



© СС © В. С. Чирский, Е. А. Андреева, А. К. Юзвинкевич, 2020

УДК 616.94:612.135

DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-72-79

В. С. Чирский, Е. А. Андреева*, А. К. Юзвинкевич

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ СЕПСИСЕ

Поступила в редакцию 31.01.2020 г.; принята к печати 06.11.2020 г.

Резюме

Введение. Изучение сепсиса является одним из приоритетных направлений научных исследований в области здравоохранения в связи с высокой встречаемостью и летальностью. При патолого-анатомической диагностике септического состояния отсутствуют четкие критерии оценки сосудов микроциркуляторного русла.

Цель работы — дать характеристику изменениям сосудов микроциркуляторного русла при разных морфологических вариантах сепсиса.

Методы и материалы. Проанализировано 93 наблюдения летальных исходов с клиническим диагнозом «Сепсис». Проведено исследование патоморфологических признаков повреждения микрососудов, повреждения паренхиматозных клеток органов (миокарда, головного мозга, печени, почек, легких), наличия воспалительных инфильтратов.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что морфологическими проявлениями сепсиса, помимо гнойного метастазирования разной степени выраженности, являются признаки повреждения микрососудов, такие как экспрессия эндотелиоцитами молекул адгезии, их слущивание, лейкоцитарные стазы, краевое стояние и выход единичных лейкоцитов за пределы сосудов, фибриновые и гиалиновые микротромбы как проявление ДВС-синдрома.

Заключение. Независимо от степени выраженности гнойного метастатического процесса, для септического поражения характерны одни и те же изменения со стороны микроциркуляторного русла, выражающиеся в усилении экспрессии эндотелиоцитами адгезивных молекул (ICAM-1), слущивании эндотелиоцитов (51 %), краевом стоянии лейкоцитов (38 %), выходе единичных лейкоцитов за пределы сосудов (21 %), лейкоцитарном стазе (55 %), формировании фибриновых и гиалиновых микротромбов (45 %), сладж-феномене (91 %), диапедезных кровоизлияниях в тканях (72 %), что свидетельствует о ведущей роли в нарушении микроциркуляции и, соответственно, формировании полиорганной недостаточности при сепсисе именно вторичного повреждения микрососудов. При септикопиемии бактериальная диссеминация приводит не только к первичному поражению стенок сосудов, но и к активации вторичного их поражения, о чем свидетельствует обнаруженная взаимосвязь между нарастанием выраженности гнойного метастазирования и увеличением числа микротромбов в сосудах, частоты выявления диапедезных кровоизлияний в ткани головного мозга, гиалиновых мембран в альвеолах легких, лейкоцитарных стазов в сосудах миокарда и почек, некроза сосудистых петель клубочков почек.

Ключевые слова: сепсис, сосуды, эндотелий, микротромбы, антибиотикотерапия

Для цитирования: Чирский В. С., Андреева Е. А., Юзвинкевич А. К. Морфологические особенности поражения сосудов микроциркуляторного русла при сепсисе. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2020;27(3):72–79. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-72-79.

* Автор для связи: Елена Анатольевна Андреева, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: toggg@mail.ru.

Vadim S. Chirskij, Elena A. Andreeva*, Anatolij K. Yuzvinkevich

Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

MORPHOLOGICAL FEATURES OF VASCULAR LESIONS OF THE MICROVASCULATURE IN SEPSIS

Received 31.01.2020; accepted 06.11.2020

Summary

Introduction. Sepsis is a public health priority due to its high incidence and mortality. There are no clear criteria for assessing the vessels of the microvasculature in the pathological diagnosis of septic condition.

The **objective** of the work was to characterize changes in the vessels of the microvasculature with different morphological variants of sepsis.

Methods and materials. We analyzed 93 cases of death with a clinical diagnosis of sepsis. A study was made of pathomorphological signs of microcirculatory disorders, organ cell damage, and the presence of inflammatory infiltrates.

Results. In the course of the study, it was found that the morphological manifestations of sepsis, in addition to purulent metastasis of various degrees of severity, are signs of damage to microvessels, such as the expression of adhesive molecules by the endotheliocytes, their desquamation, leukocyte stasis, marginal standing and output of single leukocytes beyond the vessels, fibrin and hyaline microthrombi as a manifestation of DIC syndrome.

Conclusion. Regardless of the severity of the purulent metastatic process, septic lesions are characterized by the same changes in the microvasculature, expressed in increased expression of adhesive molecules by the endotheliocytes (ICAM-1), desquamation of endotheliocytes (51 %), marginal standing of leukocytes (38 %), the output of single leukocytes beyond the vessels (21 %), leukocyte stasis (55 %), the formation of fibrin and hyaline microthrombi (45 %), the sludge phenomenon (91 %), diapedetic hemorrhage in the tissues (72 %), which indicate a leading role in microcirculation disorders and, correspondingly, the formation of multiple organ failure during sepsis of secondary microvascular damage. With septicopyemia, bacterial dissemination leads not only to primary damage of the walls of blood vessels, but also to activation of their secondary lesions, as evidenced by the revealed relationship between an increase in the severity of purulent metastasis and an increase in the number of microthrombi in blood vessels, the frequency of detection of diapedetic hemorrhages in brain tissue, and hyaline membranes in alveoli of the lungs, leukocyte stasis in the vessels of the myocardium and kidneys, necrosis of the vascular loops of the glomeruli of the kidneys.

