



## Патологоанатомическая характеристика септического шока в условиях современной терапии

В. С. Чирский\*, Е. А. Андреева, А. К. Юзвинкевич, И. В. Гайворонский

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

**Цель** настоящего исследования заключалась в выявлении морфологических особенностей повреждения органов при шоке у умерших с разными вариантами сепсиса в условиях современной комплексной терапии.

**Материал и методы.** Нами был исследован архивный материал 93 аутопсий умерших с клиническим диагнозом сепсис. При микроскопическом исследовании оценивали частоту встречаемости среди наблюдений и распространенность признаков повреждения сосудов микроциркуляторного русла, а также паренхимы органов: миокарда, печени, почек, головного мозга. Проводили статистическую обработку полученных данных с определением достоверных различий между группами наблюдений.

**Результаты.** Выделено 4 группы наблюдений: 1-я – с лейкоцитарными мини-очагами и шоком ( $n=10$ ), 2-я – с мини-очагами без шока ( $n=11$ ), 3-я – без гнойных метастазов с шоком ( $n=15$ ), 4-я – без гнойных метастазов без шока ( $n=43$ ). Установлено, что основным этиологическим фактором септического шока является грамотрицательная микрофлора. При септическом шоке активация свертывающей системы более выражена, что подтверждается большей частотой обнаружения тромбов в просветах сосудов микроциркуляторного русла. В группе с шоком и лейкоцитарными мини-очагами лейкостаз в сосудах почки и десквамации эндотелия обнаруживались достоверно чаще ( $p=0.01$ ), чем в группе с шоком без гнойных метастазов.

**Заключение.** Септический шок выявляется у каждого четвертого (26%) умершего с данной патологией. В основе его развития лежит гиперэргический ответ организма на генерализованную грамотрицательную инфекцию, в 64% случаев представленную *Klebsiella pneumoniae*. Для септического шока характерны снижение тонуса артериол, отсутствие или минимальные проявления гнойного метастазирования, более тяжелое повреждение сосудов микроциркуляторного русла, выражающееся в распространенном слущивании эндотелиоцитов в просвет сосудов, частом формировании сладж-феномена и тромбов в сосудах миокарда, а также гиалиновых мембран в легких. Обнаружение в тканях умерших при септическом шоке хотя бы минимальных проявлений гнойного метастазирования сопряжено с усилением экспрессии в эндотелии сосудов миокарда адгезивных молекул, его десквамацией, появлением лейкостазов в почках. Указанные немногочисленные морфологические различия связаны с характером реакции организма пациентов на генерализованную инфекцию и, соответственно, скоростью ее развития.

**Ключевые слова:** сепсис, шок, микроциркуляция, эндотелий, лейкостаз, тромбоз.

### Pathomorphological Characteristics of Septic Shock in Modern Therapy

© V. S. Chirskii\*, E. A. Andreeva, A. K. Yuzvinkevich, I. V. Gaivoronskii, 2020

S.M. Kirov Military-Medical Academy, St. Petersburg, Russia

**The aim** of this study was to identify the morphological features of organ damage due to shock in deceased with different types of sepsis under modern complex therapy.

**Material and methods.** We studied archival material of 93 autopsies of the deceased with a clinical diagnosis of sepsis. Microscopic examination assessed the frequency among the observed groups and the prevalence of signs of damage to the microvasculature vessels, as well as organ parenchyma: myocardium, liver, kidneys, and brain. Statistical processing of the obtained data was carried out with the determination of significant differences between the observed groups.

**Results.** 4 observation groups were distinguished: the first group with leukocyte mini-foci and shock ( $n=10$ ), the second group with mini-foci without shock ( $n=11$ ), the third group without purulent metastases with shock ( $n=15$ ), the fourth group without purulent metastases without shock ( $n=43$ ). It was revealed that the main etiological factor of septic shock is gram-negative microflora. It was found that in septic shock, the activation of the coagulation system is more pronounced, which is confirmed by the greater frequency of detection of blood clots in the lumen of microvasculature blood vessels. In the deceased groups with shock and leukocyte mini-foci leukostasis in the kidney vessels and desquamation of the endothelium were detected reliably ( $p = 0.01$  and  $p = 0.01$ ) more often than in the group with shock without purulent metastases.

