

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ СЕПСИСА В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Генриетта Герхардовна Фрейнд¹, Анастасия Александровна Булдакова²

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

¹ gfreynd@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2861-4878>

² gantsek@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8609-7960>

Аннотация

Введение. На протяжении последних 30 лет сепсис по-прежнему остается актуальной мультидисциплинарной проблемой современной медицины, что обусловлено неуклонным ростом заболеваемости и стабильно высокой летальностью. Пациенты онкологических стационаров имеют высокую предрасположенность к развитию сепсиса как в послеоперационном периоде, так и в отделениях химио- и лучевой терапии. Представляют интерес не только клиничко-лабораторная диагностика сепсиса у данной категории больных, но и характеристика его морфологической картины в зависимости от вида лечения. Наибольшие сложности возникают при исследовании аутопсий после противоопухолевой химиотерапии, обуславливающей вторичный иммунодефицит и ассоциированные с ним осложнения. Сепсис у данной категории больных характеризуется отсутствием классической морфологической картины. Применение современных антибактериальных препаратов и проведение патогенетической терапии сепсиса также обуславливает его патоморфоз, что значительно затрудняет диагностику. Цель исследования – систематизация данных литературы и опубликованных результатов собственных исследований об особенностях морфологических проявлений сепсиса при онкологической патологии в зависимости от проведенного лечения. **Материалы и методы.** Поиск и отбор литературных источников проводился в системах PubMed, GoogleScholar, электронной библиотеке elibrary.ru, глубина поиска – 30 лет. Результаты и обсуждение. Сепсис у онкологических больных после хирургических вмешательств характеризуется гиперэргическим типом тканевых реакций с гиперплазией лимфоидной и миелоидной ткани и классическими проявлениями септикопиемии с различной степенью выраженности гнойного метастатического процесса: от макроскопически различимых абсцессов до мини-очагов гнойного воспаления. На фоне антибиотикотерапии отмечается патоморфоз сепсиса с преобладанием расстройств микроциркуляции и значительно менее выраженными проявлениями гнойного воспаления в метастатических очагах в виде мелких скоплений нейтрофильных гранулоцитов и лейкоцитарных стазов в сосудах. У пациентов после химиотерапии, сопровождающейся лейкопенией и агранулоцитозом, отмечается угнетение миело- и лимфопоэза, а во внутренних органах при сепсисе наряду с расстройствами микроциркуляции обнаруживаются очаги некроза и тяжелые дистрофические изменения в очагах скоплений микроорганизмов с отсутствием нейтрофилов в составе крайне скудного воспалительного инфильтрата. **Заключение.** Сепсис у онкологических больных с патогенетических позиций неоднороден, в зависимости от особенностей организма и вида лечения его следует подразделять на гипер- и анэргический. Диагноз сепсиса является клиничко-морфологическим, что требует не только использования клиничко-лабораторных шкал диагностики, но и определения критериев морфологической диагностики при различных его патогенетических вариантах.

Ключевые слова: инфекция, патогенез, онкология, сепсис, консенсус, морфология, патоморфоз.

Для цитирования: Фрейнд Г.Г., Булдакова А.А. Патогенетические варианты сепсиса в онкологической практике. Уральский медицинский журнал 2023;22(2):153-161. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-153-161>.

PATHOGENETIC VARIANTS OF SEPSIS IN ONCOLOGY PRACTICE

Genrietta G. Freynd¹, Anastasia A. Buldakova²

E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

¹gfreynd@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2861-4878>²gantsek@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8609-7960>**Abstract**

Introduction Over the past 30 years, sepsis has been an urgent interdisciplinary problem of modern medicine due to the increase in morbidity and a consistently high mortality rate. Patients of oncological hospitals have a high predisposition to the development of sepsis, both in the postoperative period and in the departments of chemo and radiation therapy. In addition, sepsis may be a complication of the postoperative period in patients undergoing surgical treatment. Of interest is not only the clinical and laboratory diagnosis of sepsis in this category of patients, but also the features of its morphological picture, due to uniform diagnostic criteria. The greatest difficulties arise in the study of autopsies, after antitumor chemotherapy, which causes a secondary immunodeficiency condition characterized by the absence of a classical morphological picture of sepsis. The use of modern antibacterial drugs, as well as pathogenetic therapy of sepsis also leads to its pathomorphosis, which also complicates diagnosis. **The aim of the study** is to systematize the literature data and the results of our own research on the features of morphological manifestations of sepsis in oncological pathology, depending on cancer treatment. **Material and methods** The search and selection of literary sources was carried out in PubMed, GoogleScholar, electronic library systems elibrary.ru, the search depth is 30 years. **Results and Discussion** Sepsis in cancer patients after surgical interventions is characterized by hyperergic type of tissue reactions with hyperplasia of lymphoid and myeloid tissue and classic manifestations of septicopyemia of varying severity of purulent metastatic process: from macroscopically distinguishable abscesses to mini-foci of purulent inflammation. Against the background of antibiotic therapy, there is a pathomorphosis of sepsis with a predominance of microcirculation disorders and small focal ulcers. In patients after chemotherapy, accompanied by leukopenia and agranulocytosis, with sepsis, hypoplasia of myeloid and lymphoid tissue is noted, and in the internal organs, along with microcirculation disorders, foci of necrosis, severe dystrophic changes with the absence of neutrophil infiltration are found. **Conclusion** Sepsis in cancer patients from pathogenetic positions is heterogeneous, depending on the characteristics of the body and the nature of treatment, it should be divided into hyper- and anergic. The diagnosis of sepsis is clinico-morphological, which requires not only the use of clinical and laboratory diagnostic scales, but also the definition of criteria for morphological diagnosis.

