

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ ВОЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. С.М. КИРОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АНДРЕЕВА

Елена Анатольевна

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕПСИСА В  
СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

14.03.02 – патологическая анатомия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук профессор

Чирский Вадим Семенович

Санкт-Петербург – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СЕПСИС КАК ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ФОРМА ИНФЕКЦИИ (СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ) (обзор литературы)	15
1.1. Эволюция дефиниций сепсиса	15
1.2. Современный этап изучения сепсиса	20
1.3. Клинические критерии диагностики сепсиса	23
1.4. Морфологическая характеристика сепсиса	26
1.5. Морфология синдрома системной воспалительной реакции	35
1.6. Септический шок	37
1.7. Этиология сепсиса	39
1.7.1. Особенности бактериального сепсиса	40
1.7.2. Особенности грамотрицательной и грамположительной микрофлоры	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Материалы исследования	45
2.1. Методы исследования	47
2.3. Статистическая обработка данных	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	56
3.1. Оценка гнойного метастатического процесса в органах умерших с клиническим диагнозом сепсис	56
3.1.1. Клинико-морфологическая характеристика группы с макроскопическими метастатическими абсцессами	56
3.1.2. Клинико-морфологическая характеристика группы с микроскопически различимыми абсцессами	72
3.1.3. Клинико-морфологическая характеристика группы с мини-очагами	82

3.1.4. Клинико-морфологическая характеристика группы без гнойных метастазов	90
3.2. Характеристика поражения сосудов микроциркуляторного русла при сепсисе	100
3.3. Характеристика изменений в органах при сепсисе	105
3.4. Сопоставление клинических показателей полиорганной недостаточности с дистрофическими и некротическими изменениями, морфологически выявляемыми в тканях	109
3.5. Клинико-морфологическая характеристика септического шока	112
3.6 Морфологические особенности гнойного метастазирования, повреждения сосудов микроциркуляторного русла в зависимости от характера микрофлоры	118
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	139
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	145
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	157

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД сист. – систолическое артериальное давление

АД диаст. – диастолическое артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПТВ – активированное протромбиновое время

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время

АЭ – азул-П-эозин

ВГ – Ван-Гизон

ВМедА – Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВСК – время свертывания крови

Г-Э – гематоксилин-эозин

ДВС-синдром – синдром диссеминированного свертывания крови

ДН – дыхательная недостаточность

ИГХ-исследование – иммуногистохимическое исследование

ИК – индекс Керногана

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИТШ – инфекционно-токсический шок

ЛПС – липополисахариды

МНО – международное нормализованное отношение

ОКГ – оранжевый-красный-голубой

ПКТ – прокальцитонин

ПТИ – протромбиновый индекс

РАСХИ – Российская Ассоциация Специалистов по Хирургической

## Инфекции

РНК – рибонуклеиновая кислота

САД – среднее артериальное давление

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

СШ – септический шок

США – Соединенные Штаты Америки

ФНО – фактор некроза опухоли

ФПВ – факультет подготовки врачей

ЦПАЛ МО РФ – Центральная патологоанатомическая лаборатория  
Министерства Обороны Российской Федерации

CARS – compensatory anti-inflammatory response syndrome

CD – cluster of differentiation

JAMA – Journal of the American Medical Association

PIRO – preposition, infection, response, disfunction

SIRS – Systemic inflammatory response syndrome

SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment

Tlr-4 – toll-like receptor

TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor-  $\alpha$

## ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность исследования.

Всемирная ассамблея и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считают сепсис приоритетом в области здравоохранения, приняв резолюцию по совершенствованию профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса (Доклад секретариата 25A70/13, 2017). Остается высоким уровень летальности (30–50 %) в стационарах хирургического профиля и в отделениях реанимации и интенсивной терапии (Гринев М.В., 2001, Гельфанд Б.Р., 2010, Аверьянов А.В., 2010, Абелевич А.И., 2011, Шляпников С.А., Федорова В.В., 2014, Angus D.C., 2001, Greg S. Martin, 2003, Iskander K.N., 2013; Richard S. Hotchkiss., et al., 2016, Lonneke A. van Vught, 2016). Летальность в развивающихся странах при тяжелом сепсисе и септическом шоке (СШ) достигает 92% (Singer M. et al., 2016). Число больных сепсисом в Соединенных Штатах Америки (США) ежегодно превышает 750000 человек, расходы по оказанию медицинской помощи составляют более 20 миллиардов долларов (Sharma J., 2013). А.И. Абелевич указывает, что в России сепсис составляет около 1 % от всех хирургических болезней и подчеркивает, что причиной этого является несогласованность понятий и определений (2011). В это же время, в Санкт-Петербурге по данным С.А. Шляпникова (2014) в Городском центре по лечению сепсиса за 2011 год по программе лечения сепсиса проведено более 400 пациентов, летальный исход в рамках стационарного лечения зарегистрирован в 28 % случаев (120 пациентов), более, чем в половине наблюдений сепсис не подтвержден при патологоанатомическом исследовании.

Многоплановость проблемы сепсиса заключается в ряде нерешенных вопросов, таких как неоднозначность его определения как своеобразного синдрома (Абелевич А.И., 2011), критериев клинической (Никонов В.В. и соавт., 2017) и морфологической диагностики (Мишнев О.Д. и соавт., 2016), наличия особенностей современного лечебного патоморфоза и нивелирования

значимости микробиологических методов исследования в диагностике (Грувер К.П. и соавт., 2011).

#### Степень разработанности темы исследования

Несмотря на ряд опубликованных рекомендаций (Пермяков Н.К., 1992; Белянин В.Л., Рыбакова М.Г., 2004; Щеголев А.И., 2004; Дундаров З.А., 2005; Харин Г.М. и Шакирова А.З., 2006; Савельев В.С. и соавт., 2007; Светухин А.М., 2008; Нестеренко А.Н., 2013; Пархоменко Ю.Г., 2013; Шляпников С.А., 2002; Шляпников С.А., Федорова В.В., 2014; Юзвинкевич А.К., 2014; Мишнев О.Д., 2016; Бодарева Н.В. и соавт., 2017; Саввина И.А. и соавт., 2017; Чирский и соавт., 2018; Combes A., 2004; Tsokos M., 2007; Sebastian Lucas, 2012) остается нерешенным вопрос о выявлении четких патоморфологических критериев диагностики сепсиса, позволяющих дифференцировать данное состояние от синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), присущей и неинфекционным заболеваниям. Основное количество работ (Еряхин И.А., 2002; Жижин Ф.С., 2003; Ребенок Ж.А., 2004; Пархоменко Ю.Г., 2005; Козлов В.К., 2014; Карсанов А.М., 2017; Bone R.C., 1992; Marshall, J.C., 1995; Van der Poll T., 1999; Chan J.K., 2012; Hotchkiss, R.S., 2013) посвящено вопросам классификации и клиническим аспектам диагностики и лечения сепсиса. Ряд работ, посвященных СШ, также раскрывает преимущественно клинические аспекты данного состояния и патофизиологические особенности его развития (Chan, K.C.W., 2003, Dellinger, R.P., 2013, Backer, D., 2014, King, E.G., 2014). Остается нерешенным вопрос о посмертной диагностике сепсиса при его лечебном патоморфозе в условиях современной антибиотикотерапии и изменения свойств бактериальной флоры, являющейся основным этиологическим фактором развития сепсиса (Грувер Б.Р., 2011, Morris J.A., 2006). Принятие в 2016 году новых клинических критериев диагностики сепсиса и СШ «SEPSIS-3» с исключением понятия тяжелый сепсис делает необходимым пересмотр ряда устоявшихся дефиниций. Все это требует

проведения клинико-морфологических параллелей и подробного анализа летальных исходов с диагнозом сепсис.

### Цели и задачи исследования

Цель исследования – дать патологоанатомическую характеристику изменений в органах умерших с клиническим диагнозом сепсис на фоне проведения современной комплексной терапии.

### Задачи исследования

1. Оценить выраженность гнойного метастатического процесса в органах умерших с клиническим диагнозом сепсис.
2. В группах с различной степенью выраженности гнойного метастатического процесса при сепсисе дать характеристику изменениям сосудов микроциркуляторного русла.
3. Сопоставить клинические показатели полиорганной недостаточности, определенной, согласно рекомендациям Sepsis-3 (2016) по шкале SOFA, с морфологическими изменениями в тканях.
4. Дать характеристику морфологической картины у умерших с диагнозом септический шок.
5. Выявить и описать морфологические особенности гнойного метастазирования, повреждения сосудов микроциркуляторного русла в зависимости от характера микрофлоры.

### Научная новизна

Впервые на основании комплексной оценки умерших с прижизненно поставленным диагнозом сепсис дана патологоанатомическая характеристика изменений в органах пациентов в условиях современной комплексной терапии.



Показано, что в зависимости от наличия и степени выраженности гнойного метастатического процесса характер изменений в органах представлен следующими вариантами:

- макроскопически различимыми абсцессами (септикопиемией);
- микроскопически различимыми абсцессами (септицемией);
- единичными лейкоцитарными мини-очагами по ходу капилляров;
- без признаков септического метастазирования.

Выявлено, что в подавляющем числе наблюдений признаки септического метастазирования отсутствуют (62 %) или представлены единичными лейкоцитарными мини-очагами (23 %), в то время как классическая септикопиемия и септицемия встречаются только в 9 % и 6 %, соответственно.

Дана морфологическая характеристика изменений со стороны сосудов микроциркуляторного русла, показана частота встречаемости в зависимости от морфологического варианта сепсиса.

Установлено, что достоверная взаимосвязь морфологических изменений с уровнем полиорганной недостаточности, оцениваемой по шкале SOFA, возникает только при появлении выраженных нарушений микроциркуляции.

Уточнена этиологическая структура сепсиса согласно прижизненного и посмертного микробиологического исследований.

Показано, что течение сепсиса в значительной части случаев (42 %) в условиях длительной многокомпонентной антибактериальной терапии характеризуется сменой возбудителей с грамположительных на грамотрицательные.

Определено, что для грамотрицательного сепсиса характерно отсутствие гнойного метастазирования (58 %) или единичные лейкоцитарные мини-очаги (42 %), в то время как для грамположительного – наличие макро- и микроскопически различимых абсцессов.

### Теоретическая и практическая значимость

Полученные в результате исследования данные расширяют представления о патогенезе сепсиса и особенностях его развития в условиях современной терапии.

Выявление минимальных морфологических признаков септического метастазирования и наиболее значимых признаков повреждения сосудов микроциркуляторного русла позволяют улучшить патологоанатомическую диагностику сепсиса.

Обнаруженные особенности экспрессии сигнальных молекул в эндотелии сосудов микроциркуляторного русла, выявляемые при проведении иммуногистохимического исследования с использованием маркера ICAM-1, позволяют расширить диагностические возможности посмертной диагностики сепсиса.

Совокупная и динамическая оценка прижизненно и посмертно выполненных микробиологических исследований с определением смены микрофлоры расширяет диагностические возможности в прозекторской практике.

Материалы диссертационного исследования могут быть использованы в учебном процессе факультета подготовки врачей (ФПВ) и постдипломного образования на кафедрах патологической анатомии и судебной медицины.

### Методология исследования

Методология диссертационного исследования основана на использовании основных методов научного познания (обобщение, логика, анализ-синтез и др.). Методологическая и теоретическая основа исследования была основана на использовании трудов отечественных и зарубежных авторов по патологической анатомии, инфекционным болезням, микробиологии, анестезиологии и реаниматологии. В исследовательской работе использованы клинические, гистологические, иммуногистохимические, морфометрические

методы исследования, а также методы статистического анализа данных. Объектом исследования послужили истории болезни, протоколы вскрытий, гистологические препараты умерших с клиническим диагнозом сепсис.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова от 23 октября 2018 г. (протокол № 213).

### Основные положения, выносимые на защиту

1. Степень выраженности гнойного метастатического процесса при сепсисе варьирует от отсутствия признаков септического метастазирования и наличия единичных лейкоцитарных мини-очагов, расположенных по ходу капилляров, до формирования микро- и макроскопически различных абсцессов, соответствующих септицемической и септикопиемической формам заболевания.

2. Важнейшим признаком сепсиса, во многом определяющим его клиническое течение, является выраженность поражения микроциркуляторного русла, при этом достоверная корреляция морфологических изменений с уровнем полиорганной недостаточности, оцениваемой по шкале SOFA, возникает только при появлении выраженных нарушений микроциркуляции.

3. Септический шок является особой клинико-морфологической формой сепсиса, характеризующейся сочетанием минимально выраженного гнойного метастазирования и распространенного нарушения микроциркуляции в тканях организма.

4. Сепсис, вызванный грамположительной и грамотрицательной микрофлорой, имеет характерную морфологическую картину, заключающуюся в преобладании гнойного метастатического процесса при наличии грамположительных бактерий, и выраженном повреждении микроциркуляторного русла в сочетании с минимально выраженным септическим метастазированием при грамотрицательной микрофлоре.

### Степень достоверности результатов исследования

В ходе диссертационного исследования проведен клинικο-морфологический анализ 93 архивных случаев летальных исходов пациентов, проходивших лечение в клиниках Военно-медицинской академии С.М. Кирова (ВмедА) с 2008 по 2018 г., которым прижизненно установлен клинический диагноз сепсис. Исследовали 1540 гистологических препаратов.

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечены комплексным анализом клинических данных, результатов микробиологического (прижизненного и посмертного), гистологического, морфометрического и иммуногистохимического методов исследований.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием программных пакетов «Microsoft Excel» и «Statistica 10 for Windows». Описательная статистика числовых данных в группах наблюдения производилась путем вычисления средних значений исследуемых величин и их среднеквадратичных отклонений ( $\sigma$ ) и стандартных ошибок среднеквадратичного отклонения ( $m$ ). Оценку статистической значимости показателей и различий оцениваемых выборок производили по критерию Стьюдента при уровне значимости его  $p < 0,05$ . Для малых выборок использовали тест Манна-Уитни. Силу корреляционной связи определяли по абсолютной величине коэффициента парной  $r_{xy}$  (или ранговой  $r_s$ ) корреляции.

### Внедрение результатов работы

Результаты проведенных исследований используются в работе патологоанатомического отделения ВмедА, патологоанатомических отделений (ПАО) госпиталей Минобороны России, а также в процессе обучения курсантов и слушателей ФПВ, патологоанатомов, проходящих специализацию и усовершенствование на кафедре патологической анатомии ВмедА.

### Апробация работы

Основные положения диссертационного исследования доложены на научных конференциях: на III Республиканском съезде патологоанатомов с международным участием в г. Витебске (2016), на V съезде Российского общества патологоанатомов в г. Челябинске (2017), конференции к 75-летию Центральной патологоанатомической лаборатории Министерства Обороны (ЦПАЛ МО РФ) ВМедА им. С.М. Кирова (2017), заседании научного общества патологоанатомов Санкт-Петербурга (2018), на Всероссийской научной конференции, посвященной 160-летию кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (2019), на заседании научного общества патологоанатомов Санкт-Петербурга (18.02.20 г.).

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 из них в рецензируемых журналах из перечня ВАК.

### Личный вклад

Автором самостоятельно проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы, определены цель, задачи и дизайн клинико-патологоанатомического исследования. Диссертант самостоятельно осуществлял набор наблюдений, создание электронной базы, статистическую обработку и интерпретацию клинических данных, результатов микробиологического, гистологического, морфометрического и иммуногистохимического исследования тканей органов умерших с клиническим диагнозом сепсис. Все это позволило сформулировать выводы диссертационного исследования. Доля участия автора в накоплении, обобщении и анализе материала составляет 90 %.

### Структура и объем исследования

Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 158 страницах,

содержит 32 рисунка, 25 таблиц и 1 приложение. Библиографический список включает 113 наименований.

# ГЛАВА 1. СЕПСИС КАК ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ФОРМА ИНФЕКЦИИ (СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ)

(обзор литературы)

## 1.1 Эволюция дефиниций сепсиса

Появление понятия о септическом состоянии и сохранение его до нашего времени является доказательством того, что понимание природы сепсиса – отражение познания человеком самого себя как биологической особи с позиций физиологии, а также результатом развития фундаментальных представлений реакции организма на повреждение (в том числе инфекционное) (Руднов В. А., 2015).

Принято выделять три основных исторических этапа эволюции понятия сепсис: эмпирический, микробиологический, начало которому положило открытие микроорганизмов – возбудителей сепсиса, и современный, интегрирующий взаимодействие макро- и микроорганизма.

Сепсис остается одним из клинико-морфологических состояний, требующим сложного подхода в диагностике (как прижизненной, так и посмертной) и лечении. Так, еще в 100 г. до н.э. Marcus Terentius Varro (116-27 гг. до н.э.), древнеримский ученый и писатель предполагал существование маленьких невидимых невооруженному глазу организмов, которые могут внедряться в тело человека и вызывать болезни, опасные для здоровья и жизни (Карсанов А.М., 2017). В значении, близком к нынешнему, сепсис определен Гиппократом более двух тысяч лет назад. Он использовал его для описания одного из двух противоположных механизмов превращения тканей млекопитающих или растений – гнилостного разложения или расщепления с образованием нового полезного продукта. В своих трудах Гиппократ изложил описание клинической картины «гнилокровия» (так долгое время называли все формы сепсиса), отличая его от бешенства и летаргии. Это является важным моментом, так как данный факт свидетельствует о том, что уже в тот период

возникло понимание отличия сепсиса от других инфекционных заболеваний, наличие определенных закономерностей в его течении.

В XVI–XVII вв. А. Паре, Парацельс, Сильвий (Sylvius F. de Boe) предполагали, что «гнилокровие» есть отравление (интоксикация) макроорганизма веществами химической природы. Первые труды по данной патологии изданы в конце XV века во Франции, но новых идей об этом заболевании в них не было изложено.

В дальнейшем (начало XIX века) толкование септического состояния стало более узким: гнилокровием стали называть только отдельные виды продолжительных лихорадок, а термин сепсис стал применяться для обозначения данного состояния. Французский врач Гаспар (Gaspard M.H.V.) установил, что «...гной попадает в кровеносные сосуды в малых дозах, может циркулировать в них, не причиняя смерти, затем он может вызвать значительные нарушения функций, и он выталкивается из организма с любой экскрецией (особенно с мочой и калом). Однако если даже малые количества (гноя) попадут несколько раз непрерывно в организм одной и той же особы, то гной может вызвать смерть. Если же он попадет в организм в большом количестве, то смерть наступает быстрее... Большая часть симптомов, наблюдаемых при любой медленной лихорадке, может быть связана с наличием гноя в организме...». Важно отметить, что данная концепция отражает современный подход к понятию «транзиторная бактеремия», которая, являясь однократной и незначительной, при сохраненных защитных реакциях организма, не приводит к развитию септического состояния. В то же время, постоянное поступление бактерий в кровь обуславливает развитие некоординированной, обычно чрезмерной реакции организма на инфекцию.

Проблемой сепсиса занимался и такой великий русский ученый как Н.И. Пирогов в рамках изучения тяжелых форм хирургических инфекций. Еще до открытия существования бактерий он указывал на возможность существования болезнетворных субстанций – «миазмов», которые, взаимодействуя с организмом больного, вызывают «гнойные диатезы»,



имеющие характер необычных по своей природе нагноительных процессов (Карсанов А. М., 2017). Николай Иванович полагал, что сепсис развивается, если в ранах больных образуется заразное начало – миазмы (в то время была неизвестна роль микробов). При накоплении в воздухе данные субстанции могут поражать и здоровых. Следовательно, именно Н. И. Пироговым определено значение первичного очага и общего состояния организма в патогенезе раневого сепсиса. Он писал: «...будут ли переносные нарывы внутренних органов зависеть от застоя в них (то есть в сосудах их тканей) гнойных очагов или маленьких частиц свернутой крови, в обоих случаях предполагается известный патологический местный процесс в самой ране или ее окружности». Н.И. Пирогов обосновал классификацию сепсиса на пиемию, септицемию и септикопиемию. Хотя данные термины созвучны современным дефинициям, они все же отличны по своему содержанию. Так, под пиемией Пирогов понимал форму хирургического сепсиса, при которой имеется бактеремия, в органах – метастатические гнойнички. Септицемия, по его мнению, – гнилокровие, инфекционно-токсическая форма, ведущую роль при которой имеет интоксикация. Септикопиемия же является смешанной формой, обладающей и развитием гнойников и резко выраженной интоксикацией. Здесь мы можем увидеть отголоски классификации сепсиса по клинικο-морфологическим формам, однако сам Н.И. Пирогов пиемию собственно сепсисом не считал.

В 1674 году Ван Левенгуком открыты «маленькие существа» — микроорганизмы при помощи им же спроектированного микроскопа. При этом риск возникновения сепсиса связывали прежде всего со свойствами микро-, а не макроорганизма: вирулентностью и массивностью обсеменения, количеством попавших в кровь микробных тел. В 1914 году Шоттмюллер, являясь приверженцем микробиологической теории, впервые предложил сепсис связывать с ответом хозяина на инфекцию, заявив, что для установления сепсиса необходим очаг инфекции, из постоянно и периодически в кровь поступают микроорганизмы, что обуславливает симптомы

заболевания. Согласно его взглядам, сепсис развивается при воздействии на организм микробов, поступающих из первичного очага, отводя макроорганизму пассивную роль.

Но в первой половине XX века перед исследователями возник закономерный вопрос, заключающийся в причине разных вариантов течения гнойных заболеваний и их осложнений у отдельных лиц: один и тот же очаг инфекции у одного вызывает развитие сепсиса, а у другого нет. Взор ученых обратился к состоянию макроорганизма и особенностям его ответа на инфекцию в зависимости от его состояния. Так выдающийся канадский врач и ученый William Osler (1849-1919 г.), в 1885 г. при описании смерти больного от подострого септического эндокардита указал, что смерть больного произошла именно от чрезмерной и разрегулированной реакции макроорганизма.

Наряду с определением сепсиса, данным Н. Shottmuller, согласно которому ведущую роль играет первичный инфекционный очаг с обязательной бактериемией существенный вклад в развитие учения о сепсисе внесла макробиологическая теория И.В. Давыдовского (1928), а также токсическая теория, аллергическая теория, нейротрофическая теория, «цитокиновая теория» сепсиса. Так, согласно представлениям И.В. Давыдовского (1928) сепсис должен расцениваться как общее инфекционное заболевание вследствие неспецифической реакции организма на бактериемию циркуляцию токсинов. А.В. Смольяников, Д.С. Саркисов, А.П. Авцын, Н.К. Пермяков и другие также уделяли первоочередное внимание именно макробиологической составляющей проблемы сепсиса, не забывая при этом о роли возбудителей инфекции в патогенезе септических состояний (Мишнев О.Д., 2016).

В середине XX века доминировали два течения: бактериологическая теория сепсиса и токсическая теория. Согласно первой концепции, бактериемия – специфический симптом сепсиса. С точки зрения токсической теории (Савельев В.С., 1976), решающее значение в патогенезе играет не микробный фактор, а компоненты бактерий, то есть экзо- и эндотоксины.

Однако, токсическая концепция все же признавала необходимость микробной инвазии, но основная роль отводилась повреждению тканей организма экзо- и эндотоксинами. Пермяков Н. К. (1992) вообще предлагал вместо сепсиса использовать другие термины.

Прогрессивным этапом стало подразделение общей гнойной инфекции по типу течения: гнойно-резорбтивная лихорадка, начальная форма сепсиса, септицемия, септикопиемия, хронический сепсис (Костюченко Б.М., Светухин А.М., 1982). Авторы полагали, что данные термины привычны клиницистам еще со времен Н.И. Пирогова; это уточнено в свете новых данных. Им представлялось важным сохранение синдрома гнойно-резорбтивной лихорадки (Давыдовский И. В., 1944). Считалось, что сохранение обоих терминов необходимо в связи с различной лечебной тактикой ведения пациентов.

И.В. Давыдовский сформулировал главные признаки сепсиса:

- сепсис — потерявшее связь с первичным гнойным очагом заболевание, при этом являющее собой особый вид реакции макроорганизма на любой инфект;

- роль bacteriemia — не основополагающая для развития сепсиса, сепсис — проблема макробиологическая. Вследствие этого необходима не только эрадикация возбудителя, но и корректирующая терапия нарушений функций органов и систем. И.В. Давыдовский видел важный дифференциально-диагностический признак с токсико-резорбтивной лихорадкой в том, что связь септического процесса и первичного очага разорвана (Походенько-Чудакова И.О., 2011).

Развитие в период 70–80-х гг. представлений о формировании воспалительной реакции и роли в этом процессе цитокинов привело к созданию учения о цитокинах и их взаимодействиях и положило основу цитокиновой теории сепсиса — совершенно новому взгляду на его природу и патогенез (Ерьюхина Е.А., 2003). В 70-е годы прошлого века Льюис Томас, предполагал, что ключевым моментом в развитии сепсиса является именно

чрезмерный ответ макроорганизма на инвазию инфекционного агента: «...микрорганйзмы, которые проникают в организм, оказываются скорее похожими на свидетелей. Именно реакция организма на их наличие создает болезнь. Имеющиеся резервы для сопротивления бактериям настолько мощны, что в результате иммунного ответа организм находится в большей опасности, чем захватчики».

В настоящее время остаются актуальными часть теорий патогенеза, в своей совокупности объясняющие некоторые аспекты развития и течения данного состояния. Так, клинйко-бактериологическая теория, которой придерживались такие ученые как И.Г. Руфанов (1933), Н.Д. Стражеско (1944), А.П. Авцын (1948), А.И. Абрикосов (1954), Н.И. Блинов (1962), Д.А. Арапов (1972), П.Д. Горизонтов (1981), D. Motomancea et al., (1997), заключавшаяся в том, что сепсис – следствие действия бактериальных агентов и аутотоксинов. Сторонниками американской теории (Чернецкий А.Г., 1909; Богомолец А.А., 1910; Абрикосов А.И., 1942; Билибин А.Д., 1967; Шапошников Ю.Г., 1974; Курбангалеев С.М., 1977) ведущее значение отводилось сенсйбильзации организма. Рядом исследователей выдвигалась нейротрофическая теория (Давыдов Г.Н. 1934, Сперанский Г.Н., 1937, Вишневский А.В., 1950; Троицкий Р.А., 1960, Билибин А.Ф., 1978, Мороз В.В., 2004 г.).

## 1.2 Современный этап изучения сепсиса

Современное определение сепсиса основано на комбинации цитокиновой, макро- и микробиологической теорий, прошло 3 этапа. В настоящее время сепсис считается осложнением первичного заболевания (нозоологической единицы), его патогенетические механизмы едины, несмотря на различия в базисных патологических процессах (Скалозуб О.И., 2012).

Первый этап начался в 1991 году, когда в Чикаго состоялась согласительная конференция пульмонологов и специалистов по интенсивной

терапии (ACCP/SCCM), где даны основные дефиниции, классификация и необходимые для полноценной диагностики критерии сепсиса. Согласно решению, принятому на консенсусе, сепсисом считается «.....CCBP, (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) на инвазию микроорганизмов различной природы. Характеризуется наличием очага инфекции и двух или более признаков синдрома системного воспалительного ответа». (Ребенок Ж.А., 2004; Петрищев Ю.И., 2014; Vincent J.L., 2013).

Разработанные базовые критерии клинической диагностики и классификации сепсиса основывались на теории ССВР, но при этом не учитывались патологоанатомические критерии (Гринберг Я.М., Руднов В.А., 2007; Bone R.C. et al., 1992).

Авторами приняты следующие классификационные понятия:

ССВР (SIRS) – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.).

Сепсис – синдром системной воспалительной реакции, обусловленный наличием инфекционного источника.

Тяжелый сепсис – то же, что и сепсис, но в совокупности с полиорганной недостаточностью (Wafaisade A., 2011; Yende S., 2014).

СШ — сепсис, при котором имеются тканевая гипоперфузия, выражающаяся в повышении уровня лактата ( $>2$  mmol/l) и некорригируемой лечением гипотонией: среднее артериальное давление (САД)  $\leq 65$  мм.рт.ст., требующей назначения вазопрессорной поддержки.

Основным признаком септического процесса признано наличие ССВР, в то время как бактериемия утратила свое диагностическое значение, став необязательным признаком. Не определены характеристики инфекционного очага, степени его выраженности. Определение, данное Чикагской конференцией расходилось с устоявшимся определением сепсиса как генерализованной инфекции. Некоторые специалисты приравнивают сепсис к ССВР, отрывая его тем самым вообще от инфекционного процесса (Белянин В.Л., Рыбакова М. Г., 2004), что приводит к гипердиагностике данного

состояния и последующим разногласиям при проведении посмертного исследования.

Вторым этапом в развитии современной концепции сепсиса следует считать обоснование PIRO. Предложена концептуальная классификация, которая характеризовала предрасположенность к инфекции (P – preposition); особенности и локализацию повреждающего фактора (I – инфекция); системный ответ организма (R – response); степень органной дисфункции (O – organ disfunction). Это расширило клинический перечень признаков, характерных для сепсиса (Mitchell M. Levy, 2013). Однако, представление, что сепсис – это SIRS, сохранялось, завышалась во многом диагностика и статистика.

В 2016 г. подведены итоги 3-го международного консенсуса по сепсису и СШ Сепсис-3 (Sepsis-3) (Singer M., 2016). Согласно новой концепции, сепсис получил следующее определение: дисфункция органов вследствие разрегулированной реакции макроорганизма на инфекцию. Термин тяжелый сепсис исключен как избыточный.

Для оценки органной дисфункции могут быть использованы различные шкалы, но наиболее часто рекомендуют шкалу SOFA. Согласно концепции Sepsis-3, необходимо два и более баллов от базовой линии SOFA для диагностики органной дисфункции. Кроме тех случаев, когда перед развитием сепсиса у пациента была зарегистрирована острая либо хроническая органная недостаточность вследствие тех или иных заболеваний, базовый уровень SOFA расценивается как равный нулю. Оценка полиорганной недостаточности необходима и для оценки прогноза: пациенты с двумя и более баллами по шкале SOFA имели больший риск летального исхода (в среднем 10%), чем остальные с подозрением на инфекцию. У пациентов с количеством баллов менее 2, риск наступления летального исхода меньше в 2-25 раз (Seymour C.W., 2016).

На рабочем совещании экспертов Российской Ассоциации Специалистов по Хирургической Инфекции (РАСХИ), состоявшемся в

Москве 12.02 2016 г., были обсуждены новые подходы к критериям диагноза, предложенные рабочей группой РАСХИ «Сепсис: определение, этиопатогенез, клинико-диагностическая концепция». При голосовании мнение экспертов разделилось, но большинство проголосовали за принятие новых дефиниций. Остальные воздержались (Руднов В.А., 2016), что подтверждает несогласованность клинико-патологоанатомических критериев диагностики сепсиса.

### 1.3. Клинические критерии диагностики сепсиса

Согласно концепции Sepsis-3 (Звягин А.А., Демидова В.С., Смирнов Г.В., 2016; Singer M et al., 2016), для постановки диагноза сепсис необходим документированный источник инфекции и наличие полиорганной недостаточности, определяемой с помощью шкалы SOFA (Vincent, J.L., 1996, Vervollet M.G., 1998) (рис. 1.1.).

Таблица 1. Шкала SOFA

Оцениваемые данные	Показатель	Баллы			
		1	2	3	4
Оксигенация	$p_aO_2/FiO_2$	< 400	< 300	< 200	< 100
Коагуляция	Тромбоциты, $10^9$ /мкл	< 150	< 100	< 50	< 20
Функция печени	Билирубин, мкмоль/л	20–32	33–101	102–204	> 204
Функция ЦНС	Баллы по шкале ком Глазго	13–14	10–12	6–9	< 6
Функция почек	Креатинин, мкмоль/л (олигурия)	110–170	171–299	300–440 (< 500 мл/сут)	> 440 (< 200 мл/сут)

Рисунок 1.1. Критерии шкалы SOFA.

В работе, опубликованной в январском выпуске Journal of the American Medical Association (JAMA), ретроспективно исследовались данные 184 875 пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии медучреждений Австралии и Новой Зеландии в период с 2000 по 2015 г. Оказалось, что шкала SOFA (изменение значения на 2 и более пунктов) позволяла предсказать смерть пациента с точностью 0,753, а смерть и/или более чем трехдневное пребывание в отделении интенсивной терапии с точностью 0,736. Для qSOFA аналогичные показатели составили, соответственно, 0,607 и 0,606, для SIRS –

0,607 и 0,609. Jean-Louis Vincent et al. (2016) подчеркивают, что SOFA является не решающим «тестовым» критерием при постановке сепсиса, но предиктором вероятности летального исхода. Так, Richard S. Hotchkiss (2016) отметил, что даже незначительное повышение содержания креатинина в крови относительно исходного уровня увеличивает риск летального исхода.

Согласно последним рекомендациям, градация степени тяжести сепсиса должна определяться по критериям органной дисфункции. При этом, ни в одном из новых положений не имеется указаний на необходимость отказа от оценки синдрома системной воспалительной реакции. Посредством активации про- и противовоспалительного ответа вовлекается целый ряд иммунологических звеньев: сердечно-сосудистого, гормонального, нейронального, биоэнергетического, метаболического и коагуляционного, которые формируют так называемую полиорганную недостаточность, определяющую прогноз (Руднов В.А., 2016).

ССВР основывается на обнаружении 2-х и более признаков:

- 1) повышение температуры более чем  $38,0^{\circ}\text{C}$ /менее  $36,0^{\circ}\text{C}$ ;
- 2) тахикардия с ЧСС более 90 ударов/минуту;
- 3) тахипное с ЧДД более 20 в минуту ( $\text{PaCO}_2 \leq 32$  мм рт. ст.);
- 4) лейкоцитоз ( $\geq 12 \times 10^9/\text{мл}$ ) с повышением юных форм или лейкопения ( $\leq 4 \times 10^9/\text{мл}$ ), либо содержание незрелых форм свыше 10%.

Кроме шкалы SOFA и признаков ССВР, к клиническим диагностическим критериям, позволяющим предположить и подтвердить диагноз сепсис, современные авторы (Харин Г.М., Шакирова А.З., 2006, Абелевич А.И., 2011, Сорокина Е.Ю., 2016, относят такие маркеры как С-реактивный белок, интерлейкин-6 (ИЛ-6), прокальцитонин (ПКТ), пресепсин и лактат.

Стоит отметить, что ряд биомаркеров в массовых исследованиях имели большую прогностическую значимость, но в отдельно взятых случаях не показали специфичности при дифференцировке септического состояния в силу общности раннего воспалительного ответа (Richard S. Hotchkiss, 2016).



Качественное и количественное определение ПКТ в крови получило широкое распространение как за рубежом, так и в России. Многие исследования (Вершинина М.Г. и соавт., 2016, Полякова А.С. и соавт., 2017; Tsokos M., 2001; Wicher J., 2001; Povoia P., 2002; Claeys R., 2002; Riche F.C., 2003; Charles R.E., 2008; Richard S. Hotchkiss, 2016) подтверждают диагностическую и прогностическую значимость содержания этого вещества. В ходе сравнительного анализа ПКТ и С-реактивного белка большую диагностическую и прогностическую значимость показал первый из них.

ПКТ, который описан в 1984 г., является предшественником кальцитонина, пептидного гормон парафолликулярных клеток щитовидной железы, не имеющим собственной функции. При массивном воспалительном инфекционном процессе, вызванного бактериальной и грибковой микрофлорой, уровень ПКТ повышается без дальнейшего повышения уровня кальцитонина. Также доказано, что при обширной воспалительной реакции инфекционного генеза за ПКТ вырабатывается разными типами клеток вне щитовидной железы. Этот процесс запускается после появления в крови большого количества провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-6 и фактор некроза опухоли  $\alpha$ , на фоне эндотоксемии (Вельков В.В., 2009). При этом важно отметить, что необходима оценка данного показателя в динамике, так как пиковые концентрации ПКТ быстро снижаются в случае отсутствия инфекционных осложнений (Вершинина М.Г, Кухтина Н.Б., 2016). Также среди преимуществ указывается то, что он не подвержен изменениям при противовоспалительной терапии. ПКТ позволяет дифференцировать бактериальные и небактериальные причины развития ССВР, так, диагностически значимым уровнем считается уровень ПКТ выше 2 нг/мл (Абелевич А.И., 2011). Однако, при изучении данных исследования случаев развития сепсиса у ожоговых пациентов выявлено, что у большинства умерших с сепсисом и септическим шоком уровень ПКТ составлял до 2 нг/мл и только у трети – выше 10 нг/мл (Шлык, И.В. и соавт., 2009).

