

Н.Ю.Новиков

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И.Георгиевского», Симферополь

Ключевые слова: синдром острого легочного повреждения, сурфактант, морфология легких.

Надійшла: 19.01.2012

Прийнята: 27.02.2012

УДК: 616.24-005.98:616-07:616-018:616-08:615.28

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ МЕМБРАНОГЕННОМ ОТЕКЕ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ СУРФАКТАНТНОЙ ТЕРАПИИ

Резюме. Цель исследования состоит в установлении взаимосвязи между патоморфологическими изменениями в респираторной части легкого и использованием в лечении метода заместительной сурфактантной терапии при развитии мембраногенного отека. Объект исследования – патоморфологические изменения в респираторной части легкого в условиях заместительной сурфактантной терапии препаратом «Сузакрин». В результате исследования окрашенных гематоксилином и эозином срезов установлено, что под влиянием заместительной сурфактантной терапии уменьшаются проявления сосудистого компонента воспалительной реакции, снижается частота формирования гиалиновых мембран, уменьшается пролиферация пневмоцитов. Кроме того, выяснено, что у 30% умерших пациентов с длительностью синдрома острого легочного повреждения более 14 суток имеются морфологические признаки экссудативной фазы острого респираторного дистресс-синдрома. Использование заместительной сурфактантной терапии в комплексном лечении может влиять на процессы регенерации респираторной системы и морфогенез пневмофиброза при синдроме острого легочного повреждения.

Морфологія. – 2012. – Т. VI, № 1. – С. 50-53.

© Н.Ю.Новиков, 2012

Novikov N.Yu. Morphological changes in the membranogenic pulmonary edema after replacement surfactant therapy administration.

Summary. The purpose of this study was to establish the morphologic changes in development of membranogenic pulmonary edema without and after administration of replacement surfactant therapy.

The object of study are morphologic changes in the respiratory part of lungs after administration of replacement surfactant therapy by medication "Suzakrin." Study of hematoxylin and eosin stained sections revealed that the administration of replaced surfactant therapy had led to reducing the manifestations of the inflammation's vascular component, to decreasing the frequency of hyaline membranes' formation and also to proliferation of pneumocyte. In addition it was found that 30% of patients with syndrome of an acute lung injury, who died after 14 days of disease, had morphologic signs of exudative phase of an acute respiratory distress syndrome. The administration of replacement surfactant therapy in patients with an acute lung injury syndrome can influence on the regeneration processes in the lungs' respiratory part and morphogenesis of pneumofibrosis.

Key words: acute lung injury, surfactant, lungs' morphology.

Введение

Известно, что водно-электролитное равновесие аэрогематического барьера поддерживается несколькими компонентами – гидростатическим давлением в легочных капиллярах, поверхностным натяжением на границе раздела фаз в легочных альвеолах, проницаемостью компонентов самого аэрогематического барьера. Легочный сурфактант, одна из важных составляющих равновесия, представляет собой мономолекулярный слой, обеспечивающий динамическое постоянство поверхностного натяжения альвеолы. При его повреждении нарушается состояние респираторной части и развивается отек легких. Известно несколько механизмов отека легких. Мембраногенный отек связан с резким усилением прони-

цаемости капилляров, экссудацией компонентов крови в просвет альвеолы и инактивацией компонентов сурфактанта при синдроме острого повреждения легких (СОПЛ) и остром респираторном дистресс-синдроме. До определенной степени экссудативные явления удается компенсировать мерами искусственной вентиляции легких (применение положительного давления выдоха, высокочастотная вентиляция, позиция пациента и др.) или применением ингаляционных вазодилататоров (Pelosi P. et al., 2001; Callister M.E. et al., 2002; Pelosi P. et al., 2003). Несмотря на многолетний опыт совершенствования методов и режимов вентиляции, кардинального успеха в лечении мембраногенного отека легких достичь не удалось. Такая же долговре-

менная и кропотливая исследовательская работа проведена в направлении сурфактантной заместительной терапии (ЗСТ). Однако она также пока не получила достаточно веских для широкого внедрения доказательств своей эффективности и была признана неэффективной в связи с тем, что не приводит к снижению смертности (Stevens T.P. et al., 2001). В связи с этим поиск лекарственных стратегий при СОПЛ продолжается (Burnham Ellen et al. 2008; Gropper M.A. et al., 2008).

