

Российское общество патологоанатомов

О.Д. Мишнёв, А.И. Щёголев, О.А. Трусов

**ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ
ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА**

Методические рекомендации

Москва — 2004

Введение

Сепсис – полиэтиологическое инфекционное заболевание, характеризующееся генерализованным характером, ациклическостью течения и особым образом измененной реактивностью. Сепсис развивается из местных очагов инфекции и рассматривается, как правило, в качестве осложнения заболеваний, послуживших причиной генерализации инфекции. Последние годы, несмотря на интенсивную терапию, характеризуются ростом числа больных сепсисом и высокой летальностью.

Сепсис представляет собой заболевание, в отношении этиологии, патогенеза, патологической анатомии, диагностики, лечения которого всегда были и ещё будут проводиться 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, как правило, такое объяснение для них *a priori*, до вскрытия, в современных клиниках уже имеется, и оно может быть получено на основании комплекса клинических и лабораторных признаков доказательной медицины.

Именно эти показатели, очевидно, следует использовать и патологоанатому при анализе истории болезни и результатов вскрытия для решения **своих** диагностических проблем. Многие клиницисты интересуются на вскрытии, т.е. *a posteriori*, не столько познанием на морфологическом субстрате причины и действия, сколько прагматичным согласованием формальных параметров, определяемых при сличении клинического и патологоанатомического диагнозов. Это определяет первоочередную задачу совместной междисциплинарной работы – нахождения общих точек соприкосновения клиницистов и патологоанатомов для полноценного и современного анализа результатов патологоанатомического исследования умерших от сепсиса.

Теоретические аспекты проблемы сепсиса, представленные в мировой литературе конца XX – начала нынешнего века и воспринимаемые как революционные и во многом совершенные, дающие основания для разработки оптимальных методов лечения и недопущения 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.Смольяникова, Д.С.Саркисова, А.П.Авцына, Н.К.Пермякова и других, которые первоочередное внимание уделяли микробиологической составляющей сепсиса, не забывая при этом об этиопатогенетической роли возбудителей инфекции.

Приведём слова И.В.Давыдовского: «Сепсис – проблема микробиологическая»; А.П.Авцына: «Сепсис – проблема реактологическая»; определение сепсиса, данное А.В.Смольяниковым и Д.С.Саркисовым: «Сепсис – общее генерализованное инфекционное заболевание, характеризующееся ациклическостью течения, полиэтиологичностью и особым образом изменённой реактивностью организма», – и сопоставим с клиническим определением сепсиса АССР/SCCM (1991): «Сепсис – синдром системной воспалительной реакции на инвазию

микроорганизмов различной природы. Характеризуется наличием очага инфекции и двух или более признаков синдрома системного воспалительного ответа».

Таким образом, можно считать завершённой с положительным результатом для наших Учителей – патологоанатомов более чем полувековую дискуссию о том, является ли сепсис единым инфекционным заболеванием по своей сути, в то же время отличающимся по характеру течения и особенностям микроорганизма. Последнее обстоятельство хотелось бы подчеркнуть особо, поскольку появилась прагматичная тенденция ограничения широкого использования продолжительных и трудоёмких 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 быть микробиологическими. Такую рекомендацию для патологоанатомов мы считаем обязательной, тем более что имеются существенные морфологические особенности разновидностей сепсиса по этиологическому фактору, которые могут быть использованы при проведении дифференциальной диагностики.

Принятие и выполнение решений Согласительной конференции пульмонологов и специалистов по интенсивной терапии (ACCP/SCCV), состоявшейся в 1991 году в Чикаго, привело к унификации терминологии и к упрощению клинической диагностики сепсиса. Однако отсутствие рандомизированных патологоанатомических исследований и, соответственно, клинкоморфологических сопоставлений является одной из важных причин неполного взаимопонимания клиницистов и патологоанатомов при оценке формы и танатогенеза заболевания, а также при обсуждении расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов. К сожалению, до настоящего времени предметом дискуссий является отнесение тех или иных клинических и морфологических признаков к проявлениям сепсиса.

Другой дискуссионный вопрос связан с зависимостью интенсивности общих изменений в организме от степени выраженности воспалительного процесса в первичном септическом очаге. 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 тяжёлого сепсиса, протекающего по типу септикопиемии, а также возможность возникновения т.н. «позднего сепсиса», «отсроченного сепсиса». В то же время необходимое и целесообразное излечение первичного септического очага не останавливает запущенную генерализованную реакцию, к тому же один из метастатических очагов может в последующем сыграть роль вторичных входных ворот.

