

*На правах рукописи*

**АНДРЕЕВА**  
Елена Анатольевна

**Патологоанатомическая характеристика  
сепсиса в современных условиях**

14.03.02 – патологическая анатомия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор  
**ЧИРСКИЙ Вадим Семенович**

**Официальные оппоненты:**

**РЫБАКОВА Маргарита Григорьевна**

доктор медицинских наук, профессор, главный патологоанатом Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой патологической анатомии

**ИЛЬИНА Виктория Анатольевна**

доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи И.И. Джанелидзе» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель патологоанатомического отделения

**Ведущая организация**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «21» сентября 2020 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.02 на базе ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Чирский Вадим Семенович**

### **Общая характеристика работы**

**Актуальность исследования.** Всемирная ассамблея и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считают изучение сепсиса приоритетным направлением, приняв резолюцию по совершенствованию профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса (доклад секретариата ВОЗ А70/13, 2017). А.И. Абелевич указывает, что в России сепсис составляет около 1 % от всех хирургических болезней и подчеркивает, что причиной этого является несогласованность понятий и определений (2011). Остается высоким уровень летальности (30-50 %) в стационарах хирургического профиля и в отделениях реанимации и интенсивной терапии (Гельфанд Б.Р., 2010, Аверьянов А.В., 2010, Абелевич А.И., 2011, Шляпников С.А., Федорова В.В., 2014, Гринев М.В., 2001, Angus D.C., 2001, Greg S. Martin, 2003, Richard S. Hotchkiss., et al., 2016). В Санкт-Петербурге в Городском центре по лечению сепсиса за 2011 год по программе лечения сепсиса было проведено более 400 пациентов, летальный исход в рамках стационарного лечения зарегистрирован в 28 % случаев (Шляпников С.А., 2014).

Многоплановость проблемы сепсиса заключается в ряде нерешенных вопросов, таких как неоднозначность его определения как своеобразного синдрома (Абелевич А.И., 2011), критериев клинической (Никонов В.В. и соавт., 2017) и морфологической диагностики (Мишнев О.Д. и соавт., 2016), наличие особенностей современного лечебного патоморфоза и нивелирование значимости микробиологических методов исследования в диагностике (Грувер К.П. и соавт., 2011). Более, чем в половине наблюдений сепсис не имеет классических патологоанатомических признаков, вследствие чего данное состояние не находит подтверждения более чем в половине аутопсий (Шляпников С.А., 2014).

**Степень разработанности темы исследования.** Несмотря на ряд опубликованных рекомендаций (Пермяков Н.К., 1992, Шляпников С.А., 2002, Белянин В.Л., Рыбакова М.Г., 2004, Щеголев А.И., 2004, Дундаров З.А., 2005, Харин Г.М. и Шакирова А.З., 2006, Савельев В.С. и соавт., 2007, Светухин А.М., 2008, Нестеренко А.Н., 2013, Пархоменко Ю.Г., 2013, Шляпников С.А., Федорова В.В., 2014, Юзвинкевич А.К., 2014, Мишнев О.Д., 2016, Бодарева Н.В. и соавт., 2017, Саввина И.А. и соавт., 2017, Чирский В.С. и соавт., 2018, Combes A., 2004, Tsokos M., 2007, Sebastian Lucas, 2012) остается нерешенным вопрос о выявлении четких патоморфологических критериев диагностики сепсиса, позволяющих дифференцировать данное состояние от синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), присущей и неинфекционным заболеваниям. Основное количество работ (Ерюхин И.А., 2002, Ребенок Ж.А., 2004, Пархоменко Ю.Г., 2005, Жижин Ф.С., 2003, Козлов В.К., 2014, Карсанов А.М., 2017, Bone R.C., 1992, Marshall, J.C., 1995, Van der Poll T., 1999, Chan J.K., 2012, Hotchkiss, R.S., 2013) посвящено вопросам классификации и клиническим аспектам диагностики и лечения сепсиса. Остается нерешенным вопрос о полноценной патологоанатомической диагностике сепсиса при его лечебном патоморфозе в условиях современной антибиотикотерапии и изменения свойств бактериальной флоры, являющейся основным этиологическим фактором

развития сепсиса (Грувер Б.Р., 2011, Morris J.A., 2006). Принятие в 2016 году новых клинических критериев диагностики сепсиса и септического шока (СШ), получивших название «SEPSIS-3», с исключением понятия тяжелый сепсис делает необходимым пересмотр ряда устоявшихся дефиниций. Все это требует проведения клиничко-морфологических параллелей и подробного анализа летальных исходов с диагнозом сепсис.

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

**Основные задачи исследования:**

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

**Научная новизна исследования.** Впервые на основании комплексной оценки умерших с прижизненно поставленным диагнозом сепсис дана патологоанатомическая характеристика изменений в органах в условиях современной антибактериальной терапии.

Показано, что в зависимости от степени выраженности гнойного метастатического поражения целесообразно выделить следующих вариантов сепсиса:

- с макроскопически различимыми абсцессами;
- с микроскопически различимыми абсцессами;
- с единичными лейкоцитарными мини-очаги;
- без признаков септического метастазирования.

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

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

Установлено, что достоверная взаимосвязь морфологических изменений с уровнем полиорганной недостаточности, оцениваемой по интегральной шкале Sepsis-related organ failure assessment (SOFA), возникает только при появлении

выраженных нарушений микроциркуляции.

Уточнена этиологическая структура сепсиса, определены клинικο-морфологические отличия грамотрицательного и грамположительного сепсиса.

**Теоретическая и практическая ценность работы.** Материалы диссертационного исследования могут быть использованы в практической работе врачей-патологоанатомов, а также в учебном процессе на кафедре патологической анатомии.

**Методология исследования.** Методологическая и теоретическая основа исследования была основана на использовании трудов отечественных и зарубежных авторов по патологической анатомии, инфекционным болезням, микробиологии, анестезиологии и реаниматологии. В исследовательской работе были использованы клинические, гистологические, иммуногистохимические, морфометрические методы исследования, а также методы статистического анализа данных. Объектом исследования послужили истории болезни, протоколы вскрытий, гистологические препараты умерших с клиническим диагнозом сепсис.

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

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты проведенных исследований используются в работе патологоанатомического отделения ВМедА, ПАО госпиталей Минобороны России, а также в процессе обучения курсантов и слушателей факультетов подготовки врачей, патологоанатомов, проходящих специализацию и усовершенствование на кафедре патологической анатомии ВМедА.