**Conclusion.** Septic shock is detected in every fourth (26%) deceased with this pathology. Septic shock development is based on the hyperergic response of the body to a generalized gram-negative infection, in 64% of cases presented by *Klebsiella pneumoniae*. Septic shock is characterized by decrease in arteriole tone, absence or minimal manifestations of purulent metastasis, more severe damage to the vessels of the microcirculatory bed,

manifested through the widespread exfoliation of endotheliocytes in the lumen of the vessels, frequent development of a sludge phenomenon and blood clots in the vessels of the myocardium, as well as hyaline membranes in the lungs. The detection of at least minimal manifestations of purulent metastasis in the tissues of those who died from septic shock is associated with increased expression of adhesive molecules in the myocardial vascular endothelium, its desquamation, and the appearance of leukostasis in the kidneys. These few morphological differences are associated with the nature of the patient's body reaction to a generalized infection and, accordingly, the rate of its development.

**Key words:** *sepsis, shock, microcirculation, endothelium, leukostasis, thrombosis.*

**\*Автор для переписки:**

Чирский Вадим Семенович

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, ул. Академика Лебедева, 6, г. Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

E-mail: v\_chirsky@mail.ru

**\*Corresponding author:**

Vadim Chirskii

S.M. Kirov Military-Medical Academy, ul. Akademika Lebedeva, 6, St. Petersburg, 194044, Russian Federation

E-mail: v\_chirsky@mail.ru

## Введение

Сепсис – жизнеугрожающее состояние, требующее особого подхода в диагностике и лечении ввиду сложности этиопатогенеза, наличия многочисленных звеньев развития, а также зависимости течения, как от состояния организма-хозяина, так и от этиологического фактора, вызвавшего его.

В 2016 г. были подведены итоги 3-го международного консенсуса по сепсису и септическому шоку под названием «Сепсис – 3» [2]. Септический шок (СШ) был определен как особая клиническая форма сепсиса с глубокими циркуляторными и метаболическими нарушениями, требующими использования вазопрессоров на протяжении более одного часа для восстановления уровня среднего артериального давления выше 65 мм рт. ст. при проведении адекватной инфузионной терапии [9, 11, 12]. Одним из ключевых критериев клинической диагностики СШ был признан уровень лактата крови выше 2 ммоль/л. [7]. В современной литературе называют четыре клинических условия развития СШ: наличие документированного источника гнойной инфекции, проявления синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), клинико-лабораторные признаки органной гипоперфузии с развитием полиорганной недостаточности, наличие неуправляемой артериальной гипотензии, не поддающейся коррективке с помощью инфузий и требующей использования вазопрессоров [3, 4].

В настоящее время большинство научно-исследовательских работ посвящено клинической составляющей СШ, четкие морфологические критерии данного состояния отсутствуют. Несмотря на это, в ряде работ акцентируется внимание на том, что у умерших с СШ при микроскопическом исследовании должны быть обнаружены фатальные нарушения как со стороны микроциркуляции, так и со стороны паренхиматозных клеток [9].

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении морфологических особенностей повреждения органов при септическом шоке у умерших с разными вариантами гнойного метастазирования в условиях современной комплексной терапии.

## Материал и методы исследования

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

Среди наблюдений было 53 мужчины и 40 женщин. Возраст варьировал от 18 до 88 лет, наибольшее количество случаев приходилось на возрастной интервал в 50–60 лет.

Всем пациентам проводилась антибиотикотерапия. Ее длительность составляла  $22 \pm 1.3$  сут. Длительность госпитализации и антибиотикотерапии колебалась в значительных пределах (табл. 1). В 19% наблюдений длительность антибиотикотерапии составляла менее 5 сут. В 55% случаев проводилась смена антибиотиков.

