

Глава 12. Патологическая анатомия сепсиса

О.Д. Мишинев, Л.М. Гринберг, О.В. Зайратъянц,
Л.В. Леонова, А.И. Щеголев

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.

Сепсис — полизиологическое инфекционное заболевание (осложнение, состояние, синдром), характеризующееся генерализованной воспалительной реакцией (ССВР) в ответ на инфекцию различной природы (бактериальную, грибковую и, возможно, вирусную), ацикличностью течения, измененной реактивностью организма, иммуносупрессией, клеточными и органными повреждениями, с развитием полиорганной недостаточности. Сепсис развивается из местных очагов инфекции и является, как правило, осложнением заболеваний, послуживших первоначальной причиной генерализации инфекции. Последние годы, несмотря на достижения интенсивной терапии, характеризуются ростом числа больных сепсисом, высокой летальностью, что побуждает к активному поиску на путях достижения междисциплинарного консенсуса новых критериев прижизненной и посмертной диагностики сепсиса [4, 27, 28, 47, 63].

Септический воспалительный ответ представляет собой комплексную цепь событий, в которую вовлечены провоспалительные и противовоспалительные процессы, гуморальные и клеточные реакции, а также повреждения в системе микроциркуляции [98]. Сепсис — это инфекционный процесс в ответ на инвазию микроорганизмов, но с существенным качественным изменением характера воспаления. При развитии сепсиса

под влиянием различных факторов патогенеза, в том числе и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждениями тканей при ССВР, происходит трансформация адаптивного, компенсаторного воспалительного ответа в генерализованную (мультисистемную) деструктивную воспалительную реакцию. В результате такой ответ организма на инфекцию приводит к повреждению собственных клеток, тканей и органов, развитию шока, полиорганной недостаточности и к высокой вероятности неблагоприятного исхода [63]. Множество сложных процессов можно условно объединить в два основных взаимодействующих и противоборствующих фактора, которые лежат в основе такого развития событий: степень адаптивных возможностей защитных систем организма и патогенности микроорганизма [5, 64]. При сепсисе происходит несбалансированная активация иммунной системы вследствие конвертированного воздействия чужеродных и эндогенных молекул с последующей продукцией иммунных медиаторов, органной дисфункцией и, соответственно, органными повреждениями и развитием клинической картины сепсиса [63]. Выявление местных и общих изменений в организме при сепсисе, повреждений внутриклеточных, клеточных, тканевых и органых структур, в сопоставлении с современными клинико-лабораторными данными, позволяет патологоанатому проследить путь от начала инфекционного процесса до опасной для жизни полиорганной недостаточности или септического шока [47].

В отношении этиологии, патогенеза, патологической анатомии, диагностики, лечения сепсиса всегда были и еще, несомненно, будут продолжаться дискуссии. Клиницисты обращаются к патологоанатомам в надежде получить желаемое и в то же время, по их мнению, объективное и адекватное объяснение летального исхода при сепсисе. Однако, справедливости ради, следует констатировать, что нередко такое объяснение *a priori*, до вскрытия, в современных клиниках уже имеется, и оно получено на основании комплекса клинических и лабораторных показателей доказательной медицины, арсенал которых постоянно пополняется.

Именно эти показатели, очевидно, следует использовать и патологоанатому при анализе истории болезни и результа-

тов вскрытия для решения диагностических проблем. Многие клиницисты интересуются на вскрытии, т.е. *a posteriori*, не столько познанием на морфологическом субстрате всего спектра причинно-следственных отношений при сепсисе и сходных состояниях, сколько pragmatичным согласованием формальных параметров, определяемых при сличении клинического и патологоанатомического диагнозов (совпадение-расхождение диагнозов). Это определяет первоочередную задачу совместной междисциплинарной работы — нахождения общих точек соприкосновения клиницистов и патологоанатомов для полноценного анализа результатов патологоанатомического исследования умерших от сепсиса.

Теоретические аспекты проблемы сепсиса, представленные в мировой литературе конца XX — начала нынешнего века и воспринимаемые ныне как революционные и во многом совершенные, дающие основания для разработки оптимальных методов лечения и сокращения числа летальных исходов при сепсисе, не были неожиданными для патологоанатомов России. В этом заслуга наших учителей и в первую очередь И.В. Давыдовского, а также А.В. Смолянникова, Д.С. Саркисова, А.П. Авцына, Н.К. Пермякова и других, которые первоочередное внимание уделяли макробиологической составляющей сепсиса, не забывая при этом об этиопатогенетической роли возбудителей инфекции.

Приведем слова И.В. Давыдовского: «Сепсис — проблема макробиологическая»; А.П. Авцына: «Сепсис — проблема реакторологическая»; определение сепсиса, данное А.В. Смолянниковым и Д.С. Саркисовым: «Сепсис — общее генерализованное инфекционное заболевание, характеризующееся ацикличностью течения, полиэтиологичностью и особым образом измененной реактивностью организма», — и сопоставим с клиническим определением сепсиса ACCP/SCCM, предложенным R.C. Bone в 1992 г.: «Сепсис — синдром системной воспалительной реакции на внедрение микроорганизмов различной природы. Характеризуется наличием очага инфекции и двух или более признаков CCRB» [55]. Еще больший акцент на значении фактора макроорганизма сделан в определении сепсиса, предложенном в феврале 2016 г.

специальной комиссией SCCM/ESICM (Sepsis-3) с учетом достижений в патобиологии (изменений органной функции, морфологии, клеточной биологии, биохимии, иммунологии, циркуляции), менеджмента и эпидемиологии сепсиса: «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»*) [106, 108, 110]. Подчеркивая важную роль сепсиса в глобальном бремени болезней, авторы Sepsis-3 предлагают для непрофессиональной публики 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»*) [110].

Таким образом, можно считать завершенной с положительным результатом для наших учителей-патологоанатомов более чем полувековую дискуссию о том, является ли сепсис единым инфекционным процессом по своей сути, в то же время отличающимся по характеру течения и особенностям микроорганизмов. Последнее обстоятельство хотелось бы подчеркнуть особо, поскольку имеется pragmatичная тенденция ограничения широкого использования продолжительных и трудоемких традиционных микробиологических исследований в клинике. То, что «маятник качнулся в другую сторону», может вызвать лишь сожаление.

Мы полагаем, что полноценные клинические и патологоанатомические диагнозы сепсиса должны учитывать особенности возбудителя, тем более что до настоящего времени идентификация возбудителей сепсиса остается сложной задачей, которую следует решать, используя и классические, и современные методы исследования. Выявление возбудителя тем более важно, что имеются существенные патоморфологические особенности разновидностей сепсиса в зависимости от этиологического фактора, которые могут быть использованы при проведении дифференциальной диагностики. Более того, целенаправленная антибактериальная терапия и опреде-

ление сроков проведения основаны на этиологической верификации сепсиса с учетом чувствительности возбудителя, а патологоанатом должен дать ретроспективное заключение об адекватности проводимого лечения.

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 и методам лечения больных с сепсисом. В Российской Федерации кардиальные вопросы междисциплинарного взаимопонимания современной диагностики и тактики лечения сепсиса были рассмотрены и поддержаны на Всероссийской научно-практической конференция «Инфекция в хирургии, травматологии и ортопедии» (Калуга, июнь 2004 г.). Сегодня на повестке дня стоят вопросы клинической диагностики и патобиологических параллелей, поднятые специальной комиссией SCCM/ESICM (Sepsis-3) [47, 106, 108, 110].

В настоящее время мы являемся свидетелями и участниками разработки критериев для полноценных клинико-морфологических сопоставлений, отражающих всю полноту и сложность взаимосвязи обсуждаемых клинических проблем с концептуальной патоморфологической оценкой изменений и процессов, происходящих в организме при сепсисе и сходных состояниях. Данное положение, на наш взгляд, послужит основой для полного взаимопонимания клиницистов и патологоанатомов при оценке формы и танатогенеза заболевания, а также при обсуждении причин расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов [28, 42]. Предметом дискуссий является соотнесение тех или иных клинических и морфологических признаков с проявлениями сепсиса [20, 22].

Другой дискуссионный вопрос связан с зависимостью интенсивности общих изменений в организме от степени

выраженности воспалительного процесса в первичном септическом очаге. Так, превышение критического уровня бактериальной обсемененности в гнойной ране установлено более чем у 80% больных сепсисом [35]. Следует признать важную роль септического очага как источника и триггера генерализованного процесса, особенно в условиях неадекватной терапии. Также во многом септический очаг может определять затяжное течение сепсиса, особенно при лечении сепсиса, протекающего по типу септикопиемии, а также возможность возникновения так называемого позднего сепсиса, отсроченного сепсиса. Выявление первичного очага крайне важно для успешного лечения сепсиса любого генеза. Особое значение это имеет для хирургической практики, где успешная оперативная санация невозможна без топического диагноза [27]. В то же время необходимое и целесообразное излечение первичного септического очага в части случаев уже не останавливает запущенную генерализованную реакцию, к тому же один из метастатических очагов может в последующем сыграть роль вторичных входных ворот.

Также следует остановиться на распространенной ныне тенденции считать условным выделение разновидностей сепсиса по входным воротам, поскольку генерализованная реакция организма на инфекцию по своей сути является единой и требует незамедлительного лечения. Возможно, что такой pragmatичный подход является обоснованным в определенных клинических ситуациях, однако мы рекомендуем не забывать о клинико-морфологических особенностях различных форм сепсиса в зависимости от входных ворот.

Следует подчеркнуть, что более чем за 10 лет, прошедших со времени проведения Калужской согласительной конференции (июнь 2004 г.), произошли довольно существенные изменения, связанные с проблемой 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 последних публикаций в иностранной печати, а также и в России предлагается для обсуждения вопрос о не-

обходности уточнения проявлений сепсиса в виде *органной дисфункции* как о необходимом критерии в диагностике сепсиса [25, 73, 131]. Отсюда следует, что если имеет место органная дисфункция, то мы вполне обоснованно можем говорить и об органном повреждении как о критерии клинико-морфологической диагностики сепсиса. На наш взгляд, это положение является весьма важным. Таким образом, можно констатировать некоторое сближение крайних позиций в сторону достижения консенсуса, а также наметившееся стремление к большей «морфологичности» диагноза сепсиса. О необходимости достижения консенсуса в этом направлении высказывали мнение многие авторы [4, 25, 28].

Для патологоанатома и клинициста не будет представлять большой сложности достижение взаимопонимания при анализе результатов секции больного, погибшего от сепсиса, при наличии типичных морфологических признаков и соответствующих клинических данных. Гораздо большие трудности возникнут в том случае, когда больного лечили от сепсиса (и по результатам вскрытия довольно успешно — именно так!), а смерть наступила от другой причины, видимо, не связанной с сепсисом. В этом случае необходимо учитывать не только медицинские составляющие (организационные, научно-практические), но также социальные и экономические вопросы, которые в настоящее время никогда не следует упускать из вида. Также сложными для патологоанатомической диагностики являются наблюдения леченного сепсиса (лечебный патоморфоз!) в плане танатогенеза и установления непосредственной причины смерти. Наконец, наблюдения посмертно диагностированного сепсиса, который не был выявлен в клинике, должны стать предметом подробного обсуждения на клинико-патологоанатомических конференциях.

12.1. Определения терминов и понятий

Инфекция, инфекционный процесс — внедрение и размножение микроорганизмов в организме человека или животных, с развитием различных форм их взаимодействия в широком диапазоне проявлений (от носительства до различных

форм инфекционной болезни). В клинике вместо термина «инфекционная болезнь (заболевание)» обычно применяется термин «инфекция».

Инфект — микроорганизм, инфекционный патоген, возбудитель инфекции.

Сепсис (с греч. *sēpsis* — гниение; «заражение крови») — представляет собой мультисистемный патологический ответ организма на генерализацию инфекционного патогена, развивающийся по типу системной воспалительной реакции, приобретающей при сепсисе деструктивный характер. Термин «сепсис» носит обобщающий характер, как и термин «септический процесс». Рекомендуется в клинике использовать термин «сепсис» и его конкретные варианты. Термин «септическое состояние» не представляется адекватным, так как лишен конкретной основы.

Бактериемия — наличие в крови живых бактерий (не обязательно только при сепсисе). Может быть преходящей, постоянной и интермиттирующей. По аналогии: **фунгемия** — наличие в крови грибов, **виремия** — вирусов. Следует учитывать, что у многих больных с сепсисом может не определяться бактериемия, и, наоборот, явная бактериемия в клинике может не проявляться картиной сепсиса. Бактериемия без подтвержденного ССВР является транзиторной.

Входные ворота инфекции — место внедрения инфекционного патогена в организм.

Диссеминация — употребляется, как правило, для характеристики распространения поражений при инфекционном процессе в пределах одного органа.

Генерализация, генерализованная инфекция — обозначает, как правило, поражение многих органов и систем.

Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) (*Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*) — системный ответ организма, обусловленный одной из форм инфекционного заболевания или альтерации ткани неинфекцией природы (травма, панкреатит, ожог, ишемия, аутоиммунные повреждения тканей и др.), характеризующийся общей воспалительной реакцией вне зависимости от очага поражения. ССВР, согласно классификации ACCP/SCCM, может быть

начальной стадией развития сепсиса. В эту стадию инфекционного процесса уже имеется первичный очаг, но нет выраженных морфологических признаков генерализации. Системная воспалительная реакция — неотъемлемая составляющая любой формы сепсиса.

Септицемия (сепсис) — традиционная клинико-патологоанатомическая форма сепсиса, при которой отсутствуют метастатические септические очаги. Термин предложен *Hugo Schottmüller* и используется с 1914 г. [57]. По поводу правомочности применения этого понятия в качестве диагноза одной конкретной формы сепсиса (без метастатических очагов) до сих пор продолжается дискуссия. Вопрос о том, несет ли какую-либо полезную информацию сам термин «септицемия», по нашему мнению, сегодня требует неформального ответа. Некоторые клиницисты и патологоанатомы в свое время советовали вообще отказаться от этого термина [23]. В модифицированном англоязычном варианте МКБ-10 (2016 ICD-10-CM) термин «септицемия» заменен на термин «сепсис».

Септикопиемия (сепсис) — традиционная клинико-патологоанатомическая форма сепсиса. Для нее характерно наличие гнойного воспаления (абсцессы, апостемы, флегмоны, интерстициальное гнойное воспаление) в различных органах и тканях, возникающего в результате гематогенного распространения микробных эмболов из септического очага. Согласно традиционным воззрениям, септикопиемия — это сепсис с метастатическими пиемическими очагами, т.е. с очагами, имеющими гнойный характер. Следует заметить, что не всякий сепсис с метастатическими очагами имеет гнойный характер. Следует признать наличие дистантных очагов при сепсисе признаком органного повреждения.

Тяжелый сепсис (сепсис) — различные варианты сепсиса, ассоциированного с острой органной дисфункцией (полиорганной недостаточностью), гипотензией и гипоперфузией. Термин был предложен в клинической классификации ACCP/SCCV, при этом его явно нельзя признать удачной терминологической находкой [13], так как наличие «тяжелого» сепсиса подразумевает наличие «легкого» сепсиса, что представляется, как минимум, весьма сомнительным [4]. Мы полагаем, что у патологоанатома

нет другого мерила для определения тяжести сепсиса, кроме конкретных морфологических признаков степени деструктивных изменений в органах, являющихся субстратом выявленной в клинике органной дисфункции [13]. В этом же ряду находятся и метастатические очаги. Мы полностью согласны с тем, что в материалах Sepsis-3 предлагается использовать термин «сепсис» без указания его тяжести [106, 108, 110].

Септический шок — форма сепсиса, в основе которой лежат циркуляторные, клеточные и метаболические нарушения, сопровождающиеся артериальной гипотензией, не устраниющейся с помощью адекватной инфузационной терапии, требующей назначения вазопрессоров, и повышением уровня лактата сыворотки более чем 2 ммоль/л [108]. В отечественной литературе ранее широко использовался термин «бактериальный шок», и рядом авторов предлагается использовать термин «инфекционно-токсический (эндотоксиновый) шок» для определения варианта септического шока, развивающегося при грамотрицательной бактериальной инфекции.

Инфекционный (бактериальный, уст. — септический) эндокардит (острый и подострый) — самостоятельное заболевание или осложнение других заболеваний и состояний; характеризуется прежде всего воспалительными поражениями клапанного аппарата сердца, развивающимися наряду с септическими проявлениями. Представления об инфекционном эндокардите за последние десятилетия претерпели кардинальные изменения. Из нозологической единицы, особой формы сепсиса, он трансформировался в групповое понятие класса болезней системы кровообращения, объединяющее первичные инфекционные поражения клапанного и/или пристеночного эндокарда, эндотелия аорты и крупных сосудов (инфекционный эндартериит), а также внутрисердечных искусственных материалов, которые могут протекать как сепсис или осложняться его развитием. Это группа заболеваний с меняющимся микробиологическим профилем, растущей частотой случаев, связанных с оказанием медико-санитарной помощи, инъекционной наркоманией, а также среди пожилых пациентов. Термины «септический» и «затяжной септический эндокардит» исключены из употребления [21]. Инфекционный

эндокард следует отличать от вторичных поражений эндокарда при сепсисе, протекающем в виде септикопиемии (т.е. от одного из метастатических септических очагов).

Септический очаг — различают первичный и метастатические септические очаги. *Первичный септический очаг* представляет собой фокус воспаления, преимущественно гнойного, но не всегда, в котором происходит накопление микроорганизмов, распространяющихся затем лимфогенно и/или гематогенно. В зоне первичного септического очага обычно удается обнаружить тромбофлебит и/или лимфаденит.

Метастатические септические очаги (син.: вторичные септические очаги, ниемические, септические метастазы, гнойные метастазы) представляют собой очаги воспаления, возникающие вследствие преимущественно гематогенного распространения инфекции.

Системный инфекционный процесс — поражение какой-либо системы органов (например, нервной при клещевом энцефалите, пищеварительной при шигеллезе и т.д.) — в отличие от мультисистемного, генерализованного при сепсисе).

Гнойно-резорбтивная лихорадка. Понятие гнойно-резорбтивной лихорадки было предложено И.В. Давыдовским для обозначения общих клинических и патологоанатомических проявлений местных гнойно-некротических очагов, которые, в отличие от септических очагов, ограничены от окружающих тканей демаркационным валом [6]. В настоящее время этот термин почти не используется, а состояние больного обозначается как интоксикация или разновидность эндотоксикоза. Сегодня представления И.В. Давыдовского получили новое раскрытие в свете теории ССВР, что имеет существенное значение для лечения и реабилитации больных.

Эндотоксикоз — очень широкое понятие для обозначения осложнений и проявлений заболеваний и патологических состояний организма. Основным фактором патогенеза эндотоксикоза является воздействие токсических продуктов, образующихся в организме в результате нарушения тех или иных функций.

Эндотоксемия — циркуляция в крови различных токсических субстанций.

Эндотоксикемия — циркуляция в крови бактериальных эндотоксинов (липополисахаридов).

12.2. Общие вопросы этиологии и патогенеза

Возбудителями сепсиса могут являться различные микроорганизмы: стрептококки, стафилококки, менингококки, пневмококки, кишечная палочка, синегнойная палочка, клебсиеллы, протей, сальмонеллы, а также грибы преимущественно *Candida* и *Aspergillus*. Развитием сепсиса может осложниться течение туберкулеза, сыпного тифа, брюшного тифа и других инфекционных заболеваний. Микроорганизмы обладают различными молекулярно-биологическими свойствами, способными индуцировать септический ответ. Для грамотрицательных бактерий — это липополисахарид, пептидогликан, порины, липопротеины, липопептиды, липид А-ассоциированный протеин, пили, экзотоксины, ДНК/РНК; для грамположительных — экзотоксины, пептидогликан, липотеихоевая и тейхоевая кислоты; для грибов — маннопротеины и β-гликан [71].

Инициальным моментом при грамотрицательном сепсисе является воздействие липополисахарида на ЛПС-связывающий белок и CD14 посредством TLR4. При грамположительных бактериях (стафилококки, стрептококки) ведущая роль в развитии ССВР отводится взаимодействию компонентов их клеточной оболочки (пептоглицина, липопротеина, липотеихоевой кислоты) с TLR2 [54]. Последующие внутриклеточные процессы характеризуются продукцией провоспалительных цитокинов и других факторов, провоцирующих развитие ССВР и сепсиса. Продолжающееся повреждение эндотелия и расстройства микроциркуляции приводят к глобальной тканевой гипоксии и дисфункции органов и к развитию сепсиса. В условиях полиорганной недостаточности и рефрактерной гипотензии развивается септический шок.

