мозга у мышей с последующей интравеннозной инъекцией перфторуглеродной эмульсии. Гистологические ис-

следования показывают, что частицы эмульсии захватываются макрофагами, которые накапливаются в зоне ишемии сердечной мышцы и головного мозга. Эмульсии перфторуглеродов, содержащие фтор-19, имеют определенные преимущества. Подчеркивается, что перфторуглеродная эмульсия не токсична и может быть использована для диагностики различных воспалительных процессов и наблюдения за биологическими процессами на клеточном уровне.

Предложены двухцветные флюоресцирующие перфторуглеродные наноэмульсии, повышающие эффективность их детекции с помощью метода магнитного резонанса [19].

В последние годы проводятся многочисленные исследования молекулярных маркеров при критических состояниях, в том числе и при инфекционных осложнениях, включая сепсис [20–24]. Однако следует отметить, что специфических молекулярных маркеров

для сепсиса до настоящего времени не обнаружено. По всей видимости, динамика изменения содержания различных молекулярных маркеров (цитокинов, прокальцитонина и др.) при воспалительных заболеваниях, включая сепсис, отражает процессы регуляции процессов адаптации и в первую очередь — состояние иммунореактивности организма человека.

Таким образом, на основании вышеизложенного мы предлагаем следующее определение (дефиницию) сепсиса. Сепсис — это инфекционный, полиэтиологический процесс, характеризующийся ациклическим течением, формированием септического очага, генерализацией инфекции, обусловленной развитием очагов гнойного воспаления в различных внутренних органах.

Последующие исследования в этом направлении позволят осуществлять более успешную реализацию программ диагностики и адекватного лечения этого грозного осложнения.

Литература

1. McPherson D., Griffiths C., Williams M., Baker A., Klodawski E., Jacobson B., Donaldson L. Sepsis-associated mortality in England: an analysis of multiple cause of death data from 2001 to 2010. *BMJ Open*. 2013; 3 (8): pii: e002586. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002586>. PMID: 23913771
2. Reed H.L., Renton S.D., Hines M.D. Dependence of all-cause standardized in-hospital mortality on sepsis mortality between 2005 and 2010. *Am. J. Med. Qual.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1177/1062860613496452>. PMID: 23939489
3. Iskander K.N., Osuchowski M.F., Stearns-Ruosawa D.J., Kurosawa S., Stepien D., Valentine C., Remick D.G. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (3): 1247–1288. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00037.2012>. PMID: 23899564
4. Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М., Долгих В.Т., Яковлева И.И. Сепсис. Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии. Петрозаводск: ИнтелТек; 2004.
5. Голубев А.М., Цыганов С.Е., Македонская И.В. Структура инфекционных осложнений в отделениях реанимации. Мат-лы симпозиума «Инфекционные осложнения в реаниматологии». М.; 2004: 15–22.
6. Opal S. What do we mean by sepsis? – Definitions and new paradigms. The Sepsis 2011. International Symposium 27–28 October 2011. Beijing, China; 2011.
7. Vincent J.-L., Opal S.M., Marshall J.C., Tracey K. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381 (9868): 774–775. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61815-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61815-7). PMID: 23472921
8. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M., Sevransky J.E., Sprung C.L., Douglas I.S., Jaeschke R., Osborn T.M., Nunnally M.E., Townsend S.R., Reinhart K., Kleinpell R.M., Angus D.C., Deutschman C.S., Machado F.R., Rubenfeld G.D., Webb S.A., Beale R.J., Vincent J.-L., Moreno R.; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (2): 580–637. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>. PMID: 23353941
9. Asfar P., Claessens Y.E., Duranteau J., Kipnis E., Leone M., Levy B., Mira J.P. Residual rates of mortality in patients with severe sepsis: a fatality or a new challenge? *Ann. Intensive Care.* 2013; 3 (1): 27. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-3-27>. PMID: 23958052
10. Пермяков Н.К. Основы реанимационной патологии. М.: Медицина; 1979.
11. Мишнев О.Д., Щеголев А.И., Трусов О.А. Патологоанатомическая диагностика сепсиса. В кн.: Сепсис в начале XXI века. Практическое руководство. М.; 2004: 111–126.
12. Голубев А.М. Перфторан – плазмозаменитель с функцией транспорта кислорода. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 1998; 125 (5): 485–492.
13. Магомедов С.Н., Аскерханов Г.Р., Голубев А.М., Ермолов А.С., Абушеев С.А., Исмаилов С.А. Способ лечения диабетической ангиопатии. Патент РФ на изобретение RU 2107496.
14. Голубев А.М., Белоярцев Ф.Ф., Васильев А.Э., Покровский Ю.Э. Реакция биологических систем при замещении крови эмульсиями фторуглеродов. М.: ТЕИС; 1993.
15. Ebner B., Behm P., Jacoby C., Burghoff S., French B.A., Schrader J., Flögel U. Early assessment of pulmonary inflammation by 19F MRI *in vivo*. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2010; 3 (2): 202–210. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.902312>. PMID: 20061515
16. Srinivas M., Cruz L.J., Bonetto F., Heerschap A., Figdor C.G., de Vries J.M. Customizable, multi-functional fluorocarbon nanoparticles for quantitative *in vivo* imaging using 19F MRI and optical imaging. *Biomaterials*. 2010; 31 (27): 7070–7077. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.05.069>. PMID: 20566214
17. Tran T.D., Caruthers S.D., Hughes M., Marsh J.N., Cyrus T., Winter P.M., Neubauer A.M., Wickline S.A., Lanza G.M. Clinical application of perfluorocarbon nanoparticles for molecular imaging and targeted therapeutics. *Int. J. Nanomedicine*. 2007; 2 (4): 515–526. PMID: 18203420
18. Flögel U., Ding Z., Hardung H., Jander S., Reichmann G., Jacoby Ch., Schubert R., Schrader J. *In vivo* monitoring of inflammation after cardiac and cerebral ischemia by flurine magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2008; 118: 140–148. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.737890>. PMID: 18574049
19. Patel S.K., Patrick M.J., Pollock J.A., Janjic J.M. Two-color fluorescent (near-infrared and visible) triphasic perfluorocarbon nanoemulsions. *J. Biomed. Opt.* 2013; 18 (10): 101312. <http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.18.10.101312>. PMID: 23912666
20. Wälley K.R. Biomarkers in sepsis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2013; 15 (5): 413–420. <http://dx.doi.org/10.1007/s11908-013-0357-x>. PMID: 23975686
21. Буржунова М.Г., Гусева О.Г., Рыбаков В.Ю., Кричевский Л.А., Козлов И.А. Информативность натрийуретического пептида В-типа у кардиохирургических больных с гиперкреатининемией. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 40–45.
22. Мороз В.В., Перепелица С.А., Голубев А.М., Голубев М.А. Цитокиновые маркеры иммунореактивности у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (5): 38–43.
23. Пруткина Е.В., Малярчиков А.В., Цыбиков Н.Н., Шаповалов К.Г., Исакова Н.В. Роль ингибитора тканевого фактора плазменной протениназы ADAMTS-13 и ее ингибитора в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома при гриппе А/Н1N1. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (4): 16–19.
24. Селиванова А.В., Яковлев В.Н., Мороз В.В., Марченков Ю.В., Алексеев В.Г. Изменения гормонально-метаболических показателей у пациентов, находящихся в критическом состоянии. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 70–76.

Поступила 13.09.13