

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

Критерии морфологической диагностики сепсиса

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Проанализировано 80 наблюдений летальных исходов с клиническим диагнозом сепсис. В 31 из них патолого-анатомический диагноз был подтвержден – гистологически во внутренних органах обнаруживались метастатические гнойные очаги. Этот критерий морфологической диагностики сепсиса соответствовал современному определению сепсиса как гноеродной бактериальной инфекции с гематогенной генерализацией и отсутствием специфического возбудителя. При повторном исследовании архивных микропрепаратов особое внимание уделялось поискам малозаметных мелких метастатических септических очажков в миокарде, почках, головном мозге (мини-очажков). Их обнаружение требовало тщательных поисков при большом увеличении микроскопа ввиду увядания при адекватной антибиотикотерапии с лечебным патоморфозом. Для подтверждения гнойного воспаления в метастатических септических очажках нейтрофильные гранулоциты идентифицировались иммуногистохимической реакцией с экспрессией CD15. Наиболее часто мини-очажки встречались в миокарде, реже – в головном мозге. Проведена также регистрация наличия во всех наблюдениях морфологических признаков нарушений микроциркуляции: лейкостазов, «сладж-феномена», диapedезных кровоизлияний, свертков в просветах сосудов. В группе, где сепсис был подтвержден, лейкостазы, «сладж-феномен» и диapedезные кровоизлияния встречались чаще. Выполнено сопоставление числа признаков нарушений микроциркуляции при сепсисе, подтвержденном гистологически, с нарушениями при клиническом диагнозе «сепсис», не подтвержденном патоморфологически. Полученное соотношение позволило считать выраженные и распространенные микроциркуляторные нарушения объективными микроскопическими критериями, требующими исследования дополнительных срезов для выявления метастатических гнойничков в целях достоверной диагностики сепсиса. При этом возможно обнаружение единичных мини-очажков, свидетельствующих о наличии сепсиса.

Ключевые слова: сепсис, инфекция, микроциркуляторное русло, септицемия, септикопиемия, сладж-феномен, мини-очажки, метастатические гнойнички, патоморфоз.

Введение. Сепсис, по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), это «глобальное бремя» с 31 миллионом заболевших в год, из которых шесть миллионов умирают. В развитых странах заболеваемость сепсисом за последнее десятилетие растет на 5–13% в год. 26 мая 2017 г. Всемирная ассамблея и ВОЗ назвали сепсис приоритетом в области здравоохранения, приняв резолюцию по совершенствованию профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса [4]. Через Городской центр по лечению тяжелого сепсиса, развернутый на базе Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, ежегодно проходит лечение 400–460 пациентов. В результате внедрения современных принципов лечения удалось снизить летальность от сепсиса с 45 до 29% [12]. Однако озабоченность вызывал низкий процент (53,3% в 2011 г.) подтверждения диагноза «сепсис» патологоанатомами. Расхождение диагнозов можно объяснить не только гипердиагностикой у клиницистов, но и гиподиагностикой у патоморфологов.

Клиническая дифференциальная диагностика сепсиса как гематогенной генерализованной гнойной инфекции с другими гнойными процессами продолжает оставаться сложной проблемой. Третий международный консенсус по сепсису «Сепсис-3» 2016 г. [15] высказался о необходимости разработки

новых достоверных клинических критериев для достижения диагностического уровня «золотого стандарта». Синдром системной воспалительной реакции как вариант определения сепсиса, предложенный Международной конференцией 1991 г. в Чикаго [14], не решал диагностических проблем клиники и морфологии. Каждое инфекционное заболевание с этим синдромом попадало под определение сепсиса [6, 14]. Патоморфологическая диагностика современного сепсиса также сталкивается с трудностями поиска микроскопических подтверждений септицемии. Классические клинико-морфологические представления о септицемии и пиемии с метастатическими поражениями органов и тканей были основой верификации сепсиса [1, 2, 3, 5, 11]. При использовании современных антибиотиков ситуация имеет тенденцию к снижению обнаружения метастатических очагов за счет подавления в них микрофлоры. Исследования, проведенные коллективом кафедры патологической анатомии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) в последние годы [8, 9, 13], уточнили особенности лечебного патоморфоза современного сепсиса и раскрыли диагностические возможности снижения расхождений клинических и патоморфологических диагнозов. Трудности подтверждения клинического диагноза сепсиса заключались в увядании к моменту смерти метастатических септических очажков вплоть

