

Клинико-морфологическая дифференциация сепсиса во время родов и в послеродовом периоде

А. П. Милованов¹, Н. А. Миханюшина², Е. Ю. Лебеденко³

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва

² ГБУ «Патолого-анатомическое бюро», г. Ростов-на-Дону

³ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону



Цель исследования: обосновать необходимость дифференциации двух основных нозологических форм акушерского сепсиса: септицемии в родах и послеродового сепсиса.

Дизайн: проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Проведено клинико-патолого-анатомическое, морфологическое и иммуногистохимическое исследования 13 наблюдений материнской смерти вследствие акушерского сепсиса, зарегистрированных в учреждениях родовспоможения Ростовской области: 6 умерших от сепсиса во время родов, 7 — от послеродового сепсиса.

Результаты. Среди рожениц, умерших от септицемии в родах, преобладали повторнородящие в возрасте 20–30 лет, имевшие в анамнезе не менее 3 беременностей и родов (66,6%). В подавляющем большинстве случаев зарегистрированы самостоятельные роды (83,3%) с преждевременным разрывом плодных оболочек и длительностью безводного периода 25–35 часов. Начало развития симптомов сепсиса в 1-е сутки после родов наблюдали у 66,6% умерших. Ранее антенатальное инфицирование определяет молниеносное течение септицемии в родах с характерными воспалительными изменениями в последе по типу обострения хронического хориоамнионита, интервиллиту и децидуита. Бактериально-токсический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) диагностировали при всех летальных исходах. При данной нозологической форме в структуре перинатальных потерь, составивших 83,3%, преобладала антенатальная гибель (80,0%). Входными воротами инфекции стали компоненты последа. Это подтверждала иммуногистохимическая визуализация клеток, продуцирующих фактор некроза опухоли α .

Умершие от послеродового сепсиса были моложе (до 20 лет — 85,7%, $\chi^2 = 6,964$, $p < 0,05$). Большинство были первобеременными, первородящими (85,7%, $\chi^2 = 6,198$, $p < 0,05$). Преобладали затяжные роды с первичной слабостью родовой деятельности, повторной родостимуляцией (85,7%, $\chi^2 = 6,198$, $p < 0,05$), оперативным родоразрешением (71,4%, $\chi^2 = 3,899$, $p < 0,05$). Исходы беременности и родов для плода у этих женщин чаще были благоприятными (85,7%, $\chi^2 = 6,198$, $p < 0,05$). У 85,7% пациенток с послеродовым сепсисом симптомы развивались существенно позже, чем у умерших от сепсиса во время родов ($\chi^2 = 6,741$, $p < 0,05$). Более тяжелый и длительный характер послеродового сепсиса у данных рожениц сопровождался морфологическими признаками септического шока (100%), нарушениями гемокоагуляции в виде синдрома ДВС, сменяемого гипокоагуляцией и фибринолизом (100%).

В последах женщин, умерших от послеродового сепсиса, существенных воспалительных изменений, бактериальной микрофлоры и клеток воспаления не было ($\chi^2 = 13,00$; $p < 0,05$ для сравнения с умершими от сепсиса во время родов). При послеродовом сепсисе нарастающее генерализованное воспаление с формированием пиемических очагов инициировано первичным поражением матки — гнойным эндомиометритом. У 74,1% пациенток ($\chi^2 = 6,964$, $p < 0,05$) находили вторичные пиемические очаги: микроабсцессы в легких, почках, печени и ткани головного мозга, а также признаки синдрома ДВС, инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности. Бактериологическое исследование крови из полостей сердца и тканей матки обнаружило стафилококки, стрептококки, грибы рода *Candida*, неклостридиальные анаэробные микроорганизмы.

Заключение. Необходима четкая и своевременная дифференциация двух форм акушерского сепсиса с целью локализации воспаления на этапе первичного очага и предотвращения перехода в синдром системной воспалительной реакции.

Ключевые слова: акушерский сепсис, материнские потери, септицемия в родах, послеродовый сепсис.

Для цитирования: Милованов А. П., Миханюшина Н. А., Лебеденко Е. Ю. Клинико-морфологическая дифференциация сепсиса во время родов и в послеродовом периоде // Доктор.Ру. 2018. № 6 (150). С. 11–16.

Clinical and Morphological Differential Diagnosis of Sepsis in Labor and Postpartum

A. P. Milovanov¹, N. A. Mikhanoshina², E. Yu. Lebedenko³

¹ Research Institute of Human Morphology, Moscow

² Autopsy Service, Rostov-on-Don

³ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Objective of the Study: To provide evidence in support of the need for differential diagnosis of the two main types of obstetric sepsis: septicemia during labor and puerperal sepsis.

Study Design: This was a prospective, comparative study.