Исходя из различной степени выраженности метастатического гнойного процесса, все наблюдения были разделены на 4 группы: с макроскопически различимыми метастатическими абсцессами (8 чел.); с микроскопически различимыми метастатическими абсцессами (6 чел.); с единичными скоплениями лейкоцитов по ходу капилляров (10–15 клеток) – лейкоцитарными мини-очагами (21 чел.); без признаков гнойного метастазирования (58 чел.).

Распределение пациентов с клиническим диагнозом сепсис по полу, возрасту, длительности госпитализации и по продолжительности антибиотикотерапии представлено в табл. 1.

При проведении микроскопического исследования полуколичественно оценивали наличие и характер гнойных метастазов; активацию свертывающей системы; повреждение эндотелия; повышение проницаемости сосудистой стенки; повреждения паренхимы органов (табл. 2).

Качественно проводилась оценка экспрессии рецепторов к ICAM-1 посредством иммуногистохимической реакции

Таблица 1

**Распределение наблюдений по полу, возрасту, длительности госпитализации и продолжительности антибиотикотерапии**

Признак	1-й вариант	2-й вариант	3-й вариант	4-й вариант
Пол мужской/женский	6/2	4/2	11/10	31/27
Возраст, лет	54±12	56±10	55.6±7	60±5
Длительность последней госпитализации	14.0±0.7	24.0±0.7	17.4±0.5	23.8±0.3
Длительность антибиотикотерапии	17.0±1.2	15.0±1.2	22±0.8	16.6±0.3
Препараты антибиотикотерапии	фторхинолоны, производные 5-нитроимидазола, оксазолидоны, цефалоспорины, карбапенемы	фторхинолоны, производные 5-нитроимидазола, оксазолидоны, цефалоспорины, карбапенемы, аминогликозиды, гликопептиды, β-лактамы, пенициллины	карбапенемы, цефалоспорины, производные 5-нитроимидазола, аминогликозиды, тетрациклины, пенициллины, фторхинолоны, β-лактамы, оксазолидон, полимиксины	карбапенемы, производные 5-нитроимидазола, аминогликозиды, тетрациклины, гликопептиды, пенициллины, фторхинолоны, β-лактамы
Смена антибиотикотерапии, % случаев	25%	50%	50%	50%

(ИГХ-реакции) с маркером CD54 в миокарде, легких, головном мозге.

Определили толщину стенки и диаметр просвета артериол печени с последующим расчетом индекса Керногана ( $IK=t/d$ , где  $t$  – толщина стенки сосуда,  $d$  – диаметр просвета сосуда), удельный объем поврежденных кардиомиоцитов и гепатоцитов.

Оценку повреждения миокарда проводили при помощи поляризационной микроскопии при ув.  $\times 100$  с подсчетом удельного объема поврежденных кардиомиоцитов. Оценку повреждения печени проводили количественным анализом удельного объема вакуолизированных гепатоцитов. Подсчет проводили с помощью окулярного морфометрического устройства многоцелевого назначения (Сидорин В.С., 1988) в 10 полях зрения и вычислением среднего значения.

Кроме этого, оценивали частоту и распространенность (полуколичественно) центроlobулярных некрозов гепатоцитов.

Идентификацию возбудителя и наличие бактериемии оценивали по результатам прижизненных и посмертных посевов крови и тканей.

Вывод, накопление, хранение и первичную сортировку данных исследования осуществляли с помощью портативного 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 проводилась 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 проводили по критерию Стьюдента при уровне его значимости  $p < 0.05$ . 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  $Y$ .

### Результаты и их обсуждение

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 (классической септикопиемией и септицемией) не встречался.