Также следует остановиться на распространённой 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, а в Международной классификации болезней отсутствует подразделение сепсиса на разновидности по данному основанию. Возможно, что такой прагматичный подход является обоснованным, однако мы рекомендуем патологоанатомам не забывать о мор-

фологических особенностях различных форм сепсиса в зависимости от входных ворот.

Правление Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции (РАСХИ) выступило инициатором обсуждения и создания междисциплинарных национальных рекомендаций по ведению больных с сепсисом. Правление РАСХИ предложило Главному патологоанатому Минздрава России и Российскому обществу патологоанатомов принять участие в организации и проведении Всероссийской научно-практической конференции «Инфекция в хирургии, травматологии и ортопедии» (Калуга, июнь 2004 г). На конференции прошло пленарное заседание, посвящённое вопросам патологоанатомической диагностики и клинико-патологоанатомическим сопоставлениям при сепсисе.

Критерии клинической диагностики сепсиса и его классификация, предложенные согласительной конференцией АССР/SCCM, являются стержнем методических рекомендаций для клиницистов России, подготовленных рабочей группой профессора Б.Р.Гельфанда. В рамках подготовки Калужской согласительной конференции профессора В.Л.Белянин и М.Г.Рыбакова издали пособие для врачей «Сепсис. Патологическая анатомия». В рецензировании пособия и в обсуждении проблемы приняли участие профессор О.Д.Мишнёв, О.В.Зайратьянц, М.Г.Рыбакова, А.Г.Талалаев, А.И.Щёголев, Ю.Г.Пархоменко, Р.А.Серов и другие. Данные методические рекомендации основаны на итогах обсуждения, они предназначены для ознакомления врачей-патологоанатомов с положениями «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» (МКБ-10) и рекомендациями АССР/SCCV (1991) по сепсису с целью дальнейшего изучения, обсуждения проблемы и практического применения. Следовательно, уже сегодня мы можем рекомендовать определённые принципы междисциплинарного взаимопонимания клиницистов и патологоанатомов по кардинальным вопросам диагностики сепсиса. Однако при этом следует отойти от некоторых традиционных штампов формулировки клинического и патологоанатомического диагнозов.

Действительно, 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 лечённого сепсиса в плане танатогенеза и установления непосредственной причины смерти. Наконец, наблюдения посмертно диагностированного сепсиса, который не был выявлен в клинике, должны стать предметом обсуждения на клинико-патологоанатомических конференциях.

Определения терминов и понятий

Сепсис (в переводе с греческого *sēpsis* – гниение) – представляет собой особую форму тяжелой генерализованной инфекции, при которой макроорганизм не способен локализовать инфекционный процесс (Белянин В.Л., Рыбакова М.Г., 2004).

Бактериемия – симптом, обозначающий наличие в крови живых микроорганизмов (не обязательно только при сепсисе).

Входные ворота инфекции – место внедрения инфекции в организм.

Диссеминация – употребляется, как правило, для характеристики распространения поражений при инфекционном процессе в пределах одного органа (например, диссеминированный туберкулез легких).

Генерализация – обозначает, как правило, поражение многих органов и систем (например, генерализованная вирусная, туберкулезная инфекция).

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) (Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), синдром системной воспалительной реакции (ССВР)) - патологическое состояние, обусловленное одной из форм хирургической инфекции или альтерации ткани неинфекционной природы (травма, панкреатит, ожог, ишемия или аутоиммунные повреждения тканей и др.). Это понятие предложено классификацией АССР/СССВ, что привело к существенному пересмотру концептуальных положений о патогенезе, клинике, лечении, профилактике возникновения сепсиса и его осложнений. ССВР (SIRS) характеризуется наличием более чем одного из четырёх следующих основных клинических признаков: гипертермия, тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз (или лейкопения). Подобные клинические признаки встречаются при **сепсисе**, но при этом обязательным является наличие инфекционного очага поражения в тканях или органах. Патологоанатомическая характеристика SIRS является объектом перспективных научных исследований.

Септицемия – клинико–патологоанатомическая форма сепсиса, при которой отсутствуют метастатические септические очаги. Септицемия – это сепсис без гнойных метастазов. По поводу правомочности применения этого понятия в качестве диагноза одной из форм сепсиса до сих пор продолжается дискуссия. Некоторые клиницисты и патологоанатомы советуют вообще отказаться от этого термина (Пермяков Н.К., 1992). Этот термин не представлен и в классификации АССР/СССВ. Тем не менее, он рекомендован МКБ-10 как унифицированный для всех разновидностей сепсиса, и вплоть до нового пересмотра он должен применяться клиницистами и патологоанатомами при определении шифра большинства клинико–патологоанатомических форм сепсиса.

