Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра патологической анатомии имени профессора П.Г.Подзолкова

РЕФЕРАТ

**«Патологическая анатомия септического шока»**

**Выполнил:** ординатор 1-го года

Воробович Никита Сергеевич

**Специальность:** патологическая анатомия

**Руководитель:** зав. кафедрой, К.М.Н.,

[Хоржевский Владимир Алексеевич](https://krasgmu.ru/index.php?page%5bcommon%5d=user&id=1608)

Красноярск, 2021

ПОНЯТИЕ О СЕПСИСЕ И СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

**Септический шок** — клинический синдром, развивающийся в течение грамотрицательной или грамположительной бактериемии, фунгемии, вирусемии. Характерным именно для септического шока является то, что ухудшение клеточного метаболизма предшествует циркуляторной недостаточности, а не наоборот. При этом имеют место множественные нарушения клеточной биоэнергетики, следствиями которых будут:

– миокардиальная дисфункция (развивается также в результате миокардиального отека, дисфункции адренергических рецепторов, ухудшения функции саркоплазматического ретикулума);

– глобальное снижение ОПСС в результате артериолярной дилатации;

– венодилатация.

**Септический шок = сепсис неадекватная тканевая перфузия**. В основе современных представлений о сепсисе лежит понимание того, что в ответ на попадание инфекции в организме активизируются механизмы, направленные на захват, отграничение, супрессию и элиминацию микроорганизмов и их продуктов. С клинической точки зрения эти процессы проявляются в виде синдрома системного воспалительного ответа, отражающего избыточную активизацию компонентов иммунной системы:

− макрофагов и лимфоцитов;

− системы комплемента;

− продукцию простагландинов;

− тромбоксанов и лейкотриенов;

− потребление факторов коагуляции;

− агрегацию тромбоцитов;

− повышенную реализацию протеаз;

− свободных радикалов, гидролаз и т. д.

Реализация медиаторов воспаления продолжается до тех пор, пока не произойдет элиминация инфекции и первоначального повреждения. Если этот процесс не контролируется или задерживается, происходит избыточная реализация медиаторов воспаления и воспалительный процесс становится генерализованным. При этом развиваются генерализованные отеки вследствие повреждения эндотелия и увеличения проницаемости сосудов, нарушаются реактивность сосудов, микроциркуляция со снижением доставки О2 и, как следствие, наблюдаются ишемические повреждения с последующей органной дисфункцией. У пациентов, у которых фокус инфекции не может быть удален и у которых патофизиологический процесс не может быть остановлен, выживание сомнительно, закономерным же будет развитие СПОД, затем СПОН. Наиболее часто узнаваемым осложнением сепсиса является септический шок, который, в свою очередь, является отражением неспособности сердечно-сосудистой системы поддерживать физиологический гомеостаз

Для изучения патофизиологии септического шока, а также основных направлений терапии было необходимо привлечь серьезные технологии. С помощью привлечения инвазивной методики измерения МОК впервые была получена утонченная информация о гемодинамическом статусе пациента с септическим шоком, и было установлено, что при сепсисе тканевая потребность в О2 находится на очень высоком уровне и является отражением системного гиперметаболического ответа, необходимого для обеспечения воспалительной реакции и тканевой репарации. Именно высокая тканевая потребность в О2 является ответственной за развитие гипердинамического гемодинамического статуса, при котором доставка О2 к тканям оптимальна и для которого характерно увеличение МОК в 2–3 раза, снижение ОПСС, высокое пульсовое давление. Именно такой режим кровообращения обеспечивает оптимальную поставку О2 к тканям в ответ на сверхвысокую потребность. Если этого не происходит, развиваются ишемические диффузные тканевые повреждения, нарушаются функции органов (СПОД), появляется СПОН и ребенок умирает. В соответствии с полученной информацией стало очевидно, что крайне важно поддерживать следующие параметры: − нормальные показатели АДсред. ; − высокий МОК; − достаточное ОПСС; − кислородную емкость крови и хорошую экстракцию О2.

ДИАГНОСТИКА.

Ранняя диагностика имеет важное значение, так как, если имеют место ишемия и серьезные органные повреждения до начала терапии, вероятность выжить сомнительна. В то же время лихорадка, тахикардия, тахипное, теплая кожа — признаки инфекционного процесса, и при наличии такой симптоматики крайне важно установить есть ли признаки системной гипоперфузии и нарушения сознания. Если есть признаки гипоперфузии и нарушения сознания, диагноз — септический шок (гипердинамический). Дополнительными признаками, характерными именно для «горячего» септического шока будут высокое систолическое АД с одновременным дефицитом диастолического АД (в динамике отмечается тенденция к снижению АДсред.), звонкие тоны сердца, хороший диурез, большая или нормальная артериовенозная разница по О2. Именно в этой стадии лечение септического шока может быть успешным. Если же не начать агрессивную терапию в этой стадии, то неизбежно будет нарастать гипоперфузия и гипердинамический шок сменится «холодным» (декомпенсированным) шоком, для которого характерна следующая клиническая картина:

− холодные конечности;

− мраморность и бледность кожных покровов;

− периферический цианоз;

− ухудшение наполнения периферического пульса;

− пролонгированный симптом бледного пятна (более 3 с для ногтевого ложа);

− нарушение сознания (менее 13 баллов по шкале ком Глазго);

− снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч;

− глухие тоны сердца на фоне бради- или тахикардии;

− артериальная гипотензия;

− малая артериовенозная разница по О2;

− одышка;

− отсутствие перистальтики кишечника;

− прирост концентрации лактата больше 2 ммоль/л.

МЕДИАТОРЫ ТКАНЕВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ШОКЕ

**Тканевая гипоксия**. Гипоксические и ишемические повреждения происходят на определенном этапе любого из видов шока и являются результатом ухудшения тканевой перфузии. При гиповолемическом шоке гипоксически ишемические повреждения происходят рано, при септическом — позже в результате медиатор-индуцированных циркуляторных нарушений, а также нарушений клеточного метаболизма. Следствием тканевой гипоксии является сбой энергетического метаболизма клетки с развитием дефицита АТФ, приводящего к нарушению функции К-Na-трансмембранного насоса. В результате этого нарастают внутриклеточная концентрация ионов Na+ (обусловлено током ионов Na+ по электрохимическому градиенту из экстрацеллюлярного во внутриклеточное пространство), Са2+ , внутриклеточный отек и происходят структурные «поломки» лизосомальных мембран. Увеличение ионизированного уровня Са2+ приводит к увеличению активности Са-зависимых ядерных эндонуклеаз, вызывающих фрагментацию ДНК. Следствие вышеперечисленных изменений — клеточная смерть.

**Свободные радикалы**. Следствием клеточной гипоксии и увеличения интрацеллюлярного уровня Са2+ является активизация протеаз, конвертирующих внутриклеточный фермент ксантиндегидрогеназу в ксантиноксидазу. После восстановления перфузии в ишемизированном до этого регионе развивается феномен реперфузии, суть которого заключается в том, что ксантиноксидаза начинает превращать доступный кислород в супероксидный радикал О2. В свою очередь супероксидный радикал обладает рядом особенностей:

− вызывает прямое повреждение эндотелия и адгезию нейтрофилов на эндотелии;

− стимулирует продукцию эйкозаноидов;

− активизирует систему комплемента;

− стимулирует лейкоциты и их хемотаксис;

− продуцирует гидроксильный радикал.

**Монооксид азота (NO).** Он продуцируется эндотелием, который является и источником, и одновременно мишенью медиаторов тканевых повреждений. При достижении критического уровня NO развивается генерализованная потеря сосудистого тонуса в обедненных до этого вследствие вазоконстрикции регионах. Поэтому NO считается ключевым компонентом потери сосудистого тонуса и изменений кровообращения на микроциркуляторном уровне. Его высвобождение стимулируется гистамином и простагландинами. Следует отметить, что эндотелий вообще занимает центральное место в развитии шока и СПОН в связи с высвобождением комплекса провоспалительных медиаторов.

**Эндотоксин.** Данный медиатор имеет отношение только к септическому шоку, поскольку эндотоксин, особенно грамотрицательных бактерий, является компонентом клеточной стенки бактерий, реализующимся как в течение активной жизни, так и при гибели клетки. Он способен вступать во внутриклеточное взаимодействие с клетками хозяина, вызывая:

− депрессию митохондриальной функции;

− нарушение обменных процессов в клетке;

− активизацию метаболизма арахидоновой кислоты.

В ответ на введение эндотоксина также происходит выброс макрофагами цитокинов.

**Цитокины (IL1, IL6 , TNF)**. Вызываемые эффекты:

− увеличение проницаемости сосудов;

− увеличение активности свертывающей системы крови;

− активизация лейкоцитов и тромбоцитов;

− стимуляция продукции метаболитов арахидоновой кислоты;

− гиперпродукция монооксида азота;

− изменение процессов обмена в направлении катаболизма.

Следует отметить, что именно медиаторы тканевых повреждений, большая часть из которых образуется вследствие тканевой ишемии, вызывают вторичные, дистанционные тканевые повреждения, а в конечном итоге и повреждения органов, приводящие к развитию синдрома полиорганной дисфункции (СПОД), а затем и СПОН.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ

Картина патологоанатомических изменений, развивающихся при сепсисе, как правило, достаточно характерна и в большинстве случаев позволяет поставить диагноз на основании макроскопических данных. Основными макроскопическими признаками сепсиса являются наличие первичного септического очага, вторичных септических очагов и характерных изменений селезенки. Однако в условиях применения массивной антибиотикотерапии клинико-морфологическая картина сепсиса значительно меняется.