По степени выраженности гнойного метастазирования и наличию шока все умершие были разделены на 4 группы: 1-я – с лейкоцитарными мини-очагами и шоком (10 чел.); 2-я – с лейкоцитарными мини-очагами без шока (11 чел.); 3-я – без гнойных метастазов и с

Таблица 2

## Частота встречаемости морфологических изменений в органах, %

Признаки	1-я группа – мини-очаги и шок			2-я группа – мини-очаги без шока			3-я группа – без гнойного мета- стазирования с шоком			4-я группа – без гнойного метастазирова- ния и без шока		
	миокард	головной мозг	почка	миокард	головной мозг	почка	миокард	головной мозг	почка	миокард	головной мозг	почка
Лейкостазы	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		

шоком (15 чел.); 4-я – без гнойных метастазов и без шока (43).

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

При проведении прижизненного бактериологического исследования у умерших 1-й 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-й группы, как и в 1-й, прижизненно в 1 случае выявлялась грамположительные микроорганизмы *Staphylococcus aureus*, в остальных – и прижизненно, и посмертно – грамотрицательные *Klebsiella pneumonia* и *Acinetobacter*.

Наблюдения 3-й и 4-й групп 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 соответ-

ствовало рекомендациям по диагностике и лечению сепсиса и септического шока Sepsis-3. По нашим данным, у 25% пациентов с отсутствием гнойных метастазов развился шок (3-я группа).

При проведении прижизненного бактериологического исследования у умерших 3-й 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-й группы обнаружено, что прижизненно выявлялась грамотрицательная микрофлора, в 1 случае – смешанная и в 2 посева крови оказался стерильным. Посмертно, как и в 3-й 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 (табл. 2): повреждения

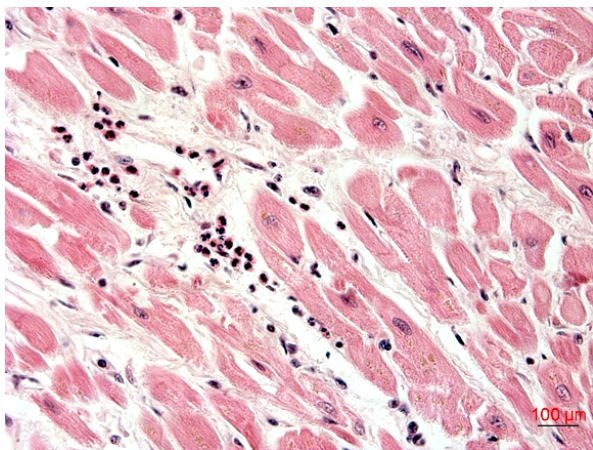


Рис. 1. Мини-очаги в миокарде. Скопление лейкоцитов вокруг капилляра. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200.

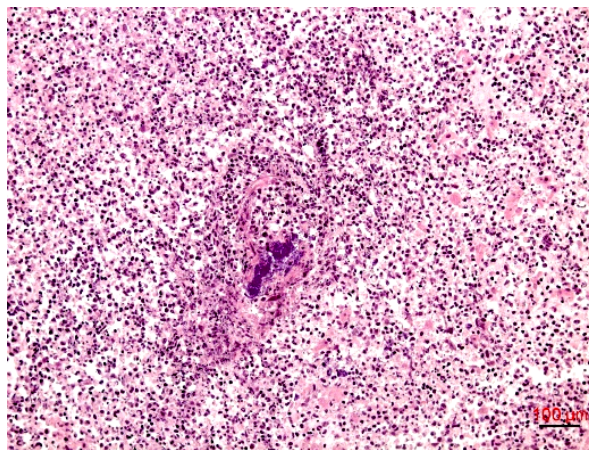


Рис. 2. Метастатический абсцесс в почке: скопление базофильно окрашенных микроорганизмов на месте разрушенного сосуда с очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×100.