Септикопиемия – клинико–патологоанатомическая форма сепсиса. Для неё характерно наличие гнойного воспаления (абсцессов, апостем, флегмон, интерстициального гнойного воспаления) в различных органах и тканях, возникающего в результате гематогенного распространения микробных эмболов из септического очага. Септикопиемия – это сепсис с гнойными метастазами. Термин септикопиемия не представлен в МКБ–10.

Термин *сепсис* носит обобщающий характер, как и термин *септический процесс*. Классификация АССР/SCCV рекомендует в клинике использовать термин *сепсис*, а не септицемия или септикопиемия. В настоящее время не рекомендуется использовать термин *септическое состояние*, лишенный конкретной основы.

Тяжёлый сепсис (или *сепсис-синдром*) – форма сепсиса, предложенная в классификации АССР/SCCV, при котором отмечаются признаки полиорганной недостаточности. В.Л.Белянин и М.Г.Рыбакова (2004) считают, что с точки зрения патоморфолога понятие тяжёлый сепсис (сепсис–синдром) нельзя признать удачной терминологической находкой.

Септический шок – другая форма тяжёлого сепсиса в классификации АССР/SCCV, сопровождающаяся артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов.

Септический (бактериальный, инфекционный) эндокардит (острый и подострый) характеризуется, прежде всего, воспалительными поражениями клапанного аппарата сердца, развивающимися наряду с септическими проявлениями. Представляет собой самостоятельное заболевание (первоначальную причину смерти) и имеет собственный шифр. Следует отличать от поражений эндокарда при других формах сепсиса.

Септический очаг – различают первичный и метастатические септические очаги. **Первичный септический очаг** представляет собой фокус воспаления, преимущественно гнойного, в котором происходит накопление микроорганизмов, распространяющихся затем гематогенно и лимфогенно по тканям и органам. **Метастатические септические очаги (вторичные септические очаги, метастатические очаги при сепсисе, септические метастазы, метастатические гнойники, гнойные метастазы)** представляют собой очаги воспаления, возникающие вследствие гематогенного перемещения септического процесса в ткани и органы из другого очага.

Системный инфекционный процесс – поражение какой-либо системы органов (например: нервной при клещевом энцефалите; пищеварительной при шигеллезе и т.д.).

Гнойно-резорбтивная лихорадка. Понятие гнойно–резорбтивной лихорадки предложено И.В.Давыдовским для обозначения клинических и патолого-анатомических проявлений местного гнойно-некротического процесса, морфологически ограниченного демаркационным валом (в отличие от септических очагов) от окружающих тканей. В настоящее время этот термин почти не используется, а состояние больного обозначается как интоксикация или разновидность эндотоксикоза.

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

Этиология

Возбудителями сепсиса могут являться многие микроорганизмы (табл. 1). Это многочисленные бактерии: стрептококки, стафилококки, менингококки, пневмококки, кишечная палочка, синегнойная палочка, клебсиеллы, протей, сальмонеллы, а также грибы преимущественно Кандида и аспергиллус. Сепсисом может осложниться течение туберкулеза, сыпного тифа, брюшного тифа и других инфекционных заболеваний, возбудителями которых являются патогенные микроорганизмы. Генерализованные вирусные инфекции не принято рассматривать в качестве сепсиса, хотя об этом имеются указания в современных зарубежных клинических исследованиях.

Таблица. 1. Наиболее вероятная этиология сепсиса в зависимости от локализации первичного очага инфекции

Локализация первичного очага	Вероятные возбудители
Ротоглотка	<i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , анаэробы
Средостение	<i>Enterobacteriaceae</i> , анаэробы
Легкие (внебольничная пневмония)	<i>S.pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Legionella spp.</i>
Легкие (госпитальная пневмония вне ОРИТ)	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S.aureus</i>
Легкие (госпитальная пневмония в ОРИТ)	<i>P.aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>K.pneumoniae</i> , другие <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>S.aureus</i>
Брюшная полость	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i>
Почка	<i>Enterobacteriaceae</i> (чаще <i>E.coli</i>)
Кожа и мягкие ткани	<i>S.aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>
Матка	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Streptococcus spp.</i>

Выявление этиологии сепсиса имеет большое практическое значение, поскольку определяет некоторые клиничко-морфологические особенности течения заболевания и целенаправленное антибактериальное лечение, а в случае летального исхода эффективность данного лечения. В этой связи проведение бактериологического исследования (как прижизненного, так и посмертного) является обязательным. Необходимо отметить, что характер выделяемых возбудителей при сепсисе может меняться в зависимости от проводимого лечения.