Keywords: sepsis, blood vessels, endothelium, microthrombi, antibiotic therapy

For citation: Chirskij V. S., Andreeva E. A., Yuzvinkevich A. K. Morphological features of vascular lesions of the microvasculature in sepsis. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2020;27(3):72–79. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-72-79.

* **Corresponding author:** Elena A. Andreeva, Military Medical Academy, 6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia. E-mail: toggg@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема сепсиса как генерализованной, в большей части бактериальной инфекции остается актуальной. Всемирная ассамблея и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считают сепсис приоритетным направлением в области здравоохранения, что отражено в Резолюции по совершенствованию профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса (Доклад секретариата ВОЗ А70/13, 2017 г.). Данное решение обусловлено крайне высокой (30–50 %) [1–3], достигающей 92 % при развитии септического шока (СШ) [4], летальностью среди пациентов хирургических стационаров и отделений реанимации и интенсивной терапии.

В основе клинических проявлений сепсиса лежит поражение микрососудов: первичное, в результате непосредственного бактериального повреждения сосудистой стенки, и вторичное, за счет развития синдрома системной воспалительной реакции и обусловленной им «цитокиновой бури» [5, 6].

Нарушения со стороны микроциркуляторного русла и дистрофические изменения разной степени выраженности являются неспецифичными [7] и встречаются как при наличии явных признаков гнойного метастазирования, так и при их отсутствии [5, 8, 9], что может свидетельствовать о различном вкладе этих процессов в течение сепсиса. При этом не описаны четкие морфологические критерии изменений микрососудов в зависимости от степени выраженности гнойного метастазирования. Таким образом, при патолого-анатомическом исследовании наблюдений с сепсисом необходима не только оценка выраженности гнойного метастазирования и состояния иммунокомпетентных органов, но и подробный анализ одного из центральных звеньев пато- и танатогенеза сепсиса — изменений сосудов микроциркуляторного русла.

Цель исследования — дать характеристику изменениям сосудов микроциркуляторного русла при разной степени гнойного метастазирования.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Проанализировано 93 случая летальных исходов в клиниках Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова за период с 2007 по 2018 г. с клиническим диагнозом «Сепсис». Во всех наблюдениях, включенных в исследование, имелся первичный септический гнойный очаг, прижизненно была диагностирована полиорганная недостаточность, которая оценивалась по шкале SOFA, и синдром системного воспалительного ответа, что позволило установить диагноз «Сепсис» согласно критериям Sepsis-3. В 35 случаях диагноз «Сепсис» был подтвержден при аутопсии посредством обнаружения септических метастазов.

Среди наблюдений было примерно равное число мужчин (53) и женщин (40). Возраст колебался от 18 до 88 лет, наибольшее число случаев — 50–60 лет.

Всем пациентам проводилась антибиотикотерапия. Ее длительность составляла ($22,0 \pm 1,3$) суток. Длительность госпитализации и антибиотикотерапии колебалась в значительных пределах. В 19 % наблюдений длительность антибиотикотерапии составила менее 5 суток. В 55 % случаев проводилась смена антибиотиков.

Кроме микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, использовали изготовленные с архивных блоков срезы, которые окрашивали азур-эозином, по Граму, по ван Гизону, метиленовым синим, гематоксилином-основным фуксином-пикриновой кислотой (ГОФПК), проводили ШИК-реакция. Анализ клеточного состава метастатических гнойных очагов проводили при помощи иммуногистохимического метода с использованием антител к CD15 для выявления нейтрофильных лейкоцитов и CD68 для обнаружения макрофагов. Оценка числа

Таблица 1

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

Table 1

Distribution of observations by sex, age, duration of hospitalization and duration of antibiotic therapy

Признак	1-й вариант	2-й вариант	3-й вариант	4-й вариант
Пол: м/ж	6/2	4/2	11/10	31/27
Возраст, лет ($M \pm m$)	(54 \pm 12)	(56 \pm 10)	(55,6 \pm 7,0)	(60 \pm 5)
Длительность последней госпитализации, сутки ($M \pm m$)	(14,0 \pm 0,7)	(24,0 \pm 0,7)	(17,4 \pm 0,5)	(23,8 \pm 0,3)
Длительность абт*, сутки ($M \pm m$)	(17,0 \pm 1,2)	(15,0 \pm 1,2)	(22 \pm 0,8)	(16,6 \pm 0,3)
Препараты абт*	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, пенициллины, фторхинолоны, β -лактамы
Смена абт, % случаев	25	50	50	50

* — антибиотикотерапия.