до миниатюрных, так называемых мини-очажков, не замечаемых при обзорной микроскопии. Их обнаружение требовало внимательного изучения всех полей зрения под большим увеличением. Проведено также исследование по изучению признаков нарушений микроциркуляции при сепсисе – лейкостазов в просветах сосудов, «сладж-феномена», внутрисосудистого свертывания крови, диапедезных кровоизлияний [10]. Клинико-лабораторные данные и гистологические характеристики выраженных микроциркуляторных нарушений указывали на необходимость исследования дополнительных срезов и применения иммуногистохимических методик для выявления малоклеточных метастатических мини-очажков.

Цель исследования. Дать патолого-анатомическую характеристику изменений в органах при клинически диагностированном сепсисе.

Материалы и методы. Проанализировано 80 случаев летальных исходов в клиниках ВМА за период с 2007 по 2017 г. с клиническим диагнозом сепсис. Патологоанатомически диагноз сепсис был подтвержден в 31 случае.

Соотношение пациентов с клиническим диагнозом сепсис по полу, возрасту, длительности госпитализации и по продолжительности антибактериального лечения в нашем исследовании оказалось примерно равным (табл. 1).

Таблица 1

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

Пол, число наблюдений	Возраст, лет	Длительность госпитализации, сутки	Продолжительность антибиотикотерапии, сутки
Мужчины, 38	35–77	1–52	1–52
Женщины, 42	20–83	1–68	1–64

Проведен сравнительный анализ клинических данных, показателей системной воспалительной реакции, биохимических маркеров органной недостаточности и патоморфологических признаков нарушения микроциркуляции, повреждения клеток органов, наличия воспалительных инфильтратов. Для оценки повреждения микроциркуляторного русла использовались такие критерии, как наличие лейкостазов, краевого стояния лейкоцитов, эозинофильных свертков в просветах сосудов, диапедезных кровоизлияний в головном мозге, а также «сладж-феномена».

Выполнялось микроскопическое исследование архивных микропрепаратов, особое внимание уделено изучению миокарда, почек, головного мозга. Кроме микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, использовались срезы, изготовленные с архивных блоков, окрашенные

азур-эозином, по Граму – Вейгерту, по Ван-Гизону, метиленовым синим, гематоксилином – основным фуксином – пикриновой кислотой (ГОФПК), с реакцией с Шифф-йодной кислотой (ШИК-реакцией). Наличие в метастатических септических очагах нейтрофильных гранулоцитов подтверждалось маркером CD 15 (рис. 1). Использование сканирующего микроскопа «Panoramic midi» позволило получить четкие изображения для оценки количества клеток в метастатических очажках.

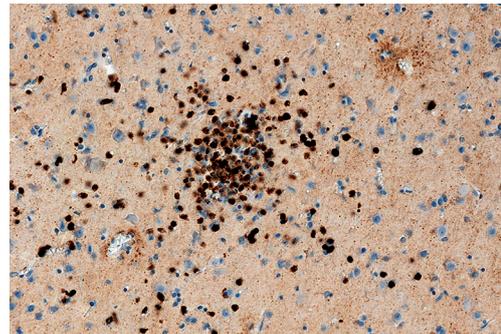


Рис. 1. Экспрессия CD 15 – маркера нейтрофильных гранулоцитов в метастатическом гнойном очажке в ткани головного мозга при септицемии, ув. ×200

Результаты и их обсуждение. По микроскопической картине выявленных изменений все наблюдения были разделены на 4 группы, критерием деления служило наличие и степень выраженности метастатических септических очагов.