Для патологоанатома имеет значение преобладание того или иного возбудителя в зависимости от локализации первичного очага (см. табл. в главе 1). Выявление возбудителей сепсиса в клинике несомненно имеет большое практическое

значение, поскольку определяет клинико-морфологические особенности течения заболевания и целенаправленное антибактериальное лечение, а в случае летального исхода позволяет оценить эффективность лечения.

В этой связи проведение бактериологического исследования на материале аутопсий должно иметь четкие показания. К ним относятся: во-первых, отсутствие прижизненного бактериологического исследования, во-вторых, необходимость экспертной оценки качества диагностики и лечения в сложных клинических наблюдениях, в-третьих, необходимость проведения раннего вскрытия. Необходимо отметить, что характер выделяемых возбудителей при сепсисе может изменяться в зависимости от проводимого лечения. Кроме того, в последние годы при сепсисе чаще выявляется смешанная микрофлора. В большинстве наблюдений речь идет о последовательном сочетании нескольких госпитальных инфекций.

Для достоверной диагностики такого сепсиса «смешанной этиологии», наряду с бактериологическими данными, необходимо гистобактериоскопическое выявление возбудителей в тканях и органах. Так, было установлено, что при развитии сепсиса на фоне острых гнойных заболеваний микрофлора гнойного очага, как правило, представлена монокультурой, а инфекционный процесс протекает по типу сепсиса с пиемическими очагами. У пациентов с сепсисом на фоне посттравматических гнойных ран чаще выявляются микроассоциации и развивается септицемия [32].

Под полиэтиологичностью сепсиса следует понимать бактериальную, либо грибковую этиологию процесса, либо — микст. Генерализованные вирусные инфекции 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 включен в МКБ-10 (номер рубрики — B00.7). Наш практический опыт самого последнего времени, касающийся материалов аутопсий при гриппе А (H_1N_1) и полиомиелите, также создает впечат-

ление, как минимум, о возможности развития системного воспаления при генерализованной вирусной инфекции. Как известно, в патогенезе ССВР большое значение имеет поражение эндотелия, с другой стороны, многие вирусы способны вызывать поражение эндотелиоцитов [138]. Следовательно, не вызывает сомнений сама возможность развития ССВР, обусловленного 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 случаев имеется присоединение бактериальной инфекции, и процесс в легких следует расценивать как вирусно-бактериальную пневмонию. С другой стороны, клинико-морфологические сопоставления при гриппе А (H_1N_1) показывают, что бактериальная инфекция в этих наблюдениях присоединилась не более чем в 30–40% случаев и уже в терминальном периоде болезни, а до этого на протяжении определенного периода времени имелись признаки так называемого септического состояния. Учитывая все вышеизложенное, мы полагаем, что сегодня признание «вирусного сепсиса» еще недостаточно аргументировано и, главное, оно может разрушить теорию первичного септического очага, а также ряд других фундаментальных положений, которые традиционно являются основными критериями патоморфологической диагностики сепсиса.

Следует подчеркнуть, что перестал быть казуистикой сепсис, вызываемый грибковой флорой, прежде всего грибами рода *Candida*. Риск возникновения грибкового сепсиса существенно повышается у больных в терминальной стадии ВИЧ-инфекции, с тяжелыми формами сахарного диабета и у прочих больных с иммуносупрессией, число которых неуклонно возрастает [43, 70, 134]. *Candida sepsis* является в большинстве наблюдений нозокомиальной проблемой и, по-видимому, имеет преимущественно эндогенное происхождение, как, впрочем, и многие другие инфекции у иммуносупрессивных пациентов.

При этом совершенно очевидно, что бактериемия (присутствие инфекта в системном кровотоке) является только

одним из возможных, но абсолютно не обязательным проявлением сепсиса, тем более что бактериемия может быть в физиологических условиях (при стрессе, тяжелой физической нагрузке, гипоксии и даже каждодневной — после обычной чистки зубов) и при патологических состояниях с различными реакциями макроорганизма, вплоть до сепсиса. Для патологоанатома должно быть аксиомой, что бактериемия — это симптом, а не диагноз. Отсутствие бактериемии не должно влиять на постановку диагноза при наличии инфекционного очага, клинико-лабораторных и морфологических признаков сепсиса [115, 130, 131, 134].

Мы полагаем нецелесообразным в главе по патологии подробно останавливаться на весьма сложных и довольно хорошо изученных, особенно в последние десятилетия, вопросах патогенеза и патофизиологии сепсиса, учитывая, что в данном руководстве имеется соответствующий раздел, в котором отражены основы местной и системной воспалительной реакции и патофизиологические концепции сепсиса. Следует подчеркнуть, что вопросы патогенеза сепсиса, включая данные экспериментальных исследований, подробно обобщены в монографии Ю.Г. Пархоменко, О.В. Зайфертянича, О.В. Макаровой [21]. Отдельные наиболее важные, на наш взгляд, стороны патогенеза будут нами кратко обсуждены при описании общих морфологических изменений и органопатологии сепсиса.

Что касается современных зарубежных публикаций, то анализ работ последнего времени показывает, что исследования аутопсийных материалов при сепсисе крайне немногочисленны. За последние десятилетия большинство работ по патологии сепсиса посвящены экспериментальным исследованиям, вопросам патофизиологии и более углубленному изучению молекулярной патологии сепсиса [102].

Благодаря исследованиям в области общей и экспериментальной патологии произошли концептуальные изменения в понимании этиологии и патогенеза сепсиса. Классическая теория и согласованные дефиниции сепсиса еще несколько десятилетий тому назад рассматривали сепсис как последовательное прогрессирующее и неконтролируемое воспаление, обусловленное реакцией врожденного иммунитета в ответ

на инвазию патогена. Септический процесс рассматривался в определенном смысле «линейно», как последовательный переход от динамики показателей гомеостаза через иммунологические нарушения к сепсису. Современные представления базируются на альтернативной модели интегрального соотношения синдрома системной воспалительной реакции и компенсаторного противовоспалительного синдрома (SIRS/CARS) как двух иммунологических полюсов или сил. Вследствие инвазии микроорганизмов развивается гемодинамическая нестабильность, происходит повреждение органов-мишней. Однако сепсис, согласно современным представлениям, возникает при дисбалансе этих двух синдромов с преобладанием SIRS. Развиваются иммуносупрессия и повышенная восприимчивость к оппортунистической инфекции [60]. 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 [133].

Дисбаланс между иммунологическими полюсами варьирует у разных больных и влияет на клинические проявления и исходы сепсиса: у одних больных преобладают гемодинамические нарушения, коллатоидные состояния и ишемия органов, другие же оказываются способными преодолеть гемодинамическую нестабильность, однако у них прогрессируют иммуносупрессия и восприимчивость к вторичной оппортунистической инфекции. Подробный анализ экспериментальных исследований по проблеме изменений иммунитета при сепсисе под влиянием мультифакторных воздействий (метаболического стресса, оксидативного стресса, воспаления, апоптоза и других повреждений клеточных и тканевых структур) представлен в недавних обзورах литературы [58, 62].

Иммунный паралич чрезвычайно часто выявляется в среднюю и позднюю стадии сепсиса, установлена его связь с ростом нозокомиального инфицирования и с высокой смертностью больных. Доказано, что иммунный паралич у больных сепсисом обусловлен уменьшением фракции Th1 клеток, про-

дуцирующих IFN- γ , и в настоящее время разрабатываются схемы лечения, направленные на коррекцию этих нарушений [60]. 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 [56, 75]. 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 [85]. По мнению D.C. Angus и T. Van der Poll, одним из самых больших разочарований последних 30 лет стала неспособность преобразования результатов расшифровки биологических механизмов сепсиса в высокоеффективные новые методы его лечения [50].

Работа P. Ward и M. Bostmann посвящена исторической перспективе исследований в области сепсиса. Авторы приводят анализ публикаций в American Journal of Pathology по проблеме сепсиса за последние 10–15 лет и показывают основные направления возможных дальнейших исследований. В США регистрируется не менее 700 000 случаев сепсиса в год при смертности 30–50%. Эти показатели, по мнению авторов статьи, свидетельствуют о необходимости планировать проведение исследований, которые могут принести реальную пользу в клинике, как в процессе диагностики, так и для адекватного лечения сепсиса. Авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований роли различных клеток (T- и В-лимфоцитов, NK-клеток, дендритных клеток), а также маркеров апоптоза, изучения признаков иммуносупрессии, целого ряда других аспектов механизма развития септической реакции [134].

Парадоксально, что, хотя проблеме сепсиса, в том числе роли макроорганизма в патогенезе и морфогенезе ССВР, придается столь большое значение и проводятся многочисленные клинические и лабораторные изыскания, лишь единичными работами в зарубежной литературе представлены исследования на аутопсийном материале. При этом столь частое у нас суждение о том, что за рубежом крайне редко проводится вскрытие умерших от сепсиса, может иметь исключения. Так, по данным

C. Torgersen и соавт. [122], в отделении интенсивной терапии клиники университета Инсбрука находились на лечении 415 больных с сепсисом, 442 — с септическим шоком. Общая смертность составила 32,3%, т.е. 277 наблюдений, и аутопсия была проведена у 256 умерших (92,4%). К сожалению, авторы приводят данные только о макроскопических изменениях и не принимают во внимание результаты гистологического исследования. Септические очаги были выявлены в 76,6% (180 наблюдений): 34% (80) пациентов имели по одному очагу, 30,6% (72) — по два, 8,9% (21) — по три и 3% (7) — по четыре очага. Чаще всего (в 41,3% наблюдений) определялась пневмония, в 28,9% — трахеобронхит, 23,4% — перитонит, 9,1% — внутрибрюшные абсцессы, 6% — пиелонефрит. При этом авторы указывают на отсутствие различий по частоте и характеру септических очагов у больных с рефрактерной полиорганной недостаточностью и септическим шоком. В качестве наиболее частой причины смерти фигурирует патология сердечно-сосудистой системы, в том числе в трети наблюдений указана неокклюзивная ишемия миокарда. Авторы также указывают на преобладание острой дилатации правого, а не левого желудочка, свидетельствующей о правожелудочковой недостаточности в танатогенезе при сепсисе и септическом шоке. У 15% погибших больных имелись признаки отека головного мозга, причиной которого, по мнению авторов, явилась выраженная гипоксия.

Такого рода работы являются очень важными для статистического анализа и общих представлений о морфологии сепсиса. Однако складывается парадоксальная ситуация, при которой практически не используются материалы аутопсий для разработки концептуальных положений о сепсисе; как правило, не применяются методы, предложенные в экспериментальных работах, для проведения современных, продвинутых патологоанатомических исследований; прижизненное патоморфологическое исследование в полном объеме обычно не проводится. 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.

Классификация. Классическими клинико-анатомическими формами сепсиса являются:

- септицемия — сепсис без метастатических очагов;
- септикопиемия — сепсис с гнойными метастатическими очагами.

Кроме того, традиционно в нашей стране инфекционный (бактериальный, септический) эндокардит считался клинико-анатомической формой сепсиса, несмотря на то что в МКБ-10 он относится к классу болезней системы кровообращения и имеет свои коды I33.0 и T82.6. В СССР и РФ он в обязательном порядке применялся и применяется в настоящее время для кодирования инфекционного эндокардита как первоначальной причины смерти (основного заболевания или осложнения). Однако при сепсисе также может возникать поражение эндокарда — септический эндокардит — как одно из проявлений заболевания (один из метастатических очагов) [21].

Термин «септицемия», наряду с сепсисом, представлен в англоязычной литературе. Он использовался за рубежом до недавнего времени в МКБ-10 (1992), а в РФ продолжает применяться как унифицированный термин для кодирования всех видов сепсиса. В то же время термин «септицемия» с самого начала не был упомянут в клинических классификациях сепсиса ACCP/SCCV. Следует принять во внимание, что в ежегодных обновлениях МКБ-10 и в материалах для подготовки нового издания МКБ эксперты ВОЗ отдают предпочтение термину «сепсис» в различных вариантах. Именно так сегодня это принято в США при расчетах со страховыми компаниями. В РФ вплоть до издания и утверждения соответствующих поправок действует последнее издание МКБ-10. Однако мы считаем необходимым информировать коллег о том, что в англоязычной версии МКБ-10 2016 г., которая ожидает своего перевода на русский язык, в кодах A40, A41, а также во всех других кодах, имеющих отношение к возможному развитию сепсиса, термин «септицемия» заменен на термин «сепсис» [78].

Термин «септикопиемия» практически не используется в современной зарубежной литературе и не представлен ни в МКБ-10, ни в клинической классификации ACCP/SCCV, ни в материалах экспертов ВОЗ по ревизии МКБ-10 и подготовке

нового издания МКБ. Этот термин до настоящего времени, несмотря на проведение согласительных конференций и междисциплинарных обсуждений, широко применяется отечественными патологоанатомами и клиницистами при написании диагноза. Вплоть до последних лет он приводится в методических изданиях и рекомендациях как вариант сепсиса. Нередко во время клинико-анатомических разборов для доказательства сепсиса требуется во всех случаях представить данные о наличии гнойных метастазов, а при их отсутствии диагноз сепсиса может быть даже отвергнут. Мы понимаем, что для достижения консенсуса необходима содружественная работа ведущих специалистов по медицинской статистике, клиницистов и патологоанатомов для разработки и последующего утверждения МЗ РФ клинико-анатомической классификации сепсиса в соответствии с мировым трендом по этой проблеме.

Синдром системной воспалительной реакции (CCSR, SIRS) до настоящего времени в полной мере не классифицируется. В дополнениях к МКБ-10 CCSR был указан под кодами класса R. Принятие концепции CCSR привело к существенному пересмотру кардинальных положений о патогенезе, клинике, лечении, профилактике возникновения сепсиса и его осложнений. В клинике критериями развития CCSR изначально было предложено считать наличие двух и более из четырех следующих основных клинических признаков: гипертермия, тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз (или лейкопения). Подобные клинические признаки встречаются не только при сепсисе, однако для диагностики сепсиса обязательным является инвазия инфекта, наличие инфекционного очага поражения в тканях или органах, на который и развивается системная воспалительная реакция. Последующая ревизия критериев CCSR расширила их число и допустила наличие вариантов (общие симптомы, признаки воспаления, нарушений гемодинамики, органной дисфункции и тканевой перфузии) [103, 114].

Патологоанатомическая характеристика CCSR является объектом перспективных научных исследований, тем более что остается неясным, какую роль CSR играет в процессе адаптации и где находится та граница, которая отделяет компенсаторные процессы при ее развертывании от собственно

патологических изменений при сепсисе, в последующем проявляющихся деструктивными поражениями, хаосом регуляции и параличом иммунных функций.

Согласно клинической классификации ACCP/SCCV, в зависимости от тяжести состояния больного до последнего времени различали следующие виды сепсиса:

- [собственно — добавлено нами] **сепсис** (очевидно, без острой органной дисфункции, или с органной дисфункцией одного органа);
- **тяжелый сепсис** (с острой полиорганной дисфункцией с поражением не менее двух органов, или с гипотензией и септическим шоком, или с обоими состояниями);
- **септический шок** (закономерно протекающий с острой органной дисфункцией).

Сепсису предшествует и сопровождает его СВР.

На наш взгляд, критерии подразделения сепсиса на собственно сепсис и тяжелый сепсис являлись исключительно клинической задачей, решение которой необходимо для назначения вовремя и в должном объеме адекватного лечения. В клинике органическую недостаточность часто определяют как бы через необходимость соответствующего лечения: ИВЛ — для легочной недостаточности, диализ — для почечной, etc. В США тяжелый сепсис диагностируют у 2% всех госпитализированных, из них 50% находятся в ОРИТ, что составляет 10% от всех пациентов в ОРИТ [50]. Для патологоанатома любой сепсис из этих двух форм (сепсиса и тяжелого сепсиса) на вскрытии — это тяжелый сепсис. Кроме того, для нас, патологоанатомов, является важной доказательная база полиорганной недостаточности, ее критерии (в соответствии со шкалами органной дисфункции у клиницистов). В этих критериях, по нашему мнению, должны найти свое место не только повреждения и расстройства кровообращения, но и пневмические, и некротически-язвенные метастатические очаги. Поэтому мы с большим пониманием встретили изменения, внесенные специалистами Sepsis-3 в новую классификацию, в которой представлены только сепсис и септический шок [106, 108, 110].

В «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» (МКБ-10) на-

блодения сепсиса классифицируются по этиологическому принципу (A40–41). Отдельно в МКБ-10 выделены формы сепсиса в период после абортов, родов, постпроцедурный сепсис, после иммунизации, инфузий, трансфузий, а также сепсис пупочный и сепсис новорожденного, которые классифицируют в соответствующих рубриках. Кроме того, сепсис выделен при различных инфекционных болезнях (актиномикозный, сибирякзенный, кандидозный, при туберкулезе, брюшном тифе и др.). Еще раз обращаем внимание коллег, что термин «септицемия» в МКБ-10, в прежней редакции, действующей на территории РФ, не относится к конкретной клинико-анатомической форме сепсиса и является эквивалентом термина «сепсис». Интересным фактом является использование в США до нынешних дней ICD-9 для кодирования сепсиса, в то время как в 2016-ICD-10-CM выделены уточняющие коды в главе R00–R99: R65.20 и R65.21 [110].

В зависимости от входных ворот выделяют: гинекологический, урогенный, одонтогенный, тонзиллярный, пупочный, раневой и другие формы сепсиса. МКБ-10 не предусматривает подобного подразделения, хотя все эти виды сепсиса нашли свое отражение в материалах экспертов ВОЗ по ревизии МКБ-10 и подготовке нового издания МКБ. Определение входных ворот сепсиса и локализации первичных септических очагов позволяют предположить наиболее вероятного возбудителя и пути генерализации инфекции. Так, тонзиллогенный сепсис по этиологии — преимущественно стрептококковый, при урогенитальном сепсисе чаще выявляется грамотрицательная флора, при сепсисе, развившемся после абортов, — клебсиеллы.

Особое значение приобрел пневмониегенный сепсис в связи с нозокомиальным инфицированием у больных, находящихся на ИВЛ. К тяжелому сепсису приводят вне- и внутрибольничные инфекции, из которых 50% приходится на пневмонию, за ними следуют инфекции брюшной полости и мочевых путей [50]. Подробный анализ нозокомиальных пневмоний, включая их патологоанатомическую характеристику, представлен в Российских национальных рекомендациях [45]. Подробная характеристика развития в ОРИТ тяжелых инфекций, септического шока, нозокомиальных инфекций,

инвазивных микозов и тяжелых вирусных инфекций в 2014 г. отражена в отчете группы экспертов западных стран и Австралии [119].

Особое место среди осложнений гнойно-воспалительных заболеваний занимает так называемый хирургический сепсис, который развивается:

- в случае генерализации инфекции у пострадавших от ранений и травм (посттравматический, или «раневой», сепсис);
- как послеоперационное осложнение, в том числе после выполнения операций на органах брюшной полости (абдоминальный), на сердце и сосудах (ангиогенный);
- как осложнение острого деструктивного панкреатита (панкреатогенный сепсис);
- как осложнение родов и абортов (акушерско-гинекологический сепсис).

Сепсис также может явиться осложнением после взятия биопсийного материала.

В зависимости от остроты и длительности течения выделяют следующие **формы**:

- молниеносный (длительностью до суток);
- остройший (от 1 до 3 сут);
- острый (до 2–3 нед.);
- затяжной (более 3 нед.);

или:

- остройший (молниеносный) длительностью около 1–3 сут;
- острый, длительностью до 14 сут;
- подострый, длящийся от 2 до 12 нед.;
- хронический (затяжной, рецидивирующий), длительностью более 3 мес. [1].

Мы рекомендуем патологоанатому в современных условиях при составлении патологоанатомического диагноза и посмертного эпикриза при сепсисе, а также при проведении клинико-патологоанатомических сопоставлений соотносить обнаруженные морфологические изменения с клиническими данными в соответствии с данной классификацией. При этом можно использовать концепцию PIRO [86], согласно которой

при диагностике сепсиса необходимо учитывать такие факторы, как предрасположенность (Predisposition), повреждающие свойства возбудителя (Infection), ответ макроорганизма (Response) и выраженность органной дисфункции (Organ dysfunction). Концепция PIRO существенно расширяет обоснованность постановки диагноза сепсиса не только в клинике, но и в патологоанатомической практике как доказательная база полиорганной недостаточности. Комиссия Sepsis-3 рекомендует для диагностики степени органной дисфункции шкалу qSOFA [106, 108, 110].