Цель исследования состоит в установлении взаимосвязи между патоморфологическими изменениями в респираторной части легкого и использованием в лечении метода заместительной сурфактантной терапии при развитии мембранного отека.

Материалы и методы

Изучали случаи смерти 99 пациентов, которые были разделены на сопоставимые группы. В первую группу (n=39) вошли больные с синдромом острого легочного повреждения (СОПЛ) «прямого» типа, развившемся в связи с пневмонией (в том числе вирусной). Вторую (n=31) и третью (n=29) группы составили из больных с СОПЛ «непрямого» типа, развитие которого было связано с шоком, разлитым перитонитом, эклампсией беременных, сепсисом и другой патологией. В каждой из групп выделены подгруппы в зависимости от времени, прошедшем от начала развития СОПЛ и наступлением смерти. Пациентам третьей группы в комплексе лечебных мероприятий использовали метод заместительной сурфактантной терапии препаратом «Сузакрин». Способ введения и дозировку препарата рассчитывали согласно прилагаемой инструкции. Среднее количество введенного в легкие препарата оказалось равным 732 мг. Материал для исследования (участки легких) брали во время вскрытия, которое производили не позже 24 часов после наступления смерти. С помощью оборудования «Olimpus» – микроскопа CX41 и фотокамеры C5050Z – получали не менее 10 цифровых изображений срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. Частоту встречаемости патоморфологических признаков в группах учитывали по принципу «ДА» или «НЕТ». Измеряли и определяли среднюю величину толщины межальвеолярных перегородок.

Результаты и их обсуждение

Легочные геморрагии

У пациентов, умерших в течение первой недели наибольшая частота возникновения геморрагий отмечается в группе «непрямого» СОПЛ без использования метода ЗСТ, а наименьшая – в группе «непрямого» СОПЛ с использованием метода ЗСТ. Морфологические изменения в легких пациентов умерших на второй неделе характеризовались незначительной межгрупповой разницей по данному критерию. При длительно-

сти заболевания свыше двух недель наибольшая частота выявления геморрагий оказалась у пациентов с «непрямым» СОПЛ без использования ЗСТ, а наименьшая – у больных группы «прямого» механизма повреждения легких.

Тромбоз

Не было выявлено межгрупповой разницы по данному показателю в первые два периода (14 суток). Возрастание частоты обнаружения тромбоза мелких сосудов возрастает у пациентов, умерших после 2 недель СОПЛ без использования ЗСТ. У тех пациентов, где применяли метод ЗСТ, отмечается резкое снижение частоты выявления тромбоза.

Пролиферация клеток альвеолярного эпителия

Отчетливая межгрупповая разница в частоте выявления пролиферации пневмоцитов на второй неделе СОПЛ заключалась в том, что данный показатель в группе «прямого» повреждения значительно (более чем на 70%) превышал таковой в остальных группах. Обнаружена незначительная разница по данному критерию на первой и второй неделе между группами пациентов при СОПЛ «непрямого» типа. Это положение изменяется при исследовании легких умерших больных на третьей неделе отчетливой динамикой роста пролиферации пневмоцитов в группе без применения ЗСТ. К этому времени данный показатель в группе больных с «прямым» механизмом СОПЛ значительно снижается, но не достигает 50% уровня, наблюдаемого в группе больных с сурфактантной терапией.

Внутриальвеолярно обнаруживаемый фибрин

В респираторном отделе пациентов, умерших в течение первой недели СОПЛ обнаруживали значительные различия в количестве случаев обнаружения фибрина в просвете альвеол и воздушных ходов. В 100% случаев он визуализировался при «непрямом» типе повреждения с использованием метода ЗСТ в комплексе лечебных мероприятий. Это обстоятельство свидетельствует о значительной тяжести течения респираторного расстройства, что и позволило обосновать применение «Сузакрина». На 8-14 сутки от начала развития синдрома количество случаев выявления внутриальвеолярного фибрина учащаются в группе больных «прямого» механизма СОПЛ. В это же время данный показатель снижается при использовании ЗСТ на более чем 13%, а у умерших на третьей неделе определяется еще реже (60%). В группе «прямого» СОПЛ в срок более 15 суток регистрируется реже, чем в предыдущий период и возрастает в группе больных без использования ЗСТ при «непрямом» механизме развития синдрома.

