

*Боровая Т. Г., Жуховицкий В. Г.,
Андреевская С. Г., Черкасова М. Н.*

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК ПРИ СЕПСИСЕ

*Лаборатория ультраструктуры и индикации микроорганизмов
(заведующий – к. м. н. В. Г. Жуховицкий) ФГБУ «Научно-исследовательский центр
эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи»
Минздрава России, Москва, email: tbor27@yandex.ru*

Сохраняя статус «неуправляемой реакции организма на действие инфекции», сепсис остается одной из наиболее сложных проблем современной медицины. Неблагоприятное в большинстве случаев течение сепсиса, недостаточно полное знание его механизмов и отсутствие критериев прогноза не снимает актуальности проблемы вот уже в течение многих лет. В целях конкретизации механизма развития этого состояния представляется целесообразным подробное изучение морфологических изменений жизненно важных органов, отвечающих за сохранение гомеостаза организма, функции которых при сепсисе поражаются наиболее рано. К числу таких органов относятся печень и почки.

Цель исследования – выявление гистологических изменений печени и почек в экспериментальной модели сепсиса у мышей.

Материалы и методы исследования. Исследование проводили на 27 половозрелых самцах мышей линии C57Bl/6 массой 18–20 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животных рандомизировали на 5 групп по 6 особей в каждой; 5-я группа – контрольная, состояла из 3 животных. 0,5 мл суточной бульонной культуры штамма *Pseudomonas aeruginosa* 1840, выделенного при ожоговой болезни, вводили интраперитонеально в соответствии со следующей схемой: группа № 1 – в дозе 1×10^6 КОЕ/мл; группа № 2 – в дозе 1×10^5 КОЕ/мл; группа № 3 – в дозе 1×10^4 КОЕ/мл; группа № 4 – в дозе 1×10^3 КОЕ/мл. Контрольным животным вводили интраперитонеально 0,5 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия. На протяжении эксперимента дважды в день проводили мониторинг общего состояния подопытных животных. На терминальной стадии экспериментального сепсиса животных усыпляли эфиром и вскрывали по общепринятой методике. Удаленные органы фиксировали 10 %-ным нейтральным формалином, заливали в парафиновые блоки; серийные срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, анализировали в световом микроскопе фирмы «AxioPlus» («Cals Zeiss», Германия).

Результаты исследования и их обсуждение. Микроскопические изменения печени были практически идентичны во всех экспериментальных подгруппах (т. е. не зависели от дозы полученного животными возбудителя) и в последующем будут описаны как характерные для каждой из подгрупп. Вместе с тем выраженность этих изменений у разных животных варьировала даже в пределах одной подгруппы. При обзорной микроскопии регистрировалось нарушение дольчатой структуры паренхимы печени, а в отдельных участках – ее полное отсутствие.

В целом гистологическая картина печени отличалась неоднородностью. Наряду с участками относительно сохранной балочной организации гепатоцитов имелись участки, где балки гепатоцитов превращались в радиально направленные тяжи, подобные «синцитию», без различимых границ между клетками, либо балочная структура исчезала полностью.

Помимо этих участков и часто — рядом с ними, располагались аморфные гомогенно окрашенные эозином массы с ядрами гепатоцитов, клетками печеночных синусоидов и немногочисленными лейкоцитами внутри. Вероятно, что аморфные эозинофильные массы образовались в результате слияния синцития гепатоцитов, поскольку в паренхиме печени находились и переходные участки, где «тяжи синцития» как дискретные структуры были трудно различимы, а поля гомогенно окрашенных эозинофильных масс окончательно еще не сформированы. Вокруг синусоидных капилляров, расположенных среди «тяжей синцития», и в составе аморфных эозинофильных масс выделялись слабо окрашенные эозином ореолы, переходившие в ярко окрашенную массу «синцития» или эозинофильных масс. В других участках паренхимы находились скопления лейкоцитов разной величины и численности. Гепатоциты в зонах лейкоцитарной инфильтрации имели признаки деструкции, вплоть до полного разрушения. Деструктивные изменения в виде вакуолизированной и в разной степени просветленной цитоплазмы обнаруживались в подавляющем большинстве гепатоцитов. Визуально соотношение участков измененной паренхимы печени у экспериментальных животных варьировало, но наиболее выраженные патогистологические признаки с большим количеством аморфных эозинофильных масс и участков лейкоцитарной инфильтрации были характерны для подгруппы, получившей наибольшую дозу возбудителя.

Сосудистое русло печени характеризовалось расширением и полнокровием вен, образованием в их просветах фибриновых тромбов, пристеночным стоянием лейкоцитов в междольковых венах, паравазальными скоплениями лейкоцитов вблизи междольковых и реже — вблизи центральных вен. Печеночные синусоиды выглядели резко расширенными, пустыми или, наоборот, заполненными сладжами эритроцитов и лейкоцитами.