Патологоанатомическая диагностика. Перед вскрытием обязательно проводится детальный анализ истории болезни, который лучше осуществлять совместно с лечащими врачами, принимавшими участие в наблюдении и лечении больного на всех этапах. Анализируется наличие органной и полиорганных дисфункций и недостаточности. Выраженность данных процессов может быть представлена с помощью объективных клинико-лабораторных систем-шкал оценки тяжести состояния больных (APACHE II, SAPS) и степени полиорганной дисфункции/недостаточности (MODS, SOFA). При анализе истории болезни для оценки функциональной органно-системной состоятельности патологоанатом может использовать, в частности, критерии A. Vaie (2000) [52]. Особое внимание обращают на результаты бактериологического исследования и проведенную антибактериальную терапию. Считаем необходимым в очередной раз рекомендовать патологоанатому составлять подробную выписку основных клинических данных, подшивать их к протоколу вскрытия и использовать при написании клинико-патологоанатомического эпикриза.

Первым этапом аутопсии является **тицательный наружный осмотр тела умершего**. Так, у трети больных с сепсисом имеется геморрагическая сыпь: от точечных экхимозов до сливных эритем и крупных геморрагически-некротических элементов. По характеру сыпи иногда можно предположить и этиологию заболевания. Так, петехии обычно развиваются при менингококковом сепсисе, гангренозная эктима — при нейтропении на фоне сепсиса, вызванного синегнойной палочкой. Сливная эритема с шелушением отмечается при токсиче-

ском шоке, вызванном *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*. Сыпь обычно появляется в ранние сроки развития сепсиса и локализуется на конъюнктиве, на коже передней поверхности грудной клетки, живота, верхних конечностей. Кожа вокруг элементов сыпи не изменена. Следует добавить, что подобные мелкоточечные кровоизлияния отмечаются и при исследовании внутренних органов и тканей, в частности на слизистых оболочках и серозных покровах (плевре, эпикарде). В основе таких высыпаний лежит развитие распространенного васкулита и формирование множественных микротромбов сосудов, что документируется при микроскопическом исследовании.

Кроме этого относительно специфичными макроскопическими признаками сепсиса при аутопсийном исследовании считаются раннее трупное разложение, желтушность склер и кожи, связанная с гемолизом, и жидкая кровь в сосудах с ранним гемолизом и имбибицией интимы гемоглобином.

Картина патологоанатомических изменений, развивающихся при сепсисе, нередко достаточно характерна и позволяет поставить или предположить этот диагноз во время вскрытия на основании макроскопических данных. Основными классическими макроскопическими признаками сепсиса являются наличие первичного септического очага, вторичных септических очагов и характерных изменений селезенки. Кроме этого обычно обнаруживаются характерные для шока изменения органов-мишеней: признаки ОРДС, ДВС-синдрома, токсический нефроз, гепатит и пр.

В условиях применения массивной антибиотикотерапии и интенсивной терапии в ОРИТ клинико-морфологическая картина сепсиса может значительно меняться. В частности, не всегда удается обнаружить первичный септический очаг, что заставляет предполагать криптогенный сепсис. Более того, при клиническом диагнозе сепсиса, подтвержденном прижизненным бактериологическим исследованием, отсутствие на вскрытии макроскопических признаков не является достаточным основанием для отрицания данного диагноза без результатов подробного *гистологического исследования* внутренних органов, а также тканей в области предполага-

емых входных ворот. При подозрении на внутриутробный сепсис необходимо исследовать плаценту, пуповину, оболочки плода.

Кусочки тканей, предназначенные для гистологического исследования, следует фиксировать параллельно в нейтральном формалине, жидкости Карнума и в 96% этиловом спирте. При необходимости возможно хранение взятых во время вскрытия кусочков органов и тканей в свежезамороженном состоянии, с помещением их для этого в жидкий азот. При отсутствии последнего или условий для хранения в нем материала образцы тканей можно поместить в морозильную камеру холодильника и хранить там до времени изготовления срезов на криостате. Вырезанные после фиксации кусочки заливаются в парафин, и дальнейшая гистологическая обработка производится в основном на парафиновых срезах.

Для получения общего представления о характере обнаруживаемых гистологических изменений и выявления наиболее значительных скоплений микробных возбудителей в тканях парафиновые срезы, изготовленные из фиксированных в формалине, жидкости Карнума или спирте кусочков органов и тканей, окрашиваются гематоксилином-эозином. При более детальном исследовании микрофлоры срезы следует окрашивать азур-П-эозином или по Граму и обрабатывать с помощью ШИК-реакции. Лучшие результаты могут быть получены при проведении гистобактериоскопии с окраской препаратов по Граму в модификации Броун-Хопps или Броун-Брэнн [3, 68, 136].

Использование этих методов позволяет наиболее полно выявить имеющуюся в тканях микрофлору, а нередко ориентировочно установить и ее видовой состав (стафилококки, стрептококки, большинство грибов) или хотя бы ее групповую принадлежность (энтеробактерии). Большинство бактерий и некоторые грибы (например, кандида) также хорошо выявляются при их окраске метиловым зеленым — пиронином, используемой с целью выявления плазматических клеток (по Унна-Папенгейму) или РНК (по Браше). Кроме того, бактерии могут быть выявлены в тканях с помощью предложенной специально с этой целью методики их импрегнации

серебром по Левадити или еще лучше с помощью импрегнации тканей серебром по Гимелиусу.

Применение иммуноморфологических методов обнаружения возбудителей сепсиса в органах и тканях с использованием люминесцирующих противомикробных сывороток позволяет не только выявлять в тканях инфекты, но и точно установить их вид. Такие исследования удается проводить в парафиновых срезах, однако лучшие результаты получаются при обработке свежезамороженных криостатных срезов. В случае ранних вскрытий (через 30–60 мин после констатации смерти) гистобактериоскопические исследования могут быть произведены с помощью полутонких срезов и последующей электронной микроскопии.

Необходимо отметить, что микробы, выявляемые в органах и тканях трупов, всегда обнаруживаются только в тех местах, где они находились при жизни. Посмертное размножение микробов в трупе, за известными исключениями, при соблюдении правил хранения обычно не происходит или наблюдается в небольших количествах. В первые часы после смерти (к сожалению, нередко посмертный период перед вскрытием превышает сутки и более) может наблюдаться лишь некоторое их размножение, которое, однако, при вскрытиях умерших, проводимых в ранние сроки, неискажает реальную оценку результатов микроскопического и гистологического исследований. Одним из исключений в этом отношении являются возбудители анаэробных инфекций — клостирии, бурное размножение которых уже в течение первых часов после смерти приводит к ярко выраженным признакам аутолиза, что значительно затрудняет выявление прижизненных изменений.

Следует отметить, что и при другой микрофлоре патологоанатомическое вскрытие тел больных, умерших от сепсиса, необходимо проводить как можно раньше в связи с быстро развивающимися процессами аутолиза. Вследствие выраженных процессов трупного гемолиза при сепсисе наблюдается окрашивание кровяным пигментом intimы крупных сосудов и эндокарда.

Независимо от того, проводилось бактериологическое исследование при жизни больного или нет, необходимо подго-

тovиться и провести при ранних вскрытиях взятие материала для посмертного бактериологического (а по возможности и вирусологического) исследования. При подозрении на сепсис подобное исследование при положительном его результате документирует диагноз и помогает установить этиологию заболевания. В наблюдениях, когда этиология сепсиса была установлена в клинике, подобные исследования позволяют оценить эффективность антибактериальной терапии и выявить возможную смену этиологического фактора [33]. Для бактериологических исследований на аутопсийном материале, как правило, ранних вскрытий, производят взятие крови из сердца (правого предсердия) или крупных сосудов (чаще всего из локтевой или бедренной вены) с соблюдением правил асептики. Для бактериологического и вирусологического исследования также берется содержимое септических очагов, ткань селезенки, легких, почек, фрагменты тонкой и толстой кишок в соответствии с установленными правилами.

Помимо традиционных бактериологического и бактериоскопического исследований современная патологическая анатомия обладает и другими высокоэффективными методами выявления микроорганизмов. Так, использование полимеразной цепной реакции и иммуноцитохимии позволяет идентифицировать микроорганизмы, в том числе вирусы, в клетках и тканях. В последние годы появились данные о возможности и высокой эффективности использования ПЦР-диагностики при работе с тканями, залитыми в парафин, что позволяет проводить отсроченные (ретроспективные) исследования материалов аутопсий с целью верификации инфекционных патогенов [82].

Известно, что патоморфологические и клинико-лабораторные характеристики каскада цитокиновых реакций при синдроме системной воспалительной реакции и при сепсисе имеют сходные черты. Характерный комплекс патологических изменений в организме при сепсисе можно выявить на аутопсийном материале. Эти изменения отражают фатальные нарушения иммунного гомеостаза, метаболизма, прогрессирующие повреждения клеток, возникающие как проявления своеобразной реакции организма на инфекцию.

Однако при макроскопическом исследовании секционного материала и при изучении микропрепараторов, обработанных при помощи обычных гистологических методик, как правило, выявляются морфологические изменения, которые далеко не всегда можно считать в полной мере доказательными именно для сепсиса [48, 111]. На важную роль биохимического анализа сыворотки крови в патологоанатомической диагностике полиорганной (почечной, печеночной) недостаточности указывал Н.К. Пермяков [24].

В этой связи, несомненно, представляют интерес исследования, проведенные M. Tsokos в Институте судебной медицины Гамбурга (ФРГ), по применению доказательных методов молекулярной биологии и биохимии для выявления маркеров сепсиса на аутопсийном материале [124]. Автором предложен алгоритм исследования трупной крови с целью выявления в ней определенных концентраций ключевых показателей, на основании которых подтверждается прижизненный диагноз сепсиса у больных в клинике (рис. 12.1).

Известно, что достаточно надежным клиническим критерием сепсиса является определение повышенного уровня прокальцитонина в сыворотке крови. В прозекторской

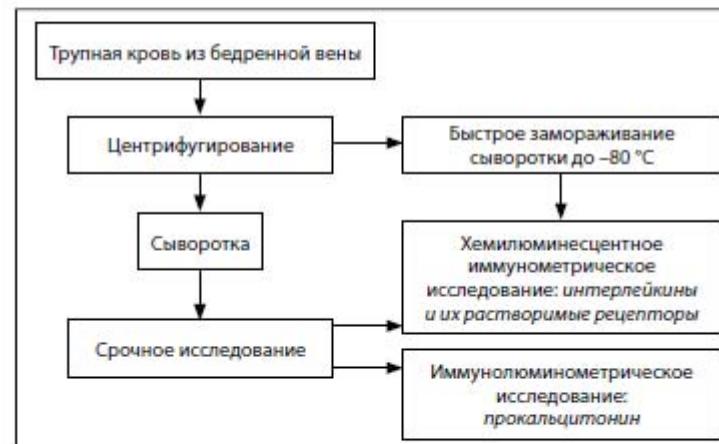


Рис. 12.1. Схема использования образцов трупной крови для определения биохимических маркеров сепсиса (по Tsokos M.) [124]

практике эта методика как наиболее репрезентативная была предложена для посмертной диагностики сепсиса. В норме уровень прокальцитонина в сыворотке крови не превышает 0,3 ng/ml, при системной бактериальной инфекции он повышается, прогрессивно возрастает при сепсисе в зависимости от тяжести клинических проявлений [105]. Локальные инфекции без системных проявлений, тяжелые генерализованные вирусные инфекции и ССВО неинфекционной этиологии вызывают лишь небольшое увеличение его уровня (от 0,3 до 1,5 ng/ml). Чувствительность прокальцитонинового теста при сепсисе (концентрация в сыворотке крови выше 1 ng/ml) составляет 89%, а специфичность — 94%. Поскольку уровень сывороточного прокальцитонина не возрастает при вирусных инфекциях, аутоиммунных нарушениях, аллергических реакциях и локальных инфекционных поражениях, его определение у больных помогает в проведении дифференциальной диагностики между сепсисом и ССВР небактериальной природы. Однако важно учитывать, что иногда повышение уровня прокальцитонина даже до 1000 ng/ml наблюдаются у больных и при отсутствии сепсиса. Уровень прокальцитонина может повышаться у больных с тяжелыми травмами, ожогами, после хирургических операций, геморрагического шока, хотя его средние значения при этом обычно меньше, чем при тяжелом сепсисе и септическом шоке. Полагают, что это является следствием транслокации бактерий или бактериальных продуктов, вызванных слабой перфузии кишечника. Уровень прокальцитонина также нередко повышается при тяжелой пневмонии, перитоните, бактериальном менингите, малярии, мелиоидозе [128]. Поэтому вполне логичной явилась попытка использовать на аутопсии определение сывороточного прокальцитонина для посмертного установления и верификации диагноза сепсиса, что и было автором проведено.

Было установлено, что уровень сывороточного прокальцитонина в трупной крови при сепсисе превышает 2 ng/ml, а при его тяжелом течении — 100 ng/ml. Определение сывороточного прокальцитонина в трупной крови проводится при помощи специального иммунолюминометрического анализа. В отличие от провоспалительных цитокинов прокальци-

ин оставается стабильным при комнатной температуре и при различных условиях замораживания сыворотки крови [93]. В последние годы для диагностики сепсиса в клинике используют комбинацию биомаркеров, определяемых в сыворотке крови больных и позволяющих с высокой степенью точности верифицировать диагноз. Вполне допустимо, что эта методика будет адаптирована в будущем и для исследования трупной крови [67].

Одной из самых важных задач аутопсии во всех случаях смерти больных с сепсисом является **установление входных ворот инфекции, первичного и метастатических септических очагов**. Первичным септическим очагом может быть любой местный инфекционный процесс: фурункулы, флегмоны и другие нагноительные процессы в коже и подкожной клетчатке, раны и различные гнойные осложнения оперативных вмешательств, гнойный отит и гнойное воспаление придаточных пазух носа, воспалительные и язвенно-некротические процессы слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, пневмония и нагноительные процессы в легких и плевре, пиелонефрит, гнойный эндометрит и т.д. Источником сепсиса являются распространенные глубокие ожоги кожи, гнойный тромбофлебит, нередко развивающийся в местах длительной катетеризации вен, а также эндокардит как осложнение операции на клапанах сердца либо возникающий у наркоманов при внутривенном введении наркотиков. При этом в случае доказанной первичной локализации возбудителя на эндокарде, эндотелии аорты и легочной артерии, а также на различного рода внутрисердечных материалах инфекционный эндокардит следует рассматривать как самостоятельное заболевание или осложнение, которое, в свою очередь, также может протекать с септическими проявлениями. Клинико-морфологические особенности различных форм септического эндокардита подробно изложены в зарубежных и в отечественных публикациях [1, 21].

Морфология первичного очага в определенной степени зависит от вида и свойств возбудителя. Для стафилококковой инфекции типично гнойное воспаление с образованием абсцессов, что бывает чаще в мягких тканях (жировая клет-

чатка, скелетные мышцы). При стрептококковой инфекции более выражены некротические изменения, а лейкоцитарная реакция формируется на периферии некротического очага. При синегнойной инфекции возникают преимущественно мелкие некрозы тканей с резко выраженным нарушениями кровообращения, кровоизлияниями в виде геморрагического венчика. Лейкоцитарная реакция вокруг этих очагов незначительная, среди некротических масс содержатся обломки ядер лейкоцитов, а также моноциты и лимфоциты. *Ps. aeruginosa* интенсивно размножается в некротизированных стенах разрушенных сосудов и в некротических массах.

Классическая картина сепсиса включает в себя такие местные изменения, как лимфангит, регионарный лимфаденит и тромбофлебит. В современных условиях, особенно при длительном лечении больного АБП, на вскрытии не всегда удается обнаружить первичный инфекционный (септический) комплекс. Кроме того, первичный септический очаг может оказаться не определенным ни в клинике, ни на вскрытии, ни при последующем микроскопическом исследовании, особенно при быстром, молниеносном течении сепсиса. В этих случаях приходится констатировать криптогенный сепсис.

Характерный вид первичного септического очага может утрачиваться, это происходит при иммунодефицитных состояниях, в частности при разнообразных нарушениях структуры и функции нейтрофилов. Лейкоцитарная инфильтрация может отсутствовать при агранулоцитозе различного происхождения (врожденном либо токсическом) или лучевой терапии, при синдромах нарушенной миграции лейкоцитов, недостаточности миелопероксидазной системы и других врожденных аномалиях лейкоцитов. При отсутствии клеток воспаления в первичном септическом очаге преобладают некротические изменения. В терминальных стадиях ВИЧ-инфекции воспалительные клеточные реакции выражены минимально, что существенно затрудняет патоморфологическую диагностику сепсиса, в том числе у «интравенозных наркоманов», число которых в современных условиях в этой категории больных весьма велико.

При обнаружении на секции двух и более очагов, которые могут играть роль первичного септического очага, решение

вопроса о главенствующей роли одного из обнаруженных септических очагов должно осуществляться на основании клинико-анатомических сопоставлений с анализом динамики и развития клинических проявлений и учетом локализации метастатических септических очагов. Метастатические септические очаги, представленные абсцессами и септическими инфарктами, документируют диагноз септикопиемии и могут обнаруживаться практически во всех тканях и органах. Чаще они встречаются в миокарде, почках, легких, реже в головном мозге, печени, селезенке, надпочечниках, щитовидной железе, поджелудочной железе, подкожной клетчатке и клетчатке органов, скелетных мышцах, суставах, костях. Метастатические очаги могут быть также в пристеночном эндокарде и на клапанах сердца по типу острого язвенно-септического или гнойного эндокардита. Следует подчеркнуть, что не всегда метастатические очаги имеют гнойный характер. При этом необходимо провести дифференциальную диагностику с инфекционным эндокардитом, что может оказаться трудной задачей.

В ряде случаев пневмические очаги могут иметь крайне малые размеры, не определяться при макроскопическом исследовании. Для их выявления необходимо проведение полноценного гистологического исследования органов и тканей: типичным их признаком является очаговая (преимущественно нейтрофильная) инфильтрация вокруг скоплений микроорганизмов. Воспалительный ответ при сепсисе может быть гетерогенным. Так, в наблюдениях выраженного иммунодефицита (у онкологических больных на фоне цитостатической или лучевой терапии, а также при длительном применении кортикостероидов, у больных сахарным диабетом, в терминальных стадиях ВИЧ-инфекции и других состояниях) нейтрофильная инфильтрация может отсутствовать. В подобных случаях могут наблюдаться очаговые некрозы со значительными скоплениями инфекта.

При проведении клинико-патологоанатомических сопоставлений в процессе поиска пневмических проявлений нами были изучены гистологические и ультраструктурные особенности изменений органов и тканей больных, погибших от ожогового сепсиса [2]. При электронно-микроскопическом

исследовании ткани легких в альвеолоцитах среди темных включений и остатков органелл выявлено наличие бактерий (стафилококков), которые имели темный матрикс и выраженную утолщенную наружную оболочку. В некоторых вакуолях отмечались бактерии в стадии деления, что указывало на сохранность их жизнедеятельности при нахождении в цитоплазме альвеолоцитов. При исследовании клеток коркового слоя почек наблюдалась выраженные в различной степени деструктивные изменения эпителия почечных канальцев. При этом в межклеточном пространстве и в просвете канальцев отмечены выраженные скопления бактерий (преимущественно *Ps. aeruginosa*) [2]. Таким образом, применение электронной микроскопии, также как ИГХ и других современных методов исследования на секционном материале, может существенно расширить диагностические возможности морфологической верификации сепсиса. Однако следует помнить, что в этих случаях необходимо проведение ранних вскрытий и соответствующая фиксация материала. При этом идентификация инфекционных агентов обычно оказывается более эффективной, нежели возможности для трактовки клеточных и тканевых изменений [68].

Метастатические септические очаги, в свою очередь, также могут явиться источником сепсиса («вторичные входные ворота»), особенно в случаях его затяжного течения. При этом «первичные входные ворота» — первичный септический очаг, как правило, подвергается организации и даже заживлению. Рубцы на месте заживления первичного и метастатического очагов нагноения порой имеют желтоватый цвет из-за отложения липидов. Обнаружение метастатических септических очагов в органах, не соприкасающихся с внешней средой, например в сердце (миокард), головном мозге, селезенке, является достоверным морфологическим признаком формы тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью.

При подозрении на катетеризационный сепсис необходимо установить время, длительность, количество и место проводившихся катетеризаций. Не допускается извлечения катетера до проведения аутопсии. Во время вскрытия необходимо тщательно исследовать мягкие ткани и венозные сосуды на глуби-

ну стояния катетера. При выявлении признаков воспаления или тромбоза сосуда соответствующие участки следует взять для бактериологического и гистологического исследования.