Key words: infection, pathogenesis, oncology, sepsis, consensus, morphology, pathomorphosis.

For citation:

Freynd GG, Buldakova AA. Pathogenetic variants of sepsis in oncology practice. Ural medical journal 2023;22(2):153-161. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-153-161>

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис в XXI веке по-прежнему остаётся одной из самых актуальных мультидисциплинарных проблем современной медицины ввиду неуклонной тенденции к росту заболеваемости и стабильно высокой летальности – от 26 до 35% в высокоразвитых странах до 60–80% в странах с низким уровнем здравоохранения. В докладе ВОЗ отмечено, что сепсис – это «глобальное бремя» с 49 миллионами больных в год, из которых 11 миллионов умирают [1].

Единая статистическая база по сепсису в Российской Федерации по-прежнему отсутствует, поэтому никто не может привести точные данные о количестве летальных исходов при сепсисе. Согласно результатам локальных ретроспективных

исследований, частота сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в разных субъектах РФ составляет от 14,7 до 34,97 случаев на 100 пациентов. Около 50% всех случаев приходится на нозокомиальный сепсис, имеющий наиболее высокий процент летальности. На фоне проводимого лечения летальность в хирургических отделениях и ОРИТ оценивается на уровне 42-50%, без лечения достигает 100% [2, 3, 4].

Современная отечественная медицинская практика свидетельствует о проблемах диагностики сепсиса клиницистами и трудностях диагностики патологоанатомами ввиду недостаточно разработанных морфологических критериев системной воспалительной реакции и повреждений отдельных органов при полиорганной недостаточности,

за исключением септического шока. Ряд исследований отражает поиск клинико-морфологических параллелей при различных проявлениях полиорганной недостаточности, проводятся сопоставления между структурными изменениями и клиническими проявлениями дисфункции органов, устанавливается связь клинических и морфологических проявлений с характером выявленной микрофлоры. Однако проблема диагностики сепсиса в практической деятельности остается предметом постоянной дискуссии между клиницистами и патологоанатомами [5–7].

Цель исследования – систематизация данных литературы и опубликованных результатов собственных исследований об особенностях морфологических проявлений сепсиса при онкологической патологии в зависимости от проведенного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск и отбор актуальных литературных источников проводился в системах PubMed, GoogleScholar, электронной библиотеке eLibrary.ru, а также в российских профильных журналах по патологической анатомии, анестезиологии и реаниматологии, хирургии. Для систематизации литературы использовали следующие ключевые слова: «сепсис», «дефиниции», «консенсус», «синдром системного воспалительного ответа», «синдром полиорганной недостаточности», «онкология», «нейтропения», «sepsis», «consensus», «systemic inflammatory response syndrome», «compensatory anti-inflammatory response syndrome», «cancer», «malignancies» «chemotherapy», «morphology». Использованы оригинальные статьи, систематические обзоры, монографии и руководства. Исключены неопубликованные работы, статьи, текст которых представлен не в полном объеме, отчеты о клинических случаях. По результатам поиска выделено 47 литературных источников, которые соответствовали описанным выше критериям. Большинство использованных источников опубликованы за последние 30 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эволюция взглядов на природу сепсиса в истории медицины во многом определялась развитием фундаментальных общебиологических представлений о роли инфекционного фактора (Н. Shottmuller, 1914 г.), о взаимоотношениях макро- и микроорганизма, об особенностях реакций организма на повреждение [8]. По мере расшифровки механизмов антиинфекционной защиты и накопления новых научных данных о системном воспалении происходила постепенная трансформация представлений о сути патологического процесса: от ведущей роли инфекционного начала до признания определяющего значения реактивности организма человека [9–11].

Патофизиологические звенья патологического процесса окончательно не расшифрованы и продолжают углубленно изучаться. Ключевую роль в изучении проблемы сепсиса сыграли представления R. Bone и W. Ertel о системном воспалительном ответе (SIRS), которые позволили сформулировать цитокиновую теорию сепсиса [12, 13].

В основе системного воспаления лежит многокомпонентный процесс, приводящий к активации клеток под действием цитокинов. Этот процесс не ограничивается активацией нейтрофилов, моноцитов, эндотелия. На молекулярном уровне под действием микробных факторов, связывающихся с рецепторами, индуцируется транскрипция генов воспалительного и иммунного ответа, что влечет за собой выброс медиаторов и неуправляемый каскад воспалительных реакций с выраженной эндотелиальной дисфункцией, расстройствами микроциркуляции, гиперкоагуляцией, приводящих к повреждению тканей и структурно-функциональным расстройствам в жизненно важных органах [14–18].

