

ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ЛЕГЕНЬ ПРИ ПОЛІТРАВМІ В ДИНАМІЦІ

Кузь У.В.

Науковий керівник: д.мед.н, професор Сулима В.С.
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Множинна травма (політравма) все ще залишається тяжким ушкодженням з високим ризиком легеневих ускладнень, особливо ГУЛ (гострого ушкодження легень). Незважаючи на новітні стратегії профілактики та лікування, смертність від цього ускладнення залишається високою. У статті розглянуто основні ланки патогенезу гострого ушкодження легень, пов'язаного із множинною травмою згідно даних сучасної літератури. Навіть за відсутності прямого пошкодження легеневої тканини (посттравматичне ГУЛ) настають реактивні зміни респіраторного відділу легень, що пов'язані із запуском каскаду патологічних реакцій на множинну травму (активація прозапальних цитокінів, коагулопатія та нейтрофіл-індуковане пошкодження). Кожен механізм суттєво впливає на перебіг ГУЛ незалежно від походження. Проте позалегенева форма має певні особливості, що потребують різних підходів щодо профілактики та лікування.

Ключові слова: гостре ушкодження легень, патогенетичні ланки, ультраструктурні зміни легень, множинна травма.

Актуальність

Множинна травма (політравма) є надзвичайно тяжким та поліморфним ушкодженням організму, закономірним наслідком якої є розвиток травматичної хвороби. На сьогоднішній день спеціалісти схилиються не до статичної концепції травматичного шоку, а до динамічної концепції травматичної хвороби. Адже саме по собі виведення хворого із шоку ще не означає повного одужання, оскільки в 57,5% хворих розвиваються тяжкі системні ускладнення, а 34,4% із них помирають у віддалені терміни після травми [2, 3]. В її патогенезі важливе місце посідають первинні ушкодження [5], пов'язані з безпосередньою дією механічної сили в місці ушкодження, та вторинні ушкоджуючі фактори, до яких відносять гіпотензію, гіпоксію, анемію та інші розлади, що виникають у відповідь на первинну травму.

Серед основних причин смерті внаслідок політравми переважають ураження ЦНС (21,6-71,5%) та кровотечі (12,5-26,6%). Проте, смертність внаслідок септичних ускладнень та синдрому поліорганної недостатності (СПОН) залишається високою, відповідно 3,1-17,0% та 1,6-9,0% [32]. Але простежується тенденція до зменшення смертності внаслідок крововтрати. Смертність від інших причин залишається незмінною. Завдяки впровадженню за останні два десятиріччя сучасних заходів профілактики та лікування хворих з політравмою, показники смертності вдалось знизити від 40 до 18% [34].

Подальше зниження смертності автори вбачають у розробці сучасних методів запобігання виникненню посттравматичного СПОН.

Одним з найтяжчих проявів СПОН є гостре ушкодження легень (ГУЛ). Відомо, що прояви дихальної недостатності різного ступеня тяжкості виникають у 79,7% постраждалих з політравмою [6], вони погано піддаються лікуванню та призводять до інвалідизації хворого в подальшому.

Так, за результатами дослідження Erickson та співавт. [33] загальну смертність від гострого респіраторного дистрес синдрому (ГРДС) за період 1996-2004 рр. вдалось зменшити від 35 до 26%, проте показники смертності від ГРДС внаслідок травми не змінились.

Нові дані щодо патогенезу гострого ушкодження легень при політравмі

Порушення процесів запалення, накопичення та надмірна активація лейкоцитів та тромбоцитів, коагулопатія з переважанням гіперкоагуляції та порушення нормальних механізмів проникності аерогематичного бар'єра (АГБ) у сумі призводять до запуску механізму гострого ушкодження легень. Складний та багатогранний патогенез можна відобразити за допомогою наступної схеми (рис. 1).

Варто детальніше зупинитись на різних механізмах виникнення ГУЛ. Сучасні наукові дослідження виявили основні патогенетичні ме-