Достаточно специфичным макроскопическим проявлением сепсиса являются изменения органов иммуногенеза, в частности обнаружение классического признака сепсиса — *септической селезенки* («*септического спленита*»), которая в большинстве наблюдений увеличена в размерах, иногда в 2–3 раза и более. Кapsула селезенки может быть напряжена или, наоборот, сморщена (например, при кровопотере). Вследствие выраженного напряжения капсулы последняя иногда рвется во время выделения селезенки при аутопсии. Поверхность разреза красновато-сероватого цвета, полнокровная, отмечается выраженная трабекула, фолликулов. Легким поглаживанием обушка ножа по поверхности разреза оценивается характер и количество соскабливаемой ткани: для сепсиса, как правило, характерен обильный соскоб, аналогично он выглядит и при острых кровопотерях, однако в этих случаях селезенка уменьшена в размерах и имеет морщинистую капсулу.

Во время аутопсии следует изучить состояние селезеночной вены, поскольку в ней нередко развивается тромбофлебит, ведущий к абсцессам печени. Кроме этого отмечают наличие очаговых изменений селезенки (в частности, инфарктов), их форму, размер, цвет, отношение к капсуле, степень выбухания или западения ткани в этом участке со стороны капсулы. Термин «*острый спленит*» (септическая селезенка) употреблялся для обозначения дряблой, легко рвущейся селезенки. При гистологическом исследовании отмечается увеличение числа клеток миелоидного ряда, нейтрофилов и макрофагов в красной пульпе. Иногда селезенка не бывает увеличенной и дряблой. Подобное встречается, в частности, у ослабленных больных, при алиментарной дистрофии, раневом сепсисе, тяжелых ожогах («*аспленореактивное*» течение сепсиса). Отсутствие увеличения селезенки считается плохим прогностическим признаком. Классические описания септической селезенки были установлены в доантибиотиковую эру, и сегодня нередко патологоанатом констатирует, что, очевидно, под влиянием АБП происходит своего рода «*сдерживание*»

увеличения массы селезенки и нейтрофильной инфильтрации ее красной пульпы [65].

«Сепсис — это болезнь микроциркуляции» [113]. Эндотелиальная дисфункция (деструкция), васкулиты и нарушения в системе микроциркуляции являются типовыми морфологическими критериями критических состояний, и в полной мере они проявляются при сепсисе, что было подтверждено как в эксперименте, так и на материале аутопсий [7, 8, 17, 113]. Морфологические изменения эндотелия при сепсисе, обусловленные освобождением широкого спектра цитокинов, лежат в основе нарушений оксигенации и питания тканей, повышения сосудистой проницаемости, вазодилатации и лейкоцитарного диапедеза. При микроскопическом исследовании отмечается краевое стояние лейкоцитов и их выход в ткани под влиянием активации моноцитов и освобождения провоспалительных цитокинов [123, 132], экспрессии молекул адгезии эндотелиоцитов и лейкоцитов [59, 116]. Базисом патоморфологических изменений при системной воспалительной реакции и при сепсисе являются активация эндотелиоцитов, эндотелиальная дисфункция и эндотелиальная деструкция, развивающиеся не только под влиянием цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IFN, TNF- α), но также протеаз (тромбина, фактора Xa), различных факторов роста, вазоактивных веществ (брadiкинина, гистамина, эндотелина-1) и факторов комплемента. Последующие изменения — краевое стояние, роллинг, адгезия и миграция лейкоцитов происходят под влиянием селектинов, интегринов, иммуноглобулинов (ICAM-1, VCAM-1). Достижением последних лет следует считать исследования, в которых обосновывается возможность применения на аутопсийном материале иммуногистохимических методов выявления в эндотелиоцитах экспрессии E-селектина (CD62E), VLA-4, ICAM-1 (CD54), лактоферрина, VEGF [7, 126, 127].

Активация эндотелия и его дисфункция являются важным фактором не только инициации сепсиса, но и развития ПОН [76]. Развитие синдрома ДВС при сепсисе усугубляет поражение органов, приводя также к ПОН. Малоизученным фактором патогенеза ПОН являются гистоны, ядерные белки, участвующие в упаковке нитей ДНК и в эпигенетической регуляции

(транскрипции, репликации, репарации). В результате некроза и апоптоза клеток они способны попадать во внеклеточную среду. В исследованиях *in vitro* было установлено, что гистоны, в основном Н3 и Н4, вызывали гибель эндотелиальных клеток человека, а при введении гистонов мышам развивалась картина сепсиса и ПОН на фоне распространенного микротромбоза, связанного с повреждением эндотелиоцитов. Введение антител против гистона Н4 защищало от развития сепсиса, в том числе за счет снижения содержания эндотоксина в крови [137].

Другим ядерным белком, вовлеченным в патогенез сепсиса и СПОН, является HMGB-1 (High-mobility Group Protein B1, амфотерин). HMGB-1 участвует в стабилизации нуклеосом и в процессах транскрипции. При гибели клеток происходит его высвобождение, и вне клеток он проявляет себя как высокоактивный цитокиновый медиатор. Введение HMGB-1 мышам приводило к диссеминированному микротромбозу и гибели животных, назначение антител к HMGB-1 сопровождалось снижением уровня эндотоксина, угнетением степени повреждения легких и развитием сепсиса [117].

Таким образом, усиление процессов апоптоза и увеличение степени некроза приводят к высвобождению ядерных белков, включая вышеуказанные гистоны и HMGB-1, которые сами по себе являются высокоактивными цитокинами и путем активации других клеток (макрофагов, нейтрофилов) приводят к синтезу целого каскада цитокинов, повреждающих эндотелий. То есть формируется порочный круг развития эндотелиальной деструкции и полиорганной недостаточности при сепсисе.

Инфекционные артерииты подразделяются на эндартерииты, мезартерииты и периартерииты. Эндартериит может протекать со слабой очаговой пролиферацией и десквамацией эндотелиальных клеток или выраженной пролиферацией последних с облитерацией просвета. При присоединении тромбоза развивается пристеночный или обтурирующий тромбартериит. Процессы повреждения и некроза могут распространяться только на эндотелий или охватывать внутреннюю, среднюю и наружную оболочки, в том числе с разрушением эластических мембранных. Развитие данных изменений

связано в основном с действием цитокинов и лежит в основе патогенеза эндотелиальной дисфункции и деструкции. Важно, что диагностика деструкции эндотелиоцитов возможна и в клинических условиях на основании определения числа циркулирующих эндотелиальных клеток в крови [96].

Характерными микроскопическими признаками сепсиса также считаются выявляемые в сосудах и капиллярах органов микроорганизмы и их микроколонии, в том числе с повреждениями эндотелия и микронекрозами сосудистой стенки, практически без признаков клеточной реакции [26]. В свою очередь морфология системной воспалительной реакции в ее продвинутую стадию проявляется гиперплазией костного мозга и органов иммуногенеза, увеличением лейкоцитов в периферической крови, поражениями сосудов, межуточным воспалением, а также обратимыми и необратимыми повреждениями клеток паренхиматозных органов [1].

Под влиянием воздействия микробов и их токсинов нередко возникают явления гемолитической анемии, что может проявляться признаками геморрагического синдрома и неизменительной желтухи. В миокарде, печени, почках, легких наблюдаются выраженные в различной степени обратимые и необратимые повреждения, а также некрозы клеток. Данные повреждения как раз и являются основным морфологическим субстратом органной дисфункции и полиорганной недостаточности, характеризующей развитие так называемого тяжелого сепсиса [18, 46]. Однако глубинные основы повреждений локализуются внутриклеточно с вовлечением митохондрий и цитоскелетона, что в настоящее время является предметом экспериментальных исследований [88].

В корковом слое надпочечников в самых ранних стадиях развития сепсиса на фоне нарушений микроциркуляции отмечается утолщение коры с уменьшением в ней липидов, затем развиваются процессы атрофии и делипоидизации. Могут встречаться очаговая дискомплексация и некроз коры. Мозговой слой резко полнокровен, иногда с очагами кровоизлияний, порой весьма крупными, даже с образованием гематомы. Эти изменения могут обусловить острую надпочечниковую недостаточность. Следует также отметить признаки раннего

аутолитического распада в центре надпочечников. В гипофизе может наблюдаться увеличение количества базофилов в передней доле. При этом очаговая дискомплексация гипофиза в сочетании с атрофическими изменениями надпочечников считается морфологическим проявлением функционального истощения гипофизарно-адреналовой системы при сепсисе.

Наряду с признаками повреждения паренхиматозных органов в ряде случаев можно выявить проявления компенсаторных реакций, в частности гиперплазии костного мозга и изменений, свидетельствующих о повышении активности гипофизарно-адреналовой системы. Костный мозг губчатых костей выглядит сочным, серо-розовым, в трубчатых костях желтый костный мозг с очагами красного или малинового цвета.

Наряду с прямым и опосредованным воздействием на структурные элементы организма одним из факторов патогенеза сепсиса и развития ПОН является активация процессов апоптоза, которому подвергаются лимфоциты в лимфатических узлах, тимусе, селезенке и в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками [62]. При сепсисе усиливается апоптоз и других клеточных элементов: эндотелиоцитов, дендритических клеток, макрофагов/моноцитов, нейтрофильных гранулоцитов, эпителиальных клеток [135]. Наши данные, полученные в результате иммуногистохимического выявления p53 и регулятора апоптоза BAX (BCL2-associated X protein) в легких, свидетельствуют об увеличении числа альвеолоцитов в состоянии апоптоза в ткани легких больных, погибших от ожоговой болезни и сепсиса [15]. Кроме того, в качестве вероятных признаков апоптоза рекомендуется определение экспрессии митохондриального цитохрома С, каспазы 9 и других иммуногистохимических маркеров. При этом диагностическая значимость оценки апоптоза эпителия из проксимальных участков альвеолярных ходов более информативная, что необходимо учитывать при анализе иммуноморфологических реакций [92].

Изменения миокарда, как правило, представлены расстройствами кровообращения в виде субэндокардиальных кровоизлияний, выраженность которых в значительной мере

зависит от перенесенных реанимационных мероприятий, в частности от массажа сердца. Нарушения в системе микроциркуляции и очаговая ишемия миокарда стабильно наблюдаются при сепсисе. Для септического шока характерны шаровидная форма сердца, дилатация его полостей и дряблость стенок. При микроскопическом исследовании выявляются лейкостазы и микротромбы (преимущественно фибриновые) во всех отделах миокарда, а также так называемые кровоизлияния Шихена (H.L. Sheehan), локализующиеся субэндокардально. Подобные кровоизлияния могут встречаться также при геморрагическом шоке, черепно-мозговой травме, отравлении героином. В этом случае они локализуются почти всегда под эндокардом левого желудочка. При сепсисе и тяжелых инфекционных заболеваниях такие кровоизлияния наблюдаются под эндокардом обоих желудочков сердца, но в большей степени выражены справа. Кроме того, на препаратах миокарда отмечаются такие неспецифические признаки, как умеренный или выраженный интерстициальный отек, миоцитолизис, контрактурные повреждения и глыбчатый распад миофибрилл. Поражения миокарда отличаются мозаичностью по степени их выраженности, по бивентрикулярной локализации, что лежит в основе выявляемых в клинике признаков депрессии миокарда [77].

Данные, полученные M.A. Rossi и соавт. (2007) при изучении сердец больных, погибших от тяжелого сепсиса/септического шока, подтверждают роль структурных изменений миокарда в развитии сердечной недостаточности [100]. В кардиомиоцитах, макрофагах и гладкомышечных клетках интрамуральных сосудов сердца имеется выраженная положительная экспрессия индуцированной NO-синтазы (iNOS). Этот факт может объяснить отрицательный инотропный эффект у больных, повреждения кардиомиоцитов по типу миоцитолизиса и развитие гипотензии. Подтверждена роль TLR4, TNF- α , IL-1, IL-8 в эндотоксин-обусловленной депрессии миокарда. На фоне отека стромы и микроциркуляторных расстройств в миокарде выявляются небольшие очаги «волнистых» кардиомиоцитов с конденсированной саркоплазмой и сохранными ядрами. Ишемия миокарда, как правило, оча-

говая, однако при тяжелом течении могут развиваться обширные участки ишемии с клинической картиной неокклюзивного инфаркта миокарда. Также наблюдаются очаги частичной потери поперечной исчерченности, уменьшение количества актина и миозина и накопление липидов в цитоплазме кардиомиоцитов, что можно рассматривать как морфологический субстрат сократительной дисфункции кардиомиоцитов [100].

Schmittlinger и соавт. (2013) представили распределение частоты конкретных признаков поражения сердца при сепсисе, а именно: миоцитолиза — в 100% наблюдений, участков контрактурного некроза — в 95%, мононуклеарных инфильтратов — в 90%, интерстициального фиброза — в 100%, отека — в 90%, а также участков кровоизлияний — в 30%. В 33% наблюдений больных, погибших от сепсиса, обнаружены признаки интерстициального миокардита. Используя иммуногистохимическую реакцию на CD68, авторы выявили значительное увеличение количества (почти в 15 раз) и размеров (в 2,5 раза) макрофагов в строме миокарда преимущественно вокруг сосудов. В классическом варианте для септицемии характерно развитие интерстициального миокардита. При септикопиемии в миокарде могут также возникать пиемические очаги — абсцессы, локализующиеся в основном в субэндокардиальных отделах правого желудочка, а также очаговый и диффузный гнойный миокардит [104].

Изменения печени при сепсисе. При аутопсии больных, погибших от сепсиса и особенно от септического шока, наблюдается увеличение печени в размерах и массе, вследствие чего глиссонова капсула напряжена. В случае присоединения ДВС-синдрома печень как со стороны капсулы, так и на разрезе имеет пестрый вид за счет множественных кровоизлияний. Характерными признаками считаются отложения фибрина и скопления нейтрофильных гранулоцитов в синусоидах [8, 17]. Примечательно, что в печени пациентов без признаков инфекционного поражения лейкоциты составляют порядка 1–2% от общего числа непаренхиматозных клеток, а при сепсисе их количество увеличивается в 10–20 раз в течение нескольких часов. Типовые микроциркуляторные нарушения, набухание, повышение проницаемости и гибель эндотелиоцитов также

лежат в основе нарушения синусоидального барьера и последующего повреждения гепатоцитов.

При сепсисе всегда отмечаются выраженные в различной степени повреждения и некрозы гепатоцитов преимущественно III зон ацинусов (центральных отделов долек), а также повреждения и уменьшение числа эндотелиоцитов и уменьшение числа клеток Купфера. Эти клетки вносят свою лепту в патогенез клеточных повреждений, продуцируя под влиянием микроорганизмов и/или эндотоксинов многочисленные воспалительные медиаторы, обладающие не только защитными свойствами, но и прямым повреждающим действием на собственные клетки [81]. Центрилобулярные некрозы гепатоцитов выявляются обычно не ранее 3–4-х сут течения сепсиса. Для количественной оценки степени повреждения эндотелиоцитов и клеток Купфера целесообразно проводить иммуногистохимические исследования, в частности выявление CD31 и CD34 для эндотелиальных клеток и CD68 для клеток Купфера [16]. Наличие явлений холестаза при отсутствии внепеченочной обструкции служит дополнительным критерием поражения печени при сепсисе.

Острое поражение почек при сепсисе может быть в виде преренальной формы острой почечной недостаточности, характеризующейся гипоперфузией и ишемией коры с тубулярными некрозами, а также ренальной формы острой почечной недостаточности, клинико-морфологическим проявлением которой служит острый гломерулонефрит или интерстициальный нефрит [1]. Почки при макроскопическом изучении, как правило, увеличены в размерах, капсула напряжена. Мозговое вещество темно-красного цвета, корковое вещество — бледное. При наличии ДВС-синдрома в наблюдениях септического шока отмечаются микротромбы в капиллярах клубочков. Для септического шока также характерно выраженное полнокровие прямых сосудов мозгового слоя, нередко с наличием в них незрелых кроветворных клеток. Основным морфологическим субстратом острой почечной недостаточности является острый тубулярный некроз, характеризующийся некрозом нефроцитов с расширением просвета канальцев.

В клинике сепсис-индуцированное острое поражение почек по определению проявляется олигоанурией, нарушением

выведения азотистых продуктов обмена, нарушением регуляции внеклеточной жидкости и электролитов у пациента с имеющейся или предполагаемой инфекцией. В ОРИТ примерно у половины больных причиной ОПП является тяжелый сепсис. При наличии бактериемии острое поражение почек выявлялось у 19% пациентов с сепсисом, у 21% — с тяжелым сепсисом и у 51% — с септическим шоком [129]. Раннее развитие ОПП (в течение 24 ч после гипотензии) является характерным для большинства наблюдений септического шока — до 64% [51]. Интересным фактом является несовпадение тяжести клинических проявлений ОПН и развития в этот временной период умеренных морфологических изменений в почках. Ранее мы отмечали этот феномен при изучении влияния эндотоксикемии на развитие ОПН в эксперименте и установили, что речь идет о преходящей олигоанурии, которая в дальнейшем может переходить в ОПН с более характерными морфологическими изменениями [14]. Острый тубулонекроз на биопсийном и аутопсийном материале 184 больных с септическим ОПП был констатирован лишь в 40 наблюдениях (23%), почти такая же частота тубулонекроза была получена на экспериментальной модели ОПН [83]. K. Ishikawa и соавт. (2010) предположили причину такого морфофункционального несоответствия в эффекте цитокинов и динамике апоптоза в почках при ОПП. Действительно, в экспериментах по моделированию сепсиса на животных было показано, что TNF- α , IL-1 α , IFN- γ способны приводить как к некрозу, так и к апоптозу нефроцитов проксимальных канальцев почек [79]. Максимальная выраженность апоптоза клеток при моделировании сепсиса путем введения липополисахарида развивается через 8–12 ч. Добавление в культуру клеток плазмы крови, взятой у больных с ожоговым сепсисом, приводит к повреждениям актиновых волокон цитоскелета нефроцитов, а также к усилиению апоптоза подоцитов и эпителия канальцев [89]. Одним из биомаркеров ОПН при сепсисе является IL-18, уровень которого более высокий, чем при ОПН другой этиологии [139].

Известно, что в тканях взрослого организма существует баланс между уровнями митоза и апоптоза, поддерживающий индивидуальное постоянство структуры органов. Однако при

сепсисе происходит хаотический выброс цитокинов с последующим ускоренным апоптозом нефроцитов, что, видимо, и является морфологическим субстратом органической дисфункции, в том числе и ОПН.

При диагностике полиорганной недостаточности патологоанатом традиционно выявляет и определяет значимость сепсис-индуцированной острой дыхательной (в рамках ОРДС), сердечно-сосудистой, почечной, печеночной недостаточности. Соответствующие макро- и микроскопические изменения органов описаны не только в научной, но и в учебной литературе. Однако зачастую остаются без подробного анализа изменения в центральной нервной системе.

Изменения головного мозга представлены, как это обычно описывается на секции, выраженным в различной степени циркуляторными нарушениями (отеком, полнокровием, петехиями, набуханием вещества). Мы считаем необходимым обратить внимание патологоанатомов на существенную, а иногда и ведущую роль поражений головного мозга в танатогенезе при сепсисе [13]. Уже в ранние сроки заболевания может развиваться сепсис-индуцированная острая энцефалопатия (СИЭ), которая помимо клинической симптоматики имеет особые морфофункциональные проявления и играет важную роль в ухудшении состояния больного и в наступлении летального исхода [112]. Динамика изменений головного мозга при сепсисе, в связи с актуальностью проблемы диагностики, предупреждения и коррекции СИЭ, представлена в литературе на экспериментальных моделях, а также на основании результатов МРТ и ЯМР. В клинике септическая энцефалопатия рассматривается в качестве независимого фактора риска трехкратного повышения уровня летальности у пожилых пациентов. Развитие септической энцефалопатии обусловлено диффузными нарушениями структуры и функционирования головного мозга при ССВР в отсутствие инфекционных поражений его тканей.