**Положения, выносимые на защиту:**

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

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

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

4. Сепсис, вызванный грамположительной и грамотрицательной микрофлорой, имеет характерную морфологическую картину, заключающуюся в преобладании гнойного метастатического процесса при наличии грамположительных бактерий, и выраженном повреждении

микроциркуляторного русла, в сочетании с минимально выраженным септическим метастазированием при грамотрицательной микрофлоре.

**Степень достоверности результатов исследования.** В ходе диссертационного исследования проведен клинико-морфологический анализ 93 архивных случаев летальных исходов пациентов, проходивших лечение в клиниках Военно-медицинской академии С.М. Кирова (ВмедА) с 2008 по 2018 г., которым прижизненно установлен клинический диагноз сепсис. Исследовали 1540 гистологических препаратов. Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечены комплексным анализом клинических данных, результатов микробиологического (прижизненного и посмертного), гистологического, морфометрического и иммуногистохимического методов исследований, статистической обработкой полученных данных, осуществленной с использованием программных пакетов «Microsoft Excel» и «Statistica 10 for Windows».

**Апробация работы.** Основные положения диссертационного исследования доложены на научных конференциях: на III Республиканском съезде патологоанатомов с международным участием в г. Витебске (2016 г.), на V съезде Российского общества патологоанатомов в г. Челябинске (2017 г.), конференции к 75-летию ЦПАЛ (МО РФ) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (2017 г.), заседании научного общества патологоанатомов Санкт-Петербурга (2018 г.), на Всероссийской научной конференции, посвященной 160-летию кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (2019 г.), на заседании научного общества патологоанатомов Санкт-Петербурга (18.02.2020 г.).

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 печатных работ, в том числе 4 из них в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

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

**Структура и объём исследования.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 159 страницах, содержит 33 рисунка, 23 таблицы и 1 приложение. Библиографический список включает 113 наименований.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В основу исследования положен клинико-морфологический анализ 93 архивных случаев летальных исходов пациентов, проходивших лечение в клиниках Военно-медицинской академии С.М. Кирова с 2008 по 2018 г., которым прижизненно был установлен клинический диагноз сепсис. Среди наблюдений было примерно равное количество мужчин и женщин. Возраст варьировал от 18 до 88 лет, наибольшее количество случаев приходится на 50-70 лет (53 % случаев).

Всем пациентам проводилась антибиотикотерапия с использованием бактерицидных антибиотиков. Ее длительность составляла  $22,0 \pm 1,3$  суток, что соответствовало средним срокам госпитализации. В 19 % наблюдений длительность антибиотикотерапии составила менее 5 суток. В 55 % случаев проводилась смена антибиотиков. Во всех случаях выявлен первичный очаг инфекции (наиболее часто в виде перитонита – 30 %), также в качестве основного заболевания зарегистрированы злокачественные новообразования (30 % случаев).

Органная дисфункция выявлена во всех случаях и оценивалась на основании ретроспективного анализа клинических данных согласно алгоритму шкалы SOFA. Кроме уровня тромбоцитов для оценки состояния свертывающей и противосвертывающей систем учитывались такие показатели коагулограммы, как протромбин, протромбиновый индекс (ПТИ), активированное частичное (парциальное) время (АЧТВ), фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО), время свертывания крови (ВСК).

Согласно критериям Sepsis-3, в группу пациентов с СШ были включены случаи, в которых наблюдалась неконтролируемая с помощью инотропной поддержки и инфузионной терапии гипотония (среднее артериальное давление ниже 65 мм рт. ст. и повышение уровня лактата (более 2 ммоль/л). Критериями исключения из группы с СШ являлись наличие у пациентов первичного повреждения миокарда в виде гнойного поражения, инфаркта миокарда, а также развитие на момент шока кровотечения с массивной кровопотерей.

Наличие и характер бактериального агента выявлялись при изучении и сравнении результатов прижизненных посевов крови и посмертных посевов крови и фрагментов внутренних органов (легкие, селезенка, головной мозг, почки, миокард).

Проводилось гистологическое исследование архивных препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Также проводилось иммуногистохимическое исследование (ИГХ-исследование) с помощью антител CD15 для обнаружения нейтрофильных лейкоцитов (Рис. 1а), CD68 для выявления макрофагов (Рис. 1б) – оценка клеточного состава септических очагов, ICAM-1 для определения экспрессии молекул адгезии эндотелиоцитами. Всего было исследовано 1540 срезов.

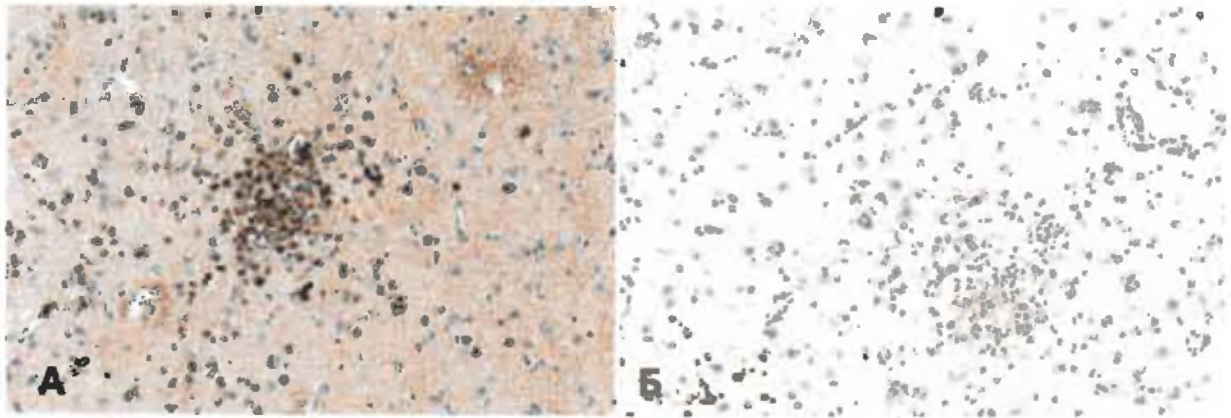


Рисунок 1. Микроскопические абсцессы в головном мозге: А – скопление нейтрофильных лейкоцитов; ИГХ-реакция с антителом CD15, Б – ИГХ-реакция с антителом CD68: скопление немногочисленных макрофагов. Ув. 200.