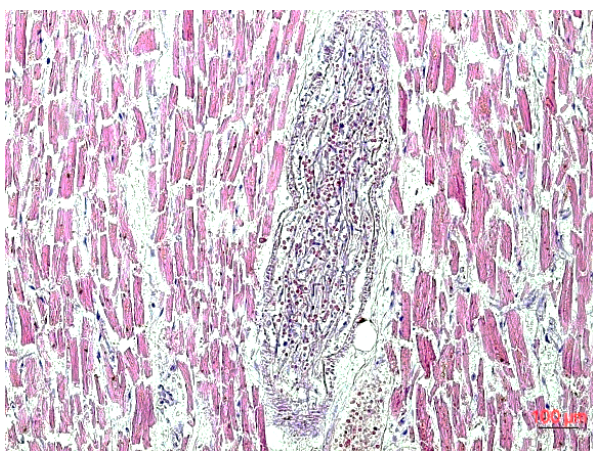


Рис. 3. Слученный эндотелий в просвете вены миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200.

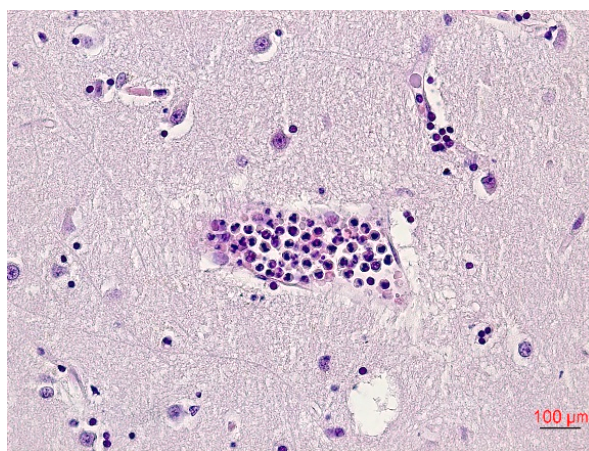


Рис. 4. Лейкоцитарный стаз в просвете капилляра головного мозга. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200.

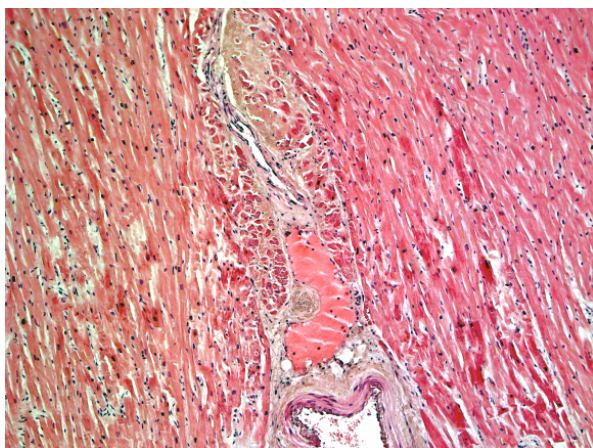


Рис. 5. Сладж-феномен в капиллярах миокарда. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×100.

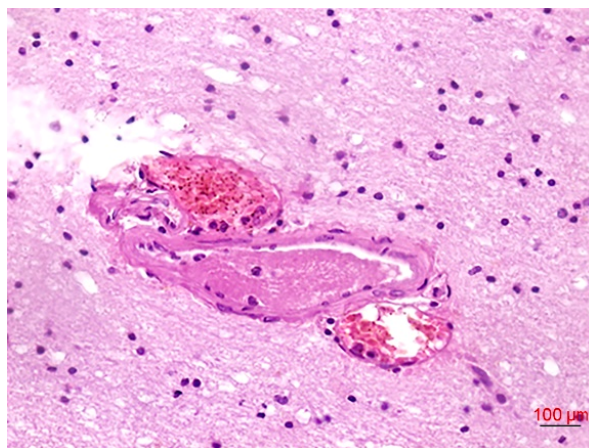


Рис. 6. Микротромб в просвете вены головного мозга – фиксированные к стенке массы фибрина. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×400.

эндотелия и стенки микрососудов; активации свертывающей системы; повышения проницаемости.