Патогенез СИЭ можно представить, используя логическую матрицу ССВР, в то время как отсутствует инфицирование ЦНС *sui generis*. Особенность патогенеза СИЭ заключается в активации неврогенного пути воздействия

на афферентные нервы наряду с эндотелиальной активацией и последующим включением гуморального патогенетического пути. Вследствие этого возникают как церебральные, так и системные, сосудистые и метаболические, нарушения. Центральное место в патогенезе СИЭ занимает повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с последующей микроглиальной активацией и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. При сепсисе в процесс вовлекаются циркумвентрикулярные органы, влияющие на сохранность ГЭБ и экспрессирующие компоненты врожденной и адаптивной иммунных систем в головном мозге. Следующим этапом, в связи с повреждением ГЭБ, является развитие воспалительной реакции в головном мозге: отека, нейтрофильной инфильтрации, активации астроцитов [49]. Повреждения ГЭБ имеют локализацию в корковом веществе по ходу пространств Virchow-Robin или более диффузную — с вовлечением белого вещества головного мозга [112]. Вследствие эндотелиальной активации происходит освобождение провоспалительных цитокинов и NO, что приводит к их повреждающему воздействию на клетки мозга. Апоптоз клеток мозга при сепсисе также может возникать под влиянием глутамата, гипергликемии, а также в условиях оксидативного стресса, дисфункции митохондрий, повышения проапоптотических (BAX) и снижения интрацеллюлярных антиапоптотических факторов (BCL2) [109].

Провоспалительные и противовоспалительные цитокины, а также оксид азота и простагландинги обладают прямым и опосредованным повреждающим действием на клетки микроглии, астроциты, нейроны. Кроме этого гиппокамп чрезвычайно уязвим к изменениям гемодинамики и метаболизма, включая нарушения кислотно-основного состояния и уровня глюкозы в сыворотке крови. Важным звеном патогенеза энцефалопатии является и активация процессов апоптоза. Так, у больных, погибших в результате сепсиса, установлены признаки апоптоза микроглии в нейровегетативных и нейроэндокринных ядрах, а также в миндалинах головного мозга. При этом выраженность процессов апоптоза коррелирует с уровнем экспрессии эндотелиальной синтазой оксида азота [109].

Изменения легких при сепсисе. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что легкие являются центральным и наиболее уязвимым органом при сепсисе и септическом шоке (как и при многих других критических состояниях), участвующим в иницииации и прогрессировании сепсиса и последующего СПОН. Сложный патологический процесс, развивающийся в легких при системном токсическом воздействии, в том числе инфекционной природы, обозначают как острый респираторный дистресс-синдром. Синонимы — шоковое легкое, респираторный дистресс-синдром взрослых, влажный ателектаз, острое легочное повреждение, легкое Дананга и многие другие [15, 40, 66, 72, 121].

Патоморфология ОРДС (рис. 12.2) сводится к интраальвеолярному и интерстициальному отеку, нейтрофиллезу и мегакариоцитозу микроциркуляторного русла легких, формированию гиалиновых мембран, развитию мелкоочаговой пневмонии и ряду других признаков. ОРДС представляет

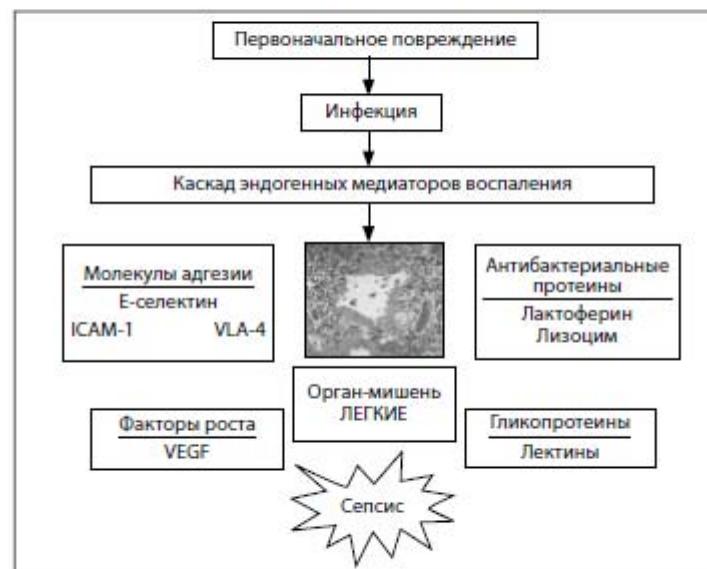


Рис. 12.2. Легкие как первичный орган-мишень при сепсисе и системной воспалительной реакции (по Tsokos M., 2007 [124], с изменениями)

собой острое воспалительное повреждение легких, с резким повышением сосудистой проницаемости, увеличением веса и выраженным уменьшением поверхности аэрогематического барьера [53, 61, 99]. При этом особое диагностическое значение придается феномену гиалиновых мембран, который считается патогномоничным для ОРДС (не соотносить с гиалиново-мембранный пневмонией новорожденных!).

Макроскопически легкие при ОРДС увеличены в размерах и массе, поверхность их влажная, синевато-красноватого цвета (влажный ателектаз, «мясистое легкое»). При этом следует иметь в виду, что масса легких и количество выделяющейся жидкости прямо коррелируют с объемом внутривенных инфузий. На плевре могут отмечаться множественные петехии. Наличие субплевральных мелких абсцессов свидетельствует, как правило, о пиемических метастазах. При микроскопическом исследовании выявляются: выраженный интерстициальный и альвеолярный отек, инфильтрация стенок альвеол лейкоцитами с участками разрушения перегородок, гиалиновые мембранны, ателектазы различной величины и давности, а также трахеобронхит и бронхиолит, со временем приобретающие гнойный характер. Кроме того, отмечаются внутрисосудистые скопления тромбоцитов, фибриновые тромбы в артериолах, капиллярах, гиперплазия и повреждения альвеолоцитов [15].

Необходимо отметить, что вышеперечисленные изменения характеризуются гетерогенностью, но в целом носят фазный характер. На ранних стадиях преобладают явления интерстициального отека и ателектазы, в поздний период присоединяются очаги пневмонии с абсцедированием и процессы фиброза. В настоящее время течение ОРДС условно подразделяют на три стадии, каждая из которых характеризуется развитием воспалительных изменений (табл. 12.1):

- 1) экссудация — инициализация воспаления;
- 2) пролиферация — продолжение воспаления;
- 3) фиброз — исход воспаления.

Считается, что острой стадии ОРДС предшествует начальное поражение легких, которое следует обозначать термином «острое повреждение легких» (ОПЛ). Для ОПЛ и острой стадии ОРДС характерны признаки дисциркуляторных

Таблица 12.1. Морфологическая характеристика легких при ОРДС

Стадия экссудации	Стадия пролиферации	Стадия фиброза
<i>Макроскопические изменения</i>		
Легкие увеличены в размерах и массе	Легкие увеличены в размерах и массе	Легкие увеличены в размерах и массе
Плотные	Плотные	Бугристые
Влажные	Влажные	Плотные, мясистой консистенции с эмфизематозными очагами
Полнокровные	Умеренно полнокровные	Умеренно полнокровные
Темно-розового цвета	Серовато-розового цвета	Серовато-розового цвета
<i>Микроскопические изменения</i>		
Отек (интерстициальный и внутриальвеолярный)	Отек (интерстициальный и внутриальвеолярный)	Полное нарушение архитектоники ацинусов
Дисфункция и деструкция эндотелия	Нейтрофильные гранулоциты и макрофаги в просвете альвеол и в интерстиции	Диффузный и очаговый фиброз
Нейтрофильные гранулоциты и макрофаги в просвете альвеол и в интерстиции	Повреждения структур аэрогематического барьера	Лимфоидно-макрофагальные инфильтраты
Апоптоз и некроз альвеолоцитов	Коллапс альвеол	Очаги эмфиземы
Гиалиновые мембранны	Диффузные мелкоочаговые ателектазы	Пенистые макрофаги
Мегакариоцитоз микроциркуляторного русла	Мегакариоцитоз микроциркуляторного русла	Мегакариоцитоз микроциркуляторного русла
Признаки шунтирования кровотока	Кровоизлияния, признаки шунтирования	Организация матрикса
Местный тромбоз	Лизис гиалиновых мембранны	Признаки шунтирования кровотока
Диапедез эритроцитов	Лизис и организация экс-судата и микротромбов	Извилистость сосудов и миоинтимальные утолщения их стенок
	Пролиферация альвеолоцитов 2-го типа	
	Пролиферация фибробластов (миофибробластов)	
	Уменьшение объема функционирующей капиллярной сети	

и дистелектатических изменений легких. Для подострой — пролиферативные изменения поврежденного альвеолярного и бронхиолярного эпителия и эндотелия; как правило, выявляется мелкоочаговая бронхопневмония. В хронической стадии, которая по понятным причинам редко становится предметом исследования патоморфологов, преобладают признаки обратного развития. Наблюдается организация пневмонического экссудата с участками карнификации, уплотнение и фрагментация гиалиновых мембран, формирование интерстициального фиброза легких. ОРДС является причиной развития тяжелой дыхательной недостаточности, которая максимально выражена при острой и подострой стадии процесса. В этот период больные, как правило, находятся на ИВЛ. Поэтому пневмония, развивающаяся в большинстве случаев в подострой фазе ОРДС, имеет сложный генез, который определяется патофизиологическими механизмами, связанными как с дистресс-синдромом, так и с длительной ИВЛ, т.е. является вентилятор-ассоциированной [136].

В исследованиях А.В. Спирина и Л.М. Гринберга [39] были получены данные о диагностической ценности различных морфологических признаков ОРДС при материнской смертности. Оказалось, что наиболее информативный диагностический признак — мегакариоцитоз сосудов микроциркуляторного русла легких — был обнаружен в 96,1%, тогда как гиалиновые мембранны встретились всего в 62,3% случаев. Мегакариоцитоз при септическом и других видах шока развивается в результате резкого повышения продукции мегакариоцитов в костном мозге за счет активации тромбоцитарного звена гемостаза, и можно полагать, ассоциирован в первую очередь с ДВС-синдромом. Мегакариоциты «застревают» в капиллярах альвеолярной стенки из-за своего большого размера, т.е. по существу развивается мегакариоцитарная эмболия. В норме мегакариоциты в легких практически не встречаются, а при мегакариоцитозе легких они хорошо выявляются в микроциркуляторном русле при окраске гематоксилином и эозином [41].

Стадии течения ОРДС полностью соответствуют fazam воспаления. При этом речь идет не о местной, а о системной

воспалительной реакции. В своем развитии данный синдром не обязательно должен пройти все три стадии. Летальный исход может наступить на любом этапе, а при устранении причинного фактора и/или благодаря эффективному лечению процесс может быть остановлен с последующим развитием процессов reparации [44].

При электронной микроскопии в легких при ОРДС видны расширенные межклеточные пространства сосудистого эндотелия, а также скопления нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов в межальвеолярных перегородках. Применение иммуногистохимического метода, в частности с CD45, позволяет более демонстративно и доказательно говорить о так называемых лейкостазах, т.е. скоплениях нейтрофильных гранулоцитов в просвете сосудов. Установить уменьшение числа эндотелиоцитов в легочных капиллярах возможно при помощи иммуногистохимического исследования с маркерами CD31, CD34, фактора Виллебранда. Так, проведенные нами иммуноморфологические исследования аутопсийного материала ткани легких больных, погибших от сепсиса и перитонита, свидетельствуют о значительном снижении числа эндотелиальных клеток преимущественно в капиллярах и мелких артериях [18].

Морфологические изменения эндотелиоцитов при ОРДС лежат в основе методов клинико-лабораторной диагностики эндотелиальной дисфункции и деструкции, основанных на выявлении антигенов фактора Виллебранда в сыворотке крови. Так, повышение в 4,5 раза и более содержания в сыворотке крови фактора Виллебранда у больных с сепсисом считается критерием развития острого повреждения легких (чувствительность метода составляет 87%, специфичность — 77%) [101].

Согласно данным F. Takahashi и соавт. (2004), весьма надежным морфологическим диагностическим критерием ОРДС является положительная экспрессия остеопонтина в альвеолярных макрофагах. Остеопонтин является цитокином, способным ингибировать продукцию оксида азота. При иммуногистохимическом исследовании легких больных, страдавших ОРДС и погибших от сепсиса, отмечена выраженная положи-

тельная реакция на остеопонтин в участках скопления альвеолярных макрофагов и слабоположительная с макрофагами, лежащими в интерстиции. При этом в контрольных легких реакция остеопонтина со всеми клеточными элементами, включая макрофаги, была отрицательной [118].

По мнению многих исследователей [15, 19, 94, 121, 125], именно легкие, их микроциркуляторное русло, являются тем объектом, где самой природой как бы предоставлена возможность для поиска на материале аутопсий диагностических маркеров сепсиса и системной воспалительной реакции (см. рис. 12.2). Одним из таких маркеров является Е-селектин, мощный рецептор первичной адгезии нейтрофильных гранулоцитов, благодаря которому происходят краевое стояние, роллинг и прилипание циркулирующих в крови лейкоцитов к эндотелию [87]. В 2000 г. M. Tsokos, F. Fehlauer и K. Püschel удалось на аутопсийном материале успешно применить иммуногистохимическое выявление Е-селектина в легких с полуофициальной оценкой для подтверждения диагноза сепсиса [127]. В последующем были получены убедительные данные о возможностях диагностики сепсиса на аутопсийном материале на основании иммуногистохимического определения в легких VLA-4(CD49d/CD29), ICAM-1(CD54), лактоферрина и VEGF [7, 124]. Во всех наблюдениях больных, погибших от сепсиса, показана положительная экспрессия VLA-4 в интеральвеолярных, интерстициальных и внутрисосудистых лейкоцитах, а также выраженная реакция Е-селектина и ICAM-1 в эндотелиоцитах легочных артерий, артериол, прекапилляров, капилляров, венул и вен, а также в легочных макрофагах и лимфоцитах. Краткий обзор выявления цитокинов в практике иммунопатологической диагностики сепсиса представлен в статье S. Hostis и соавт. [74].

Септический шок. Известно, что основными макроскопическими признаками септического шока являются изменения почек (ишемия коркового слоя и резкое полнокровие мозговых пирамид) и в еще большей степени легких (ОПЛ и ОРДС). Практически в каждом наблюдении септического шока развиваются нарушения гемокоагуляции в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

(ДВС-синдром) той или иной степени выраженности. При гистологическом исследовании наблюдается неравномерность кровенаполнения тканей различных органов с малокровием в одних участках и переполнением кровью сосудов со сладжированием эритроцитов в других. Закономерностью развития ДВС-синдрома является последовательная смена двух фаз: гиперкоагуляции и гипокоагуляции. Для первой фазы характерны гиперфибриногенемия, внутрисосудистое свертывание крови, агрегация клеток крови и блокада микроциркуляции. Для второй — гипофибриногенемия, тромбоцитопения потребления, геморрагические проявления.

Примечательно, что для сепсиса без развития пневматических метастатических очагов более характерна активация противо-свертывающего звена (повышение уровня растворимых комплексов фибрин мономера и продуктов деградации фибрина на фоне низкой активности антиплазминов), обусловленная общим протеолизом. При пневматических осложнениях чаще отмечаются выраженные гиперфибриногенемия и активация свертывающего потенциала крови. При микроскопическом исследовании в кровеносных сосудах различных органов выявляются фибриновые, тромбоцитарные, эритроцитарные, лейкоцитарные и смешанные мелкие рассеянные тромбы. Однако следует помнить, что микротромбы отмечаются, как правило, у пациентов, погибших через несколько часов после развития септического шока. Если смерть наступила через несколько дней, то тромбы могут не обнаруживаться. Более того, при поздних вскрытиях может происходить посмертный лизис данных тромбов, что должно учитываться при проведении клинико-патологоанатомических сопоставлений.

Часто ДВС сопровождается, как мы уже отмечали, мегакариоцитозом капилляров микроциркуляторного русла легких. Кроме ДВС, при сепсисе может также встречаться локализованное внутрисосудистое свертывание крови, как правило, в органах, где имеется тяжелый воспалительный процесс. Характерным для ДВС-синдрома является наличие мелкоочаговых некрозов в тканях и органах (вследствие тромбоза) и язв в желудочно-кишечном тракте, а также различных по величине кровоизлияний и кровотечений в серозные полости

и в просвет полых органов. К наиболее тяжелым проявлениям ДВС-синдрома относят некроз трабекулярного слоя и апоплексию надпочечников, кортикальный некроз почек, некрозadenогипофиза, эрозивно-язвенные поражения желудка, кровоизлияния и геморрагические инфаркты в легких.

Таким образом, посмертная диагностика сепсиса базируется на результатах вскрытия, позволяющих определить как конкретные традиционные клинико-анатомические формы сепсиса (септицемию и септикопиемию как наиболее частую форму сепсиса с метастатическими очагами), так и варианты его течения, соответствующие клинической классификации (сепсис, тяжелый сепсис с полиорганный недостаточностью и септический шок). Следует подчеркнуть, что такой дуализм не содержит в себе антагонистических противоречий и вполне может использоваться в клинической практике. В случаях сепсиса без метастатических очагов (септицемия) в основу диагноза должны быть положены клинико-морфологические сопоставления, наличие первичного септического очага, характерные для септического шока морфологические изменения, данные микробиологических исследований и при возможности определение маркеров сепсиса в трупной крови и в тканях.

12.3. Патологоанатомическая диагностика сепсиса у детей

«Несмотря на успехи антибактериальной терапии, сепсис у детей по-прежнему является проблемой, требующей решения, так как смертность от сепсиса в последние годы во всем мире не имеет тенденции к снижению». Это высказывание профессора Т.Е. Ивановской 35-летней давности до настоящего времени не утратило своей актуальности [11]. Успехи современной антибактериальной терапии инфекционных заболеваний подтвердили справедливость сформулированного И.В. Давыдовским постулата, что сепсис прежде всего проблема макробиологическая. Поэтому созданная М.М. Levy и соавт. в 2003 г. концепция диагностики сепсиса PIRO в первую очередь учи-

тывает предрасполагающие условия к развитию у пациентов сепсиса (Р), т.е. наличие факторов риска развития сепсиса [86]. Ведущим фактором, от которого зависит риск развития и исход педиатрического сепсиса, является состояние иммунной системы ребенка, представленной компонентами врожденного и адаптивного иммунитета. У детей с врожденными или наследственными классифицируемыми иммунными дефицитами сепсис развивается как закономерное осложнение основного заболевания, каким является сам иммунодефицитный синдром. У детей с более легкими дефектами иммунной системы, морфологически проявляющимися, например, незрелостью тимуса и периферической лимфоидной ткани, преждевременным жировым метаморфозом корковой зоны тимуса, иммунодефицитное состояние не является основным заболеванием, а представляет собой неблагоприятный фон, создающий риск заболевания сепсисом. В группу риска развития сепсиса как осложнения основного заболевания, играющего существенную роль в танатогенезе, входят больные с приобретенными иммунодефицитными состояниями, например при гемобластозах, любых других злокачественных опухолях, болезнях крови, ВИЧ-инфекции, сахарном диабете. В группу риска по развитию сепсиса также входят дети с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы, с врожденными и наследственными дерматитами, ожоговые больные, больные, прошедшие лечение в палатах интенсивной терапии и др.

Известно, что риск развития сепсиса у детей находится в обратной зависимости от их возраста, во всем мире сепсис как инфекционное заболевание наиболее распространен в период новорожденности [107]. Особенно высокий риск развития септического процесса наблюдается среди глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении. С улучшением выхаживания глубоконедоношенных новорожденных, несмотря на прилагаемые усилия в профилактике, ранней диагностике и лечении, сепсис стал важной причиной неонатальной смертности и долгосрочной заболеваемости. Летальность от сепсиса в структуре неонатальной смертности, по данным разных авторов, составляет от 13–15 до 30–50% [29, 107].

Сепсис новорожденных в МКБ-10 в группе «Инфекционные болезни, специфичные для перинatalного периода» обозначен как «Бактериальный сепсис новорожденного» (Р36), включающий «врожденную септицемию». В качестве отдельных подгрупп выделены этиологические виды сепсиса: сепсис новорожденных, обусловленный стрептококками группы В (Р36.0), другими и неуточненными стрептококками (Р36.1), золотистым стафилококком (Р36.2), другими и неуточненными стафилококками (Р36.3), кишечной палочкой (Р36.4), анаэробными микроорганизмами (Р36.5), другими бактериальными агентами (Р36.8), неуточненный бактериальный сепсис (Р36.9).

Сепсисом новорожденных, или неонатальным сепсисом, называется сепсис, возникающий на первом месяце жизни. При внутриутробном (антенатальном, в том числе и трансплацентарном, а также интранатальном) инфицировании развивается ранний (врожденный) неонатальный сепсис, который клинически манифестирует в первые трое суток жизни. При постнатальном инфицировании развивается поздний неонатальный сепсис, клиническая манифестация которого происходит на 4–7-е сут до истечения 28 сут жизни. При постнатальном инфицировании развивается внебольничный (ненозокомиальный) и госпитальный (нозокомиальный) сепсис.