Во всех случаях смерти больных с сепсисом необходимо установить первичный септический очаг (входные ворота), которым может быть любой местный инфекционный процесс. Это могут быть фурункулы и другие нагноительные процессы в коже и подкожной клетчатке, нагноение ран и различные гнойные осложнения оперативных вмешательств, гнойный отит и гнойное воспаление придаточных пазух носа, воспалительные и язвенно-некротические процессы слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, нагноительные процессы в легких, пиелонефрит, гнойный эндометрит и т.д. Источником сепсиса являются распространенные глубокие ожоги кожи, гнойный тромбофлебит, нередко развивающиеся в местах длительной катетеризации вен, а также гнойный эндокардит, как осложнение операции на клапанах сердца, либо возникающий у наркоманов при внутривенном введении наркотиков.

Морфология первичного очага в определенной степени зависит от вида и свойств возбудителя. Для стафилококковой инфекции типично гнойное воспаление с образованием абсцессов, чаще в мягких тканях (жировая клетчатка, скелетные мышцы). При стрептококковой инфекции более выражены некротические изменения, а лейкоцитарная реакция формируется на его периферии. При синегнойной инфекции возникают преимущественно мелкие некрозы тканей с резко выраженными нарушениями кровообращения, кровоизлияниями в виде геморрагического венчика. Клеточная лейкоцитарная реакция вокруг этих очагов незначительная, среди некротических масс содержатся обломки ядер лейкоцитов, а также моноциты и лимфоциты. Синегнойные палочки интенсивно размножаются в некротизированных стенках разрушенных сосудов и в некротических массах.

Характерный вид первичного септического очага может утрачиваться, это происходит при иммунодефицитных состояниях, в частности, при разнообразных нарушениях структуры и функции нейтрофилов. Лейкоцитарная инфильтрация может отсутствовать при агранулоцитозе различного происхождения (врожденном либо токсическом) или лучевой терапии, при синдромах нарушенной миграции лейкоцитов, недостаточности миелопероксидазной системы и других врожденных аномалиях лейкоцитов. При отсутствии клеток воспаления в первичном септическом очаге преобладают некротические изменения.

При обнаружении у умершего двух и более очагов, которые могут играть роль первичного септического очага, решение вопроса о главенствующей роли одного из обнаруженных септических очагов должно осуществляться на основании клинико-анатомических сопоставлений с анализом динамики и развития клинических проявлений и учетом локализации метастатических септических очагов.

Метастатические септические очаги, представленные гнойниками и септическими инфарктами, документируют диагноз септикопиемии и могут обнаруживаться практически во всех тканях и органах. Чаще они встречаются в миокарде, почках, легких, реже в головном мозге, печени, селезенке, надпочечниках, щитовидной железе, поджелудочной железе, подкожной клетчатке и клетчатке органов, скелетных мышцах, суставах, костях. Метастатические очаги могут быть также в пристеночном эндокарде и на клапанах сердца.

Пиемические очаги могут не определяться при макроскопическом исследовании. Для их выявления необходимо проведение полноценного гистологического исследования органов и тканей: типичным их признаком является очаговая (преимущественно нейтрофильная) инфильтрация вокруг скоплений микроорганизмов. При этом многие нейтрофильные гранулоциты находятся в состоянии распада и при окраске прочным зеленым не содержат катионных белков. В наблюдениях выраженного иммунодефицита (у онкологических больных на фоне цитостатической или лучевой терапии, при длительном применении кортикостероидов) нейтрофильная инфильтрация может отсутствовать. В подобных случаях могут наблюдаться очаговые некрозы со значительными скоплениями возбудителей.

Метастатические септические очаги также могут явиться источником сепсиса («вторичные входные ворота»), особенно, в случаях его затяжного течения. При этом «первичные входные ворота» первичный септический очаг, как правило, подвергается организации и даже заживлению. Рубцы на месте заживления первичного и метастатического очагов нагноения порой имеют желтоватый цвет из-за отложения липидов. Обнаружение метастатических септических очагов в органах, не соприкасающихся с внешней средой, например, в сердце (миокард), головном мозге, селезенке является достоверным морфологическим признаком септикопиемии.

Достаточно специфичным макроскопическим проявлением сепсиса является изменение органов иммуногенеза, в частности, селезенки, которая в большинстве случаев увеличивается, иногда в 2–3 раза и более. Капсула селезенки может быть напряжена или наоборот сморщена (например, при кровопотере). Отмечается вид пульпы на разрезе, выраженность трабекул, фолликулов. Легким поглаживанием обужка ножа по поверхности разреза оценивается характер и количество соскабливаемой ткани: для сепсиса, как правило, характерен обильный соскоб, аналогично он выглядит при острой кровопотери (в этих случаях селезенка уменьшена в размерах и имеет морщинистую капсулу). Отмечают наличие очаговых изменений селезенки (в частности, инфарктов), их форму, размер, цвет, отношение к капсуле, степень выбухания или западения ткани в этом участке со стороны капсулы. При гистологическом исследовании отмечается увеличение числа клеток миелоидного ряда в красной пульпе.