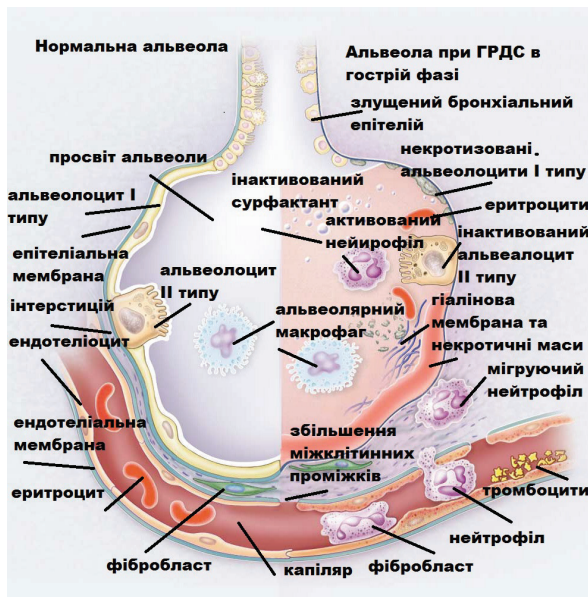


Рис. 1. Морфофункціональні особливості змін респіраторного відділу легень при посттравматичному гострому ушкодженню легень.

ханізми гострого ушкодження легень унаслідок ендотеліально-епітеліальної дисфункції, нейтрофіл-індукованого порушення, активації прозапальних цитокінів, розладів гемодинаміки тощо [10, 17, 21, 26, 35, 37, 39, 40, 44].

Ендотеліально-епітеліальна дисфункція аерогематичного бар'єру

АГБ утворений двома мембранами: ендотелієм судин та альвеолярним епітелієм, функція яких забезпечує адекватний газообмін в організмі. Як же відбувається пошкодження АГБ?

Відомо, що легеневий епітелій містить два типи клітин альвеолоцити I та II типу. Альвеолоцити I типу складають 90% усіх клітин та забезпечують захисну та газообмінну функцію, альвеолоцити II типу (10%) відповідають за синтез сурфактанта, іонний транспорт, проліферацію та диференціацію клітин I типу. Втрата цілісності легеневого епітелію веде до наступних зрушень: оскільки проникність ендотеліальної мембрани легневих капілярів у нормі більша за таку епітеліальної мембрани, то відбувається пропотівання рідини в дихальний простір. Таким чином стан альвеолярного епітелію є важливим індикатором для прогнозування перебігу ГУЛ пов'язаного з набряком легень через збільшення проникності ендотелію, що призводить до наступних процесів:

– пошкодження альвеолоцитів II типу веде до зменшення кількості сурфактанта та зменшення евакуації зайвої рідини й ателектазів легень;

– пошкодження епітеліальної мембрани призводить до зменшення захисних функцій та приєднання бактеріальної інфекції й розвитку сепсису [20, 28].

Завдяки численним електронномікроскопічним дослідженням вдалось встановити загальні закономірності змін АГБ при ГРДС у динаміці [1, 4, 44].

На першу добу в альвеолярному просторі видно форменні елементи крові (еритроцити, лімфоцити, тромбоцити), щодо структурних елементів легеневого епітелію, то навіть у такий ранній термін після пошкодження спостерігається дезорганізація альвеолоцитів I та II типу по типу реактивного набряку.

На третю добу настає проникнення в просвіт судин не тільки еритроцитів, лімфоцитів та тромбоцитів, але й нейтрофілів, що свідчить про початок деструкції легеневої тканини. Базальна мембрана нерівномірно потовщена, а епітеліоцити деструктивно змінені: органели та каналці нечисленні, мітохондрії набрякли та гіпертрофовані, цитоплазматична мембрана утворює випинання в просвіт гемокапіляра, товщина її нерівномірна. Ендотеліоцити також мають схожі пошкодження. Альвеолоцити II типу значно змінені. Спостерігаються невеликі ядра з нерівними контурами каріолеми. У каріоплазмі багато гетерохроматину, він утворює скупчення й розташований більше вздовж каріолеми. У цитоплазмі пластинчасті тільця включають значні електроннопрозорі ділянки, осміофільний розшарований матеріал розташований по периферії та займає невелику площу. Нечисельні мітохондрії гіпертрофовані, мають гомогенний матрикс, у якому кристи погано виявляються. Канальці гранулярної енодоплазматичної сітки (ГЕС) деформовані, нерівномірні, на поверхні їх мембран мало рибосом. Цистерни в диктиосомах комплексу Гольджі поодинокі. На апікальній частині клітин плазмолемі розташовані малі мікроворсинки, більша частина її оголена. Такий стан секреторних альвеолоцитів свідчить про їх низьку функціональну активність.