Милованов Андрей Петрович — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заведующий лабораторией патологии женской репродуктивной системы ФГБНУ «НИИ морфологии человека». 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. E-mail: lebedenko08@mail.ru

Миханюшина Нина Алексеевна — к. м. н., заведующая отделением детской патологии ГБУ РОПАБ. 344015, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170А. E-mail: lebedenko08@mail.ru

Лебеденко Елизавета Юрьевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: lebedenko08@mail.ru



Materials and Methods: Thirteen cases of maternal death in maternity healthcare facilities in Rostov Region were evaluated in this study, including six cases of death from sepsis during labor and seven cases of death caused by puerperal sepsis. Study methods included evaluation of clinical and autopsy data, morphological examination, and immunohistochemistry.

Study Results: The majority (66.6%) of the puerperant women who died of septicemia during labor were multiparas, aged 20 to 30, with a history of at least three pregnancies and three deliveries. In the great majority of cases, deliveries were spontaneous (83.3%) and associated with premature membrane rupture and a latency period lasting 25 to 35 hours. In 66.6% of the deceased women, symptoms of sepsis developed on day 1 after delivery. Early antenatal infection contributes to fulminant septicemia during labor, with typical inflammatory changes in the delivered placenta, involving acute exacerbation of chronic chorioamnionitis, intervillitis, and deciduitis. Toxic shock syndrome and disseminated intravascular coagulation (DIC) were diagnosed in all of the deceased women. In the group of women with this type of sepsis, perinatal losses were reported in 83.3%, with most of them (80.0%) occurring in the antenatal period. Parts of the placenta were the entry point for microorganisms. This was confirmed by immunohistochemical visualization of cells producing tumor necrosis factor α .

Women who died of puerperal sepsis were younger (85.7% younger than 20; $\chi^2 = 6.964$, $p < 0.05$). Most of them were primigravidas and primiparous (85.7%; $\chi^2 = 6.198$, $p < 0.05$). In most cases there was delay in labor with a prolonged latent phase and repeated augmentation of labor (85.7%; $\chi^2 = 6.198$, $p < 0.05$); operative delivery was performed in 71.4% of the cases ($\chi^2 = 3.899$, $p < 0.05$). More women in this group had favorable fetal outcomes of pregnancy and labor (85.7%; $\chi^2 = 6.198$, $p < 0.05$). In 85.7% of the patients who died of puerperal sepsis, symptoms developed significantly later than in women who died of septicemia during labor ($\chi^2 = 6.741$, $p < 0.05$). When puerperal sepsis was more severe and prolonged, it was always accompanied by morphological signs of septic shock (100%) and blood coagulation problems, such as DIC syndrome, followed by hypocoagulation and fibrinolysis (100%).

In the delivered placentas of the women who died of puerperal sepsis, there were no significant signs of inflammation, bacterial flora or inflammatory cells ($\chi^2 = 13.00$; $p < 0.05$ vs. those who died of sepsis during labor). In puerperal sepsis, progressive generalized inflammation, accompanied by the development of septic lesions, is initiated by a primary pathological process in the uterus, i.e., purulent endomyometritis. In 74.1% of the patients ($\chi^2 = 6.964$, $p < 0.05$) there were secondary septic lesions (microabscesses in the lungs, kidneys, liver, and brain) and signs of DIC syndrome, bacterial toxic shock, and multiple organ failure. Bacteriological evaluation of blood taken from the heart chambers and from uterine tissues revealed the presence of *Staphylococci*, *Streptococci*, *Candida*, and non-clostridial anaerobic microorganisms.

Conclusion: These two types of obstetric sepsis should be clearly and promptly differentiated in order to localize inflammation at the primary site and prevent its expansion to systemic inflammatory response syndrome.

Keywords: obstetric sepsis, maternal losses, septicemia during labor, puerperal sepsis.

For reference: Milovanov A. P., Mikhanoshina N. A., Lebedenko E. Yu. Clinical and Morphological Differential Diagnosis of Sepsis in Labor and Postpartum. Doctor.Ru. 2018; 6(150): 11–16.

Интерес к дифференциальной диагностике двух форм акушерского сепсиса обусловлен клиническими критериями сепсиса как системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов, в которой ведущую роль играют цитокиновый каскад и повреждающее действие экзо- и эндотоксинов. Вследствие этих патологических процессов генерализация инфекции приобретает тяжелый и часто необратимый характер, то есть синдром системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) переходит в тяжелую стадию сепсиса или септический шок [1–4].

