

УДК 616.231-099:546.131-06:616.024-001.1/.3-036.11)-092.9

НСІ–ІНДУКОВАНИЙ ГОСТРИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ ДИСТРЕС–СИНДРОМ

©А.А. Гудима, М.І. Марущак, Г.Г. Габор, Т.В. Дацко, А.В. Доброродній

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”

РЕЗЮМЕ. Оптимальною для моделювання гострого респіраторного дистрес–синдрому є 0,1 N хлоридна кислота в дозі 1,0 мл/кг. При цьому вже через 2 години розвиваються характерні морфологічні ознаки гострого респіраторного дистрес–синдрому, які проявляються розвитком інтерстиційного й альвеолярного набряку, підвищеним вмістом сегментоядерних нейтрофілів у міжальвеолярних перетинках, пошкодженням епітелію слизової оболонки бронхів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий респіраторний дистрес–синдром, експериментальна модель, хлоридна кислота.

Вступ. Гострий респіраторний дистрес–синдром (ГРДС) – гостре ураження легеневої паренхіми при тяжкому перебігу гострої пневмонії й інших запальних захворювань органів грудної і черевної порожнини, опіках, політравмі, сепсисі. Актуальність вивчення даної проблеми пов’язана з високою летальністю, великою вартістю лікування, до кінця не вивченими механізмами розвитку, неоднозначністю визначень та критеріїв [1]. Складний патогенез ГРДС створює необхідність використання експериментальних моделей на тваринах для вивчення цієї патології [2].

Є кілька моделей прямого або опосередкованого ураження легень. Експериментальні моделі, в яких легені безпосередньо уражаються шкідливими чинниками, включають: інтратрахеальне або інтраназальне введення бактерій або бактеріальних продуктів, таких як ліпополісахариди; введення хлоридної кислоти (НСІ) або шлункового соку для відтворення аспірації; гіпервентиляція легень; виснаження сурфактанта серіями лаважу 0,9 % NaCl; індукція легеневої ішемічної реперфузії [3]. Розвиток гострої

респіраторної недостатності внаслідок аспірації шлунковим вмістом вперше був описаний у 1946 р. Мендельсоном. На даний час аспірація шлунковим вмістом вважається важливим фактором ризику ГРДС. Оскільки однією з основних характеристик шлункового вмісту є низька кислотність, тому НСІ застосовується для індукції легеневого ураження в тварин. Аналіз літературних джерел показав розмаїття використання концентрації та дози НСІ для розвитку ГРДС в експериментальних тварин [4, 5, 6].

Мета дослідження – провести аналіз та вибрати оптимальну дозу НСІ для експериментального моделювання ГРДС.

Матеріал і методи дослідження. Для реалізації поставленої мети в експерименті 18 білих щурів–самців лінії Wistar масою 170–200 г анестезували внутрішньоочеревинним введенням кетаміну в дозі 35 мг/кг маси тварини. Вентральну сторону шиї обробляли хлоргексидином і робили 0,5 см серединний розріз для візуалізації трахеї. Вентилюючи тварину, інсуліновим шприцом вводили в трахею 0,1 N HCl в дозі 0,5 мл/кг, 1,0 мл/кг і 2,0 мл/кг. Штучну вентиляцію легень

проводили в контролюючому по об'єму режимі: дихальний об'єм становив 6 мл/кг маси тварини, частота дихання – 40 в хвилину [7]. Через 2 години після початку вентиляції тварин виводили з експерименту шляхом декапітації. У тварин проводився забір легень для морфометричного дослідження.

Гістологічне дослідження отриманого матеріалу: шматки легень фіксували в нейтральному 10 % розчині формаліну і заливали в парафін. Гістологічні зрізи фарбували гематоксилином і еозином. Оцінювали структурну організацію легеневої тканини при моделюванні дистрес-синдрому. Виконували морфометричне дослідження з вимірюванням діаметра альвеол, товщини міжальвеолярних перетинок, діаметра просвіту бронхів, підраховували число клітин на 1000 мкм² міжальвеолярних перетинок.