Несмотря на преимущества в использовании прокальцитонина как диагностического и прогностического маркера, согласно исследованию группы F Brunhorst, чувствительность ПКТ в диагностике сепсиса составила 0,77 (0,73–0,81), а специфичность – 0,79 (0,74–0,84). Это означает, что частота ложноотрицательных и ложноположительных результатов превышает 20%. А в рекомендациях SSC-2012, которые положены в основу проекта, указано, что ПКТ предназначен прежде всего для исключения сепсиса в неясных диагностических случаях, при этом при уровне ПКТ ниже 0,5 нг/мл сепсис должен быть исключен (Карсанов, А.М. с соавт., 2016).

К достоинствам ПКТ можно отнести и то, что в ходе исследований он показал разную чувствительность к этиологическим факторам. По данным ряда авторов (Попов Д.А., Овсенко С.Т., Вострикова Т.Ю., 2014), уровень ПКТ выше 2,47 нг/мл может указывать на вероятность развития грамотрицательной бактериемии. В своих исследованиях W. Shomali и соавт. (2013) показали, что уровень ПКТ у пациентов с грамотрицательной инфекцией достоверно выше, чем у пациентов с грамположительной, при этом не наблюдалось зависимости от тяжести состояния пациента (Charles R.E., 2008; Liqin Gao et al., 2017). Возможно, это связано с тем, что наибольшее влияние на выработку ПКТ оказывает TNF- $\alpha$ , который синтезируется эндотоксином, вырабатываемым грамотрицательными бактериями (Шлык, И.В. с соавт., 2009; Ильина В.А., 2014).

#### 1.4. Морфологическая характеристика сепсиса

В настоящее время в России существует следующая клинко-анатомическая классификация сепсиса, основанная преимущественно на наличии гнойных метастазов (Белянин В. Л., Рыбакова М. Г., 2004):

1. Септицемия – форма сепсиса, при которой гнойные метастазы отсутствуют,

2. Септикопиемия – форма сепсиса, при которой визуализируются метастатические гнойные очаги в виде абсцессов,

3. Бактериальный эндокардит с локализацией первичного инфекционного очага на створках клапана.

Ряд патологоанатомов рекомендуют указывать только две формы сепсиса: септикопиемию и септический шок.

В зарубежной литературе данная классификация не находит распространения. В МКБ 10 термин септикопиемия отсутствует, в обращение принят термин септицемия, который уже не используется в зарубежной практике.

Современные отечественные авторы (Белянин Л.В., Рыбакова М.Г., Мишнев О.Д. и др.) указывают, что для макроскопической диагностики сепсиса необходимо наличие следующих критериев: установленный и задокументированный первичный септический очаг, метастатические гнойники и так называемая септическая селезенка, в совокупности соответствующие клинико-морфологической форме сепсиса – септикопиемии. Таким образом, и септикопиемия и инфекционный эндокардит имеют четко определенные морфологические признаки, которые обнаруживаются уже при макроскопическом исследовании и, соответственно, подтверждаются микроскопически. Данные формы сепсиса по клиническому течению укладываются в определение Sepsis-3, так как сопровождаются развитием синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности вследствие выраженной интоксикации и метастатического гнойного процесса. При этом, Руднов В.А. в своей статье 2016 г. подчеркивает, что в некоторых случаях сепсиса с метастатическими очагами признаки полиорганной недостаточности отсутствуют и это не нашло отражения в современных рекомендациях.

Стоит отметить, что критерии септикопиемии не претерпели значительных изменений с течением времени. Еще А.Н. Чистович указывал, что метастатические гнойные очаги «при пиемии они будут иметь характер

мелких или крупных гнойников» (Чистович А.Н., 1963). Септикопиемия – это сепсис с гнойными метастазами (Мишнев О.Д. с соавт. 2004). Чаще всего гнойные отсевы наблюдаются в миокарде, почках, легких, реже в головном мозге, печени и других органах (Белянин Л.В., Рыбакова, 2004; Харин Г.М., Шакирова А.З., 2006; Савельев В.С. с соавт., 2007). По данным Козлова В.К. (2014) метастатические абсцессы чаще диагностируются в почках, легких, печени. При этом наиболее достоверным признаком септикопиемии является обнаружение гнойников в органах, не соприкасающихся с внешней средой, например, в миокарде, головном мозге (Белянин Л.В., Рыбакова М.Г., 2004). Спорным вопросом является принадлежность межуточного (интерстициального) воспаления к критериям септикопиемии. Так, Белянин Л.В., Рыбакова М.Г. (2004), как и Пархоменко Ю.Г. и соавт. (2013 г.), считают его признаком системной воспалительной реакции. По данным других авторов (Мишнев О.Д., Щеголев А.И., Трусов О.А., 2004, Харин Г.М., Шакирова А.З., 2006), межуточное воспаление (миокардит, например) – проявление метастатического гнойного процесса. В зависимости от особенностей микроорганизмов и состояния иммунной системы макроорганизма, пиемические очаги могут иметь различный вид. Так, при выраженной лейкопении, они представляют собой очаги некроза тканей, содержащие скопления бактерий либо грибов (Чистович А.Н., 1958; Мишнев О.Д., 2004). Механизмами развития гнойных метастазов считают либо гематогенное распространение микроорганизмов с фиксацией и повреждением интактного эндотелия (эмболия), либо предшествующее бактериальной инвазии в стенку сосуда неинфекционный васкулит. В первом случае будет наблюдаться региональный тромбофлебит с размножающимися в тромботических массах микроорганизмами, в местах прикрепления бактерий наблюдается мукоидное набухание или фибриноидный некроз стенки сосуда. Второй вариант гнойного метастазирования связан с асептическим васкулитом с последующей фиксацией в поврежденных сегментах микроорганизмов (Харин Г.М., Шакирова А.З., 2006).

Характерными для септикопиемии некоторые авторы считают изменения со стороны характера циркуляции лейкоцитов, а именно их выход из осевого кровотока, устремление в венулы, краевое стояние, формирование так называемых лейкоцитарных стазов и тромбов в совокупности с неравномерно выраженным полнокровием, а также формирующимся васкулитом с признаками повышения проницаемости в виде диапедезных кровоизлияний (Харин Г.М., Шакирова А.З., 2006).

Термин септицемия в настоящее время является предметом споров и имеет как сторонников, так и противников. Этот термин не представлен в классификации АССР/SCCV, но рекомендован в МКБ 10 пересмотра как унифицированный для всех разновидностей сепсиса. Существует ряд различных точек зрения на то, что же все-таки считать септицемией.

Часть специалистов, как клиницистов, так и врачей-патологоанатомов, сомневаются в целесообразности подразделения сепсиса на клинко-патологоанатомические формы с выделением понятий септицемия и септикопиемия, а также актуальности данной точки зрения (Гринев М.В., 2001; Савельев В.С. с соавт., 2007).

Пермяков Н.К. утверждал, что самым важным критерием диагностики сепсиса является первичный очаг гнойной инфекции, септикопиемию следует считать единственной формой сепсиса, септицемия же выходит за рамки сепсиса (Пермяков Н.К., 1992).

До пересмотра критериев сепсиса в 2016 г. существовало мнение, что септический процесс начинается с генерализации воспалительной реакции, в последующем возникает септицемия. В случае, когда пациент не погибает при утяжелении синдрома системной воспалительной реакции и развития полиорганной недостаточности, наступает следующая фаза и формируются септические метастатические очаги. При этом септицемия и септикопиемия являются лишь фазами единого патологического процесса (Гринев М.В. и соавт., 2001; Козлов В.К., 2014). В пользу этапности сепсиса указывает и то, что в ряде случаев признаком септицемии принято считать выявляемые в

сосудах микроорганизмы с повреждением эндотелиальной выстилки и фибриноидным некрозом стенки без формирования абсцессов (Савельев В.С. с соавт., 2007).

По мнению А.Н. Чистовича, «Если при установке диагноза руководствоваться не только данными вскрытия, но использовать и микроскопическое исследование органов умершего, разница между септициемией и пиемией в известной мере сгладится. Метастатические очаги воспаления обнаруживаются в тех и других случаях. При пиемии они будут иметь характер мелких или крупных гнойников, при септициемии это могут быть группы лейкоцитов, содержащие микробов» (Чистович А.Н., 1958). Таким образом, септицемия должна гистологически подтверждаться наличием микроскопически различимых абсцессов – метастатических гнойных очагов, содержащих микробы.

В то же время, современные отечественные авторы относят выявленные только при гистологическом исследовании метастатические очаги к морфологическим признакам септикопиемии (Белянин Л.В., Рыбакова, 2004; Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Мишнев О.Д., Щеголев А.И., 2007).

По определению других авторов, септициемией следует считать клинко-патологоанатомическую форму сепсиса, для которой характерно отсутствие каких-либо метастатических гнойных очагов. То есть, септицемия – сепсис без гнойных метастазов (Харин Г.М., Шакирова А.З., 2006, Белянин Л.В., Рыбакова М.Г., 2004; Мишнев, О.Д., 2016). Многие патологоанатомы используют термин септицемия, подразумевая бактериемию, либо доказанную, либо предполагаемую, в совокупности с недостаточностью одного либо нескольких органов. (Lucas Sebastian, 2012).

По данным Рыбаковой М.Г., при анализе случаев летальных исходов при сепсисе, септицемия зарегистрирована в 5 случаях. Септический очаг отсутствовал, морфологические проявления были представлены геморрагическим синдромом (4) с кровоизлияниями в надпочечники в 2 случаях. Гиперплазия селезенки отмечалась лишь в одном случае,

интерстициальное экссудативное воспаление имело место в 2 случаях – в миокарде и почках; отек оболочек и ткани головного мозга и серозный лептоменингит наблюдались соответственно в 2 случаях. При септицемии более отчетливы проявления шока – шоковая почка, шоковые легкие и печень. В случаях, обозначенных как «септицемия», преобладают признаки поражения микроциркуляторного русла, распространенные геморрагии от точечных кровоизлияний до массивного кровоизлияния в оба надпочечника.

Согласно современным представлениям, диагностика септицемии должна основываться на выявлении признаков гемолиза, геморрагического синдрома, гиперплазии лимфоидной и кроветворной ткани (Харин Г.М., Шакирова А.З., 2006).

С.А. Шляпников и В.В. Федорова (2014), О.Д. Мишнев и соавторы (2004), Юзвинкевич А.К. (2018), рассматривая серьезные расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов сепсиса, называют ситуации, при которых как характерный вид первичного очага, так и метастатические инфекционные очаги при гистологическом исследовании будут отсутствовать, и, следовательно, диагноз сепсис не будет подтвержден. Имеются ввиду иммунодефицитные состояния у онкологических больных, получавших лучевую и цитостатическую терапию, или у пациентов, длительно принимавших кортикостероиды, а также при врожденной либо приобретенных аномалиях нейтрофилов.

Выраженность гнойного метастазирования при сепсисе может зависеть не только от состояния макроорганизма, но и от свойств самих возбудителей, так А.А. Балябин и В.М. Шипилов в своих работах показали, что при стафилококковом сепсисе метастатические гнойники были крупными и в 16% обнаруживались в подкожной жировой клетчатке и в скелетных мышцах, а при сепсисе, вызванном синегнойной палочкой, гнойники имели точечный вид и присутствовали только во внутренних органах. При введении же определенной дозы эндотоксина в кровь экспериментальные животные погибали в первые сутки. Данные результаты объясняют развитие

некомпенсируемой гипотонии за счет выхода эндотоксинов из разрушающихся грамотрицательных бактерий за счет нарушений гемодинамики, микроциркуляции и эндокринных функций (Юзвинкевич А.К., 2017). С другой стороны, на современном этапе подчеркивается роль токсинов бактерий как причина стереотипности септического процесса (Миханошина А.Н, 2009).

Также А.А. Балябиным и В.М. Шипиловым в ходе экспериментов показано, что при введении эндо- и экзотоксинов наиболее выраженные нарушения со стороны микроциркуляторного русла в виде стазов, агрегации форменных элементов, располагались в тех тканях, где наиболее часто формируются пиемические метастатические очаги.

Существует много работ, посвященных изучению морфологии иммунной системы при сепсисе (Скалозуб О.И., 2012; Нестеренко А.Н., 2013; Greg S. Martin et al., 2003). Авторы данных исследований выявили ряд особенностей реакции иммунитета в зависимости как от индивидуальных особенностей организма пациента, так и от этапа разворачивающегося септического процесса.

В течении сепсиса можно выделить три последовательных этапа:

- 1) SIRS – провоспалительная фаза;
- 2) MARS – промежуточная фаза;
- 3) CARS – фаза иммунопаралича.

Со стороны иммунной системы изменения характеризуются тремя аспектами:

1) Проявления функционального напряжения системы иммунитета. Для них макроскопически характерно: сочный вид и серо-розовое окрашивание костного мозга губчатых костей, наличие красных очагов в желтом мозге трубчатых костей, увеличение размера и массы селезенки, обильный соскоб с ее поверхности, увеличение лимфоузлов. При микроскопическом исследовании отмечается активация нейтрофильного гемопоэза, гиперплазия



лимфоидного аппарата селезенки и развитие герминтативных центров в лимфатических узлах.

2) Признаки нарушения структуры и функции иммунокомпетентной ткани.

3) Изменения иммунных реакций, их недостаточность.

Для фазы иммунодепрессии характерно изменение массы селезёнки в сторону уменьшения, атрофия лимфоидных фолликулов, кариорексис, могут быть множественные инфаркты селезёнки, вследствие бактериальной эмболии.

Доказано, что иммуносупрессия, выявляемая во вторую и третью фазы сепсиса (MARS и CARS), связана с уменьшением фракции Th1-клеток. Отмечается, что в ряде случаев иммуносупрессия предшествует развитию сепсиса.

Наряду с оценкой выраженности гнойного метастатического процесса, состояния иммунокомпетентных органов, необходим анализ состояния микроциркуляторного русла, вовлеченного в ответ на инфекцию, и структурных элементов тканей. Согласно данным разных авторов (Харин Г.М., Шакирова А.З, 2006; Мишнев О.Д. с соавт., 2016), при сепсисе, как при септикопиемии, так и при септицемии, встречаются нарушения со стороны микроциркуляторного русла и дистрофические изменения разной степени выраженности. Подчеркивается, что признаки дисфункции клеток, обнаруживаемые при гистологическом исследовании в ходе аутопсии в виде клеточного повреждения необходимо рассматривать в рамках посмертной диагностики сепсиса. При сепсисе органная дисфункция будет наблюдаться в тканях, которые не участвуют напрямую в инфекционном процессе (Richard S. Hotchkiss et al, 2016). К дистрофическим изменениям относят жировую или белковую дистрофию миокарда, печени, почек (Чистович А.Н., 1958).

Фокальные некрозы служат морфологическим субстратом полиорганной недостаточности и могут наблюдаться в миокарде, печени, почках, легких (Абелевич А.И., 2011; Шляпников С.А., Федорова В.В., 2014)

В то же время, в журнале JAMA в феврале 2016 г. опубликована точка зрения, что дисфункция органа, даже когда она тяжелая, не связана с существенной гибелью клеток.

Формирование дыхательной недостаточности при сепсисе связывают с вызванным воспалительными медиаторами повреждениями альвеолярных капиллярных мембран, что приводит к некардиогенному отеку легких (Richard S. Hotchkiss, 2016). Нарушения со стороны микроциркуляторного русла стереотипны, как и для других органов и тканей, и развиваются в результате ССВР, при котором посредством выброса чрезмерного количества медиаторов активируются лейкоциты, в частности нейтрофилы и моноциты-макрофаги. Спектр сосудистых нарушений включает в себя отек, десквамацию эндотелия, «капиллярную протечку», формирование микротромбов с ишемизацией структур. Формируется порочный круг, так как легкие также участвуют в выработке цитокинов, и под действием повреждения усиливают явления системной воспалительной реакции (Походенько-Чудакова И.О., 2011).

При сепсисе поражается миокард как правого, так и левого желудочка, что отличает данное состояние от недостаточности при коронарном кардиосклерозе. Поражение кардиомиоцитов также связывают как с непосредственным действием воспалительных медиаторов на клетки, так и с их действием на сосуды микроциркуляторного русла. Могут наблюдаться некрозы клеток (Абелевич А.И., 2011).

При микроскопическом изучении головного мозга в случаях смерти при сепсисе, ряд авторов указывает на отсутствие значимых признаков повреждения. Несмотря на это, существует ряд состояний, которые связывают с сепсисом: 1) инфаркты из-за тромбоэмболов; 2) гипоксическая энцефалопатия; 3) метастатические очаги и/или менингит; 4) микроинфаркты из-за микротромбозов вследствие микроангиопатии.

В работах, посвященных изучению септической энцефалопатии (Саввина И.А. с соавт., 2017), указываются три основных процесса,

вовлеченных в формирование морфологии повреждения головного и спинного мозга при сепсисе, где первичный очаг локализован вне центральной нервной системы: нейровоспаление, ишемия, эксайтотоксичность. Нейровоспаление связывают с активацией микроглии – мононуклеарных фагоцитов, обладающих как про- так и противовоспалительными свойствами. Ишемия может быть связана как с системной гипотензией, сниженным церебральным кровотоком, так и с изменениями эндотелиальной функции, при активации которой результатом может стать нарушенная коагуляция, приводящая к ишемизации и формированию кровоизлияний. Эндотелий, входящий в систему гистоэндотелиального барьера, при своем повреждении активируется с высвобождением сигнальных молекул, вызывающих либо усиливающих нейтрофильную инфильтрацию ткани головного мозга, повышение проницаемости приводит к отеку, что приводит к так называемому нейрососудистому разъединению. Особенно характерным данный феномен является для пациентов, перенесших септический шок (Саввина И.А. с соавт., 2017).

К морфологическим проявлениям поражения микроциркуляторного русла в условиях септического ответа относят: резко выраженное полнокровие микрососудов тканей, эритроцитарные и лейкоцитарные стазы, периваскулярные кровоизлияния, мукоидное набухание и фибриноидный некроз стенок сосудов, сладж-феномен, фибриновые тромбы в венулах (Белянин В.Л., Рыбакова М.Г., 2004, Пархоменко Ю.Г. с соавт., 2013). William S. Curri, Peter R. Lewis (2003) подчеркивают, что клиническим эквивалентом повреждения эндотелия микроциркуляторного русла является развитие ССВР.

### 1.5. Морфология синдрома системной воспалительной реакции

«Причиной сепсиса, как и всякой инфекционной болезни является инфекционно-токсическое повреждение, а не системное воспаление» (Ребенок Ж.А., 2004). «Понятие ССВР является клиническим и не может фигурировать

в качестве патологоанатомического диагноза» (Рыбакова М.Г, Белянин В.Л., 2004).

Как указывалось ранее, ССВР является одним из компонентов сепсиса, но не может быть абсолютным диагностическим критерием ввиду своей неспецифичности. Это состояние наблюдается при большинстве инфекционных заболеваний (кроме случаев ареактивного течения), при развитии у пациентов пневмоний, плевритов и других инфекционных осложнений (Повзун С.А., 2009). Также среди причин развития ССВР можно также перечислить кишечную непроходимость с поступлением в кровоток токсических продуктов из кишечника, острый панкреатит с выходом в кровь агрессивных ферментов. Выделение инфекционного эндотоксикоза условно. Многие авторы (Кевра М.К., Дубовик Б.В., Леонович С.И., 2003; Повзун С.А., 2009; Гельфанд Б.Р., 2010; Руднов В.А., Кулабухов В.В., 2015; Звягин А.А. с соавт., 2016; Муздубаева Б.Т., 2016; Tsokos M., 2006) указывают на то, что ССВР может наблюдаться и без инфекционного начала, например, при ожоговой болезни, политравме, обширных хирургических вмешательствах. Оказалось, например, что и при травме, и при внутривенном введении липополисахарида (ЛПС) в эксперименте в митохондриях лейкоцитов активируются одни и те же участки РНК (Руднов В.А, Кулабухов В.В., 2015). По данным S. Wade и соавт. (1998), в университетской клинике Франкфурта-на-Майне только у 19,4% больных ССВР была установлена бактеремия. Исследование в США показало, что сепсис был зарегистрирован только у 26 % пациентов с системной воспалительной реакцией.

Таким образом, критерии ССВР (или SIRS) низкоспецифичны. Морфологические эквиваленты данного синдрома четко не определены, степень корреляции клинико-лабораторных изменений с патоморфологическими признаками изучены недостаточно (Мишнев О.Д., 2014).

Существуют разногласия относительно принадлежности тех или иных гистологических признаков к маркерам сепсиса. Например, Мишнев О.Д. с

соавторами относит лейкостазы к «весьма характерным микроскопическим признакам сепсиса», и, более того, часть авторов называет их весьма характерным признаком септикопиемии. Другие же источники рассматривают данное явление в рамках синдрома системной воспалительной реакции (Белянин Л.В., Рыбакова М.Г., 2004).

Для ССВР характерными являются нарушения со стороны микроциркуляции, которые неспецифичны и не зависят от характера бактериальной микрофлоры. Выделяют несколько аспектов поражения микрососудов при ССВР, и, в частности, при сепсисе (Повзун С.А., 2009):

1. Дилатация периферических сосудов и снижение системного сосудистого сопротивления с отсутствием чувствительности миоцитов сосудов к действию катехоламинов. Отмечается не только расширение просвета сосуда, но и нарушение перистальтики.

2. Эндотелиальная дисфункция.

3. Повышение проницаемости эндотелиального барьера, в частности, из-за непосредственного действия ЛПС, разрушающих межклеточные связи.

Внутрисосудистые нарушения микрогемоциркуляции не ограничиваются вышеперечисленными. Также встречаются изменения реологических свойств крови, связанные прежде всего с агрегацией эритроцитов и других форменных элементов крови. Следует отличать агрегацию форменных элементов крови от их агглютинации. Первый процесс характеризуется обратимостью, в то время как второй необратим. Крайняя степень выраженности агрегации форменных элементов крови получил название «сладж». Главным результатом таких изменений является увеличение вязкости крови вследствие слипания эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов (Беляков Н.А., Симбирцев С.А., 1993; Bennet D., et al, 1986). Такое ее состояние в значительной степени ухудшает перфузию тканей через микрососуды, а в системном аспекте – снижает объем циркулирующей крови.

По данным И.А. Ерюхина с соавт. (1983), В.Х. Василенко (1989), D.J. Brackett с соавт (1985), Г.Р. Нейкова (1984), нарушения микроциркуляции не зависит от характера микрофлоры, вызвавшей СИРС.

### 1.6. Септический шок

Отдельного внимания заслуживает диагностика септического шока. Так, в своей статье Е.Ю. Сорокина и С.А. Дубров указывают, что септический шок регистрируется или по необходимости вазопрессорной поддержки или уровню сывороточного лактата более 2 ммоль/л ( $>18$  мг/дл) при отсутствии гиповолемии.

Клинические проявления септического шока подробно описаны М.И. Лыткиным и А.Л. Костюченко (1988). Они указывали, что в отличие от травматического, септический шок начинается с циркуляторной гипердинамии, фазы теплой гипотензии. Наблюдается умеренное падение артериального давления, пульс хорошего наполнения, тахикардия, температура тела  $40-41^{\circ}\text{C}$ , возникает возбуждение, диспептические расстройства, для поздней стадии – кома, одышка, пульс 130-140 в 1 минуту. Холодная фаза с падением температуры тела и обильным потоотделением в терминальном варианте характеризуется нарастающей циркуляторной недостаточностью, рефрактерной к лечению.

Септический шок особо выделяется, так как ему присущ более высокий риск смерти по сравнению с сепсисом. При этом отмечают более высокую частоту развития септического шока при септицемии, причем этиологическим фактором выступают грамотрицательные микроорганизмы. Данное состояние связывают с тем, что в тканях, и соответственно в тканях, циркуляторные, клеточные и метаболические нарушения достигают наиболее критического уровня (Сорокина Е.Ю., Дубров С.А., 2016). Соответственно, при микроскопическом исследовании должны быть обнаружены фатальные

нарушения как со стороны микроциркуляции, так и со стороны паренхиматозных клеток (Steven M. Opal, 2016). У пациентов с септическим шоком нарушение работы печени вызвана некрозом центральных отделов долек, что документирует снижение печеночной перфузии как следствие системной гипотензии (Richard S. Hotchkiss et al, 2016). Изменения в легких и почках заключаются в развитии признаков «шоковой почки» с некрозом эпителия проксимальных почечных канальцев и «шокового легкого», респираторного дистресс-синдрома взрослых.

### 1.7. Этиология сепсиса

В настоящее время возникает много разногласий относительно этиологии сепсиса. Традиционно, причиной развития сепсиса считают бактерии и грибы, вызывающие формирование первичного инфекционного гнойного очага, из которого в последующем происходит гематогенное распространение возбудителей и его фрагментов в ткани и органы, не связанные с источником.

Однако, ряд авторов утверждает (Кевра М.К. и соавт., 2003; Мишнев О.Д., 2016; Zaki S.R., 2008; Legrand M., 2010), что необходимо признать и вирусную этиологию сепсиса, что отражено в определении, данном экспертами ВОЗ в последних рекомендациях. Согласно Докладу Секретариата ВОЗ по совершенствованию профилактики, диагностики и клиническому ведению сепсиса от 9 января 2017 г., этиологическими факторами могут служить и вирусы, и малярийный плазмодий, и даже паразиты.

Данное мнение является спорным моментом. Однако, при вирусной инфекции с генерализацией и вирусемией также, как и при сепсисе, возможно развитие системной воспалительной реакции и синдрома полиорганной недостаточности, что отвечает современным клиническим критериям (Мишнев О.Д., 2016). Однако, несмотря на схожие проявления, лечение бактериальной и вирусной инфекции различно, что не может не учитываться.

В ряде случаев посевы крови оказываются стерильны. Например, Ю.Л. Шевченко и Н.Н. Шихвердиева (1996) при проведении экспериментов, заключающихся в создании модели кардиоваскулярного сепсиса, выявили, что при увеличении длительности заболевания высеваемость микроорганизмов снижалась. В.Б. Белобородов (1997) указывал, что положительная бактериемия выявляется до 10-15 % в случае однократного посева. При этом автор подчеркивает, что повторные микробиологические исследования повышают вероятность выделения микрофлоры из крови пациентов.

### 1.7.1. Особенности бактериального сепсиса

Несмотря на то, что чувствительность микробиологического определения этиологического фактора сепсиса не превышает 25–42 %, а отрицательный результат посева крови не гарантирует отсутствие бактериемии, выполнение неоднократных посевов крови, других биологических сред, а также патологического отделяемого (гной) остается актуальным диагностическим мероприятием (Звягин А.А., Демидова В.С., Смирнов В.Г., 2016). Более того, в статье, посвященной сепсису и септическому шоку, Richard S. Hotchkiss, и соавторы называют термин септицемия архаичным, поскольку по современным представлениям, бактериям не нужно циркулировать в крови, чтобы вызвать сепсис. Это идет в разрез с традиционным определением сепсиса, где циркуляция микроорганизмов и их компонентов в сосудистом русле, по крайней мере однократная, является обязательным элементом патогенеза.

Полученные еще А.А. Балябиным и В.М. Шипиловым в ходе проведенных ими экспериментов данные убедительно доказывают ведущую роль в патогенезе сепсиса массивной, по числу микробных тел, гематогенной генерализации бактериальной инфекции. Положительный результат гемокультуры – это свидетельство только проникновения бактерий в кровь. Вероятность возникновения генерализованной инфекции с развитием



метастатических очагов зависит от вирулентности возбудителей и нереализованного противодействия макроорганизма. Сепсис чаще возникает у больных с ослабленными защитными свойствами за счет основного заболевания, термической или операционной травмы, иммунодефицитных состояний (Юзвинкевич А.К., 2017).

### 1.7.2 Особенности грамотрицательной и грамположительной микрофлоры

Исходя из классического определения, данного А.Н. Чистовичем, сепсис не имеет специфического возбудителя. Несмотря на это, многие авторы отмечают особенности течения и морфологии сепсиса в зависимости от свойств отдельных микроорганизмов (Балябин, А.А., Шипилов В.М., 1974; Пархоменко Ю.Г., 2005; Леднев Д.А., 2014; Legrand, M., 2010; Ramachanran, Cirish, 2013).

В статье, посвященной клиническому значению бактериемии у больных сепсисом (Грувер К.П., Белобородов В.Б., 2011), отмечено возрастание роли грамотрицательных микроорганизмов по мере утяжеления септического процесса. Такого же мнения придерживается и другие исследователи (Леднев Д.А., 2014), так, В.А. Савина в своей статье указывает на то, что при грамотрицательном сепсисе летальность в два раза выше, чем при грамположительном (2014). При этом за 8-летний период из 303 положительных гемокультур лидирующую позицию (210 случаев) занимает грамположительная флора, в частности, в большом проценте случаев выделяется стафилококк, что составляет более чем половину случаев (Martin G.S. et al., 2010; Liqin Gao et al., 2017). Данный факт связывают с возросшим числом инвазивных методов диагностики и лечения. По данным К.П. Грувера

и В.Б. Белобородова, доля бактериемий, сопровождающихся клиническими проявлениями сепсиса, составляет всего лишь 42 %.

Несмотря на неспецифичность набора реакций макроорганизма на внедрение чужеродного бактериального агента, разные бактерии вызывают разные морфологические проявления воспаления. Важным фактором, определяющим характер разворачивающихся реакций, являются структурные особенности микроорганизмов, специфика выделяемых ими соединений. Выделяют две группы бактериальных токсинов:

1. Эндотоксины. Являются ЛПС, продуцируются грамотрицательными бактериями. Обладают общетоксическим действием, являются слабыми антигенами, характеризуются медленным действием. Эффект зависит от концентрации. В больших дозах способны вызывать шоковые реакции (Широбоков В.П., 2015).

2. Экзотоксины. Синтезируются грамположительными бактериями. Являются «сильными» антигенами. По действию различают: мембранотоксины, нейротоксины, энтеротоксины,....

Мембранотоксинами, вносящими вклад при формировании гнойных очагов, являются лейкоцидины, гемолизины, фибринолизины (Шляпников С.А., Федорова В.В., 2014). Данные вещества служат защитным фактором микроорганизмов и не позволяют быстро и полноценно элиминировать пиогенные стимулы. Данные биологически активные вещества, вырабатываемые, прежде всего стафилококками и стрептококками, разрушают ткани, стимулируют хемотаксис нейтрофилов в очаг воспаления, при этом вызывая их разрушение. Это, в свою очередь, приводит к пролонгированию элиминации пиогенных стимулов, еще большей вторичной альтерации и привлечению новых нейтрофилов. По литературным данным, стафилококковая инфекция в 95 % случаев приводит к развитию пиемических очагов (Саенко В.Ф. и соавт., 2005). Например, по данным исследования Леднева Д.А., развитие гнойных метастазов зафиксировано только у больных с грамположительным сепсисом (2014). Ю.Г. Пархоменко

(2005) также подчеркивает, что при преобладании грамположительной микрофлоры будет развиваться септикопиемия, для грамотрицательной развивается реакция макроорганизма в виде септического/эндотоксического шока, морфологически подтверждающегося ДВС-синдромом с дисциркуляторными некрозами в тканях.

По мнению ряда авторов (Кононов А.В., 2013; Legrand, M., 2010; Ramachanran, Cirish, 2013), еще одной особенностью грамположительной микрофлоры является наличие тейхоевой кислоты, привлекающей большое количество нейтрофильных лейкоцитов в очаг инвазии. Для формирования иммунного ответа при грамотрицательной инфекции изначально необходима активация макрофагов, которые, в последующем, вырабатывают хемоаттрактанты, привлекающие в свою очередь нейтрофильные лейкоциты.

Формирование септического ответа на инфекцию связано не только с циркуляцией микробов в крови, но и с системным действием избыточных концентраций цитокинов и фрагментами бактериальных токсинов, в частности эндотоксина грамотрицательных бактерий, что может обуславливать различное клиническое течение и морфологическую картину сепсиса (Саенко В.Ф. и соавт., 2005).

Особенностью сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями, является более выраженное повреждение эндотелия и стенок сосудов микроциркуляторного русла, а также наличие сладж-феномена, связанного с наличием в структуре стенки эндотоксина – ЛПС (Протасевич П.П., 2009). При попадании грамотрицательных бактерий и их компонентов в системный кровоток эндотоксин активирует паттерн-распознающие рецепторы – Toll-like рецепторы 4 типа (TLR4) (Лазанович, В.А., 2015; Матосова, Е.В., 2017) находящиеся не только на лейкоцитах, но и на эндотелиальных клетках. Стимуляция данных рецепторов приводит к активации факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B, белок-активатор-1 и interferon-response factor-3), которые приводят к активации провоспалительных генов, кодирующих индуцибельную синтазу NO, TNF- $\alpha$  и интерферон- $\beta$  (Michie H.R., 1990;

Legrand M., 2010). Кроме того, под действием эндотоксина активируется апоптоз эндотелиальных клеток по сигнальному пути YAP, чему способствует ФНО и ИЛ-1, морфологическим проявлением чего является десквамация эндотелиоцитов (Philipp R. Bauer, 2002; Yi. L., 2016). Повреждение эндотелиоцитов потенцируется избытком активных форм кислорода под действием NO-синтазы (Daniel De Backer, 2014).

Таким образом, несмотря на усилия многих ученых, занимающихся проблемой сепсиса, остаются не до конца выясненными целый ряд положений, среди которых: диагностическая значимость морфологических признаков поражения сосудов микроциркуляторного русла и дистрофических, некробиотических изменений в органах для полноценной диагностики сепсиса. Отсутствует клинико-морфологическая корреляция между лабораторными маркерами полиорганной недостаточности и их патологоанатомическими эквивалентами. Остается нерешенным вопрос целесообразности использования понятия септицемия. Требуют уточнения морфологические особенности в зависимости от характера микрофлоры, вызвавшей сепсис.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материалы исследования

В основу исследования положено изучение и клинико-морфологический анализ 93 архивных случаев летальных исходов пациентов, проходивших лечение в клиниках Военно-медицинской академии С.М. Кирова. с 2008 по 2018 г., которым прижизненно установлен клинический диагноз сепсис.

Среди наблюдений было примерно равное количество мужчин и женщин. Возраст колебался от 18 до 88 лет, наибольшее количество случаев – 50-60 лет.

Всем пациентам проводилась антибиотикотерапия. Ее длительность составляла  $22 \pm 1,3$  суток. Длительность госпитализации и антибиотикотерапии колебалась в значительных пределах. (табл.2.1.). В 19 % наблюдений длительность антибиотикотерапии составила менее 5 суток. В 55 % случаев проводилась смена антибиотиков.

Таблица 2.1. Распределение наблюдений по полу, возрасту, длительности госпитализации и продолжительности антибиотикотерапии.

Пол, число наблюдений	Возраст, лет	Длительность госпитализации, сутки	Продолжительность антибиотикотерапии, сутки
Мужчины, 53	18–77	1–52	1–52
Женщины, 40	20–83	1–68	1–64

Использовались следующие группы антибиотиков – табл. 2.2.

Таблица 2.2. Группы антибиотиков и препараты, использованные в терапии

Группа антибиотиков	Препараты
Карбапенемы	меронем, имипенем, дорипрекс, мерексид,

	инванз
Цефалоспорины	сульцеф, цефтриаксон, цефотаксим, сульперазон, зинфоро, цефепим, цефбактам
Производные 5-нитроимидазола	метрогил,
Аминогликозиды	амикацин, гентамицин,
Пенициллины	трифамокс, амоксиклав
Гликопептиды	эдицин, ванкомицин,
Фторхинолоны	авелокс, ротомакс, моксифлоксацин, левофлоксацин, ципринол
Полимиксины	колистин,
$\beta$ -лактамазы	тиенам,
Оксазолидон	зивокс,
Тетрациклины	доксидиклин, тигациклин
Макролиды	азитромицин

Во всех случаях имелся первичный очаг инфекции, наиболее часто в качестве основного заболевания зарегистрированы злокачественные новообразования (табл. 2.3.).

Таблица 2.3. Распределение наблюдений по основной причине смерти и первичному очагу инфекции.