Классификация

Классическими клиничко-анатомическими формами сепсиса являются:

- септицемия – сепсис без гнойных метастазов,
- септикопиемия – сепсис с гнойными метастазами,
- септический эндокардит.

В то же время врачу–патологоанатому следует учитывать, что в настоящее время существуют различные классификации сепсиса. В «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» (МКБ-10) наблюдения сепсиса (который преимущественно называется септицемией) классифицируются по этиологическому принципу (А 40-41). Отдельно выделены формы септицемии в период и после аборт, родов, постпроцедурная, после иммунизации, инфузий, трансфузий, а также сепсис пупочный и новорожденного, которые классифицируют в соответствующих рубриках. Кроме того, септицемия выделена при различных инфекционных болезнях (актиномикозная, сибиреязвенная, кандидозная, при туберкулезе, брюшном тифе и др.).

В зависимости от входных ворот выделяют гинекологический, урогенный, одонтогенный, тонзиллярный, пупочный, раневой и другие формы сепсиса. МКБ-10 не предусматривает подобного подразделения. Однако локализация первичных септических очагов или входных ворот сепсиса во многом определяет пути генерализации инфекции, что должно найти отражение в клинко-патологоанатомическом эпикризе.

В зависимости от остроты и длительности течения выделяют следующие формы (Агеев А.К. и др., 1983):

- молниеносный (длительностью до суток),
- острейший от 1 до 3 суток),
- острый (до 2-3 недель),
- затяжной (более 3 недель).

В.Л. Белянин и М.Г. Рыбакова (2004) выделяют:

- острейший (молниеносный) длительностью около 1-3 суток,
- острый длительностью до 14 суток,
- подострый, длящийся от 2 до 12 недель,
- хронический (затяжной, рецидивирующий) длительностью более 3 месяцев.

Клиническая классификация сепсиса (табл. 2), предложенная согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (АССР/SCCV, 1992), включает:

- синдром системной воспалительной реакции,
- сепсис,
- тяжелый сепсис,
- септический шок.

Мы рекомендуем современному патологоанатому при проведении клинко–патологоанатомических сопоставлений и оформлении посмертного эпикриза по результатам вскрытий трупов лиц, умерших от сепсиса, соотносить обнаруженные морфологические изменения с клиническими данными в соответствии с данной классификацией.

**Таблица 2. Классификация и критерии диагностики сепсиса
АССР/SCCM (1992)**

Форма	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции (ССВР)	Устанавливается при наличии не менее двух признаков: <ul style="list-style-type: none"> - температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36^{\circ}\text{C}$; - частота сердечных сокращений $\geq 90/\text{мин}$; - частота дыхания $> 20/\text{мин}$ или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32 \text{ мм.рт.ст}$); - лейкоциты крови $> 12 \times 10^9/\text{мл}$ или $< 4 \times 10^9/\text{мл}$, или незрелых форм $> 10\%$
Сепсис	Наличие очага инфекции и не менее двух признаков ССВР
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с полиорганной недостаточностью (не менее двух органов) и гипотензией
Септический шок	Тяжелый сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов

Патологоанатомическая диагностика

Перед вскрытием обязательно проводится детальный анализ истории болезни, который лучше осуществлять совместно с лечащими врачами, принявшими участие в наблюдении и лечении больного на всех этапах.

Анализируется наличие органной и полиорганной дисфункции 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). Достаточно часто для оценки функциональной органно-системной состоятельности используют критерии A.Ваие с соавт. (2000) (табл. 3). Особое внимание обращают на результаты бактериологического исследования и проведенную антибактериальную терапию. Считаем необходимым составлять подробную выписку основных клинических данных, подшивать их к протоколу вскрытия и использовать при написании клинико-патологоанатомического эпикриза.

Картина патологоанатомических изменений, развивающихся при сепсисе, как правило, достаточно характерна и в большинстве случаев позволяет поставить диагноз на основании макроскопических данных. Основными макроскопическими признаками сепсиса являются наличие первичного септического очага, вторичных септических очагов и характерных изменений селезенки. Однако в условиях применения массивной антибиотикотерапии клинико-морфологическая картина сепсиса значительно меняется.