В ныне действующей МКБ-10 фигурируют три пuerпeральных формы: сепсис во время родов (O75.3), послеродовой сепсис (O85) и инфекция хирургической акушерской раны, или акушерский перитонит (O86.0). Однако клиницисты редко дифференцируют первые две нозологические формы [2]. В заключительном клиническом диагнозе сепсис во время родов трактуют как синдром амниотической инфекции, эндометрит в родах или обозначают общим термином «послеродовой сепсис». Такая же практика распространена при указании первоначальной причины смерти или основного диагноза в патолого-анатомических заключениях [3]. Тем не менее клинические особенности сепсиса во время родов и послеродового сепсиса существенно различаются, особенно на начальном этапе [1–3].

Кроме того, среди патологоанатомов развернулась полемика о правомочности термина «септицемия», о наличии или отсутствии гнойных очагов — морфологических эквивалентов SIRS, о формулировке основного патолого-анатомического диагноза в связи с современными представлениями о сепсисе [2, 5, 6]. Эти проблемы актуальны и в оценке акушерского сепсиса.

Для понимания соответствия этапов SIRS, в частности цитокинового каскада, патоморфологической картине септического процесса необходимы современные иммуногистохимические методы идентификации клеток-продуцентов провоспалительных цитокинов в местах внедрения инфекции (входных воротах сепсиса), регионарных лимфатических

узлах и селезенке. Особый интерес представляет иммуногистохимическое выявление ФНО- α — основного провоспалительного медиатора, запускающего инициальные механизмы генерализации инфекции [2, 3].

Цель исследования: обосновать необходимость дифференциации двух основных нозологических форм акушерского сепсиса: септицемии в родах и послеродового сепсиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» г. Москвы в 2008–2010 гг. В работу включены результаты клинко-морфологического исследования 13 наблюдений материнской смерти (вследствие акушерского сепсиса: 6 умерших от сепсиса во время родов, 7 — от послеродового сепсиса). Изучены данные акушерского анамнеза, особенности течения родов (преждевременный разрыв плодных оболочек, длительность безводного периода, первичная слабость родовой деятельности и использование утеротоников, плотное прикрепление плаценты, самостоятельные роды или оперативное родоразрешение), перинатальные исходы, начало и длительность клинической картины. Проанализированы заключительный клинический и патолого-анатомический диагнозы, макроскопические и микроскопические изменения, данные бактериологического исследования.

При аутопсии для бактериологического исследования проводили забор крови из полостей сердца в асептических условиях. При микробиологическом исследовании определяли видовой и количественный состав всех ассоциантов микроценоза изучаемых образцов. Бактериологическое исследование проводили с применением набора стандартных питательных сред. Для отбора и транспортировки исследуемых образцов использовали набор для забора и транспортировки аэробных и анаэробных бактерий Portagerm Amies Agar + Swab фирмы bioMerieux (Франция). К моменту доставки материала в лабораторию готовили питательные среды.

Образцы тканей заливали в парафин. Серийные срезы толщиной 3 мкм изготавливали на микротоме (MR 2055, Leica, Германия).

Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, ставили PAS-реакцию; соединительную ткань выявляли методом окраски по Массону.

Для иммуногистохимического исследования использовали парафиновые срезы толщиной 3 мкм. Иммунореактивность первичных антител фирмы Dako (Дания) обнаруживали с помощью вторичных антител, конъюгированных с пероксидазной системой, составляющих набор реактивов En Vision TM + System, и систему визуализации фирмы Dako.

Гранулоциты выявляли с помощью поликлональных антител Myeloperoxidase, макрофаги — моноклонального антитела CD68 (клон KP1), плазматические клетки — моноклонального антитела Plasma cell (клон VS38c), Т-лимфоциты — моноклонального антитела CD45RO (клон OPD4), В-лимфоциты — моноклонального антитела CD20 (клон L26) производства фирмы Dako. Для определения ФНО- α взяты первичные антитела клона E8-G6 фирмы Santa Cruz (США). Срезы докрашивали гематоксилином Майера.

При интерпретации результатов распределения продуктов иммуногистохимической реакции учитывали локализацию и интенсивность окрашивания, которую оценивали при 200-кратном увеличении в баллах по следующим критериям:

- — реакция отсутствует;
- + — 1 балл (слабая реакция в 2–5 клетках);
- ++ — 2 балла (умеренная реакция в 5–10 клетках);
- +++ — 3 балла (выраженная реакция более чем в 10 клетках) [3].

Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения Statistica 6.0. Бинарные данные сравнивали с помощью точного критерия χ^2 с общепринятыми уровнями значимости: $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показало исследование анамнеза и клинических данных, среди рожениц, умерших от сепсиса в родах, преобладали повторнородящие в возрасте 20–30 лет, имевшие в анамнезе не менее 3 беременностей и родов (66,6%). В подавляющем большинстве случаев зарегистрированы самостоятельные роды (83,3%) с преждевременным разрывом плодных оболочек и длительностью безводного периода 25–35 часов. Более чем у половины (66,6%) рожениц выполнены ручное отделение плаценты и последующее выскабливание полости матки. Начало развития симптомов сепсиса в 1-е сутки после родов наблюдали у 66,6% умерших.