клеток в метастатических очагах производилась на изображениях, полученных с помощью сканирующего микроскопа Pannoramic midi.

Для выявления единичных периваскулярных скоплений 10–15 лейкоцитов (мини-очаги) изучали серийные срезы при увеличении 200, 400. Для оценки нарушения микроциркуляции и повреждения сосудов микроциркуляторного русла использовали такие критерии, как наличие лейкостазов, краевого стояния лейкоцитов, эозинофильных свертков в просветах сосудов, диапедезных кровоизлияний в головном мозге, а также сладж-феномена. Оценивалась частота встречаемости данных признаков среди наблюдений и степень их выраженности (полуколичественно). Для оценки активации эндотелиоцитов качественно проводилась оценка экспрессии рецепторов к ICAM-1 посредством иммуногистохимической реакции (ИГХ-реакции) с маркером CD54 в миокарде, легких, головном мозге. Клинико-лабораторные данные и гистологические характеристики выраженных микроциркуляторных нарушений определяли необходимость исследования дополнительных срезов и применения иммуногистохимических методик для выявления малоклеточных метастатических мини-очагов.

Вывод, накопление, хранение и первичная сортировка данных исследования осуществлялись с помощью портативного компьютера и пакета «Microsoft Office 2016». Статистическая обработка результатов выполнена при помощи табличного редактора «Excel», в частности, его модулей «Анализ данных», а также пакета «Statistica 10 for Windows».

Оценку статистической значимости показателей и различий оцениваемых выборок по частоте встречаемости, а также по выраженности признаков среди наблюдений производили по критерию Стьюдента при уровне значимости его $p < 0,05$.

Силу корреляционной связи определяли по абсолютной величине коэффициента парной r_{xy} (или ранговой ρ_s) корреляции с помощью критерия Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе аутопсийного исследования умерших с клиническим диагнозом «Сепсис» в зависимости от степени выраженности гнойного метастатического процесса выделено четыре морфологических его варианта и сформировано четыре группы наблюдений:

- 1) с макроскопически различимыми метастатическими абсцессами (8 человек);
- 2) с микроскопически различимыми метастатическими абсцессами (6 человек);
- 3) с мини-очагами (10–15 клеток) (21 человек);
- 4) без признаков гнойного метастазирования (58 человек).

Средняя продолжительность госпитализации и антибиотикотерапии не имела достоверных отличий между группами (табл. 1). В 4 случаях 3-й группы длительность госпитализации составила 1 сутки, в остальных — более недели (8 случаев — более 2 недель). В 3 случаях группы без гнойных метастазов длительность госпитализации и, соответственно, антибиотикотерапии, составила 1 сутки, в 1–2-е, в 2–3-е суток.

Наблюдения в 1-й группе характеризовались наличием обнаруживаемых при макроскопическом исследовании гнойных метастазов в виде мелких (до 1,5 см) белесых или светло-коричневых очагов в толще миокарда или субкапсулярно в почках, реже — в ткани легких, печени, что соответствовало описанию классической септикопиемии. При микроскопическом исследовании данные инфильтраты на 85–90 % состояли из нейтрофильных лейкоцитов (CD15-положительные клетки) и на 10–15 % из макрофагов (CD68-положительные клетки). В центре гнойных метастазов в 75 % наблюдений выявлялись скопления базофильно окрашенных микроорганизмов (рис. 1).

При проведении гистологического исследования тканей умерших с 1-м вариантом сепсиса (с макроскопически различимыми метастатическими абсцессами) обнаруживались:

- 1) признаки повреждения эндотелия с его десквамацией в просвет сосудов — в 3 (42 %) случаях;
- 2) нарушение микроциркуляции в виде лейкостазов (5 наблюдений, 60 %), краевого стояния (3 случая, 38 %) и выхода единичных нейтрофилов за пределы сосудистой стенки (2 случая, 25 %), сладжа эритроцитов (8 наблюдений, 100 %);
- 3) активация свертывающей системы — единичные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла (6 случаев, 75 %), повышение проницаемости сосудистой стенки — диапедезные кровоизлияния (7 наблюдений, 85 %).

В ряде случаев обнаружены более значимые повреждения микроциркуляторного русла в виде фибриноидного некроза стенок микрососудов (артериол) (7 умерших, 85 %) и сосудистых петель клубочков (6 случаев, 75 %).

Наиболее выраженные признаки повреждения эндотелия и нарушения микроциркуляции выявлялись в миокарде в виде десквамации эндотелия, микротромбов, лейкостаза (табл. 3). Наиболее распространенный сладж-феномен был в сосудах головного мозга.

При проведении иммуногистохимического исследования с использованием маркера CD54 выявлялось слабо выраженное мозаичное окрашивание эндотелия венул и капилляров миокарда и головного мозга с единичными интенсивно окрашенными клетками. В ткани легкого обнаруживалось умеренное и интенсивное окрашивание эндотелия микрососудов, что, по всей видимости, было связано с развитием пневмонии. В десквамированных эндотелиоцитах, находящихся в просвете сосудов, не отмечалась экспрессия CD54.