В настоящее время сепсис рассматривается с позиции соотношения двух синдромов: SIRS и компенсаторного противовоспалительного синдрома (CARS). Нарушение баланса между этими иммунологическими синдромами, изменение спектра возбудителей, особенности иммунного ответа влияют не только на клинику, но и на морфологические проявления сепсиса [5, 12, 19, 20].

Эволюция представлений о сепсисе отражена в решениях международных согласительных комиссий. Существенные изменения в дефиниции, классификацию и базовые принципы диагностики сепсиса внес консенсус Sepsis–3. Был исключен термин «тяжелый сепсис». В основу новой концепции положены представления о дисфункции органов вследствие дисрегуляторных процессов [5, 12, 21–26]. В настоящее время детально определены и используются в практике клинические и лабораторные критерии оценки патологии органов при сепсисе по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [27, 28].

Дополнением к классическим диагностическим концепциям, а также критериям, представленным на согласительных конференциях, может служить концепция PIRO, где P (Predisposition) – предрасположенность, I (infection) – локализация, возбудитель инфекции, R (response) – ответ, реакция, O (organ disfunction) – органная дисфункция. Так, наибольшая частота неблагоприятных исходов наблюдается у пожилых пациентов вследствие наличия коморбидных заболеваний, а также у пациентов с иммунодефицитными состояниями при несостоятельности звеньев врожденного и приобретенного иммунитета. Этим объясняется предрасположенность к инфекции и особенности реакции организма на повреждение в различных клинических ситуациях [17, 29–31].

Современный уровень развития генетики и молекулярной биологии позволил подчеркнуть также важную роль генетической детерминации развития сепсиса. Установлено, что процесс взаимодействия микро- и макроорганизма значительно более сложен, чем представлялось ранее. Генетические дефекты CD14, Toll-рецепторов, дефицит системы комплемента, структурно-функциональные нарушения нейтрофилов также предрасполагают к развитию сепсиса [32, 33].

Этиологическая структура возбудителей сепсиса непостоянна, каждые 10–20 лет происходит её эволюция. В 50–60-е годы XX века на смену чувствительным к пенициллину стрептококкам и пневмококкам пришли резистентные и полирезистентные стафилококки. В 70–80-е годы стала преобладать грамотрицательная флора, однако в 90-е годы вновь с высокой частотой стали регистрироваться грамположительные кокки. В настоящее время в роли ведущих этиологических факторов сепсиса выступают условно-патогенные бактерии. К ним относится грамположительная кокковая флора, прежде всего *Staphylococcus aureus*, а также стрептококки, пневмококки, энтерококки, а также грамотрицательная флора – кишечная и синегнойная палочка, *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Proteus*. А.Ф. Билибин характеризовал современный сепсис как «бунт симбионтов» [17, 18, 34].

Этиологическая структура нозокомиального сепсиса представлена *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp (ESKAPE – аббревиатура по первым буквам возбудителей). Среди представленных возбудителей лидирует грамотрицательная флора: *Enterobacteriaceae* – 52,7%; *P. aeruginosa* – 29,9% и *Acinetobacter* spp. – 15,7% [17, 18, 31].

Для грамположительного и грамотрицательного сепсиса характерны разные механизмы развития синдрома системной воспалительной реакции (SIRS). В инициации воспаления при грамотрицательном сепсисе главная роль принадлежит липополисахариду клеточной стенки (ЛПС), который взаимодействует с ЛПС-связывающим белком и CD14 посредством TLR4. При грамположительном сепсисе происходит взаимодействие компонентов клеточной стенки бактерий – липотейхоевых кислот, пептоглицина, липопроотеина [17, 32, 35]. Установлено, что все современные возбудители обладают общим свойством – антибиотикорезистентностью. В условиях чрезвычайно широкого применения антибиотиков бактерии приобретают всё более изощренные формы защиты в присутствии антибиотиков самых последних поколений. При развитии сепсиса в условиях стационара, особенно в ОРИТ, заведомо можно утверждать, что он вызван госпитальными полирезистентными штаммами [4, 26, 34, 36].

В качестве этиологического фактора выступа-

ют также грибы *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* [5, 17, 18, 31].

Мнения о возможной вирусной этиологии сепсиса разделились: не всеми признается правомочность термина «вирусная септицемия». В обновленной версии МКБ-Х 2017 года этот термин отсутствует. Отечественные патологи, как правило, обозначают данное состояние, как «генерализованная вирусная инфекция» [5, 17, 37].

Однако исследования последних лет убедительно доказали, что вирусы могут запускать SIRS и тяжелую органную дисфункцию. Высокая способность к изменению генома привела к появлению вирусов, обладающих значительно большей способностью, чем классические респираторные вирусы, генерировать некоординированный воспалительный ответ макроорганизма. Такими свойствами обладает SARS-CoV-2 [38, 39].