Основное заболевание	% случаев	Первичный очаг инфекции	% случаев
Злокачественные новообразования	30	Перитонит	30
Инфекционный эндокардит	6	Забрюшинный абсцесс	9
Сердечно-сосудистая патология	12	Инфекционный эндокардит	6
Панкреатит, панкреонекроз	9	Абсцессы полости брюшины	5
ОАСНК	9	Пневмония	11
Др.	34	Медиастенит	4

		Холангит	10
		Флегмона ниж. к.	11
		Др.	14

Во всех наблюдениях, включенных в исследование, прижизненно диагностирована полиорганная недостаточность, которая оценивалась по шкале SOFA, и CCBP.

Согласно критериям Sepsis-3, в группу пациентов с СШ включены случаи, в которых наблюдалась неконтролируемая с помощью инотропной поддержки и инфузионной терапии гипотония (САД ниже 65 мм.рт.ст. и повышение уровня лактата (более 2 ммоль/л). Пациенты, у которых на момент развития шокового состояния был констатирован эпизод кровотечения, а также острый инфаркт миокарда, в данную группу не включались.

## 2.2. Методы исследования

Органная дисфункция в премортальном периоде оценивалась на основании данных объективных методов исследования с использованием алгоритма шкалы SOFA, который предполагает оценку дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной системы, функции почек, печени и системы гемостаза с суммированием баллов от 1 до 4, в зависимости от следующих показателей: 1) отношения  $pO_2/FiO_2$  с учетом наличия (отсутствия) инспираторной поддержки; 2) среднего АД (САД) с учетом инотропной поддержки, суммы баллов по шкале Глазго; 3) сывороточного уровня креатинина (мкмоль/л) (или показателей диуреза в виде олиго- и анурии); 4) сывороточного уровня билирубина (мкмоль/л); 5) уровня тромбоцитов ( $\times 10^9/л$ ).

Для оценки синдрома цитолиза исследовались уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

В общеклиническом анализе крови, кроме уровня тромбоцитов, исследовались такие показатели, как эритроциты, гемоглобин, лейкоцитарная формула.

Производился расчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по формуле, предложенной Кальф-Калифом в 1941 г. Использовалась следующая формула:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(C + 2П + 4Ми) \times (Пл + 1)}{(Мо + Ли) \times (\mathcal{E} + 1)}$$

где С – сегментоядерные лейкоциты; П – палочкоядерные; Ю – юные; Ми – миелоциты; Пл – плазматические клетки; Мо – моноциты; Ли – лимфоциты; Э – эозинофилы.

Нормальная величина индекса составляет около 1, повышение ее до 4-5 свидетельствует о значительном бактериальном компоненте эндогенной интоксикации, тогда как умеренное повышение ЛИИ до 2-3 указывает либо на ограничение инфекционного процесса, либо на распад тканей.

Кроме уровня тромбоцитов для оценки состояния свертывающей и противосвертывающей систем учитывались такие показатели коагулограммы, как протромбин, протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное (парциальное) время (АЧТВ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО), время свертывания крови (ВСК).

Наличие и характер бактериального агента выявлялось при изучении и сравнении результатов прижизненных посевов крови, и посмертных посевов крови и внутренних органов (легкие, селезенка, головной мозг, почки, миокард). Оценивалась видовая принадлежность микроорганизмов, смена возбудителя в ходе заболевания и наличие микробных ассоциаций. Вскрытие проводилось через 1-3 суток после смерти, при этом не выявлено зависимости характера выявляемой микрофлоры от сроков с момента регистрации биологической смерти до вскрытия.

Проводилось гистологическое исследование архивных препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Также изготавливались



дополнительные срезы с архивных парафиновых блоков с применением следующих окрасок (табл. 2.4.):

1. Гематоксилин и эозин (ГЭ).
2. Азур II и эозин (АЭ).
3. По Граму
4. Оранжевый-красный-голубой (ОКГ)
5. ГОФПК

Также проводилось иммуногистохимическое исследование (ИГХ-исследование) с помощью антител CD15, CD 68, ICAM-1.

Исследование препаратов проводили с использованием светоптического микроскопа Zeiss Scope1.

Таблица 2.4. Окраски, использованные в исследовании.

Гистологическая окраска	Цель
ГЭ	Обзорная морфология: оценка состояния паренхимы органов, кровеносных сосудов.
АЭ	Выявление тучных клеток, лейкоцитов с эозинофильно окрашивающейся цитоплазмой, микроорганизмов.
ГОФПК	Выявление поврежденных кардиомиоцитов.
ОКГ	Выявление и определение возраста фибрина
По Граму	Выявление и дифференцировка грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов
ИГХ-исследование	
CD15	Выявление нейтрофильных лейкоцитов, определение их скоплений вне сосудистого русла, лейкоцитарных стазов.
ICAM-1	Определение воспалительной активации эндотелиоцитов, лейкоцитов и паренхиматозных клеток.
CD 68	Выявление моноцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток

Изучались по 2 среза миокарда, печени, почек, селезенки, головного мозга, легких, надпочечника, первичного очага инфекции.

При проведении микроскопического исследования оценивались: 1) наличие и характер гнойных метастазов; 2) активация и повреждение эндотелия; 3) активация свертывающей системы; 4) повышение

проницаемости сосудистой стенки; 5) повреждения паренхимы органов; 7) наличие и локализация скоплений бактерий.

При изучении препаратов печени критерием исключения являлось ее первичное поражение (злокачественное новообразование, цирроз, абсцессы, гнойный холангит). При оценке морфологических изменений в миокарде исключены наблюдения с острым инфарктом миокарда. В случаях с инфарктом головного мозга, гематомами головного мозга морфологическое исследование данного органа не проводилось.

1. Наличие и характер гнойного метастазирования оценивали полуколичественным методом при проведении макро- и микроскопического исследования миокарда, головного мозга, почек (с помощью окраски гематоксилином и эозином и иммуногистохимической реакции CD15):

- 0 – отсутствие;
- 1 – единичные нейтрофильные лейкоциты;
- 2 – скопления 10-15 лейкоцитов, часть из которых – нейтрофилы («мини» очажки);
- 3 – микроскопические абсцессы;
- 4 – макроскопически различимые абсцессы.

2. Для оценки активации свертывающей системы на участке размерами 1×1 см полуколичественно определяли: сладж-феномен (отсутствие – 1 балл; менее, чем в половине сосудов – 2 балла; более, чем в половине сосудов – 3 балла) и наличие эозинофильных свертков в просвете сосудов (отсутствие – 1 балл; один – 2 балла; 2 – 3 балла; 3 и более – 4 балла). Данные признаки изучались в срезах миокарда, почек, головного мозга.

3. Повреждение стенки сосудов выявлялось в виде фибриноидного некроза стенки, фибриноидного некроза петель клубочков почки, десквамированных эндотелиоцитов в просвете сосудов, лейкостаза, краевого стояния лейкоцитов и единичных нейтрофилов рядом с сосудами.

Полуколичественная оценка проводилась в срезе на участке размерами 1×1 см следующим образом:

Десквамированные эндотелиоциты:

Отсутствие – 0 баллов;

В единичных сосудах – 1 балл;

Менее, чем в половине сосудов – 2 балла;

Более, чем в половине сосудов – 3 балла.

Лейкостаз:

Отсутствие – 1 балл;

В единичных сосудах – 2 балла;

Распространенный – 3 балла.

Краевое стояние и выход единичных лейкоцитов:

Отсутствие – 0 баллов;

Наличие – 1 балл.

Фибриноидный некроз стенки артериол:

Отсутствие – 1 балл;

В единичных сосудах – 2 балла;

Распространенный – 3 балла.

Фибриноидный некроз петель клубочков почки:

0 – отсутствие;

1 – наличие.

4. Признаком, с помощью которого оценивали повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, явились диапедезные кровоизлияния в миокарде, почках, отек легких, головном мозге, гиалиновые мембраны в легких. Полуколичественная оценка проводилась в срезе на участке размерами 1×1 см следующим образом:

Диапедезные кровоизлияния:

Отсутствие – 1 балл;

Единичные (1-4) – 2 балла

Распространенные (4 и более) – 3 балла.

Гиалиновые мембраны в просвете альвеол легких:

0 – отсутствие;

1 – менее половины площади;

2 – более половины площади.

5. Повреждение паренхимы оценивали в миокарде, почках, печени, головном мозге.

Миокард. Проводилась поляризационная микроскопия при увеличении  $100\times$  с подсчетом удельного объема поврежденных кардиомиоцитов. Подсчет производили с помощью окулярного морфометрического устройства многоцелевого назначения (Сидорин В.С., 1988) в 10 полях зрения и вычислением среднего значения.

Почки. Полуколичественно оценивали наличие и распространенность некроза эпителия проксимальных извитых канальцев в срезе на участке размерами  $1\times 1$  см следующим образом:

отсутствие – 0 баллов;

очаговые – 1 балл;

тотальное поражение – 2 балла.

Печень. Оценка проводилась количественным анализом удельного объема вакуолизированных гепатоцитов. Подсчет производили с помощью окулярного морфометрического устройства многоцелевого назначения (Сидорин В.С., 1988) в 10 полях зрения и вычислением среднего значения. Кроме этого, оценивалась частота и распространенность (полуколичественно) центролобулярных некрозов гепатоцитов.

7. Наличие скоплений микроорганизмов в тканях миокарда, головного мозга, легких, печени, почек, окрашенных гематоксилином и эозином и по Граму, оценивалось следующим образом:

отсутствие – 0 баллов;

наличие бактерий – 1 балл.

При этом обращали внимание на расположение бактерий относительно просветов сосудов.

Для иммуногистохимического исследования использовали парафиновые срезы, толщиной  $4,0$  мкм.

Применялся стандартный протокол для проведения иммуногистохимической реакции с демаскировкой антигена в 0,01 М цитратном буфере pH-6.0.

1. Высушивание срезов в течение ночи (примерно 18 ч.) при температуре 37°C.
2. Депарафинирование срезов: три смены ксилола по 3-5 мин. в каждой.
3. Регидратация срезов в растворах спиртов: 100%, 100%, 96%, 96%, 70%, 50% по 3 - 5 мин. в каждом.
4. Промывка в дистиллированной воде в течение 3 минут.
5. Кипячение в 0,01 М цитратном буфере pH 6.0.
6. Затем контейнер со стеклами ставился в дистиллированную воду на 1 мин., а затем – в рабочий трис-NaCl-буфер на 15 мин.
7. Блокада эндогенной пероксидазы: контейнер со стеклами помещали в 3% водный раствор перекиси водорода на 10 мин. при комнатной температуре.
8. Проводили промывку в дистиллированной воде по 5 мин. 2 раза
9. Затем осуществляли промывку в трис-NaCl-буфере pH 7.6 по 5 мин. 2 раза.
10. Инкубация с первичными моноклональными мышинными антителами 30 – 60 мин.
11. Промывка промывочным буфером: три смены по 3 – 5 мин. в каждой.
12. Инкубация с вторичными (против мышинных иммуноглобулинов) конъюгированными антителами 30 – 60 мин.
13. Промывка промывочным буфером: три смены по 3 – 5 мин. в каждой.
14. Гистохимическое выявление фермента, которым помечены вторичные антитела по соответствующему протоколу.
15. Промывка дистиллированной водой, докрасить ядра, заключить под покровное стекло.

Для оценки экспрессии использовались следующие первичные антитела:

1. CD15. Выявление нейтрофильных лейкоцитов, определение их скоплений вне сосудистого русла, лейкоцитарных стазов (Dako, клон Carb-3), титр 1:25).

2. ICAM-1. Определение воспалительной активации эндотелиоцитов, лейкоцитов и паренхиматозных клеток (Cloud-Clone Corp., клон #18, титр 1:200).

3. CD 68 Выявление моноцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток (Dako, клон Кр-1, титр 1:25).

В качестве вторичных антител использовали антитела, конъюгированные с пероксидазой (универсальный набор EnVision Flex, High pH, Dako).

В 16 случаях производилось измерение индекса Керногана (ИК) для оценки тонуса артериол. Для этого на микропрепаратах печени, окрашенных ГЭ, при увеличении в 400 раз проводилось измерение диаметра просвета артериол и толщины сосудистой стенки на поперечном сечении. Вычисление ИК производилось по формуле:

$ИК = d / t$ , где:

ИК – индекс Керногана,

d – диаметр просвета артериолы (мкм),

t – толщина стенки артериолы (мкм).

Состояние тонуса артериол оценивалось путем сравнения полученных значений ИК в случаях с септическим шоком и с сепсисом без шока.

Оценка состояния органов иммунной системы проводилась с помощью изучения препаратов селезенки и костного мозга. При этом оценивалась гиперплазия данных органов (2 балла), атрофия (1 балл) либо отсутствие изменений (0 баллов).

### 2.3. Статистическая обработка данных

Вывод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с помощью персонального компьютера и пакета «Microsoft Office 2016». Статистическая обработка результатов выполнена при помощи табличного редактора «Excel», в частности, его модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм», а также пакета «Statistica 10 for Windows». Описательная статистика числовых данных в группах наблюдения производилась путем вычисления средних значений исследуемых величин и их среднеквадратичных отклонений ( $\sigma$ ) и стандартных ошибок среднеквадратичного отклонения ( $m$ ).

Оценку статистической значимости показателей и различий оцениваемых выборок производили по критерию Стьюдента при уровне значимости его  $p < 0,05$ . Для малых выборок использовали тест Манна-Уитни.

Силу корреляционной связи определяли по абсолютной величине коэффициента парной  $r_{xy}$  (или ранговой  $r_s$ ) корреляции. При  $|r_{xy}| < 0,3$  связь оценивалась как слабая, при  $0,3 < |r_{xy}| < 0,7$  – умеренная, при  $|r_{xy}| > 0,7$  – сильная. При  $|r_{xy}| = 0$  – корреляционная связь отсутствовала, при  $|r_{xy}| = 1$  – связь являлась функциональной, т. е. заданному значению переменной  $X$  соответствовало определенное значение переменной  $Y$ .

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Оценка гнойного метастатического процесса в органах умерших с клиническим диагнозом сепсис

При исследовании материалов аутопсий пациентов с клиническим диагнозом сепсис выявлена различная степень выраженности метастатического гнойного процесса. Исходя из этого, все наблюдения были разделены на 4 группы (рис. 3.1.):

- с макроскопически различимыми метастатическими абсцессами (8 чел.);
- с микроскопически различимыми метастатическими абсцессами (6 чел.);
- с единичными скоплениями лейкоцитов по ходу капилляров (10-15 клеток) (21 чел.);
- без признаков гнойного метастазирования (58 чел.).

##### 3.1.1. Клинико-морфологическая характеристика группы с макроскопическими метастатическими абсцессами

В первую группу вошли 8 случаев (9 % всех наблюдений), соответствующие морфологическим критериям септикопиемии.

Продолжительность госпитализации пациентов данной группы составила в среднем  $14,0 \pm 0,7$  койко-дней (минимально – 2, максимально – 57), антибиотикотерапии –  $17,0 \pm 1,2$  суток. В одном наблюдении длительность госпитализации составила 2 суток. В среднем сепсис был диагностирован за 20 суток до наступления летального исхода, что в 75 % наблюдений соответствовало срокам госпитализации. В качестве основного заболевания у пациентов данной группы диагностировались острый гнойный пиелонефрит (n=2), эндокардит (n=2), острый миозит (n=1), рак внепеченочных желчных



протоколов (n=1), апластическая анемия (n=1) и грипп (n=1).

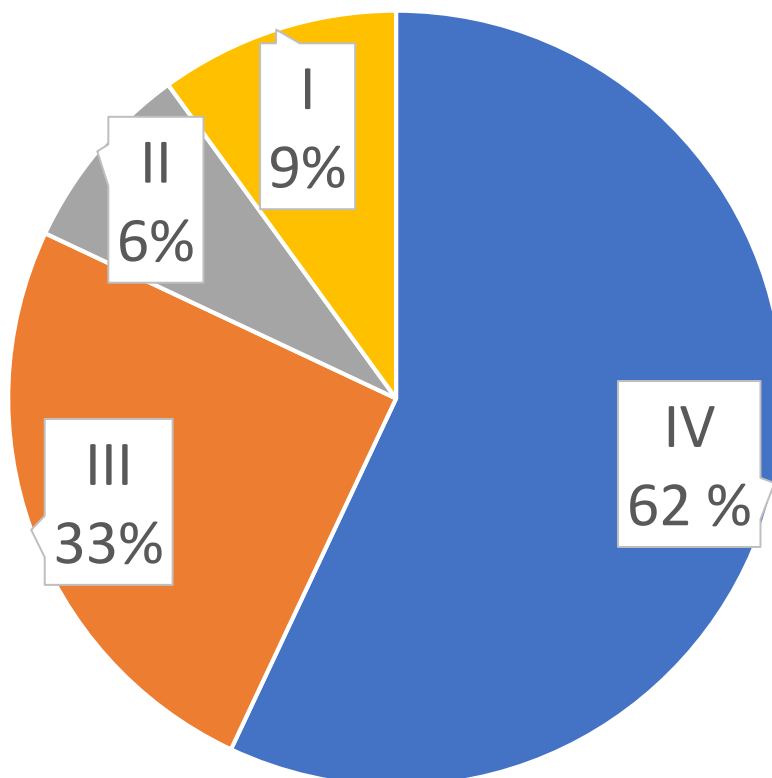


Рисунок 3.1. Распределение случаев между группами.

Первичным септическим очагом стали абсцессы и флегмоны мягких тканей нижних конечностей (n=2), пневмония (n=2), гнойный пиелонефрит (n=2), эндокардит (n=1) и гнойный холангит с абсцессами печени (n=1).

Антибиотикотерапия проводилась во всех случаях и использовались следующие группы антибиотиков, обладающих бактерицидным действием на микроорганизмы:

1. Фторхинолоны: левофлоксацин, моксифлоксацин;
2. Производные 5-нитроимидазола: метрогил;
3. Оксазолидоны: зивокс;
4. Цефалоспорины: цефоперазон, цефазолин;
5. Карбапенемы: инванз.

Использовались комбинации антибиотиков: фторхинолоны в сочетании с производными 5-нитроимидазола и цефалоспорины, а также карбапенемы в сочетании с оксазолидоны. В 2 наблюдениях проводилась смена антибиотикотерапии с фторхинолонов и производных 5-нитроимидазола на карбапенемы и оксазолидоны по результатам бактериологических исследований сред организма.

Прижизненное и посмертное микробиологическое исследование выявило у пациентов данной группы грамположительные (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательные (*Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) микроорганизмы (табл. 3.1.). В 2 случаях выявлена смена возбудителя при проведении посмертного бактериологического исследования крови и тканей трупа. В 1 наблюдении с установленным иммунодефицитом прижизненно выделена *Candida cruzi*. В 6 наблюдениях данных о выполнении прижизненных посевов крови не найдено. В 2 из них посмертно были выделены культуры грамотрицательных микроорганизмов, однако, в этих случаях срок госпитализации и течения сепсиса превышал 30 суток. Учитывая отсутствие прижизненных посевов, возможно предположить смену возбудителя с грамположительного на внутригоспитальный грамотрицательный штамм.

Таблица 3.1. Результаты микробиологического исследования.

Возбудитель	Прижизненн о	Посмертно			
	2	легко е 5	селезенк а 8	почка 4	кровь 1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	1	1	1
<i>Klebsiella pneumonia</i>			5	4	
<i>Acinetobacter baumannii</i>		3	1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1			
<i>Escherichia coli</i>			1		
<i>Candida cruzei</i>	1				

У пациентов первой группы обнаруживались «классические» метастатические гнойные очаги в виде макроскопических абсцессов (рис. 3.2.), что соответствовало морфологическим критериям септикопиемии. Гнойные метастазы были обнаружены при макроскопическом исследовании в виде точечных или мелких (до 1,5 см) белесых или светло-коричневых округлых очажков в толще миокарда или субкапсулярно в корковом веществе почек, реже – других органах (легкие, печень). В 3 случаях при макроскопически видимых гнойных метастатических очагах, в миокарде гнойное воспаление было представлено диффузно-очаговой инфильтрацией. Чаще всего гнойные метастазы обнаруживались в миокарде (n=2) и почках (n=7). Следует отметить, что при выявлении септических очагов в почке нейтрофильные инфильтраты локализовались субкапсулярно. В 5 случаях в корковом веществе почек и в 5 – в миокарде обнаружены микроскопические гнойные метастазы. Мини-очаги были выявлены в миокарде, почках в тех наблюдениях, где были обнаружены гнойные метастазы. В головном мозге микроскопически различимые абсцессы и мини-очаги были обнаружены в 1 случае наряду с макроскопически различимыми абсцессами почек и гистологическими абсцессами миокарда.

В центре метастатических очагов обнаруживались базофильно окрашенные грамположительные микроорганизмы (кокки) ( $n=6$ ), окруженные зоной некроза и полиморфноклеточной инфильтрацией (рис. 3.3.). При анализе клеточного состава метастатических очагов с помощью ИГХ-исследования было выявлено, что от 85 до 90 % составили клетки, экспрессирующие характерный для нейтрофильных лейкоцитов CD15 антиген, (рис. 3.4.). Также при проведении ИГХ-исследования установлено, что в состав метастатических абсцессов входили CD68 положительные клетки – макрофаги (до 15 %) (рис. 3.5.).

При проведении световой микроскопии в органах у умерших с септикопиемией были выявлены (табл. 3.2.): признаки повреждения эндотелия в виде его десквамации в просвет сосудов (42 % наблюдений), лейкостазов (60 % случаев), краевого стояния (38 %) и выхода единичных нейтрофилов за пределы сосудистой стенки (25 %), активация свертывающей системы – единичные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла (75 %), сладж эритроцитов (100 %), повышение проницаемости сосудистой стенки – диапедезные кровоизлияния (85 %).

Лейкостазы, краевое стояние и выход единичных нейтрофилов подтверждались при ИГХ-исследовании с антителом CD15. В ряде случаев обнаружены более значимые повреждения микроциркуляторного русла в виде фибриноидного некроза стенок микрососудов (венул и артериол) (83 %) и сосудистых петель клубочков (75 %).

Наиболее выраженные признаки повреждения эндотелия обнаружены в миокарде в виде слущивания эндотелия (42 %), микротромбов (75 %), лейкостаза (88 %). Наиболее выраженный ( $p=0,02$ ) сладж-феномен выявлен в сосудах головного мозга (85 %).



Рисунок 3.2. Метастатические абсцессы в корковом веществе почки.

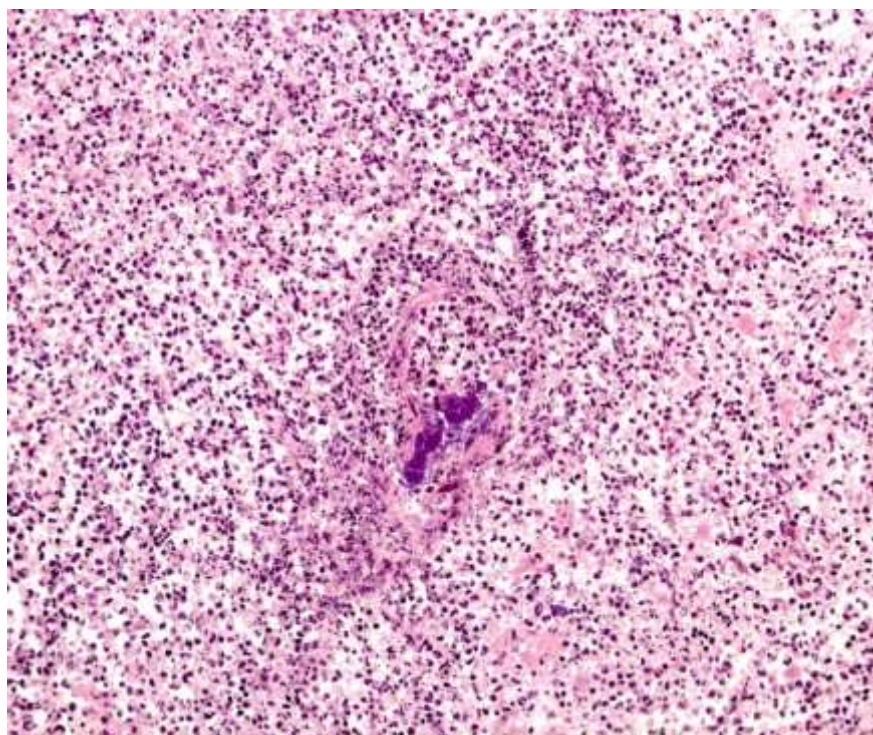


Рисунок 3.3. Метастатический абсцесс в почке: скопление базофильно окрашенных микроорганизмов на месте разрушенного сосуда с очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 100$ ).





Рисунок 3.4. Метастатический гнойный очаг в корковом веществе почки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD15 ( $\times 200$ ).

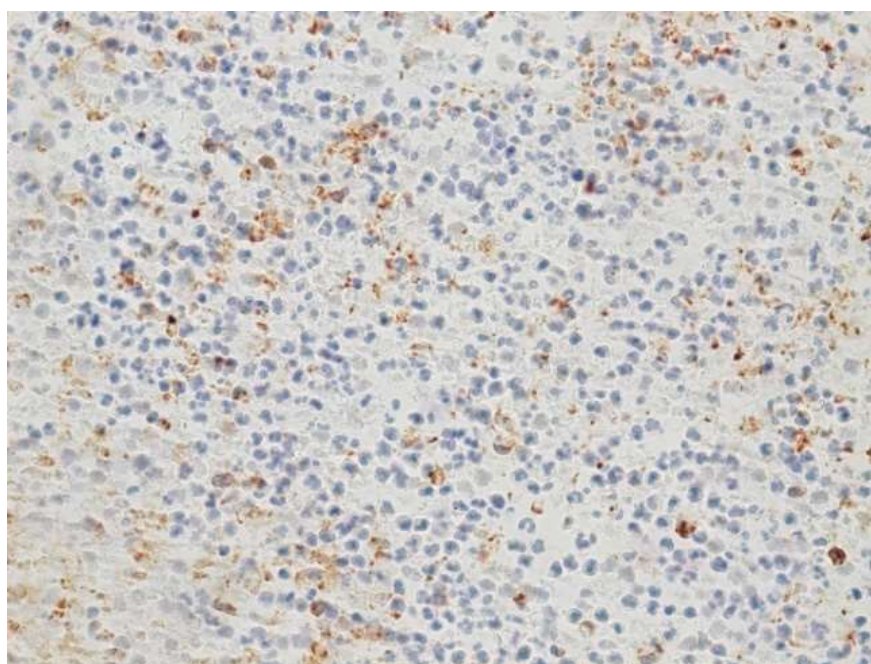


Рисунок 3.5. Метастатический гнойный очаг в корковом веществе почки. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD68 ( $\times 400$ ).

Таблица 3.2. Морфологические признаки повреждения микроциркуляторного русла, 1 группа

Признак	1 группа
	% от числа наблюдений группы
Микротромбы	75
Сладж-феномен	100
Лейкостазы	60
Слущенный эндотелий	42
Выход единичных нейтрофилов	25
Краевое стояние	38
Диапедезные кровоизлияния	85
Фибриноидный некроз стенки сосудов головного мозга	83
Некроз петель клубочков почки	75

При проведении ИГХ-исследования с использованием маркера ICAM-1 (CD54) в группе септикопиемии получено слабо выраженное мозаичное окрашивание эндотелия венул и капилляров миокарда и головного мозга в виде узкого ободка вокруг ядра (рис. 3.6.) и светло-коричневого окрашивания цитоплазмы эндотелиоцитов (рис. 3.7.). Единичные клетки эндотелиальной выстилки обнаруживали интенсивную окраску в виде темно-коричневого окрашивания мембраны и цитоплазмы (рис. 3.8., 3.9.).

В ткани легкого отмечена умеренная и резко интенсивная окраска эндотелия сосудов. Была обнаружена десквамация эндотелиоцитов в просвет сосудов, однако, окрашивание данных клеток отсутствовало.

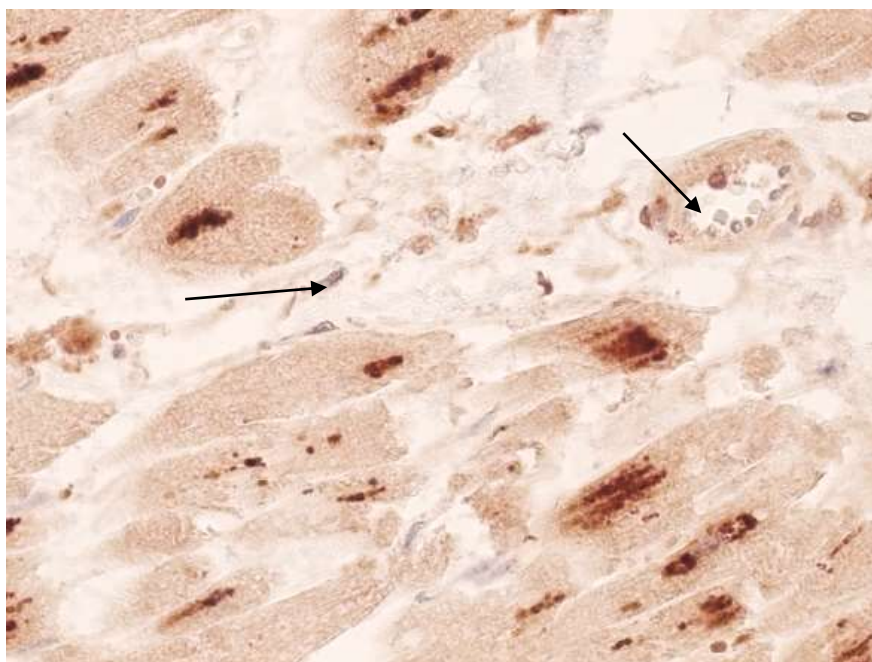


Рисунок 3.6. Слабо выраженное окрашивание эндотелия артериол и капилляров миокарда. Иммуногистохимическая реакция с антителами к ICAM-1 ( $\times 200$ ).



Рисунок 3.7. Слабо выраженное окрашивание эндотелия венул и капилляров миокарда. Иммуногистохимическая реакция с антителами к ICAM-1 ( $\times 200$ ).



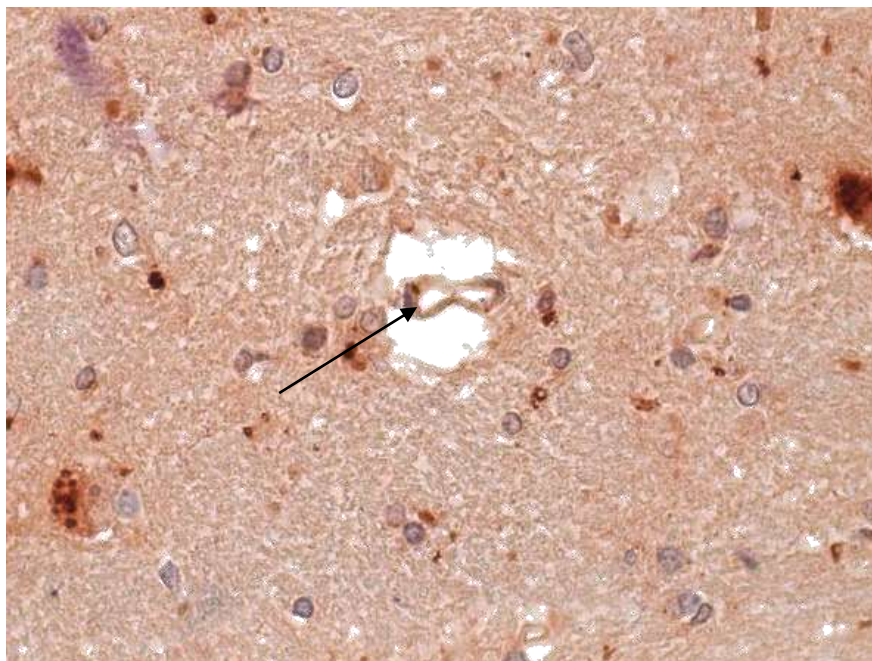


Рисунок 3.8. Интенсивная окраска единичных эндотелиоцитов в виде темно-коричневого окрашивания мембраны и цитоплазмы. Иммуногистохимическая реакция с антителами к ICAM-1 ( $\times 200$ ).

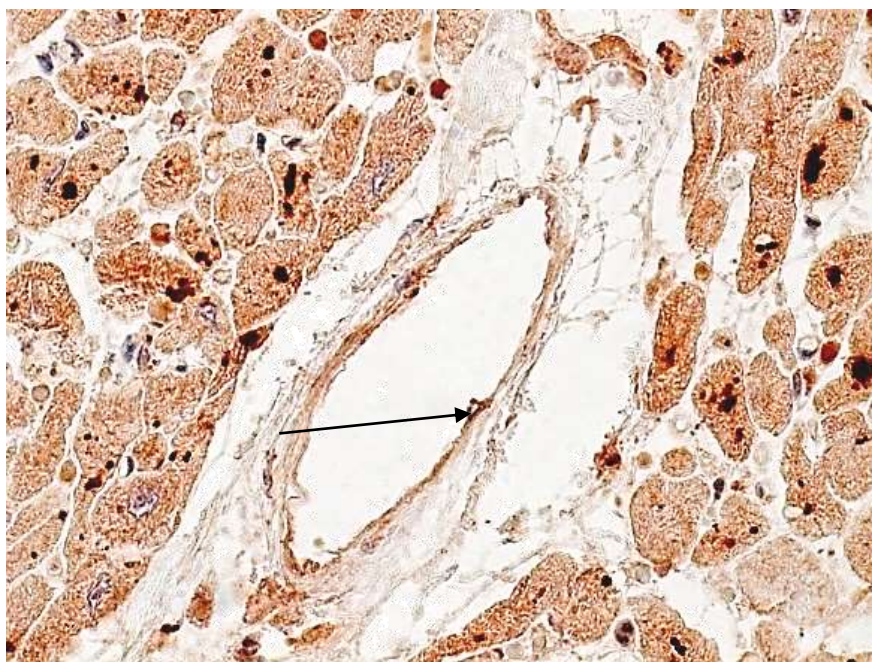


Рисунок 3.9. Интенсивная окраска единичных эндотелиоцитов в виде темно-коричневого окрашивания мембраны и цитоплазмы. Иммуногистохимическая реакция с антителами к ICAM-1 ( $\times 200$ ).

В качестве морфологического субстрата повреждения паренхимы органов при сепсисе были расценены: зернистая дистрофия (100 %) и некроз эпителия проксимальных канальцев почки (рис. 3.10.) (все наблюдения), зернистая дистрофия (100 %), жировая дистрофия ( $n=5$ ,  $60\pm 20$  % гепатоцитов) и центрлобулярные некрозы в печени (рис. 3.11.) ( $n=4$ ), гиалиновые мембраны в легких ( $n=4$ ) (нарушение аэрогематического барьера) (рис. 3.12.) в сочетании с их отеком (масса легких  $1920\pm 90$  г), токсико-гипоксические повреждения кардиомиоцитов (выявлены при поляризационной микроскопии) (рис. 3.13.). Кроме вышеописанных признаков, во всех случаях наблюдалась очаговая фрагментация кардиомиоцитов, отек интерстиция в органах.

Отек головного мозга, макроскопически документированный при аутопсии увеличением массы ( $1414\pm 40$  г), признаками дислокации в виде линейных вдавлений на миндалинах мозжечка в проекции большого затылочного отверстия расценен как морфологический эквивалент токсической и ишемической энцефалопатии. Микроскопически во всех наблюдениях обнаруживались периваскулярные и перицеллюлярные пустоты (рис. 3.14.).

У 6 умерших данной группы наблюдалось увеличение массы селезенки, в среднем составившей  $348\pm 59$  г (минимум 140 г, максимум 630 г). Соскоб был умеренным – в 2, обильным – в 3. В 1 случае обнаружен метастатический абсцесс селезенки. Увеличение содержания нейтрофильных лейкоцитов и плазматических клеток в красной пульпе при этом имела в 5 случаях. Со стороны белой пульпы наблюдалось ее истощение, светлые центры регенерации отсутствовали.

При этом в ходе анализа клинических данных с целью оценки функционального состояния органов (табл. 3.3.) было выявлено, что SOFA непосредственно перед смертью составляла в среднем  $10,4\pm 1,5$  баллов, что свидетельствует о наличии выраженной полиорганной недостаточности у всех умерших данной группы.