Второй морфологический вариант течения сепсиса включал в себя наблюдения, в которых гнойные метастатические очаги обнаруживались только в ходе микроскопического исследования в 4 (50 %) наблюдениях в миокарде и в 2 (30 %) — в почках, что, согласно представлениям А. Н. Чистовича (1963), является признаком сепсиса в форме септицемии

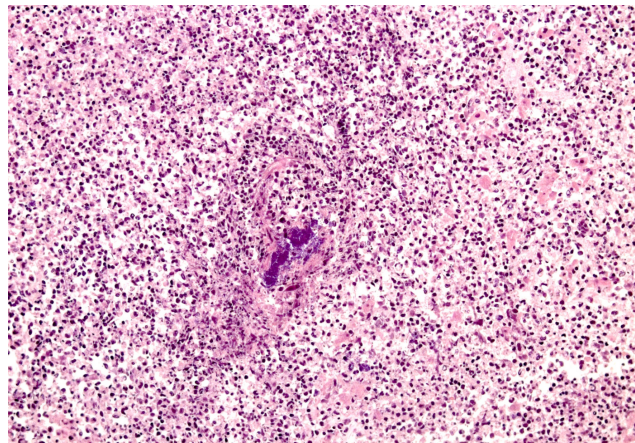


Рис. 1. Гнойный метастаз в почке: скопление базофильно окрашенных микроорганизмов на месте разрушенного сосуда с некрозом ткани и очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$

Fig. 1. Purulent metastasis in the kidney: an accumulation of basophilically stained microorganisms at the site of a destroyed vessel with tissue necrosis and focal leukocyte infiltration. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

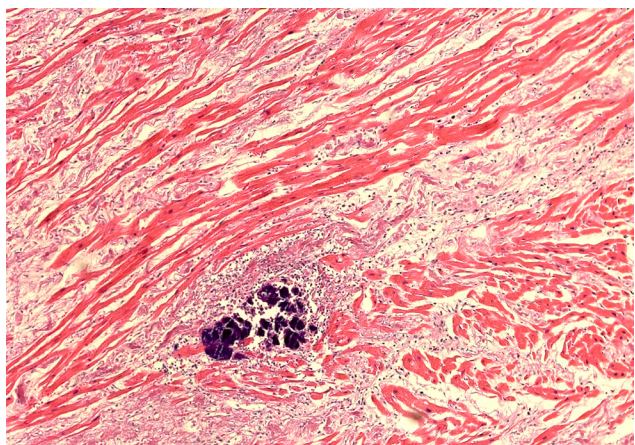


Рис. 2. Метастатический гнойный очаг в миокарде. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$

Fig. 2. Metastatic purulent focus in the myocardium. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

[10]. Данные очаги имели диаметр до 300 мкм, состав их был аналогичен метастатическим абсцессам при септикопиемии (рис. 2). При этом скопления микробов в центре гнойных метастазов встречались несколько реже (в 4 наблюдениях).

При проведении микроскопического исследования сосудов у умерших 2-й группы качественный состав изменений был тот же, что и в 1-й группе (табл. 2): сращенный в просвет сосудов эндотелий (2 умерших, 40 %), фибриноидный некроз стенок сосудов (3 случая, 54 %), петель клубочков почки (2 случая, 45 %), лейкостаз (4 наблюдения, 67 %), краевое стояние (38 %) и выход единичных нейтрофилов (25 %) за пределы сосудистой стенки, единичные тромбы в капиллярах и венулах (1 случай, 34 %), сладж эритроцитов (6 наблюдений, 100 %), диапедезные кровоизлияния (4 случая, 66 %). Наиболее выраженные признаки повреждения

Таблица 2

Частота встречаемости признаков нарушения микроциркуляторного русла, n

Table 2

Frequency of occurrence of signs of disorder of the microvasculature, n

Признак	1-я группа (n=8)	2-я группа (n=6)	3-я группа (n=21)	4-я группа (n=58)	Среднее по группам, % (n=93)
Микротромбы	6	2	15	17	43
Сладж	8	6	20	51	91
Лейкостазы	5	4	18	24	54
Слущенный эндотелий	3	3	16	23	48
Выход единичных нейтрофилов	2	1	5	11	20
Краевое стояние	3	2	11	19	37
Диapedезные кровоизлияния	7	4	20	36	72
Фибриноидный некроз стенки сосудов головного мозга	7	3	19	30	63
Некроз петель клубочков почки	6	2	12	17	39