Сроки гибели рожениц в среднем составляли $2,5 \pm 0,8$ суток от начала клинических проявлений. Бактериально-токсический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) диагностировали при всех летальных исходах. Экстирпация матки была выполнена лишь одной пациентке (16,7%). Ни одна из женщин, умерших от сепсиса в родах, не была переведена в многопрофильный стационар. При этой нозологической форме сепсиса в структуре перинатальных потерь, составивших 83,3%, преобладала антенатальная гибель (80,0%).

Септицемия подтверждена исследованиями крови из полости сердца, выполненными у 83,3% умерших женщин. Данные аутопсии (обнаружение хориоамнионита, децидуита и плацентита на фоне относительной интактности эндо- и миометрия), а также структура перинатальных потерь свидетельствовали о том, что входными воротами инфекции для организма

матери стали компоненты последа. Это подтверждала иммуногистохимическая визуализация клеток, продуцирующих ФНО- α .

При клинико-статистическом анализе выявлены принципиальные отличия послеродового сепсиса от описанной выше нозологической формы. Умершие от послеродового сепсиса были моложе (до 20 лет — 85,7%, $\chi^2 = 6,964$, $p < 0,05$). Большинство были первобеременными, первородящими (85,7%, $\chi^2 = 6,198$, $p < 0,05$). Кроме того, существенное отличие от сепсиса во время родов состояло в преобладании затяжных родов с первичной слабостью родовой деятельности, повторной родостимуляцией (85,7%, $\chi^2 = 6,198$, $p < 0,05$). Дородовое излитие околоплодных вод с длительным безводным промежутком, чаще наблюдаемое при сепсисе в родах (66,7%), при послеродовом сепсисе не отмечено ($\chi^2 = 6,741$, $p < 0,05$).

В отличие от сепсиса в родах, при котором у большинства умерших роды были самостоятельными, при послеродовом сепсисе оперативным путем были родоразрешены 71,4% пациенток ($\chi^2 = 3,899$, $p < 0,05$). Исходы беременности и родов для плода у этих женщин статистически значимо чаще были благоприятными (85,7%, $\chi^2 = 6,198$, $p < 0,05$).

Отличия данной нозологической формы от сепсиса в родах также определялись анамнестическими сведениями о хронических экстрагенитальных (пиелонефрите — 71,4%, $\chi^2 = 3,899$, $p < 0,05$) и хронических воспалительных гинекологических заболеваниях (сальпингооофорите, цервиците, кольпите — 85,7%, $\chi^2 = 6,198$, $p < 0,05$ для всех трех заболеваний).

На принципиальные различия исследуемых форм акушерского сепсиса указывают и сроки возникновения клинической картины: у большинства пациенток с послеродовым сепсисом (85,7%) симптомы развивались существенно позже, чем у умерших от сепсиса во время родов ($\chi^2 = 6,741$, $p < 0,05$). На 4-е сутки после родоразрешения умерли 28,6%, на 5-е — 42,8%, на 8–13-е сутки — 28,6% женщин. Более тяжелый и длительный характер послеродового сепсиса у этих рожениц сопровождался морфологическими признаками септического шока (100%), нарушениями гемокоагуляции в виде синдрома ДВС, сменяемого гипокоагуляцией и фибринолизом (100%).

В отличие от сепсиса в родах при данной форме акушерского сепсиса большинству рожениц выполнена экстирпация матки с придатками (71,4%, $\chi^2 = 6,964$, $p < 0,05$). Однако ее сроки во всех случаях были запоздалыми: 4–5-е сутки послеродового периода.

В последах женщин, умерших от послеродового сепсиса, существенных воспалительных изменений, бактериальной микрофлоры и клеток воспаления не было ($\chi^2 = 13,00$, $p < 0,05$ для сравнения с умершими от сепсиса во время родов). Наиболее выраженные воспалительные изменения обнаружены в матках, в которых диагностирована типичная картина эндомиометрита, заключающаяся в диффузной воспалительной инфильтрации остатков децидуальной ткани эндометрия и ее распространении по соединительнотканной строме между пучками прилежащего миометрия. Кроме того, при аутопсиях и микроскопическом исследовании органов у 74,1% пациенток ($\chi^2 = 6,964$, $p < 0,05$) находили вторичные пиемические очаги: микроабсцессы в легких, почках, печени и ткани головного мозга, а также признаки синдрома ДВС, инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности — компонентов III этапа SIRS. Бактериологическое исследование крови из полостей сердца и тканей матки обнаружило стафилококки, стрептококки, грибы рода *Candida*, неклостридиальные анаэробные микроорганизмы.

