

ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЛЕГЕНЕВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ УРАЖЕННІ ЛЕГЕНЬ У ДИНАМІЦІ

©М. І. Марущак

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

РЕЗЮМЕ. Досліджено морфологічні зміни респіраторного відділу легень у щурів з HCl-індукованим гострим ураженням легень. Отримані результати вказують на пряму залежність структурних змін легень від тривалості захворювання, що проявляється наростанням набряку легень, потовщенням міжальвеолярних перетинок та прогресуванням гіпоксії в 1 добу захворювання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: морфологічні зміни, легенева тканина, HCl-індуковане гостре ураження легень.

Вступ. Гостре ураження легень (ГУЛ), що може трансформуватись у гострий респіраторний дистрес-синдром, пов'язане з високою захворюваністю і летальністю хворих. За даними різних авторів, частота ГУЛ коливається від 150 тис. до 3,5 млн випадків на рік, а летальність при даній патології сягає 30–65 %, що співставимо із летальністю при раку легень [1]. Важливо зауважити, що ризик летальності зростає при сепсисі, поліорганній недостатності та похилому віці. Щороку в Америці реєструють близько 200 тисяч хворих ГУЛ. Найчастішими легеневиими причинами ГУЛ є інфекційна пневмонія (до 61,8 %), аспіраційна пневмонія (22,0–35,6 %) [2].

Частота аспіраційного синдрому становить 1:1500–3000, основною причиною смерті хворих з цією патологією є гострий респіраторний дистрес-синдром. Частота виникнення ГУЛ при аспіраційному синдромі становить 22–38 % з летальністю 52 % [3].

Незважаючи на різні причини розвитку ГУЛ – аспірація, травма грудної клітки, пневмонія чи інші захворювання, в основі ГУЛ лежать окисний стрес і запалення, що зумовлюють порушення альвеолярно-капілярної проникності, набряк легень за рахунок альбумінів, що клінічно проявляється гіпоксемією та дихальною недостатністю. Незважаючи на зацікавленість науковців проблемою ГУЛ, проведення різноманітних клінічних випробувань, заходи для запобігання або лікування ГРДС досі малоефективні. Це обумовлює необхідність глибшого розкриття патогенетичних механізмів ГУЛ, включаючи зміни легеневої тканини на ультраструктурному рівні. Дані про морфологічні зміни в легенях при ГУЛ представлені лише в окремих роботах, які присвячені гострому респіраторному дистрес-синдрому [1, 3, 4]. Проте, немає даних про послідовність розвитку змін структурної організації легень при ГУЛ, що обумовлює актуальність даного дослідження.

Метою нашого дослідження було вивчити морфологічні зміни респіраторного відділу легень при експериментальному гідрохлоридному гострому ураженні легень у динаміці.

Матеріали і методи дослідження. Досліди були проведені на 48 білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях масою 200–220 г. Протягом всього експерименту тварин утримували на повноцінному харчуванні, без обмежень у питній воді. Утримання та маніпуляції з тваринами проводились у відповідності до вимог Додатку 4 до «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин», затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я № 755 від 12 серпня 1997 р. «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин» та положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.).

Щурів анестезували внутрішньоочеревинним введенням тіопенталу натрію в дозі 40 мг/кг маси тварини. Вентральну сторону шиї обробляли хлоргексидином і робили 0,5 см серединний розріз для візуалізації трахеї. Тварин розміщували горизонтально під кутом 45°, інсуліновим шприцом вводили в трахею HCl, рН 1,2 в дозі 1,0 мл/кг на вдиху [5]. Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин в дозі 1,0 мл/кг.

Через 6, 12 і 24 години проводили евтаназію щурів методом введення тіопенталу натрію в дозі 90 мг/кг маси тварини. Матеріалом для дослідження були легені білих щурів.

Гістологічне дослідження отриманого матеріалу: шматки легень фіксували в нейтральному 10 % розчині формаліну і заливали в парафін. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином. Оцінювали структурну організацію легеневої тканини при моделюванні ГУЛ.

Результати й обговорення. При гістологічному дослідженні легеневої тканини щурів із ГУЛ, модельованим інтратрахеальним введенням гідрохлоридної кислоти, через 6 год експерименту ми спостерігали, що міжальвеолярні перетинки були частково потовщеними за рахунок появи лімфогістіоцитарних інфільтратів та еритроцитів. Судини дрібного калібру спазмовані або малокровні, в окремих полях зору спостерігався помірний периваскулярний набряк (рис.1).