Зарегистрированные изменения: сглаживание и утрата дольчатой гистоархитектуры печени с превращением балок гепатоцитов в подобие «синцития» и последующим замещением «синцития» аморфными эозинофильными массами связаны, вероятно, с реактивными изменениями в сосудистом русле печени. Венозный стаз, о котором сообщается в ряде исследований, посвященных сепсису, и о котором в нашем материале свидетельствовали практически «черные» сердце и сосуды брюшины, у инфицированных животных результируется в появлении стаза крови и в печеночных синусоидных капиллярах. Печеночные синусоиды, несущие смешанную кровь, имеющие многочисленные поры и лишенные в большинстве своем базальной мембраны, становятся сверхпроницаемыми для плазмы крови. Белки плазмы (и в первую очередь — фибрин) накапливаются в пространствах Диссе, о чем свидетельствуют бледно-эозинофильные ореолы вокруг печеночных синусоидов, а далее «пропитывают» рядом расположенные балки гепатоцитов, превращая их сначала в тяжи — подобия «синцития», а затем в гомогенные эозинофильные поля (предположительно — поля гиалина) с остатками ядер гепато-

цитов и синусоидов. Зарегистрированные дистрофические изменения основной массы гепатоцитов в виде просветления и вакуолизации цитоплазмы могут объясняться как возникшими гемодинамическими расстройствами в паренхиме печени, повлекшими за собой изменения внутриклеточного и тканевого гомеостаза, так и непосредственным воздействием токсинов, продуктов метаболизма возбудителя и продуктов распада на клетки печени.

Одним из манифестных гистологических изменений паренхимы почек у животных всех экспериментальных подгрупп было резкое снижение кровенаполнения капиллярных клубочков корковых и юкстамедуллярных нефронов. Петли капилляров в составе ряда клубочков были спавшимися или практически пустыми с единичными эритроцитами. Капсулы Шумлянско-Боумэна выглядели расширенными. Клетки висцерального листка капсулы, как и клетки юктагломерулярного аппарата и мезангия, демонстрировали признаки пикноза ядер. Отмеченные изменения не были топографически связаны с той или иной областью коркового вещества.

Вторым ярко выраженным признаком паренхимы почек в экспериментальных подгруппах было набухание и резкое просветление цитоплазмы эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев с разрушением апикальных частей этих клеток в просветы канальцев, что отмечено также в работах зарубежных исследователей [3]. Данный признак был характерен для проксимальных извитых канальцев, расположенных поверхностно (субкапсулярно), т. е. для проксимальных извитых канальцев корковых нефронов.

В отличие от печени, в почках не были выявлены признаки венозного тромбоза, характерные для печени, а также не отмечены изменения паренхимы в виде гиалиноза, что объясняется, как мы полагаем, отличием интраорганного и микроциркуляторного русла почек от такового у печени. Уникальной особенностью кровоснабжения почек, на которой основана функция фильтрации плазмы крови, является так называемая «чудесная капиллярная сеть» корковых (фильтрующих) нефронов. В условиях общеорганизменного венозного стаза, возникающего при сепсисе, «чудесная капиллярная сеть» нефронов недополучает нужное для эффективной фильтрации количество крови, по той же причине падает фильтрационное давление и петли капилляров спадаются. Клетки висцерального листка, получающие питание из капилляров клубочка, испытывают недостаток трофики и демонстрируют признаки пикноза ядер. Аналогичные изменения капиллярных клубочков и капсулы отмечаются в юкстамедуллярных (шунтирующих) нефронах.

Что касается гистологических изменений проксимальных извитых канальцев, то их достаточно сложно объяснить с физиологических позиций, не прибегая к литературным справкам. Так, имеются сведения [2], что липополисахарид – эндотоксин грамотрицательных бактерий, к числу которых принадлежит *P. aeruginosa* 1840, проникает через почечный фильтр в полость капсулы и прямо воздействует на эпителий проксимальных извитых канальцев (первого участка канальцевой реабсорбции корковых нефронов), используя TLR4-зависимый путь. Поскольку юкстамедуллярные нефроны, расположенные в глубине коркового вещества почки, не являются фильтрующими, разрушения их проксимальных канальцев

практически отсутствуют. С позиций уникальных особенностей микроциркуляторного русла печени и почек [1], полезно сравнить зарегистрированные изменения этих двух жизненно важных паренхиматозных органов при сепсисе.

Специфической особенностью кровоснабжения печени является «чрезмерно обильная» интраорганный венозная система, состоящая из венозных сосудов — производных воротной вены и вен — предшественников печеночных вен. В этой связи возникающий в органе венозный застой превращается в мощный патогенетический фактор, способный вызвать глубокое поражение паренхимы печени, что регистрируется в форме замещения паренхимы органа аморфными эозинофильными массами (гиалином), помимо той воспалительной реакции, о которой свидетельствуют наличие лейкоцитарных инфильтратов и деструктивные изменения гепатоцитов.

Что касается почек, то здесь интраорганный венозный застой явился причиной дефицита кровенаполнения приносящих артериол и далее — капилляров клубочков нефронов, причиной своеобразного «коллапса капилляров» — фактора, которому может принадлежать одна из ведущих ролей в нарушении фильтрационной функции почек при сепсисе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по гистологии: В 2 т. / Под ред. Р. К. Данилова. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2011.
2. *Langenberg C., Bellomo R., May C. N., Egi M., Wan L., Morgera S.* Renal vascular resistance in sepsis // *Nephron Physiol.* 2006. Vol. 104 (1). P.1–11.
3. *Mayeux Ph. R., Lee A. MacMillan-Crow.* Pharmacological Targets in the renal peritubular microenvironment: implications for therapy for sepsis-induced acute kidney injury // *Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 134 (2). P.139–155.