

УДК 616.24-002 : 612.017.74

© Л. Ф. Пritуло, Т. Г. Филоненко, А. С. Ярмыш, 2011.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ АДЕКВАТНОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ОСТРОМ ГЕМАТОГЕННОМ ОСТЕОМИЕЛИТЕ

Л. Ф. Пritуло, Т. Г. Филоненко, А. С. Ярмыш

Кафедра хирургии №2 с курсом детской хирургии (зав. кафедрой – проф. Ф. Н. Ильченко),
ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского», г. Симферополь.

MORPHOLOGICAL SIGNS OF ADEQUACY OF SYSTEM INFLAMMATORY ANSWER AN ACUTE HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS.

L. F. Pritulo, T. G. Filonenko, A. S. Yarmysh

SUMMARY

Acute hematogenous osteomyelitis is to one of the most severe complications of acute inflammatory diseases in children, which in same queue often complicated by a sepsis. A not unimportant role in development of septic complications has place depression of macrophage activity, that reduces adequacy of system inflammatory answer. Analysis of histological preparations allowed to select three basic varieties of pathological changes: deep disorders of circulation of blood, widespread degenerative, destructive and inflammatory processes increasing depending on progress of the septic state of patient. At immunohistochemical research expression of CD68+ for certain decreased according to progression of septic process and growth of intoxication that testified to depression of macrophage activity and phagocytosis. The threshold level of expression of CD68 is set – 30% that is the morphological criterion of diagnostics of inadequate system inflammatory answer, being starting mechanism of progression of septic process.

МОРФОЛОГІЧНІ ОЗНАКИ АДЕКВАТНОСТІ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ ГОСТРОМУ ГЕМАТОГЕННУМУ ОСТЕОМІЄЛІТІ

Л. Ф. Пritуло, Т. Г. Філоненко, О. С. Ярмиш

РЕЗЮМЕ

Гострий гематогенний остеомиєліт є одним з найбільш важких ускладнень гострих запальних захворювань у дітей, який, у свою чергу, часто ускладнюється сепсисом. Важливу роль в розвитку септичних ускладнень має місце пригніблення макрофагальної активності, що різко знижує адекватність системної запальної відповіді. Аналіз гістологічних препаратів з ураженого вогнища при остеоперфорації дозволили виділити три основні різновиди патологічних змін: глибокі розлади кровообігу, поширені дистрофічні, деструктивні і запальні процеси, наростаючі залежно від прогресу септичного стану хворого. При імуногістохімічному дослідженні експресія CD68+ достовірно знижувалася відповідно прогресії септичного процесу і наростання інтоксикації, що свідчило про пригніблення макрофагальної активності і зниження фагоцитозу. Встановлено пороговий рівень експресії CD68 – 30%, що є морфологічним критерієм діагностики неадекватної системної запальної відповіді, пусковим механізмом прогресії септичного процесу.

Ключевые слова: остеомиелит, сепсис, макрофаги, иммуногистохимия, дети.

Острый гематогенный остеомиелит (ОГО) и в настоящее время остаётся наиболее значимым по тяжести течения, трудностям диагностики, длительности и сложности лечения, по частоте хронизации процесса, инвалидизации ребёнка [2, 5]. Диагностика остеомиелита на ранних стадиях и до настоящего времени остаётся неудовлетворительной, количество диагностических ошибок, по мнению многих авторов, достигает 40%, что требует применения дополнительных, более информативных методов исследования, подтверждающих диагноз [3, 6]. Драматизм исходов наиболее характерен для токсической и септикопиемической форм течения острого гематогенного остеомиелита. Летальность при этих формах остеомиелита остается высокой, несмотря на достигнутые научно-практические результаты в изучении этой проблемы. Отсутствие ранней диагностики не позволяет определить и систе-

матизировать диагностические критерии и стадии септического процесса при возникновении осложненных форм ОГО у детей [2, 3, 5, 6].

В процессе изучения литературы отмечается неоднозначность понятий синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), хотя известно, что сепсис является результатом неконтролируемого системного воспалительного ответа, и поэтому определение специфических диагностических критериев на основе изучения морфологического субстрата может быть как основой для понимания разграничения стадий септического процесса, так и понимания сути патогенеза сепсиса [2, 3, 9].