Исследование препаратов проводили с использованием светоптического микроскопа Zeiss Scope1. Изучали по 2 среза миокарда, печени, почек, селезенки, головного мозга, легких, надпочечника, первичного очага инфекции.

При проведении микроскопического исследования оценивали: 1) наличие и характер гнойных метастазов; наличие и распространенность: 2) активации и повреждения эндотелия с изменениями микроциркуляции (фибриноидный некроз стенки, фибриноидный некроз петель клубочков почки, десквамированные эндотелиоциты в просвете сосудов, лейкостаз, краевое стояние лейкоцитов, единичные нейтрофилы рядом с сосудами); 3) активации свертывающей системы (сладж-феномен, наличие эозинофильных свертков в просвете сосудов); 4) повышения проницаемости сосудистой стенки (диапедезные кровоизлияния в миокарде, почках, легких, головном мозге, гиалиновые мембраны в легких); 5) повреждения паренхимы органов; 7) наличие и локализация скоплений бактерий. Определяли частоту выявления признаков среди наблюдений, а также, полуколичественно, – их выраженность.

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

В миокарде. Проводили поляризационную микроскопию при увеличении 100 с подсчетом удельного объема поврежденных кардиомиоцитов. Подсчет производили с помощью окулярного морфометрического устройства многоцелевого назначения (Сидорин В.С., 1988) в 10 произвольных полях зрения и вычислением среднего значения.

В почках. Полуколичественно оценивали наличие и распространенность некроза эпителия проксимальных извитых канальцев в срезе.

В печени. Оценку проводили количественным анализом удельного объема вакуолизированных гепатоцитов. Подсчет производили с помощью окулярного морфометрического устройства многоцелевого назначения (Сидорин В.С., 1988) в 10 произвольных полях зрения и вычислением среднего значения. Также оценивали наличие и распространенность (полуколичественно) некрозов гепатоцитов. При изучении препаратов печени критерием исключения являлось

ее первичное поражение (злокачественное новообразование, цирроз, абсцессы, гнойный холангит).

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

#### **Статистическая обработка данных**

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» и «Мастер диаграмм», а также пакета «Statistica 10 for Windows». Описательная статистика числовых данных в группах наблюдения производилась путем вычисления средних значений исследуемых величин и их среднеквадратичных отклонений ( $\sigma$ ) и стандартных ошибок среднеквадратичного отклонения ( $m$ ). Оценку статистической значимости показателей и различий оцениваемых выборок производили по критерию Стьюдента при уровне значимости его  $p < 0,05$ . Для малых выборок использовали тест Манна-Уитни. Силу корреляционной связи определяли по абсолютной величине коэффициента парной  $r_{xy}$  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 исследования и их обсуждение**

В ходе проведенного исследования выявлено, что степень выраженности гнойного метастатического процесса у умерших с прижизненно диагностированным сепсисом варьировала от отсутствия признаков септического метастазирования (I группа, 58 чел.) и наличия единичных лейкоцитарных мини-очагов, расположенных по ходу капилляров (II группа, 21 чел.), до формирования микро- (III группа, 6 чел.) и макроскопически (IV группа, 8 чел.) различных абсцессов, соответствующих септицемической и септикопиемической формам заболевания, согласно чему было сформировано 4 группы (Рис. 2).

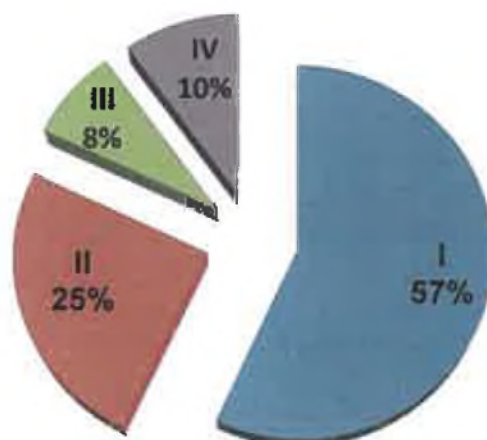


Рисунок 2. Распределение случаев между группами.

В первую группу вошли 8 случаев (9 % всех наблюдений). Данные наблюдения характеризовались наличием различных при макроскопическом исследовании метастатических гнойных очагов – абсцессов диаметром от 0,2 до 1,5 см (Рис. 3а), при микроскопии представлявших собой очаги деструкции ткани с обильной лейкоцитарной инфильтрацией, на 85-90 % состоявшей из CD15-положительных нейтрофильных лейкоцитов и на 10-15 % из CD68-позитивных клеток (макрофагов). В 75 % случаев в центре очагов определялись колонии микроорганизмов на месте разрушенных сосудов (Рис. 3б).

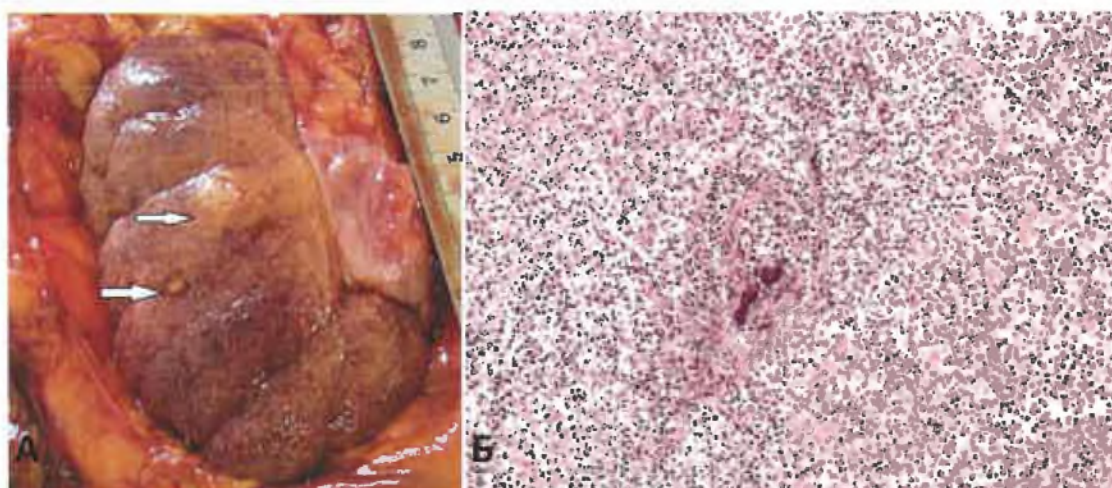


Рисунок 3. Гнойный метастаз в почке: А – в корковом веществе (стрелки), Б – скопление базофильно окрашенных микроорганизмов на месте разрушенного сосуда с некрозом ткани и очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

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

отдельных тканей и органов к токсинам патогенных микроорганизмов (Балябин А.А., Шипилов В.М., 1974; (Беянин Л.В., Рыбакова, М.Г., 2004; Харин Г.М., Шакирова А.З, 2006; Савельев В.С. и соавт., 2007).