До сих пор нерешенным является вопрос о правомочности выделения септицемии и септикопиемии в качестве самостоятельных клинико-морфологических форм сепсиса. В отечественных руководствах и практике патологоанатомов принято характеризовать морфологию сепсиса как септицемию или септикопиемию. В условиях современной терапии диагностические критерии этих вариантов сепсиса стираются. В МКБ-Х и решениях консенсусов термины «септицемия» и «септикопиемия» отсутствуют, используется единый термин «сепсис» [5, 21, 22, 40].

Унификация терминологии и упрощение клинической диагностики сепсиса при отсутствии рандомизированных патологоанатомических исследований – одна из причин неполного взаимопонимания между клиницистами и патологоанатомами при оценке танатогенеза и формы сепсиса. Большие трудности при оценке морфологических изменений в органах возникают у патологоанатомов в случаях массивной антибиотикотерапии с отсутствием видимых признаков генерализации инфекции при недоучете минимальных пиемических очагов или их отсутствии, а также при отрицательных прижизненных результатах бактериологических исследований, которые достигают 50% [5, 17, 18, 31, 41, 42]. Затруднения возникают и при оценке изменений во внутренних органах умерших, получавших цитостатическую терапию. Если посмертные бактериологические исследования не проводятся, то диагноз сепсиса в этих случаях, как правило, не ставится.

Отсутствие доступных методов диагностики – таких, как молекулярно-генетические исследования, полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммуногистохимическое исследование (ИГХ) в практике патологоанатомов затрудняет диагностику в условиях патоморфоза сепсиса и нередко ведет к его гиподиагностике [17, 31, 43].

Сепсис является серьезной проблемой клинической и морфологической диагностики в онко-

логической практике. Он развивается как после проведения хирургических вмешательств, так и вследствие применения химио- и лучевой терапии. У онкологических больных риск возникновения сепсиса в 10 раз выше, чем в общей популяции. Текущие показатели внутрибольничной смертности онкологических больных с сепсисом и септическим шоком составляют 20% и 40% соответственно. Эти показатели коррелируют с длительностью пребывания в ОРИТ. Возникновение сепсиса нередко обусловлено длительным использованием центральных венозных катетеров, порт-систем для проведения химиотерапии, применением мочевых катетеров, дренажей, наложение цистостом в связи с их контаминацией микроорганизмами и последующей диссеминацией возбудителей в организме [36, 44].

Локализация первичного очага при сепсисе может быть различной. Нередко нозокомиальные пневмонии, в том числе пневмонии, ассоциированные с искусственной вентиляцией лёгких, часто являются первичным очагом инфекции. Важную роль играет колонизация кишечника патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, активно формирующими биопленки в условиях иммунодефицита, с последующей транслокацией бактерий через систему портальной вены в центральный кровоток [17, 31, 36, 37].

В онкологической практике сепсис может быть представлен двумя вариантами – гиперэргическим и анэргическим [45].

После хирургических вмешательств он проявляется в виде септикопиемии с метастатическими гнойниками в сердце, почках, легких, печени, надпочечниках, реже в ткани головного мозга. В роли первичных очагов при этом выступают гнойно-септические осложнения оперативных вмешательств. Морфология первичного очага зависит от вида и свойств возбудителя. Для стафилококковой инфекции типично гнойное воспаление с образованием абсцессов. При синегнойной инфекции возникают преимущественно мелкие некрозы в тканях с резко выраженными нарушениями кровообращения [6, 7, 31, 35, 46, 47].

Метастатические септические очаги могут быть представлены макроскопически видимыми гнойниками и абсцессами либо выявляться лишь при микроскопическом исследовании в виде мелких очажков, лейкостазов и краевого стояния лейкоцитов после массивной антибиотикотерапии. В сосудах микроциркуляторного русла отмечаются альтерация, десквамация эндотелиальных клеток, полнокровие, сладж-феномен и эритроцитарные стазы, фибриновые свёртки [35, 47]. Повреждению сосудов могут способствовать и антибиотики, которые повышают их проницаемость, стимулируют апоптоз нейтрофильных гранулоцитов, способствуя ферментативному повреждению окружающих тканей [41]. Диагностика сепсиса в условиях

лекарственного патоморфоза затруднена ввиду стертости морфологической картины.

Классическими морфологическими проявлениями сепсиса являются изменения лимфоидной и миелоидной ткани. Селезёнка увеличивается в 2–3 раза, дряблая, даёт обильный соскоб пульпы. При гистологическом исследовании отмечается гиперплазия лимфоидных фолликулов, увеличение количества клеток миелоидного ряда в красной пульпе [6, 37, 45].

Значительно менее изучены проявления сепсиса у больных химиотерапевтических отделений. Противоопухолевая терапия обуславливает развитие вторичного иммунодефицита, угнетение лимфо- и миелопоэза с лейкопенией и агранулоцитозом. Это сопровождается развитием инфекционных осложнений у онкологических больных, которые являются причиной их смерти в 1/3 случаев [36, 45, 48–51].