Примерно в трети случаев селезенка не бывает увеличенной и дряблой. Подобное встречается, в частности, у ослабленных больных, при алиментарной дистрофии, так называемом раневом сепсисе, тяжелых ожогах («аспленореактивное» течение сепсиса).

Под влиянием микробного воздействия и их токсинов нередко возникают явления гемолитической анемии, что может проявляться признаками геморрагического синдрома и незначительной желтухи. В миокарде, печени, почках, легких наблюдаются выраженной в различной степени обратимые и необратимые повреждения, а также некрозы клеток. Данные повреждения как раз и являются основным морфологическим субстратом органной дисфункции и полиорганной недостаточности, характеризующей развитие так называемого тяжелого сепсиса. Повреждения миоцитов сердца, как правило, представлены расстройствами кровообращения, контрактурными повреждениями миоцитов, глыбчатым распадом миофибрилл.

В печени отмечаются выраженные в различной степени повреждения и некрозы гепатоцитов преимущественно III зон ацинусов (центральных отделов долек), а также повреждения и уменьшение числа эндотелиоцитов и уменьшение числа звездчатых макрофагоцитов (клеток Купфера).

Поражение почек может быть в виде преренальной формы острой почечной недостаточности, характеризующейся гипоперфузией и ишемией коры с тубулярными некрозами, а также ренальной формы острой почечной недостаточности, клинико-морфологическим проявлением которой служит острый гломерулонефрит или интерстициальный нефрит (Белянин В.Л., Рыбакова М.Г., 2004).

В легких может наблюдаться картина так называемого респираторного дистресс-синдрома взрослых. При микроскопическом исследовании выявляются интерстициальный отек легочной ткани, внутрисосудистые скопления тромбоцитов, инфильтрация стенок альвеол лейкоцитами, гиалиновые мембраны. В электронном микроскопе видны расширенные межклеточные пространства сосудистого эндотелия.

Кроме того, весьма характерным микроскопическим признаком септического процесса является наличие так называемых лейкостазов, т.е. скоплений нейтрофильных гранулоцитов в просвете сосудов. Более демонстративные изменения наблюдаются при иммуногистохимическом выявлении лейкоцитов.

Наряду с признаками повреждения паренхиматозных органов в ряде случаев можно выявить проявления и компенсаторных реакций. В частности, гиперплазии костного мозга и изменений, свидетельствующих о повышении активности гипофизарно-адреналовой системы. Костный мозг губчатых костей выглядит сочным, серо-розовым, в трубчатых костях желтый костный мозг с очагами красного или малинового цвета.

Основными макроскопическими признаками септического шока являются изменения почек (ишемия коркового слоя и резкое полнокровие мозговых пирамид) и легких (увеличение в массе и объеме, полнокровие и отек). При гистологическом исследовании наблюдается неравномерность кровенаполнения тканей различных органов с малокровием в одних участках и переполнением кровью сосудов в других. В последнем случае часто отмечаются явления сладжа. Примерно в половине наблюдений септического шока развиваются нарушения гемокоагуляции в виде диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), сменяемого гипокоагуляцией и фибринолизом. При этом в кровеносных сосудах различных органов выявляются фибриновые, эритроцитарные, лейкоцитарные и смешанные мелкие рассеянные тромбы. Однако при поздних вскрытиях может происходить посмертный лизис данных тромбов. Часто ДВС сопровождается мегакариоцитозом, хорошо обнаруживаемым в капиллярах легких.

Кроме ДВС, при сепсисе может встречаться локализованное внутрисосудистое свёртывание крови, как правило, в органах, где имеется тяжелый воспалительный процесс.

Характерным для ДВС-синдрома является наличие мелких некрозов в тканях и органах (вследствие тромбоза) и язв в желудочно-кишечном тракте, а также различных по величине кровоизлияний и кровотечений в серозные полости, просвет полых органов. К наиболее тяжёлым проявлениям ДВС-синдрома относят некроз трабекулярного слоя и апоплексию надпочечников, кортикальный некроз почек, некроз аденогипофиза, эрозивно-язвенные поражения желудка, дистелектазы в легких.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ШОК: ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПРИНЦИПЫ НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ – учебное пособие, Кулагин А.Е, 2014

2. ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА - методические рекомендации, О.Д.Мишнев, А.И.Щеголев, О.А.Трусов, 2004