**Таблица 3. Критерии органной дисфункции при сепсисе
(Baue A. et al., 2000)**

Система/орган	Клинико-лабораторные критерии
Сердечно-сосудистая система	Систолическое АД ≤ 90 мм.рт.ст. или среднее АД ≤ 70 мм.рт.ст. в течение не менее 1 часа, несмотря на коррекцию гиповолемии
Мочевыделительная система	Диурез $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 1 часа при адекватном волевическом восполнении или повышение уровня креатинина в 2 раза от нормального уровня
Дыхательная система	$PaO_2/FiO_2 \leq 250$ или наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме, или необходимость проведения искусственной вентиляции легких
Печень	Увеличение содержания билирубина больше 20 мкмоль/л в течение двух дней или повышение уровня трансаминаз в два раза и более от нормы
Свертывающая система крови	Число тромбоцитов < 100000 /мл или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение трех дней, или увеличение протромбинового времени больше нормы
Метаболическая дисфункция	$pH \leq 7,3$, дефицит оснований $\geq 5,0$ мЭк/л, лактат плазмы крови в 1,5 раза больше нормы
Центральная нервная система	Менее 15 баллов по шкале ком Глазго

Картина патологоанатомических изменений, развивающихся при сепсисе, как правило, достаточно характерна и в большинстве случаев позволяет поставить диагноз на основании макроскопических данных. Основными макроскопическими признаками сепсиса являются наличие первичного септического очага, вторичных септических очагов и характерных изменений селезенки. Однако в условиях применения массивной антибиотикотерапии клинико-морфологическая картина сепсиса значительно меняется.

В частности, не всегда удается обнаружить первичный септический очаг, что позволяет говорить о криптогенном сепсисе. Более того, при клиническом диагнозе сепсиса отсутствие макроскопических его признаков не является достаточным основанием для отрицания данного диагноза без результатов бактериологического и гистологического исследований. В этой связи для гистологического исследования необходимо взять ткань с первичным и вторичными септическими очагами, головного мозга, гипофиза, легких, сердца, печени, почек, селезенки, надпочечников, лимфатических узлов, вилочковой, поджелудочной и щитовидной желез. При подозрении на внутриутробный сепсис необходимо исследовать плаценту, пуповину, оболочки.

Кусочки тканей, предназначенные для гистологического исследования, следует фиксировать параллельно в нейтральном формалине, жидкости Карнуа и в 96 % этиловом спирте. При необходимости возможно хранение взятых во время вскрытия кусочков органов и тканей в свежемороженом состоянии, поместив их для этого в жидкий азот. При отсутствии последнего или условий для хранения в нем материала, его 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 изготовленные из фиксированных в формалине, жидкости Карнуа или спирте кусочков органов и тканей парафиновые срезы окрашиваются гематоксилином - эозином. При более детальном исследовании микрофлоры срезы следует окрашивать азур-П-эозином или по Граму и обрабатывать с помощью ШИК-реакции. 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, кандиды) 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 Гримелиусу, получившей в последнее время значительное распространение в целях выявления клеток АПУД-системы.

Применение иммуноморфологических методов обнаружения возбудителей сепсиса в органах и тканях с использованием люминесцирующих противомикробных сывороток позволяют не только выявлять наличие в тканях микробов, но и точно установить их вид. Такие исследования удается проводить в парафиновых срезах, однако, лучшие результаты получаются при обработке свежемороженом криостатных срезов. В случае ранних вскрытий (30 –60 минут 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. Посмертной диссеминации микробов в трупе при соблюдении правил хранения обычно не происходит. В первые часы после смерти может наблюдаться лишь некоторое их размножение в местах нахождения, которое, однако, при вскрытиях умерших, проводимых в обычные сроки и тем более в условиях хранения тел в холодильных камерах, не мешает правильной оценке результатов микроскопического и гистологического исследований и даже способствуют лучшему выявлению микрофлоры в тканях. Единственным исключением в этом

отношении являются возбудители анаэробных инфекций – клостридии, бурное размножение которых уже в течение первых часов после смерти приводит к ярко выраженным посмертным изменениям, которые значительно затрудняют выявление прижизненных изменений.

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

Независимо от того проводилось бактериологическое исследование при жизни больного или нет, необходимо подготовиться и провести взятие материала для посмертного бактериологического (а по возможности и вирусологического) исследования. При подозрении на сепсис подобное исследование документирует диагноз и устанавливает этиологию заболевания. В наблюдениях, когда этиология сепсиса была установлена в клинике, подобные исследования позволяют оценить эффективность антибактериальной терапии и выявить возможную смену этиологического фактора.

Для данных исследований производят взятие крови из сердца или крупных сосудов (чаще всего из локтевой или бедренной вены). Взятие трупной крови осуществляют до вскрытия полости черепа. Необходимо следить за тем, чтобы при извлечении грудины не повредить крупных сосудов средостения и шеи. После извлечения грудины аккуратно вскрывают перикард. Прокаленным шпателем прижигают переднюю поверхность правого предсердия, откуда набирают кровь стерильной пипеткой или шприцом, которые до введения также обжигают над пламенем горелки. Кровь из полости сердца или крупных сосудов в количестве 5 мл помещают в сухую или содержащую определённую питательную среду стерильную пробирку с соблюдением правил асептики. Условия хранения крови: температура +4-6°C не более суток.