Цитостатическая терапия нарушает клеточный цикл, вызывая гибель клеток путем некроза и апоптоза. В ответ на это изменяются как локальные, так и системные иммунные реакции. Химиотерапия приводит к усилению цитотоксического ответа CD8+ Т-лимфоцитов. Высокодозное лечение рака яичников цисплатином или паклитакселом приводит к усилению продукции IFN-γ CD8+ Т-клетками как на мышинных моделях, так и у пациентов. Аналогичным образом лечение опухоли молочной железы и фибросаркомы мыши доксорубицином приводит к пролиферации CD8+ Т-клеток, продуцирующих IFN-γ, при этом вызывая миелосупрессию. Циклофосфамид в высоких дозах приводит к снижению NK-клеток. В низких дозах он оказывает влияние на M2-макрофаги так, что они начинают выполнять функции M1-макрофагов [52–56].

Химио- и лучевая терапия изменяют фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов, уменьшая их количество в циркулирующей крови и ухудшая их способность к хемотаксису и фагоцитозу [57, 58].

Применение кортикостероидов в схемах химиотерапии также увеличивает степень иммуносупрессии. Они вызывают как плейотропную дисрегуляцию врожденных и адаптационных иммунных реакций, так и снижение активности нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и лимфоцитов (в основном CD4+ Т-клеток). В высоких дозах они также индуцируют апоптоз клеток [52, 53, 55].

При аутопсии умерших, получавших химиотерапию, сопровождающуюся лимфопенией, лейкопенией, агранулоцитозом сепсис проявляется анэргическим типом тканевых реакций на инфекцию. Он характеризуется отсутствием классических морфологических проявлений, которые развиваются у пациентов после хирургических вмешательств. Патологоанатомическая картина имеет ряд особенностей. Входными воротами чаще

всего становятся слизистые оболочки полости рта, пищевода, желудка, кишечника. Первичный септический очаг характеризуется отсутствием лейкоцитарной инфильтрации, в нём преобладают некротические изменения, при бактериологических исследованиях в них выявляется условно-патогенная микрофлора. В условиях иммунодефицита во внутренних органах вокруг скоплений микроорганизмов отсутствует нейтрофильная инфильтрация, выявляются единичные макрофаги, преобладают альтеративные изменения – некрозы и тяжелые дистрофические изменения. Эти изменения обусловлены микроорганизмами в тканях, в норме свободных от микрофлоры [45, 48].

После химиотерапии в лимфоидной и миелоидной ткани отсутствуют проявления гиперпластических процессов. Селезёнка не увеличена в размерах, соскоб пульпы отсутствует, лимфоидные фолликулы резко уменьшены в размерах или отсутствуют, не наблюдаются признаки миелоидной метаплазии в красной пульпе, отчётливо видна ретикулярная строма органа. Аналогичные изменения селезенки были описаны Н.Д. Клочковым при раневом сепсисе, у ослабленных больных. Для оценки этих изменений предложены термины «аспленореактивный сепсис», «сепсис без острого спленита». В костном мозге определяются единичные фокусы миелопоэза среди жировой ткани [48, 59].

У лабораторных животных, получавших цитостатики, также наблюдается в периферической крови трехростковая цитопения, агранулоцитоз. Во внутренних органах наряду с нарушениями кровообращения в виде полнокровия, диapedезных кровоизлияний, отека и очагов плазморрагии, отмечаются дистрофические изменения и некрозы.

В селезенке уменьшается площадь белой пуль-

пы, в герминативных центрах фолликулов наблюдается апоптоз лимфоцитов, встречаются макрофаги и стромальные клетки с полным отсутствием бластных форм лимфоцитов. В слизистой оболочке тонкой кишки определяются язвенные поражения со скоплениями граммотрицательной микрофлоры и минимальной клеточной инфильтрацией макрофагами и единичными нейтрофилами [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сепсис в онкологической практике с патогенетических позиций неоднороден; с учетом реактивности организма целесообразно выделять две его основные формы: гипер- и анэргический. При гиперэргическом сепсисе наблюдается классическая картина септикопиемии с гиперплазией миелоидной и лимфоидной ткани, обилием метастатических гнойных очагов во внутренних органах. При массивной антибиотикотерапии наблюдается патоморфоз сепсиса: морфологическая картина сепсиса в метастатических очагах может быть скудной, с минимальной лейкоцитарной инфильтрацией. Патологоанатомическая диагностика анэргического сепсиса после химиотерапии с применением цитостатиков имеет существенные отличия от картины его гиперэргического варианта. Это связано, прежде всего, с отсутствием индикаторных гиперпластических изменений органов кроветворения и иммуногенеза (прежде всего, селезенки). Метастатические очаги при ареактивном сепсисе представлены тяжелыми альтеративными изменениями в виде некроза и дистрофии в паренхиматозных органах, в норме свободных от микроорганизмов. Воспалительные изменения в пораженных микроорганизмами тканях представлены крайне скудной инфильтрацией единичными нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Cassini A, Fleischmann-Struzek C, Naghavi M et al. WHO Sepsis Expert Technical Group. Future directions and priorities in sepsis epidemiology research: a call for action. *Bull World Health Organ* 2021;99(5):398–401. <https://doi.org/10.2471/BLT.20.276709>.
2. Гоманова Л.И., Бражников А.Ю. Сепсис в XXI веке: этиология, факторы риска, эпидемиологические особенности, осложнения, профилактика. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика* 2021;20(3):107–117. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-107-117>.
Gomanova LI, Brazhnikov AY. Sepsis in the XXI Century: Etiology, Risk Factors, Epidemiological Features, Complications, Prevention. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2021;20(3):107–117. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-107-117>.
3. Markwart R, Saito H, Harder T, et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2020;46(8):1536–1551. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06106-2>
4. Савина В.А., Колосовская Е.Н., Лебедев В.Ф. Актуальные вопросы эпидемиологии сепсиса. *Медицинский альманах* 2014;4(34):20–22.
Savina VA, Kolosovskaya EN, Lebedev VF. Relevant issues of sepsis epidemiology. *Medical Almanach* 2014;34(4):20–22. (In Russ.).
5. Мишнев О.Д., Гринберг Л.М., Зайратьянц О.В. Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса. *Архив патологии* 2016;78(6):3–8. <https://doi.org/10.17116/patol20167863-8>.
Mishnyov OD, Grinberg LM, Zairat'yants OV. Actual problems of the pathology of sepsis: 25 years in search of a consensus. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 2016;78(6):3–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20167863-8>.
6. Abraham E. New definitions for sepsis and septic shock: continuing evolution but with much still to be done. *JAMA* 2016;315(8):757–759. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0290>.