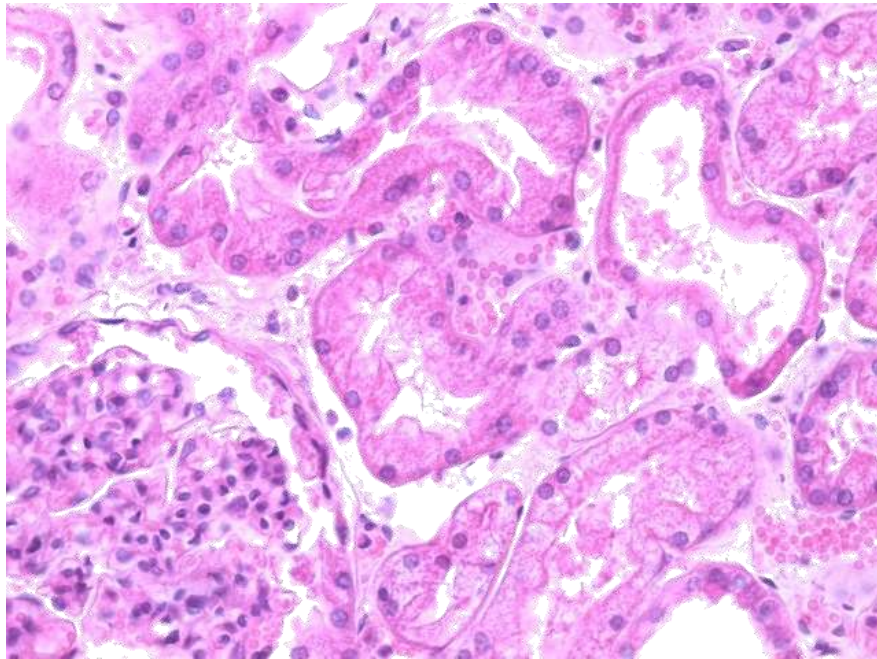


Рисунок 3.10. Зернистая дистрофия и некробиоз эпителия проксимальных канальцев почки. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 100$ ).

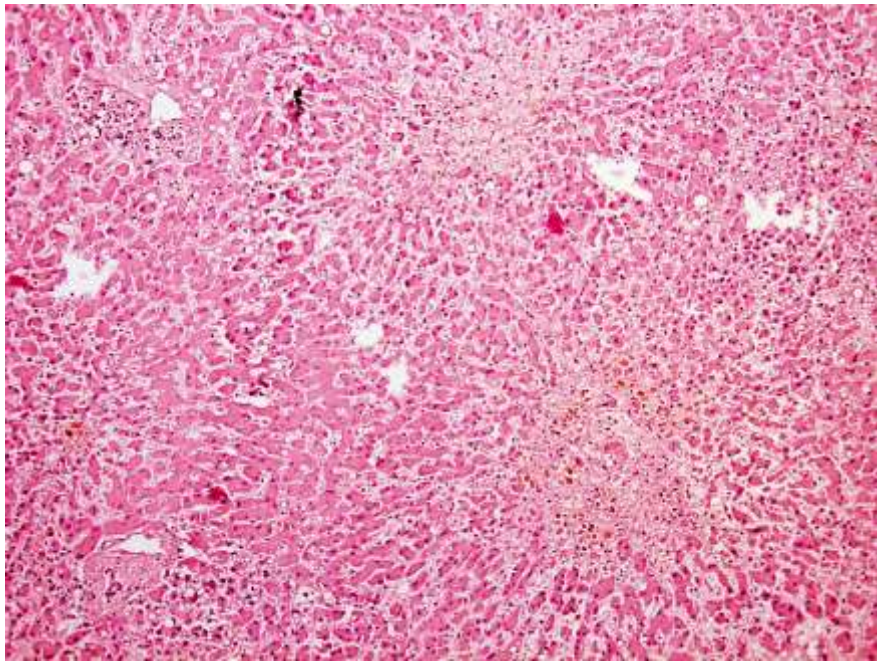


Рисунок 3.11. Центролобулярные некрозы печени. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 100$ ).

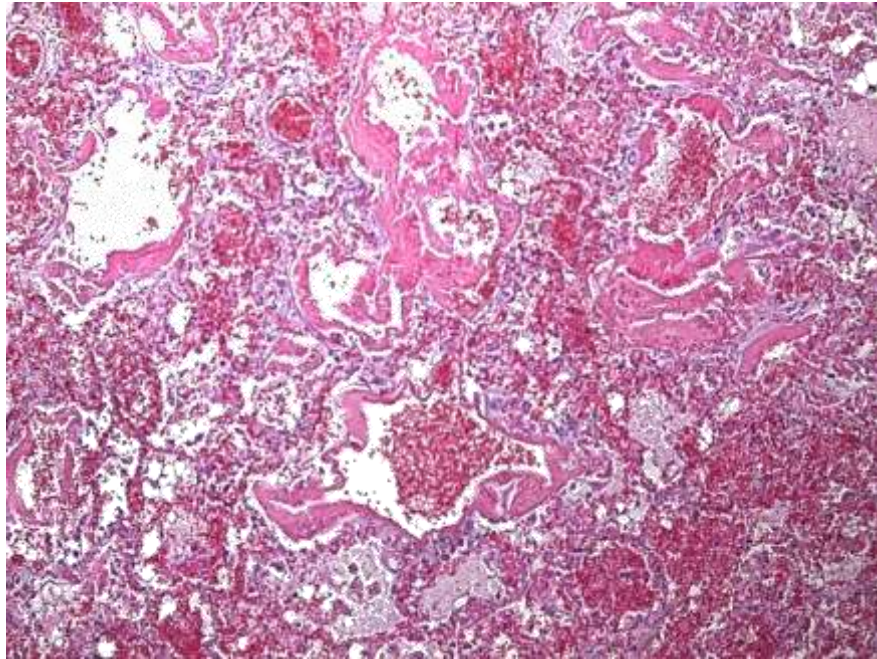


Рисунок 3.12. Гиалиновые мембраны в легком. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 100$ ).

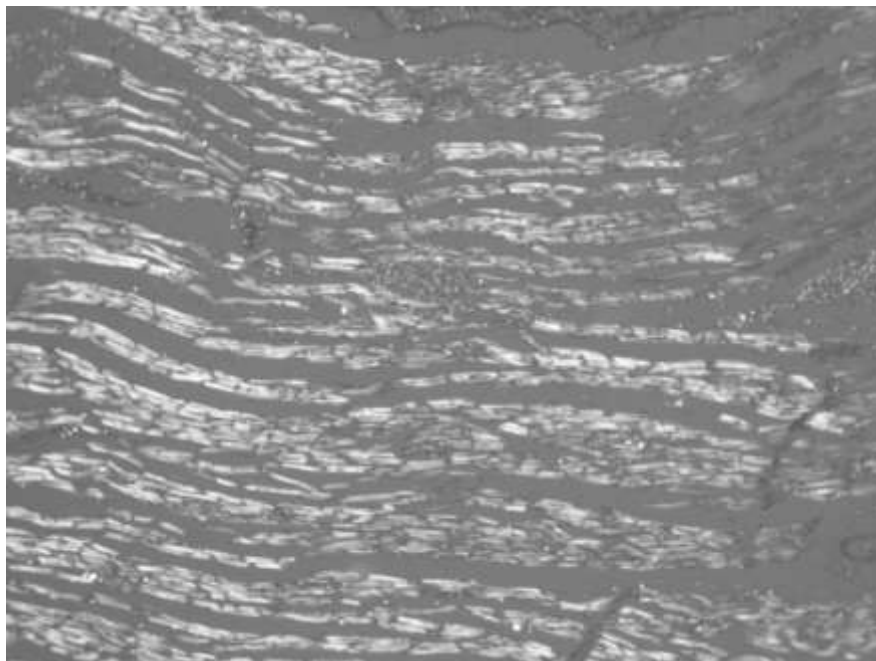


Рисунок 3.13. Миокард, усиление анизотропии в виде свечения кардиомиоцитов в поляризованном свете ( $\times 100$ ).



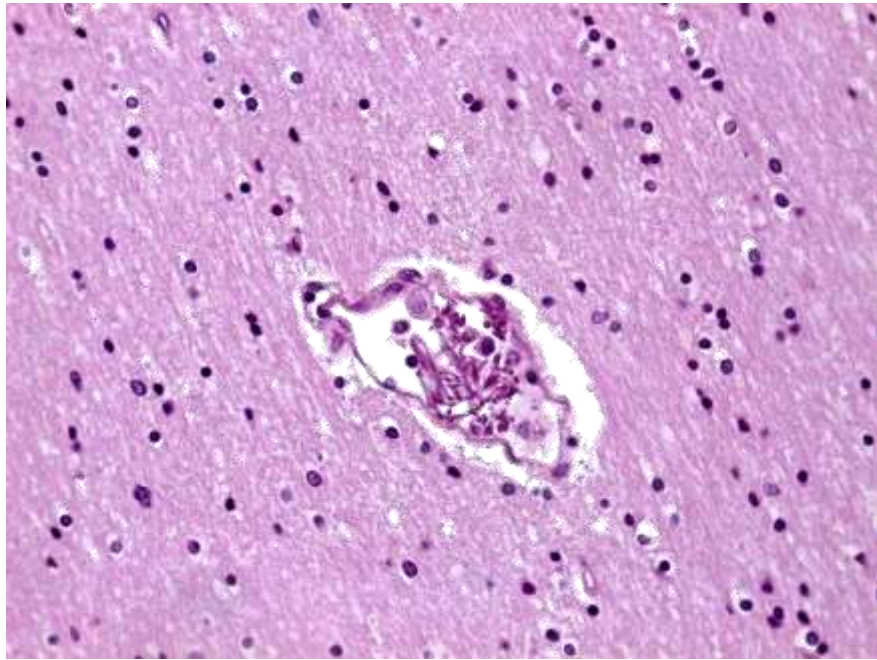


Рисунок 3.14. Головной мозг, периваскулярные и перичеселлюлярные пустоты. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 400$ ).

Наибольший вклад в формирование недостаточности органов в наблюдениях с септикопиемией внесла сердечная недостаточность, требовавшая применения высоких доз инотропных препаратов для поддержания функции миокарда. Однако, развитие септического шока не было зарегистрировано ни у одного из умерших рассматриваемой группы.

Показатели функции печени (общий билирубин,  $131 \pm 79$  мкмоль/л) и почек (креатинин,  $386 \pm 189$  мкмоль/л, мочевины,  $31 \pm 8$  ммоль/л), а также степень истощения свертывающей системы (тромбоциты  $155 \pm 52 \times 10^9$ /л), полученные в течение суток перед летальным исходом, отличались от максимальных значений у тех же умерших (общий билирубин,  $291 \pm 127$  мкмоль/л, креатинин,  $423 \pm 185$  мкмоль/л, тромбоциты  $136 \pm 49 \times 10^9$ /л). Креатинин, общий билирубин были ниже, уровень тромбоцитов – выше. Только в 21 % случаев максимальные показатели нарушения функции печени, 46 % – почек и 71 % свертывающей системы были обнаружены в премортальном периоде. Такая же закономерность наблюдалась и при оценке уровня лейкоцитов крови, причем в 33 % максимальных значений уровень этого показателя достигал уже в первые сутки с момента госпитализации, в 38 % – был максимальным в последний день перед летальным исходом. В 1 наблюдении имелась лейкопения. Такие изменения могли быть связаны с мероприятиями, проводимыми в процессе лечения.

Кроме уровня тромбоцитов в клиническом анализе крови, для оценки состояния свертывающей системы использовали показатели коагулограммы: ПТИ, %, протромбин, %, АПТВ, сек., МНО, фибриноген, г/л. Был выявлен дисбаланс в системе свертывания: показатели ПТИ ( $67 \pm 17$  %) и протромбина ( $72 \pm 19$  %) были снижены, МНО ( $1,3 \pm 0,1$ ) повышено, что указывает на истощение факторов свертывания, в то время как уровень фибриногена ( $6,3 \pm 0,8$  г/л) был повышен по сравнению с нормальными значениями.

Выявленное повышение АСТ ( $394 \pm 258$  Е/л) и АЛТ ( $423 \pm 237$  Е/л) можно расценивать как клиничко-лабораторное отражение повреждения клеток в паренхиматозных органах, связанное как с непосредственным вовлечением их

в гнойный процесс (гнойный холангит, абсцессы миокарда), так и с некротическими явлениями (центролобулярные некрозы печени, токсико-гипоксическое поражение кардиомиоцитов).

Таблица 3.3. Клинические показатели 1 группа

	Критерии	Результаты	Интерпретация
	SOFA	10±1	↑
Функция почек	Креатинин макс., мкмоль/л	423±185	↑
	Креатинин преморт., мкмоль/л	386±189	↑
	Мочевина, ммоль/л	31±8	↑
Функция печени	Билирубин общ. макс., мкмоль/л	291±127	↑
	Билирубин общ. преморт., мкмоль/л	131±79	↑
Сердечно-сосудистая система	АД сист. мин.	107±15	↓
	АД диаст. мин.	63±10	↓
	САД	67±8	N
Показатели коагулограммы	Тромбоциты мин., ×10 <sup>9</sup> /л	136±49	↓
	Тромбоциты преморт., ×10 <sup>9</sup> /л	155±52	↓
	ПТИ, %	67±17	↓
	Протромбин, %	72±19	↓
	АПТВ, сек.	34,6±1,9	N
	МНО	1,3±0,1	↑
	Фибриноген, г/л	6,3±0,8	↑
Показатели повреждения клеток	Лактат	16±6	
	АЛТ, Ед/л	394±258	↑
	АСТ, Ед/л	423±237	↑
	ПКТ	7,9±5,3	↑
Показатели общеклинического анализа крови	Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	2,8±0,8	↓
	Гемоглобин, г/л	84,2±3,6	↓
	Лейкоциты макс., ×10 <sup>9</sup> /л.	24±4	↑
	Лейкоциты 1 сутки госп., ×10 <sup>9</sup> /л	15±3	↑
	Лейкоциты преморт., ×10 <sup>9</sup> /л	22±6	↑
	ЛИИ	15,8±3,3	↑

Уровень ПКТ был определен в 5 случаях, в 3 из которых составил более 10 нг/мл, что свидетельствует о резко выраженном ССВР вследствие сепсиса, наличии тяжелой полиорганной недостаточности. На наличие выраженной интоксикации указывал и повышенный уровень ЛИИ (15,8±3,3), а также выявленная при общеклиническом анализе крови токсическая зернистость

нейтрофильных лейкоцитов.

### 3.1.2. Клинико-морфологическая характеристика группы с микроскопически различимыми абсцессами

Во вторую группу вошли 6 случаев (6 % всех наблюдений) с микроскопически различимыми гнойными метастазами – микроабсцессами.

Продолжительность госпитализации составила в среднем  $24,0 \pm 0,7$  койко-дней (минимально – 3, максимально – 64), антибиотикотерапии –  $17,0 \pm 1,2$  дня.

В среднем сепсис был диагностирован за 14 суток до наступления летального исхода, что соответствовало срокам госпитализации в 50 % случаев.

Антибиотикотерапия проводилась во всех случаях и использовались следующие группы антибиотиков, обладающих бактерицидным действием на микроорганизмы:

1. Фторхинолоны: ципрофлоксацин, авелокс
2. Производные 5-нитроимидазола: метрогил;
3. Оксазолидоны: зивокс;
4. Цефалоспорины: цефазолин, цефтриаксон
5. Карбапенемы: дорипинем, дорипрекс
6. Аминогликозиды: амикацин,
7. Гликопептиды: ванкомицин,
8.  $\beta$ -лактамы: тиенам,
9. Пенициллины: пенициллин

Использовались комбинации антибиотиков: фторхинолоны в сочетании с производными 5-нитроимидазола и цефалоспорины, а также карбапенемы в сочетании с оксазолидонами, в 1 случае применялась комбинация 4 антибиотиков. В 3 наблюдениях проводилась неоднократная смена антибиотикотерапии по результатам бактериологических исследований сред



организма.

Основными заболеваниями в рассматриваемой группе явились: облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, инфицированная рана нижней конечности, дерматомиозит, спаечная болезнь брюшины, острый панкреатит и долевая пневмония. Первичным очагом в 3 наблюдениях явились абсцессы и флегмоны мягких тканей нижних конечностей, в 2 – пневмония, в 1 – забрюшинная флегмона.

При проведении микробиологического исследования выявлены и грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*) (табл. 3.4.). В 2 случаях прижизненно выявлена грамположительная микрофлора (*Staphylococcus epidermidis*, *Corinebacterium*), в 1 из них прижизненно документирована смена микрофлоры на грамотрицательную. В 2 наблюдениях посмертно из тканей и крови выделена грамположительная микрофлора (*Staphylococcus aureus*). В 2 случаях посмертно выявлена смена возбудителя. В 1 наблюдении данных о выполнении прижизненных посевов крови не найдено.

При патологоанатомическом исследовании были выявлены метастатические гнойные очаги в виде микроскопических абсцессов (рис. 3.15.), что, согласно классическим представлениям соответствовало морфологическим критериям септицемии.

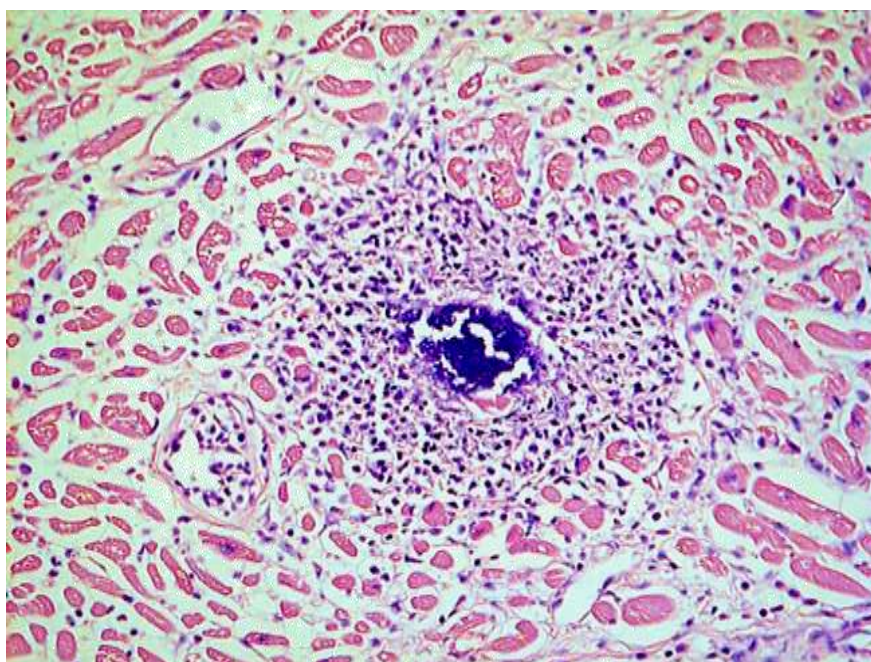


Рисунок 3.15. Метастатический гнойный очаг в миокарде: скопление базофильно окрашенных микроорганизмов на месте разрушенной венулы с очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 100$ ).

Гнойные метастазы были обнаружены при микроскопическом исследовании в виде очаговых скоплений лейкоцитов, подавляющее большинство из которых (не менее 90 %) – нейтрофилы, (площадью до 300 мкм) с разрушением клеток и скоплениями базофильно окрашенных грамположительных микроорганизмов (n=3) в центре. Чаще всего гнойные метастазы обнаруживались в миокарде (n=3), не являлись единичными и сочетались как с диффузной нейтрофильно-клеточной и моноклеарной инфильтрацией, так и с очагами меньшего размера. Мини-очаги были обнаружены в миокарде в 5 случаях, в почках – в 1.

Таблица 3.4. Результаты микробиологического исследования

Возбудитель	Прижизненно	Посмертно			
	4	легкое 6	селезенка 5	почка 1	кровь 3
Staphylococcus aureus		1	1	1	2
Klebsiellapneumonia		3	3		1
Acinetobacterbaumani		1			
Staphylococcus epidermidis	1				
Pseudomonas aeruginosa	1				
Corinebacterium	1				
Enterobacter		1	1		
Стерильно	1				

При ИГХ-исследовании клеточного состава метастатических микроскопических абсцессов была обнаружена его неоднородность: в одном и том же случае встречались как очаги, состоящие только из экспрессирующих антиген CD15 клеток (нейтрофилы) (рис. 3.16.), так и очаги, содержащие в себе около 90 % нейтрофилов и 10 % CD68 положительных клеток (макрофагов) (рис. 3.17.). Кроме метастатических очагов, CD68 положительные лейкоциты обнаруживались диффузно в строме органов.

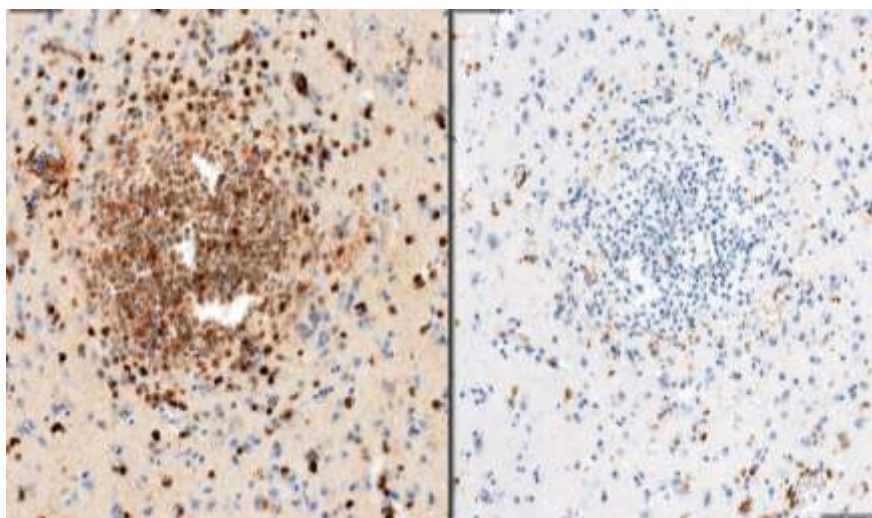


Рисунок 3.16. Метастатический гнойный очаг в головном мозге: слева — иммуногистохимическая реакция с антителами к CD15, ув.×100; справа— иммуногистохимическая реакция с антителами к CD68 (×100).

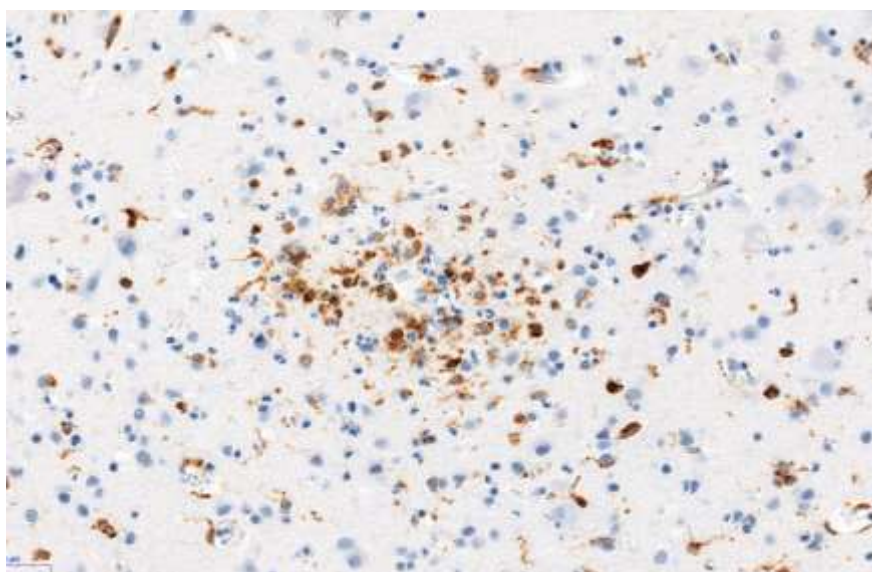


Рисунок 3.17. Метастатический гнойный очаг в головном мозге. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD68 (×300).

При гистологическом исследовании препаратов наблюдений второй группы были обнаружены такие же изменения, как и в группе с классическими септикопиемическими проявлениями: (табл. 3.5.): признаки повреждения эндотелия в виде его десквамации в просвет сосудов (40 %), фибриноидного некроза стенок сосудов (54 %), петель клубочков почки (45 %), лейкостазов (67 %), краевого стояния (38 %) и выхода единичных нейтрофилов (25 %) за пределы сосудистой стенки, активация свертывающей системы – единичные тромбы в капиллярах и венулах (34 %), сладж эритроцитов (100 %), повышение проницаемости сосудистой стенки – диапедезные кровоизлияния (66 %). Наиболее выраженные признаки повреждения эндотелия обнаружены в миокарде в виде слущивания эндотелия (40 %), лейкостаза (67 %). Лейкоцитарные стазы, краевое стояние нейтрофилов и выход единичных клеток, как и в наблюдениях первой группы, подтверждался при ИГХ-исследовании с антителом CD15 (рис. 3.18.).

Таблица 3.5. Морфологические признаки повреждения микроциркуляторного русла, 2 группа

Признак	2 группа
	% от числа наблюдений группы
Микротромбы	34
Сладж-феномен	100
Лейкостазы	67
Слущенный эндотелий	60
Выход единичных нейтрофилов	25
Краевое стояние	38
Диапедезные кровоизлияния	66
Фибриноидный некроз стенки сосудов головного мозга	54
Некроз петель клубочков почки	45

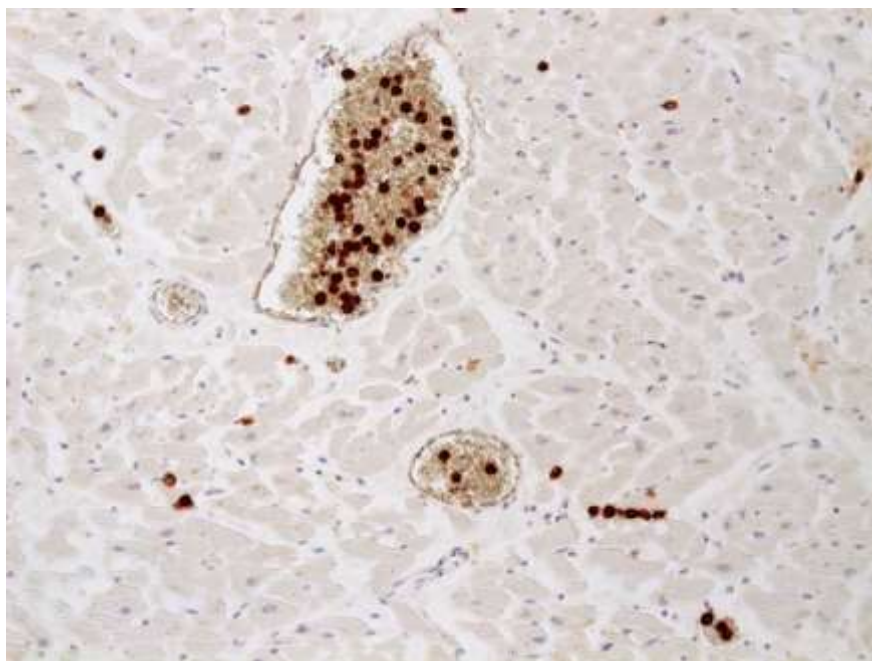


Рисунок 3.18. Лейкоцитарный стаз в капиллярах миокарда. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD15 ( $\times 200$ ).

При проведении ИГХ-исследования с использованием маркера ICAM-1 получено слабо выраженное мозаичное окрашивание эндотелия венул и капилляров миокарда и головного мозга в виде узкого ободка вокруг ядра и светло-коричневого окрашивания цитоплазмы эндотелиоцитов. Единичные клетки эндотелиальной выстилки обнаруживали интенсивную окраску в виде темно-коричневого окрашивания мембраны и цитоплазмы. В ткани легкого отмечена умеренная и резко интенсивная окраска эндотелия сосудов, что, по всей видимости, связано с наличием пневмонии. Была обнаружена десквамация эндотелиоцитов в просвет сосудов, окрашивание данных клеток отсутствовало.

При микроскопическом исследовании повреждение паренхимы органов представлено дистрофическими и некробиотическими проявлениями: зернистой дистрофией (100 %) и некрозом эпителия проксимальных канальцев почки (n=4), зернистой дистрофией (100 %), жировой дистрофией (n=4, 67 %) и центрлобулярными некрозами в печени (n=2), гиалиновыми мембранами в легких (n=3) в сочетании с определяемым при макроскопическом исследовании увеличением их массы ( $1520 \pm 100$  г), токсико-гипоксическими повреждениями кардиомиоцитов в виде свечения при изучении в поляризованном свете (37 %). Кроме вышеописанных признаков, во всех случаях наблюдалась очаговая фрагментация кардиомиоцитов, отек интерстиция в органах. В ткани головного мозга во всех случаях выявлены признаки отека в виде перицеллюлярных и периваскулярных пустот, макроскопически проявлявшиеся увеличением массы ( $1444 \pm 40$  г).

У 5 умерших данной группы наблюдалось увеличение массы селезенки, в среднем составившей  $265 \pm 59$  г (минимум 160 г, максимум 550 г). Соскоб был умеренным – в 1 случае, обильным – в 4. В 1 случае обнаружен инфаркт селезенки. Увеличение содержания нейтрофильных лейкоцитов и плазматических клеток в красной пульпе при этом имела в 5. Со стороны белой пульпы наблюдалось ее истощение, светлые центры регенерации отсутствовали.



При анализе клинических данных (табл. 3.6.) было выявлено, что SOFA непосредственно перед смертью составляла в среднем  $7,3 \pm 1,05$  баллов, что свидетельствует о наличии выраженной полиорганной недостаточности у всех умерших данной группы. Наибольший вклад в формирование недостаточности органов в наблюдениях внесла сердечная недостаточность, требовавшая применения высоких доз инотропных препаратов для поддержки функции миокарда в 3 случаях. Однако, развитие септического шока, как и в первой группе, не было зарегистрировано ни у одного из умерших.

Как и в группе с макроскопически выявленными септическими метастатическими очагами, показатели печеночной (общий билирубин  $21,1 \pm 5,4$  мкмоль/л), почечной недостаточности (креатинин  $168,6 \pm 28,9$  мкмоль/л), нарушения со стороны тромбоцитарного звена системы свертывания (тромбоциты  $172 \pm 58 \times 10^9$ /л), полученные в течение суток перед летальным исходом, отличались от максимальных значений у тех же умерших (общий билирубин,  $24,8 \pm 5,1$  мкмоль/л, креатинин  $196,6 \pm 36,3$  мкмоль/л, тромбоциты  $162,2 \pm 56 \times 10^9$ /л). Креатинин, общий билирубин были ниже, уровень тромбоцитов – выше.

Только в 3 случаях максимальные показатели нарушения функции почек, 2 – печени и 4 – свертывающей системы были обнаружены в премортальном периоде. Такая же закономерность наблюдалась и при оценке уровня лейкоцитов крови, причем в 2 случаях максимальных значений уровень этого показателя достигал уже в первые сутки с момента госпитализации, в 3 – был максимальным в последний день перед летальным исходом. В 1 наблюдении, как и в первой группе, имелась лейкопения.

Такие изменения могли быть связаны с мероприятиями, проводимыми в процессе лечения, а также с особенностями индивидуальной реактивности.



Таблица 3.6. Клинические показатели, 2 группа.

	Критерии	Результаты	Интерпретация
	SOFA	7,3±1,05	↑
Функция почек	Креатинин макс	196,6±36,3	↑
	Креатинин преморт.	168,6±28,9	↑
	Мочевина	17,1±2,9	↑
Функция печени	Билирубин общ. макс.	24,8±5,1	↑
	Билирубин общ. преморт.	21,1±5,4	↑
Сердечно-сосудистая система	АД сист. мин.	90	↓
	АД диаст. мин.	86	↓
	САД	87	<b>N</b>
Показатели коагулограммы	Тромбоциты мин.	162,2±56	↓
	Тромбоциты преморт.	172±58	↓
	ПТИ, %	51±6	↓
	Протромбин, %	-	
	АПТВ, сек.	-	
	МНО	1,7±0,2	↑
	Фибриноген, г/л	4,9±1,5	↑
Показатели повреждения клеток	Лактат	-	
	АЛТ, Ед/л	1078±980	↑
	АСТ, Ед/л	384±200	↑
	ПКТ	>10	
Показатели общеклинического анализа крови	Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	2,7±0,2	↓
	Гемоглобин, г/л	82±6,7	↓
	Лейкоциты макс, ×10 <sup>9</sup> /л.	15,4±3,2	↑
	Лейкоциты 1 сутки госп., ×10 <sup>9</sup> /л	10,3±3	↑
	Лейкоциты преморт., ×10 <sup>9</sup> /л	14,1±3,5	↑
	ЛИИ	13,1±2,9	↑

Как и в первой группе, оценивали показатели коагулограммы: ПТИ, %,

МНО, фибриноген, г/л. Был выявлен дисбаланс в системе свертывания: ПТИ был снижен ( $51 \pm 6$ ), МНО повышено ( $1,7 \pm 0,2$ ), что указывает на истощение факторов свертывания, в то время как уровень фибриногена был повышен ( $4,9 \pm 1,5$  г/л) по сравнению с нормальными значениями.

Данные об уровне ПКТ были в одном наблюдении, при этом его уровень был выше 10 нг/мл. В остальных случаях на наличие выраженной интоксикации указывал повышенный уровень лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ,  $13,1 \pm 2,9$ ), а также выявленная при общеклиническом анализе крови токсическая зернистость нейтрофильных лейкоцитов.

### 3.1.3. Клинико-морфологическая характеристика группы с мини-очагами

Наблюдения данной группы, составившие 22 % всех исследованных случаев, характеризовались наличием мини-очагов в миокарде, головном мозге или почках.

Продолжительность госпитализации составила в среднем  $17,4 \pm 0,5$  койко-дней (минимально – 1, максимально – 78), антибиотикотерапии –  $22 \pm 0,8$  дня.

Сепсис был диагностирован в среднем за 11 суток до наступления летального исхода, что соответствовало срокам госпитализации в 50 % случаев.

Антибиотикотерапия проводилась во всех случаях и использовались следующие группы антибиотиков, обладающих бактерицидным действием на микроорганизмы:

1. Карбапенемы: меронем, имипенем, дорипрекс
2. Цефалоспорины: цефтриаксон, цефотаксим, сульперазон, сульцеф, цефбактам, цефазолин,
3. Производные 5-нитроимидазола: метрогил
4. Аминогликозиды: амикацин,
5. Тетрациклины: тигацил

- 6 Пенициллины: трифамокс;
7. Фторхинолоны: авелокс, моксифлоксацин, левофлоксацин
8.  $\beta$ -лактамы: тиенам;
9. Оксазолидон: зивокс;
- 10.Полимиксины6 колистин.

Применялись комбинации антибиотков, в 50 % наблюдениях проводилась смена антибиотикотерапии по результатам бактериологических исследований сред организма.

Чаще всего основным заболеванием в группе с мини-очагами явилось злокачественное новообразование (36 %). Первичным гнойным очагом чаще всего был перитонит (40 %) (табл. 3.7.).

Таблица 3.7. Распределение наблюдений 3 группы по первичному септическому очагу

Первичный очаг	% случаев
Перитонит	40
Абсцесс/флегмона (забрюшинные и малого таза)	14
Пневмония	27
Остеомиелит	5
Гнойный холангит, абсцессы печени	5
Гангрена	5
Рожа	5

В ходе прижизненного микробиологического исследования крови, а также посмертного микробиологического анализа крови, тканей умерших выявлено, что в 3 случаях прижизненно выделена грамположительная микрофлора (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus*) (табл. 3.8.). Посмертно во всех исследованных случаях выделена грамотрицательная микрофлора. Таким образом, посмертно была зафиксирована смена возбудителя с грамположительного на грамотрицательный в трех случаях. Еще в 2 наблюдениях прижизненный посев крови показал отрицательный результат. Посмертно в этих наблюдениях

выделена грамотрицательная микрофлора.

Таблица 3.8. – Результаты микробиологического исследования

Возбудитель	Прижизненно	Посмертно			
	8	легкое 12	селезенка 9	почка 1	кровь 9
<i>Staphylococcus aureus</i>	1				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1				
<i>Enterococcus</i>	1				
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2	7	4	1	7
<i>Acinetobacter baumannii</i>		1	2		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		2			2
<i>Escherichia coli</i>		1	2		
<i>Enterobacter</i>	1	1	1		
Стерильно	2				

Мини-очаги были представлены околососудистыми скоплениями 10-15 лейкоцитов, из которых больше половины клеток представлены нейтрофилами (рис. 3.19.). Чаще всего (n=20, 91 %) мини-очажки были выявлены в миокарде, реже – в почках (n=4, 18 % случаев). В головном мозге метастатический мини-очаг был выявлен в 1 случае.