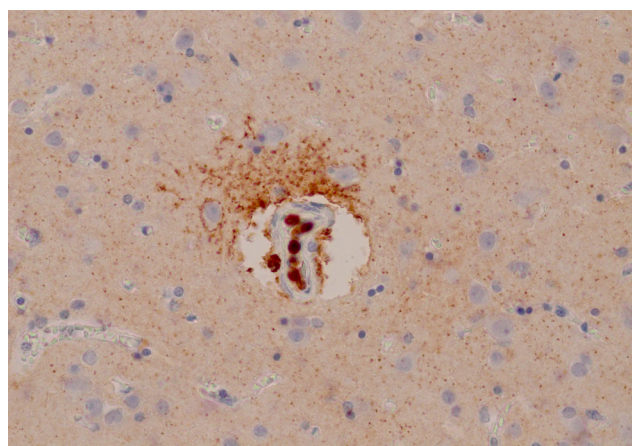


Рис. 3. Лейкоцитарный стаз в венуле головного мозга с экстравазацией нейтрофильного лейкоцита. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD15, ув. ×200

Fig. 3. Leukocyte stasis in a cerebral venule with extravasation of a neutrophilic leukocyte. Immunohistochemical reaction with antibodies to CD15, ×200

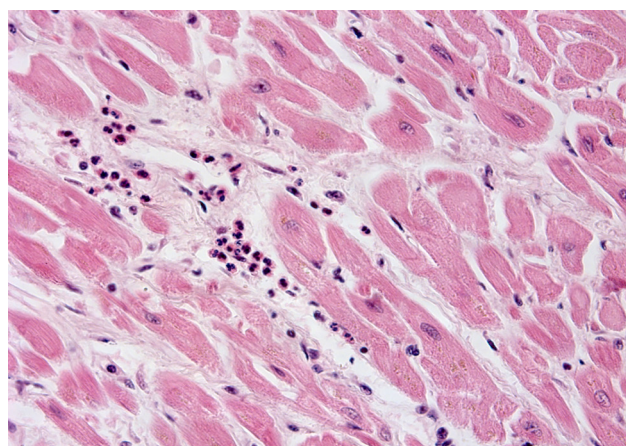


Рис. 4. Мини-очаг в миокарде: скопление нейтрофильных лейкоцитов вокруг капилляра. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×200

Fig. 4. Mini-focus in the myocardium: accumulation of neutrophilic leukocytes around the capillary. Staining with hematoxylin and eosin, ×200

эндотелия отмечались в миокарде (табл. 3). Лейкоцитарные стазы, краевое стояние нейтрофилов с выходом единичных клеток, как и в наблюдениях в 1-й группе, подтверждались при иммуногистохимическом исследовании с антителом CD15 (рис. 3).

При проведении иммуногистохимического исследования с использованием маркера CD54 также выявлялось слабо выраженное мозаичное окрашивание эндотелия венул и капилляров миокарда и головного мозга.

Наблюдения в 3-й группе (33 % всех случаев) характеризовались обнаружением единичных мини-очагов (рис. 4), представлявших собой периваскулярные инфильтраты из 10–15 лейкоцитов, часть из которых составляли CD15-позитивные нейтрофильные лейкоциты. Чаще всего такие мини-очаги определялись вокруг капилляров и венул в миокарде (19 случаев, 91 %). Возможно, появление мини-очагов являлось следствием лечебного патоморфоза

сепсиса в результате длительной антибиотикотерапии. В 4 (19 %) случаях их появление, возможно, было связано с кратковременностью течения сепсиса вследствие гиперергической реакции организма и недостаточного времени для формирования классических метастатических септических очагов.

При анализе морфологических проявлений поражения микрососудов и паренхиматозных клеток органов выявлялись те же изменения, что и в группах с классическими септикопиемией и септицемией: десквамация эндотелия в просвет сосудов (51 наблюдение, 75 %), фибриноидный некроз стенок сосудов (19 случаев, 89 %) и петель клубочков почки (12 умерших, 56 %), лейкостазы (18 наблюдений, 86 %), краевое стояние (11 случаев, 53 %) и экстравазация единичных нейтрофилов (5 случаев, 26 %), единичные микротромбы в капиллярах и венулах (15 случаев, 72 %), сладж эритроцитов (16 наблюдений, 95 %), диapedезные кровоизлияния

Таблица 3

Выраженность признаков нарушения микроциркуляторного русла, баллы ($M \pm m$)

Table 3

The severity of signs of a disorder of the microvasculature, points ($M \pm m$)