Результати й обговорення. Встановлено, що при введенні інтратрахеально 0,1 N HCl в дозі 0,5 мл/кг структура легеневої тканини частково збережена. Ацинуси місцями вповнені серозним ексудатом (рис. 1). Міжальвеолярні перетинки місцями інфільтровані незначним клітинним інфільтратом, проте більшість із них витончені, розривались із формуванням емфізематозних осередків. Епітелій із ознаками білкової дистрофії, місцями злущений у просвіт.

Більшість кровоносних судин мікроциркуляторного русла розширені, з пристінковим стоянням лейкоцитів. Стінка судин високопроникла не тільки для рідкої частини крові, але й для клітинних елементів, в результаті чого сполучна тканина різко набрякла, інфільтрована лейкоцитами, головним чином сегментоядерними. Часто зустрічаються макрофаги в активованому стані. Епітелій бронха різко потовщений за рахунок гідропічної дистрофії та інтенсивної інфільтрації лейкоцитами. Зустрічаються поодинокі міжепітеліальні лімфоцити. Кінцеві відділи залоз у стані гіперфункції. Епітеліоцити стінки проток різко набрякли, деякі з них містять пікнотично змінені ядра. Субендотеліально виявляються розширені гемокапіляри із ознаками стази, повнокрів'ям та дрібними периваскулярними крововиливами. В перибронхіальному просторі спостерігається помірна запальна реакція строми, представлена накопиченням лейкоцитів та серозного ексудату в альвеолах та міжальвеолярних перетинках (рис. 2). Дані зміни характерні для легеневого ураження, проте вони є надто незначні порівняно з структурною організацією легеневої тканини при ГРДС людини.

При введенні інтратрахеально 0,1 N HCl в дозі 1,0 мл/кг структура легеневої тканини збережена частково. Ацинуси, переважно, звичайної структури, проте їх просвіт частково впов-

нений серозним ексудатом. Міжальвеолярні перегородки помірно інфільтровані клітинним ексудатом, місцями потовщені. Альвеолярний епітелій із ознаками білкової дистрофії, яка переходить у некроз та десквамацію.

Базальні мембрани частково потовщені за рахунок мукоїдного набряку. У перибронхіальному просторі та оточуючій легеневої тканині спостерігається помірний набряк стромальних елементів та просвітів альвеол, що містить поодинокі нейтрофільні лейкоцити та невелику кількість лімфоцитів та гістіоцитів. Проміжна тканина містить значну кількість дрібних капілярів, паретично розширених із явищами дрібних периваскулярних крововиливів. Зустрічаються окремі, невеликих розмірів скупчення лейкоцитів як у паренхімі, так і у стромі органа (рис. 3).

Слизова оболонка бронха потовщена за рахунок помірного набряку та клітинного інфільтрату. Дрібні кровоносні судини паретич-

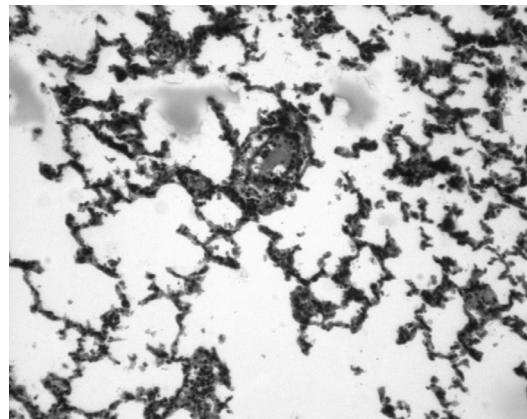


Рис. 1. Структурна організація легеневої тканини при моделюванні дистрес-синдрому із застосуванням 0,5 мл/кг 0,1 N HCl. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 160$.