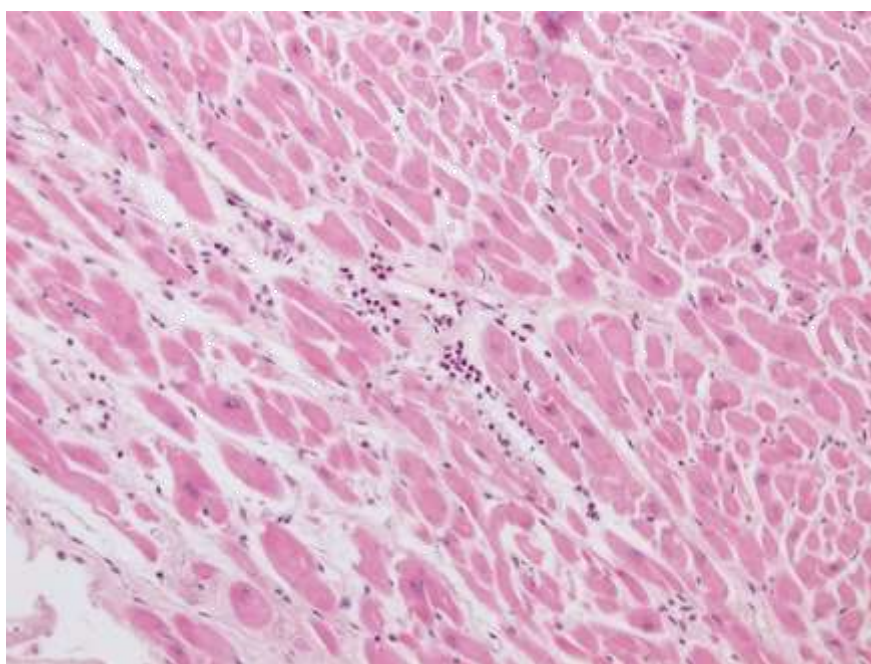


Рисунок 3.19. Мини-очаг в миокарде. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 100$ ).

При анализе морфологических проявлений поражения микроциркуляции и паренхиматозных клеток органов выявлены те же признаки, что и в группах с классическими септикопиемией и септицемией (табл. 3.9.): признаки повреждения эндотелия в виде его десквамации в просвет сосудов (75 %), фибриноидного некроза стенок сосудов (89 %), петель клубочков почки (56 %), лейкостазов (86 %), краевого стояния (53 %) и выхода единичных нейтрофилов (26 %) за пределы сосудистой стенки, активация свертывающей системы – единичные тромбы в капиллярах и венулах (72 %), сладж эритроцитов (95 %), повышение проницаемости сосудистой стенки – диапедезные кровоизлияния (95 %). Наиболее выраженные признаки повреждения эндотелия обнаружены в миокарде в виде слущивания эндотелия (75 %), лейкостаза (86 %). Сладж-феномен был наиболее выражен ( $p<0,05$ ) в головном мозге (86 %).

Таблица 3.9. Морфологические признаки повреждения микроциркуляторного русла, 3 группа

Признак	3 группа
	% от числа наблюдений группы
Микротромбы	72
Сладж-феномен	95
Лейкостазы	86
Слущенный эндотелий	75
Выход единичных нейтрофилов	26
Краевое стояние	53
Диапедезные кровоизлияния	95
Фибриноидный некроз стенки сосудов головного мозга	89
Некроз петель клубочков почки	56

При ИГХ-исследовании было выявлено, что большинство эндотелиоцитов миокарда интенсивно экспрессируют ICAM-I (рис. 3.20.).

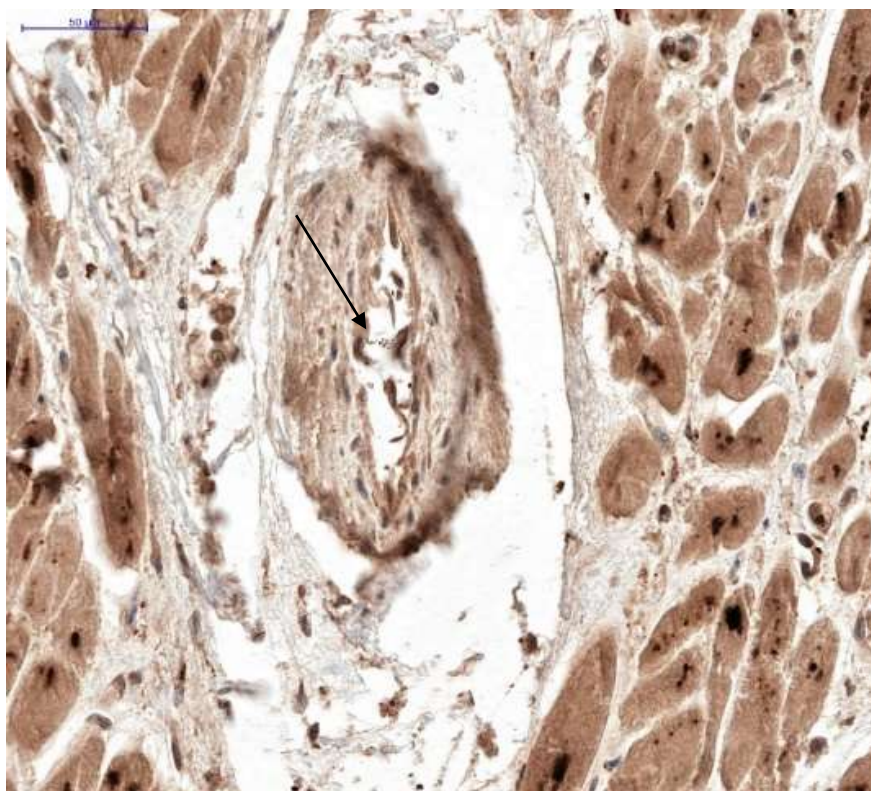


Рисунок 3.20. Резко выраженное окрашивание и десквамация эндотелиоцитов артериолы миокарда, группа мини-очагов. Иммуногистохимическая реакция с антителами к ICAM-1 ( $\times 200$ ).

В ткани головного мозга сохранялась мозаичность экспрессии, интенсивность экспрессии являлась преимущественно слабой. В капиллярах и венах почек и легких в отсутствие пиелонефрита и пневмонии обнаруженная в эндотелии более чем в половине капилляров и венул экспрессия антигена ICAM-I была умеренно и резко выражена. Особенностью наблюдений данной группы явилось резко выраженная десквамация эндотелиоцитов, окрашенных в темно-коричневый цвет, что говорит о активации этих клеток с экспрессией антигена ICAM-I и дальнейшим слущиванием с оголением субэндотелиального слоя.

При микроскопическом исследовании повреждение паренхимы органов представлено дистрофическими и некробиотическими проявлениями: зернистой дистрофией (100 %) и некрозом эпителия проксимальных канальцев почки (n=12), зернистой дистрофией (100 %), жировой дистрофией (n=16, удельный объем гепатоцитов составил  $77 \pm 5$  %) и централобулярными некрозами в печени (n=8), отеком (масса легких  $1661 \pm 102$  г) и гиалиновыми мембранами в легких (n=9) (нарушение аэрогематического барьера), токсико-гипоксическими повреждениями кардиомиоцитов в виде свечения при изучении в поляризованном свете, удельный объем составил  $36,3 \pm 6,4$  %. Кроме вышеописанных признаков, во всех случаях наблюдалась очаговая фрагментация кардиомиоцитов, отек интерстиция в органах. В ткани головного мозга во всех случаях выявлены признаки отека в виде перицеллюлярных и периваскулярных пустот, макроскопически проявлявшиеся увеличением массы ( $1434 \pm 43$  г).

У 14 (77 %) умерших данной группы наблюдалось увеличение массы селезенки, в среднем составившей  $316 \pm 75$  г (минимум 100 г, максимум 1500 г). Увеличение содержания нейтрофильных лейкоцитов и плазматических клеток в красной пульпе при этом имела в 10 наблюдениях, соскоб был умеренным – в 3 случаях, обильным – в 4. В 1 случае обнаружен инфаркт селезенки. Со стороны белой пульпы наблюдалось ее истощение, светлые центры регенерации отсутствовали.



При анализе клинических признаков (табл. 3.10.) как и в первых двух группах, биохимические показатели печеночной (общий билирубин  $73,2 \pm 20,4$  мкмоль/л) и почечной (креатинин  $174 \pm 19$  мкмоль/л) дисфункции были менее выражены в премортальном периоде (последние сутки перед летальным исходом), чем максимальные показатели (креатинин  $220,9 \pm 32$  мкмоль/л, общий билирубин  $102 \pm 36$  мкмоль/л). Уровень тромбоцитов также повышался в конце госпитализации ( $137 \pm 25 \times 10^9$ /л), максимальное снижение уровня тромбоцитов в процессе госпитализации составило  $122 \pm 26 \times 10^9$ /л. Только в 8 случаях уровень билирубина перед смертью был максимальным, а в 11 – креатинина. В 7 наблюдениях уровень тромбоцитов был минимальным в премортальном периоде.

Таблица 3.10. Клинические показатели, 3 группа

	Критерии	Результаты	Интерпретация
	SOFA	$14,0 \pm 0,6$	↑
Функция почек	Креатинин макс., мкмоль/л	$220,9 \pm 32$	↑
	Креатинин преморт., мкмоль/л	$174 \pm 19$	↑
	Мочевина, ммоль/л	$18 \pm 1$	↑
Функция печени	Билирубин общ. макс., мкмоль/л	$102 \pm 36$	↑
	Билирубин общ. преморт., мкмоль/л	$73,2 \pm 20,4$	↑
Сердечно-сосудистая система	АД сист. мин.	$72,4 \pm 6,2$	↓
	АД диаст. мин.	$37,1 \pm 3,5$	↓
	САД	$48,2 \pm 4,5$	↓
Показатели коагулограммы	Тромбоциты мин., $\times 10^9$ /л	$122 \pm 26$	↓
	Тромбоциты преморт., $\times 10^9$ /л	$137 \pm 25$	↓
	ПТИ, %	$54,8 \pm 7,9$	↓
	Протромбин, %	$64,8 \pm 3,3$	↓
	АПТВ, сек.	$49 \pm 11$	N
	МНО	$1,7 \pm 0,2$	↑
	Фибриноген, г/л	$4,1 \pm 0,6$	↑
Показатели повреждения клеток	Лактат	$7,4 \pm 3,2$	
	АЛТ, Ед/л	$124 \pm 35$	↑
	АСТ, Ед/л	$233 \pm 107$	↑
	ПКТ	$52 \pm 12$	↑
Показатели	Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	$3,0 \pm 0,2$	↓

общеклиниче ского анализа крови	Гемоглобин, г/л	85±6	↓
	Лейкоциты макс, ×10 <sup>9</sup> /л.	29,8±4,2	↑
	Лейкоциты 1 сутки госп., ×10 <sup>9</sup> /л	13,8±1,9	↑
	Лейкоциты преморт., ×10 <sup>9</sup> /л	21±3	↑
	ЛИИ	13,6±1,2	↑

Как и в других группах, наблюдалось развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, документируемое снижением систолического и диастолического давления, и, как следствие среднего артериального давления. В данной группе в отличие от первой и второй, отмечалось развитие септического шока (8 случаев).

#### 3.1.4. Клинико-морфологическая характеристика группы без гнойных метастазов

Данная группа составила 60 % всех случаев.

В нее были включены все наблюдения, в которых сепсис был диагностирован клинически согласно критериям «Sepsis-3», но не было выявлено метастатических гнойных очагов.

Продолжительность госпитализации составила в среднем 23,8±0,3 койко-дней (минимально – 1, максимально – 100). В среднем сепсис был диагностирован за 20 суток до наступления летального исхода, что в 50 % наблюдений соответствовало срокам госпитализации. Все пациенты получали многокомпонентную терапию, в том числе и антибиотикотерапию, продолжительность которой составила в среднем 16,6±0,3 дня (минимально – 1, максимально – 80). В 3 случаях длительность госпитализации и, соответственно антибиотикотерапии, составила 1 сутки, в 1 – 2, в 2 – 3 суток. Как и в третьей группе, основным заболеванием чаще всего являлось злокачественное новообразование (25 %), первичным септическим очагом – абсцессы и флегмоны забрюшинного пространства и малого таза (22 %) и пневмония (19 %) (табл. 3.11.).

Таблица 3.11. Распределение наблюдений 4 группы по первичному септическому очагу

первичный очаг	% случаев
Перитонит	12
Абсцесс/флегмона (забрюшинные и малого таза)	22
Пневмония	19
Гнойная рана/ флегмона конечности	16
Медиастенит	3
Эндокардит	5
Гнойный холангит, абсцессы печени	9
Др.	14

Антибиотикотерапия проводилась во всех случаях и использовались следующие группы антибиотиков, обладающих бактерицидным действием на микроорганизмы:

1. Карбапенемы: меронем, имипенем, цилапенем, дорипрекс
2. Цефалоспорины: цефтриаксон, цефотаксим, сульперазон, зинforo, цефепим, цефазолин,
3. Производные 5-нитроимидазола: метрогил
4. Аминогликозиды: амикацин, гентамицин
5. Тетрациклины: тигацил
6. Гликопептиды: эдицин, ванкомицин
7. Пенициллины: амоксиклав,
8. Фторхинолоны: авелокс, моксифлоксацин, ротомокс, офлоксацин, левофлоксацин
9.  $\beta$ -лактамы: тиенам.

Применялись комбинации антибиотиков, в 50 % наблюдениях проводилась смена антибиотикотерапии по результатам бактериологических исследований сред организма.

Микробиологическое исследование крови и тканей было проведено прижизненно в 13 случаях, посмертно – в 20 случаях. Результаты

представлены в таблице 3.12. Выявлено, что в 3 случаях прижизненно выделена грамположительная микрофлора (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus warneri*), в 9 – грамотрицательная (*Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*), в 4 наблюдениях посев крови был стерилен. Посмертно в случаях выделена преимущественно грамотрицательная микрофлора (*Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*). В 1 наблюдении при проведении посмертного бактериологического исследования тканей обнаружен *Staphylococcus aureus*, в 4 – сочетание грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Таблица 3.12. Результаты прижизненных и посмертных микробиологических исследований, 4 группа

Возбудитель	Прижизненно	Посмертно			
	кровь 14	легкое 24	селезенка 20	почка 8	кровь 11
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	5	2	2	1
<i>Staphylococcus warneri</i>	1				
<i>Klebsiella pneumonia</i>	3	13	12	5	7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	4	4	3	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2			3
<i>Escherichia coli</i>	1				
<i>Enterobacter</i>	1				
Стерильно	4				

При патологоанатомическом исследовании не было обнаружено даже единичных мини-очагов, что было расценено как отсутствие гнойного метастазирования. Однако, как и в первых трех группах обращало на себя наличие изменений со стороны сосудов микроциркуляторного русла, заключавшихся в единичных тромбах в просвете венул и капилляров (31 %)

(рис. 3.21.), лейкостазе в венулах и капиллярах (42 %) (рис. 3.22.), краевом стоянии лейкоцитов (33 %) (рис. 3.23.), сладж-феномене (88 %) (рис. 3.24.), слущивании эндотелиоцитов (41 %) (рис. 3.25.), фибриноидном некрозе стенок артериол и венул (52 %), петель клубочков (рис. 3.26.) (табл. 3.13.).

Таблица 3.13. Морфологические признаки повреждения микроциркуляторного русла, 4 группа, %.

Признак	4 группа
Микротромбы	31
Сладж-феномен	88
Лейкостазы	42
Слущенный эндотелий	41
Выход единичных нейтрофилов	19
Краевое стояние лейкоцитов	33
Диапедезные кровоизлияния	62
Фибриноидный некроз стенки сосудов головного мозга	52
Некроз петель клубочков почки	30

Наиболее выраженные признаки повреждения эндотелия обнаружены в миокарде в виде слущивания эндотелия (41 %), лейкостаза (40 %). Сладж-феномен был наиболее выражен ( $p < 0,05$ ) в головном мозге (74 %).

При ИГХ-исследовании с антителом ICAM-I в случаях, где не было шока, выявлено мозаичное окрашивание эндотелиоцитов венул и капилляров миокарда слабой степени выраженности (рис. 3.27.).

При диагнозе шок в головном мозге и миокарде сохранялась мозаичность реакции эндотелия, однако позитивное окрашивание (умеренно- и резко выраженное) встречалось чаще (рис. 3.28.).

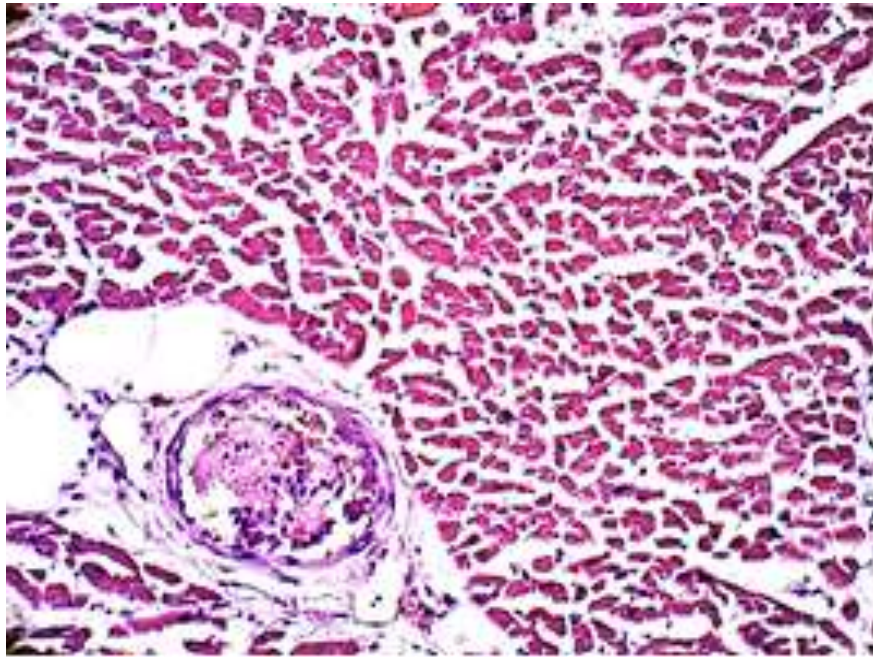


Рисунок 3.21. Миокард, эозинофильный сверток в просвете венулы. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 200$ ).

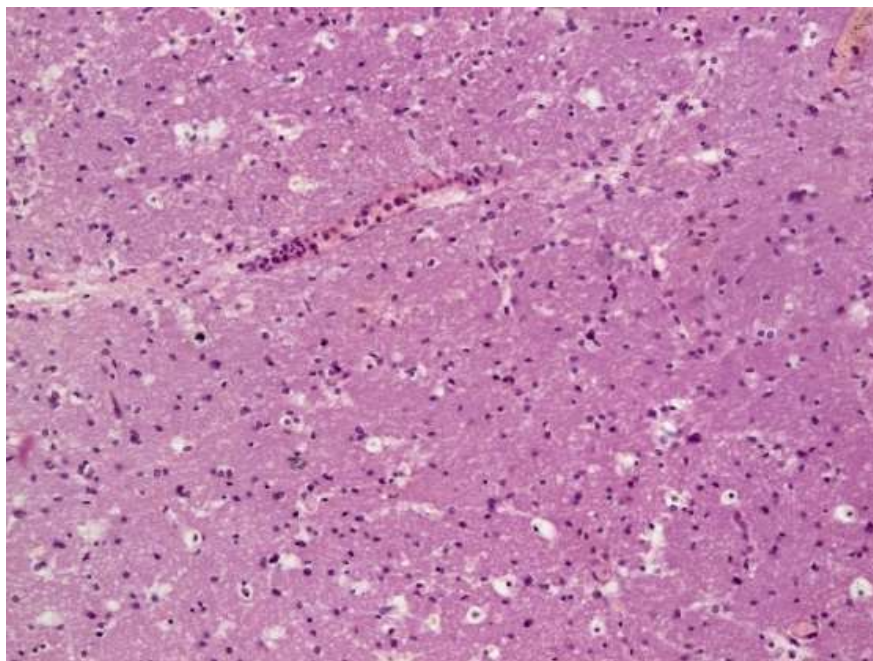


Рисунок 3.22. Лейкоцитарный стаз в просвете капилляра головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 200$ ).



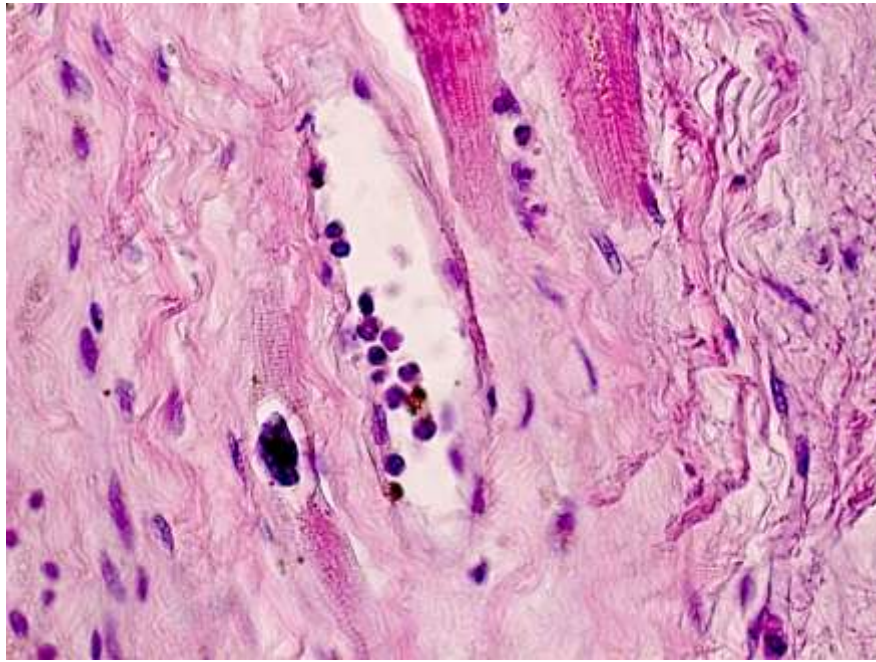


Рисунок 3.23. Краевое стояние нейтрофильных лейкоцитов в венулах и капиллярах миокарда. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 650$ ).

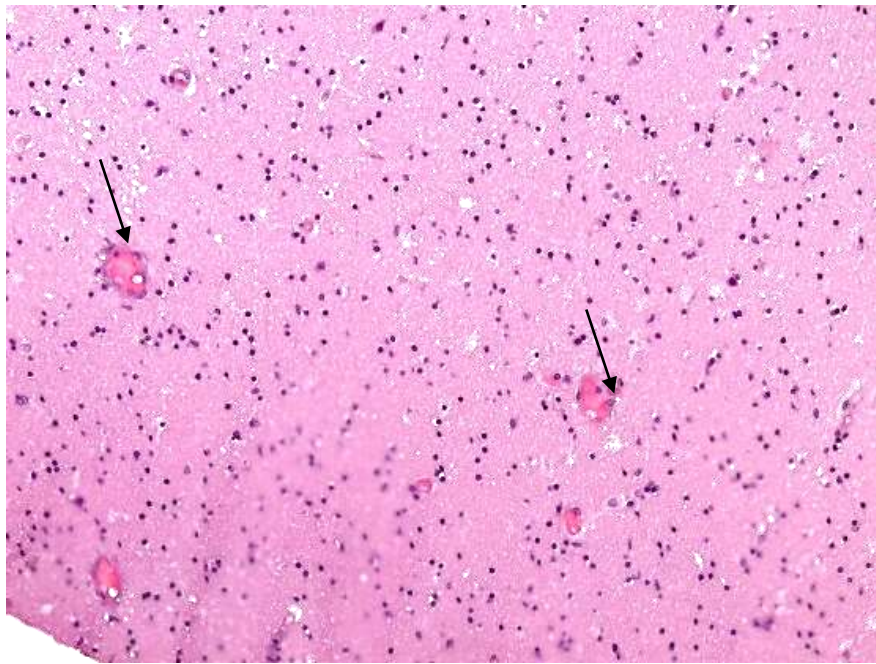


Рисунок 3.24. Сладж-феномен, головной мозг. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 200$ ).



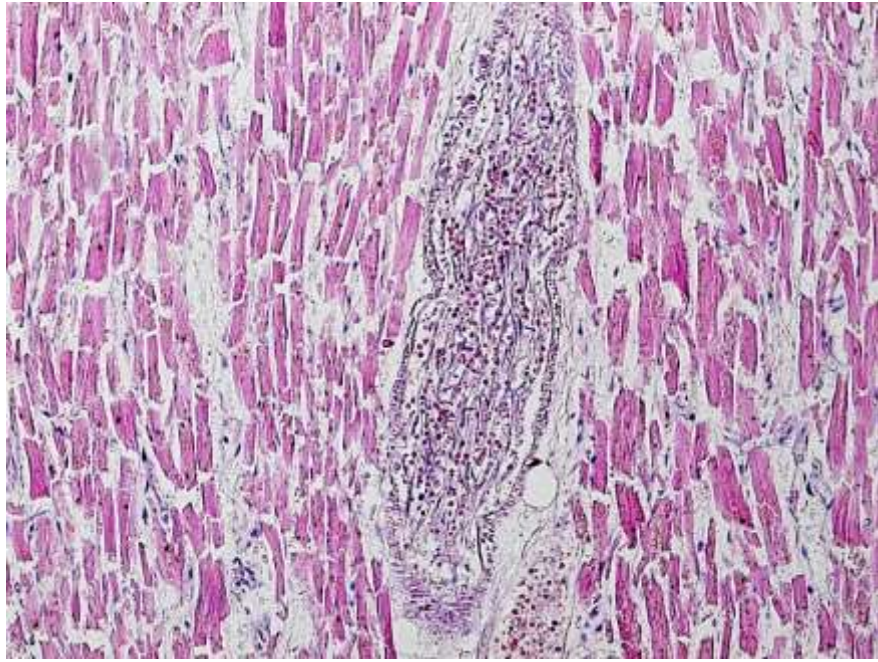


Рисунок 3.25. Слущенный эндотелий в просвете венулы миокарда. Окраска гематоксилином ( $\times 200$ ).

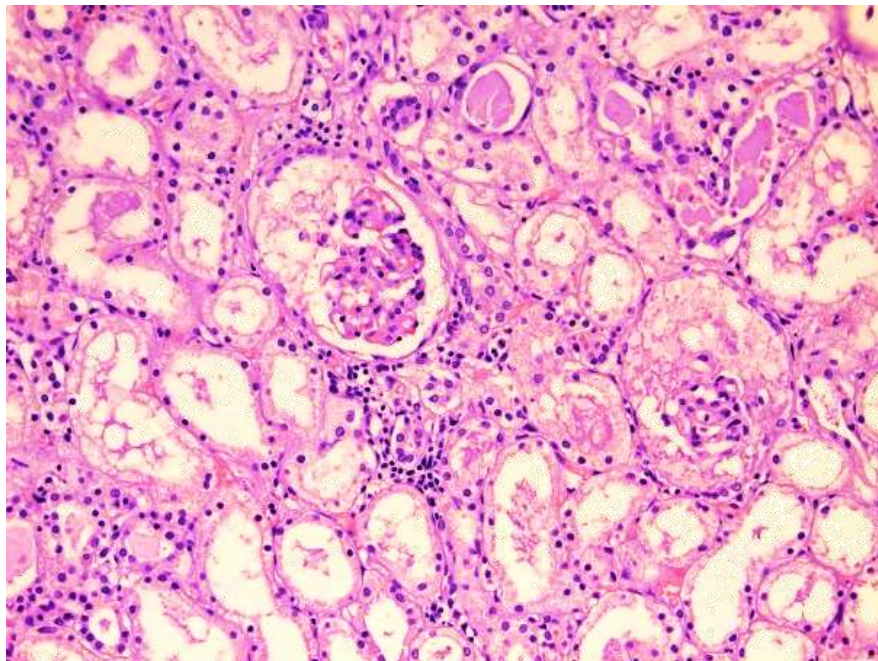


Рисунок 3.26. Фибриноидный некроз петель клубочков почки. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 200$ ).

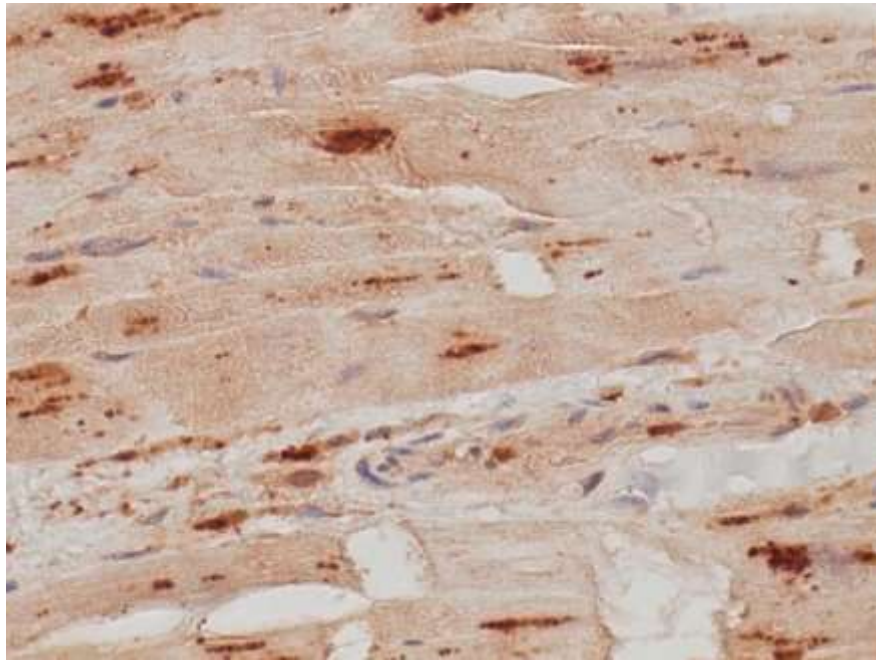


Рисунок 3.27. Отсутствие окрашивания эндотелиоцитов. Иммуногистохимическая реакция с антителами к ICAM-1 ( $\times 200$ ).

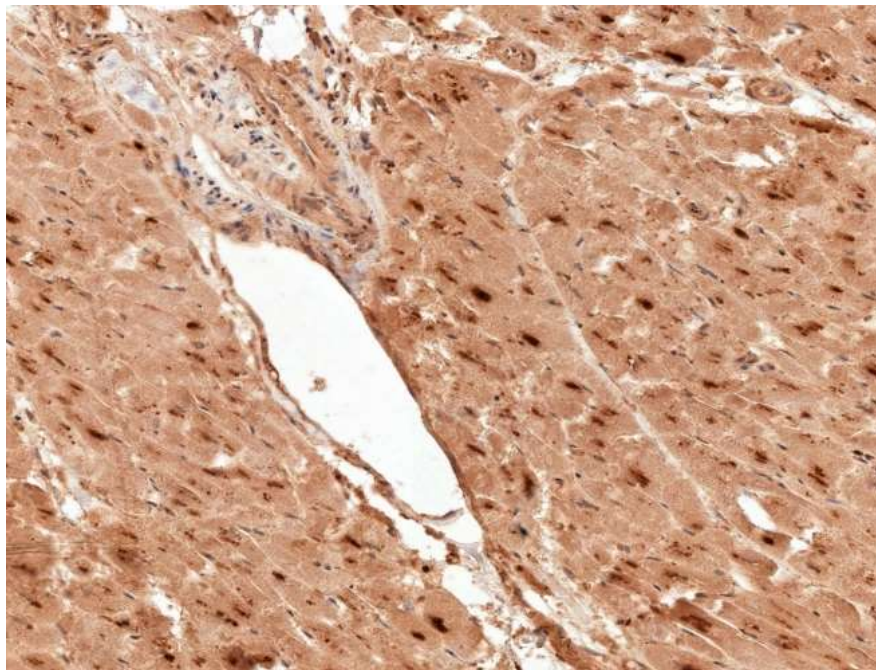


Рисунок 3.28. Умеренно-выраженное окрашивание части эндотелиоцитов. Иммуногистохимическая реакция с антителами к ICAM-1 ( $\times 200$ ).



У 33 (73 %) умерших данной группы наблюдалось увеличение массы селезенки, в среднем составившей  $249 \pm 16$  г (минимум 100 г, максимум 550 г). Увеличение содержания нейтрофильных лейкоцитов и плазматических клеток в красной пульпе при этом имела в 28 (54 %) наблюдениях, соскоб был умеренным – в 10 случаях, обильным – в 2. В 1 случае обнаружен инфаркт селезенки. Со стороны белой пульпы наблюдалось ее истощение, светлые центры регенерации отсутствовали.

При микроскопическом исследовании повреждение паренхимы органов представлено дистрофическими и некробиотическими проявлениями: зернистой дистрофией (100 %) и некрозом эпителия проксимальных канальцев почки ( $n=32$ ), зернистой дистрофией (100 %), жировой дистрофией (67 %, удельный объем гепатоцитов составил  $65,9 \pm 6,5$  %) и центрлобулярными некрозами в печени (31 %), гиалиновыми мембранами в легких (24 %) в сочетании с макроскопически выявляемым увеличением их массы ( $1665 \pm 95$  г), токсико-гипоксическими повреждениями кардиомиоцитов в виде свечения при изучении в поляризованном свете, удельный объем составил  $33,7 \pm 5,1$  %. Кроме вышеописанных признаков, во всех случаях наблюдалась очаговая фрагментация кардиомиоцитов, отек интерстиция в органах. В ткани головного мозга во всех случаях выявлены признаки отека в виде перицеллюлярных и периваскулярных пустот, макроскопически проявлявшиеся увеличением массы ( $1412 \pm 27$  г).

Анализ клинических данных показал, что во всех случаях имела место недостаточность со стороны как минимум двух органов (табл. 3.14.). Уровень полиорганной недостаточности в премортальном периоде, оцененный по шкале SOFA, составил в среднем  $13,0 \pm 0,5$  баллов. Наиболее выражены проявления со стороны сердечно-сосудистой системы в виде снижения среднего артериального давления преимущественно за счет систолического компонента, что может свидетельствовать в пользу нарушения сократимости сердечной мышцы из-за повреждения миокарда. Развитие шока было зафиксировано в 13 случаях.

При анализе клинических признаков (табл. 3.14.) как и других группах, биохимические показатели печеночной (общий билирубин  $95 \pm 16$  мкмоль/л) и почечной (креатинин  $265 \pm 22$  мкмоль/л) дисфункции были менее выражены в премортальном периоде (последние сутки перед летальным исходом), чем максимальные показатели (креатинин  $215,2 \pm 18,3$  мкмоль/л, общий билирубин  $78 \pm 17$  мкмоль/л). Уровень тромбоцитов также повышался в конце госпитализации ( $132 \pm 16 \times 10^9$ /л), максимальное снижение уровня тромбоцитов в процессе госпитализации составило  $100,8 \pm 11,5 \times 10^9$ /л.