Массивное повреждение тканей, особенно в сочетании с грамотрицательным инфицированием, сопровождается высвобождением большого количества медиаторов воспаления, которые поступают в

системный кровоток, вызывая системную воспалительную реакцию, существенную роль в которой играет местная защитная клеточная реакция, представленная, в основном, макрофагальной системой [7, 8, 9]. Оценка ее активности в очаге поражения поможет выяснить степень выраженности и адекватности системного воспалительного ответа, что, несомненно, поможет более четко определить патогенетические механизмы нарушения местной защиты и прогрессирование септического процесса, пути коррекции выявленных нарушений с целью повышения эффективности лечения этой категории пациентов.

Целью работы явилось установление прогностических критериев раннего сепсиса на основе изучения морфологических особенностей и макрофагальной активности при остром гематогенном остеомиелите у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено морфологическое исследование костной ткани, костного мозга и окружающей ткани, взятой в области патологического очага у 26 больных детей с острым гематогенным остеомиелитом, у которых высевали грамотрицательную флору. Из них 10 детей – с местной формой, 7 – с септико-пиемической и 5 – с септическим шоком. В контрольную группу включили 4 больных ОГО без клинических признаков синдрома системного воспалительного ответа.

Гистологическое исследование проводили по стандартной методике с окраской срезов гематоксилином и эозином [1]. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили по стандартной методике с использованием парафиновых блоков и реактивов компании DAKO с моноклональными антителами к CD68 (Clone PG-M1, разведение 1:50) – маркера гис-

тиоцитов и макрофагов, системы визуализации EnVision™ FLEX+, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автостейнере фирмы DAKO [4].

Результаты ИГХ исследования оценивали с учетом распределения CD68+ клеток, их количество, локализацию. Оценку количества клеток проводили в 10 полях зрения при увеличении 200. Количество позитивных CD68+ клеток считали на 100 клеток воспалительного инфильтрата в процентном эквиваленте с последующей статистической обработкой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При морфологическом исследовании костной ткани и костного мозга, взятых во время остеоперфорации, у 10 больных детей с местной формой ОГО и клиническими проявлениями ССВО и септической инфекции обнаруживали воспалительно-деструктивные процессы и умеренные признаки нарушения кровообращения.

При местной форме ОГО гнойный экссудат, представленный лейкоцитами, некротическим детритом и микроорганизмами, распространялся по двум направлениям: по костномозговому каналу в диафизарную часть кости и через канал остеона, гаверсов канал – на поверхность кости с образованием воспаления надкостницы с ее отслойкой и образованием наружных свищей. В окружающих кость мягких тканях и по ходу свищей обнаруживалась также диффузная лейкоцитарная инфильтрация. В связи с гнойным воспалением костного мозга, вовлечением в процесс компактной части кости, отслойкой надкостницы нарушается кровоснабжение костной ткани, что приводит к резорбции и некрозу кости и образованию секвестров. В окружающей кость мягкой ткани также отмечалась выраженная лейкоцитарная инфильтрация ткани, гиперемия, стаз и отек (рис. 1).