7. Чирский В.С., Юзвинкевич А.К., Андреева Е.А. Критерии морфологической диагностики сепсиса. Вестник Военно-медицинской академии 2018;4:66–72.
Chirskiy VS, Yuzvinkevich AK, Andreeva EA. Criteria for the morphological diagnosis of sepsis. *Bulletin of the Russian military medical academy* 2018; 4:66–72. (In Russ.).
8. Budelmann G. Hugo Schottmüller, 1867–1936. Das Problem der Sepsis [Hugo Schottmüller, 1867–1936. The problem of sepsis]. *Internist (Berlin)* 1969; 10(3):92–101.
9. Давыдовский И.В. Проблемы причинности в медицине (этиология). Москва: Медгиз; 1962. с. 30–32.
Davydovskiy IV. Problems of causality in medicine (etiology). Moscow: Medgiz; 1962. pp. 30–32. (in Russ.).
10. Пермяков Н.К. Патологическая анатомия и патогенез сепсиса. Архив патологии 1992;54(4):9–13.
Permyakov NK. Pathological anatomy and pathogenesis of sepsis. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii* 1992; 54(4):9–13. (in Russ.).
11. Смольянинов А.В., Саркисов Д.С. Н.И. Пирогов – великий ученый, врач, гражданин. Архив патологии. 1982;44(3):3–13.
Smol'yannikov AV, Sarkisov DS. N.I. Pirogov is a great scientist, doctor, citizen. *Arkhiv patologii = Archive of pathology* 1982;44(3):3–13. (in Russ.).
12. Bone RC, Balk RA, 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. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101(6):1644–1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>.
13. Ertel W, Morrison MH, Wang P et al. The complex pattern of cytokines in sepsis. Association between prostaglandins, cachectin, and interleukins. *Ann Surg* 1991;214(2):141–148. <https://doi.org/10.1097/0000658-199108000-00008>.
14. Joffe J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial Responses in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202(3):361–370. <https://doi.org/10.1164/rccm.201910-1911TR>.
15. Martín-Fernández M, Tamayo-Velasco Á, Aller R et al. Endothelial Dysfunction and Neutrophil Degranulation as Central Events in Sepsis Physiopathology. *Int J Mol Sci* 2021;22(12):62–72. <https://doi.org/10.3390/ijms22126272>.
16. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med* 2019;7:2050312119835043. <https://doi.org/10.1177/2050312119835043>.
17. Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. М.: ООО «МИА»; 2017. с. 322–374.
Gel'fand BR. Sepsis: classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Moscow : MIA; 2017. pp. 322–374. (In Russ.).
18. Соринсон С.Н. Сепсис: этиология, патогенез, клиника, диагностика, терапия. Краткое справочное руководство. Н. Новгород; 2000. с. 30–39.
Sorinson SN. Sepsis: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy. A quick reference guide. N. Novgorod ; 2000. pp. 30–39. (In Russ.).
19. Balk RA. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? *Virulence* 2014;5(1):20–26. <https://doi.org/10.4161/viru.27135>.
20. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost* 2009;101(1):36–47.
21. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Med* 2003;31(4):1250–1256. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>.
22. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
23. Engoren M, Seelhammer T, Freundlich RE et al. A Comparison of Sepsis-2 (Systemic Inflammatory Response Syndrome Based) to Sepsis-3 (Sequential Organ Failure Assessment Based) Definitions-A Multicenter Retrospective Study. *Critical Care Med* 2020;48(9):1258–1264. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004449>.
24. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2016;13(4):4–11. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11>.
Rudnov VA, Kulabukhov VV. Sepsis-3: updated main definitions, potential problems and next practical steps. *Messenger of anesthesiology and resuscitation* 2016;13 (4):4–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-4-4-11>.
25. Takauji S, Hayakawa M, Fujita S. A Nationwide Comparison Between Sepsis-2 and Sepsis-3 Definition in Japan. *J Int Care Med* 2020;35(12):1389–1395. <https://doi.org/10.1177/0885066618823151>.
26. Алиев С.А., Алиев Э.С., Гумматов А.Ф. Сепсис: старые догмы и эволюция представлений. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова 2020;15(1):132–136. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.32.34.023>.
Aliev SA, Aliev ES, Hummatov AF. Sepsis: old dogmas and the evolution of conception. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center* 2020;15(1):132–136. (In Russ.).
27. Bonet M, Souza JP, Abalos E et al. The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): study protocol. *Reprod Health* 2018;15(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12978-017-0437-8>.
28. Kashyap R, Sherani KM, Dutt T et al. Current Utility of Sequential Organ Failure Assessment Score: A Literature Review and Future Directions. *Open Respir Med J* 2021;15:1–6. <https://doi.org/10.2174/1874306402115010001>.
29. Cardoso T, Rodrigues PP, Nunes C et al. Prospective international validation of the predisposition, infection, response and organ dysfunction (PIRO) clinical staging system among intensive care and general ward patients. *Ann Intensive Care* 2021;11(1):180. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00966-7>.
30. Kingren MS, Starr ME, Saito H. Divergent Sepsis Pathophysiology in Older Adults. *Antioxid Redox Signal*