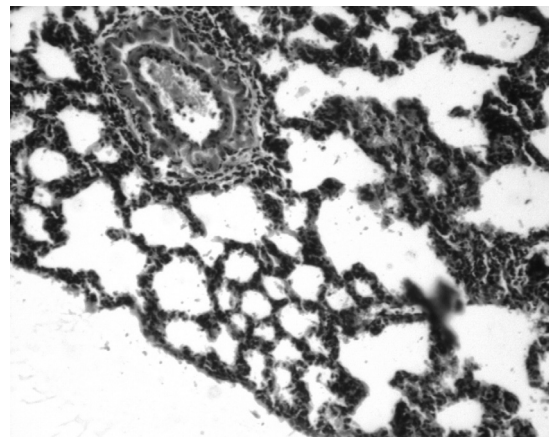


Рис. 2. Структурна організація легеневої тканини при моделюванні дистрес-синдрому із застосуванням 0,5 мл/кг 0,1 N HCl. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 160$.

но розширені, містять велику кількість еритроцитів, що проявляється вираженими еритродіapedезами.

При застосуванні 0,1 N HCl в дозі 2,0 мл/кг у легеневій тканині спостерігаються ознаки гострої бронхо-легеневої недостатності (рис. 4). Картина структури легеневої тканини стерта, альвеолярна будова порушена. Просвіти ацинусів повністю вивповнені переважно серозним та серозно-геморагічним ексудатом. Серед еритроцитів виявляється помірна кількість нейтрофільних лейкоцитів. Епітеліоцити з явищами дистрофічно-некротичних змін, частина апоптозно змінених клітин присутня в геморагічному інфільтраті. Базальна мембрана потовщена, із явищами мукоїдного і фібриноїдного набряку. Судини дрібного і середнього калібру розширені, вивповнені еритроцитами. Міжальвеолярні проміжки потовщені за рахунок переважно клітинного інфільтрату. Також зустрічається велика кількість дрібних периваскулярних крововиливів. Порушення структури стінки бронха проявляється різко вираженою місцевою деструкцією слизової оболонки: некрозом та десквамацією епітеліального покриву, фібриноїдним некрозом підслизового шару.

Спостерігають нагромадження фібрину, велику кількість нейтрофільних лейкоцитів та еритроцитів у запальному інфільтраті. В товщі стінки бронха, починаючи від слизової і зовнішньої оболонки спостерігаються дифузні запальні інфільтрації, представлені набряком та великою кількістю нейтрофільних лейкоцитів, що приводить місцями до розволокнення структур. Дрібні кровоносні судини паретично розширені, містять велику кількість еритроцитів; навколо них виражена периваскулярна інфільтрація і набряк. Зустрічаються ділянки дрібних крововиливів. Термінальні відділи залоз дещо розширені, їх епітелій у стадії гідропічної дистрофії (рис. 4).

Сполучна тканина метакроматична, колагенові волокна набряклі, пікрофільні, із ознаками мукоїдного набряку, місцями інфільтровані клітинами запалення. Хоча й морфологічні зміни найбільш виражені при введенні 0,1 N HCl в дозі 2,0 мл/кг, потрібно, проте, зауважити, що 50 % тварин відразу померли. Це свідчить про надто велику дозу хлоридної кислоти для моделювання ГРДС.

Висновки. 1. Оптимальною для моделювання ГРДС є 0,1 N HCl в дозі 1,0 мл/кг. При цьому вже через 2 години розвиваються характерні морфологічні ознаки ГРДС, які проявляються

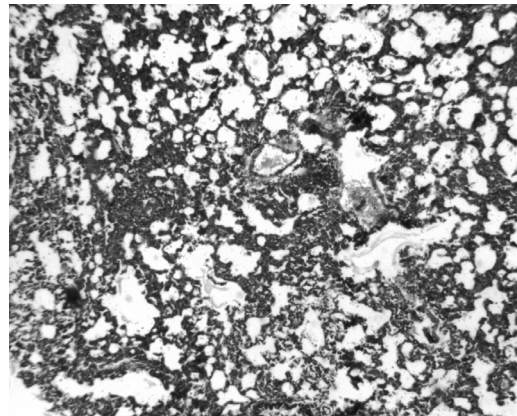


Рис. 3. Структурна організація легеневої тканини при моделюванні дистрес-синдрому із застосуванням 1,0 мл/кг 0,1 N HCl. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 120$.