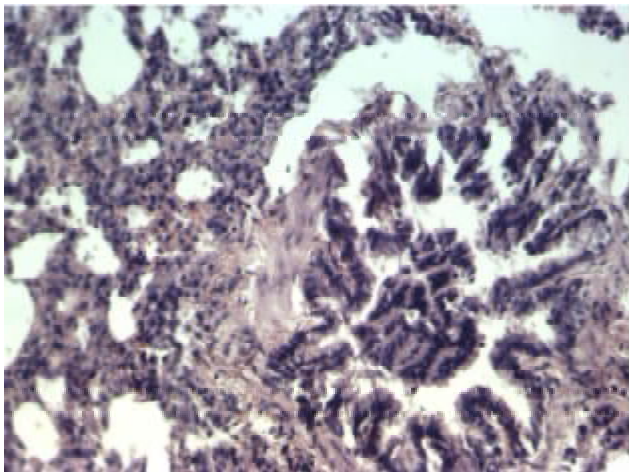


Рис. 1. Гістологічні зміни легеневої тканини в тварин з гострим ураженням легень на 6 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 180. Спазм бронхіоли.

Судини великого калібру розширені, повнокровні, мав місце набряк субендотеліального і м'язового шарів із частковим розшаруванням стінки судини, в периваскулярних просторах також спостерігався виражений набряк та запальна інфільтрація у вигляді скупчення сегментоядерних лейкоцитів (рис. 2).

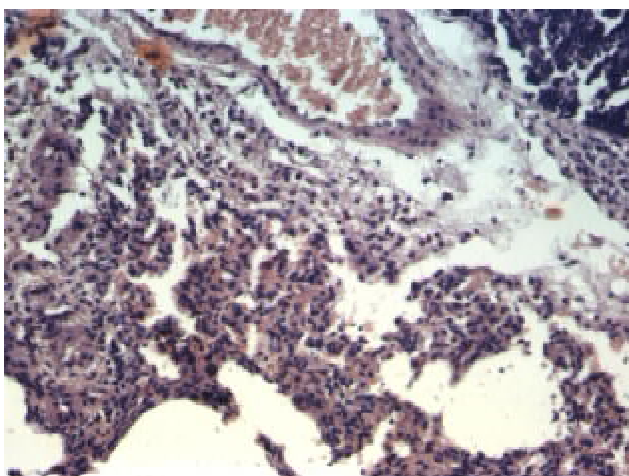


Рис. 2. Гістологічні зміни легеневої тканини в тварин з гострим ураженням легень на 6 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 180. Периваскулярний набряк, запальна інфільтрація.

Нами зафіксовано вогнищеве розширення альвеол, яке поєднувалося з вогнищевими дистелектазами та мікроателектазами. В просвітах окремих альвеол спостерігалися макрофаги, еритроцити та поодинокі сегментоядерні лейкоцити. Вени та венули були помірно розширені та повнокровні.

Слизова оболонка бронхів та бронхіол перебувала у фазі підвищеної секреторної активності, про що свідчила гіпертрофія клітин поверхнево-

го епітелію. В просвітах великих бронхів і бронхіол можна було спостерігати наявність секрету та зрушені епітеліальні клітини, які обтурували частини бронхіол.

Виявлено підсилену складчастість слизової оболонки бронхіол, в результаті якої бронхи набували зірчастої форми, що призводило до розвитку дистелектазів (рис. 3). В ділянках легень, де просвіти бронхів закривалися секретом та зрушеними епітеліальними клітинами, виявлялися масивні ателектази. Поряд із цим розвивалися багаточисельні та масивні альвеолярні крововиливи, в окремих альвеолах спостерігався набряк.

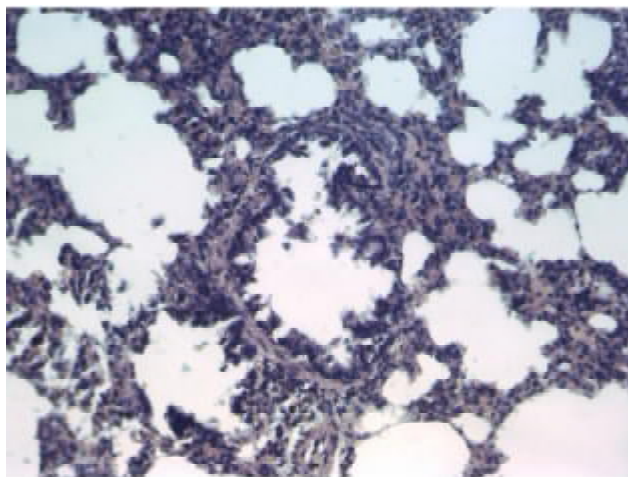


Рис. 3. Гістологічні зміни легеневої тканини в тварин з гострим ураженням легень на 6 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 180. Розвиток дистелектазів.