Признак	1-я группа (n=8)	2-я группа (n=6)	3-я группа (n=21)	4-я группа (n=58)
<i>Микротромбы</i>				
Миокард	(1,8±0,2)	(1,5±0,1)	(1,5±0,7)	(1,3±0,1)
Головной мозг	(1,5±0,2)	(1,3±0,3)	(1,5±0,1)	(1,2±0,1)
<i>Сладж-феномен</i>				
Миокард	(1,4±0,2)	(1,5±0,5)	(1,6±0,2)	(1,2±0,1)
Легкие	(2,2±0,3)	(2,0±0,2)	(2,3±0,3)	(1,9±0,2)
Головной мозг	(2,5±0,3)	(2,0±0,2)	(2,4±0,2)	(2,3±0,1)
<i>Лейкостазы</i>				
Миокард	(2,3±0,3)	(1,6±0,2)	(2,2±0,2)	(1,5±0,1)
Почки	(0,5±0,2)	(0,7±0,3)	(0,2±0,1)	(0,05±0,02)
Головной мозг	(1,2±0,2)	(1,2±0,2)	(1,6±0,2)	(1,4±0,1)
Слушанный эндотелий (миокард)	(1,5±0,4)	(1,2±0,6)	(2,0±0,2)	(1,3±0,1)
<i>Диapedезные кровоизлияния</i>				
Миокард	(2,2±0,4)	(2,6±0,3)	(1,6±0,1)	(1,3±0,1)
Головной мозг	(2,0±0,3)	(1,5±0,5)	(1,8±0,4)	(1,6±0,1)

(16 случаев, 95 %). Слушивание эндотелия и лейкостаз (18 наблюдений, 86 %) чаще встречались в миокарде. Сладж-феномен был наиболее выражен в сосудах головного мозга, чем в миокарде и легких (табл. 2; 3).

При проведении иммуногистохимического (ИГХ) исследования с использованием антител CD54 обнаруживалось интенсивное окрашивание эндотелиоцитов сосудов микроциркуляторного русла миокарда с резко выраженным слушиванием этих клеток с оголением субэндотелиального слоя. В ткани головного мозга экспрессия CD54 характеризовалась мозаичностью и слабой интенсивностью. В капиллярах и венах почек и легких экспрессия ICAM-1 эндотелием капилляров и венула была либо умеренно, либо резко выраженной.

По данным нашего исследования, самой многочисленной (58 умерших, 60 %) оказалась 4-я группа, в которую вошли наблюдения без гнойного метастазирования, что соотносится с данными С. А. Шляпникова, В. В. Федоровой (2014) [11]. У умерших с данным вариантом сепсиса при микроскопическом и ИГХ-исследовании препаратов отсутствовали даже минимальные признаки гнойного метастатического процесса, но имелись выраженные клинические признаки сепсиса.

Несмотря на отсутствие септических метастазов, обращало на себя наличие изменений со стороны сосудов микроциркуляторного русла, аналогичных первым трем группам: единичные тромбы в венулах и капиллярах (17 случаев, 31 %), лейкостазы в венулах и капиллярах (24 наблюдения, 42 %), краевое стояние лейкоцитов (19 случаев, 33 %),

сладж-феномен (23 случая, 88 %), слушивание эндотелиоцитов (51 человек, 41 %), фибриноидный некроз стенок артериол (30 случаев, 52 %), петель клубочков (17 случаев). Как и при других вариантах сепсиса, наиболее выраженные признаки повреждения эндотелия были обнаружены в миокарде в виде слушивания эндотелия, лейкостаза, а сладж-феномен был наиболее выражен в сосудах головного мозга (табл. 2; 3).

При ИГХ-исследовании с антителом CD54 в случаях, где не было шока, выявлялось слабой степени выраженности мозаичное окрашивание эндотелиоцитов венул и капилляров миокарда.

При диагнозе «Септический шок» в головном мозге и миокарде также наблюдалась мозаичность реакции в эндотелии, однако позитивное окрашивание (умеренно и резко выраженное) встречалось чаще.

Как показали результаты исследования (табл. 2), для сепсиса характерно повреждение сосудов микроциркуляторного русла, морфологически сопровождающееся изменениями эндотелиоцитов с экспрессией адгезивных молекул (ICAM-1-позитивные клетки) и их слушиванием (51 %), краевым стоянием лейкоцитов (38 %), выходом единичных лейкоцитов за пределы сосудов (21 %), лейкоцитарным стазом (55 %), формированием фибриновых и гиалиновых микротромбов (45 %) (рис. 5), сладж-феноменом (91 %), диapedезными кровоизлияниями в тканях (72 %) (рис. 6). Совокупность тромбоза микрососудов и кровоизлияний могла расцениваться как морфологический эквивалент ДВС-синдрома, который, по мнению R. S. Hotch-

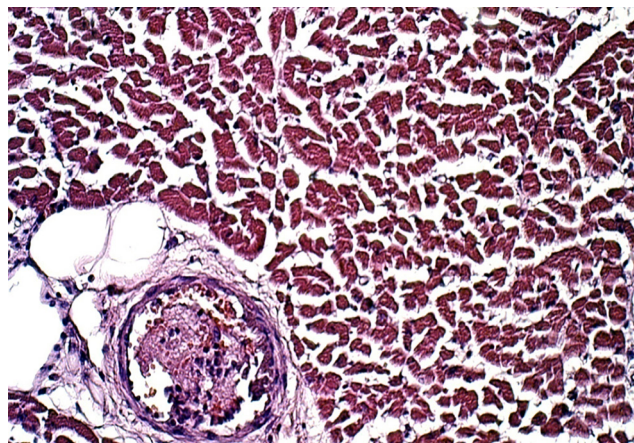


Рис. 5. Эозинофильный сверток в просвете вены миокарда. Окрашивание гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$
Fig. 5. Eosinophilic convolution in the lumen of the myocardial venule. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