Представленные ниже клинические примеры наглядно демонстрируют описанные клинико-статистические особен-

ности, морфологические и иммуногистохимические признаки двух форм акушерского сепсиса, вызывающие необходимость их четкой и своевременной дифференцировки.

Пример 1. Пациентка К., 16 лет, 18.03.2008 г. доставлена бригадой скорой помощи в больницу скорой медицинской помощи с жалобами на повышение АД до 180/100 мм рт. ст., головную боль, схваткообразные боли внизу живота, с целыми околоплодными водами, в сроке беременности 31–32 недели.

Данная беременность — 1-я, нежеланная; на учете в женской консультации не состояла. Со слов женщины, первая половина беременности протекала без осложнений. Во второй половине отмечала эпизоды повышения АД, незначительную пастозность нижних конечностей. Отсутствие шевеления плода заметила 17.03.2008 г.

Диагностирована антенатальная гибель плода. Развился приступ эклампсии, пациентка потеряла сознание. Выполнено экстренное родоразрешение путем кесарева сечения. Околоплодные воды мутные, желтоватые. Извлечена мертворожденная девочка массой 1150,0 г, длиной 39 см. Дренирована брюшная полость.

После извлечения плода состояние родильницы резко ухудшилось, АД снизилось до 70/20 мм рт. ст. Отделение частично плотно прикрепленной плаценты сопровождалось маточным кровотечением. Проведено выскабливание полости матки. Брюшная полость дренирована. В послеоперационном периоде проводили реанимационные мероприятия, переливание препаратов крови и свежзамороженной плазмы крови, вводили антибиотики. Несмотря на реанимационные мероприятия, 18.03.2008 г. в 22:40 зарегистрирована остановка сердечной деятельности, в 23:00 констатирована биологическая смерть родильницы.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: Септицемия во время 1-х преждевременных родов (в сроке 31–32 недели) при 1-й беременности.

Операция: Экстренное кесарево сечение (18.03.2008 г.).

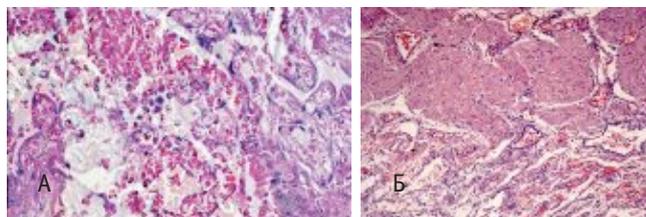
Осложнения: Инфекционно-токсический шок. Маточное кровотечение.

Операции: Выскабливание полости матки, дренирование брюшной полости (18.03.2008 г.).

Сопутствующее заболевание: Хронический пиелонефрит.

Патология плода и последа: Антенатальная гибель плода. Частичное плотное прикрепление нормально расположенной плаценты.

Рис. 1. Септицемия в родах: А — послед с массивной лимфоцитарной инфильтрацией плодных оболочек и интервиллезного пространства (окраска гематоксилином и эозином, 100-кратное увеличение); Б — минимальные воспалительные изменения на границе эндо- и миометрия (окраска гематоксилином и эозином, 640-кратное увеличение). *Здесь и далее в статье фото авторов*



Результаты посмертного бактериологического исследования подтвердили септицемию, вызванную кокковой грамположительной (стрептококковой) микрофлорой и неклостридиальными анаэробными микроорганизмами. Во внутренних органах найдены признаки инфекционно-токсического шока: эритроцитарные, гиалиновые тромбы в сосудах микроциркуляторного русла, периваскулярные кровоизлияния, сладжи эритроцитов в капиллярах межальвеолярных перегородок легких, дистелектазы и отек легких, некротический нефроз, дистрофические изменения паренхиматозных органов, а также респираторный дистресс-синдром взрослых и остановка сердечной деятельности.

При гистологическом исследовании обнаружены входные ворота инфекционного процесса — компоненты последа, в которых констатирован максимальный объем воспалительных изменений в виде массивной лейкоцитарной инфильтрации плодных оболочек (децидуита), базальной пластинки плаценты и между ее ворсин (интервиллузита и инфицированных тромбов), что свидетельствовало о гематогенном пути инфицирования организма матери (рис. 1А).

Прицельное исследование матки (эндо- и миометрия) выявило начальную миграцию лимфоцитов и сегментоядерных лейкоцитов лишь на поверхности эндометрия (рис. 1Б), соответствующую физиологическому притоку воспалительных клеток в зону некроза, то есть к месту родившейся плаценты.