Основными факторами риска развития раннего неонатального сепсиса являются:

- недоношенность и низкая масса тела новорожденного;
- колонизация стрептококком группы В родовых путей и желудочно-кишечного тракта матери;
- эндометрит;
- преждевременное излитие околоплодных вод с длительным безводным промежутком более 12 ч;
- инфекция мочевыводящих путей и половых органов;
- лихорадка у матери до и после родов;
- гнойный хориоамнионит, виллузит, фуникулит и васкулит сосудов пуповины;
- задержка внутриутробного развития плода, врожденные пороки развития [138].

Факторами риска позднего нозокомиального (госпитального) сепсиса являются:

- длительное стационарное лечение недоношенных детей;
- катетеризация центральных вен;
- катетеризация мочевых путей;
- длительная искусственная вентиляция легких;
- парентеральное питание;
- хирургические операции;
- длительная антибактериальная терапия, которая способствует появлению полирезистентных возбудителей.

Послеродовое заражение новорожденного условно-патогенной бактериальной флорой связано преимущественно с экзогенным нозокомиальным инфицированием, что является отражением неблагополучия санитарной обстановки в стационаре. Поздний ненозокомиальный сепсис ассоциирован с нарушением домашнего санитарно-гигиенического режима выхаживания новорожденного [29–31].

Прогноз и исход развития такого тяжелого инфекционного заболевания, как неонатальный сепсис, зависит в первую очередь от эффективности иммунного ответа новорожденного. У новорожденных, и особенно недоношенных с экстремально низкой массой тела, иммунная система к моменту рождения полностью не сформирована, характеризуется незрелостью и недостаточностью факторов врожденного и приобретенного иммунитета в сочетании с незрелостью других регуляторных систем [90, 120]. Иммунная система новорожденного, особенно недоношенного, имеет отчетливые черты морфологической незрелости, особенно выраженные в В-зависимых зонах лимфоидных органов. Кроме того, у новорожденных имеется относительная функциональная недостаточность системы нейтрофильных лейкоцитов и моноцитов. Это обстоятельство оказывает решающее влияние на системный воспалительный ответ при сепсисе, существенная роль в реализации которого принадлежит макрофагальной системе. Важным компонентом врожденного иммунитета являются передаваемые от матери после 32-й недели гестации иммуноглобулины G, которые, участвуя в процессах опсонизации бактерий, обеспечивают завершенность фагоцитоза, нейтрализацию бактерий и вырабатываемых ими токсинов. Поэтому в период

новорожденности доношенный и особенно недоношенный ребенок проявляет слабую резистентность к условно-патогенной, гноеродной микрофлоре, такой как стрептококк группы В, коагулазонегативные стафилококки, *E. coli*, *Klebsiella spp.* и другие грамотрицательные микробы [12, 29].

В настоящее время насчитывается более 40 видов условно-патогенных микроорганизмов, которые рассматриваются в качестве возбудителей сепсиса новорожденных (табл. 12.2–12.4). Основным источником условно-патогенной микрофлоры при антенатальном и интранатальном пути заражения плода являются бактерии родовых путей беременной женщины. Установлено, что характер возбудителя заболевания во многом зависит от времени инфицирования плода или новорожденного — антенатальное, интранатальное и постнатальное [30, 97]. При им-

Таблица 12.2. Наиболее частые возбудители сепсиса в зависимости от времени инфицирования плода и новорожденного

Период инфицирования	Вероятный возбудитель
Антенатальный	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Str. agalactiae</i> , <i>E. coli</i>
Интранатальный	<i>Str. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>St. aureus</i>
Постнатальный	<i>St. aureus</i> , <i>St. epidermidis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Таблица 12.3. Наиболее частые возбудители сепсиса в зависимости от локализации первичного очага при постнатальном инфицировании новорожденных

Локализация первичного очага	Вероятные возбудители
Пупочная рана	<i>St. aureus</i> и <i>St. epidermidis</i> , <i>E. coli</i>
Легкие, в том числе в условиях ИВЛ	<i>K. pneumoniae</i> , <i>St. aureus</i> и <i>St. epidermidis</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> (при ИВЛ), <i>Acinetobacter spp.</i> (при ИВЛ)
Кишечный	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i>
Абдоминальный (хирургический)	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , анаэробы
Кожа	<i>St. epidermidis</i> и <i>St. aureus</i> , <i>Str. pyogenes</i> и <i>Str. viridans</i>
Ротоносоглотка	<i>St. epidermidis</i> и <i>St. aureus</i> , <i>Str. pyogenes</i> и <i>Str. viridans</i>
Среднее ухо	<i>E. coli</i>
Мочевые пути	<i>E. coli</i> и другие виды семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus spp.</i>
Внутривенный катетер	<i>St. aureus</i> и <i>St. epidermidis</i>

Таблица 12.4. Наиболее частые возбудители генерализованных инфекций при иммунодефицитных состояниях у новорожденных детей

Характер иммунодефицитного состояния	Вероятные возбудители
Вторичные иммунные дисфункции, включая дисфункции при гестационной незрелости	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Str. pyogenes</i> , грибы рода <i>Candida</i>
Лекарственная иммуносупрессия	ЦМВ, <i>Enterobacteriaceae spp.</i> , <i>St. aureus</i> , грибы рода <i>Aspergillus</i> и <i>Candida</i>
Нейтропения	<i>St. aureus</i> , <i>E. coli</i> , грибы рода <i>Candida</i>
СПИД	Оппортунистическая микрофлора (грибы, микробактерии, ЦМВ и др.)
Первичные иммунодефициты	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> , <i>St. aureus</i> и <i>St. epidermidis</i> , гемолитические стрептококки группы А

иммунодефицитных состояниях свойства возбудителя проявляются в зависимости от патогенетических особенностей дефекта иммунной системы. При врожденных иммунодефицитах часто выявляется смешанная микрофлора, например внутриутробно развившийся кандидоз в сочетании с постнатально присоединившейся синегнойной инфекцией и т.д. [10]. В наших наблюдениях неонатальный сепсис у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела в большинстве наблюдений также имел бактериально-грибковую этиологию. В последние годы кандидоз в отделениях интенсивной терапии стал частым осложнением у недоношенных новорожденных.

По результатам прижизненного бактериологического исследования крови, мочи, ликвора, кала, аспирата из трахеи, зева, а также ПЦР-исследования аутопсийного материала септических очагов, проводившегося при позднем неонатальном сепсисе, наряду с *Candida albicans* чаще всего выявлялись: *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter lwoffii*, *Enterococcus faecium*.

Что касается путей заражения при раннем неонатальном сепсисе, то у ребенка первичный септический очаг, как правило, отсутствует, за исключением случаев внутриутробной деструктивной пневмонии при антенатальном заражении, которая может быть первичным септическим очагом. При внутриутробном инфицировании септический очаг локализуется

в тканях последа — в пупочном канатике, оболочках плода, плаценте. Такая локализация септического очага — прямое доказательство пренатального заражения [12].

При позднем неонатальном сепсисе входными воротами инфекции и первичным септическим очагом чаще всего являются пупочная ранка и пупочные сосуды, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожные покровы, катетеризированные вены, поэтому поздний неонатальный сепсис различается по локализации входных ворот и первичного септического очага, совпадающего чаще всего с входными воротами.

При пупочном сепсисе первичным септическим очагом являются неэпителилизированная пупочная ранка или пупочные сосуды. Септический очаг может быть представлен язвенно-некротическим, гнойно-некротическим омфалитом с переходом гнойного воспаления на переднюю брюшную стенку и париетальную брюшину вплоть до развития флегмоны передней брюшной стенки, гнойного или фибринозно-гнойного перитонита. Омфалит в большинстве наблюдений сочетается с флебитом или артериитом пупочной области, особенно при внебольничных родах. Инфекция может быть непосредственно внесена в пупочную вену при введении через нее лекарственных препаратов в родильной комнате. Первичным септическим очагом может быть гнойный, продуктивно-гнойный или продуктивный тромбофлебит пупочной вены. Следует отметить, что тромбоз пупочной вены всегда является патологией, тромб образуется у конца стояния катетера, что соответствует отрезку пупочной вены на уровне ворот печени. Однако тромб может быть асептическим и не иметь отношения к развитию сепсиса.

Первичным септическим очагом является тромбофлебит, который характеризуется наличием воспалительных инфильтратов в стенке сосуда, альтернативными изменениями intimы и наличием колоний микроорганизмов с септическим расплавлением тромба [12]. Тромбофлебит пупочной вены может сопровождаться гематогенной генерализацией. При этом воспаление может распространяться на воротную вену, с которой пупочная вена анастомозирует. При поражении внутрипеченочных ветвей воротной вены в печени развиваются пилефлебитические абсцессы, а в дальнейшем при

распространении микробных эмболов через аранциев проток и нижнюю полую вену метастатические абсцессы развиваются в легких, из легких — в органах большого круга кровообращения, в том числе может возникнуть метастатический гнойный менингит — самое тяжелое проявление септикопиемии.

У недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при пупочном сепсисе, возникшем на фоне гипоплазии вилочковой железы и периферической лимфоидной ткани, метастатические очаги могут иметь характер ареактивных некрозов. Распространение воспалительного процесса на внепеченочную часть воротной вены может осложниться перитонитом. Реже первичным септическим очагом является тромбартериит пупочной артерии. Стенки одной из пупочных артерий утолщены, деформированы, инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами, просвет сосудаужен, содержит гнойный экссудат. Наличие тромбов в просвете пупочных артерий и асептические некрозы с последующей петрификацией стенок и облитерацией просвета артерий наблюдаются в норме. Этот процесс необходимо отличать от последствий перенесенного артериита. Важным моментом, свидетельствующим об инфицировании с развитием первичного септического очага, является обнаружение микрофлоры в пупочных сосудах. Следует иметь в виду, что при наличии продуктивного процесса в пупочных сосудах микробы нередко находятся в глубине грануляционной ткани и в мазках могут не обнаруживаться [36].

Продуктивный или продуктивно-гнойный флебит и артериит характерен для бактериально-грибковой этиологии пупочного сепсиса. Омфалит, особенно у недоношенных, может быть изолированной патологией и не являться септическим очагом, а обнаружение бактерий в мазках из пупочной ямки может являться результатом соприкосновения ее с внешней средой [12].

Первичным септическим очагом при позднем неонатальном легочном сепсисе является постнатальная нозокомиальная пневмония. Пневмония обычно двусторонняя очаговая, носит деструктивный характер с фибринозно-гнойным экссудатом, нередко с развитием плеврита и эмпиемы плевры. У новорожденных с экстремально низкой массой тела большой проблемой является незрелость легких, респираторные отделы

которых к 22–26-й неделе гестации соответствуют каналикулярной стадии развития. У большинства детей с экстремально низкой массой тела в первые минуты и часы после рождения развивается связанный с дефицитом сурфактана респираторный дистресс-синдром, что требует с профилактической или с терапевтической целью введения сурфактана. Введение сурфактана в большинстве случаев не снимает потребности в искусственной вентиляции легких. У многих детей развивается самое тяжелое осложнение респираторного дистресс-синдрома — бронхолегочная дисплазия с высоким риском присоединения респираторной инфекции и деструктивной пневмонии, которая становится первичным септическим очагом. В наших наблюдениях при нозокомиальной пневмонии и неонатальном сепсисе у недоношенных новорожденных значительно ускоряется процесс формирования бронхолегочной дисплазии.

Первичным септическим очагом при кишечном сепсисе у недоношенных новорожденных является язвенно-некrotический энтероколит, осложняющийся перфорацией стенки кишки и развитием перитонита. О постнатальном инфицировании свидетельствуют более позднее появление клинической симптоматики и отсутствие воспалительных изменений в плодных оболочках.

Посткатетеризационный сепсис новорожденных является ятогенным осложнением длительной катетеризации центральных вен, преимущественно подключичной вены, у больных, которым проводится интенсивная терапия. В этих случаях увеличивается риск инфицирования внутривенных инфузионных сред с септическим расплавлением пристеночного тромба, неизбежно образующегося при длительной катетеризации вен. У больных развиваются катетеризационные тромбофлебиты, которые могут служить первичным очагом неонатального сепсиса. Если интенсивная терапия проводилась по поводу пупочного или других видов неонатального сепсиса, тромбофлебит может быть вторым септическим очагом с другой микрофлорой. Кроме подключичной вены, пристеночные тромбы с последующим септическим аутолизом могут распространяться вплоть до правого предсердия с развитием панкардита с пристеночным тромбозом правого предсердия, язвенно-бородавчатого эндо-

кардита трехстворчатого клапана с множественными эмболическими абсцессами в легких [11]. В случае комбинации метастатических абсцессов с абсцедирующими пневмониями необходимо ориентироваться на особенности морфологии этих процессов, а также проводить подробный анализ клинических данных. Следует иметь в виду возможность развития посткатетеризационного сепсиса при длительном стоянии катетера, например в мочевых путях, сопровождающемся повреждением слизистой оболочки с развитием гнойного воспаления. Криптогенный сепсис у новорожденных является исключительной редкостью. Как правило, он относится к нераспознанному пупочному или кишечному сепсису.

Самой частой клинико-анатомической формой неонатального сепсиса является септициемия, септикопиемия встречается реже. Метастатическими очагами при септикопиемии могут быть как микроабсцессы в почках, печени, легких, так и более значительные очаги гнойного воспаления: гнойный менингит, абсцедирующая пневмония, плеврит, перикардит, перитонит и другие.

Развитие септического шока или бактериально-токсического шока является проявлением тяжелого сепсиса, характеризующегося особенно высокой летальностью (более 40%). Смерть новорожденных может наступить в течение нескольких часов в связи с неуправляемой активацией свертывающей системы крови. Септический шок у новорожденных является результатом массивного поступления в кровеносное русло бактерий, их разрушенных фрагментов или токсических продуктов жизнедеятельности. В большинстве наблюдений септического шока из крови больных высеваются грамотрицательные палочки, стрептококки группы В и энтерококки. Результатом септического шока является снижение тканевого потребления кислорода. Основным морфологическим проявлением септического шока является выраженный ДВС-синдром по сравнению с другими более пролонгированными формами сепсиса, особенно у недоношенных новорожденных. Развитие синдрома ДВС является наиболее характерным проявлением неонатального сепсиса. У новорожденных, особенно у недоношенных, даже при незначительных нарушениях свер-

тывающей системы крови развиваются тяжелые нарушения в микроциркуляторном русле внутренних органов.

ДВС протекает с развитием тромбоцитопении, коагулопатии потребления и депрессии фибринолиза. В капиллярах, венулах и артериолах легких, почек, головного мозга, надпочечников и других органов могут обнаруживаться стазы, сладжи, эритроцитарные и фибриновые тромбы. Возникает повышение проницаемости сосудов с развитием диапедезных кровоизлияний в коже, слизистых оболочках, внутренних органах. Особенно выражены проявления ДВС при молниеносной септицемии и септическом шоке. При затяжном течении сепсиса могут быть эндоваскулиты, сопровождающиеся тромбозом сосудов, что приводят к тяжелым метаболическим повреждениям головного мозга. Наряду с геморрагическим синдромом очень быстро развиваются множественные некрозы во внутренних органах — в том числе кортикальные некрозы почек, некрозы миокарда, головного мозга и других органов, что сопровождается развитием тяжелой полиорганной недостаточности. Кровоизлияния при ДВС на фоне перенесенной внутриутробной гипоксии отличаются особенно распространенным характером. Синдром системной воспалительной реакции развивается одновременно с образованием первичного септического очага.

Морфологические проявления ССВР при неонатальном сепсисе включают в себя комплекс патологических процессов:

- пролиферацию тканевых макрофагов и лимфоцитарную реакцию стромы легких;
- гиперплазию синусовых макрофагов лимфатических узлов; этот признак непостоянно выражен в связи с не зрелостью периферических органов иммунной системы новорожденных;
- экстрамедуллярное кроветворение в печени;
- очаги экстрамедуллярного кроветворения в других органах (селезенка, тимус, поджелудочная и щитовидная железа, почки и др.);
- интерстициальные инфильтраты из незрелых элементов миелоидного ряда в паренхиматозных органах;
- миелоз пульпы селезенки, лимфатических узлов, тимуса как свидетельство неспецифического ответа организма

на возбудитель; типичной септической селезенки со значительным увеличением ее массы у новорожденных, особенно у недоношенных, не бывает, миелоз выявляется при гистологическом исследовании;

- акцидентальную инволюцию вилочковой железы, степень которой зависит от длительности течения сепсиса: от начальных фаз до атрофии тимуса.

При неонатальном сепсисе ССВР проявляется в виде гиперпластической или гипопластической формы, что соответствует гиперэргической и гипоэргической клиническим формам сепсиса [9]. При гиперпластической форме морфологические проявления ССВР выражены, это сочетается с адекватным по степени выраженности лейкоцитозом периферической крови, выраженными реакциями иммунной системы новорожденного, что свидетельствует о высокой жизнеспособности новорожденного. Гиперпластическая форма ССВР выявляется у доношенных новорожденных. Гипопластическая форма ССВР является прямой противоположностью гиперпластической формы, характеризуется отсутствием адекватного ССВР, структурно-функциональной неполнотой механизмов антибактериальной защиты и выявляется преимущественно у недоношенных новорожденных или у доношенных с врожденными иммунодефицитными синдромами. При этом макрофагальная реакция легких и лимфатических узлов минимальная, гемопоэз в печени подавлен, тимус ареактивный, тканевой лейкоцитоз и интерстициальное воспаление отсутствуют, в периферической крови — лейкопения.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) патогенетически связан с ССВР, его возникновение так или иначе связано с исходной недостаточностью или вторичным истощением ССВР и практически всегда выявляется в случае летального исхода. Морфологическим выражением СПОН являются глубокие метаболические клеточные повреждения в паренхиматозных органах — в печени, почках, миокарде. Ключевая роль в развитии органной дисфункции при сепсисе, наряду с некрозом, принадлежит усилиению апоптоза клеток организма. В результате сепсис-индуцированного апоптоза снижается количество клеток врожденного и адаптивного иммунитета: CD4-

и CD8-лимфоцитов, В-лимфоцитов, дендритных клеток. Характерными морфологическими признаками апоптоза являются дегидратационное сжатие клеток, потеря межклеточных контактов, блеубинг клеточной мембранны, разрушение цитоскелета, конденсация хроматина, фрагментация ядра, деградация ДНК [69]. Выявляются отек и набухание головного мозга, отек легких, кровоизлияния в жизненно важные органы — головной мозг, надпочечники, сердце. У новорожденных при анализе патогенеза СПОН необходимо учитывать предрасполагающие факторы, при наличии которых у больных развивается особенно тяжелая полиорганская недостаточность. К развитию тяжелого СПОН предрасположены недоношенные новорожденные, особенно с экстремально низкой массой тела при рождении, с проявлениями синдрома дыхательных расстройств, родовой травмы и внутриутробной гипоксии, доношенные с задержкой внутриутробного развития, новорожденные с врожденными пороками развития, врожденными иммунодефицитами и др.

Аутопсийной диагностике неонатального сепсиса предшествует тщательное изучение истории развития новорожденного, где должны быть отражены сведения о соматическом состоянии матери, особенностях течения беременности и родов, клинических проявлениях заболевания, результатах прижизненных лабораторных, бактериологических и инструментальных исследований, лечебных, хирургических и реанимационных мероприятиях, терминальном периоде. Важными являются результаты гистологического исследования последа. Присутствие лечащих врачей на вскрытии является обязательным. Вскрытие необходимо производить как можно раньше до развития выраженных посмертных изменений, которые при сепсисе возникают очень рано.

Основными задачами, которые необходимо решить в ходе вскрытия, являются следующие:

- выявление исходной патологии новорожденного, в том числе соответствия степени зрелости новорожденного гестационному возрасту;
- выявление входных ворот инфекции, первичного септического очага, наличия метастатических очагов воспаления;

- оценка состояния иммунной системы (центральных и периферических органов иммунной системы, обращать особое внимание на состояние тимуса как центрального органа иммунной системы у плода и новорожденного);
- оценка состояния эндокринной системы для уточнения характера гормональной дисфункции, возникающей при сепсисе;
- выявление признаков ДВС;
- оценка проявлений ССВР;
- выявление морфологических проявлений полигранной недостаточности;
- выявление ятрогенной патологии;
- установление непосредственной причины смерти.