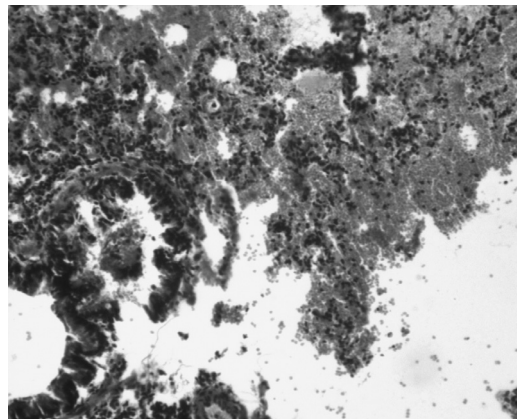


Рис. 4. Структурна організація легеневої тканини при моделюванні дистрес-синдрому із застосуванням 2,0 мл/кг 0,1 N HCl. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 160$.

розвитком інтерстиційного й альвеолярного набряку, підвищеним вмістом сегментоядерних нейтрофілів у міжальвеолярних перетинках, пошкодженням епітелію слизової оболонки бронхів.

2. Дана модель не відтворює всі ланки патогенетичних змін легеневого ураження, оскільки запальні зміни помірні. Для всебічного вивчення патогенезу ГРДС потрібно використовувати декілька експериментальних моделей ГРДС.

Перспективи подальших досліджень.

Вивчення експериментальних моделей ГРДС на тваринах дозволить в подальшому підвищити ефективність профілактичних і лікувальних заходів у хворих на ГРДС та розробити рекомендації щодо диференційованих схем комплексного лікування даного синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. The American–European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination / G. Bernard, A. Artigas, K. Brigham et al. // *Am.J.Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – V. 149. – P. 818–824.
2. Neutrofil elastase and systemic inflammatory response syndrome in the initiation and development of acute lung injury among critically ill patients / S. Fujishima, H. Morisaki, A. Ishizaka et al. // *Biomed. Pharmacother.* – 2008. – V. 62. – P. 333–338.
3. Matute–Bello G., Frevert C., Martin T. Animal models of acute lung injury // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2008. – V. 295. – P. 379–399.
4. Lung injury and recovery in a murine model of unilateral acid aspiration: functional, biochemical, and morphologic characterization / M. Amigoni, G. Bellani, M. Scanziani et al. // *Anesthesiology.* – 2008. – V. 108. – P. 1037–1046.
5. The alveolar epithelium can initiate the extrinsic coagulation cascade through expression of tissue factor / J. Bastarache, L. Wang, T. Geiser et al. // *Thorax.* – 2007. – V. 62. – P. 608–616.
6. Zarbock A., Singbartl K., Ley K. Complete reversal of acid–induced acute lung injury by blocking of platelet–neutrophil aggregation // *J. Clin. Invest.* – 2006. – V. 116. – P. 3211.
7. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome / The acute respiratory distress syndrome network // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – V. 342. – P. 1301–1308.

HCL–INDUCED ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

A.A. Hudyma, M.I. Marushchak, H.H. Habor, T.V. Datsko, A.V. Dobrorodnyi

SHEI “Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky”

SUMMARY. The optimal experimental animal model for the acute respiratory distress syndrome is based on the using of 1,0 ml/kg 0,1 N chloride acid. Typical morphological signs of acute respiratory distress syndrome, manifested the development of interstitial and alveolar edema, high blood neutrophyles in interalveolar membranes, mucosal epithelium damage of the bronchi are developed in 2 hours.

KEY WORDS: acute respiratory distress syndrome, an experimental model, acid chloride.