На бактериологическое и вирусологическое исследование также берется содержимое септических очагов, ткань селезенки, легких, почек, фрагменты тонкой и толстой кишки длиной 5-7 см, которые предварительно лигируются с обоих концов. Кусочки органов и тканей для бактериологического исследования должны быть не менее 3х3х3 см. Они помещаются в отдельные банки с притертыми банками.

Параллельно бактериологическому исследованию необходимо проводить бактериоскопические исследования. Материал для бактериоскопического и бактериологического исследования берется с соблюдением правил асептики при помощи прокаленных над пламенем инструментов и тщательно вымытых и обезжиренных стекол. Приготовление мазков зависит от вида исследуемого материала. Если материал жидкий, то его каплю наносят на предметное стекло и размазывают краем другого предметного стекла. Если материал густой, то его разводят физиологическим раствором и размазывают тонким слоем на предметном стекле при помощи петли. Приготовление мазков-отпечатков производят путем непосредственного прикладывания предметного стекла к исследуемому участку (поверхность разреза органа или ткани, слизистая или серозная

оболочка). Полученные мазки тщательно высушивают и фиксируют сухим жаром (нагревание до 70° С). Мазки следует окрашивать по Граму.

Для определения бактерий в срезах необходимо использовать парафиновые препараты. Лучшим фиксатором образцов тканей и органов является 96° спирт, хуже – формалин. Срезы следует окрашивать по Граму-Вейгерту или метиленовым синим.

Перспективным методом дифференциальной диагностики сепсиса является также количественное биохимическое определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови (Tsokos M. et al., 2001). Кроме того, большую роль в диагностике полиорганной (почечной, печеночной) недостаточности играет биохимический анализ сыворотки крови (Пермяков Н.К. и др., 1982).

Во всех случаях смерти больных с сепсисом необходимо установить первичный септический очаг (входные ворота), которым может быть любой местный инфекционный процесс. Это могут быть фурункулы и другие нагноительные процессы в коже и подкожной клетчатке, нагноение ран 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, нагноительные процессы в легких, пиелонефрит, гнойный эндометрит и т.д. Источником сепсиса являются распространенные глубокие ожоги кожи, гнойный тромбофлебит, нередко развивающиеся в местах длительной катетеризации вен, а также гнойный эндокардит, как осложнение операции на клапанах сердца, либо возникающий у наркоманов при внутривенном введении наркотиков.

Морфология первичного очага в определенной степени зависит от вида и свойств возбудителя. Для стафилококковой инфекции типично гнойное воспаление с образованием абсцессов, чаще в мягких тканях (жировая клетчатка, скелетные мышцы). При стрептококковой инфекции более выражены некротические изменения, а лейкоцитарная реакция формируется на его периферии. При синегнойной инфекции возникают преимущественно мелкие некрозы тканей с резко выраженными нарушениями кровообращения, кровоизлияниями в виде геморрагического венчика. Клеточная лейкоцитарная реакция вокруг этих очагов незначительная, среди некротических масс содержатся обломки ядер лейкоцитов, а также моноциты и лимфоциты. Синегнойные палочки интенсивно размножаются в некротизированных стенках разрушенных сосудов и в некротических массах.

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.

При обнаружении у умершего 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 гнойниками 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.

При этом необходимо помнить о септическом эндокардите, который имеет свои клинико-морфологические особенности, подробно изложенные в пособии В.Л.Белянина и М.Г.Рыбаковой (2004).

Пиемические очаги могут 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. При этом многие нейтрофильные гранулоциты находятся в состоянии распада и при окраске прочным зеленым не содержат катионных белков. В наблюдениях выраженного иммунодефицита (у онкологических больных на фоне цитостатической или лучевой терапии, при длительном применении кортикостероидов) нейтрофильная инфильтрация может отсутствовать. В подобных случаях могут наблюдаться очаговые некрозы со значительными скоплениями возбудителей.

Метастатические септические очаги 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 септикопиемии.

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

Достаточно специфичным макроскопическим проявлением сепсиса является изменение органов иммуногенеза, в частности, селезенки, которая в большинстве случаев увеличивается, иногда в 2–3 раза и более. Капсула селезенки может быть напряжена или наоборот сморщена (например, при кровопотере).