2021;35(16):1358–1375. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0056>.

31. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., ред. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика. Практическое руководство. М.: Литтерра; 2006. с. 139–155. Savel'ev VS, Gel'fand BR. Sepsis at the Beginning of the 21st Century. Classification, clinical and diagnostic concept and treatment. Pathological and anatomical diagnosis. A practical guide. Moscow: Litterra; 2006. pp. 139–155. (In Russ.).
32. Huang M, Cai S, Su J. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets. *Int J Mol Sci* 2019; 20(21):53–76. <https://doi.org/10.3390/ijms20215376>.
33. Behairy MY, Abdelrahman AA, Toraih EA et al. Investigation of TLR2 and TLR4 Polymorphisms and Sepsis Susceptibility: Computational and Experimental Approaches. *Int J Mol Sci* 2022;23(18):10982. <https://doi.org/10.3390/ijms231810982>.
34. Бочоришвили В.Г. О патогенезе условно-патогенных инфекций и значение этой концепции для ранней диагностики острого сепсиса. Нижегородский медицинский журнал 1993;2:52–56. Bochorishvili VG. About the pathogenesis of opportunistic infections and the significance of this concept for the early diagnosis of acute sepsis. *Nizhny Novgorod medical journal = Nizhegorodskii meditsinskiy zhurnal* 1993;2:52–56. (In Russ.).
35. Чирский В.С., Андреева Е.А., Юзвинкевич А.К., Гайворонский И.В. Патологоанатомические характеристики при грамтрицательном и грамположительном сепсисе. Вятский медицинский вестник 2020;65(1):56–62. <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10060>.
- Chirsky VS, Andreeva EA, Yuzvinkevich AK, Gayvoronsky IV. Pathological characteristics of gram-negative and gram-positive types of sepsis. *Vyatka Medical Bulletin = Vyatskiy medicinskij vestnik* 2020;1(65):56–62. <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10060>.
36. Gudiol C, Albasanz-Puig A, Cuervo G, Carratalà J. Understanding and managing sepsis in patients with cancer in the era of antimicrobial resistance. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:636547. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.636547>.
37. Белянин В.Л., Рыбакова М.Г. Сепсис. Патологическая анатомия. Пособие для врачей. СПб.: ГУЗ ГПАБ. 2004. С. 27–37. Belyanin VL, Rybakova MG. Sepsis. Pathological anatomy. Manual for physicians. St-Petersburg: GPAB. 2004. pp. 27–37. (In Russ.).
38. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* 2020;323(16):1545–1546. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>.
39. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
40. Kumar V, Abbas A and Aster J. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases. 10th Edition. Elsevier, Amsterdam; 2020. pp. 155–158.
41. Рыбакова М.Г. Сепсис: от синдрома системной воспалительной реакции до органной дисфункции. Архив патологии 2021;83(1):67–72. <https://doi.org/10.17116/patol20218301167>.
- Rybakova MG. Sepsis: from systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction. *Archive of Pathology* 2021;83(1):67–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20218301167>.
42. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Эволюция представлений о сепсисе: история продолжается. Инфекции в хирургии 2015;2:6–10. Rudnov VA, Kulabukhov VV. Evolving understanding of sepsis the ongoing story. *Infections in Surgery = Infeksii v Khirurgii* 2015;(2): 6–10. (In Russ.).
43. Barranco R, Ventura F. Immunohistochemistry in the postmortem diagnosis of sepsis: a systematic review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2020;28(8):571–578. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000790>.
44. Магруппов Б.А., Шарипова В.Х., Убайдуллаева В.У. с соавт. Сопоставление заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов при сепсисе. Архив патологии 2022;84(4):38–44. <https://doi.org/10.17116/patol20228404138>.
- Magrupov BA, Sharipova VKh, Ubaydullaeva VU et al. Comparison of the final clinical and autopsy detected diagnoses in sepsis. *Arkhiv Patologii* 2022;84(4):38–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol20228404138>.
45. Фрейнд Г.Г., Крючков А.Н. Патогенетическая гетерогенность сепсиса как формы инфекционного процесса. Медицинский журнал России 1998;1–2:136–138. Freynd GG, Kruchkov AN. Pathogenetic Sepsis Heterogeneity (To the Problem of nature and biological significance of inflammation). *The Medical Journal of Russia* 1998;(1–2):136–138. (In Russ.).
46. Мишнёв О.Д., Шёголев А.И., Трусов О.А. Патологоанатомическая диагностика сепсиса. Методические рекомендации. Москва; 2004. с. 13–17. Mishnyov OD, Shchyogolev AI, Trusov OA. Pathological anatomical diagnosis of sepsis. Guidelines. Moscow; 2004. pp.13–17. (In Russ.).
47. Чирский В.С., Андреева Е.А., Юзвинкевич А.К. Морфологические особенности поражения сосудов микроциркуляторного русла при сепсисе. Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова 2020;27(3):72–79. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2020-27-3-72-79>.
- Chirskij VS, Andreeva EA, Yuzvinkevich AK. Morphological features of vascular lesions of the microvasculature in sepsis. *The Scientific Notes of the Pavlov University* 2020;27(3):72–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2020-27-3-72-79>.
48. Фрейнд Г.Г., Старун А.С., Счастливая Т.А. Сепсис как осложнение химиотерапии. В кн.: Актуальные аспекты патологической анатомии. Курган; 1993. с. 27–29. Freynd GG, Starun AS, Schastnaya TA. Sepsis as a complication of chemotherapy. In: Topical aspects of pathological anatomy. Kurgan; 1993. p. 27–29. (In Russ.).

49. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev* 2018;32(19-20):1267–1284. <https://doi.org/10.1101/gad.314617.118>.
50. Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immunity in cancer. *Nat Rev Cancer* 2021;21(6):345–359 <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00347-z>.
51. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis* 2019;19(12):422–436. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30567-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30567-5).
52. Martin MD, Badovinac VP, Griffith TS. CD4 T Cell Responses and the Sepsis-Induced Immunoparalysis State. *Front Immunol* 2020;11:1364. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01364>.
53. Jarczak D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-Pathophysiology and Therapeutic Concepts. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:628302. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.628302>.
54. Medler TR, Cotechini T, Coussens LM. Immune response to cancer therapy: mounting an effective antitumor response and mechanisms of resistance. *Trends Cancer* 2015;1(1):66–75. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.07.008>.
55. Ono S, Tsujimoto H, Hiraki S, Aosasa S. Mechanisms of sepsis-induced immunosuppression and immunological modification therapies for sepsis. *Ann Gastroenterol Surg* 2018;2(5):351–358. <https://doi.org/10.1002/ags3.12194>.
56. Watanabe E, Thampy LK, Hotchkiss RS. Immunoadjuvant therapy in sepsis: novel strategies for immunosuppressive sepsis coming down the pike. *Acute Med Surg* 2018;5(4):309–315. <https://doi.org/10.1002/ams2.363>.
57. Llitjos JF, Auffray C, Alby-Laurent F et al. Sepsis-induced expansion of granulocytic myeloid-derived suppressor cells promotes tumour growth through Toll-like receptor 4. *J Pathol* 2016;239(4):473–483. <https://doi.org/10.1002/path.4744>.
58. Jaillon S, Ponzetta A, Di Mitri D et al. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy. *Nat Rev Cancer* 2020;20(9):485–503. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0281-y>.
59. Гучев И.А., Ключков О.И. Оптимизация терапии сепсиса (обзор литературы). Военно-медицинский журнал 2003;9:23–29.
- Guchev IA, Klovchikov OI. Optimization of sepsis therapy. *Military Medical Journal = Voennno-medicinskij zhurnal* 2003;9:23–29. (In Russ.).
60. Гуляева Н.И., Фрейнд Г.Г., Вдовина Г.П. Морфологическая характеристика изменений внутренних органов при цитотоксическом воздействии в эксперименте. Вопросы морфологии XXI века 2022;7:264–269.
- Gulyaeva NI, Freynd GG, Vdovina GP. Morphological characteristics of changes in organs under toxic cytotoxic effects in the experiment. *Questions of morphology of the XXI century = Voprosy morfologii XXI veka* 2022;7:264–269.

Сведения об авторах:

Г.Г. Фрейнд – доктор медицинских наук, профессор;
А.А. Булдакова – студентка.

Information about the authors

G.G. Freynd – Doctor of Science (Medicine), Professor;
A.A. Buldakova – student.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не требуется.

Ethics approval is not required.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 15.02.2023; одобрена после рецензирования 27.03.2023; принята к публикации 01.04.2023.

The article was submitted 15.02.2023; approved after reviewing 27.03.2023; accepted for publication 01.04.2023.