Имуногистохимическая верификация клеток воспаления подтвердила наиболее раннее и объемное поражение плодных оболочек и ворсин плаценты. Воспалительный инфильтрат плодных оболочек (рис. 2–4) был представлен большим количеством гранулоцитов, плазматических клеток и макрофагов, а также единичными Т-лимфоцитами. Положительная реакция на ФНО-α отмечалась во всех клетках. При макро-

Рис. 2. Плодные оболочки: А — диффузно-очаговая инфильтрация компактного слоя сегментоядерными лейкоцитами, лимфоцитами и макрофагами (окраска гематоксилином и эозином, 1000-кратное увеличение); Б — положительная реакция на миелопероксидазу (указана стрелками) гранулоцитов в составе слоя цитотрофобласта и децидуальной части (100-кратное увеличение)

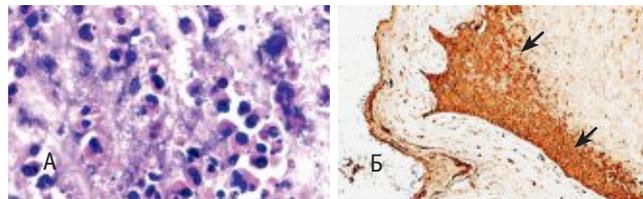


Рис. 3. Плодные оболочки: А — CD68+ макрофаги (указаны стрелкой), сконцентрированные в слое цитотрофобласта и децидуальной части (100-кратное увеличение); Б — плазматические клетки, представленные главным образом в децидуальной части (100-кратное увеличение)

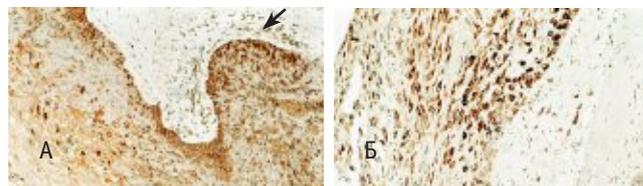
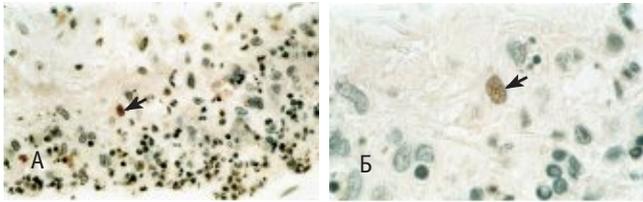


Рис. 4. Плодные оболочки: А — единичные клетки с позитивной реакцией на фактор некроза опухоли α (указаны стрелкой) в компактном слое плодных оболочек (400-кратное увеличение); Б — макрофаг (указан стрелкой) с положительной реакцией на фактор некроза опухоли α (1000-кратное увеличение)



микроскопическом исследовании органов вторичные пиемические очаги не найдены. Преобладали интерстициальные воспалительные изменения, проявления синдрома ДВС и инфекционно-токсического шока.

Патолого-анатомический диагноз

Основное заболевание: Сепсис во время 1-х преждевременных родов (в сроке 31–32 недели) при 1-й беременности: обострение хронического эндометрита, цервицита; диффузный гнойный хориоамнионит, интервиллезит, виллузит, вызванный грамположительными микрококками и неклостридиальными анаэробными микроорганизмами (бактериологическое исследование № 23 от 18.03.2008 г.).

Операция: Экстренное кесарево сечение (18.03.2008 г.).

Осложнения: Инфекционно-токсический шок: эритроцитарные и фибриновые тромбы в сосудах микроциркуляторного русла, периваскулярные кровоизлияния, сладжи эритроцитов в капиллярах межальвеолярных перегородок легких, дистелектазы и отек легких, некротический нефроз, дистрофические изменения паренхиматозных органов. Гиперплазия костного мозга, гиперплазия и миелоидная метаплазия селезенки и лимфатических узлов, межлочечный гепатит. Маточное кровотечение.

Операции: Выскабливание полости матки, дренирование брюшной полости (18.03.2008 г.).

Сопутствующее заболевание: Хронический пиелонефрит.

Патология плода и последа: Антенатальная гибель плода. Частичное плотное прикрепление нормально расположенной плаценты.

Пример 2. У женщины Д., 17 лет, 1-я беременность протекала на фоне хронического пиелонефрита. С 32 недель отмечала повышение АД до 150/90 мм рт. ст., анемию, отеки. 25.02.2009 г. в сроке 37 недель АД повысилось до 180/100 мм рт. ст. С приема в женской консультации госпитализирована в акушерский стационар, где было выполнено кесарево сечение. Извлечен живой новорожденный массой 3100 г. Ранний послеоперационный период протекал благополучно, женщина была выписана из стационара. Внезапно 02.03.2009 г. состояние резко ухудшилось, роженица потеряла сознание, развились признаки острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. Женщина экстренно госпитализирована в анестезиологическо-реанимационное отделение. Проведены интубация трахеи, ИВЛ, пункция и катетеризация подключичной вены справа. По результатам общего анализа крови при поступлении, лейкоцитоз — до $20,0 \times 10^9$, палочкоядерные лейкоциты — 24%. По результатам общего анализа мочи, протеинурия 0,033%, лейкоциты — до 18 в поле зрения, эритроциты — до 24 в поле

зрения. Интенсивная реанимационная терапия, проводимая в течение 3 часов, оказалась безуспешной. Роженица умерла на 9-е сутки послеродового периода.