1-я группа (8) – макро- и микроскопические признаки септикопиемии; 2-я группа (7) – только микроскопические метастатические очаги; 3-я группа (16) – при септицемии по ходу капилляров обнаруживались единичные миниатюрные очажки (мини-очажки), представляющие собой скопления до 20 лейкоцитов, часть из которых – нейтрофильные гранулоциты; 4-я группа (49) – наличие лейкостазов и краевого стояния нейтрофильных лейкоцитов, мелкоочаговые диапедезные кровоизлияния, «сладж-феномен» и эозинофильные свертки в просветах сосудов.

В наблюдениях сепсиса, отнесенных к 1-й группе, морфологически обнаруживались признаки септикопиемии (рис. 2), включающие в себя наличие макро- и микроскопически различимых метастатических гнойников, микроскопически представленных скоплениями базофильно окрашенных микроорганизмов и воспалительной инфильтрацией вокруг. В случаях выраженного иммунодефицита нейтрофильно-лейкоцитарная инфильтрация отсутствовала.

Признаки сепсиса 2-й группы были представлены теми же микроскопическими метастатическими гнойничками, как на рисунке 2, при отсутствии макроскопических гнойных метастазов.

Во всех случаях 3-й группы (септицемии), составившей 20% наблюдений, при тщательном просмотре микропрепаратов миокарда, головного мозга, почек

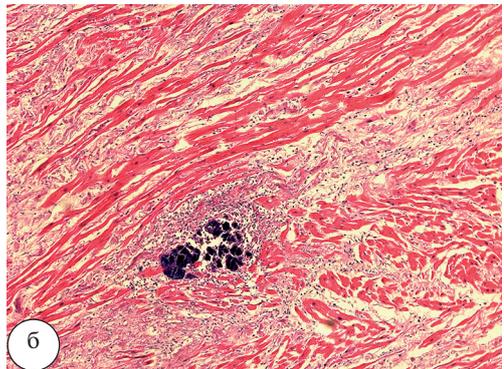
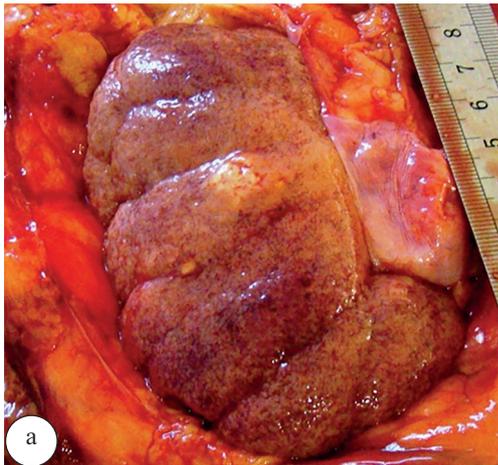


Рис. 2. Септикопиемия. Метастатические гнойники в почке: а – макроскопическая картина; б – микропрепарат – колония бактерий в просвете сосуда с некрозом его стенки, крупный очаг нейтрофильных гранулоцитов, окраска гематоксилином-эозином, ув. $\times 100$

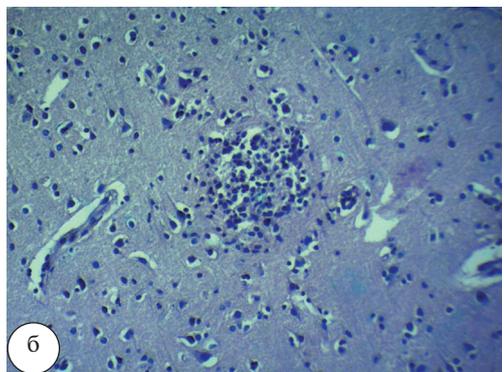
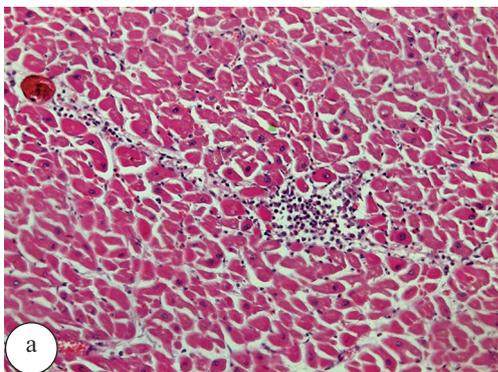