Серозный внутриальвеолярный отек

Частота выявления этого признака изначально неодинакова при сравнении групп «пря-

мого» и «непрямого» СОПЛ. У умерших во втором периоде пациентов данный показатель выявляется в группах «непрямого» механизма повреждения реже. Однако, третья неделя у пациентов с «непрямым» СОПЛ сопровождается значительной частотой выявления серозного отека, в то время как при использовании ЗСТ данный показатель составляет только 30% случаев. У больных «прямого» легочного повреждения частота обнаружения серозного внутриальвеолярного отека остается высокой все время наблюдения.

Гиалиновые мембран

Отмечается значительная разница (39%) в частоте выявления гиалиновых мембран у пациентов, умерших в течение первой недели развития «прямого» легочного повреждения. В остальных группах в первый и второй период наблюдения частота выявления этого признака не столь значительна. Кардинальным образом картина меняется после 15 суток. Наблюдается резкое снижение встречаемости этого признака в группе «прямого» и такое же резкое возрастание его в случаях «непрямого» СОПЛ без использования в лечении больных метода ЗСТ. У пациентов оставшейся группы (СОПЛ «непрямого» типа и ЗСТ) частота обнаружения гиалиновых мембран оказывается самой низкой.

Колонии микроорганизмов

Выявляемые при гематоксилин-эозиновой окраске в экссудативную фазу СОПЛ колонии микроорганизмов чаще (на 10-13%) выявлялись при «прямом» его типе. При использовании метода ЗСТ частота выявления микроорганизмов практически не изменяется, в то время как у больных с СОПЛ «непрямого» типа, даже по сравнению с группой «прямого», они регистрируются гораздо чаще. В срок свыше трех недель частота выявления микроорганизмов очень близка между группой «прямого» и «непрямого» механизма с использованием ЗСТ. Разительно (22-24%) от них отличается по этому признаку группа СОПЛ «непрямого» типа без использования ЗСТ.

Амилоидные тельца

Достаточно редкому и экзотическому признаку – амилоидным тельцам было решено уделить внимание в данном исследовании в связи с существующим мнением о том, что их появление связано с развитием альвеолярного протеиноза при легочной патологии. Клиническое значение амилоидных телец остается пока мало изученным (Leslie K.O. et al., 2007; Travis W.D. et al., 2007). Данный признак, у умерших в течение первой недели, определяли только в случаях «прямого» механизма легочного повреждения. Количество случаев обнаружения амилоидных телец у пациентов, смерть которых наступила на второй неделе СОПЛ, оказалось равным в группе с «прямым» и «непрямым» механизмом легочно-

го повреждения при использовании ЗСТ. Частота выявления амилоидных телец в группе «непрямого» механизма СОПЛ оказалась существенно выше в случае наступления смерти на второй и особенно на третьей неделе. При использовании ЗСТ данный признак регистрировался реже всего.

Альвеолярные макрофаги

Клетки, с которыми связывают все ключевые позиции в обеспечении неспецифической защиты легких, воспалительных процессах, обеспечении иммунного ответа и заживлении не показали существенной межгрупповой разницы на протяжении всего периода наблюдения.

Под влиянием заместительной сурфактантной терапии снижается выраженность сосудистого компонента воспалительной реакции, что документируется меньшей частотой выявления геморрагий и тромбоза при использовании этого метода в лечении больных. Влияние ЗСТ на развитие отека выражается в снижении частоты выявления гиалиновых мембран, серозного и фибринозного экссудата в альвеолах. Установлено, что на развитие пневмофиброза оказывают значительное влияние клетки альвеолярного эпителия (Arciniegas E. et al., 2007). Проявления пролиферации пневмоцитов у больных с СОПЛ при использовании метода ЗСТ регистрировались значительно реже в период свыше 15 суток, что может быть свидетельством влияния данного метода лечения на процесс поствоспалительного пневмофиброза. Не выявлено значительной межгрупповой разницы в количестве случаев выявления альвеолярных макрофагов, что является свидетельством их сохраняющейся высокой активности в процессах репарации легочной ткани. Существенное межгрупповое различие в частоте выявления микроорганизмов может быть связано с применением антибиотиков, показанных в первую очередь больным с пневмониями (первая группа). Выявлено, что у пациентов, умерших в срок более чем 15 суток после начала развития СОПЛ наряду с признаками репарации респираторного отдела сохраняются явления продолжающегося альвеолярного повреждения. При этом альвеолярные геморрагии выявлены у 73-100%, явления тромбоза – у 64-71%, внутриальвеолярный фибрин – у 43-82%, серозный внутриальвеолярный отек – у 53-73%, гиалиновые мембраны – у 30-57% пациентов.