На 7 добу все ще спостерігають тяжкі зміни АГБ. Частина альвеол має значно розширені просвіти кровоносних капілярів, у яких спостерігаються тромбоцити, нейтрофіли й змінені форми еритроцити. Стінку таких альвеол

складають суттєво потовщені ділянки за рахунок набряку цитоплазми респіраторних альвеолоцитів та ендотеліоцитів, проте базальна мембрана стоншена. Цитоплазматичні частини ендотеліальних клітин нерівномірної товщини. Ядра ендотеліоцитів невеликі, помірно осміофільні. Зона органел малої площі, а органели в ній поодинокі й пошкоджені. Респіраторні епітеліоцити мають нерівномірно потовщені, електроннопрозорі цитоплазматичні ділянки, іноді суттєво. Їх зовнішня мембрана утворює вип'ячування та інвагінації, піноцитозних пухирців, кавеол мало.

Ультраструктура альвеолоцитів II типу в цей термін спостереження також значно змінена. Ядра зберігають округло овальну форму, проте наявні порушення каріолеми. Вогнищево розширюється перинуклеарний простір за рахунок відшарування зовнішньої ядерної мембрани. У каріолемі небагато ядерних пор. У цитоплазмі встановлена деструкція органел. Пластинчастих тілець небагато, окремі великі з електроннопрозорими ділянками, в них небагато периферійно розташованого осміофільного матеріалу. У мітохондріях наявний осміофільний гомогенізований матрикс, у якому кристи не виявляються, або наявні їх фрагменти. Порушена структура органел, що забезпечують секреторну функцію. Нерівномірно розширені, частково фрагментовані каналця гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі, окремі вакуолеподібні. На апікальній ділянці плазмолемі мікророслинки поодинокі та фрагментовані. Такий стан аерогематичного бар'єру, деструктивні зміни компонентів його стінки свідчать про суттєве погіршення газообміну в респіраторному відділі легень.

Також доведено, що дані зміни спостерігаються впродовж тривалого часу з моменту пошкодження аж до 14-25 дня. У просвіті альвеол все ще спостерігається наявність деструктивно змінених еритроцитів, тромбоцитів та нейтрофілів. Ендотеліоцити та епітеліоцити мають деструктивні зміни цитоплазматичної мембрани, але видно тенденцію до відновлення АГБ: ядра все ще невеликі, проте спостерігається наявність гетерохроматинових осміофільних грудок.

Саме тому, що функція альвеолоцитів як I, так і II типів відновлюється дуже повільно, постійно ведуться пошуки шляхів її стимуляції, зокрема інгібітором Rho-кінази [11]. Перспективи впливу на даний механізм пошкодження також вбачаються у використанні мезенхімальних стовбуро-

вих клітин [25, 44], вивчається роль інтегринів у модуляції ендотеліальної проникності легень. В експериментальному дослідженні на мишах було показано, що блокування антитілами $\alpha\beta 5$ запобігає збільшенню судинної проникності та наростанню набряку [18]. Дослідження *in vitro* на ізольованих ендотеліоцитах підтвердили експериментальні дані [18]. Блокування інтегрину- $\alpha\beta 3$ підсилює мембранопротекторні властивості ліпиду сфінгозин-1-фосфату при додаванні до оброблених тромбіном моношарів ендотеліоцитів [7].

Нейтрофіл-індуковане пошкодження респіраторного відділу легень

Достовірно вивчено вплив активації нейтрофілів на виникнення ГРДС [39, 41, 43].

Найновіші дослідження, як на тваринах, так і клінічні, довели наступне. Збільшення проникності ендотелію судин мікроциркуляторного русла легень призводить до утворення міжклітинних проміжків [42] та міграції нейтрофілів у просвіт альвеол [16, 23]. До того ж як при прямому пошкодженні легень, так і при непрямому механізмі виникнення ГРДС виникає активація та міграція нейтрофілів до легеневої тканини [16]. До кінця не вирішеним залишається питання: нейтрофільна інфільтрація є результатом запалення чи його причиною, оскільки навіть у хворих з тяжкою нейтропенією може розвиватись ГРДС [41]. Щодо післятравматичного ГРДС, то доведено, що у його виникненні відіграють роль різні клітини білої крові: поліморфноядерні нейтрофіли, лейкоцити, моноцити, макрофаги, дендритні клітини та НК-лейкоцити, активація яких виникає як результат реакції імунної відповіді на травму [39, 40] та виділення прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-8. Хоча самі нейтрофіли можуть сприяти вивільненню медіаторів запалення: ТНФ- α , ІЛ-8, ФАТ, компоненти C5a, що сприяє активації поліморфноядерних нейтрофілів (ПМЯН) та їх подальшій міграції до місця запалення. Також описаний механізм, коли немає прямого пошкодження легеневої тканини, але наявність геморагічного шоку або ішемічно реперфузійного пошкодження веде до активації рецептора CD11b/CD18 ПМЯН, завдяки якому вони зв'язуються з рецептором ICAM-1 ендотеліальних клітин [8]. При подальшій дегрануляції вивільняються прозапальні цитокіни (ТНФ- α та ІЛ-8), нейтральні протеази (еластаза та катепсин G), продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), вільні радикали та мієлопероксида-