Рис. 3. Септицемия. Метастатические мини-очажки: а – в миокарде, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$; б – в головном мозге, окраска метиленовым синим, ув. $\times 100$

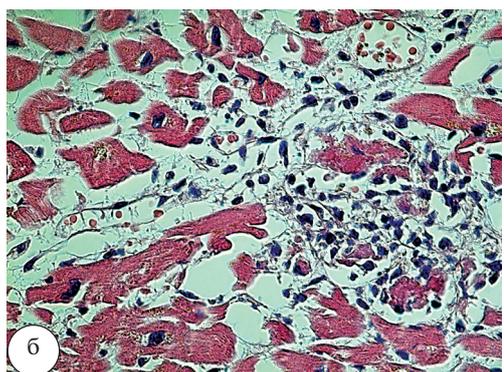
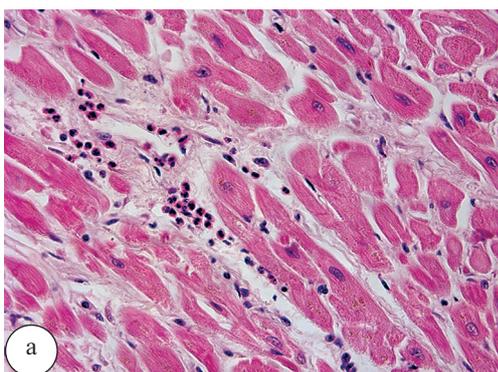


Рис. 4. Септицемия. Метастатические мини-очажки в миокарде: а – периваскулярное скопление нейтрофильных гранулоцитов; б – разрушенный капилляр (слева), очаг нейтрофильных гранулоцитов, некротизированных и фрагментированных кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$

были найдены расположенные по ходу капилляров единичные мини-очажки, представляющие собой скопление не более 10–20 лейкоцитов, часть из которых были нейтрофильными гранулоцитами (рис. 3).

Наиболее часто (в 87%) мини-очажки встречались в миокарде. Реже они были выявлены в ткани головного мозга (6,5%) и почек (6,5%). Макроскопические гнойные метастазы в этих наблюдениях отсутствовали (рис. 4).