Признаки повреждения эндотелия были представлены набуханием и слущиванием эндотелия (рис. 3), лейкоцитарными стазами (рис. 4). Активация свертывающей системы крови характеризовалась наличием сладж-

феномена (рис. 5), агрегацией эритроцитов в расширенных капиллярах, микротромбами (рис. 6). Повышение проницаемости выявлялось в виде диапедезных кровоизлияний (чаще в головном мозге) и гиалиновых мембран в альвеолах легких.

При сравнении наблюдений с развитием шока и без него выявлено, что в первом

Таблица 3

## Некротические изменения в органах исследуемых групп

Признаки	1-я группа – мини-очаги и шок	2-я группа – мини-очаги без шока	3-я группа – без гнойного метастиазиро- вания с шоком	4-я группа – без гнойного метастиазиро- вания и без шока
Центролобулярные некрозы печени (частота встречаемости)	42	33	22	33
Удельный объем поврежденных кардиомиоцитов	32.7±0.9	37.5±8.6	52.0±7.4	26.0±5.9
Жировая дистрофия гепатоци- тов (удельный объем)	64.8±3.8	83.1±3.8	67.3±11.2	62.5±9.5

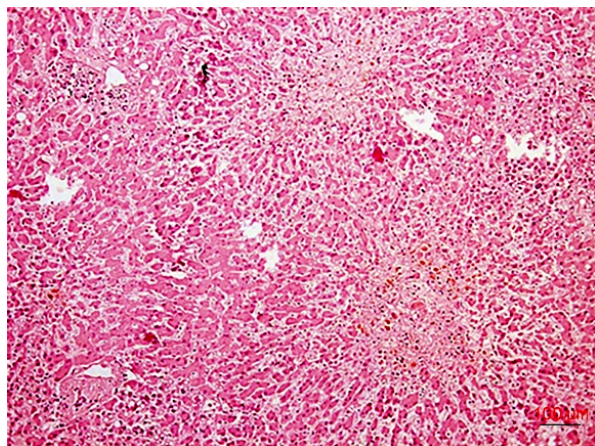


Рис. 7. Центролобулярные некрозы печени. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×100.

случае достоверно более выражено сдушивание 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-й и 2-й групп обнаружено, что у умерших с лейкоцитарными мини-очагами и шоком чаще встречается и более выражено сдушивание эндотелиоцитов в просвет сосудов ( $p=0.03$ ), гиалиновые мембраны в легких имеют более распространенный характер ( $p=0.01$ ).

В ходе анализа данных 3-й и 4-й 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-й и 3-й групп выявлено, что в группе с шоком и мини-очагами достоверно чаще и более выражено сдушивание эндотелия ( $p=0.01$ ), а также чаще встречались лейкоцитозы в сосудах почки ( $p=0.02$ ).

При проведении ИГХ-исследования с использованием маркера CD54 выявлено, что у умерших 1-й группы в отличие от остальных наблюдений большинство эндотелиоцитов миокарда десквамировано и интенсивно экс-

прессируют ICAM-1. В ткани головного мозга сохранялась мозаичность экспрессии, интенсивность экспрессии являлась преимущественно слабой. В капиллярах и венолах почек и легких в отсутствие пиелонефрита и пневмонии обнаруженная в эндотелии более чем в половине капилляров и венул экспрессия антигена ICAM-1 была умеренно и резко выражена.

При микроскопическом исследовании повреждение паренхимы органов было представлено дистрофическими и некробиотическими проявлениями: некрозом эпителия проксимальных канальцев почки, жировой дистрофией и центролобулярными некрозами в печени, токсико-гипоксическими повреждениями кардиомиоцитов в виде свечения при изучении в поляризованном свете. В печени повреждение паренхимы было документировано центролобулярными некрозами, чаще они встречались у умерших 1-й группы (рис. 7), что соответствует данным литературы [9] и свидетельствует о снижении печеночной перфузии как следствии системной гипотензии. Однако, достоверного различия среди групп выявлено не было. Удельный объем гепатоцитов с жировой дистрофией также оказался примерно равным. Частота встречаемости некроза эпителия проксимальных канальцев почки была одинакова (около 70 %) для всех групп (табл. 3).