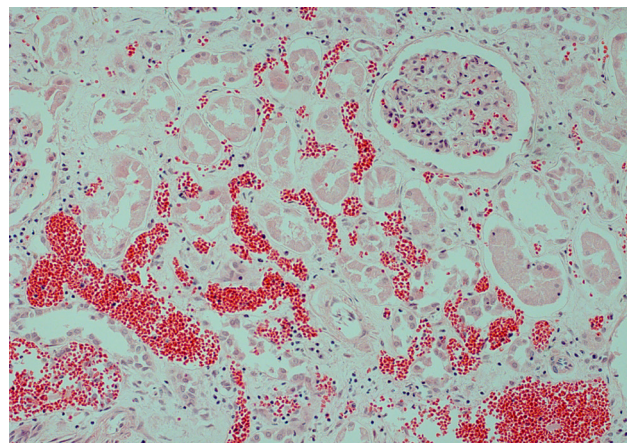


Рис. 6. Диапедезные кровоизлияния в корковом веществе почки. Окрашка гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$
Fig. 6. Diapedetic hemorrhages in the renal cortex. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

kiss, L. L. Moldawer, S. Opal et al. (2016) [12], также является характерным для течения сепсиса. Клиническим проявлением ДВС-синдрома служил динамический дисбаланс между системами свертывания и противосвертывания, подтверждавшийся в ходе исследований изменениями параметров коагулограмм: снижением протромбинового индекса (ПТИ), протромбина и повышением фибриногена.

Несмотря на то, что большинство выявленных изменений микроциркуляции и повреждения микрососудов обнаруживались примерно с равной частотой среди наблюдений разных групп, при проведении корреляционного анализа с использованием критерия Спирмена увеличение степени выраженности гнойного метастатического процесса сочеталось с увеличением частоты встречаемости диапедезных кровоизлияний в ткани головного мозга ($r_{xy} = 0,29$; $p < 0,05$), гиалиновых мембран в альвеолах легких ($r_{xy} = 0,23$; $p < 0,05$), лейкоцитарных стазов в сосудах миокарда ($r_{xy} = 0,43$; $p < 0,05$) и почек ($r_{xy} = 0,51$; $p < 0,05$), некроза сосудистых петель клубочков почек ($r_{xy} = 0,32$; $p < 0,05$), с увеличением числа микротромбов в тканях умерших ($r_{xy} = 0,29$; $p < 0,05$).

При сравнении наблюдений в 3-й и 4-й группах (t-критерий) отмечено, что в случаях группы с мини-очагами достоверно чаще, чем у умерших группы без гнойных метастазов, обнаруживались слущивание эндотелия (75 % случаев, $p = 0,007$) и лейкоцитарные стазы (86 %, $p = 0,001$), краевое стояние лейкоцитов (53 % случаев, $p = 0,004$), что могло быть обусловлено сочетанием гнойного метастазирования и гиперэргического характера иммунного ответа у пациентов данных групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, независимо от степени выраженности гнойного метастатического процесса, для септического поражения характерны одни и те же изменения со стороны микроциркуляторного

русла, выражающиеся в усилении экспрессии эндотелиоцитами адгезивных молекул (ICAM-1), слущивании эндотелиоцитов (51 %), краевом стоянии лейкоцитов (38 %), выходе единичных лейкоцитов за пределы сосудов (21 %), лейкоцитарном стазе (55 %), формировании фибриновых и гиалиновых микротромбов (45 %), сладж-феномене (91 %), диапедезных кровоизлияниях в тканях (72 %), фибриноидном некрозе стенок сосудов (63 %), что свидетельствует о ведущей роли в нарушении микроциркуляции и, соответственно, формировании полиорганной недостаточности при сепсисе именно вторичного повреждения микрососудов.

Вместе с тем наличие или отсутствие гнойного поражения органов и тканей определяет некоторые особенности повреждения микрососудов при сепсисе. Так, при септикопиемии бактериальная диссеминация приводит не только к первичному поражению стенок сосудов, но и к активации вторичного их поражения, о чем свидетельствует обнаруженная взаимосвязь между нарастанием выраженности гнойного метастазирования и увеличением числа микротромбов в сосудах, частоты выявления диапедезных кровоизлияний в ткани головного мозга, гиалиновых мембран в альвеолах легких, лейкоцитарных стазов в сосудах миокарда и почек, некроза сосудистых петель клубочков почек.