за, фактор NO, лейкотрієни та ФАТ, які спричиняють поглиблення запального процесу. Також велика увага приділяється імунним механізмам розвитку активації нейтрофілів, імуноефекторним механізмам – формування в нейтрофілів позаклітинних захоплювачів з ниток хроматину та антимікробних факторів, які зазвичай захоплюють патогени, але також можуть спричиняти ендотеліальне пошкодження, а гістони, які виділяються нейтрофілами можуть призводити до ушкодження альвеол [29].

Активация прозапальных цитокинів

Цитокини – низькомолекулярні білки, що впливають на специфічні рецептори, розташовані на клітинних мембранах. Найбільш значимі – фактор некрозу пухлини (ТНФ) та інтерлейкіни 1, 6, 8, 10. Загальна особливість біологічної дії для всієї групи – це посилення адгезії та агрегації лейкоцитів, а також гіперкатаболічні та гіпердинамічні ефекти. Саме цитокини є медіаторами першого ряду, які самі здатні викликати каскади гуморальних реакцій.

Прозапальні цитокини відіграють одну з ключових ролей в ініціації, посиленні та підтриманні запальної відповіді як системної, так і місцевої. Після травми настає гіперпродукція прозапальних цитокинів (ТНФ- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8) моноцитами та макрофагами як частина першої фази імунної відповіді. Також прозапальні цитокини продукуються легенеvim епітелієм [14, 27], зокрема альвеолоцитами II типу.

Сучасні фундаментальні дослідження спрямовані на пошук шляхів впливу на виділення прозапальних цитокинів чи способів їх інгібування [36]. Проте при множинних пошкодженнях є свої особливості активації медіаторів запалення: будь-які хірургічні втручання ведуть до так званого другого удару (першим ударом є сама травма) [9, 15].

Розлади гемодинаміки

Коагулопатія при ГРДС виникає при порушенні гемодинаміки легеневої тканини. Запуск патогенетичного механізму дизрегуляції згортально-протизгортальної системи запускають тканинний фактор та фактор VII-а [24]. Активация цих факторів відбувається за рахунок стимуляції тромбоцитів прозапальними цитокинами [22]. У хворих із ГРДС у вмісті бронхоальвеолярного лаважу виявлено підвищені рівні продуктів вивільнення тромбіну та розчинного тканинного фактора VII-а та залежного від тканинного фактора X [12]. Одночасно з активацією коагулянт-

ної системи відбувається дезактивація й виснаження антикоагулянтної системи. Одночасно зі зменшенням рівнів активованого протеїну С зменшується рівень розчинного тромбомодуліну [43], що призводить до накопичення фібрину в просвіті альвеол та формуванню гіалінових мембран [19].

Кожен механізм суттєво впливає на перебіг ГРДС, незалежно від походження. Проте розмежування ГРДС на легенеvu та позалегеноvu форми зумовлене гістологічними та біохімічними особливостями, які потребують різних підходів щодо профілактики та лікування [13, 31, 32, 38].

Висновки

При множинній травмі, навіть у випадках відсутності прямого пошкодження легеневої тканини, настають реактивні зміни респіраторного відділу легень, що пов'язано із запуском каскаду патологічних реакцій (активация прозапальних цитокинів, коагулопатія та нейтрофіл-індуковане пошкодження). Особливу роль у запуску незворотних змін респіраторного відділу легень, які призводять до їх гострого ушкодження, відіграють порушення нормальних співвідношень у системі мікроциркуляції. Пік змін припадає на період між 1 та 3 добою від моменту травми, що відповідає гострому періоду травматичної хвороби (травматичному шоку). Отже даний період згідно даних літератури є найбільш несприятливим для проведення будь-яких інвазивних маніпуляцій, особливо остеосинтезу.