Таблица 3.14. Клинические показатели, 4 группа

	Критерии	Результаты	Интерпретация
	SOFA	$13,0 \pm 0,5$	↑
Функция почек	Креатинин макс., мкмоль/л	$265 \pm 22$	↑
	Креатинин преморт., мкмоль/л	$215,2 \pm 18,3$	↑
	Мочевина, ммоль/л	$24,4 \pm 1,9$	↑
Функция печени	Билирубин общ. макс., мкмоль/л	$95 \pm 16$	↑
	Билирубин общ. преморт., мкмоль/л	$78 \pm 17$	↑
Сердечно-сосудистая система	АД сист. мин.	$86 \pm 5$	↓
	АД диаст. мин.	$54 \pm 3$	↓
	САД	$64,6 \pm 3,9$	↓
Показатели коагулограммы	Тромбоциты мин., $\times 10^9$ /л	$100,8 \pm 11,5$	↓
	Тромбоциты преморт., $\times 10^9$ /л	$132 \pm 16$	↓
	ПТИ, %	$59,8 \pm 3,6$	↓
	Протромбин, %	$64 \pm 4$	↓
	АПТВ, сек.	$48,6 \pm 12,4$	N
	МНО	$1,8 \pm 0,1$	↑
	Фибриноген, г/л	$4,7 \pm 0,3$	↑
Показатели повреждения клеток	Лактат	$11,4 \pm 2,7$	
	АЛТ, Ед/л	$93 \pm 23$	↑
	АСТ, Ед/л	$171 \pm 46$	↑
	ПКТ	$24,2 \pm 6,9$	↑
Показатели общеклинического анализа крови	Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	$2,9 \pm 0,1$	↓
	Гемоглобин, г/л	$89 \pm 2$	↓
	Лейкоциты макс., $\times 10^9$ /л.	$26,7 \pm 2,5$	↑
	Лейкоциты 1 сутки госп., $\times 10^9$ /л	$13,3 \pm 1,2$	↑
	Лейкоциты преморт., $\times 10^9$ /л	$18,6 \pm 2,1$	↑
	ЛИИ	$16 \pm 2$	↑

Таким образом, при анализе изменений в тканях и органах установлено, что локализация, клеточный состав макро- и микроскопических метастатических абсцессов идентичен, между данными группами не обнаружено достоверного различия частоты встречаемости признаков поражения микроциркуляторного русла, выраженности системной воспалительной реакции, полиорганной недостаточности. В обеих группах не выявлено случаев развития септического шока.

Все вышеперечисленное, а также невысокая встречаемость данных форм в условиях современной терапии (9 % и 6 %), позволило их объединить и дальше рассматривать следующие 3 группы:

- 1) с макро- или микроскопически различимыми абсцессами (14 чел.);
- 2) с мини-очагами – единичными скоплениями лейкоцитов (21 чел.);
- 3) без признаков гнойного метастазирования (58 чел.).

### 3.2. Характеристика поражения сосудов микроциркуляторного русла при сепсисе

Оценивая изменения в артериолах, венулах и капиллярах (табл. 3.15.), были обнаружены признаки активации и повреждения эндотелия, стенки сосудов, активации свертывающей системы, повышения проницаемости.

Для определения выраженности активации и повреждения эндотелия использовались такие морфологические критерии как лейкостазы, десквамация эндотелиоцитов в просвет сосудов микроциркуляторного русла, а также краевое стояние и выход единичных нейтрофилов за пределы сосудистой стенки. Лейкостазы и десквамация эндотелия чаще наблюдались во группе с мини-очагами в 84 % ( $p=0,01$ ) и 75 % ( $p=0,07$ ) случаев соответственно. Краевое стояние нейтрофильных лейкоцитов также чаще наблюдалось во второй группе (53 %,  $p=0,04$ ). Таким образом, повреждение эндотелиоцитов в сосудах микроциркуляторного русла более характерны для наблюдений 2 группы (рис. 3.29.).

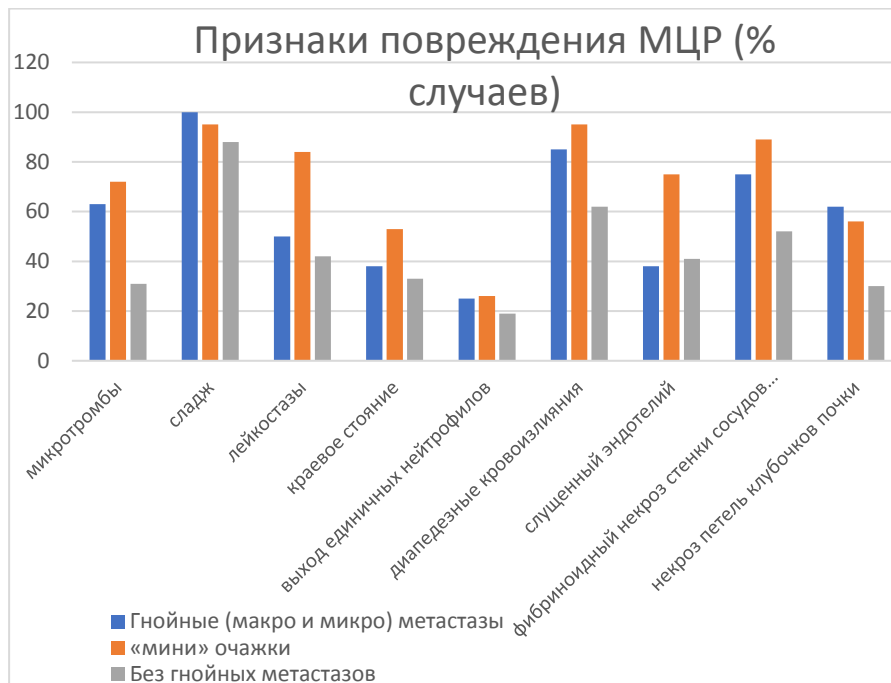


Рисунок 3.29. Распределение частоты встречаемости признаков поражения микроциркуляторного русла среди групп.

Повреждение сосудистой стенки выявлено в виде фибриноидного некроза артериол, венул (75 % группы септикопиемии, 89 % группы с мини-очагами, 52 % группы без гнойных метастазов) и некроза сосудистых петель клубочков почки (62 % группы септикопиемии, 56 % группы с мини-очагами, 30 % группы без септических метастазов). При статистическом анализе встречаемости этих признаков не было выявлено достоверного различия между группами.

Активация свертывающей системы характеризовались образованием микротромбов (фиксированные к стенке фибриновые свертки с микроорганизмами и форменными элементами крови) (рис. 3.30.) в сосудах микроциркуляторного русла в 63 % первой группы, 72 % второй группы и в 31 % третьей группы. Сладж-феномен выявлялся в 100 % наблюдений с метастатическими абсцессами, в 95 % случаев 2 группы и в 88 % случаев без признаков гнойного метастазирования.

Диapedезные кровоизлияния в виде околососудистых скоплений эритроцитов (10-30) в 95 % наблюдений выявлялись во 2 группе, в 85 % – в первой и в 62 % – в третьей группе.

Увеличение выраженности метастатического гнойного процесса достоверно обуславливало увеличение количества микротромбов в срезе ( $\rho_{xy}=0,29$ ;  $p<0,05$ ), диapedезных кровоизлияния ( $\rho_{xy}=0,29$ ;  $p<0,05$ ) и лейкостазов ( $\rho_{xy}=0,31$ ;  $p<0,05$ ).

Таблица 3.15. Частота встречаемости признаков нарушения микроциркуляторного русла среди наблюдений групп, %

Признак	Макро- и микроабсцессы	Мини-очаги	Без гнойных метастазо в
Микротромбы	63	72	31
Сладж	100	95	88

Лейкостазы	50	86	42
Слущенный эндотелий	38	75	41
Выход единичных нейтрофилов	25	26	19
Краевое стояние	38	53	33
Диapedезные кровоизлияния	85	95	62
Фибриноидный некроз стенки сосудов головного мозга	75	89	52
Некроз петель клубочков почки	62	56	30



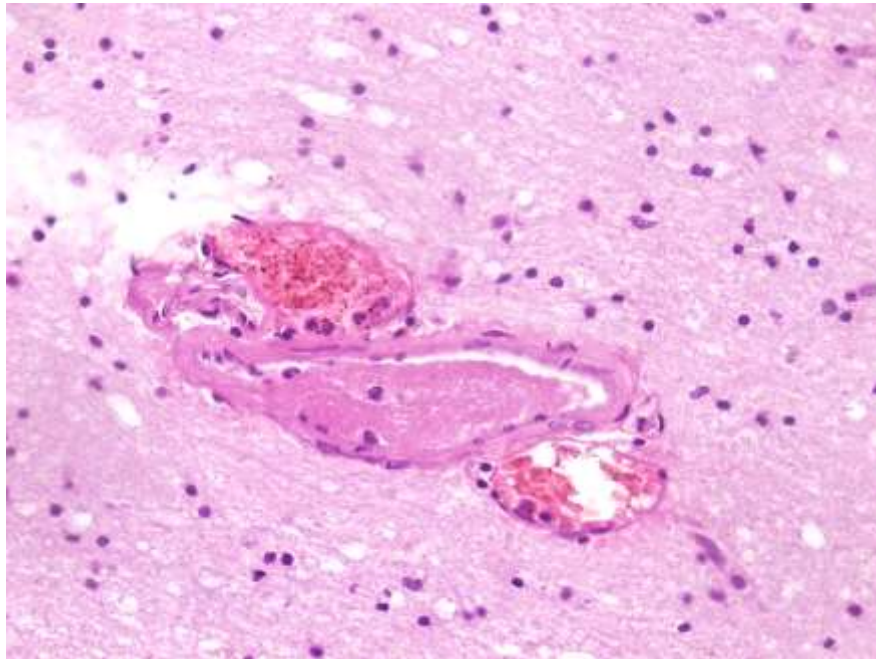


Рисунок 3.30. Микротромб в просвете венулы головного мозга — фиксированные к стенке массы фибрина. Окраска гематоксилином и эозином ( $\times 400$ ).

### 3.3. Характеристика изменений в органах при сепсисе

При анализе данных макроскопического исследования сердца во всех группах установлено увеличение массы  $438 \pm 17$  г, дряблая консистенция, неравномерно выраженное полнокровие.

При микроскопическом исследовании миокарда у умерших с диагнозом сепсис во всех группах выявлены признаки повреждения сосудов микроциркуляторного русла в виде сдувания эндотелия (85 %), фибриноидного некроза стенок артериол, венул (20 %), краевого стояния лейкоцитов с выходом единичных лейкоцитов (56 %), лейкостазов (57 %), микротромбов (31 %), сладж-феномена (30 %), диапедезных кровоизлияний (44 %). Поражение паренхимы определялось в виде токсико-гипоксического повреждения кардиомиоцитов: свечение при изучении в поляризованном свете (92 % наблюдений, удельный объем 34 % площади), очаговой фрагментации кардиомиоцитов, отеке интерстиция.

Установлено, что с увеличением выраженности метастатического гнойного процесса диапедезные кровоизлияния ( $r_{xy}=0,32$ ;  $p<0,05$ ) и лейкостазы ( $r_{xy}=0,43$ ;  $p<0,05$ ) встречались достоверно чаще. С другой стороны, обнаружена достоверная положительная корреляционная связь между выраженностью нейтрофильной инфильтрации миокарда и такими признаками как десквамация эндотелия ( $r_{xy}=0,32$ ;  $p<0,05$ ), количеством тромбов в срезе ( $r_{xy}=0,23$ ;  $p<0,05$ ), сладж-феноменом ( $r_{xy}=0,31$ ;  $p<0,05$ ) и распространенностью лейкостазов ( $r_{xy}=0,48$ ;  $p<0,05$ ). Выявленная особенность указывает на взаимосвязь этих явлений с непосредственным воспалительным поражением миокарда при сепсисе.

Выявлена положительная корреляционная связь между десквамацией эндотелия в просвет сосудов и частотой встречаемости тромбов в просвете сосудов микроциркуляторного русла миокарда ( $r_{xy}=0,32$ ;  $p<0,05$ ), лейкостазами ( $r_{xy}=0,38$ ;  $p<0,05$ ).

Удельный объем поврежденных кардиомиоцитов оказался примерно равным во всех выделенных группах и не зависел от степени выраженности метастатического гнойного процесса. В первой группе данный показатель составил  $33,6 \pm 13,5$  % (значение стандартной ошибки связано с малой выборкой), во второй –  $36,3 \pm 6,4$  %, в третьей –  $33,7 \pm 5,1$  %.

При макроскопическом исследовании почек установлено, что их общая масса составила в среднем  $337 \pm 21$  г (женщины –  $364 \pm 12$  г, мужчины –  $330 \pm 11$  г), что превышало норму (женщины – 290 г, мужчины – 320 г). Консистенция их была дряблой.

В почках выявленные изменения микроциркуляторного русла были представлены десквамацией эндотелия (40 %), некрозом петель клубочков (44 %), краевым стоянием лейкоцитов с выходом единичных лейкоцитов (25 %), лейкостазами (21 %), микротромбами (7 %), сладж-феноменом (45 %), диапедезными кровоизлияниями (16 %). Во всех случаях выявлены признаки повреждения паренхимы почек в виде зернистой дистрофии эпителия проксимальных канальцев, в 64 % наблюдений обнаруживался некроз эпителия проксимальных канальцев. Как и в миокарде была выявлена достоверная умеренная положительная корреляционная связь между выраженностью метастатического гнойного процесса и выраженностью лейкостазов ( $r_{xy}=0,51$ ;  $p<0,05$ ), частотой встречаемости некроза сосудистых петель клубочков ( $r_{xy}=0,32$ ;  $p<0,05$ ). Установлено, что при наличии мини-очагов в миокарде нейтрофильная инфильтрация в корковом веществе почек ( $r_{xy}=0,45$ ;  $p<0,05$ ) была более выраженной, а лейкостазы ( $r_{xy}=0,38$ ;  $p<0,05$ ) и некроз петель клубочков ( $r_{xy}=0,28$ ;  $p<0,05$ ) встречались достоверно чаще.

Имелась достоверная положительная корреляционная связь ( $r_{xy}=0,34$ ;  $p<0,05$ ) между некрозом эпителия проксимальных канальцев и уровнем нейтрофильной инфильтрации коркового вещества почки как отражение непосредственного влияния выраженности воспалительного процесса на повреждение эпителия проксимальных канальцев.

При оценке изменений головного мозга макроскопически во всех случаях отмечалось увеличение массы головного мозга ( $1424 \pm 30$  г) при норме до 1400 г. Микроскопическая картина характеризовалась наличием периваскулярных и перицеллюлярных пустот, диффузно-очаговым разрежением нейропиля, а также дистрофическими изменениями нейронов.

Обнаружена достоверная умеренная положительная связь между степенью выраженности гнойного метастазирования и количеством тромбов в микрососудах ( $\rho_{xy}=0,35$ ;  $p<0,05$ ). При этом, при наличии мини-очагов и метастатических абсцессов непосредственно в ткани головного мозга микротромбы встречались достоверно чаще ( $\rho_{xy}=0,34$ ;  $p<0,05$ ).

При аутопсийном исследовании выявлено увеличение массы печени в среднем до  $1913 \pm 100$  г при норме 1600 г, консистенция была дряблой.

При качественном анализе изменений со стороны микроциркуляторного русла печени не было выявлено достоверных различий между группами.

При оценке повреждения паренхимы печени обнаружена зернистая дистрофия гепатоцитов (во всех случаях), жировая дистрофия гепатоцитов, удельный объем поврежденных гепатоцитов составил: первая группа  $61 \pm 21$  %, вторая –  $77 \pm 5$  %, третья –  $65,9 \pm 6,5$  % гепатоцитов, в части случаев (первая группа 38 %, вторая – 35 %, третья – 31 % наблюдений) выявлялись центролобулярные некрозы гепатоцитов.

Между выраженностью дистрофических (жировая дистрофия печени) и некротических (центролобулярные некрозы) процессов в печени и признаками септического метастатического процесса взаимосвязь не была установлена (табл. 3.16.). Зернистая дистрофия гепатоцитов выявлялась во всех наблюдениях.

Таблица 3.16. Критерии повреждения печени.

Признак	Макро- и микроабсцессы	Мини-очаги	Без гнойных метастазов
Центролобулярные некрозы (% случаев группы)	38	35	31
Жировая дистрофия (удельный объем пораженных гепатоцитов, %)	61±21	77±5	65,9±6,5

Во всех наблюдениях установлено повышение массы легких (1673±100 г).

При микроскопическом исследовании микроскопические изменения характеризовались скоплением эритроцитов в просвете альвеол (61 %), тромбами в просвете сосудов микроциркуляторного русла (37 %), сладж-феноменом (57 %).

Гиалиновые мембраны выявлялись в 64 % наблюдений группы с макро- и микроабсцессами, в 50 % – группы с мини-очагами, в 24 % – группы без признаков гнойного метастазирования. Между данным признаком и выраженностью гнойного метастазирования была установлена положительная корреляционная связь ( $\rho_{xy}=0,23$ ;  $p<0,05$ ).

Средняя масса селезенки составила 272±22 г: в группе с макро- и микроабсцессами 307±54 г, с мини-очагами – 316±75 г, а в группе без септических метастазов – 249±16 г. В 20 % наблюдений не выявлялось увеличения массы селезенки: в группе с макро- и микроабсцессами – в 21 %, с мини-очагами – в 23 %, а в группе без септических метастазов – в 27 % случаев. Соскоб был умеренным – в 10 случаях, обильным – в 2. В 1 случае обнаружен инфаркт селезенки. При микроскопическом исследовании обнаруживалось увеличение содержания нейтрофильных лейкоцитов и плазматических клеток в красной пульпе в 28 (54 %) наблюдениях. Со стороны

белой пульпы наблюдалось ее истощение, светлые центры регенерации отсутствовали во всех изученных наблюдениях.

Проанализированы архивные микропрепараты костного мозга 14 наблюдений с клиническим диагнозом сепсис.

В наблюдениях с сепсисом без метастатических очагов выявлена разнородность состава: сегментоядерные гранулоциты имелись в 21 % случаев (единичные), гиперплазия гранулоцитарного ростка с увеличением количества созревающих клеток наблюдалась в 36 % случаев, мегакариоцитарный росток был сохранен в 21 % наблюдений, в 29 % – подавлен вплоть до отсутствия. Эритроидный росток был подавлен в 30 % наблюдений, в 7 % – сохранен, в 14 % – гиперплазирован с явлениями дизэритропоеза.

В случаях с мини-очагами наблюдалась гиперплазия гранулоцитарного ростка с увеличением созревающих гранулоцитов, единичными зрелыми гранулоцитами либо их отсутствием.

Наблюдения с наличием гнойных метастазов характеризовались подавлением мегакариоцитарного и эритроидного ростков. В 1 из них гранулоцитарный росток также был резко подавлен, во втором наблюдении, наоборот, выявлена его гиперплазия с увеличением созревающих гранулоцитов и отсутствием зрелых форм. В случае с полным подавлением костномозгового кроветворения основными заболеваниями (конкурирующие) были апластическая анемия и острый гепатит, что соответствует выявленной морфологической картине красного костного мозга.

3.4. Сопоставление клинических показателей полиорганной недостаточности с дистрофическими и некротическими изменениями, морфологически выявляемыми в тканях

В ходе исследования не было выявлено связи между выраженностью гнойного метастазирования, повреждения микрососудов и паренхимы органов и длительностью госпитализации и антибиотикотерапии.

При сопоставлении полученных клинических показателей и морфологических критериев (табл. 3.17.), было выявлено отсутствие корреляции между показателями свертывающей системы и признаками повреждения сосудов микроциркуляторного русла. Исключением явился уровень фибриногена, который является не только белком свертывающей системы, но и острофазовым белком, отражающим активность воспалительного процесса. Установлена достоверная умеренная положительная корреляционная связь между его уровнем и наличием микротромбов в сосудах почки ( $\rho_{xy}=0,39$ ;  $p<0,05$ ), а также некрозом эпителия проксимальных канальцев почки ( $\rho_{xy}=0,39$ ;  $p<0,05$ ), миелоидной гиперплазией селезенки ( $\rho_{xy}=0,34$ ;  $p<0,05$ ), гиалиновыми мембранами легких ( $\rho_{xy}=0,41$ ;  $p<0,05$ ). Уровень протромбина имел достоверную сильную отрицательную корреляционную связь с удельным объемом жировой дистрофии гепатоцитов ( $\rho_{xy}=-0,79$ ;  $p<0,05$ ), что может косвенно свидетельствовать о степени печеночной дисфункции.

Степень полиорганной недостаточности оценивалась в баллах, согласно критериям «Sepsis-3», по шкале SOFA в премортальном периоде исходя из клинических данных, представленных в протоколах вскрытий. Не было получено статистической связи между баллами по шкале SOFA и морфологическими критериями повреждения микроциркуляции в тканях.

Однако, была выявлена слабая положительная корреляция между баллами по шкале SOFA и наличием признаков некробиотических процессов: центрлобулярных некрозов печени ( $\rho_{xy}=0,24$ ;  $p<0,05$ ).

При анализе отдельных показателей была выявлена умеренная положительная корреляционная связь между уровнем ПКТ и дозой инотропной поддержки ( $\rho_{xy}=0,51$ ;  $p<0,05$ ), наличием и выраженностью сладж-феномена ( $\rho_{xy}=0,35$ ;  $p<0,05$ ) и диапедезных кровоизлияний в головном мозге ( $\rho_{xy}=0,38$ ;  $p<0,05$ ), наличием и распространенностью тромбов в сосудах почки ( $\rho_{xy}=0,32$ ;  $p<0,05$ ). Кроме того, доза инотропной поддержки имела умеренную

положительную корреляционную связь с распространенностью сладж-феномена в сосудах миокарда ( $\rho_{xy}=0,31$ ;  $p<0,05$ ). Также закономерная сильная положительная корреляционная связь была выявлена между уровнем лактата, являющимся одним из показателей шока, и удельным объемом поврежденных кардиомиоцитов ( $\rho_{xy}=0,78$ ;  $p<0,05$ ), а также умеренная между распространенностью лейкостазов в ткани головного мозга ( $\rho_{xy}=0,67$ ;  $p<0,05$ ) и сильная между выходом единичных нейтрофильных лейкоцитов за пределы сосудистой стенки ( $\rho_{xy}=0,76$ ;  $p<0,05$ ).

Отрицательная умеренная корреляционная связь выявлена между уровнем среднего артериального давления и наличием и выраженностью слущивания эндотелиоцитов в миокарде ( $\rho_{xy}=-0,45$ ;  $p<0,05$ ), сладж-феномена в миокарде ( $\rho_{xy}=-0,63$ ;  $p<0,05$ ) и головном мозге ( $\rho_{xy}=-0,56$ ;  $p<0,05$ ), легких ( $\rho_{xy}=-0,48$ ;  $p<0,05$ ), наличием скоплений бактерий в миокарде ( $\rho_{xy}=-0,49$ ;  $p<0,05$ ).

Обнаруженная умеренная отрицательная корреляция между уровнем гемоглобина и распространенностью вакуолизации гепатоцитов ( $\rho_{xy}=-0,37$ ;  $p<0,05$ ) может быть проявлением общей гипоксии организма вследствие развития анемии при подавлении костномозгового кроветворения. В то же время, выявлена умеренная положительная корреляционная связь между уровнем распространенностью вакуолизации гепатоцитов и ЛИИ, показателем степени интоксикации ( $\rho_{xy}=0,57$ ;  $p<0,05$ ).

Значимое различие между группами было установлено в отношении АЛТ ( $p=0,04$ ), ПКТ ( $p=0,04$ ), САД ( $p=0,04$ ).

Таблица 3.17. – Показатели полиорганной недостаточности.

Критерии	Макро- и микроабсцессы	Мини-очаги	Без гнойных метастазов
SOFA	13±1	14,0±0,6	13,0±0,5
Креатинин макс	336±11,6	220,9±32	265,1±22
Креатинин преморт.	292,9±109	174±19,7	215,2±18,3
Мочевина	26±5,7	18,1±1,4	24,4±1,9



Билирубин общ. макс.	170,1±78	101,7±36	94,6±16
Билирубин общ. преморт.	85,4±48	73,2±20,4	78±17
Тромбоциты мин.	145,8±35,9	121,7±25,7	100,8±11,5
Тромбоциты преморт.	163±37,5	136,6±25,1	132,1±15,6
АД сист. мин.	104±12,2	72,4±6,2	86±4,7
АД диаст. мин.	67,2±9,2	37,14±3,5	53,5±3,4
САД	72,2±7,8	48,16±4,5	64,6±3,9
ПТИ, %	58,7±8,7	54,8±7,9	59,8±3,6
Протромбин, %	63,2±16,2	64,8±3,3	64±3,6
АПТВ, сек.	33,6±1,4	48,5±11	48,6±12,4
МНО	1,5±0,1	1,7±0,2	1,8±0,1
Фибриноген, г/л	5,8±0,7	4,1±0,6	4,7±0,3
Лактат	-	7,4±3,2	11,4±2,7
АЛТ, Ед/л	698±40	123,8±35	92,7±23,2
АСТ, Ед/л	405±72	233±107	170,6±46,02
ПКТ, нг/мл	7,9±5,3	51,6±12	24,2±6,9
эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	2,8±0,8	3±0,2	2,96±0,09
гемоглобин, г/л	84,2±3,6	85±6,3	89±2,4
лейкоциты макс, ×10 <sup>9</sup> /л.	20,06±3,1	29,8±4,2	26,7±2,5
лейкоциты 1 сутки госп., ×10 <sup>9</sup> /л	12,8±2	13,8±1,9	13,3±1,2
лейкоциты преморт., ×10 <sup>9</sup> /л	18,2±3,7	21,0±2,5	18,6±2,1
ЛИИ	15±3,3	13,6±1,2	15,6±2,1

### 3.5. Клинико-морфологическая характеристика септического шока

Проведенное исследование показало, что из 93 умерших с клиническим диагнозом сепсис, установленным согласно критериям Sepsis-3, у 25 (27 %) был диагностирован СШ. Данные пациенты в зависимости от степени выраженности гнойного метастазирования относились к группам с наличием лейкоцитарных мини-очагов (10 чел.) и отсутствием признаков гнойного метастазирования (15 чел.). СШ у пациентов с макро- и микроскопически различимыми метастатическими абсцессами (классическая септикопиемия и септицемия) не встречался.

По степени выраженности гнойного метастазирования и наличию шока все умершие были разделены на 4 группы:

- 1 – с лейкоцитарными мини-очагами и шоком (10 чел.);
- 2 – с лейкоцитарными мини-очагами без шока (11 чел.);
- 3 – без гнойных метастазов и шоком (15 чел.);
- 4 – без гнойных метастазов и без шока (43).

Наблюдения 1 и 2 групп характеризовались минимально выраженным гнойным метастазированием в виде лейкоцитарных мини-очагов – единичных скоплений 10-15 лейкоцитов вокруг венул и капилляров. Чаще всего лейкоцитарные мини-очаги выявлялись в миокарде (91 %). Случаи 1 группы составили 47 % наблюдений с мини-очагами и соответствуют классическому определению СШ.

При проведении прижизненного бактериологического исследования у умерших 1 группы в 5 наблюдениях получена грамотрицательная микрофлора, представленная *Klebsiella pneumonia* и *Acinetobacter*, в 1 – грамположительная (*Staphylococcus aureus*). По результатам посмертных бактериологических исследований (посевов) крови и тканей во всех случаях были получены культуры грамотрицательной флоры: наиболее часто выявлялись *Klebsiella pneumonia* (45 %) и *Acinetobacter* (10 %). У умерших 2 группы, как и в 1, прижизненно в 1 случае выявлялась грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus*), в остальных и прижизненно и посмертно – грамотрицательные (*Klebsiella pneumonia* и *Acinetobacter*).

Наблюдения 3 и 4 группы характеризовались отсутствием признаков гнойного метастазирования. Клинический диагноз сепсиса был установлен на основании наличия у умерших первичного септического очага, синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности, что соответствовало рекомендациям по диагностике и лечению сепсиса и септического шока Sepsis-3. По нашим данным, у 25 % пациентов с отсутствием гнойных метастазов развился шок (3 группа).

При проведении прижизненного бактериологического исследования у умерших 3 группы в 1 наблюдении выделена грамположительная микрофлора (*Staphylococcus aureus*), еще в 1 – смешанная (*Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumonia*). Посмертно в 2 случаях также выявлялись грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*). В остальных случаях как прижизненно, так и посмертно выявлены грамотрицательные микроорганизмы, представленные в большинстве *Klebsiella pneumonia* (60 %).

При анализе результатов бактериологического исследования умерших 4 группы обнаружено, что прижизненно выявлялась грамотрицательная микрофлора, в 1 случае – смешанная и в 2 посева крови оказался стерил. Посмертно же, как и в 3 группе, в 2 случаях выявлялись грамположительные микроорганизмы (*Staphylococcus aureus*), в остальных – грамотрицательная микрофлора, в 66 % представленная *Klebsiella pneumonia*.

Тонус артериол в наблюдениях с шоком был достоверно снижен ( $p < 0,05$ ), что подтверждалось при исследовании индекса Керногана ( $0,4 \pm 0,2$  при шоке, в случаях без шока –  $1,1 \pm 0,4$ ).

Все наблюдения характеризовались наличием признаков поражения сосудов микроциркуляторного русла: повреждения эндотелия и стенки микрососудов; активации свертывающей системы; повышения проницаемости (табл. 3.18.).

Признаки повреждения эндотелия были представлены набуханием и слущиванием эндотелия, лейкоцитарными стазами, активация свертывающей системы крови характеризовалась наличием сладж-феномена, агрегацией эритроцитов в расширенных капиллярах, микротромбами. Повышение проницаемости выявлялось в виде диапедезных кровоизлияний (чаще в головном мозге) и гиалиновых мембран в альвеолах легких.

Таблица 3.18. Частота встречаемости морфологических изменений в органах, %

Признаки	1 группа – мини-очаги и шок (СШ)			2 группа – мини-очаги без шока			3 группа – без мтс с шоком (ИТШ)			4 группа – без мтс и без шока		
	миокард	головной мозг	почка	миокард	головной мозг	почка	миокард	головной мозг	почка	миокард	головной мозг	почка
Лейкоцитозы	75	50	38	90	60	13	23	–	8	39	22	8
Десквамирован ный эндотелий в сосудах	75			55			46			41		
Сладж- феномен	38	75	50	36	90	25	38	46	31	14	68	35
Тромбы в сосудах	75	25	13	18	60	–	31	15	–	22	21	8
Диapedезные кровоизлияния	38	63	13	45	80	10	31	69	–	26	56	–
Гиалиновые мембраны в легких	50			45			43			20		

При сравнении наблюдений с развитием шока и без него выявлено, что в первом случае достоверно более выражено слущивание эндотелиоцитов в просвет сосудов ( $p=0,01$ ), тромбоз сосудов миокарда и гиалиновые мембраны в легких имеют более распространенный характер ( $p=0,01$  и  $p=0,02$ ), чаще встречается сладж-феномен в миокарде ( $p=0,009$ ).

При проведении сопоставления результатов, полученных для 1 и 2 групп обнаружено, что у умерших с лейкоцитарными мини-очагами и шоком чаще встречается и более выражено слущивание эндотелиоцитов в просвет сосудов ( $p=0,03$ ), гиалиновые мембраны в легких имеют более распространенный характер ( $p=0,01$ ).

В ходе анализа данных 3 и 4 групп было установлено, что случаи с шоком без гнойных метастазов характеризуются достоверно более распространенным тромбозом ( $p=0,02$ ), сладж-феноменом в сосудах миокарда ( $p=0,07$ ).

Сравнивая случаи 1 и 3 групп выявлено, что в группе с шоком и мини-очагами достоверно чаще и более выражено слушивание эндотелия ( $p=0,01$ ), а также чаще встречались лейкостазы в сосудах почки ( $p=0,02$ ).

При проведении ИГХ-исследования с использованием маркера CD54 выявлено, что у умерших 1 группы в отличие от остальных наблюдений большинство эндотелиоцитов миокарда десквамировано и интенсивно экспрессируют ICAM-I. В ткани головного мозга сохранялась мозаичность экспрессии, интенсивность экспрессии являлась преимущественно слабой. В капиллярах и венулах почек и легких в отсутствие пиелонефрита и пневмонии обнаруженная в эндотелии более чем в половине капилляров и венул экспрессия антигена ICAM-I умеренно и резко выражена.

При микроскопическом исследовании повреждение паренхимы органов представлено в виде дистрофических и некробиотических проявлениями: некрозом эпителия проксимальных канальцев почки, жировой дистрофией и центрлобулярными некрозами в печени, токсико-гипоксическими повреждениями кардиомиоцитов в виде свечения при изучении в поляризованном свете. В печени повреждение паренхимы документировано центрлобулярными некрозами, чаще они встречались у умерших 1 группы. Частота встречаемости некроза эпителия проксимальных канальцев почки была одинакова (около 70 %) для всех групп (табл. 3.19).

Диффузно-очаговое усиление анизотропии саркоплазмы более выражено в наблюдениях 3 группы, чем у умерших без гнойных метастазов и шока ( $p=0,02$ ). В 1 и 2 группах данный показатель оказался примерно равным, что может свидетельствовать о роли гнойного метастатического поражения миокарда (91 % наблюдений с мини-очагами).

Таблица 3.19. Некротические изменения в органах исследуемых групп

Признаки	1 группа – мини-оч. и шок	2 группа – мини-оч. без шока	3 группа – без мтс и с шоком	4 группа – без мтс и шока
Центрлобулярные некрозы печени	42	33	22	33

(частота встречаемости)				
Удельный объем поврежденных кардиомиоцитов	32,7±0,9	37,5±8,6	52,0±7,4	26,0±5,9
Жировая дистрофия гепатоцитов (удельный объем)	64,8±	83,1±3,8	67,3±11,2	62,5±9,5

Изучение клинико-морфологических особенностей шока с лейкоцитарными мини-очагами и шока без гнойных метастазов показало, что для данных состояний характерно отсутствие или сочетание минимально выраженного гнойного метастазирования и признаков распространенного нарушения микроциркуляции в тканях и органах, что, скорее всего, связано с гиперэргическим ответом организма на септический процесс и особенностями грамотрицательной флоры.

При анализе клинических данных не выявлено взаимосвязи между длительностью госпитализации, антибиотикотерапии и наличием шока, вариантом гнойного метастазирования. Также не обнаружено особенностей проводимой антибиотикотерапии (комбинации антибиотиков, кратность смены) между исследованными группами. Отсутствовала достоверная взаимосвязь между длительностью госпитализации ( $p_x=0,21$ ,  $p>0,05$ ), антибиотикотерапии ( $p_x=0,37$ ,  $p>0,05$ ) и частотой встречаемости и степенью выраженности признаков повреждения микроциркуляторного русла. Однако, в 1 группе шок диагностирован в среднем за 3-е суток до наступления летального исхода, в 3 группе данное состояние развивалось в 60 % наблюдений в день летального исхода.

### 3.6. Морфологические особенности гнойного метастазирования, повреждения сосудов микроциркуляторного русла в зависимости от характера микрофлоры

Прижизненное микробиологическое исследование крови выполнено в 26 случаях, посмертно проводились посевы крови – в 27 и кусочков органов – в 47 наблюдениях.

В большинстве наблюдений, как прижизненно (39 %), так и посмертно (78 %) выявлялась грамотрицательная микрофлора. При проведении прижизненного исследования в 5 случаях обнаружена *Klebsiella pneumoniae* (17 %), *Acinetobacter baumannii* – в 2 (7 %), *Pseudomonas aeruginosa* – в 3 (10,3 %). Грамположительная микрофлора выявлена в 19 % случаев прижизненно и в 6 случаях – посмертно. В 1 случае выделен *Staphylococcus warneri* (3,4 %), в 4 – *Staphylococcus aureus* (13,8 %), в 2 – *Staphylococcus epidermidis* (7 %), *Enterococcus* обнаружен в 2 случаях, в одном из них в сочетании с *Acinetobacter baumannii*. Стерильным прижизненный посев крови оказался в 6 наблюдениях (21 %).

При проведении посмертного исследования крови и тканей микрофлора в 13 (28 %) случаях представлена монокультурой *Klebsiella pneumoniae*, в 7 наблюдениях (16 %) выявлена ассоциация *Klebsiella pneumoniae* с *Acinetobacter baumannii*, в 8-и (18 %) определялось сочетание *Klebsiella pneumoniae* с другими грамотрицательными микроорганизмами. Среди грамотрицательных микроорганизмов также выявлялись: монокультура *Acinetobacter baumannii* (1 случай), ассоциация *Acinetobacter baumannii* с *Enterobacter* (1) и *Escherichia coli* (1), *Citrobacter* (1), *Escherichia coli* (2 случая), *Pseudomonas aeruginosa* (1 наблюдение), *Proteus* (1 случай). Грамположительная микрофлора представлена в 3 случаях *Staphylococcus aureus* (7 %) энтерококком в 1-м случае. В 5 случаях *Staphylococcus aureus* выделялся в сочетании с грамотрицательной микрофлорой: *Proteus* (2 случая), *Klebsiella pneumoniae* (2 случая), *Pseudomonas aeruginosa* (1 наблюдение).