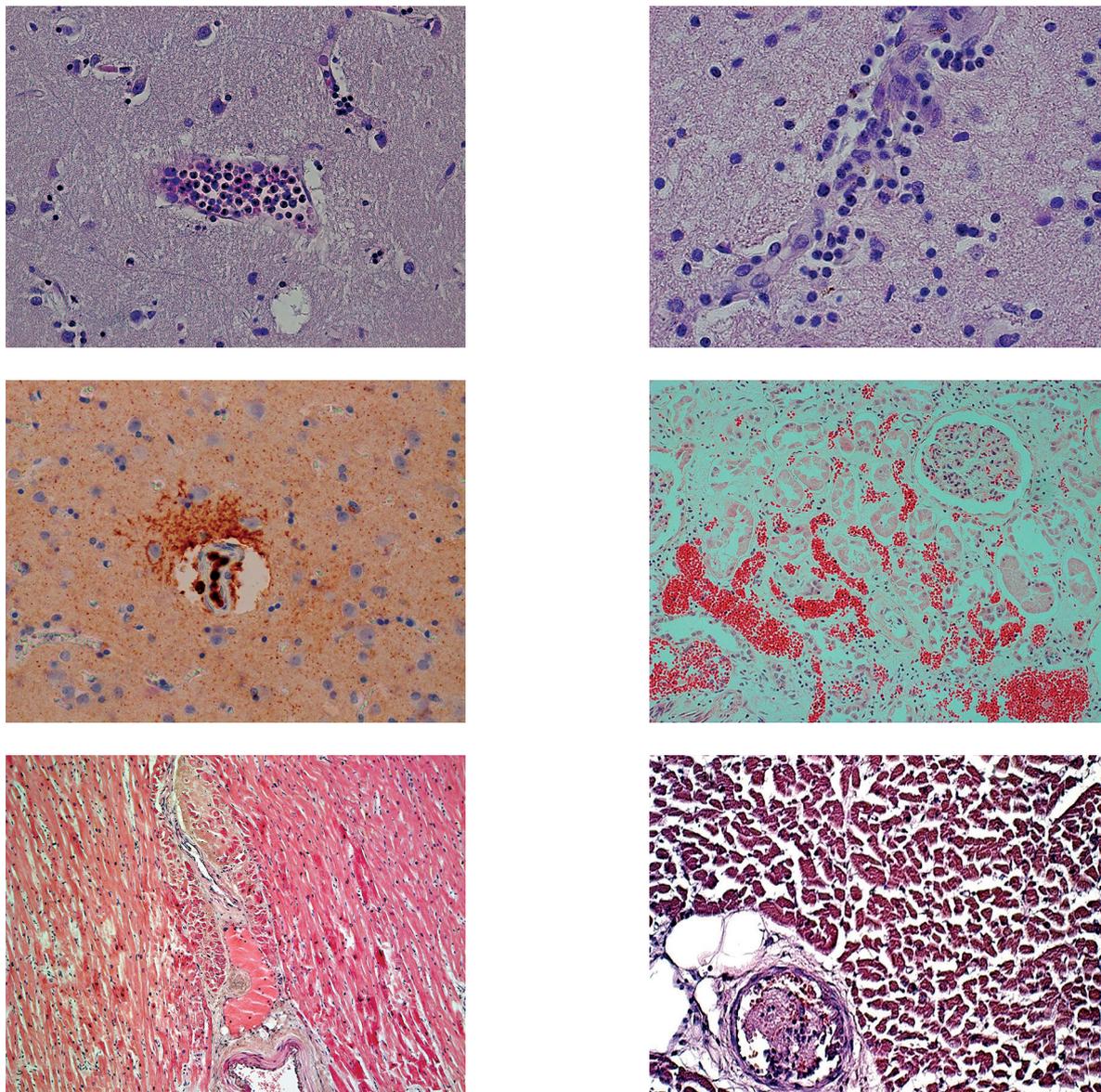


Рис. 5. Гистологические признаки поражения микроциркуляторного русла: а – в головном мозге – лейкостаз, ув. $\times 200$; б – выход единичных лейкоцитов в ткань головного мозга, ув. $\times 400$; в – лейкостаз, нейтрофильные гранулоциты, иммуногистохимическая реакция CD 15, ув. $\times 400$; г – головной мозг, диапедезные кровоизлияния, ув. $\times 200$; д – миокард, «сладж»-феномен, ув. $\times 200$; е – миокард, эозинофильный сверток в просвете сосуда, ув. $\times 100$.
Окраска гематоксилином и эозином (а, б, г, д, е)

В 4-й группе не были выявлены метастатические септические очаги, микроскопически в органах находили только признаки микроциркуляторных нарушений. Клинико-лабораторные данные свидетельствовали о наличии в этих наблюдениях синдрома системной воспалительной реакции, а также полиорганной дисфункции. При изучении микропрепаратов миокарда, почек и головного мозга были выявлены признаки нарушения микроциркуляции: наличие лейкостазов и краевого стояния нейтрофилов, выход единичных нейтрофильных лейкоцитов за пределы сосудистой стенки (рис. 5 а, б, в), мелкоочаговые диапедезные кровоизлияния (рис. 5 г), «сладж-феномен» (рис. 5 д)

и эозинофильные свертки в просветах сосудов микроциркуляторного русла (рис. 5 е). Данные признаки в том или ином сочетании встречались в 88% наблюдений. В 12% вышеперечисленные особенности в этой группе отсутствовали.

При оценке состояния микроциркуляторного русла в первых трех группах, в которых диагноз сепсис был подтвержден, также отмечалось наличие признаков, перечисленных в четвертой группе. При изучении микропрепаратов с мини-очажками лейкостазы встречались чаще, свертки в микрососудах обнаруживались в миокарде с той же частотой, в почках и в головном мозге – чаще, чем в четвертой группе.