Література

1. Борис Р.М. Електронномікроскопічні зміни респіраторного відділу легень при експериментальній політравмі та ішемії // Проблеми біології і медицини. – 2013. – 2, №2 (101). – С. 180-183.
2. Гиришин С.Г. Клинические лекции по неотложной травматологии / Москва, 2004. – 544 с.
3. Гуманенко Е.К. Политравма. Актуальные проблемы и новые технологии в лечении. // Новые технологии в военно-полевой хирургии и хирургии поврежденных мирного времени: Материалы международной конференции. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 4-14.
4. Очеретюк А.О., Небесна З.М., Гунас І.В. та ін. Електронномікроскопічні зміни респіраторного відділу легень шурів після термічної травми шкіри в умовах застосування розчину NaCl // Світ медицини та біології. – 2013. – №2. – С. 38-41.
5. Копитчак І.Р. Стан паренхіматозних органів при ізолюванні та поєднаній скелетній травмі (експериментальне дослідження) // Вісник наукових досліджень. – 2011. – №1. – С. 80-82.
6. Климовицкий В.Г., Калинин О.Г., Гридасова Е.И. и др. Острое повреждение легких при политравме // Біль, зне-

- болювання і інтенсивна терапія. – 2001. – №2(д). – С.16-18.
7. *Su G., Atakilit A., Li J.T. et al.* Absence of integrin alphavbeta3 enhances vascular leak in mice by inhibiting endothelial cortical actin formation // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2012. – №185. – P. 58-66.
 8. *Shah S.K., Jimenez F., Walker P.A. et al.* A novel mechanism for neutrophil priming in trauma: potential role of peritoneal fluid // *Surgery.* – 2010. – 2, №148. – P. 263–270.
 9. *Bakowitz M., Bruns B., McCunn M.* Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in the injured patient // *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.* – 2012. – №1. – P. 20-54.
 10. *Pape H-C., Schmidt R.E., Rice J. et al.* Biochemical changes after trauma and skeletal surgery of the lower extremity: quantification of the operative burden // *Crit. Care Med.* – 2000. – №28. – P. 3441-3448.
 11. *Bovel P.F., Dang H., Chelvaraju C. et al.* Boucher Breaking the in vitro alveolar type II cell proliferation barrier while retaining ion transport properties // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* – 2014. – 50 (4). – P. 767-776.
 12. *Glas G.J., van der Sluijs K.F., Schultz M.J. et al.* Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2012. – №11. – P. 17–25.
 13. *Ciesla D.J., Moore E.E., Johnson J.L. et al.* Decreased progression of postinjury lung dysfunction to the acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure // *Surgery.* – 2006. – №140. – P. 640–167.
 14. *Thorley A.J., Ford P.A., Gienbycz M.A. et al.* Differential regulation of cytokine release and leukocyte migration by lipopolysaccharide-stimulated primary human lung alveolar type II epithelial cells and macrophages // *J. Immunol.* – 2007. – 1 (178). – P. 463-473.
 15. *Giannoudis P.V., Hildebrand F., Pape H.C.* Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma – can they predict outcome? // *J. Bone and Joint Sur. (Br).* – 2004. – 86-B (3). – P. 313-323.
 16. *Grommes J., Soehnlein O.* Contribution of neutrophils to acute lung injury // *Mol. Med.* – 2011. – № 17. – P. 293–307.
 17. *Jhanji S., Vivian-Smith A., Lucena-Amaro S. et al.* Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial // *Crit. Care.* – 2010. – 14(4).
 18. *Su G., Hodnett M., Wu N. et al.* Integrin alphavbeta5 regulates lung vascular permeability and pulmonary endothelial barrier function // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2007. – №36. – P. 377-386.
 19. *Yasui H., Gabazza E.C., Tamaki S. et al.* Intratracheal administration of activated protein C inhibits bleomycin-induced lung fibrosis in the mouse // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2001. – №163. – P. 1660–1668.
 20. *Johnson E.R., Matthay M.A.* Acute Lung Injury: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* – 2010. – 4, №23. – P. 243–252.

Повний список літератури знаходиться в редакції

FEATURES ULTRASTRUCTURAL CHANGES MICROVASCULATURE LUNGS POLYTRAUMA IN DYNAMIC

Kuz U.V.

Scientific adviser: prof. Sulyma V.S.

Summary. Multiple traumatic injuries (polytrauma) are the severe conditions with high risk of pulmonary complications, especially ALI (acute lung injury). Despite of new strategies of prevention and care, the mortality associated with this complication remains high. It is performed new literature review of the main pathological pathways of the acute lung injury associated with multiple trauma in the article. Even indirect multiple injury should case reactive insult of the lung tissue (posttraumatic ALI) consider with activation of the cascade of pathological reactions (cytokine storm, coagulopathy and neutrophil induced injury). Each pathway is crucial impacted on the ALI in spite of origin. However extrapulmonary type has some features that require another approaches to prevention and care.

Key words: acute lung injury, pathological pathways, ultrastructure changes of lungs, multiple trauma.