Диффузно-очаговое усиление анизотропии саркоплазмы более выражено в наблюдениях 3-й группы, чем у умерших без гнойных метастазов и шока ( $p=0.02$ ). В 1-й и 2-й группах данный показатель оказался примерно равным, что может свидетельствовать о роли гнойного метастатического поражения миокарда (91% наблюдений с мини-очагами).

Изучение клинко-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 было 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-й группе шок был диагностирован в среднем за 3 сут до наступления летального исхода, в 3-й группе данное состояние развивалось в 60 % наблюдений в день летального исхода.

При анализе результатов микробиологического исследования выявлено, что основным этиологическим фактором, вызывающим СШ, в отличие от классической септикопиемии, являются грам-отрицательные микроорганизмы. Особенностью данной микрофлоры является наличие эндотоксина, способного непосредственно воздействовать на эндотелиоциты с активацией паттерн-распознающих рецепторов – Toll-like рецепторы 4 типа (TLR4). Стимуляция данных рецепторов приводит к активации факторов транскрипции (NF- $\kappa$ B, белка-активатора-1 и interferon-response factor-3), которые приводят к активации провоспалительных генов, кодирующих индуцибельную синтазу NO, TNF- $\alpha$  и интерферон- $\beta$  [10]. Кроме того, под действием эндотоксина активируется апоптоз эндотелиальных клеток по сигнальному пути YAP, чему способствует ФНО и ИЛ-1. Его морфологическим подтверждением служит десквамация эндотелиоцитов [8, 13].

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 [2, 5, 6], возникновение которого связано с воздействием эндотоксина грамотрицательных бактерий на эндотелий сосудов [1]. 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-й и 3-й групп,

выявлено отсутствие значимых различий. 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 различия частоты встречаемости лейкостазов в органах в случаях 1-й 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.

## Заключение

Септический шок представляет собой особую клинко-морфологическую форму сепсиса, выявляющуюся у каждого четвертого (26%) умершего с данной патологией. В основе его развития лежит гиперэргический ответ организма на генерализованную грам-отрицательную инфекцию, в 64% случаев представленную *Klebsiella pneumoniae*.

Морфологически для септического шока характерно снижение тонуса артериол, отсутствие или минимальные проявления гнойного метастазирования (отсутствие гнойных метастазов выявляется в 62% случаев септического шока, наличие лейкоцитарных мини-очагов – в 38%), более тяжелое повреждение сосудов микроциркуляторного русла, выражающееся в распространенном слущивании эндотелиоцитов в просвет сосудов, частом формировании сладж-феномена и тромбов в сосудах миокарда, а также гиалиновых мембран в легких.

Развитие шока чаще отмечается у пациентов, имеющих лейкоцитарные мини-очаги, где они составляют примерно половину (47%) наблюдений (в группе с отсутствием гнойных метастазов – только четвертую ее часть (25%)).