Таблица 2

Соотношение числа морфологических признаков нарушений микроциркуляции в наблюдениях с подтвержденными и неподтвержденными диагнозами сепсис

Признак нарушений микроциркуляции	Сепсис подтвержден гистологически, n=31		Сепсис не подтвержден, n=49	
	количество наблюдений	% от числа наблюдений	количество наблюдений	% от числа наблюдений
Лейкостазы, краевое стояние нейтрофилов	20	65	24	48
«Сладж-феномен»	18	58	24	48
Диapedезные кровоизлияния	15	48	19	38
Свертки в просветах сосудов	10	32	16	32
Нарушения микроциркуляции не обнаружены	2		6	

Частота встречаемости диapedезных кровоизлияний оставалась на том же уровне.

Для сравнения выраженности нарушений микроциркуляторных нарушений наблюдения первых трех групп были объединены как случаи, в которых имеются достоверные признаки метастатического гнойного процесса. Таким образом, были получены две совокупности, сравнимые по числу наблюдений (табл. 2). В группе, где сепсис был подтвержден гистологически, с большей частотой встречались лейкостазы, «сладж-феномен» и диapedезные кровоизлияния, что позволяет использовать эти признаки для оценки наблюдений второй совокупности с точки зрения вероятности генерализации инфекционного процесса. У каждого десятого пациента каких-либо признаков поражения микроциркуляторного русла не выявлено, что ставит под сомнение наличие сепсиса в этих наблюдениях.

При наличии лейкостазов, краевого стояния лейкоцитов в венулах и капиллярах, внесосудистого расположения нейтрофильных гранулоцитов в строме, соответствующих клинико-лабораторных данных может понадобиться изучение дополнительных срезов (до 10). При этом возможно обнаружение единичных мини-очажков, позволяющих подтвердить сепсис.

Заключение. Морфологическими признаками сепсиса являются не только классические, макро- и микроскопически хорошо различимые метастатические гнойные очаги, обнаруженные у каждого пятого пациента с клиническим диагнозом сепсис, но и выявленные при тщательном исследовании у каждого четвертого пациента периваскулярные лейкоцитарные инфильтраты из малого количества нейтрофильных гранулоцитов – мини-очажки. Эти микроинфильтраты следует рассматривать как диагностический признак септицемии в условиях современного лечебного патоморфоза. Признаки поражения сосудов микроциркуляторного русла являются дополнительными морфологическими критериями повышенной диагностической вероятности сепсиса. Они указывают на необходимость проведения микроскопического исследования дополнительных срезов для обнаружения признаков метастатического гнойного процесса в виде мини-очажков.