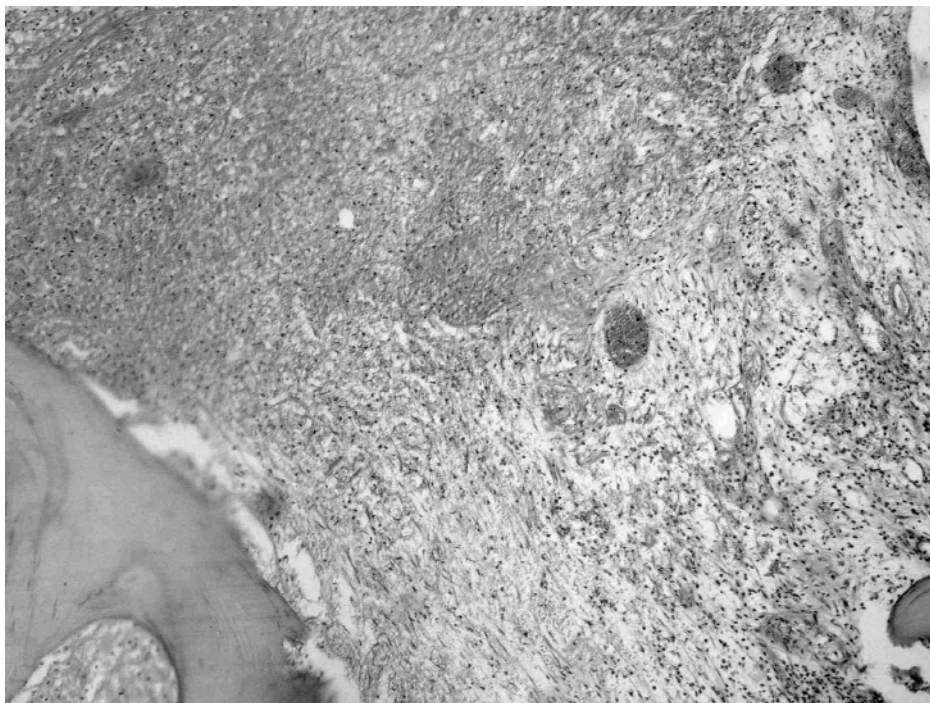


Рис. 1. ОГО, местная форма. Резорбция и некроз костной ткани. Диффузная лейкоцитарная инфильтрация, отек и полнокровие в окружающей фиброзной ткани. Окраска гематоксилин и эозин. Ув.х200.

При ИГХ исследовании экспрессия CD68 в костном мозге и окружающей ткани составила 30% по сравнению с контрольной группой, где позитивная реакция отмечалась в 50% случаев (табл. 1).

При морфологическом исследовании костного мозга, кости и окружающей ткани у 7 больных септикопиемической формой и клиническими проявлениями сепсиса воспалительно-деструк-

тивные процессы и нарушения кровообращения нарастали.

В костном мозге преобладали скопления сегментоядерных нейтрофилов, встречались единичные эозинофилы и плазматические клетки. Скопления сегментоядерных нейтрофилов отмечались и в расширенных гаверсовых каналах коркового вещества кости с огромным количеством распадающихся лейкоцитов (рис. 2).

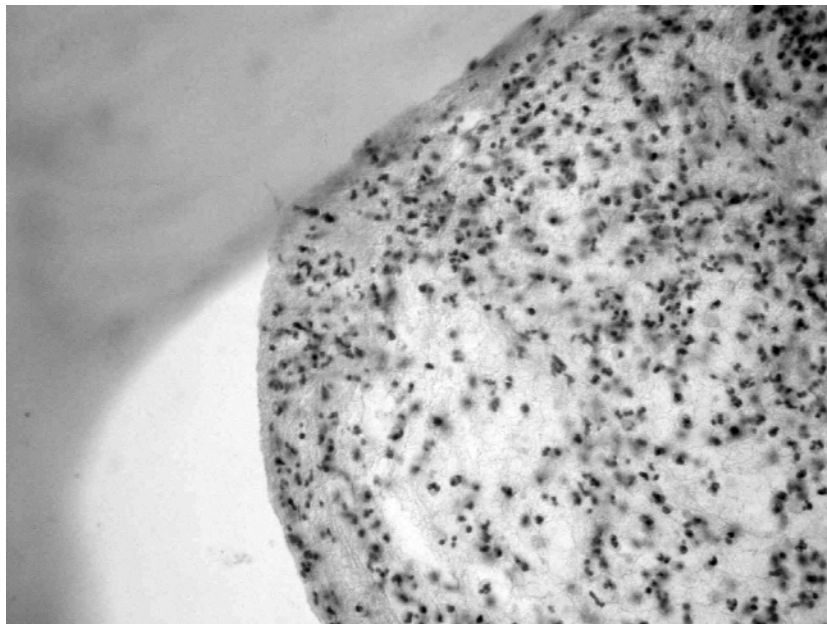


Рис. 2. ОГО, септико-пиемическая форма. Резорбция и некроз костной ткани. Диффузная лейкоцитарная инфильтрация в костном мозге, отек. Окраска гематоксилин и эозин. Ув.х400.