Отмечается вид пульпы на разрезе, выраженность трабекул, фолликулов. Легким поглаживанием обухом ножа по поверхности разреза оценивается характер и количество соскабливаемой ткани: для сепсиса, как правило, характерен обильный соскоб, аналогично он выглядит при острой кровопотери (в этих случаях селезенка уменьшена в размерах и имеет морщинистую капсулу). 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. При гистологическом исследовании отмечается увеличение числа клеток миелоидного ряда в красной пульпе.

Примерно в трети случаев селезенка не бывает увеличенной и дряблой. Подобное встречается, в частности, у ослабленных больных, при алиментарной дистрофии, так называемом раневом сепсисе, тяжелых ожогах («аспленореактивное» течение сепсиса). Отсутствие увеличения селезенки считается плохим прогностическим признаком (Клочков Н.Д. и др., 2003).

Под влиянием микробного воздействия и их токсинов нередко возникают явления гемолитической анемии, что может проявляться признаками геморрагического синдрома и незначительной желтухи. В миокарде, печени, почках, легких наблюдаются выраженной 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. Повреждения миоцитов сердца, как правило, представлены расстройствами кровообращения, контрактурными повреждениями миоцитов, глыбчатым распадом миофибрилл.

В печени 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 звездчатых макрофагов (клеток Купфера). Для количественной оценки последних изменений рекомендуется проводить иммуногистохимические исследования (в частности, выявление CD 31 и CD 34 для эндотелиальных клеток и CD 68 для клеток Купфера).

Поражение почек 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 (Беянин В.Л., Рыбакова М.Г., 2004).

В легких может наблюдаться картина так называемого респираторного дистресс-синдрома взрослых. При микроскопическом исследовании выявляются интерстициальный отек легочной ткани, внутрисосудистые скопления тромбоцитов, инфильтрация стенок альвеол лейкоцитами, гиалиновые мембраны. В электронном микроскопе видны расширенные межклеточные пространства сосудистого эндотелия

Кроме того, весьма характерным микроскопическим признаком септического процесса является наличие так называемых лейкостазов, т.е. скоплений

нейтрофильных гранулоцитов в просвете сосудов. Более демонстративные изменения наблюдаются при иммуногистохимическом выявлении лейкоцитов.

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

В корковом слое надпочечников в самых ранних стадиях развития сепсиса наблюдается увеличение коры с уменьшением в ней липидов, которое может смениться атрофией и очаговой (а в ряде случаев резко выраженной) ее делипидизацией. Могут встречаться очаговая дисконкомплексация и некроз коры. Мозговой слой резко полнокровен, иногда с очагами кровоизлияний, порой весьма крупными, с образованием гематомы. Эти изменения могут обусловить острую надпочечниковую недостаточность. Обращает на себя внимание наклонность надпочечников при сепсисе к раннему аутолитическому распаду в центре органа.

В гипофизе может иметь место увеличение количества базофилов в передней доле. Встречающаяся очаговая дисконкомплексация в гипофизе в сочетании с атрофическими изменениями надпочечников является признаком морфологического проявления функционального истощения гипофизарно-адреналовой системы при сепсисе.

Перспективным методом патологоанатомической диагностики сепсиса и синдрома системной воспалительной реакции в том числе является иммуногистохимическое исследование аутопсийного материала, в частности, выявление E-селектина, VLA-4 и ICAM-1 в ткани легких (Tsokos M. et al., 2000, 2001). Во всех наблюдениях больных, погибших от сепсиса, показана положительная экспрессия VLA-4 в интраальвеолярных, интерстициальных и внутрисосудистых лейкоцитах, а также выраженная реакция E-селектина и ICAM-1 в эндотелиоцитах легочных артерий, артериол, прекапилляров, капилляров, венул и вен, а также в легочных макрофагах и лимфоцитах.

Основными макроскопическими признаками септического шока являются изменения почек (ишемия коркового слоя и резкое полнокровие мозговых пирамид) и легких (увеличение в массе и объеме, полнокровие и отек). При гистологическом исследовании наблюдается неравномерность кровенаполнения тканей различных органов с малокровием в одних участках и переполнением кровью сосудов в других. В последнем случае часто отмечаются явления сладжа. Примерно в половине наблюдений септического шока развиваются нарушения гемокоагуляции в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), сменяемого гипокоагуляцией и фибринолизом. При этом в кровеносных сосудах различных органов выявляются фибриновые, эритроцитарные, лейкоцитарные и смешанные мелкие рассеянные тромбы. Однако при поздних вскрытиях может происходить посмертный лизис данных тромбов. Часто ДВС сопровождается мегакариоцитозом, хорошо обнаруживаемым в капиллярах легких.