Микроскопическое исследование должно включать изучение всех органов и систем новорожденного независимо от наличия или отсутствия макроскопических изменений. Это обусловлено тем, что у новорожденных морфологические проявления сепсиса, морфологической незрелости, тканевых пороков развития часто выявляются только при гистологическом исследовании. Основными методами гистологического исследования являются окраска гематоксилин-эозином, окраска по Граму-Вейгерту, ШИК-реакция. При подозрении на жировую дистрофию паренхиматозных органов применяется окраска суданом III. Для выявления миелоза внутренних органов — окраска по Гольдману. Для уточнения клеточного состава инфильтратов во внутренних органах и состояния органов иммунной системы рекомендуются иммуногистохимические реакции. Дополнительными методами установления возбудителей инфекционного процесса является окраска цитологических препаратов по Романовскому-Гимзе, по Граму (предпочтительно в модификации Броун-Хоппс или Броун-Брэнн), по Павловскому, а также ШИК-реакция. Важным методом выявления этиологии сепсиса является как прижизненное бактериологическое и ПЦР-исследование, так и аналогичное исследование аутопсийного материала.

После окончания вскрытия формулируется предварительный патологоанатомический диагноз, предварительное патологоанатомическое заключение о наличии сепсиса, его входных

воротах и первичном септическом очаге, клинико-анатомической форме и причине смерти. На основании результатов вскрытия оформляется предварительное или окончательное врачебное свидетельство о смерти (или свидетельство о перинатальной смерти). Окончательный патологоанатомический диагноз и окончательное врачебное свидетельство о смерти оформляются после гистологического, бактериоскопического и бактериологического исследования материала вскрытия.

12.4. Принципы оформления патологоанатомического диагноза и медицинского свидетельства о смерти

Принципы междисциплинарного взаимопонимания клиницистов и патологоанатомов должны основываться на четкой нозологической идентификации сепсиса с непременным использованием шифров действующей МКБ-10 до возможного (необходимого!) внесения изменений. На первой согласительной конференции в г. Калуге нами были предложены и нашли при определении консенсуса полную поддержку следующие нозологически-патогенетические варианты сепсиса:

- сепсис как осложнение местных воспалительных процессов, хирургических вмешательств, травм;
- сепсис как самостоятельная нозологическая единица — первоначальная (основная) причина смерти;
- сепсис как проявление (вариант течения) инфекционного заболевания;
- сепсис как осложнение инфекционных заболеваний.

При сличении клинического и патологоанатомического диагнозов понятия «септический процесс», «септическое состояние», «сепсис» не являются диагнозами, считаются неопределенными и не должны приниматься во внимание [69]. Однако в последние годы ставился вопрос о возможности использования понятия «системная воспалительная реакция» в качестве проявления или осложнения основного заболевания, прежде всего в клиническом диагнозе, и особенно при благоприятном течении заболевания. По-видимому,

для написания такого диагноза в клинике отсутствуют только формальные основания, тем более что вся современная клиническая диагностика построена на выявлении и качественной характеристике признаков СВР в ее динамике вплоть до сепсиса и последующего развития событий.

Совершенно не исключается и только приносит пользу использование понятия ССВР при клинико-патологоанатомических сопоставлениях и в эпикризах. Синдром системной воспалительной реакции до развития сепсиса по морфологической картине трудно отличить от комплекса общих изменений, развивающихся в организме при инфекциях, интоксикациях, политравме, что побуждает клиницистов и морфологов искать новые достоверные критерии сепсиса. Также сегодня мы констатируем своего рода «возрождение» учения И.В. Давыдовского о гнойно-резорбтивной лихорадке и сепсисе [34, 37, 38].

Если же в исходе сепсиса больной погибает, то причиной летального исхода является не ССВР, а сепсис («тяжелый» сепсис), септический шок или «гнойно-резорбтивная лихорадка». Задача патологоанатома заключается в обнаружении доказательной базы причины смерти от сепсиса. И вот здесь происходит как бы конвергенция двух классификаций сепсиса: *современной*, включающей сепсис («тяжелый» сепсис) и септический шок, и *традиционной* (септицемия, септикопиемия, септический шок). Речь идет не о названии, а о кардинальных особенностях течения сепсиса: 1) вариант с быстрым наступлением гемодинамических нарушений и развитием септического шока: сепсис («тяжелый» сепсис), септический шок; 2) вариант с более длительным течением, прогрессированием иммуносупрессии и развитием СПОН, в генезе которой свою роль могут сыграть также и метастатические очаги — сепсис («тяжелый» сепсис). Мы полностью поддерживаем предложения комиссии специалистов Sepsis-3 о включении клеточной и органной дисфункции (морфологически: клеточного и органного повреждения) в качестве критериев при жизни и посмертной диагностики сепсиса [47, 106, 108, 110]. Иммуносупрессия может предшествовать сепсису, однако ее развитие и прогрессирование в ходе течения сепсиса являются неблагоприятным прогностическим признаком.

Много обсуждений вызывает отсутствие в МКБ-10 такой единицы, как септикопиемия. Иногда даже возникает вопрос о том, насколько соответствует используемая в патологоанатомической практике традиционная классификация сепсиса, предусматривающая подразделение сепсиса на септициемию и септикопиемию, современным и, возможно, более совершенным представлениям, возникшим в конце XX в. Оставляя в стороне подобные рассуждения, мы полагаем, что традиционная классификация детализирует патологоанатомическую картину сепсиса, выявляемую при летальных исходах, т.е. патологическую анатомию (**тяжелого сепсиса и септического шока**). Тяжелый сепсис проявляется в двух вариантах: септициемии и септикопиемии с возможным развитием септического шока и полиорганной недостаточности. В свое время Н.К. Пермяков не без оснований предлагал вместо термина «септициемия» использовать понятие «септический шок» [23].

Эксперты ВОЗ предложили использовать термин «синдром системной воспалительной реакции» в разделе R00-R99 ICD-10 (табл. 12.5).

Таблица 12.5. Синдром системной воспалительной реакции

R65 Systemic Inflammatory Response Syndrome [SIRS]	
Note:	This category should never be used in primary coding. The category is for use in multiple coding to identify this condition resulting from any cause. A code from another chapter should be assigned first to indicate the cause or underlying disease
R65.0	Systemic Inflammatory Response Syndrome of infectious origin without organ failure
R65.1	Systemic Inflammatory Response Syndrome of infectious origin with organ failure Severe sepsis
R65.2	Systemic Inflammatory Response Syndrome of non-infectious origin without organ failure
R65.3	Systemic Inflammatory Response Syndrome of non-infectious origin with organ failure
R65.9	Systemic Inflammatory Response Syndrome, unspecified

Таблица 12.6. Код R65 для синдрома системного воспалительного ответа

R65	Синдром системного воспалительного ответа
R65.0	Синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения без органического нарушения
R65.1	Синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с органическим нарушением
R65.2	Синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения без органического нарушения
R65.3	Синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения с органическим нарушением
R65.9	Синдром системного воспалительного ответа неуточненный

Минздрав России в письме от 05.12.2014 г. № 13-2/1664 указал в перечне обновлений МКБ-10 код **R65** для вариантов синдрома системного воспалительного ответа (табл. 12.6) и код **R57.2** для септического шока.

Мы обращаем внимание коллег на переведенное нами на русский язык примечание к коду **R65** в англоязычной версии ICD-10: «Эта категория не используется для кодирования основного заболевания. Эта категория предназначена для множественного кодирования с целью идентификации состояния, возникшего в силу действия разных причин. Для указания причины или основного заболевания следует применять первым код другого раздела». К сожалению, это примечание не было приведено в упомянутом выше письме МЗ РФ, что создало впечатление о введении в МКБ-10 первоначального кода для ССВР.

Что касается структуры клинического и патологоанатомического диагнозов, то первоначальной причиной смерти могут быть только те заболевания, состояния, осложнения, которые имеют четкую нозологическую идентификацию в МКБ.

В настоящее время в большинстве наблюдений сепсис рассматривается как осложнение различных заболеваний. В связи с этим в патологоанатомическом диагнозе (и в клиническом также) и в медицинском свидетельстве о смерти он является **осложнением** заболеваний и состояний:

- осложнение местных нагноительных процессов;
- осложнение травм; раневой сепсис;
- осложнение, развившееся в течение 28 дней послеоперационного периода;

- осложнение гнойного тромбофлебита;
- «шунт-сепсис»;
- осложнение иммунодефицитных состояний;
- осложнение, развившееся в терминальном периоде тяжело протекающих заболеваний.

Особое положение при формулировке диагноза сепсиса при ВИЧ-инфекции: сепсис может входить в состав основного заболевания (первоначальной причины смерти) как «вторичное», т.е. «ВИЧ-ассоциированное» заболевание.

Намного реже сепсис диагностируется как *первоначальная причина смерти* — самостоятельная нозологическая единица (основное заболевание):

- криптогенный сепсис;
- сепсис при видимо незначительной поверхностной травме;
- сепсис в родах; послеродовый сепсис; постабортный сепсис;
- пупочный сепсис; сепсис новорожденных;
- ятрогенный сепсис, связанный с инфузией, трансфузией, иммунизацией, лечебной инъекцией и манипуляцией.

Нозокомиальная инфекция крови (например, катетеризационный сепсис) относится к ятрогениям в случаях медицинской ошибки, а также несоразмерности проводимых процедур тяжести заболевания. В подавляющем большинстве, как и остальные нозокомиальные инфекции, она является осложнением основного заболевания.

Ранее входивший в этот перечень инфекционный (бактериальный, уст. — септический) эндокардит относится к болезням органов кровообращения (коды по МКБ-10: I33.0 и T82.6). При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95–B97).

Следует еще раз подчеркнуть, что многие дискуссии связаны с терминологическими проблемами, поскольку в русскоязычной версии МКБ-10 пока отсутствует понятие «сепсис» в его объединяющем значении, что нашло свое полное отражение в обновлениях МКБ-10, уже используемых в других странах, в частности в США. Кстати, в США клиницистов для кодирования сепсиса устраивает предыдущая классификация

(ICD-9), а в ICD-10-CM Version 2016 с 1 октября 2015 г. выделены коды R65.20 Severe sepsis without septic shock (Тяжелый сепсис без септического шока) и R65.21 Severe sepsis with septic shock (Тяжелый сепсис с септическим шоком). В действующей в США версии ICD-10-CM код R57.2 Septic shock исключен из класса R57, поскольку для такого варианта сепсиса предназначен код R65.21. Данные изменения отражены в материалах международного консенсуса Sepsis-3 [110].

В то же время мы, патологоанатомы, как, впрочем, и врачи других специальностей, должны быть дисциплинированными, считаться с установленным ВОЗ порядком статистического анализа и впредь до следующего пересмотра (или до их перевода на русский язык и принятия МЗ РФ регламентирующих документов) вести статистику сепсиса по рекомендациям МКБ-10, используя соответствующие коды. Следует констатировать, что сегодня назрела необходимость полного статистического анализа всех наблюдений сепсиса в Российской Федерации. Это потребует учета не только относительно редко встречающегося *сепсиса — первоначальной причины смерти*, но и более частого *сепсиса — осложнения*, что, к сожалению, как правило, не предусмотрено требованиями к составлению статистических отчетов. Так, по данным главного патологоанатома ДЗ города Москвы, в 2014 г. диагноз «сепсис — первоначальная причина смерти» был установлен в 38 наблюдениях (в 23 — не распознан при жизни) среди 42 822 секций, в то время как «сепсис — осложнение» — в 279, то есть в 7 раз чаще.

В зарубежной литературе в последние годы появились тревожные публикации о том, что имеется существенная недооценка роли сепсиса как важной составной части глобального бремени болезней. В частности, I. Jaward и соавт. (2012) сетуют на то, что сепсис (за исключением сепсиса новорожденных и сепсиса в родах) изначально не был включен в большую программу изучения наиболее распространенных болезней на Земле. Авторы констатируют низкое качество аналитических материалов по сепсису даже в передовых странах и еще более плохое в развивающихся странах, где имеется острая необходимость в изучении данной проблемы [80]. В итоге сепсис не входит ни в TOP-10 (первую десятку) заболеваний,

являющихся причиной смерти и инвалидности населения планеты, ни в ТОР-25 лидирующих болезней и повреждений в период с 1990 по 2010 г. в глобальном масштабе [95]. Кроме того, установлено, что среди выписанных из стационара людей после тяжелого сепсиса имеется повышенная летальность в последующие месяцы и годы, что сепсис достоверно ускоряет физическое и неврологическое увядание организма. С увеличением числа больных, выживших после сепсиса, возрастает и число проблем, связанных с последствиями этой болезни [50].

Анализируя причины расхождений патологоанатомического и клинического диагнозов, следует констатировать, что, к сожалению, до настоящего времени зачастую не принимаются во внимание новые данные о патогенезе сепсиса, полученные, кстати, на основе методов биохимической, молекулярной и иммунной диагностики. Действительно, ни медиаторы воспаления, ни механизмы их патофизиологических влияний не обнаруживаются при обычной световой микроскопии и тем более макроскопически. Соответственно, закономерный, но неспецифичный эффект их действия в виде нарушения проницаемости эндотелия, отека, полнокровия, расстройств микроциркуляции и тяжелых метаболических нарушений не воспринимаются в качестве критерии сепсиса. В этой связи мы считаем желательным внедрение в патологоанатомическую практику исследования трупной крови для определения не только возбудителей, но и маркеров сепсиса, а также проведение их иммуногистохимической идентификации в тканях. Естественно, что речь должна идти только о раннем проведении аутопсии, особенно необходимой в сложных и спорных клинических наблюдениях. Посмертное бактериологическое определение возбудителей сепсиса может быть рекомендовано в сложных клинических наблюдениях, с неясной или противоречивой симптоматикой, и только на материале ранних вскрытий.

Смертность больных от сепсиса прямо коррелирует с количеством органов, вовлеченных в полиорганическую недостаточность: при недостаточности трех и более органов погибает порядка 70%, а при отсутствии ПОН смертность составляет около 15% [91]. Поскольку основной причиной высокой летальности больных с сепсисом является развитие

полиорганической недостаточности, то в этой связи особую роль приобретает использование интегральных шкал для оценки клинического состояния больных (в частности, APACHE II, APACHE III, SAPS II, SOFA, MODS). Мы считаем, что подобные шкалы с расчетами должны быть представлены в истории болезни, заключительном клиническом диагнозе и/или эпикризе. В свою очередь ими также должны владеть врачи-патологоанатомы и учитывать при проведении клинико-анатомических сопоставлений и выявлении морфологического субстрата полиорганической недостаточности на аутопсийном материале.

Особая роль принадлежит концепции, или системе, PIRO, которая является своего рода матрицей для дальнейших исследований как в прижизненной, так и в посмертной диагностике сепсиса и сходных состояний. Необходимо учитывать иммунный и генетический статус больного, предрасполагающий к возникновению сепсиса; особенности свойств возбудителя и ответа макроорганизма (развитие шока, уровень провоспалительных маркеров, а также протеина C, TNF- α и других); органную дисфункцию (комплексная оценка органной недостаточности и определение клеточного ответа на апоптоз и повреждения митохондрий).

В настоящее время имеется безусловная необходимость формирования единства взглядов о сущности сепсиса между клиницистами и патологами. Только совместное изучение и обсуждение как результатов прижизненных клинико-лабораторных исследований, так и данных современных методов патологоанатомических исследований, позволят понять сложные патофизиологические процессы, приводящие к развитию полиорганической недостаточности и к гибели больного. Это будет способствовать устранению не только формальных расхождений диагнозов, но и расхождений во взглядах на проблему сепсиса, к сожалению, еще имеющихся между клиницистами и патологоанатомами. Наиболее оптимальным путем решения этой задачи является создание комплексной междисциплинарной программы по изучению сепсиса с привлечением патологоанатомов и специалистов медико-биологического и молекулярно-биологического профиля с использованием современных методик (иммунологических, иммуногистохи-

мических, электронно-микроскопических, молекулярно-генетических) на биопсийном и аутопсийном материале (ранние вскрытия) и на адекватных экспериментальных моделях.

Мы полагаем, что в настоящее время имеются все основания для сближения современных клинических и классических патологоанатомических позиций по проблеме сепсиса на основе стремления к детализации органной дисфункции, а следовательно, органного повреждения, что сделает морфологические проявления более значимыми в диагнозе сепсиса. Анализ литературных данных и личный опыт авторов свидетельствуют о том, что в настоящее время мы не можем в полной мере привести четкие морфологические эквиваленты границ между клиническими формами (стадиями) течения сепсиса. Проще говоря, основываясь лишь на морфологических данных, не представляется возможным дать характеристику и определить четкие критерии перехода системной воспалительной реакции, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока. Можно полагать, что только проведение реальных клинико-патологоанатомических сопоставлений и разумное использование экспериментальных моделей позволит нам приблизиться к решению этого принципиального вопроса.

Литература

- Белянин В.Л., Рыбакова М.Г. Сепсис. Патологическая анатомия: пособие для врачей. — СПб.: ГУЗ ГПАБ, 2004. — Вып. 55. — 56 с.
- Втиорин Б.В., Чекмарева И.А., Гордиенко Е.Н. и др. Сравнительная характеристика ультраструктурных изменений легких и почек при ожоговом сепсисе // Архив патологии — 2008. — № 1. — С. 29–35.
- Гринберг Л.М., Абрамова А.А. Патологическая анатомия сибиреязвенного сепсиса по материалам инфекционной вспышки 1979 г. в Свердловске (некоторые вопросы морфо-, пато- и танатогенеза) // Архив патологии. — 1993. — № 1. — С. 23–26.
- Гринберг Л.М., Руднов В.А. Сепсис и теория системной воспалительной реакции — попытка клинико-морфологического консенсуса // Архив патологии. — 2007. — № 4. — С. 56–59.
- Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине. — М.: Медицина, 1962.
- Давыдовский И.В. Травматическое истощение в свете учения о сепсисе и гнойно-резорбтивной лихорадке. — М., 1944.
- Дубова Е.А., Павлов К.А. Роль иммуногистохимического выявления белка CD54 в посмертной диагностике острого респираторного дистресс-синдрома у ожоговых больных // Вестник РГМУ. — 2007. — № 2. — С. 267–268.
- Дубова Е.А., Щеголев А.И. Патологическая анатомия сепсиса у ожоговых больных // Инфекционные осложнения в реаниматологии (этиология, патогенез, патологическая анатомия). — М., 2004. — С. 34–37.
- Иванов Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2002.
- Ивановская Т.Е., Зайратьянц О.В., Леонова Л.В. и др. Патология тимуса у детей. — СПб.: СОТИС, 1996.
- Ивановская Т.Е., Кипарисова Е.Л. Особенности современного сепсиса у детей // Архив патологии. — 1982. — № 3. — С. 48–53.
- Ивановская Т.Е., Леонова Л.В. (ред.). Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Руководство для врачей. — М., 1989. — Т. 2. — 416 с.
- Мишинев О.Д., Гринберг Л.М., Леонова Л.В. Современные подходы к клинико-морфологической диагностике сепсиса // В кн.: Современные подходы в клинико-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека. — СПб., 2015.
- Мишинев О.Д., Истомин Н.П., Сердобинцева Т.С. Патоморфология острой почечной недостаточности при ишемии конечностей и реваскуляризации // Архив патологии. — 1988. — № 50 (4). — С. 50–56.
- Мишинев О.Д., Щеголев А.И. Патологическая анатомия ОРДС // В кн.: Острый респираторный дистресс-синдром / под ред. Б.Р. Гельфанд, В.Л. Кассиля. — М.: Литтерра, 2007. — С. 48–67.
- Мишинев О.Д., Щеголев А.И. Печень при эндотоксикозах. — М.: Изд-во РАМН, 2001. — 236 с.
- Мишинев О.Д., Щеголев А.И., Лысова Н.Л. и др. Печень и почки при эндотоксикемии. — М.: Изд-во РГМУ, 2003. — 212 с.
- Мишинев О.Д., Щеголев А.И., Трусов О.А. Патогенез и патоморфология перитонита // В кн.: Перитонит: практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонова. — М.: Литтерра, 2006. — С. 37–55.
- Павлов К.А., Дубова Е.А., Мишинев О.Д. и др. Медиаторные взаимодействия при остром респираторном дистресс-синдроме // Общая реаниматология. — 2007. — № 5–6. — С. 208–212.