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

В сосудах микроциркуляторного русла у 42 % умерших определялась десквамация эндотелия, у 60 % – лейкостазы в просвете венул и капилляров, у 38 % – краевое стояние и выход единичных нейтрофилов за пределы стенки венул и капилляров, у 75 % – единичные тромбы, у всех умерших (100 %) выявляются сладж-феномен эритроцитов, диapedезные кровоизлияния – у 85 % (Табл. 1).

Наиболее выраженные признаки повреждения эндотелия в виде слущивания эндотелия, микротромбов, лейкостазов обнаруживались в миокарде. Для головного мозга была характерна достоверно ( $p=0,02$ ) более частая, по сравнению с другими органами, встречаемость сладж-феномена. В ряде случаев обнаружены более значимые повреждения микроциркуляторного русла в виде фибриноидного некроза стенок артериол (83 %) и сосудистых петель клубочков (75 %).

Клинически септикопиемия характеризовалась повышенными уровнями прокальцитонина до 10 нг/мл и более, ЛИИ до  $15,8 \pm 3,3$ , наличием лейкоцитоза и токсической зернистости нейтрофильных лейкоцитов (Табл. 2). Повреждение микрососудов сопровождалось активацией с последующим истощением свертывающей системы, это приводило к развитию выраженной полиорганной недостаточности (SOFA  $10,4 \pm 1,5$  баллов), с появлением признаков дисфункции сердца (среднее артериальное давление (САД)=87 мм рт. ст. при вазопрессорной поддержке), головного мозга (угнетение сознания), легких (ДН, требовавшее применения искусственной вентиляции легких), печени (общий билирубин  $131 \pm 79$  мкмоль/л) и почек (креатинин  $386 \pm 189$  мкмоль/л, мочевины  $31 \pm 8$  ммоль/л).

У всех умерших второй группы (6 %) септические метастазы выявлялись в виде микроскопических (диаметром до 300 мкм) абсцессов (Рис. 2). При этом скопления микробов на месте разрушенных сосудов встречались несколько реже (в 65 % наблюдений). Для данной группы были характерны те же признаки повреждения паренхимы органов и сосудов микроциркуляторного русла, что и у умерших с признаками септикопиемии (Табл. 1). Достоверных различий не обнаружено.

Таблица 1. Встречаемость основных морфологических признаков, %

Признак	1 группа n=8	2 группа n=6	3 группа n=21	4 группа n=58
Микротромбы (% случаев группы)	75	34	72	31
Микротромбы (выраженность, баллы)	1,8	1,5	1,45	1,4
Сладж (% случаев группы)	100	100	95	88
Лейкостазы (% случаев группы)	60	67	86	42
Слущенный эндотелий (% случаев группы)	42	60	75	41
Выход единичных нейтрофилов (% случаев группы)	25	25	26	19
Красное стояние (% случаев группы)	38	38	53	33
Диapedезные кровоизлияния (% случаев группы)	85	66	95	62
Фибриноидный некроз стенки сосудов головного мозга (% случаев группы)	83	54	89	52
Некроз петель клубочков почки (% случаев группы)	75	45	56	30
Центролобулярные некрозы (% случаев группы)	50	33	35	31
Жировая дистрофия (удельный объем пораженных гепатоцитов, %)	60,0±20,0	67,0±15,0	77,0±5,0	65,9±6,5
Усиление анизотропии кардиомиоцитов (удельный объем пораженных кардиомиоцитов, %)	33,6±13,5	37,0±15,0	36,3±6,4	33,7±5,1
Гиалиновые мембраны в легких (% случаев группы)	50	50	50	24
Гиалиновые мембраны в легких (выраженность в баллах)	2,0	2,25	1,63	1,33
Некроз эпителия проксимальных канальцев почки (% наблюдений)	50	66	57	59

Примечание:

1 группа – с макроскопически различимыми абсцессами;

2 группа – с микроскопически различимыми абсцессами;

3 группа – с мини-очагами

4 группа – без признаков гнойного метастазирования

Уровень SOFA ( $7,3 \pm 1,1$  баллов) достоверных отличий с наблюдениями при септикопиемии не имел (Табл. 2). Как и при септикопиемии отмечался дисбаланс в системе свертывания крови.

Таблица 2. Основные клинико-лабораторные признаки.

Признак	1 группа n=8	2 группа n=6	3 группа n=21	4 группа n=58
SOFA, баллы	$10,0 \pm 1,0$	$7,3 \pm 1,05$	$14,0 \pm 0,6$	$13,0 \pm 0,5$
Креатинин, мкмоль/л	$423,0 \pm 185,0$	$196,6 \pm 36,3$	$220,9 \pm 32$	$265,1 \pm 22$
Билирубин, мкмоль/л	$291,0 \pm 127,0$	$24,8 \pm 5,1$	$101,7 \pm 36$	$94,6 \pm 16$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$136,0 \pm 49,0$	$162,2 \pm 56,0$	$121,7 \pm 25,7$	$100,8 \pm 11,5$
САД	$67,1 \pm 8,0$	$87,09 \pm 2,5$	$48,16 \pm 4,5$	$64,6 \pm 3,9$
Шок (% случаев группы)	0	0	38	41
ПТИ, %	$67,0 \pm 17,0$	$51,0 \pm 6,0$	$54,8 \pm 7,9$	$59,8 \pm 3,6$
Протромбин, %	$72,0 \pm 19,0$	-	$64,8 \pm 3,3$	$64 \pm 3,6$
АПТВ, сек.	$34,6 \pm 1,9$	-	$48,5 \pm 11$	$48,6 \pm 12,4$
МНО	$1,3 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,1$
Фибриноген, г/л	$6,3 \pm 0,8$	$4,9 \pm 1,5$	$4,1 \pm 0,6$	$4,7 \pm 0,3$
Лактат	$16,0 \pm 6,0$	-	$7,4 \pm 3,2$	$11,4 \pm 2,7$
Прокальцитонин, нг/мл*	$7,9 \pm 5,3$	>10	$51,6 \pm 12$	$24,2 \pm 6,9$
Лейкоциты преморт., $\times 10^9/\text{л}$	$22,0 \pm 6,0$	$14,1 \pm 3,5$	$21,0 \pm 2,5$	$18,6 \pm 2,1$
ЛИИ	$15,8 \pm 3,3$	$13,1 \pm 2,9$	$13,6 \pm 1,2$	$15,6 \pm 2,1$