Наблюдения, в которых прижизненно определялась грамположительная бактериемия, входили в группы с наличием метастатических гнойных очагов, что подтверждалось обнаружением грамположительных микроорганизмов в составе гнойных метастазов (62 % случаев группы с гнойными метастазами) (рис. 3.31.). В группе с мини-очагами выявлено 2 случая с грамположительной прижизненно зарегистрированной бактериемией, однако, при анализе данных клинического эпикриза установлено, что микробиологическое исследование проводилось в начале госпитализации до проведения антибактериального лечения. При посмертном бактериологическом исследовании в данных наблюдениях определялась грамотрицательная микрофлора.

При анализе результатов микробиологического исследования (прижизненных и посмертных посевов биологических сред и тканей) группы с гнойными метастазами выявлены как грамположительные (*Staphylococcus aureus*), так и грамотрицательные микроорганизмы (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*). В 2 случаях отмечена смена возбудителей с грамположительных на грамотрицательные. В 2 других наблюдениях посмертно выявлена грамотрицательная микрофлора, что, на первый взгляд, противоречит данным литературы о том, что септикопиемия обусловлена грамположительными микробами. Однако, учитывая факт отсутствия в данных наблюдениях микробиологического исследования гноя и крови, а также длительность течения сепсиса (свыше 30 суток), возможно предположить прижизненно произошедшую смену грамположительных возбудителей на грамотрицательные.

Также обратил на себя внимание случай, где из первичного источника и из сред организма выделена культура синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) в сочетании с другим грамотрицательным микроорганизмом, *Acinetobacter baumannii*, что подтвердилось при посмертном исследовании. Однако, срок госпитализации данного пациента составлял 56 суток, что, видимо, оказалось достаточным для формирования метастатических очагов в органах и тканях пациента (головной мозг, миокард, почки).



Для групп с мини-очагами и без признаков гнойного метастазирования характерно выделение грамотрицательной микрофлоры. Как прижизненно, так и посмертно чаще всего выявлялись *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*. В 3-х случаях группы с мини-очагами прижизненно выделена грамположительная флора (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus*), посмертно же выявлялись только грамотрицательные микроорганизмы. В группе без признаков гнойного метастазирования также выявлены 3 случая с прижизненно зарегистрированной грамположительной бактериемией (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus warneri*), посмертно в подавляющем большинстве обнаруживалась только грамотрицательная микрофлора. Данные микробиологического исследования в 36 % наблюдений без гнойных метастазов и в 48 % случаев с мини-очагами подтверждались обнаружением грамотрицательных микроорганизмов (палочек) в ходе микроскопического исследования (рис. 3.32.).

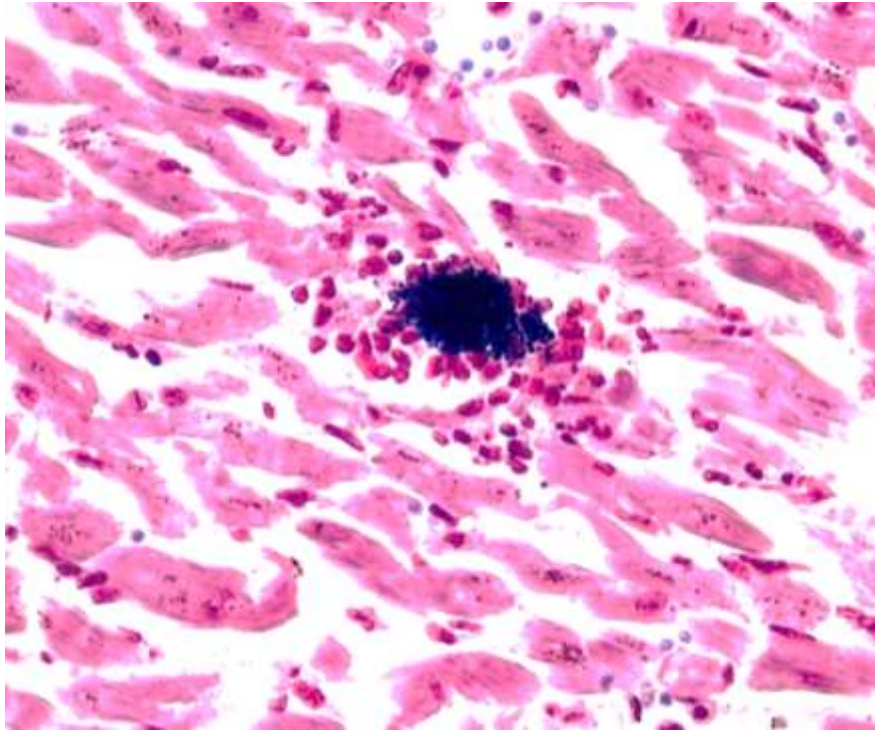


Рисунок 3.31. Скопление грамположительных микроорганизмов (кокки) в центре метастатического гнойного очага. Окраска по Граму ( $\times 400$ ).

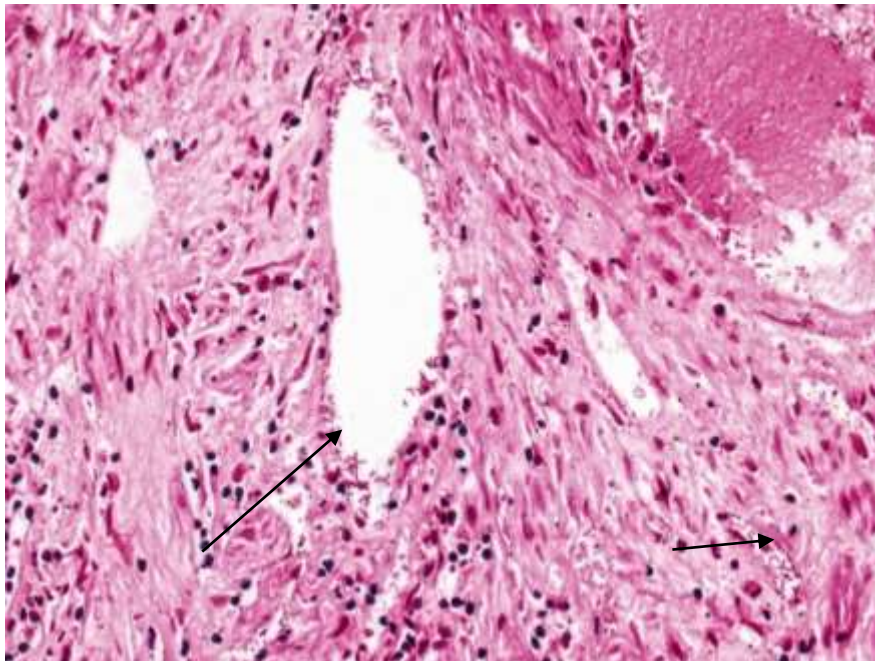


Рисунок 3.32. Скопление грамотрицательных микроорганизмов (палочки) в просвете венулы и капилляра почки. Окраска по Граму ( $\times 200$ ).

При оценке повреждения микроциркуляторного русла выявлены различия между наблюдениями с грамположительной и грамотрицательной микрофлорой (табл. 3.20.).

Таблица 3.20. Соотношение числа морфологических признаков нарушений микроциркуляции в наблюдениях с грамположительной и грамотрицательной микрофлорой.

Признак	Микрофлора	
	грамположительная	грамотрицательная
Микротромбы	55	53
Сладж	55	90
Лейкостазы	67	71
Слущенный эндотелий	44	77
Выход единичных нейтрофилов	0	43
Краевое стояние нейтрофилов	0	43
Диapedезные кровоизлияния	89	54
Фибриноидный некроз стенки сосудов головного мозга	44	83
Некроз петель клубочков почки	22	67

По данным гистологического исследования, в случае прижизненно зарегистрированной грамотрицательной микрофлоре достоверно чаще выявлены такие признаки как сладж-феномен ( $p < 0,05$ ), дсквамация эндотелия в просвет сосудов ( $p < 0,05$ ), краевое стояние и выход единичных нейтрофилов за пределы сосудистой стенки ( $p < 0,05$ ), а также фибриноидный некроз стенки сосудов микроциркуляторного русла ( $p < 0,05$ ). Все эти явления свидетельствуют о более выраженном поражении эндотелия сосудов при грамотрицательном сепсисе.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование позволило у умерших с клиническим диагнозом сепсис, верифицированным на основании наличия синдромов системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности в сочетании с источником инфекции (первичным септическим очагом) (Международные рекомендации по лечению сепсиса и септического шока Sepsis-3, 2016), оценить характер и объем гнойного метастазирования, морфологических проявлений повреждения и реактивности сосудов микроциркуляторного русла, провести сопоставление выявленных изменений с прижизненными клиническими данными и результатами бактериологических исследований.

В результате проведенного анализа установлено, что у умерших с клиническим диагнозом сепсис морфологически целесообразно выделить 4 вариантов его течения:

1. С макроскопически различимыми гнойными метастазами (абсцессами) (9 %);
2. С микроскопически различимыми метастатическими очагами (6 случаев) (6 %);
3. С наличием мини-очагов, включающих 10-15 лейкоцитов (Юзвинкевич А.К., Чирский В.С., Андреева Е.А., 2018) (33 %);
4. Без гнойного метастазирования (62 %).

Первый вариант – классическая септикопиемия – для него характерны макроскопически выявляемые метастатические гнойные очаги – абсцессы диаметром от 0,2 до 1,5 см, при микроскопии представляющие собой очаги деструкции ткани с обильной лейкоцитарной инфильтрацией. Данный инфильтрат на 85-90 % состоит из клеток, экспрессирующих характерный для нейтрофильных лейкоцитов CD15 антиген, и на 10-15 % из CD68 позитивных клеток (макрофагов), среди которых в 75 % случаев определяются колонии

микроорганизмов на месте разрушенных сосудов (Гринберг Л.М., 2007; Мишнев О.Д., 2007).

Чаще метастатические очаги встречаются в корковом веществе почек (80 %) и миокарде (25 %), что согласуется с классическими представлениями о септическом поражении органов (Белянин Л.В., Рыбакова, М.Г., 2004; Харин Г.М, Шакирова А.З, 2006; Савельев В.С. и соавт., 2007) и возможно связано с избирательной чувствительностью сосудов микроциркуляторного русла отдельных тканей и органов к токсинам патогенных микроорганизмов (Балябин А.А., Шипилов В.М., 1974).

При данном варианте течения заболевания микроскопически отмечаются выраженные дистрофические и некробиотические процессы в органах, признаки поражения сосудов микроциркуляторного русла (артериол, капилляров и венул).

Повреждение паренхимы органов у умерших данной группы характеризуется выявляемой во всех наблюдениях зернистой дистрофией эпителия проксимальных канальцев почек, гепатоцитов, в половине случаев – признаками жировой дистрофии гепатоцитов ( $60 \pm 20$  % гепатоцитов), центрлобулярными некрозами в печени (50 %). Во всех случаях обнаруживаются признаки повреждения миокарда (удельный объем поврежденных кардиомиоцитов  $33,6 \pm 13,5$  %).

В сосудах микроциркуляторного русла у 42 % умерших определяются десквамация эндотелия, у 60 % – лейкостазы в просвете венул и капилляров, у 38 % – краевое стояние и выход единичных нейтрофилов за пределы стенки венул и капилляров, у 75 % – единичные тромбы, у всех умерших (100 %) выявляются сладж-феномен эритроцитов, диапедезные кровоизлияния – у 85 %.

Наиболее выраженные признаки повреждения эндотелия в виде слущивания эндотелия, микротромбов, лейкостазов обнаруживаются в миокарде. Для головного мозга характерна достоверно ( $p=0,02$ ) более частая, по сравнению с другими органами, встречаемость сладж-феномена.

Причиной развития данной формы сепсиса по данным посмертных и

прижизненных микробиологических исследований являются как грамположительные (*Staphylococcus aureus*), так и грамотрицательные (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*) микроорганизмы. При этом в части случаев (25 %) в процессе развития заболевания отмечается смена возбудителей с грамположительных на грамотрицательные. В единичных наблюдениях при посмертных бактериологических исследованиях выявляется только грамотрицательная микрофлора, что, на первый взгляд, противоречит данным Д.А. Леднева (2014) о ведущей роли грамположительных бактерий в развитии септикопиемии. Однако, учитывая в обсуждаемых случаях длительность течения сепсиса (превышает 30 суток) и активную антибактериальную терапию, можно с высокой вероятностью предполагать прижизненную смену грамположительных возбудителей на грамотрицательные.

Клинически септикопиемия характеризуется повышенными уровнями ПКТ до 10 нг/мл и более, ЛИИ до  $15,8 \pm 3,3$ , наличием лейкоцитоза ( $22 \pm 6 \times 10^9/\text{л}$ ) и токсической зернистости нейтрофильных лейкоцитов. Возникающее повреждение сосудов микроциркуляторного русла сопровождается активацией с последующим истощением свертывающей системы (ПТИ  $67 \pm 17$  %, протромбин  $72 \pm 19$  %, тромбоциты  $155 \pm 52 \times 10^9/\text{л}$ , МНО  $1,3 \pm 0,1$ , фибриноген  $6,3 \pm 0,8$  г/л), приводит к развитию выраженной полиорганной недостаточности (SOFA  $10 \pm 1$  баллов), с появлением признаков дисфункции сердца (САД=87 мм рт. ст. при вазопрессорной поддержке), головного мозга (угнетение сознания), легких (ДН, требовавшее применения искусственной вентиляции легких), печени (общий билирубин  $131 \pm 79$  мкмоль/л) и почек (креатинин  $386 \pm 189$  мкмоль/л, мочевины  $31 \pm 8$  ммоль/л).

Второй морфологический вариант течения сепсиса включает в себя наблюдения, в которых гнойные метастатические очаги обнаруживаются только в ходе микроскопического исследования, что согласно представлениям А.Н. Чистовича (1963) является признаком сепсиса в форме септицемии.

При проведении световой микроскопии данные очаги имеют диаметр до 300 мкм, состав их аналогичен метастатическим абсцессам при септикопиемии. При этом скопления микробов на месте разрушенных сосудов встречаются несколько реже (в 65 % наблюдений). Чаше метастатические очаги встречаются в миокарде (50 %) и почках (30 %).

Для данной группы характерны те же признаки повреждения паренхимы органов и сосудов микроциркуляторного русла, что и у умерших с признаками септикопиемии. Как и в группе с макроскопическими гнойными метастазами, наиболее выраженные признаки повреждения эндотелия (десквамация эндотелия, микротромбы, лейкостаз) найдены в миокарде. Сладж-феномен, как и при первом варианте, чаще встречался и более выражен в головном мозге.

Вариант с микроскопическими абсцессами характеризовался обнаружением как грамположительных (*Staphylococcus epidermidis*, *Corinebacterium*), так и грамотрицательных (*Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*) бактерий, а также сменой возбудителей с грамположительных на грамотрицательные в условиях длительного течения сепсиса.

Уровень SOFA ( $7,3 \pm 1,1$  баллов), как кумулятивный показатель органной недостаточности, достоверных отличий с наблюдениями при септикопиемии не имел (общий билирубин  $21,1 \pm 5,4$  мкмоль/л, креатинин  $168,6 \pm 28,9$  мкмоль/л, тромбоциты  $172 \pm 58 \times 10^9$ /л).

Как и при септикопиемии отмечался дисбаланс в системе свертывания крови со снижением ПТИ ( $51 \pm 6$  %), повышением МНО ( $1,7 \pm 0,2$ ), фибриногена ( $4,9 \pm 1,5$  г/л), ПКТ ( $>10$ ).

Таким образом, оценивая результаты исследования умерших первой и второй групп, необходимо отметить, что в условиях современной терапии сепсиса его классическая морфологическая картина, представленная формированием определяемых макро- и микроскопически абсцессов, встречается не часто (в 9 % и 6 %, соответственно). Кроме того, между

группами умерших с септикопиемией и септициемией отсутствуют достоверные различия как по морфологии, так и по клиническим проявлениям.

Для наблюдений с третьим морфологическим вариантом сепсиса, составивших 33 % всех случаев, характерны септические метастазы в виде мини-очагов, представляющих собой периваскулярные инфильтраты из 10-15 лейкоцитов, часть из которых составляют CD15 позитивные нейтрофильные лейкоциты. Их особенностью является то, что они обнаруживаются не во всех гистологических срезах, имеют единичный характер. Чаще всего такие мини-очаги определяются вокруг капилляров и венул в миокарде (91 %), реже в корковом веществе почек (18 %), в единичных случаях – в головном мозге. Возможно, появление данной группы является результатом лечебного патоморфоза сепсиса в результате длительной антибиотикотерапии (Юзвинкевич А.К., 2017; Чирский В.С., Юзвинкевич А.К., Андреева Е.А., 2018).

При микроскопическом исследовании наблюдения третьей группы характеризуются теми же морфологическими признаками повреждения органов, как и у умерших первых двух: зернистой дистрофией (100 %) и некрозом эпителия проксимальных канальцев почки (57 %), зернистой (100 %) и жировой (выявлялась в 76 % наблюдений, удельный объем гепатоцитов составил  $77 \pm 5$  %) дистрофией гепатоцитов, центрлобулярными некрозами в печени (38 %), токсико-гипоксическими повреждениями кардиомиоцитов в виде усиления анизотропии вставочных дисков (удельный объем  $36,3 \pm 6,4$  %).

Установлено, что в случаях с мини-очагами имеются типичные для первых двух вариантов признаки повреждения сосудов микроциркуляторного русла, однако, лейкоцитарные стазы (86 %,  $p=0,01$ ), слущенные эндотелиоциты (75 %,  $p=0,07$ ) краевое стояние нейтрофильных лейкоцитов (53 %,  $p=0,01$ ) встречаются чаще.

При оценке экспрессии молекул адгезии ICAM-1 на эндотелиоцитах показано, что в группе с мини-очагами реакция в миокарде более интенсивна и распространена, в сравнении с первыми двумя группами. При этом по данным



Москальца О.В. (2018) данных о различии экспрессии ICAM-1 эндотелиоцитами в зависимости от формы сепсиса нет. Данные результаты указывают на более значимую активацию и повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла при минимально выраженном гнойном метастазировании. Такая реакция со стороны эндотелиоцитов вероятно связана с более выраженным синдромом системной воспалительной реакции, что подтверждается данными С.А. Шляпникова, В.В. Федоровой (2014), Ince Can, (2016).

Выявленная активация эндотелиоцитов, проявляющаяся в набухании, слущивании эндотелиоцитов, подтверждаемая иммуногистохимической реакцией с маркером ICAM-1, формировании тромбов в венулах, лейкостазы, говорят о гиперэргической реакции в ответ на генерализованную бактериальную инфекцию. Данный факт подтверждается регистрацией в части наблюдений (38 %) септического шока.

Как и в первых двух вариантах, в ходе прижизненного микробиологического исследования крови у умерших данной группы выявляются грамположительные (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus*) и грамотрицательные (*Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*) микроорганизмы. При посмертном же бактериологическом исследовании для варианта с мини-очагами характерна грамотрицательная микрофлора, что является отличительной особенностью обсуждаемой группы.

При анализе клинических данных, как и в первых двух группах, наблюдения характеризуются признаками полиорганной недостаточности, уровень SOFA ( $14,0 \pm 0,6$ ) и клинические показатели органной недостаточности не имели достоверных отличий от наблюдений третьей группы. Также выявляется дисбаланс в системе свертывания крови со снижением ПТИ ( $54,8 \pm 7,9$  %), протромбина ( $64,8 \pm 3,3$  %), повышением МНО ( $1,7 \pm 0,2$ ) и фибриногена ( $4,1 \pm 0,6$  г/л), а также повышением ПКТ ( $52 \pm 12$  пкг/мл). Отличительной особенностью третьего варианта стал достоверно более

высокий уровень ПКТ ( $51,6 \pm 12$  пкг/мл) ( $p=0,04$ ) по сравнению со случаями с метастатическими макро- и микроабсцессами, что могло быть связано как с преимущественно грамотрицательным характером выделяемой у таких пациентов микрофлоры (Попов Д.А., Овсеенко С.Т., Вострикова Т.Ю., 2014), так и с более выраженным поражением микроциркуляторного русла.

Наиболее многочисленной (60 %), по данным исследования, оказалась четвертая группа, соответствующая варианту без гнойного метастазирования, что соотносится с данными С.А. Шляпникова, В.В. Федоровой (2014). Она состояла из наблюдений, в которых при микроскопическом и ИГХ-исследовании препаратов не обнаруживаются даже минимальные признаки гнойного метастатического процесса.

Однако при исследовании в этой группе паренхимы органов выявлялись те же дистрофические и некробиотические изменения, что и в предыдущих вариантах: зернистая дистрофия эпителия проксимальных канальцев почек (100 %), гепатоцитов (100 %), признаки жировой дистрофии гепатоцитов (67 %, удельный объем гепатоцитов составил  $65,9 \pm 6,5$  %), центрлобулярные некрозы в печени (31 %), усиление анизотропии кардиомиоцитов (удельный объем поврежденных кардиомиоцитов  $33,7 \pm 5,1$  %). При этом какого-либо значимого отличия по этим показателям с предыдущими группами получено не было.

Как и в первых трех вариантах обращало на себя внимание наличие изменений со стороны сосудов микроциркуляторного русла: десквамация эндотелия (41 %), лейкостазы в просвете венул и капилляров (42 %), краевое стояние и выход единичных нейтрофилов за пределы стенки венул и капилляров (33 %), единичные тромбы (31 %), сладж-феномен эритроцитов (88 %), диапедезные кровоизлияния (62 %). Наиболее выраженные признаки повреждения эндотелия обнаруживались в миокарде в виде слущивания эндотелия (41 %), лейкостаза (40 %), сладж-феномен наиболее выражен ( $p<0,05$ ) в головном мозге (74 %).

Как и в выше рассмотренных группах, при проведении прижизненных микробиологических исследований для наблюдений четвертой группы

характерно выявление грамотрицательных (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*) и грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus warneri*), микроорганизмов, в единичных случаях посев крови стерилен. В отличие от варианта с мини-очагами, в ходе посмертного бактериологического исследования в 1 случае выявлена грамположительная микрофлора (*Staphylococcus aureus*), в единичных (7 %) наблюдениях – смешанная.

Таким образом, отсутствие у умерших данной группы признаков гнойного метастазирования при наличии первичного гнойного очага, синдрома полиорганной недостаточности, повышения уровня ПКТ, положительных результатов микробиологических исследований тканей, признаков повреждения сосудов микроциркуляторного русла позволяет считать данную группу с точки зрения патологоанатомической диагностики проявлением синдрома системного воспалительного ответа, при этом отклонять клинический диагноз сепсиса с учетом возможного патоморфоза заболевания на фоне имевшейся антибиотикотерапии не целесообразно.

Результаты исследования показали, что важнейшим признаком сепсиса, во многом определяющим его клиническое течение, является повреждение сосудов микроциркуляторного русла, морфологически сопровождающееся активацией эндотелиоцитов (ICAM-1-позитивные клетки) и их десквамацией (75 %), краевым стоянием лейкоцитов (53 %), выходом единичных лейкоцитов за пределы сосудов (25 %), лейкоцитарным стазом (84 %), формированием микротромбов (75 %), сладж-феноменом (95 %), диапедезными кровоизлияниями в тканях (95 %) (табл. 4.1). Данные изменения взаимосвязаны и патогенетически трудно отделимы друг от друга.

Увеличение степени выраженности гнойного метастатического процесса сочетается с увеличением числа микротромбов ( $\rho_{xy}=0,29$ ;  $p<0,05$ ), частоты встречаемости диапедезных кровоизлияний ( $\rho_{xy}=0,29$ ;  $p<0,05$ ), лейкостазов ( $\rho_{xy}=0,31$ ;  $p<0,05$ ), гиалиновых мембран в альвеолах легких ( $\rho_{xy}=0,23$ ;  $p<0,05$ ), лейкоцитарных стазов в сосудах миокарда ( $\rho_{xy}=0,43$ ;  $p<0,05$ ) и почек ( $\rho_{xy}=0,51$ ;

$p < 0,05$ ), некроза сосудистых петель клубочков почек ( $\rho_{xy} = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ). Десквамация эндотелия (75 % случаев,  $p = 0,07$ ) и краевое стояние лейкоцитов (53 % случаев,  $p = 0,04$ ) достоверно чаще обнаруживаются у умерших с мини-очагами, что возможно связано с гиперэргическим характером иммунного ответа у пациентов данной группы.

Активация свертывающей системы морфологически представлена в виде единичных тромбов (75 % наблюдений), локализующихся преимущественно в венах и капиллярах миокарда, головного мозга и, реже, почек. Наряду с диапедезными кровоизлияниями (95 % наблюдений) данный феномен может расцениваться как морфологический эквивалент ДВС-синдрома, который по мнению в Richard S. Hotchkiss et al. (2016) является характерным для течения сепсиса. Клиническим проявлением ДВС-синдрома служит динамический дисбаланс между системами свертывания и противосвертывания, подтверждавшийся в ходе исследований изменениями параметров коагулограмм: снижением ПТИ, протромбина и повышением фибриногена. При этом, несмотря на то что при нарастании гнойного метастатического процесса частота обнаружения микротромбов и диапедезных кровоизлияний возрастает, ожидаемой достоверной взаимосвязи между выраженностью гнойного метастазирования и клиническими признаками ДВС-синдрома получено не было.

Таким образом, повреждение эндотелиоцитов с их активацией, некроз стенок сосудов, дисбаланс свертывающей системы крови с формированием единичных тромбов, повышение проницаемости сосудов с диапедезными кровоизлияниями и гиалиновыми мембранами являются не только следствием синдрома системной воспалительной реакции с активацией цитокинового каскада (Белянин, Л.В., Рыбакова, М.Г., 2004; Повзун, С.А., 2009), но и зависят от степени выраженности гнойного метастазирования и реактивности организма.

Результатом вовлечения в патологический процесс сосудов микроциркуляторного русла являлось формирование в органах спектра

дистрофических и некробиотических процессов. В сердце отмечалось усиление анизотропии миофибрилл кардиомиоцитов (удельный объем поврежденных клеток  $34,5 \pm 6,4$  %), очаговая их фрагментация. В печени – зернистая (100 %) и жировая дистрофии гепатоцитов (удельный объем поврежденных клеток  $68 \pm 5$  %), центрлобулярные некрозы (33 %). В почках – зернистая дистрофия (100 %) и некроз эпителия проксимальных канальцев (64 %). Данные изменения, в отличие от повреждения микроциркуляторного русла, от степени гнойного метастазирования не зависели.

Одним из проявлений септического процесса у умерших с сепсисом явилась гиперплазия гранулоцитарного ростка красного костного мозга с преобладанием молодых форм (60 % наблюдений) и подавлением мегакариоцитарного и эритроидного ростков, что свидетельствует о наличии ССВР в условиях массивной антигенной стимуляции иммунной системы. Данные изменения со стороны красного костного мозга встречались при различных вариантах сепсиса.

Одной из важнейших задач, решаемых данным исследованием, стало проведение сопоставления между степенью выраженности функциональных нарушений, имевшихся у больных с сепсисом при жизни и оцениваемых согласно рекомендациям «Sepsis-3» в баллах по шкале SOFA (САД на фоне применения инотропной поддержки, ДН, общий билирубин, креатинин, количество тромбоцитов в крови, уровень сознания по шкале ком Глазго) (табл. 4.1.), и характером морфологических изменений, выявляемых при аутопсии.

Результаты исследования не позволили выявить достоверную взаимосвязь между уровнем SOFA и степенью выраженности метастатического гнойного процесса, что согласуется с отсутствием в группах исследуемых достоверных различий по характеру дистрофических и некротических изменений.

При этом отдельные показатели шкалы SOFA имели взаимосвязь с характером и степенью выраженности повреждения сосудов микроциркуляторного русла, дистрофическими и некротическими процессами.

Так отрицательная корреляционная связь выявлялась между уровнем среднего артериального давления и выраженностью слущивания эндотелиоцитов в миокарде ( $\rho_{xy}=-0,45$ ;  $p<0,05$ ), сладж-феномена в миокарде ( $\rho_{xy}=-0,63$ ;  $p<0,05$ ) и головном мозге ( $\rho_{xy}=-0,56$ ;  $p<0,05$ ), легких ( $\rho_{xy}=-0,48$ ;  $p<0,05$ ), наличием скоплений бактерий в миокарде ( $\rho_{xy}=-0,49$ ;  $p<0,05$ ). Имелась также положительная корреляционная связь между уровнем шкалы SOFA и наличием центрлобулярных некрозов гепатоцитов ( $\rho_{xy}=0,24$ ;  $p<0,05$ ).

К клинико-лабораторным показателям, не учитываемых шкалой SOFA, но важных при анализе летальных исходов относится уровень ПКТ, изменения которого достоверно связаны с наличием и выраженностью сладж-феномена ( $\rho_{xy}=0,35$ ;  $p<0,05$ ) и диапедезных кровоизлияний в головном мозге ( $\rho_{xy}=0,38$ ;  $p<0,05$ ), распространенностью тромбоза сосудов почки ( $\rho_{xy}=0,32$ ;  $p<0,05$ ), с дозой инотропной поддержки ( $\rho_{xy}=0,51$ ;  $p<0,05$ ). Этот факт подтверждает данные М. Tsokos (2001), J. Wicher (2001), Р. Povoа (2002), F.C. Riche (2003), М.Г. Вершинина и соавт. (2016), А.С. Полякова и соавт. (2017), Richard S. Hotchkiss (2016) о диагностической и прогностической значимости ПКТ для течения сепсиса.

По степени выраженности гнойного метастазирования и наличию шока все умершие разделены на 4 группы:

- 1 – с лейкоцитарными мини-очагами и шоком (10 чел.);
- 2 – с лейкоцитарными мини-очагами без шока (11 чел.);
- 3 – без гнойных метастазов и шоком (15 чел.);
- 4 – без гнойных метастазов и без шока (43).

Изучение клинико-морфологических особенностей шока с лейкоцитарными мини-очагами и шока без гнойных метастазов показало, что для данных состояний характерно отсутствие или сочетание минимально выраженного гнойного метастазирования и признаков распространенного нарушения микроциркуляции в тканях и органах, что, скорее всего, связано с

гиперэргическим ответом организма на септический процесс и особенностями грамотрицательной флоры (Bauer R.P., 2002).

При анализе клинических данных не выявлено взаимосвязи между длительностью госпитализации, антибиотикотерапии и наличием шока, вариантом гнойного метастазирования. Также не обнаружено особенностей проводимой антибиотикотерапии (комбинации антибиотиков, кратность смены) между исследованными группами. Отсутствовала достоверная взаимосвязь между длительностью госпитализации ( $p_x=0,21$ ,  $p>0,05$ ), антибиотикотерапии ( $p_x=0,37$ ,  $p>0,05$ ) и частотой встречаемости и степенью выраженности признаков повреждения микроциркуляторного русла. Однако, в 1 группе шок был диагностирован в среднем за 3-е суток до наступления летального исхода, в 3 группе данное состояние развивалось в 60 % наблюдений в день летального исхода.

Таким образом, отличительной особенностью СШ от сепсиса без шока явилось распространенное слущивание эндотелиоцитов в просвет сосудов ( $p=0,01$ ), более частое обнаружение тромбов в сосудах миокарда и гиалиновых мембран в легких ( $p=0,01$  и  $p=0,02$ ), а также сладж-феномена в миокарде ( $p=0,009$ ). Представленные морфологические особенности поражения органов согласуются с данными о патогенезе СШ (Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., 2006; Мишнёв О.Д. с соавт., 2016; Руднов В.А. с соавт., 2016), возникновение которого связано с воздействием эндотоксина грамотрицательных бактерий на эндотелий сосудов (Белянин В.Л., Рыбакова М.Г., 2004). В результате происходит закономерная активация свертывающей системы и развитие лейкоцитарных стазов. При этом, главным органом-мишенью, как по данным авторов, так и по нашим исследованиям, является миокард, поражение которого усугубляет тяжесть течения СШ.

В целом, при сравнении признаков повреждения органов у умерших 1 и 3 групп, выявлено отсутствие значимых отличий. Особенностью случаев с лейкоцитарными мини-очагами и шоком явились большая выраженность десквамации эндотелия в просвет сосудов, а также более частое обнаружение

лейкоцитарных стазов в почке. Стоит отметить, что достоверного отличия частоты встречаемости лейкостазов в органах в случаях 1 группы и у пациентов с мини-очагами без шока выявлено не было. На основании этого можно сделать заключение о том, что наличие лейкостазов не зависит от наличия шока, свидетельствует в пользу гнойного метастазирования и продолжавшейся диссеминации возбудителей в ткани.

В ходе настоящего исследования подтвердилось мнение M. Singer (2016) о том, что повышенный уровень лактата, как маркера кислородного голодания при гипоперфузии тканей, свидетельствует в пользу развившегося септического шока. Однако, в наблюдениях с септическим шоком, вошедшим в исследование, уровень лактата превышает 4 ммоль/л, что в два раза выше уровня, предложенного рекомендациями Sepsis-3 и соответствует критериям, принятым в акушерстве и гинекологии (Шифман Е.М., Куликов А.В., Заболотных И.Б., 2014).

Микробиологические исследования показали, что в подавляющем большинстве случаев (78 %) в тканях умерших выделялись грамотрицательные бактерии. Данная микрофлора чаще выявлялась в группах с отсутствием гнойного метастазирования (58 %) и с наличием мини-очагов (42 %).

Этот факт противоречит мнению В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда (2010), G.S. Martin et al., (2010) о том, что в настоящее время имеется тенденция к возрастанию роли грамположительных бактерий в развитии сепсиса. При этом К.П. Грувером и В.Б. Белобородовым (2011) в своей статье, посвященной клиническому значению бактериемии у больных сепсисом, отмечено возрастание роли грамотрицательных микроорганизмов по мере утяжеления септического процесса. С ними согласны Быков А.О. и соавт. (2019), которые на протяжении последних 15 лет отмечали значительный рост (с 21 % до 38,5 %) вовлеченности грамотрицательных микроорганизмов в септический процесс в основном за счет *Klebsiella pneumoniae*. Авторами отмечалась возросшая резистентность грамотрицательной микрофлоры к



антибиотикотерапии. По данным В.А. Савиной (2014) летальность при грамотрицательном сепсисе в два раза выше, чем при грамположительном.

При оценке влияния микрофлоры на развитие и течение заболевания обнаружено, что грамположительный и грамотрицательный сепсис имеет свои морфологические особенности. При индукции заболевания грамположительной микрофлорой (*Staphylococcus aureus*) более характерен септикопиемический вариант течения сепсиса (70 %), а грамотрицательной (*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) – с минимально выраженными (41 %), вплоть до отсутствия, морфологических признаков гнойного метастазирования (58 %), а также более выраженное повреждение эндотелия и стенок сосудов микроциркуляторного русла, наличие сладж-феномена.

В группе грамотрицательного сепсиса достоверно чаще развивается септический (эндотоксиновый шок). Согласно мнению К.С.В. Chan (2003), S.M. Opal (1999), M. Suratovic (2015), M. Legrand (2010) такое различие в клинико-морфологической картине сепсиса может быть связано с разным строением стенки бактерий. При грамотрицательной инфекции важную роль играет эндотоксин, составляющий около 75 % стенки, являющийся ЛПС. Кроме активации местного воспаления, данное вещество, поступая в кровоток в процессе жизнедеятельности и гибели бактерий обуславливает, наряду с цитокинами активацию эндотелия через расположенные на нем TOLL4 рецепторы. В свою очередь, в активированном эндотелии происходит активация факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B, белок-активатор-1 и interferon-response factor-3), которые приводят к стимуляции провоспалительных генов, кодирующих индуцибельную синтазу NO, TNF- $\alpha$  и интерферон- $\beta$ . Кроме того, под действием эндотоксина активируется апоптоз эндотелиальных клеток по сигнальному пути YAP, чему способствует ФНО и ИЛ-1 (Zimmerman J.J., 1992), морфологическим проявлением чего является десквамация эндотелиоцитов. В результате наблюдаются такие морфологические феномены как лейкоцитарные стазы, краевое стояние и выход единичных нейтрофилов как проявление повышения проницаемости, фибриноидный некроз стенок сосудов, в частности,

капилляров клубочков почки. Наличие классических метастатических гнойных очагов при грамположительном сепсисе является следствием наличия в структуре стенки бактерий липотейхоевой кислоты, являющейся сильным стимулом для хемотаксиса нейтрофильных лейкоцитов, а также продукция ими экзотоксинов, обладающих гистолитическим действием (Шляпников С.А., Федорова В.В., 2014). Меньшая выраженность активации эндотелия при грамположительном сепсисе может быть объяснена отсутствием на эндотелиальных клетках паттерн-распознающих TOLL-2 рецепторов к липотейхоевой кислоте.