Для пациентов с минимально выраженным гнойным метастазированием и его отсутствием характерно выраженное вторичное повреждение сосудов (в группе с мини-очагами достоверно чаще встречаются десквамация эндотелия, лейкоцитарные стазы, краевое стояние лейкоцитов), обусловленное, по-видимому, сочетанием гиперэргического характера иммунного ответа на бактериальные антигены и наличия гнойного метастазирования.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angus D., Linde-Zwirble W., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // *Crit. Care Med.* – 2001. – № 7 (29). – P. 1303–1310. Doi: 10.1097/00003246-200107000-00002.
2. Аверьянов А. В., Гельфанд Б. Р. Перспективы лечения сепсиса // *Клин. практика.* – 2010. – № 2–2. – С. 13–17.
3. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000 / G. S. Martin, D. M. Mannino, S. Eaton, M. Moss // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1546–1554.
4. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W. et al. Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – P. 801–810.
5. Белянин В. Л., Рыбакова М. Г. Сепсис. Патологическая анатомия: пособие для врачей / под общ. ред. Г. Б. Ковальского. – СПб.: ГПAB, 2004. – 56 с.
6. Повзун С. А. Важнейшие синдромы: патогенез и патологическая анатомия. – СПб.: КОСТА, 2009. – 480 с.
7. Мишнев О. Д., Гринберг Л. М., Зайратьянц О. В. Актуальные проблемы патологии сепсиса: 25 лет в поисках консенсуса // *Арх. патологии.* – 2016. – № 6. – С. 3–8.
8. Чирский В. С., Юзвинкевич А. К., Андреева Е. А. Критерии морфологической диагностики сепсиса // *Вестн. Воен.-мед. акад.* – 2018. – № 4. – С. 66–72.
9. Харин Г. М. Диагностика сепсиса в прозекторской практике // *Казан. мед. журн.* – 2006. – № 4 (87). – С. 304–308.
10. Чистович А. Н. Патологическая анатомия сепсиса. – Л.: ВМА, 1958. – 17 с.

Информация об авторах

Чирский Вадим Семёнович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, начальник Центральной патолого-анатомической лаборатории (МО РФ), главный патологоанатом Минобороны России, полковник медицинской службы, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3215-3901; **Андреева Елена Анатольевна**, преподаватель кафедры патологической анатомии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-1973-9211; **Юзвинкевич Анатолий Константинович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия).

Information about the authors

Chirskij Vadim S., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Central Pathoanatomical Laboratory (Russian Federation Defence Ministry), Chief Pathologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Colonel of the Medical Service, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3215-3901; **Andreeva Elena A.**, Teacher of the Department of Pathological Anatomy, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-1973-9211; **Yuzvinkevich Anatolij K.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

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

12. Hotchkiss R., Moldawer L., Opal S. et al. Sepsis and septic shock // *Nature Reviews Disease Primers.* – 2016. – № 2. – P. 1–20.

REFERENCES

1. Angus D., Linde-Zwirble W., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M. Epidemiology of severe sepsis in United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;7(29):1303–1310. Doi: 10.1097/00003246-200107000-00002.
2. Aver'yanov A. V., Gel'fand B. R. Prospects for the treatment of sepsis. *Clinical practice.* 2010;2–2:13–17. (In Russ.).
3. Martin G. S., Mannino D. M., Stephanie E., Marc M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546–1554.
4. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G. R., Chiche J. D., Coopersmith C. M., Hotchkiss R. S., Levy M. M., Marshall J. C., Martin G. S., Opal S. M., Rubenfeld G. D., van der Poll T., Vincent J. L., Angus D. C. Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801–810.
5. Belyanin V. L., Rybakova M. G. Sepsis. Pathological anatomy: a guide for doctors under the general. ed. G. B. Kowalski. St. Petersburg, GPAB, 2004:56. (In Russ.).
6. Povzun S. A. The most important syndromes: pathogenesis and pathological anatomy. St. Petersburg, LLC IPK KOSTA, 2009:480. (In Russ.).
7. Mishnev O. D., Grinberg L. M., Zayrat'yants O. V. Actual problems of sepsis pathology: 25 years in search of consensus. *Arch. Pat.* 2016;6:3–8. (In Russ.).
8. Chirsky V. S., Yuzvinkevich A. K., Andreyeva E. A. Criteria for morphological diagnosis of sepsis. *Bulletin of the Military Medical Academy.* 2018;4:66–72. (In Russ.).
9. Kharin G. M. Diagnosis of sepsis in prosector practice. *Kazan Medical Journal.* 2006;4(87):304–308. (In Russ.).
10. Chistovich A. N. Pathological anatomy of sepsis. Leningrad, VMA, 1958:17. (In Russ.).
11. Shlyapnikov S. A., Fedorova V. V. Sepsis definition – ways to achieve consensus of clinicians and morphologists. *Clinical Anesthesiology & Intensive Care.* 2014;1(3):113–118. (In Russ.).
12. Hotchkiss R., Moldawer L., Opal S., Reinhart K., Turnbull I., Vincent J.-L. Sepsis and septic shock. *Nature Reviews Disease Primers.* 2016;2:1–20.