Примечание:

- 1 группа – с макроскопически различимыми абсцессами;
- 2 группа – с микроскопически различимыми абсцессами;
- 3 группа – с мини-очагами
- 4 группа – без признаков гнойного метастазирования

Для наблюдений с третьим морфологическим вариантом сепсиса, составивших 23 % всех случаев, были характерны септические метастазы в виде единичных мини-очагов, представляющих собой периваскулярные инфильтраты из 10-15 лейкоцитов (Рис. 4в), часть из которых составляли CD15 позитивные нейтрофильные лейкоциты. Чаще всего такие мини-очаги, как и макро- и микроскопические гнойные метастазы, определялись вокруг капилляров и венул в миокарде (91 %), реже в корковом веществе почек (18 %), в единичных случаях – в головном мозге. Возможно, появление данных изменений в части наблюдений является результатом лечебного патоморфоза сепсиса в результате длительной антибиотикотерапии (более 10 суток в 80 %) (Юзвинкевич А.К., 2017, Чирский В.С., Юзвинкевич А.К., Андреева Е.А., 2018).

При микроскопическом исследовании наблюдения третьей группы характеризовались теми же морфологическими признаками повреждения

органов, как и у умерших первых двух групп, при этом достоверных различий не выявлено (Табл. 1).

При анализе клинических данных, как и в первых двух группах, наблюдения характеризовались признаками полиорганной недостаточности, дисбаланса в системе свертывания крови, при этом уровень SOFA ( $14,0 \pm 0,6$ ) и клинико-лабораторные показатели органной недостаточности не имели достоверных отличий от наблюдений третьей группы. Отличительной особенностью третьего варианта стал достоверно более высокий уровень прокальцитонина ( $51,6 \pm 12$  пкг/мл) ( $p=0,04$ ), что могло быть связано как с преимущественно грамотрицательным характером выделяемой у таких пациентов микрофлоры (Попов Д.А., Овсеенко С.Т., Вострикова Т.Ю., 2014), так и с более выраженным поражением микроциркуляторного русла.

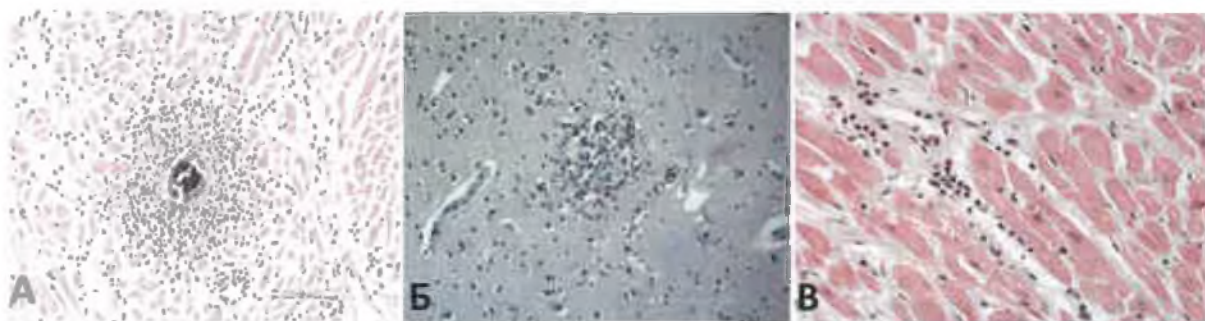


Рисунок 4. Септические метастазы. А, Б – микроскопические абсцессы: в миокарде (А), в головном мозге (Б), В – мини-очаг в миокарде. Окраска гематоксилином и эозином. А, Б –ув. 200, В –ув. 400.

Наиболее многочисленной (62 %), оказалась четвертая группа, соответствующая варианту без гнойного метастазирования, что соотносится с данными С.А. Шляпникова, В.В. Федоровой (2014). Она состояла из наблюдений, в которых при микроскопическом и ИГХ-исследовании препаратов не обнаруживаются даже минимальные признаки гнойного метастатического процесса.

Уровень полиорганной недостаточности в премортальном периоде, оцененный по шкале SOFA, составил в среднем  $13,0 \pm 0,5$  баллов. Развитие шока было зафиксировано в 15 случаях (22 %).

Несмотря на отсутствие гнойных метастазов, при исследовании в этой группе паренхимы органов выявлялись те же дистрофические и некробиотические изменения, что и в предыдущих вариантах. При этом какого-либо значимого отличия по этим показателям с предыдущими группами получено не было (Табл. 1).

Как и в первых трех вариантах обращало на себя внимание наличие изменений со стороны сосудов микроциркуляторного русла (Табл. 2). Таким образом, отсутствие у умерших данной группы признаков гнойного метастазирования при наличии первичного гнойного очага, синдрома полиорганной недостаточности, повышения уровня ПКТ, положительных результатов микробиологических исследований тканей, признаков повреждения

сосудов микроциркуляторного русла позволяет считать данную группу с точки зрения патологоанатомической диагностики проявлением синдрома системного воспалительного ответа, при этом отклонять клинический диагноз сепсиса с учетом возможного патоморфоза заболевания на фоне имевшейся антибиотикотерапии не целесообразно.

Результаты исследования показали, что важнейшим признаком сепсиса, во многом определяющим его клиническое течение, является повреждение сосудов микроциркуляторного русла, морфологически сопровождающееся активацией эндотелиоцитов (ICAM-1-позитивные клетки) и их слущиванием (до 75 % случаев) (Рис. 5а), краевым стоянием лейкоцитов (до 53 %), выходом единичных лейкоцитов за пределы сосудов (до 25 %) (Рис. 5б), лейкоцитарным стазом (до 84 %) (Рис. 5в), формированием микротромбов (до 75 %), сладж-феноменом (до 95 %) (Рис. 5г), диапедезными кровоизлияниями в тканях (до 95 %). Данные изменения взаимосвязаны и патогенетически трудно отделимы друг от друга, при этом имеют разную степень выраженности и могут встречаться в разнообразных сочетаниях.