Таким образом, клинически верифицированный сепсис имеет разноплановую, но в то же время достаточно характерную морфологическую картину, представленную сочетанием различной степени выраженности признаков генерализации инфекции в виде метастатических гнойников, повреждения сосудов микроциркуляторного русла, а также дистрофических и некротических изменений клеток. Данные изменения определяются, в первую очередь, особенностью микрофлоры, вызвавшей заболевание, реактивностью макроорганизма, а также проведенной терапией.

Таблица 4.1. Основные морфологические и клинико-лабораторные признаки

Признак	1 группа n=8	2 группа n=6	3 группа n=21	4 группа n=58
Микротромбы (% случаев группы)	75	34	72	31
Микротромбы (выраженность, баллы)	1,8	1,5	1,45	1,4
Сладж (% случаев группы)	100	100	95	88
Лейкостазы (% случаев группы)	60	67	86	42
Слушенный эндотелий (% случаев группы)	42	60	75	41
Выход единичных нейтрофилов (% случаев группы)	25	25	26	19
Краевое стояние (% случаев группы)	38	38	53	33
Диапедезные кровоизлияния (% случаев группы)	85	66	95	62
Фибриноидный некроз стенки сосудов головного мозга (% случаев группы)	83	54	89	52
Некроз петель клубочков почки (%)	75	45	56	30

случаев группы)				
Центролобулярные некрозы (% случаев группы)	50	33	35	31
Жировая дистрофия (удельный объем пораженных гепатоцитов, %)	60,0±20,0	67,0±15,0	77,0±5,0	65,9±6,5
Усиление анизотропии кардиомиоцитов (удельный объем пораженных кардиомиоцитов, %)	33,6±13,5	37,0±15,0	36,3±6,4	33,7±5,1
Гиалиновые мембраны в легких (% случаев группы)	50	50	50	24
Гиалиновые мембраны в легких (выраженность в баллах)	2,0	2,25	1,63	1,33
Некроз эпителия проксимальных канальцев почки (% наблюдений)	50	66	57	59
SOFA, баллы	10,0±1,0	7,3±1,05	14,0±0,6	13,0±0,5
Креатинин, мкмоль/л	423,0±185,0	196,6±36,3	220,9±32	265,1±22
Билирубин, мкмоль/л	291,0±127,0	24,8±5,1	101,7±36	94,6±16
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	136,0±49,0	162,2±56,0	121,7±25,7	100,8±11,5
САД	67,1±8,0	87,09±2,5	48,16±4,5	64,6±3,9
Шок (% случаев группы)	0	0	38	41
ПТИ, %	67,0±17,0	51,0±6,0	54,8±7,9	59,8±3,6
Протромбин, %	72,0±19,0	-	64,8±3,3	64±3,6
АПТВ, сек.	34,6±1,9	-	48,5±11	48,6±12,4
МНО	1,3±0,1	1,7±0,2	1,7±0,2	1,8±0,1
Фибриноген, г/л	6,3±0,8	4,9±1,5	4,1±0,6	4,7±0,3
Лактат	16,0±6,0	-	7,4±3,2	11,4±2,7
ПКТ, нг/мл	7,9±5,3	>10	51,6±12	24,2±6,9
Лейкоциты преморт., ×10 <sup>9</sup> /л	22,0±6,0	14,1±3,5	21,0±2,5	18,6±2,1
ЛИИ	15,8±3,3	13,1±2,9	13,6±1,2	15,6±2,1

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проведенного исследования обусловлена частотой развития сепсиса, высокой летальностью при данном осложнении. По данным (ВОЗ), в год сепсис осложняет течение основного заболевания у 31 миллиона пациентов, к летальному исходу сепсис приводит у 6 миллионов из них. Несмотря на постоянное развитие в области диагностики и лечения, заболеваемость сепсисом растет. 26 мая 2017 г., Всемирная ассамблея и ВОЗ назвали сепсис приоритетом в области здравоохранения, приняв резолюцию по совершенствованию профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса.

В связи с поставленными целями и задачами выполнен комплексный анализ клинических данных, в частности, показателей полиорганной недостаточности, оцениваемой по шкале SOFA, результатов микробиологических (прижизненных и посмертных), гисто- и иммуногистохимических (CD15, CD68, ICAM-1), морфометрических методов исследования. Используемые методы позволили всесторонне оценить морфологические изменения в органах умерших с клиническим диагнозом сепсис в зависимости от морфологического варианта сепсиса, его этиологии и клинической картины.

В результате проведенного анализа, что у умерших с клиническим диагнозом сепсис в зависимости от выраженности гнойного метастазирования целесообразно выделить 4 морфологических варианта его течения:

1. С макроскопически различимыми гнойными метастазами (абсцессами) (9 %);
2. С микроскопически различимыми метастатическими очагами (6 случаев) (6 %);
3. С наличием мини-очагов, включающих 10-15 лейкоцитов (Юзвинкевич А.К., Чирский В.С., Андреева Е.А., 2018) (33 %);
4. Без гнойного метастазирования (62 %).

При анализе особенностей повреждения сосудов микроциркуляторного русла выявлено, что наиболее выраженными при сепсисе являются активация эндотелиоцитов (ICAM-1-позитивные клетки) и их десквамация (75 %), краевое стояние лейкоцитов (53 %), выход единичных лейкоцитов за пределы сосудов (25 %), лейкоцитарные стазы (84 %), формирование микротромбов (75 %), сладж-феномен (95 %), диапедезные кровоизлияния в тканях (95 %).

При проведении статистической обработки данных установлено, что увеличение степени выраженности гнойного метастатического процесса сочетается с увеличением числа микротромбов ( $\rho_{xy}=0,29$ ;  $p<0,05$ ), частоты встречаемости диапедезных кровоизлияний ( $\rho_{xy}=0,29$ ;  $p<0,05$ ), лейкостазов ( $\rho_{xy}=0,31$ ;  $p<0,05$ ), гиалиновых мембран в альвеолах легких ( $\rho_{xy}=0,23$ ;  $p<0,05$ ), лейкоцитарных стазов в сосудах миокарда ( $\rho_{xy}=0,43$ ;  $p<0,05$ ) и почек ( $\rho_{xy}=0,51$ ;  $p<0,05$ ), некроза сосудистых петель клубочков почек ( $\rho_{xy}=0,32$ ;  $p<0,05$ ). Гиперэргический характер иммунного ответа у пациентов с мини-очагами подтверждался достоверно более частым обнаружением слущивания эндотелия (75 % случаев,  $p=0,07$ ) и краевого стояния лейкоцитов (53 % случаев,  $p=0,04$ ), чем в остальных группах.

Для изучения особенностей дистрофических и некробиотических повреждений паренхимы органов использовались такие показатели как зернистая дистрофия эпителия проксимальных канальцев почек, гепатоцитов, признаки жировой дистрофии гепатоцитов, центрлобулярные некрозы в печени, усиление анизотропии кардиомиоцитов. При этом в ходе статистического анализа достоверного различия по данным признакам между группами не установлено.

При сопоставлении клинико-лабораторных данных и результатов патологоанатомического исследования не выявлено достоверной взаимосвязи между уровнем SOFA и степенью выраженности метастатического гнойного процесса, что согласуется с отсутствием в группах исследуемых достоверных различий по характеру дистрофических и некротических изменений.

При этом между уровнем среднего артериального давления и выраженностью слущивания эндотелиоцитов в миокарде ( $\rho_{xy}=-0,45$ ;  $p<0,05$ ), сладж-феномена в миокарде ( $\rho_{xy}=-0,63$ ;  $p<0,05$ ) и головном мозге ( $\rho_{xy}=-0,56$ ;  $p<0,05$ ), легких ( $\rho_{xy}=-0,48$ ;  $p<0,05$ ), наличием скоплений бактерий в миокарде ( $\rho_{xy}=-0,49$ ;  $p<0,05$ ) выявлялась отрицательная корреляционная связь. Имелась также положительная корреляционная связь между уровнем шкалы SOFA и наличием центрлобулярных некрозов гепатоцитов ( $\rho_{xy}=0,24$ ;  $p<0,05$ ).

Изучение особенностей клинико-морфологической характеристики септического шока показало, что для данного состояния характерно сочетание минимально выраженного гнойного метастазирования и признаков распространенного нарушения микроциркуляции в тканях и органах, что, скорее всего, связано с гиперэргическим ответом организма на септический процесс и особенностями грамотрицательной флоры.

В ходе анализа результатов прижизненных и посмертных микробиологических исследований и сопоставления с данными гистологического исследования обнаружено, что в 78 % случаев умерших выделялись грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae* (62 %), *Acinetobacter baumannii* (18 %), *Pseudomonas aeruginosa* (5 %)). Данная микрофлора чаще выявлялась в группах с отсутствием гнойного метастазирования (58 %) и с наличием мини-очагов (42 %). Наряду с этим в группе грамотрицательного сепсиса достоверно чаще развивается септический (эндотоксиновый шок), что объясняется различием в строении стенки бактерий.

## ВЫВОДЫ

1. Клинически верифицированный сепсис имеет разноплановую, но в то же время достаточно характерную морфологическую картину, представленную сочетанием различной степени выраженности признаков генерализации инфекции в виде метастатических гнойников, повреждения сосудов микроциркуляторного русла, а также дистрофических и некротических изменений клеток. Данные изменения определяются, в первую очередь, особенностью микрофлоры, вызвавшей заболевание, реактивностью макроорганизма, а также проведенной терапией.

2. В зависимости от степени выраженности гнойного метастатического процесса при клинически верифицированном сепсисе характер изменений в органах представлен 4 вариантами:

- макроскопически различимые абсцессы (септикопиемия);
- микроскопически различимые абсцессы (септицемия);
- единичные лейкоцитарные мини-очаги (до 15 клеток);
- отсутствие признаков септического метастазирования.

В подавляющем числе наблюдений признаки септического метастазирования отсутствуют (62 %) или представлены единичными лейкоцитарными мини-очагами (23 %). Классическая септикопиемия и септицемия встречаются в 9 % и 6 %, соответственно.

3. Важнейшим признаком сепсиса, во многом определяющим его клиническое течение, является повреждение сосудов микроциркуляторного русла, морфологически сопровождающееся активацией эндотелиоцитов (ICAM-1-позитивные клетки) и их десквамацией (75 %), краевым стоянием лейкоцитов (53 %), выходом единичных лейкоцитов за пределы сосудов (25 %), лейкоцитарным стазом (84 %), формированием микротромбов (75 %), сладж-феноменом (95 %), диапедезными кровоизлияниями в тканях (95 %).

4. Достоверная ( $p < 0,05$ ) взаимосвязь морфологических изменений с уровнем полиорганной недостаточности, оцениваемой по шкале SOFA, возникает только при появлении выраженных нарушений микроциркуляции с

развитием центрлобулярных некрозов печени ( $\rho_{xy}=0,24$ ) и гиалиновых мембран в легких ( $\rho_{xy}=0,25$ ).

5. Септический шок – особая клинко-морфологическая форма сепсиса, являющаяся непосредственной причиной летального исхода в каждом четвертом (26 %) случае заболевания. В основе ее развития лежит гиперэргический ответ организма на генерализованную грамотрицательную инфекцию, в 64 % случаев представленную *Klebsiella pneumoniae*. Морфологически септический шок характеризуется минимальными проявлениями гнойного метастазирования (лейкоцитарные мини-очаги в органах выявляются в 38 % случаев септического шока, отсутствие гнойных метастазов – в 62 %) и более выраженным повреждением сосудов микроциркуляторного русла.

6. Этиологическим фактором сепсиса согласно прижизненного и посмертного микробиологического исследования наиболее часто являются грамотрицательные бактерии *Klebsiella pneumoniae* (62 %), *Acinetobacter baumannii* (18 %), *Pseudomonas aeruginosa* (5 %). Среди грамположительных микроорганизмов ведущую роль играли *Staphylococcus aureus* (7 %) и *Staphylococcus epidermidis* (5 %).

Течение сепсиса в значительной части случаев (42 %) в условиях длительной многокомпонентной антибактериальной терапии характеризуется сменой возбудителей с грамположительных на грамотрицательные.

7. Грамотрицательный и грамположительный сепсис имеют разную морфологическую картину. Для грамположительного сепсиса характерно наличие макро- и микроскопически различимых абсцессов, в то время как для грамотрицательного сепсиса – отсутствие выявленных признаков гнойного метастазирования (58 %) или единичные лейкоцитарные мини-очаги (42 %).



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения морфологического варианта течения сепсиса необходима комплексная оценка распространенности гнойного метастазирования, изменений со стороны микроциркуляторного русла, показателей шкалы SOFA, уровня ПКТ, результатов прижизненных и посмертных бактериологических исследований (посевов).

2. Наличие высокого уровня ПКТ (более 5 нг/мл), выраженных признаков повреждения эндотелиоцитов (слущенный эндотелий, краевое стояние лейкоцитов, лейкоцитарные стазы) требует прицельного поиска единичных мини-очагов для подтверждения наличия минимального гнойного метастазирования, в том числе с использованием дополнительных срезов миокарда, почек, головного мозга.

3. Отсутствие у умерших признаков гнойного метастазирования при наличии первичного гнойного очага, синдрома полиорганной недостаточности, повышения уровня ПКТ, положительных результатов микробиологических исследований тканей, признаков повреждения сосудов микроциркуляторного русла следует рассматривать как проявление синдрома системного воспалительного ответа, при этом отклонять клинический диагноз сепсиса с учетом возможного патоморфоза заболевания не целесообразно.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абелевич, А.И. Хирургический сепсис: современное состояние проблемы / А.И. Абелевич // СТМ. – 2011. – № 2. – С. 135–139.
2. Аверьянов, А.В., Перспективы лечения сепсиса / А.В. Аверьянов, Б.Р. Гельфанд // «Клиническая практика». – .2010. – С. 13–17.
3. Балябин, А.А. Острая синегнойная инфекция (клинико-морфологические и экспериментальные исследования): дис. .. д-ра мед. наук: 14.03.02 / Балябин Александр Александрович. – СПб.: ГИДУВ, 1975. – 379 с.
4. Балябин, А.А. К вопросу о влиянии возбудителя на локализацию и структуру метастатических очагов при сепсисе: / А.А. Балябин, В.М. Шипилов // Арх. Пат. – 1974. – № 8 (36). – С. 58–62.
5. Беянин, В.Л. Сепсис. Патологическая анатомия: пособие для врачей / В.Л. Беянин, М.Г. Рыбакова; под общ. ред. Г.Б. Ковальского. – СПб.: ГПАБ, 2004. – 56 с.
6. Бодарева, Н.В. Сепсис у больных с нетравматическим повреждением головного мозга / Н.В. Бодарева [и др.]// Global science. Development and novelty. – 2017. – № 3. – С. 14–18.
7. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 1. / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – 6(25) – С. 46–52.
8. Всемирная организация здравоохранения. Резолюция WHA70.7. Доклад секретариата ВОЗ A70/13. Резолюция по совершенствованию профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса. 26.05.2017 г. – Женева, 2017. – С. 1–9.
9. Войно-Ясенецкий, В.Ф. Очерки гнойной хирургии / В.Ф. Войно-Ясенецкий. – М.: Медгиз, 1946. – 543 с.
10. Гельфанд, Б.Р. Сепсис: современная клинико-диагностическая концепция и стратегия лечения / Б.Р. Гельфанд // Материалы науч.-практ. конф.

«Сепсис как мультидисциплинарная проблема». Клиническая практика. – 2010. – С. 4–6.

11. Гельфанд, Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Б.Р. Гельфанд. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство, 2017. – 408 с.

12. Гринев, М.В. Хирургический сепсис / М.В. Гринев, М.И. Громов, В.Е. Комарков. – М.: 2001. – 315 с.

13. Грувер, К.П. Клиническое значение бактериемии у больных сепсисом / К.П. Грувер, В.Б. Белобородов // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2011. – № 1 (13). – С. 90–96.

14. Грувер, К.П. Актуальные аспекты сепсиса / К.П. Грувер [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – 3–4 (56). – С. 35–40.

15. Дундаров, З.А. Кардиоваскулярный сепсис: Учебное пособие для медвузов / З.А. Дундаров, А.В. Шотт. — Гомель: Гомельский государственный медицинский университет, 2005. — 120 с.

16. Ерюхин, И.А. Сепсис в хирургической клинике / И.А. Ерюхин [и др.] // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – № 3. – С. 74–75.

17. Жижин, Ф.С. Хирургический сепсис: методические рекомендации / Ф.С. Жижин [и др.]. – Ижевск, 2003. – 36 с.

18. Звягин, А.А. Биологические маркеры в диагностике и лечении сепсиса (обзор литературы) / А.А. Звягин, В.С. Демидова, Г.В. Смирнов // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костючёнка. – 2016. – № 2 (3). – С. 19–23.

19. Ильина, В.А. Морфология местных и общих патологических процессов у пострадавших с тяжелой термической травмой: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.03.02, 14.03.05 / Ильина Виктория Анатольевна. – СПб., 2014 – 41 с.

20. Карсанов, А.М. Диагностика сепсиса / А.М. Карсанов [и др.] // Вестник хирургии. – 2016. – № 6 (175). – С. 98–103.

21. Карсанов, А.М. Сепсис (четверть века поисков) / А.М. Карсанов [и др.]. – Владикавказ: ИПЦ ИП Цопанова А.Ю., 2017. — 196 с.

22. Кевра, М.К. Антицитокины в лечении сепсиса: инструкция по применению / М.К. Кевра, Б.В. Дубовик, С.И. Леонович. – Респ. Беларусь, 2003. – 24 с.
23. Козлов, В.К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок: патогенетическое обоснование диагноза, клиническая интерпритация, принципы и методология диагностики / В.К. Козлов // Клинико-лабораторный консилиум. – 2014. – № 2 (49) – С. 20–38.
24. Костюченко, Б.М. Хирургический сепсис: метод. рекомендации / Б.М. Костюченко [и др.]. – М.: 1982 – 28 с.
25. Лазанович, В.А. Клиническая значимость экспрессии Toll2, Toll4, CD14, HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом / В.А. Лазанович [и др.]// Медицинская иммунология. – 2015. – № 3 (17). – С. 221–228.
26. Лыткин, М.И. Принципы диагностики и лечения септического шока / М.И. Лыткин, А.Л. Костюченко // Воен.-мед. журн. – 1988. – № 7. – С. 38–40.
27. Матосова, Е.В. Морфофункциональная характеристика защитных механизмов нейтрофилов при бактериальных инфекциях и их вклад в патогенез провоспалительных реакций / Е.В. Матосова, Б.Г. Андрюков // Гематология и трансфузиология. – 2017. – 4 (62). – С. 223–229.
28. Мишнев, О.Д. Патологоанатомическая диагностика сепсиса: методические рекомендации / О.Д. Мишнев, А.И. Щеголев, О.А. Трусов. – М.: 2004. – 19 с.
29. Мишнев, О.Д. Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса / О.Д. Мишнев, Л.М. Гринберг, О.В. Зайратьянц // Арх. Пат. – 2016. – № 6 – С. 3–8.
30. Муздубаева, Б.Т. Современные дефиниции сепсиса / Б.Т. Муздубаева // Вестник АГИУВ. – 2016. – № 3. – С. 79–83.
31. Нестеренко, А.Н. Иммунный дистресс как патогенетически и танатогенетически значимый синдром при тяжелом сепсисе и септическом шоке: клинико-патоморфологическое обоснование ранней заместительной

иммунокоррекции / А.Н. Нестеренко // Мед. Неотл. Сост. – 2013. – 6 (53). – С. 1–28.

32. Никонов, В.В. Сепсис от древности к современности. Взгляд сквозь века / В.В. Никонов [и др.]// Медицина неотложных состояний. – 2017. – №3 (82). – С.73–81.

33. Пархоменко, Ю.Г. Сепсис: современное состояние, диагностика и спорные проблемы классификации / Ю.Г. Пархоменко // Арх Патол. – 2005. – 67 (6) – С. 53-57.

34. Пархоменко, Ю.Г. Сепсис. Инфекционный эндокардит. Этиология, патогенез, классификация, патологическая анатомия: руководство для врачей / Ю.Г. Пархоменко, О.В. Зайратьянц, О.В. Макаров. – М.: Группа МДВ, 2013. – 104 с.

35. Пермяков, Н.К. Патологическая анатомия и патогенез сепсиса / Н.К. Пермяков // Арх. Пат. – 1992. – № 4 (54) – С. 9–13.

36. Петрищев, Ю.И. Синдром системной воспалительной реакции как причина осложненного течения послеоперационного периода в кардиохирургии / Ю.И. Петрищев [и др.]// Инфекции в хирургии. – 2014. – № 4. – С. 37–39.

37. Повзун, С.А. Патологическая анатомия и патогенез инфекционно-воспалительного эндотоксикоза: дис. ... д-ра мед. наук: 144.03.02 / Повзун Сергей Андреевич. – СПб., 1994. – 432 с.

38. Повзун С.А. Важнейшие синдромы: патогенез и патологическая анатомия /С.А. Повзун. – СПб.: ООО «ИПК «КОСТА», 2009. – 480 с.: ил.

39. Полякова А.С. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста / А.С.Полякова, М. Бакрадзе, В.К. Таточенко, Д.Д. Гадлия // Вопросы современной педиатрии. – № 16(4) – С. 334–341.

40. Походенько-Чудакова, И. О. Сепсис у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области: учеб.-метод. пособие / И. О. Походенько-Чудакова, О. П. Чудаков, Ю. М. Казакова, Юлия

Михайловна. – Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. хирург. стоматологии. - Минск: БГМУ, 2011. – 95 с.

41. Попов, Д.А. Прокальцитонин как предиктор бактериемии в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных / Д.А. Попов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 2. – С. 4–9.

42. Протасевич П.П. Коагуляционные механизмы при сепсисе (особенности патогенеза и диагностики. Часть 1. / П.П. Протасевич [и др.]// Журнал ГрГМУ. – 2009. – № 1. – С. 23–26.

43. Протасевич П.П. Коагуляционные механизмы при сепсисе (особенности патогенеза и диагностики. Часть 2. / П.П. Протасевич [и др.]// Журнал ГрГМУ. – 2009. – № 3. – С. 12–14.

44. Ребенок, Ж. А. Сепсис, патогенез, диагностика и терапия / Ж.А. Ребенок // Материалы Науч. практ. конф. 1 – 2 апреля. – 2004. Харьков. – С. 22–23.

45. Руднов, В.А. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования / В.А. Руднов, Д.В. Бельский, А.В. Дехнич [и др.] // Клин. микробиология, анимикроб. химиот. – 2011. – № 4 (13). – С. 294–303.

46. Руднов, В.А. Эволюция представлений о сепсисе: история продолжается / В.А. Руднов, В.В. Кулабухов // Инфекции в хирургии. – 2015. – № 2. – С. 6–10.

47. Руднов, В.А. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги / В.А. Руднов, В.В. Кулабухов // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № 4.– С. 3–18.

48. Руднов, В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга / В.А. Руднов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № 5 (13). – С. 88–93.

49. Савина, В.А. Актуальные вопросы эпидемиологии сепсиса / В.А. Савина, Е.Н. Колосовская, В.Ф. Лебедев // Медицинский Альманах. – 2014. – № 4 (34). – С. 20–22.
50. Саввина, И.А. Септическая энцефалопатия: патофизиология, патоморфология, клинические синдромы, лечебная тактика / И.А. Саввина [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2017. – 4 (17). – С. 20–33.
51. Светухин, А.М. Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические сопоставления / А.М. Светухин [и др.] под ред. В.Д. Федорова, А.И. Щёголева // Чтения, посвященные памяти академика РАМН Д.С. Саркисова. – М., 2008. – С. 43–57.
52. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека /А.С. Симбирцев // Медицинский академический журнал. –2013. –№ 3 (13). – С. 18–41.
53. Скалозуб О.И. Клинико-иммунологические и морфологические аспекты диагностики и лечения сепсиса в хирургической практике / Скалозуб Олег Иванович. – дис. канд. мед. наук: 14.01.17. – М., 2012. – 140 с.
54. Смольяnnиков, А.В. Современное состояние проблемы патогенеза сепсиса / А.В. Смольяnnиков, Д.С. Саркисов // Архив патологии. – 1982. – Т. XL IV, № 3. – С. 3–13.
55. Смольяnnиков, А.В. О гнойно-резорбтивной лихорадке и раневом сепсисе / А.В. Смольяnnиков // Архив патологии. – 1998. – № 1. – С. 10–14.
56. Сорокина, Е.Ю. 2016 год – новый шаг в диагностике и методов терапии сепсиса и септического шока / Е.Ю. Сорокина, С.А. Дубров // Боль, анестезия и интенсивная терапия. – 2016. – № 4. – С. 8–15.
57. Харин, Г.М. Диагностика сепсиса в прозекторской практике / Г.М. Харин, А.З. Шакирова // Казанский медицинский журнал. – 2006. – № 4 (87). – С. 304–308.
58. Чирский, В.С. Диагностика сепсиса в условиях современной терапии: клинико-морфологическое сопоставление / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич,

Е.А. Андреева // Тез. докл. 3-го Республ. съезда патологоанат. с междунар. участ. – Витебск, 2016. – С. 215–217.

59. Чирский, В.С. Патоморфологическая диагностика сепсиса в условиях современного лечебного патоморфоза / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Мат. 3-го Азиатско-тихоокеанского конгресса по военной медицине. – СПб.: ВМА, 2016. – С. 68.

60. Чирский, В.С. Вопросы морфологической диагностики сепсиса / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Мат. V съезда Российского общества патологоанатомов. – Челябинск, 2017. – С. 357.

61. Чирский, В.С., Юзвинкевич А.К., Андреева Е.А. Критерии морфологической диагностики сепсиса // Вестник Военно-медицинской академии. – 2018. – № 4. – С 66–72.

62. Чистович, А.Н. Патологическая анатомия сепсиса / А.Н. Чистович. – Л.: ВМА, 1958. – 17 с.

63. Шлык, И.В. Ожоговый сепсис: особенности развития и ранней диагностики / И.В. Шлык, Ю.С. Полушин, К.М. Крылов, Л.П. Пивоварова, В.А. Ильина // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – № 5 (6). – С. 16–25.

64. Шляпников, С.А. Проблемы классификации, диагностики и лечения сепсиса / С.А. Шляпников // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – №4 (1). – С. 7–10.

65. Шляпников, С.А. Дефиниция сепсиса – пути достижения консенсуса клиницистов и морфологов / С.А. Шляпников, В.В. Федорова // Clinical Anesthesiology & Intensive Care. – 2014. – № 1 (3). – С. 113–118.

66. Щеголев, А.И. Патологическая анатомия полиорганной недостаточности при сепсисе / А.И. Щеголев, О.А. Трусков // Инфекционные осложнения в реаниматологии (этиология, патогенез, патологическая анатомия). – М., 2004. – С. 106–110.

67. Юзвинкевич, А.К. Сепсис как острая генерализованная гнойная инфекция / А.К. Юзвинкевич // Актуальные вопросы патологической анатомии



в мирное и военное время: сб. науч. тр. всерос. конф., посвящ. 155-летию каф. патол. анатомии ВМедА им. С.М. Кирова, 18 апр. 2014. – СПб.: ВМА, 2014. – С. 290–291.

68. American College of Chest Physicians, Society of Critical Care Medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. – 1992. – Vol. 20. – P. 864–874.

69. Angus, D.C. Epidemiology of severe sepsis in United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care / D.C. Angus [et al.] // Crit Care Med. – 2001. – № 7 (29). – P. 1303-1310.

70. Backer, D. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock / D. Backer [et al.] // Virulence. – 2014. – 5(1) – P. 73–79.

71. Bauer, R. P. Microvascular reactions to sepsis: clinical significance / Philippe R. Bauer [et al.] // Pathophysiology. – 2002. – 3 (8)/ – P. 141–148.

72. Bone, R.C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R.C. Bone [et al.] // Crit. Care Med. — 1992. — Vol. 20. — P. 864—874.

73. Bone, R.C. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure/ R.C. Bone [et al.] // Chest. – 1992. – № 6 (101). – P. 1481-1483.

74. Chan, J.K. Alarmins: awaiting a clinical response / J.K. Chan [et al.] // J Clin Invest. – 2012. № 8 (122) – P. 2711-2719.

75. Chan, K.C.W. Management of septic shock: current concepts / K.C.W. Chan, A.W. Chow // HK J Paediatr (new series). – 2003. – 8 (3–14). – P. 3–14.

76. Charles R.E., Ladoire S., Aho S. et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria // BMC Infect Dis. – 2008. – Vol. 8. – P. 38.

77. Claeys, R. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates / R. Claeys [et al.] // Crit. Care Med. – 2002. – № 4 (30). – P. 757–762.

78. Combes, A. Clinical and autopsy diagnoses in the intensive care unit: a prospective study / A. Combes [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2004. – № 164. – P. 389-392.
79. Dellinger, R.P. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 / R.P. Dellinger [et al.] // Intensive Care Med. – 2013. – № 2 (39) – P. 165-228.
80. Dellinger, R.P. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R.P. Dellinger [et al.] // Critical Care Medicine/ – 2013. – № 2 (41) – P. 580-637.
81. Gao Liqin. Early diagnosis of bacterial infection in patients with septicopyemia by laboratory analysis of PCT, CRP and IL-6 / Liqin Gao et al. // Exp Ther Med. – 2017. – P. 3479–3483.
82. Greg S. Martin. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000 / Greg S. Martin, M.D., David M. Mannino, M.D., Stephanie Eaton, M.D., and Marc Moss, M.D. // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1546-1554.
83. Hotchkiss, R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // N. Eng. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 138–150.
84. Hotchkiss, R.S. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy / R.S. Hotchkiss [et al.] // Nat Rev Immunol. – 2013. – № 12 (13) – P. 862-874.
85. Hotchkiss, R.S. Sepsis and septic shock / Richard S. Hotchkiss [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2016. – N 2. – P. 1 – 20.
86. Ince, Can. The endothelium in sepsis / Can Ince [et al.] // Shock. – 2016. – 45(3) – P. 259–270.
87. Iskander, K.N. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding / K.N. Iskander [et al.] // Physiol Rev. – 2013. – № 3 (93) – P. 1247-1288.

88. King, E.G. Pathophysiologic mechanisms in septic shock / Elizabeth G King, Gustavo J Bauzá, Juan R Mella, Daniel G Remick // *Lab Invest.* – 2014. – 1 (94). – P. 4–12.
89. Legrand, M. The response of the host microcirculation to bacterial sepsis does the pathogen matter? / M. Legrand [et al.] // *J Mol Med.* – 2010. – 88 (2). – P. 127–133.
90. Levy, M.M. SCCM/ESICM/ ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference / M.M. Levy [et al.] // *Crit Care Med.* – 2003. – № 31 (4). – P. 1250-1256.
91. Lonneke, A. van Vught. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis / A. Lonneke M. C. Peter Klein Klouwenberg, Cristian Spitoni et al. // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315 (14). – P. 1469 – 79.
92. Marshall, J.C. Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) / J.C. Marshall [et al.] // *Clinical Trials for the Treatment of Sepsis Update in Intensive Care and Emergency Medicine.* – 1995. – № 19 – P. 122-138.
93. Michie, H.R. Sepsis, signal and surgical sequelae / H.R. Michie [et al.] // *Arch Surg.* – 1990. – № 125 (4). – P. :531—536.
94. Morris, J. A. Postmortem bacteriology: a reevaluation / J.A. Morris [et al.] // *Journal of Clinical Pathology.* – 2006. – № 1 (59) –P. 9.
95. Ramachanran, Cirish. Gram-positive and gram-negative bacterial toxins in sepsis / Cirish Ramacharan // *Virulence.* – 2013. – 5 (1). – P. 213–218.
96. Richard, S. Hotchkiss. Sepsis and septic shock/ Richard S. Hotchkiss [et al.] // *Nature Reviews.* – 2016. – Vol. 2. – P. 1–21.
97. Sebastian, Lucas. The autopsy pathology of Sepsis-related death /Lucas Sebastian // *Current diagnostic pathology.* – 2012. – 13 (5). – P. 375–388.
98. Seymour, C.W. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / C.W. Seymour [et al.] // *JAMA.* – 2016. – № 8 (315). – P. 762–774.

99. Sharma J. Sepsis: What We Know and What We Don't / J. Sharma // *Med Microb Diagn.* – 2013. – Vol. 2 (114). – P. 1–2.
100. Singer, M. Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – P. 801–810.
101. Suratovic, Maja. Cytokine profile in severe gram-positive and gram-negative abdominale sepsis / Suratovic Maja [et al.] // *Sci Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 11–15.
102. Tsokos, M. Postmortem markers of sepsis: an Immuno-histochemical study using VLA-4 (CD49d/CD29) and ICAM-1 (CD54) for the detection of sepsis-induced lung injury / M. Tsokos, F. Fehlauer // *Int. J. Legal Med.* – 2001 – Vol.114 – P.291 -294.
103. Tsokos, M. Postmortem diagnosis of sepsis / M. Tsokos // *Forens. Scien. Internal.* – 2007. – Vol. 165. – P. 155-164.
104. Tsokos, M. Pathology of sepsis. Essentials of autopsy practice / M. Tsokos; edited by Rutty, Guy N. – 3–d edition – L., Springer, 2006 – P. 39–85.
105. Van der Poll, T. Bacterial sepsis and septic shock. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis / T. Van der Poll, S.J. H. Van Deventer // *Inf. Dis. Clinics of North America.* – 1999. – Vol. 13, № 2. – P. 413–426.
106. Vervollet, M. G. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and sepsis shock / M.G. Vervollet , L.G. Thijs, C.E. Hack // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1998. – Vol. 24. – P. 34–44.
107. Vincent, J.L. The last 100 years of sepsis / J.L. Vincent [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – № 3 (173). – P. 256-263.
108. Vincent, J.L. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J.L. Vincent [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1996. – № 7 (22). – P. 707-710.
109. Vincent, J.-L. Sepsis definitions: time for change/ J-L Vincent [et al.] // *Lancet.* – 2013.-№ 381 (9868). – P.774–775.

110. Wafaisade, A. Epidemiology and Risk Factors of Sepsis after Multiple Trauma. An Analysis of 29,829 Patients From the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery / A. Wafaisade [et al.] // Crit. Care Med. – 2011. – № 4 (39).
111. Yende, S. Interplay between sepsis and chronic health / S. Yende, T.J. Iwashyna, D.C. Angus // Trends Mol Med. – 2014. – 20 (4). – P. 234–238.
112. Yi. L. Lipopolysaccharide induces human pulmonary endothelial apoptosis via the YAP signal pathway. / L. Yi [et al.] // Front cell infect microbiol. – 2016. – 19;6 –133.
113. Zimmerman J.J., Inflammatory host responses in sepsis / J.J. Zimmerman, T.V. Ringer // Crit. Care Clin. – 1992. – Vol. 8 – P. 163–189.

## Результаты исследования костного мозга.

№, группа	% км	гранулоц			мегакар	эритроид	примечания
		эоз	сегм	созр			
без мтс	25-45	нет	нет	гипер	сохранен	гиперплаз	
мини-очаги	75	нет	ед.	гипер	гиперплаз.	сохранен	
мини-очаги	10-40	ед.	нет	гипер	подавлен	подавлен	некрозы; большое количество макрофагов; о. полнокровие
мини-очаги	30-55	много	есть	гипер	сохранен	сохранен	
нет сепс	10-15	нет	есть	умер	сохранен	сохранен	контроль гн. холангит
нет сепс	15-20	ед	есть	умер	сохранен	сохранен	контроль хр. гепатит
без мтс	-	нет	нет	мало	нет	нет	опустошение
без мтс	5-30	ед	есть	умер	сохранен	сохранен	
с мтс	70-80	нет	нет	гипер	подавлен	подавлен	
без мтс	10	нет	нет	гипер	нет	нет	кровоизл
без мтс	50-70	нет	ед	гипер	нет	подавлен	
с мтс	<5	нет	нет	нет	нет	нет	апласт. анемия
мини-очаги	40-60	ед	нет	гипер	сохранен	сохранен	

без мтс	10-20	нет	нет	в основном	подавлен	подавлен	гипокл
мини-очаги	50-65	есть	ед	гиперпл	сохранен	сохранен	
без мтс	50-60	есть	ед	гиперпл	сохранен	гиперплазия	дизэритропоез с появлением клеток с неправ. ядрами