Кроме ДВС, при сепсисе может встречаться локализованное внутрисосудистое свёртывание крови, как правило, в органах, где имеется тяжелый воспалительный процесс.

Характерным для ДВС-синдрома является наличие мелких некрозов в тканях и органах (вследствие тромбоза) и язв в желудочно-кишечном тракте, а также различных по величине кровоизлияний и кровотечений в серозные полости, просвет полых органов. К наиболее тяжёлым проявлениям ДВС-синдрома относят некроз трабекулярного слоя и апоплексию надпочечников, кортикальный некроз почек, некроз аденогипофиза, эрозивно-язвенные поражения желудка, дистелектазы в легких.

Принципы оформления патологоанатомического диагноза и медицинского свидетельства о смерти

Принципы междисциплинарного взаимопонимания клиницистов и патологоанатомов должны основываться на чёткой нозологической идентификации сепсиса с непременным использованием шифров МКБ-10:

- 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 диагнозов клинические диагнозы «септический процесс», «септическое состояние», «сепсис?» считаются неопределёнными и не должны приниматься во внимание. Однако именно сегодня становится правомочным вопрос о возможности использования понятия «синдром системной воспалительной реакции» как осложнения в клиническом и патологоанатомическом диагнозах. По-видимому, для применения такого диагноза в клинике **пока** нет чисто формальных оснований. Что касается патологоанатомического диагноза, в него могут быть включены только те заболевания и состояния, которые имеют чёткую нозологическую, следовательно, и патологоанатомическую идентификацию. Синдром системной воспалительной реакции по морфологической картине трудно отличить от комплекса общих изменений, развивающихся в организме при инфекциях, интоксикациях, политравме. Однако такое разграничение необходимо, что должно послужить задачей для научных исследований в этой области.

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

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

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

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 новорождённых;
- сепсис, связанный с инфузией, трансфузией, иммунизацией, лечебной инъекцией;
- инфекционный (бактериальный, септический) эндокардит.

Много обсуждений вызывает отсутствие в МКБ–10 такой единицы как септикопиемия. Иногда даже возникает вопрос о том, насколько соответствует используемая в секционной практике клинко–патологоанатомическая классификация сепсиса, предусматривающая подразделение сепсиса на септицемию и септикопиемию, современным и, возможно, более совершенным идеям, возникшим в конце XX века.

Данная клинко-анатомическая классификация детализирует патолого-анатомическую картину сепсиса, выявляемую при летальных исходах, т. е. патологическую анатомию т.н. **тяжёлого сепсиса**. Тяжёлый сепсис проявляется в двух вариантах: септицемии и септикопиемии с возможным развитием септического шока и полиорганной недостаточности. В своё время Н.К.Пермяков не без оснований предлагал вместо термина «септицемия» использовать понятие «септический шок».

Перманентно обсуждается вопрос об отнесении **недиагностированного в клинике** и выявленного только на вскрытии сепсиса–осложнения к первоначальной причине смерти. Международная классификация болезней пока не даёт таких оснований, однако после согласования с органами управления здравоохранения можно рекомендовать такую норму, предложенную обществами хирургов и патологоанатомов, для применения в лечебных учреждениях РФ.

В условиях антибактериальной терапии возможен переход сепсиса без гнойных метастазов в септикопиемический вариант. В то же время течение сепсиса изначально может быть либо септикопиемическим, либо развиваться «с места в карьер» – остро, с тяжёлыми шокowymi проявлениями. Многие споры связаны с терминологическими проблемами, поскольку в МКБ отсутствует понятие «сепсис», которому решением экспертов было дано название «септицемия» и даже было выделено абсолютно некорректное понятие «септицемиа пиемическая».

В то же время мы, патологоанатомы, должны быть дисциплинированными, считаться с установленным ВОЗ порядком статистического анализа и впредь до следующего пересмотра вести статистику сепсиса по рекомендациям

МКБ–10. Следует констатировать, что сегодня назрела необходимость полного статистического анализа всех наблюдений сепсиса в Российской Федерации. Это потребует учёта 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 отчётов.

Мы полагаем, что клиническая классификация сепсиса (Чикаго, 1992) должна обязательно использоваться патологоанатомами при сопоставлении результатов секции и клинических данных. Необходимо создание комплексной междисциплинарной программы по изучению сепсиса с привлечением патологоанатомов и использованием современных методик – иммуногистохимических, электронномикроскопических, молекулярно–генетических на секционном, биопсийном и аутопсийном материале, а также на адекватных экспериментальных моделях.