Выводы

1. Заместительная сурфактантная терапия оказывает влияние на динамику морфологических изменений мембраногенного отека легких, что выражается в уменьшении проявлений сосудистого компонента воспалительной реакции, снижении частоты обнаружения гиалиновых мембран, серозного и фибринозного экссудата в альвеолах.

2. Заместительная сурфактантная терапия

также влияет на процессы репарации легких при СОПЛ и сопровождается снижением частоты выявления пролиферации пневмоцитов и более редким выявлением амилоидных телец – признака развития приобретенного альвеолярного протеиноза.

3. У 30% умерших пациентов с длительностью СОПЛ более 14 суток имеются морфологические признаки диффузного альвеолярного по-

вреждения, что является морфологическим подтверждением развития экссудативной фазы острого респираторного дистресс-синдрома.

Перспективы дальнейших разработок заключаются в определении влияния метода заместительной сурфактантной терапии на процессы регенерации легочной ткани и морфогенез пневмофиброза.

Литературные источники

Burnham E. Circulating progenitors in lung injury: a novel therapy for acute respiratory distress syndrome? / Burnham Ellen // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol. 108, № 3. – P. 354-356.

Callister M. E. Pulmonary versus extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: different diseases or just a useful concept? / M. E. Callister, T. W. Evans // *Cur. Opin. in Crit. Care*. – 2002. – Vol. 8, № 1. – P. 21-25.

Gropper M. A. The epithelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome / Michael A. Gropper, Jeanine Wiener-Kronisha // *Cur. Opin. in Crit. Care*. – 2008. – Vol. 14. – P. 11-15.

Handling and analysis of bronchoalveolar lavage and lung biopsy specimens with approach to patterns of lung injury / W. D. Travis, T. V. Colby, M. N. Koss [et al.] // *ARP Atlases*. – 2007. – № 1. – P. 17-47.

Leslie K. O. Transbronchial biopsy interpreta-

tion in the patient with diffuse parenchymal lung disease / K. O. Leslie, J. F. Gruden // *Arc. of Path. & Lab. Med.* – 2007. – Vol. 131, № 3. – P. 407-423.

Pelosi P. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome / P. Pelosi, P. Caironi, L. Gattinoni // *Semin. In Resp. And Critic. Care Med.* – 2001. – Vol. 22, № 3. – P. 259-268.

Perspectives on endothelial-to-mesenchymal transition: potential contribution to vascular remodeling in chronic pulmonary hypertension/ Enrique Arciniegas, Maria G. Frid, Ivor S. Douglas [et al.] // *Amer. J. of Phys.* – 2007. – Vol. 293. – P. 198-207.

Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different / P. Pelosi, D. D'Onofrio, D. Chiumello [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2003. – № 42. – P. 48-56.

Stevens T. P. Surfactant replacement therapy / Timothy P. Stevens, Robert A. Sinkin // *Chest*. – 2007. – Vol. 131, № 5. – P. 1577-1582.

Новіков М.Ю. Морфологічні зміни при мембраногенному набряку легенів в умовах замісної сурфактантної терапії.

Резюме. Мета дослідження полягає у встановленні взаємозв'язку між патоморфологічними змінами у респіраторній частині легень та використанням у лікуванні методу замісної сурфактантної терапії при розвитку мембраногенного набряку. Об'єкт дослідження – патоморфологічні зміни респіраторної частини легень в умовах замісної сурфактантної терапії препаратом «Сузакрин». У результаті дослідження забарвлених гематоксилином і еозином зрізів встановлено, що під впливом замісної сурфактантної терапії зменшуються прояви судинного компонента запальної реакції, знижується частота формування гіалінових мембран, зменшується проліферація пневмоцитів. Крім того, з'ясовано, що у 30% померлих пацієнтів з тривалістю синдрому гострого легеневого ушкодження більше 14 діб є морфологічні ознаки екссудативної фази гострого респіраторного дистрес-синдрому. Використання замісної сурфактантної терапії у комплексному лікуванні може впливати на процеси регенерації респіраторної системи та морфогенез пневмофіброза при синдромі гострого легеневого ушкодження.

Ключові слова: синдром гострого легеневого ушкодження, сурфактант, морфологія легенів.