Гнойная инфильтрация прогрессирует с развитием выраженного некроза костного мозга по протяжению; выявляются резко расширенные сосуды с очагами кровоизлияний между костными перекладинами и в окружающей фиброзной ткани. В корко-

вом веществе гаверсовы каналы расширены, изъедены, костные перекладины истончены. Отмечалось разрастание грануляционной ткани в элементах, окружающих костный мозг (рис. 3).

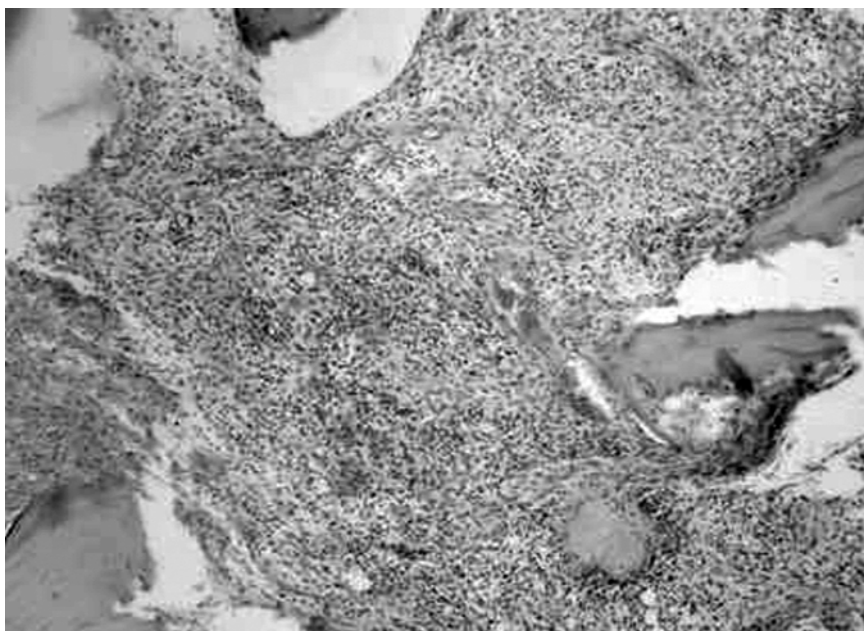


Рис.3. ОГО, септико-пиемическая форма. Резорбция и некроз костной ткани. Диффузная лейкоцитарная инфильтрация, отек и полнокровие в окружающей фиброзной ткани. Окраска гематоксилин и эозин. Ув.х200.

Среди выраженной лейкоцитарной инфильтрации обнаруживались множественные сосуды с лейкоцитарными тромбами.

Экспрессия CD68 в костном мозге и окружающей ткани составила 15% по сравнению с контрольной группой, где позитивная реакция отмечалась в 50% случаев (табл. 1).

Патоморфологические изменения при септи-

ческом шоке у 5 детей, больных ОГО с септикопиемической формой, характеризовалось прогрессирующим некротическим процессом. Некроз распространялся почти на все элементы костной ткани, корковое вещество истончалось. Прогрессируют и процессы, связанные с нарушением кровообращения в виде кровоизлияний, сладжа, тромбоза (рис. 4).