Литература

1. Балябин, А.А. Острая синегнойная инфекция (клинико-морфологические и экспериментальные исследования): дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Балябин. – СПб.: ГИДУВ, 1975. – 379 с.
2. Балябин, А.А. К вопросу о влиянии возбудителя на локализацию и структуру метастатических очагов при сепсисе / А.А. Балябин, В.М. Шипилов // Арх. пат. – 1974. – № 8 (36). – С. 58–62.
3. Белянин, В.Л. Сепсис. Патологическая анатомия: пособие для врачей / В.Л. Белянин, М.Г. Рыбакова, Г.Б. Ковальский. – СПб.: ГПАБ, 2004. – 56 с.
4. Всемирная организация здравоохранения. Резолюция WNA70.7. Доклад секретариата ВОЗ А70/13. Резолюция по совершенствованию профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса. 26.05.2017 г. – Женева – 2017. – С. 1–9.
5. Войно-Ясенецкий, В.Ф. Очерки гнойной хирургии / В.Ф. Войно-Ясенецкий. – М.: Медгиз, 1946. – 543 с.
6. Гельфанд, Б.Р. Сепсис: современная клинико-диагностическая концепция и стратегия лечения / Б.Р. Гельфанд // Мат. науч.-практ. конф. «Сепсис как мультидисциплинарная проблема». Клиническая практика. – 2010. – С. 4–6.
7. Повзун, С.А. Патологическая анатомия и патогенез инфекционно-воспалительного эндотоксикоза: дис. ... д-ра мед. наук / С.А. Повзун. – СПб., 1994. – 432 с.
8. Чирский, В.С. Диагностика сепсиса в условиях современной терапии: клинико-морфологическое сопоставление / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Тез. докл. 3-го Республ. съезда патологоанат. с междунар. участ. – Витебск, 2016. – С. 215–217.
9. Чирский, В.С. Патоморфологическая диагностика сепсиса в условиях современного лечебного патоморфоза / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Мат. 3-го Азиатско-тихоокеанского конгресса по военной медицине. – СПб.: ВМА, 2016. – С. 68.
10. Чирский, В.С. Вопросы морфологической диагностики сепсиса / В.С. Чирский, А.К. Юзвинкевич, Е.А. Андреева // Мат. V съезда Российского общества патологоанатомов. – Челябинск, 2017. – С. 357.
11. Чистович, А.Н. Патологическая анатомия сепсиса / А.Н. Чистович. – Л.: ВМА, 1958. – 17 с.
12. Шляпников, С.А. Дефиниция сепсиса – пути достижения консенсуса клиницистов и морфологов / С.А. Шляпников, В.В. Федорова // Clinical Anesthesiology & Intensive Care. – 2014. – № 1 (3). – С. 113–118.
13. Юзвинкевич, А.К. Сепсис как острая генерализованная гнойная инфекция / А.К. Юзвинкевич // Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время: сб. науч. тр. всерос. конф., посвящ. 155-летию каф. патол. анатомии ВМА им. С.М. Кирова, 18 апр. 2014. – СПб.: ВМА, 2014. – С. 290–291.

14. American College of Chest Physicians, Society of Critical Care Medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. – 1992. – Vol. 20. – P. 864–874.
15. Singer, M. Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – P. 801–810.

V.S. Chirsky, A.K. Yuzvinkevich, E.A. Andreeva

Criteria for the morphological diagnosis of sepsis

Abstract. 80 cases of lethal outcomes with a clinical diagnosis of sepsis were analyzed. In 31 of them, the pathologoanatomical diagnosis was confirmed - histologically, the internal organs showed metastatic purulent foci. This criterion for the morphological diagnosis of sepsis corresponded to the modern definition of sepsis as a pyogenic bacterial infection with hematogenous generalization and the absence of a specific pathogen. When re-examining archival micropreparations, special attention was paid to finding inconspicuous small metastatic septic foci in the myocardium, kidneys, and brain (mini foci). Their detection required careful searches with a high magnification of the microscope due to fading with adequate antibiotic therapy with therapeutic pathomorphosis. To confirm suppurative inflammation in metastatic septic foci, neutrophilic granulocytes were identified by immunohistochemistry with an expression of CD15. Most often, mini-foci were found in the myocardium, less often in the brain. The presence of morphological signs of microcirculation disorders in all 80 observations was also recorded: leukostasis, «sludge-phenomenon», diapedesis haemorrhages, convolutions in the lumen of the vessels. In the group where sepsis was confirmed, leukostasis, sludge-phenomenon and diapedesis haemorrhages were more common. Comparison of the number of signs of microcirculation disorders in sepsis, confirmed histologically, with violations in the clinical diagnosis of «sepsis», not confirmed pathologically, was made. The obtained ratio made it possible to consider the pronounced and widespread microcirculatory disorders as objective microscopic criteria that require the study of additional sections for the detection of metastatic pustules for reliable diagnosis of sepsis. At the same time, it is possible to detect single mini-foci, indicating the presence of sepsis.

Key words: sepsis, infection, microcirculatory bed, septicemia, septicopyemia, sludge-phenomenon, mini-foci, metastatic ulcers, pathomorphosis.

Контактный телефон: 8-981-840-69-93; e-mail vmeda-nio@mil.ru