Заключительный клинический диагноз

Основное заболевание: Послеродовой сепсис после 1-х оперативных преждевременных родов в сроке 37 недель беременности.

Операция 1: Экстренное кесарево сечение (25.02.2009 г.).

Осложнения основного заболевания: Бактериально-токсический шок. Синдром ДВС.

Операция 2: Пункция и катетеризация подключичной вены справа (02.03.2009 г.).

Реанимационные мероприятия: ИВЛ, инфузионно-трансфузионная терапия.

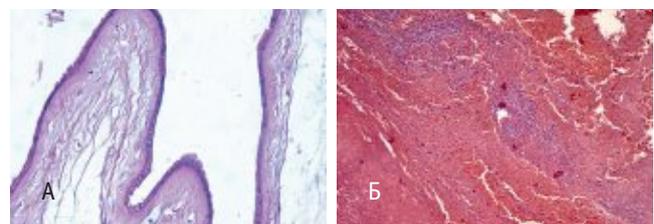
Фоновые заболевания: Хронический пиелонефрит. Анемия I степени.

В отличие от предыдущего клинического случая (септицемии в родах) начало септического процесса регистрировали в послеродовом периоде на 6-е сутки после оперативного родоразрешения с последующей быстро прогрессирующей клинической картиной сепсиса. В последе не выявлены воспалительные изменения, что свидетельствовало о послеродовом характере возникновения септического процесса (рис. 5А). По данным микроскопического исследования, наибольший объем воспалительного поражения вызван диффузным эндометритом с расслаивающими кровоизлияниями (рис. 5Б). Результаты микроскопического исследования матки при данной нозологической форме сепсиса принципиально отличались от таковых в случае материнской смерти от септицемии в родах.

При интактных компонентах последа (см. рис. 5А) выраженную воспалительную инфильтрацию обнаружили в париетальной части (см. рис. 5Б) с переходом в миометрий и просветы оставшихся эндометриальных желез. Главными признаками гнойного эндометрита, отличающими его от физиологического воспалительного вала, служили глубина и выраженность инфильтрации. Она выходила за пределы сохранившегося эндометрия, проникала между инволютивными маточно-плацентарными артериями, распространялась далеко в прилежащий миометрий, главным образом по отечным межмышечным прослойкам.

Иммуногистохимическая верификация клеток воспаления в составе париетального эндометрия и плацентарной площадки матки демонстрировала существенные отличия от аналогичных образцов ткани женщин, погибших от септицемии в родах, и позволила детализировать особенности эндометрита при послеродовом сепсисе.

Рис. 5. Послеродовой сепсис: А — интактные плодные оболочки (окраска гематоксилином и эозином, 100-кратное увеличение); Б — диффузный эндометрит с расслаивающими кровоизлияниями (окраска гематоксилином и эозином, 100-кратное увеличение)



Максимальную концентрацию макрофагов наблюдали как в пределах плацентарной площадки (рис. 6А), так и по ходу соединительнотканых прослоек между мышечными пучками. При эндомиометритах численность плазматических клеток, составивших существенную часть воспалительного инфильтрата плацентарной площадки, преимущественно в зонах отека, несколько уступала таковой макрофагов (рис. 6Б). Гранулоциты формировали небольшие скопления в плацентарной площадке, отдельные клетки наблюдали среди мышечных пучков. Особый интерес вызвала высокая иммуноэкспрессия ФНО-α в строме эндометрия и миометрия, обнаруженная в составе воспалительного инфильтрата при эндомиометрите (рис. 6В).

Патолого-анатомический диагноз

Основное заболевание: Послеродовой сепсис (085) после 1-х преждевременных экстренных оперативных родов в сроке 37 недель — септикопиемия: гнойный эндометрит, сальпингит, перисальпингит, межлужочный гепатит, межлужочный миокардит, гнойный трахеобронхит, двусторонняя сливная пневмония, гнойный менингоэнцефалит.

Операция: Экстренное кесарево сечение 25.02.2009 г.

Фоновое заболевание: Апостематозный нефрит.

Осложнения основного заболевания: Бактериальный шок. Синдром ДВС, отек легких.

Балльная оценка иммуногистохимической активности клеток воспаления и их маркеры в плодных оболочках и матке женщин, умерших от септицемии в родах и послеродового сепсиса, представлены в таблице.