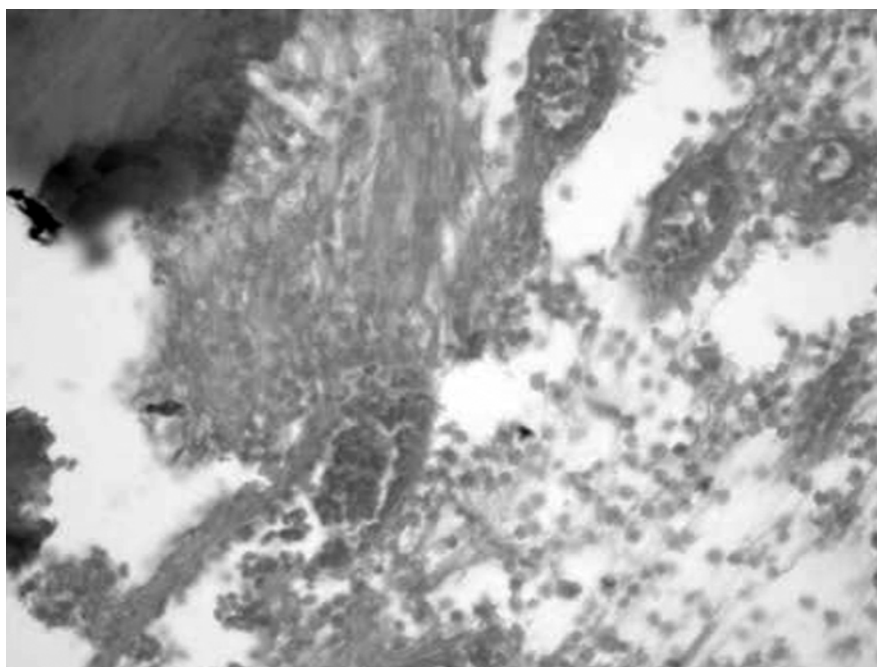


Рис. 4. ОГО, септический шок. Выраженные признаки нарушения кровообращения (сладж, кровоизлияния). Окраска гематоксилин и эозин. Ув.х200.

Экспрессия CD68 в костном мозге и окружающей ткани составила 6% по сравнению с контрольной

группой, где позитивная реакция отмечалась в 50% случаев (табл. 1).

Таблица 1

Экспрессия CD68+ макрофагов в патологическом очаге при ОГО (%)

| Локализация | Контроль | ССВО, септическая инфекция | Сепсис | Септический шок |
|--|----------|----------------------------------|--------|--------------------|
| | n=4 | n=10 | n=7 | N=5 |
| Костный мозг и окружающие кость мягкие ткани | 50% | 30% | 15% | 7% |

ВЫВОДЫ

1. Морфологические исследования в костной ткани и окружающих ее мягких тканях у больных детей ОГО имеют стадийный характер нарастающих воспалительных, деструктивных процессов вплоть до образования параоссальных флегмон и секвестров, резко выраженных признаков нарушения кровообращения. Выраженность интоксикации у больных находится в зависимости от величины первичного

osteomyelitic очага, вовлечения в гнойное воспаление мягких тканей, быстроты открытия гнойного свища или вскрытия хирургическим путем параоссальной флегмоны.

2. Экспрессия CD68+ достоверно снижалась соответственно прогрессии септического процесса и нарастания интоксикации, что свидетельствовало об угнетении макрофагальной активности и снижении фагоцитоза, а, следовательно, снижении адекватнос-

ти системного воспалительного ответа. Учитывая тот факт, что в контрольной группе больных макрофагальная активность составляла 50% клеточного инфильтрата, то при наличии клинических признаков у больных детей ССВО макрофагальная активность составляла 30%, что может являться морфологическим критерием диагностики неадекватного системного воспалительного ответа, являющимся пусковым механизмом прогрессии септического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сапожников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника: руководство / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. – Смоленск: САУ, 2000. – 476 с.
2. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика : практическое руководство / Председатель ред. совета В. С. Савельев. – М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004. – 130 с.
3. Baltensperger Mark M. Osteomyelitis of the jaws / Mark M. Baltensperger, Gerold K. Eyrich // Springer-Verlag Berlin Heilderberg, 2009. – 315 p.
4. Dabbs D. J. Diagnostic immunohistochemistry / Dabbs D. J. – London: Churchill Livingstone, 2006. – 828 p.
5. Gillespie W. J. The Epidemiology of Acute Haematogenous Osteomyelitis of Childhood / W. J. Gillespie // Int. J. Epidemiol. – 1985. – Vol. 14, № 4. – P. 600–606.
6. Goldstein B. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 6. – P. 2–8.
7. Nelson J. D. Acute osteomyelitis in children / J. D. Nelson // Infect. Dis. Clin. North. Am., 1990. – № 4. – P. 513–522.
8. Ochsner Peter E. Histology of osteosynthesis associated bone infection / Peter E. Ochsner, Seife Heilemariam // Int. J. of the care of the injured. – 2006. – Vol. 37, Issue 2. – P. S49-S58.
9. Van Furth R. Origin and turnover of monocytes and macrophages / R. van Furth // Curr. Top. Pathol. – 1989. – № 79. – P. 125–150.