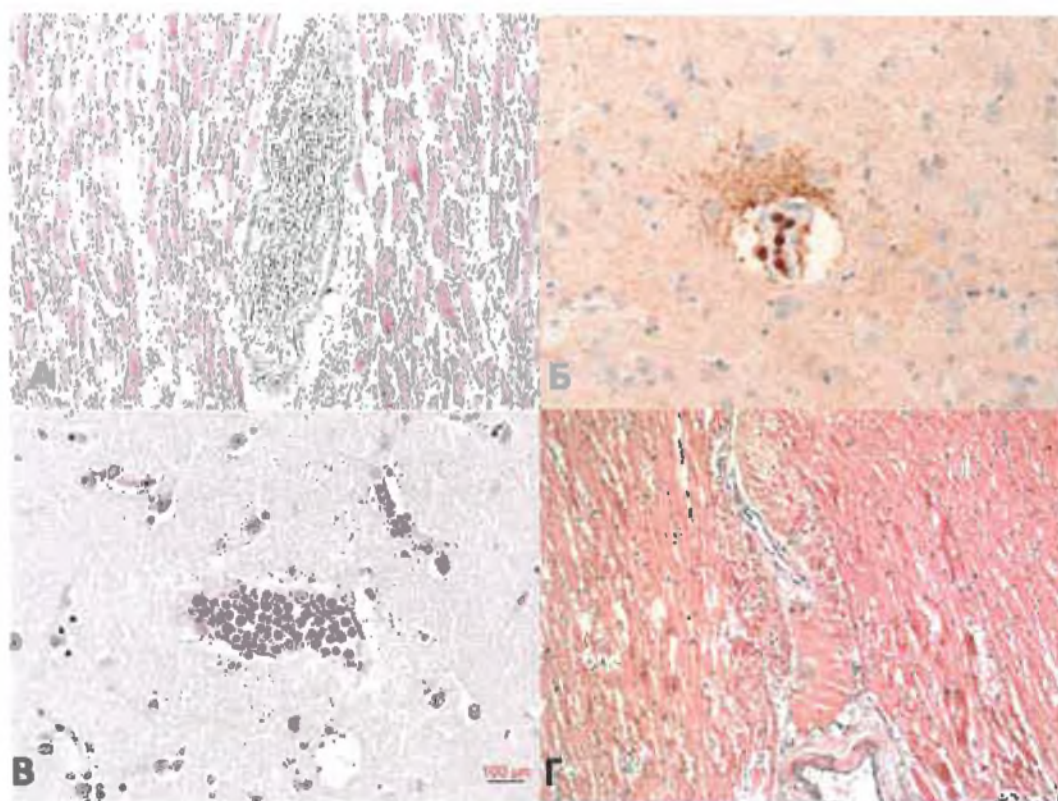


Рисунок 5. А – слущенный эндотелий в просвете венулы миокарда, Б – лейкоцитарный стаз в венуле головного мозга с экстравазацией нейтрофильного лейкоцита, В – лейкоцитарный стаз в просвете микрососудов головного мозга, Г – сладж эритроцитов в просвете венулы миокарда. А, В, Г – окраска гематоксилином и эозином, Б – иммуногистохимическая реакция с антителами к CD15. А, Г – ув. 100, Б – ув. 400, В – ув. 200.

Так, увеличение степени выраженности гнойного метастатического процесса сочетается с увеличением числа микротромбов ( $\rho_{xy}=0,29$ ;  $p<0,05$ ),

частоты встречаемости диапедезных кровоизлияний ( $\rho_{xy}=0,29$ ;  $p<0,05$ ), лейкостазов ( $\rho_{xy}=0,31$ ;  $p<0,05$ ), гиалиновых мембран в альвеолах легких ( $\rho_{xy}=0,23$ ;  $p<0,05$ ), лейкоцитарных стазов в сосудах миокарда ( $\rho_{xy}=0,43$ ;  $p<0,05$ ) и почек ( $\rho_{xy}=0,51$ ;  $p<0,05$ ), некроза сосудистых петель клубочков почек ( $\rho_{xy}=0,32$ ;  $p<0,05$ ), что позволяет рассматривать эти признаки как следствие не только синдрома системной воспалительной реакции с активацией цитокинового каскада (Белянин, Л.В., Рыбакова, М.Г., 2004; Повзун, С.А., 2009), но и непосредственно гнойного метастазирования.

При проведении непараметрического теста Манна-Уитни установлено, что в случаях с мини-очагами лейкоцитарные стазы (86 %,  $p=0,01$ ), слущенные эндотелиоциты (75 %,  $p=0,007$ ) краевое стояние нейтрофильных лейкоцитов (53 %,  $p=0,01$ ) встречаются чаще, чем у умерших с макро- и микроскопическими абсцессами (Рис. 6). Также данные параметры достоверно чаще встречались среди наблюдений группы с мини-очагами, чем в случаях группы без гнойных метастазов: лейкоцитарные стазы ( $p=0,02$ ), красное стояние нейтрофильных лейкоцитов ( $p=0,01$ ), слущенный эндотелий ( $p=0,01$ ). При оценке экспрессии молекул адгезии ICAM-1 на эндотелиоцитах показано, что в группе с мини-очагами реакция в миокарде была более интенсивной и распространенной в сравнении с первыми двумя группами, что противоречит данным О.В. Москалец (2018) о различии экспрессии ICAM-1 в зависимости от формы сепсиса и указывает на более значимую активацию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла. Выявленные отличия говорят о гиперэргическом ответе на генерализованную бактериальную инфекцию. Данный факт подтверждается регистрацией в части наблюдений (38 %) септического шока.



Рисунок 6. Распределение частоты встречаемости признаков поражения микроциркуляторного русла среди групп.

Активация свертывающей системы, представленная единичными фибриновыми тромбами (Рис. 7а) в венулах и капиллярах (чаще – в миокарде, головном мозге, реже – почках) наряду с диапедезными кровоизлияниями (Рис. 7б) (95 % наблюдений) может расцениваться как морфологический эквивалент ДВС-синдрома, который по мнению в Richard S. Hotchkiss, Lyle L. Moldawer, Steven M. Opal et al. (2016) является характерным для течения сепсиса. При этом, несмотря на то что при нарастании гнойного метастатического процесса частота обнаружения микротромбов и диапедезных кровоизлияний возрастает, ожидаемой достоверной взаимосвязи между выраженностью гнойного метастазирования и клиническими признаками ДВС-синдрома получено не было.