20. Пархоменко Ю.Г. Сепсис: Современное состояние проблемы, диагностика и спорные вопросы классификации // Архив патологии. — 2005. — № 6. — С. 53–57.
21. Пархоменко Ю.Г., Зайратяянц О.В., Макарова О.В. Сепсис. Инфекционный эндокардит. Этиология, патогенез, классификация, патологическая анатомия. — М., 2013. — 64 с.
22. Пауков В.С. Инициальные механизмы сепсиса // Архив патологии. — 2007. — № 2. — С. 57–61.
23. Пермяков Н.К. Патологическая анатомия и патогенез сепсиса // Архив патологии. — 1992. — № 4. — С. 9–13.
24. Пермяков Н.К. Патология реанимации и интенсивной терапии. — М.: Медицина, 1985. — 288 с.
25. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Эволюция представлений о сепсисе. История продолжается // Инфекции в хирургии. — 2015. — № 2. — С. 6–10.
26. Рыбакова М.Г., Байков В.В., Антипова Л.М. Сепсис. Клинико-морфологические параллели // В кн.: Общие вопросы патологии. — Омск, 2001. — С. 85–101.
27. Савельев В.С. Сепсис в хирургии: состояние проблемы и перспективы // В кн.: 50 лекций по хирургии / под ред. В.С. Савельева. — М., 2003. — С. 317–320.
28. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Мишинев О.Д. и др. Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические аспекты // Архив патологии. — 2007. — № 4. — С. 59–63.
29. Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения // Педиатрия. — 2012. — № 91 (3). — С. 32–37.
30. Самсыгина Г.А. Сепсис и септический шок у новорожденных детей // Педиатрия. — 2009. — Т. 87. — С. 120–127.
31. Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г. и др. Сепсис новорожденных // Архив патологии. — 2004. — Приложение. — 48 с.
32. Самыкина Т.Д., Колкер И.И., Светухин А.М. Микробиология хирургического сепсиса // В кн.: Хирургический сепсис. — Тула, 1989. — С. 33–35.
33. Светухин А.М., Жуков А.О., Курлыкин П.С. и др. Клинико-морфологические аспекты диагностики сепсиса // Новые технологии в диагностике и лечении хирургической инфекции на основе доказательной медицины. — М., 2003. — С. 93–95.
34. Светухин А.М., Жуков А.О., Щеголев А.И. и др. Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические сопоставления // В кн.: Чтения, посвященные памяти академика РАМН Д.С. Саркисова / под ред. В.Д. Федорова, А.И. Щеголова. — М., 2008. — С. 43–57.

35. Светухин А.М., Карлов В.А., Жуков А.О. и др. Ключевые вопросы патогенеза сепсиса // Хирургия. — 1992. — № 7–8. — С. 8–13.
36. Скворцов М.А. Пупочный сепсис // В кн.: Руководство по патологической анатомии / под. ред. М.А. Скворцова. — Медгиз, 1960. — Т. 3. — С. 425–437.
37. Смольянников А.В. О гнойно-резорбтивной лихорадке и раневом сепсисе // Архив патологии. — 1998. — № 1. — С. 10–14.
38. Смольянников А.В., Саркисов Д.С. Н.И. Пирогов — великий ученый, врач, гражданин // Архив патологии. — 1982. — Вып. 3. — С. 3–13.
39. Спирин А.В., Гринберг Л.М. Острый респираторный дистресс-синдром: история, дефиниции, патологическая анатомия, морфологическая семиотика // Урал. мед. журн. — 2009. — № 4. — С. 5–11.
40. Спирин А.В., Гринберг Л.М. Респираторный дистресс-синдром взрослых, ассоциированный с беременностью (по данным патологоанатомических исследований) // Урал. мед. журн. — 2007. — № 12. — С. 72–75.
41. Спирин А.В., Гринберг Л.М., Игнатова К.Ю. Феномен мегакарийцитоза легких в практике патоморфолога // Урал. мед. журн. — 2009. — № 4. — С. 65–70.
42. Федоров В.Д., Мишинев О.Д., Щеголев А.И. Взаимопонимание в работе хирургов и патологоанатомов: проблемы сепсиса. Материалы 4-й Всеармейск. международ. конф. — М., 2004. — С. 27–28.
43. Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М. Оппортунистические глубокие микозы // В кн.: Патоморфология микозов человека. — СПб., 2009. — С. 152–355.
44. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Этиология, патогенез и патологическая анатомия диффузного альвеолярного повреждения // Общая реаниматология. — 2005. — № 5. — С. 13–16.
45. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. (ред.). Нозокомиальные пневмонии у взрослых. Российские национальные рекомендации. — М., 2009. — 90 с.
46. Щеголев А.И., Трусов О.А. Патологическая анатомия полиорганной недостаточности при сепсисе // В кн.: Инфекционные осложнения в реаниматологии (этиология, патогенез, патологическая анатомия). — М., 2004. — С. 106–110.
47. Abraham E. New Definitions for Sepsis and Septic Shock Continuing Evolution but With Much Still to Be Done // JAMA. — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 757–759.
48. Adrie C., Pinsky M.R. The inflammatory balance in human sepsis // Intensive Care Med. — 2000. — Vol. 26. — P. 364–375.

49. Alexander J.J., Alexander J., Cunningham P. et al. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1 // *Neurochem. Int.* — 2008. — Vol. 52 (3). — P. 447–456.
50. Angus D.C., Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock // *New Eng. J. Med.* — 2013. — Vol. 369. — P. 840–851.
51. Bagshaw S.M., Lapinsky S., Dial S. et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy // *Intensive Care Med.* — 2009. — Vol. 35. — P. 871–881.
52. Baue A.E. Multiple organ failure — the discrepancy between our scientific knowledge and understanding and the management of our patients // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2000. — Vol. 385. — P. 441–453.
53. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries // *JAMA*. — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 788–800.
54. Bochud P.Y., Calandra T. Pathogenesis of sepsis. New concepts and implications for future treatment // *BMJ*. — 2003. — Vol. 326. — P. 262–264.
55. Bone R.C., Balk R.C., Cerra F.B. 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. — Vol. 20 (6). — P. 864–874.
56. Boomer J., To K., Chang K. et al. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure // *JAMA*. — 2011. — Vol. 306 (23). — P. 2594–2605.
57. Budelmann G. Hugo Schottmüller, 1867–1936. The problem of sepsis [in German] // *Internist (Berl.)*. — 1969. — Vol. 10 (3). — P. 92–101.
58. Cabrera-Perez J., Condotta S.A., Badovinac V.P. et al. Impact of sepsis on CD4 T-cell immunity // *J. Leucoc. Biol.* — 2014. — Vol. 96 (5). — P. 767–777.
59. Carlos T.M., Harlan J.M. Leukocyte-endothelial adhesion molecules // *Blood*. — 1994. — Vol. 84. — P. 2068–2101.
60. Carson W.F. IV, Cavassani K.A., Yali Dou et al. Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression // *Epigenetics*. — 2011. — Vol. 6 (3). — P. 273–283.
61. Clark B.J., Moss M. The Acute Respiratory Distress Syndrome. Dialing in the Evidence? // *JAMA*. — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 759–761.
62. Condotta S.A., Cabrera-Perez J., Badovinac V. et al. T-cell mediated immunity and the role of TRAIL in sepsis induced immunosuppression // *Crit. Rev. Immunol.* — 2013. — Vol. 33 (1). — P. 23–40.

63. Czura C.J. «Merinoff Symposium 2010: Sepsis». Speaking with One Voice // *Mol. Med.* — 2011. — Vol. 1–2. — P. 2–3.
64. Dellinger R.P., Levi M.M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 41 (2). — P. 580–637.
65. Feig J.A., Cina S.J. Evaluation of characteristics associated with acute splenitis (Septic Spleen) as markers of systemic infection // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2001. — Vol. 125. — P. 888–889.
66. Gando S., Kameue T., Matsuda N. et al. Systemic inflammation and disseminated intravascular coagulation in early stage of ALI and ARDS: role of neutrophil and endothelial activation // *Inflammation*. — 2004. — Vol. 28 (4). — P. 237–244.
67. Gibot S., Béné M.C., Noel R. et al. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 186. — P. 65–71.
68. Grinberg L.M., Abramova A.A., Yampolskaya O.V. et al. Quantitative Pathology of Inhalational Anthrax I: Quantitative Microscopic Findings // *Modern Pathology*. — 2001. — Vol. 5 (14). — P. 482–495.
69. Hacker G. The morphology of apoptosis // *Cell. Tissue Res.* — 2000. — Vol. 301. — P. 5–17.
70. Haque A.K., McGinnis M.R. Bacterial Infection // In: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Vol. 1: Nonneoplastic Lung Disease. Third Edition / Ed. J.F. Tomashefski, Jr. — Springer Science + Business Media, LLC., NY, 2008. — P. 349–425.
71. Heumann D., Glauser M.P., Calandra T. Molecular basis of host-pathogen interaction in septic shock // *Curr. Opin. Microbiol.* — 1998. — Vol. 1 (1). — P. 49–55.
72. Hofstra J.J., Juffermans N.P., Schultz M.J. et al. Pulmonary coagulopathy as a new target in lung injury — a review of available pre-clinical models // *Curr. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 15 (6). — P. 588–595.
73. Hong Yuan Lin. Why we need to revise the definition and diagnostic criteria for sepsis // *Chin. Journ. Traum.* — Vol. 201. DOI: 10.1016/j.cjtee.2015.11.009.
74. Hostiuc S., Dermengiu D., Ceaușu M. et al. Pathology and immunopathology of the lung in sepsis // *Rom. J. Leg. Med.* — 2011. — Vol. 19. — P. 83–88.
75. Hotchkiss R., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach // *Lancet. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 13 (3). — P. 260–268.
76. Hotchkiss R.S., Karl I.E. Endothelial cell apoptosis in sepsis: a case of habeas corpus? // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32. — P. 901–902.

77. Hunter J.D., Doddi M. Sepsis and Heart // *Brit. J. Anaesth.* — 2010. — Vol. 104 (1). — P. 3–11.
78. ICD-10 Version: 2016; apps.who.int/classifications/icd10.
79. Ishikawa K., Vay C.N., Gobe G. et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: a different view of tubular injury // *Contrib. Nephrol.* — 2010. — Vol. 165. — P. 18–27.
80. Jaward I., Lukšić I., Rafnsson S.B. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality // *J. Glob. Health.* — 2012. — Vol. 2 (1). — P. 1–9.
81. Keller S.A., Paxian M., Ashburn J.H. et al. Kupffer cell ablation improves hepatic microcirculation after trauma and sepsis // *J. Trauma.* — 2005. — Vol. 58. — P. 740–749.
82. Kim Y.N., Kim K.M. Clinical usefulness of PCR for differential diagnosis of tuberculosis and nontuberculosis mycobacterial infection in paraffin-embedded lung tissues // *JMD.* — 2015. — Vol. 17 (5) — P. 597–604.
83. Langenberg C., Bagshaw S.M., May C.V. et al. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review // *Crit. Care.* — 2008. — Vol. 12. — P. 38. DOI:10.1186/cc6823.
84. Leal Y.A., Avarez-Nemegyei J., Velazquez J.R. et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up // *BMC. Pregnancy and Childbirth.* — 2012. — Vol. 12. — P. 48.
85. Leentjens J., Kox M., Van der Hoeven J.G. 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. — Vol. 187 (12). — P. 1287–1293.
86. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/SIS International sepsis definitions conference // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31. — P. 1250–1256.
87. Ley K., Allietta M., Bullard D.C. et al. Importance of E-selectin for firm leukocyte adhesion in vivo // *Circ. Res.* — 1998. — Vol. 83. — P. 287–294.
88. MacGarvey N.C., Suliman H.B., Bartz R.R. et al. Activation of mitochondrial biogenesis by heme oxygenase-1-mediated NF-E2-related factor-2 induction rescues mice from lethal *Staphylococcus aureus* sepsis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 185. — P. 851–861.
89. Mariano F., Cantaluppi V., Stella M. et al. Circulating plasma factors induce tubular and glomerular alterations in septic burns patients // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 12. — P. 42.
90. Marodi L. Innate cellular immune responses in newborns // *Clin. Immun.* — 2006. — Vol. 18 (2/3). — P. 137–144.

91. Martin G.S., Mammino D.M., Eaton S. et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1546–1554.
92. Martin T.R., Hagimoto N., Nakamura M. et al. Apoptosis and epithelial injury in the lungs // *Proc. Amer. Thorac. Soc.* — 2005. — Vol. 2. — P. 214–220.
93. Meisner M., Tschaikowsky K., Schnabel S. et al. Procalcitonin — influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations // *Eur. J. Clin. Chem. Biochem.* — 1997. — Vol. 35. — P. 597–601.
94. Muller A.M., Cronen C., Muller K.M. et al. Heterogeneous expression of cell adhesion molecules by endothelial cells in ARDS // *J. Pathol.* — 2002. — Vol. 198. — P. 270–275.
95. Murray C.J.L., Lopez A.D. Measuring of global burden of disease // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 369 (5). — P. 448–457.
96. Mutunga M., Fulton B., Bullock R. et al. Circulating endothelial cells in patients with septic shock // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 163. — P. 195–200.
97. Naher H.S., Khamael A.B. Neonatal Sepsis: The bacterial causes and the risk factors // *Intern. Res. J. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 1 (6). — P. 19–22.
98. Namas R., Zamora R. et al. Sepsis: Something Old, Something New, and a Systems View // *J. Crit. Care.* — 2012. — Vol. 27 (3). — P. 314–314.
99. Ranieri M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition // *JAMA.* — June 20, 2012. — Vol. 307 (23). — P. 2526–2533.
100. Rossi M.A., Celes M.R., Prado C.M. et al. Myocardial structural changes in long-term human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction // *Shock.* — 2007. — Vol. 27. — P. 10–18.
101. Rubin D.B., Wiener-Kronish J.P., Murray J.F. et al. Elevated von Willebrand factor antigen is an early plasma predictor of acute lung injury in nonpulmonary sepsis syndrome // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 86. — P. 474–480.
102. Russel J.A., Walley K.R. Update in Sepsis 2012 // *Amer. J. Respir. Care Med.* — 2013. — Vol. 187 (12). — P. 1303–1307.
103. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31 (4). — P. 1250–1256.
104. Schmittlinger C.A., Dünser M.W., Torgersen C. et al. // Histologic pathologies of the myocardium in septic shock: a prospective observational study // *Shock.* — 2013. — Vol. 39 (4). — P. 329–335.
105. Schroder J., Staubach K.H., Zabel P. et al. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock // *Langenbecks Arch. Surg.* — 1999. — Vol. 384. — P. 33–38.

106. Seymour C.W., Vincent X.L., Iwashina T.J. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 762–774.
107. Shah B.A., Padbury J.F. Neonatal Sepsis. An old problem with new insights // Virulence. — 2014. — Vol. 5 (1). — P. 170–178.
108. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L. 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. — Vol. 315 (8). — P. 775–787.
109. Sharshar T., Gray F., De la Grandmaison G.L. et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 1799–1805.
110. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. — 2016. — Vol. 315 (8). — P. 801–810.
111. Sommers M.S. The cellular basis of septic shock // Crit. Care Nurs. Clin. North Amer. — 2003. — Vol. 15. — P. 13–25.
112. Sonneville R., Verdonk F., Rauturier C. et al. Understain brain dysfunction in sepsis // Ann. Intens. Care. — 2013. — Vol. 3. — P. 15–26.
113. Spronk P.E., Zandstra D., Ince C. 2004. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation // Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 8. — P. 462–468.
114. SSC-Guidelines sepsis 2012 // Crit. Care Med. J. — 2013. — Vol. 41 (2).
115. Stearns-Kurosawa D., Osuchowski M., Valentine C. et al. The patogenesis of Sepsis // Ann. Rev. Pathol. — 2011. — Vol. 6. — P. 19–48.
116. Strieter R.M., Kunkel S.L. Acute lung injury: the role of cytokines in the elicitation of neutrophils // J. Invest. Med. — 1994. — Vol. 42. — P. 640–651.
117. Sunden-Cullberg J., Norrby-Teglund A., Treutiger C.J. The role of high mobility group box-1 protein in severe sepsis // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 19. — P. 231–236.
118. Takahashi F., Takahashi K., Shimizu K. et al. Osteopontin is strongly expressed by alveolar macrophages in the lungs of acute respiratory distress syndrome // Lung. — 2004. — Vol. 182. — P. 173–185.
119. Timsit J.-F., Perner A., Bakker J. et al. Year in review in Intensive Care Medicine 2014: III. Severe infections, septic shock, healthcare-associated infections, highly resistant bacteria, invasive fungal infections, severe viral infections, Ebola virus disease and paediatrics // Intens. Care Med. — 2015. — Vol. 41. — P. 575–578.

120. Tissieres P., Ochoda A.I., Dunn-Siegrist I. et al. Innate immune deficiency of extremely premature neonatas. Can be reversed by interferon-γ // Plos ONE. — 2012. — Vol. 7. — Is. 3.
121. Tomashefski J.F. Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome // Clin. Chest. Med. — 2000. — Vol. 21 (3). — P. 435–466.
122. Torgersen C., Moser P., Luckner G. et al. Macroscopic postmortem Findings in 235 Surgical Intensive Care Patients with Sepsis // Anesth. Analg. — 2009. — Vol. 108. — P. 1841–1847.
123. Tracey K.J., Lowry S.F. The role of cytokine mediators in septic shock // Adv. Surg. — 1990. — Vol. 23. — P. 21–56.
124. Tsokos M. Postmortem diagnosis of sepsis // Forens. Scien. Internat. — 2007. — Vol. 165. — P. 155–164.
125. Tsokos M., Anders S., Paulsen F. Lectin binding patterns of alveolar epithelium and subepithelial seromucous glands of the bronchi in sepsis and controls — an approach to characterize the non-specific immunological response of the human lungs to sepsis // Virchows Arch. — 2002. — Vol. 440. — P. 181–186.
126. Tsokos M., Fehlauer F. Post-mortem markers of sepsis: an immunohistochemical study using VLA-4 (CD49d/CD29) and ICAM-1 (CD54) for the detection of sepsis-induced lung injury // Int. J. Legal. Med. — 2001. — Vol. 114. — P. 291–294.
127. Tsokos M., Fehlauer F., Püschel K. Immunohistochemical expression of E-selectin in sepsis-induced lung injury // Int. J. Legal. Med. — 2000. — Vol. 113. — P. 338–342.
128. Tsokos M., Reichelt U., Nierhaus A. et al. Serum procalcitonin (PCT): a valuable biochemical parameter for the post-mortem diagnosis of sepsis // Inter. J. Legal. Med. — 2001. — Vol. 114. — P. 237–243.
129. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study // JAMA. — 2005. — Vol. 294 (7). — P. 813–818.
130. Valderez A., Vendemiato R., Nowakowski A. et al. Microbiological characteristics of sepsis in a University hospital // BMC. Infectious Diseases. — 2015. — Vol. 15 (58). — P. 2–7.
131. Vincent J., Opal S., Marshall J. et al. Sepsis definitions: time for change // Lancet. — 2013. — Vol. 381. — P. 774–775.
132. Walley K.R., Lukacs N.W., Standiford T.J. et al. Balance of inflammatory cytokines related to severity and mortality of murine sepsis // Infect. Immun. — 1996. — Vol. 64. — P. 4733–4738.
133. Ward N.S., Casserly B., Ayala A. The Compensatory anti-inflammatory response syndrome(CARS) in Critically ill patients // Clin. Chest med. — 2008. — Vol. 29 (4). — 617–625. DOI:10.1016/j.ccm.2008.06.010.

134. Ward P., Bosmann M. A Historical Perspective on Sepsis // Am. J. Pathol. — 2012. — Vol. 181 (1). — P. 2–7.
135. Wesche D.E., Lomas-Neira J.L., Perl M. et al. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock // J. Leukoc. Biol. — 2006. — Vol. 78. — P. 1230–1251.
136. Winn W.C., Jr, La Sala P.R., Leslie K.O. Bacterial Infection // In: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Vol. 1: Nonneoplastic Lung Disease. Third Edition / Ed. J.F. Tomashefski, Jr. — Springer Science + Business Media, LLC. — NY, 2008. — P. 228–315.
137. Xu J., Zhang X., Pelayo R. et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis // Nat. Med. — 2009. — Vol. 15. — P. 1318–1321.
138. Zaki S.R., Paddock C.D. Viral infection of the lung // In: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Vol. 1: Nonneoplastic Lung Disease. Third Edition / Ed. J.F. Tomashefski, Jr. — Springer Science + Business Media, LLC. NY, 2008. — P. 426–475.
139. Zarjou A., Agarwal A. Sepsis and Acute Kidney Injury // J. Am. Soc. Nephrol. — 2011. — Vol. 22. — P. 999–1006.