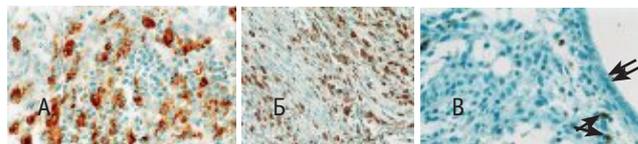
ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический анализ наблюдений материнской смерти вследствие септических осложнений убедительно свидетельствует об особенностях течения двух нозологических форм акушерского сепсиса (сепсиса во время родов и послеродового): различных условиях возникновения (дородовом фоне и предшествующих заболеваниях), сроках начала клинических проявлений и гибели женщин, исходах беременности и родов для плода, составе клеток воспаления, их локализации и активности во входных воротах инфекции. Обе исследуемые формы акушерского сепсиса объединяет сходство финальных стадий, протекающих с симптомами и морфологическими признаками инфекционно-токсического шока, синдрома ДВС и полиорганной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные клинко-статистические особенности, морфологические и иммуногистохимические эквиваленты двух форм акушерского сепсиса диктуют необходимость их четкой и своевременной дифференциации с целью реализации стратегического принципа лечения — локализации

Рис. 6. Послеродовой сепсис, 5-е сутки пуэрперия, матка: А — выраженная инфильтрация миометрия макрофагами (маркер CD68) (400-кратное увеличение); Б — плазматические клетки среди миоцитов (маркер Plasma cell) (200-кратное увеличение); В — отдельные макрофаги, синтезирующие фактор некроза опухоли α (маркер фактора некроза опухоли Аα) (указаны стрелками), справа — стенка эндометриальной железы (указана двойной стрелкой) (400-кратное увеличение)



Таблица

Типы клеток воспаления и их иммуногистохимическая активность в плодных оболочках и матке при сепсисе во время родов и послеродовом сепсисе

Клетки воспаления и их маркеры	Сепсис во время родов (n = 6)	Послеродовой сепсис (n = 7)
<i>Плодные оболочки</i>		
Гранулоциты (миелопероксидаза)	+++	—
Макрофаги (маркер CD68)	+++	—
Плазматические клетки (маркер Plasma cell)	++	—
Макрофаги (маркер фактора некроза опухоли Аα)	+++	—
<i>Матка</i>		
Гранулоциты (миелопероксидаза)	+	++
Макрофаги (маркер CD68)	+/-	+++
Плазматические клетки (маркер Plasma cell)	—	+++
Макрофаги (маркер фактора некроза опухоли Аα)	—	++

системной воспалительной реакции на этапе первичного очага, предотвращения перехода в синдром системной воспалительной реакции, профилактики материнских и перинатальных потерь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебеденко Е. Ю. Резервы снижения материнской смертности на современном этапе: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2010. 45 с. [Lebedenko E. Yu. Rezervy snizheniya materinskoj smertnosti na sovremennom etape: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Rostov-na-Donu; 2010. 45 s. (in Russian)]
2. Милованов А. П., Лебеденко Е. Ю., Михельсон А. Ф. Пути снижения акушерских потерь. Акушерство и гинекология. 2012; 4–1: 74–8. [Milovanov A. P., Lebedenko E. Yu., Mikhel'son A. F. Puti snizheniya akusherskikh poter'. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 4–1: 74–8. (in Russian)]
3. Миханюшина Н. А. Клинико-морфологические особенности сепсиса в родах и послеродовом периоде. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009. 24 с. [Mikhanoshina N. A. Kliniko-morfologicheskie osobennosti sepsisa v rodakh i poslerodovom periode. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2009. 24 s. (in Russian)]

4. Куликов А. В., Спирин А. В., Левит А. Л., Малкова О. Г. Особенности септического шока в акушерстве. Анестезиология и реаниматология. 2012; 6: 58–62. [Kulikov A. V., Spirin A. V., Levit A. L., Malkova O. G. Osobennosti septicheskogo shoka v akusherstve. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2012; 6: 58–62. (in Russian)]
5. Гельфанд Б. Р., Руднов В. А., Галстян Г. М., Гельфанд Е. Б., Заболотских И. Б., Золотухин К. Н. и др. Сепсис: терминология, патогенез, клинко-диагностическая концепция. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017; 16(1): 64–72. [Gelfand B. R., Rudnov V. A., Galstyan G. M., Gelfand E. B., Zabolotskikh I. B., Zolotukhin K. N. i dr. Sepsis: terminologiya, patogenez, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2017; 16(1): 64–72. (in Russian)]
6. Девятова Е. А. Акушерский сепсис. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015; 3: 33–44. [Devyatova E. A. Akusherskii sepsis. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2015; 3: 33–44. (in Russian)]