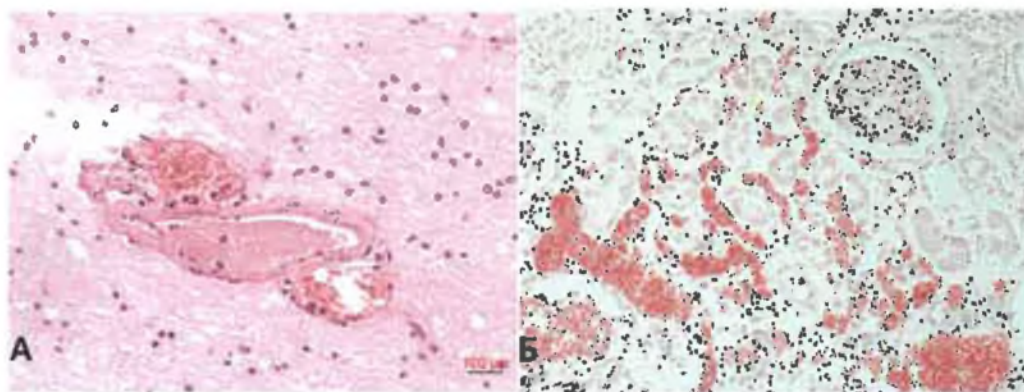


Рисунок 7. А – Фиксированные к стенке венулы массы фибрина в головном мозге, Б – диапедезные кровоизлияния в корковом веществе почки. Окрашка гематоксилином и эозином. А – ув. 400, Б – ув. 100.

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

В ходе исследования не выявлена достоверная взаимосвязь между уровнем SOFA и степенью выраженности метастатического гнойного процесса, что согласуется с отсутствием в группах исследуемых достоверных различий по характеру дистрофических и некротических изменений.

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

также положительная корреляционная связь между уровнем шкалы SOFA и наличием центрлобулярных некрозов гепатоцитов ( $\rho_{xy}=0,24$ ;  $p<0,05$ ).

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

При попарном сравнении групп было выявлено с помощью теста Манна-Уитни (для малых выборок) и t-теста (сравнение 3 и 4 групп), что у умерших с макроскопическими абсцессами уровень острофазового белка фибриногена ( $6,3\pm0,8$  г/л), билирубина ( $291,0\pm127$  мкмоль/л) и креатинина ( $423,0\pm185,0$  мкмоль/л) был выше, чем в остальных группах, что могло быть связано с метастатическим поражением печени и почек. При этом, в ходе статистического анализа с помощью непараметрического теста Манна-Уитни не обнаружено достоверного отличия ввиду малой выборки 1 группы и широкой вариабельности данных показателей среди умерших. В то же время, уровень прокальцитонина был достоверно выше, а уровень САД - ниже в случаях группы с мини-очагами, чем в группах с макро абсцессами ( $p=0,03$  и  $p=0,05$  соответственно), микро абсцессами ( $p=0,02$  и  $p=0,049$  соответственно), без гнойных метастазов ( $p=0,04$  и  $p=0,017$  соответственно).

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

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

В наблюдениях с макро- и микроабсцессами развитие шока не было зарегистрировано.

Изучение клинико-морфологических особенностей шока с лейкоцитарными мини-очагами и шока без гнойных метастазов показало, что для данных состояний характерно отсутствие или сочетание минимально выраженного гнойного метастазирования и признаков распространенного нарушения микроциркуляции в тканях и органах, что, скорее всего, связано с гиперэргическим ответом организма на септический процесс и особенностями грамотрицательной флоры (Bauer R.P., 2002).

При анализе клинических данных не выявлено взаимосвязи между длительностью госпитализации, антибиотикотерапии и наличием шока, вариантом гнойного метастазирования. Также не обнаружено особенностей проводимой антибиотикотерапии (комбинации антибиотиков, кратность смены) между исследованными группами. Отсутствовала достоверная взаимосвязь

между длительностью госпитализации ( $r_{xy}=0,21$ ,  $p>0,05$ ), антибиотикотерапии ( $r_{xy}=0,37$ ,  $p>0,05$ ) и частотой встречаемости и степенью выраженности признаков повреждения микроциркуляторного русла. Однако, в 1 группе шок был диагностирован в среднем за 3-е суток до наступления летального исхода, в 3 группе данное состояние развивалось в 60 % наблюдений в день летального исхода.

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

В целом, при сравнении признаков повреждения органов у умерших 1 и 3 групп, выявлено отсутствие значимых отличий. Особенностью случаев с лейкоцитарными мини-очагами и шоком явились большая выраженность десквамации эндотелия в просвет сосудов, а также более частое обнаружение лейкоцитарных стазов в почке. Стоит отметить, что достоверного отличия частоты встречаемости лейкостазов в органах в случаях 1 группы и у пациентов с мини-очагами без шока выявлено не было. На основании этого можно сделать заключение о том, что наличие лейкостазов не зависит от наличия шока, свидетельствует в пользу гнойного метастазирования и продолжавшейся диссеминации возбудителей в ткани.

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

Микробиологические исследования показали, что в подавляющем большинстве случаев (78 %) в тканях умерших выделялись грамотрицательные бактерии, что противоречит мнению В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда (2010), G.S. Martin et al., (2010) о том, что в настоящее время имеется тенденция к возрастанию роли грамположительных бактерий в развитии сепсиса. При этом К.П. Грувером и В.Б. Белобородовым (2011) в своей статье, посвященной клиническому значению бактериемии у больных сепсисом, отмечено

возрастание роли грамотрицательных микроорганизмов по мере утяжеления септического процесса. С ними согласны Быков А.О. и соавт. (2019), которые на протяжении последних 15 лет отмечали значительный рост (с 21 % до 38,5 %) вовлеченности грамотрицательных микроорганизмов в септический процесс в основном за счет *Klebsiella pneumoniae*. По данным В.А. Савиной (2014) летальность при грамотрицательном сепсисе в два раза выше, чем при грамположительном.