Обнаружение в тканях умерших при септическом шоке хотя бы минимальных проявлений гнойного метастазирования сопряжено с усилением экспрессии в эндотелии сосудов миокарда адгезивных молекул, его десквамацией, появлением лейкостазов в почках. Эти немногочисленные морфологические различия в группах с наличием лейкоцитарных мини-очагов и их отсутствием связаны с характером реакции организма пациентов на генерализованную инфекцию и, соответственно, со скоростью ее развития. У умерших в первые сутки, метастатическое поражение сосудов микроциркуляторного русла, как правило, отсутствует, появление лейкоцитарных мини-очагов характерно для летальных исходов, развившихся в среднем через трое суток после диагностики шока.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Белянин В.Л., Рыбакова М.Г. Сепсис. Патологическая анатомия. Пособие для врачей. СПб.: ГПAB; 2004 [Belyanin VL, Rybakova MG. Sepsis. Patologicheskaya anatomiya. Posobie dlya vrachei. Saint Petersburg: GPAB; 2004] (in Russian).
2. Мишнев О.Д., Гринберг А.М., Зайратьянц О.В. Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса. Архив патологии. 2016; № 6: 3–8 [Mishnev OD, Grinberg LM, Zairatyants OV. Actual problems of the pathology of sepsis: 25 years in search of a consensus. Arkhiv patologii. 2016;78(6):3.] (in Russian). doi: 10.17116/patol20167863-8
3. Карсанов А.М., Сажин В.П., Маскин С.С. Сепсис (четверть века поисков). Владикавказ: ИПЦ ИП Цопанова А.Ю.; 2017 [Karsanov AM, Sazhin VP, Maskin SS. Sepsis (chetvert' veka poiskov). Vladikavkaz: IPTs IP Tsopanov A.Yu.; 2017] (in Russian).
4. Лыткин М.И., Костюченко А.Л. Принципы диагностики и лечения септического шока. Военно-медицинский журнал. 1988;7:38–40 [Lytkin MI, Kostyuchenko AL. Printsipy diagnostiki i lecheniya septicheskogo shoka. Voenno-meditsinskii zhurnal. 1988;7:38–40] (in Russian).
5. Руднов В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016;13(5):88–93 [Rudnov VA. Clinical recommendations on diagnostics and treatment of severe sepsis and septic shock in medical units of St. Petersburg. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. 2016 Oct;13(5):88–94.] (in Russian). doi: 10.21292/2078-5658-2016-13-5-88-94
6. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис. Классификация, клинко-диагностическая концепция, лечение. Мед. Информ. М.: Агенство. 2013. 360 [Savel'ev VS, Gel'fand BR. Sepsis. Klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya, lechenie. Med. Inform. Moscow: Aгенstvo. 2013. 360] (in Russian).
7. Чирский В.С., Юзвинкевич А.К., Андреева Е.А. Критерии морфологической диагностики сепсиса. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018;4:66–72 [Chirsky VS, Yuzvinkevich AK, Andreeva EA. Criteria for the morphological diagnosis of sepsis. Vestnik Rossiiskoi Voenno-Medicinskoi Akademii. 2018;4:66–72] (in Russian).
8. Bauer PR. Microvascular responses to sepsis: clinical significance. Pathophysiology. 2002 Jun;8(3):141–8. doi: 10.1016/S0928-4680(02)00007-X
9. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. Nature Reviews Disease Primers. 2016 Jun 30;2:1–20. doi: 10.1038/nrdp.2016.45
10. Legrand M, Klijn E, Payen D, Ince C. The response of the host microcirculation to bacterial sepsis: does the pathogen matter? Journal of Molecular Medicine. 2010 Jan 30;88(2):127–33. doi: 10.1007/s00109-009-0585-6
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Medicine. 2017 Jan 18;43(3):304–77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801. doi: 10.1001/jama.2016.0287
13. Yi L, Huang X, Guo F, Zhou Z, Chang M, Tang J, et al. Lipopolysaccharide Induces Human Pulmonary Micro-Vascular Endothelial Apoptosis via the YAP Signaling Pathway. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2016 Oct 19;6. doi: 10.3389/fcimb.2016.00133

Поступила в редакцию 26.12.2019

Принята в печать 28.02.2020

Received 26.12.2019

Accepted 28.02.2020

Для цитирования: Чирский В.С., Андреева Е.А., Юзвинкевич А.К., Гайворонский И.В. Патоморфологическая характеристика септического шока в условиях современной терапии. Журнал анатомии и гистопатологии. 2020; 9(1): 69–76. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-69-76

For citation: Chirskii V.S., Andreeva E.A., Yuzvinkevich A.K., Gaivoronskii I.V. Pathomorphological characteristics of septic shock in modern therapy. Journal of Anatomy and Histopathology. 2020; 9(1): 69–76. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-69-76