Грамотрицательная микрофлора чаще выявлялась в группах с отсутствием гнойного метастазирования (58 %) и с наличием мини-очагов (42 %). Течение сепсиса в значительной части случаев (42 %) в условиях длительной многокомпонентной антибактериальной терапии характеризовалось сменой возбудителей с грамположительных на грамотрицательные.

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

В группе грамотрицательного сепсиса достоверно чаще развивается шок (19 наблюдений). Согласно мнению K.C.W. Chan (2003), S.M. Opal (1999), M. Suratovic (2015), M. Legrand (2010) такое различие в клинико-морфологической картине сепсиса может быть связано с разным строением стенки бактерий. При грамотрицательной инфекции важную роль играет эндотоксин, составляющий около 75 % стенки, являющийся ЛПС. Кроме активации местного воспаления, данное вещество, поступая в кровоток в процессе жизнедеятельности и гибели бактерий обуславливает, наряду с цитокинами активацию эндотелия через расположенные на нем TOLL4 рецепторы, а также активирует апоптоз эндотелиальных клеток по сигнальному пути YAP, морфологическим проявлением чего является десквамация эндотелиоцитов. В результате наблюдается гиперэргическая реакция организма в виде СШ, а также такие морфологические феномены как лейкоцитарные стазы, краевое стояние и выход единичных нейтрофилов, фибриноидный некроз стенок сосудов, клубочков почки. Наличие классических метастатических гнойных очагов при грамположительном сепсисе является следствием наличия в структуре стенки бактерий липотейхоевой кислоты, являющейся сильным стимулом для хемотаксиса нейтрофильных лейкоцитов, а также продукция ими экзотоксинов, обладающих гистолитическим действием (Шляпников С.А., Федорова В.В., 2014). Меньшая выраженность активации эндотелия при грамположительном сепсисе может быть объяснена отсутствием на эндотелиальных клетках паттерн-распознающих TOLL-2 рецепторов к липотейхоевой кислоте.

## ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

4. Достоверная ( $p < 0,05$ ) взаимосвязь морфологических изменений с уровнем полиорганной недостаточности, оцениваемой по шкале SOFA, возникает только при появлении выраженных нарушений микроциркуляции с развитием центрлобулярных некрозов печени ( $\rho_{xy} = 0,24$ ) и гиалиновых мембран в легких ( $\rho_{xy} = 0,25$ ).

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

6. Этиологическим фактором сепсиса согласно прижизненного и посмертного микробиологического исследования наиболее часто являются

грамотрицательные бактерии *Klebsiella pneumoniae* (62 %), *Acinetobacter baumannii* (18 %), *Pseudomonas aeruginosa* (5 %). Среди грамположительных микроорганизмов ведущую роль играли *Staphylococcus aureus* (7 %) и *Staphylococcus epidermidis* (5 %).

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

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

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

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

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

### **Список работ, опубликованных автором по теме диссертации**

1. Чирский, В.С. Патоморфологическая диагностика сепсиса в условиях современного лечебного патоморфоза (тезисы) / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Мат. междунар. 3-й Азиатско-Тихоокеанского конгресса по военной медицине. – СПб, 2016. – С. 68.

2. Чирский, В.С. Диагностика сепсиса в условиях современной терапии: клинико-морфологическое сопоставление (тезисы) / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Материалы III Республиканского съезда патологоанатомов с междунар. уч. – Витебск, 2016. – С. 215-217.

3. Чирский, В.С. Вопросы морфологической диагностики сепсиса (тезисы) / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Материалы V съезда

Российского общества патологоанатомов. – Челябинск, 2017. – С. 357.

4. Чирский, В.С. Морфологические эквиваленты сепсиса (тезисы) / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Сб. науч. тр. Всерос. конф. с междунар. уч., седьмые научные чтения, посвящ. памяти член-корр. РАМН, з.д.н., профессора Олега Константиновича Хмельницкого. – СПб, 2017. – С. 212-214.

5. Чирский, В.С. Вероятные причины развития очаговых некрозов при сепсисе (тезисы) / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Сб. науч. тр. Всерос. конф. с междунар. уч., седьмые науч. чтения, посвящ. памяти член-корр. РАМН, з.д.н., профессора Олега Константиновича Хмельницкого. – СПб, 2017. – С. 229-232.

6. Чирский, В.С. К вопросу о необходимости посмертной микробиологической диагностики сепсиса (тезисы) / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Вопросы организации патологоанатомической работы в мирное и военное время. – СПб, 2017. – С. 149-151.

7. Чирский, В.С. Морфологические эквиваленты сепсиса / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Всерос. юбил. науч. конф., посвящ. 220-летию со дня основания кафедры нормальной анатомии Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. – СПб, 2018. – С. 119-123.

8. Чирский, В.С. Критерии морфологической диагностики сепсиса / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Вестник Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 64, № 4. – С. 66-72.

9. Чирский, В.С. Микроциркуляторные нарушения при сепсисе: значение в дифференциальной диагностике (тезисы) / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Сб. науч. тр. Всерос. конф., посвящ. 160-летию кафедры патологической анатомии ВМедА им. С.М. Кирова. – СПб, 2019. – С. 165-166.

10. Чирский, В.С. Современные условия морфологической диагностики сепсиса (тезисы) / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Сб. науч. тр. Всерос. конф., посвящ. 160-летию кафедры патологической анатомии ВМедА им. С.М. Кирова. – СПб, 2019. – С. 166-168.

11. Иванова, В.А. Клинико-морфологическая характеристика инфекционно-токсического (эндотоксического) шока / В.А. Иванова, Е.А. Андреева // Известия Рос. Воен.-мед. акад. – 2019. – Т. 38, № 1. – С. 175-179.

12. Чирский, В.С. Септический шок: клинико-морфологические сопоставления / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340, № 6. – С. 33-37.

13. Чирский, В.С. Особенности патологоанатомической диагностики грамтрицательного и грамположительного сепсиса / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Вестник Военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 68, № 4. – С. 17-21.

14. Чирский, В.С. Патологоанатомические характеристики при грамположительном и грамтрицательном сепсисе / В.С. Чирский, Е.А. Андреева, А.К. Юзвинкевич, И.В. Гайворонский // Вятский медицинский

вестник. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 56-62.

15. Чирский, В.С. Патологоанатомическая характеристика септического шока в условиях современной терапии / В.С. Чирский, Е.А. Андреева, А.К. Юзвинкевич, И.В. Гайворонский // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 69-76.