Частина бронхів на даний період експерименту була розширена, слизова оболонка стоншувалась за рахунок зниження секреторної активності, просвіти були вільними від ексудату та не містили еритроцитів. В перибронхіальних ділянках спостерігалась незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація міжальвеолярних перетинок, в яких також мав місце набряк та були діapedезні точкові крововиливи.

При гістологічному дослідженні легеневої тканини на 12 год НСІ-індукованого ГУЛ нами було виявлено потовщення міжальвеолярних перетинок за рахунок вираженого набряку та лімфо-гістіоцитарної інфільтрації. Судини дрібного калібру переважно були спазмованими, про що свідчить потовщення м'язового шару. Периваскулярно виявлявся помірний набряк. Еритродіapedез був незначним. Просвіти бронхіол були спазмованими, тому слабо візуалізувались.

В перибронхіальних ділянках в окремих полях зору накопичувались лімфо-гістіоцитарні інфільтрати у поєднанні із лейкоцитарними інфільтратами, формуючи мікроабсцеси (рис. 4).

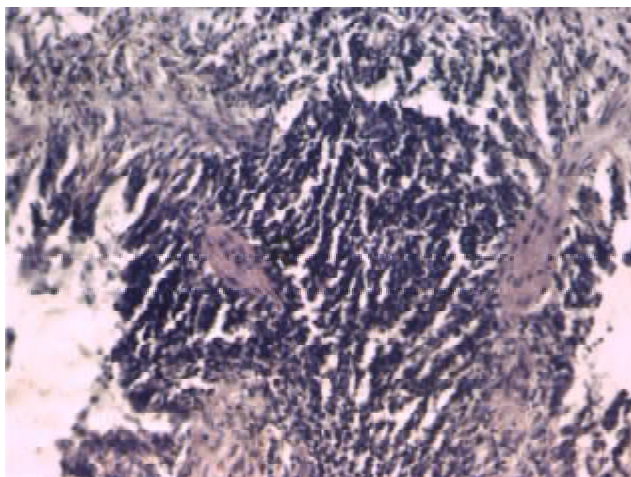


Рис. 4. Гістологічні зміни легеневої тканини в тварин з гострим ураженням легень на 12 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 180$. Формування перибронхіального абсцесу.

На рисунку 5 зображено розширення та повнокров'я судин великого калібру, злуцнення ендотеліальної вистилки, що призводило до підвищеної її проникності та периваскулярного набряку, який поширювався також і в перибронхіальні простори. Оточуюча тканина при цьому була помірно інфільтрованою лейкоцитами.

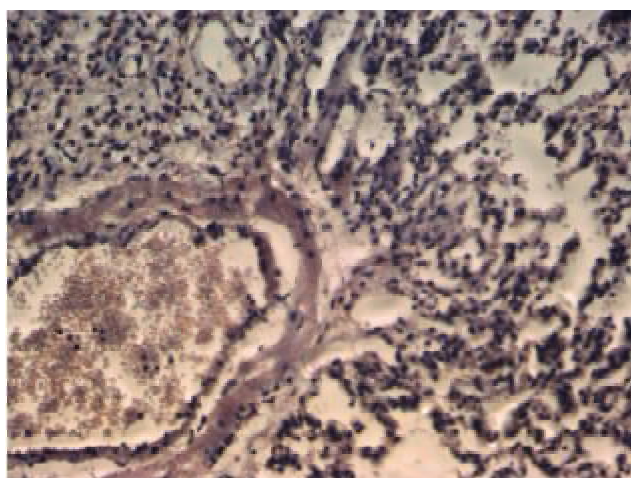


Рис. 5. Гістологічні зміни легеневої тканини в тварин з гострим ураженням легень на 12 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 180$. Повнокров'я судин великого калібру.

Внаслідок порушення трофіки тканини у навколишній тканині розвивались дистелектази, які проявлялись ділянками емфізематозного розширення ацинусів та ділянками їх спадання. Просвіти бронхів містили незначний вміст ексудату.

В бронхах великого калібру спостерігалися дистрофічно-некротичні зміни поверхневого епітелію, які призводили до його десквамації у просвіт із наступним розвитком обструктивних явищ, які

можуть посилювати розвиток дистелектазів. В просвітах ацинусів виявлялися злуцнені епітеліоцити та поодинокі еритроцити, в окремих полях зору виявлявся серозний ексудат.

Гістологічна структура легеневої тканини на 24 год експериментального ГУЛ характеризувалась потовщенням міжальвеолярних перетинок за рахунок дифузної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації та розширення і повнокров'я судин дрібного калібру. Просвіти альвеол в переважній більшості були вільними від ексудату та злуцнених епітеліоцитів.

Ділянки спадання альвеол поєднувались із ділянками емфізематозного розширення, при цьому міжальвеолярні перетинки стоншувались та розривались (рис. 6).

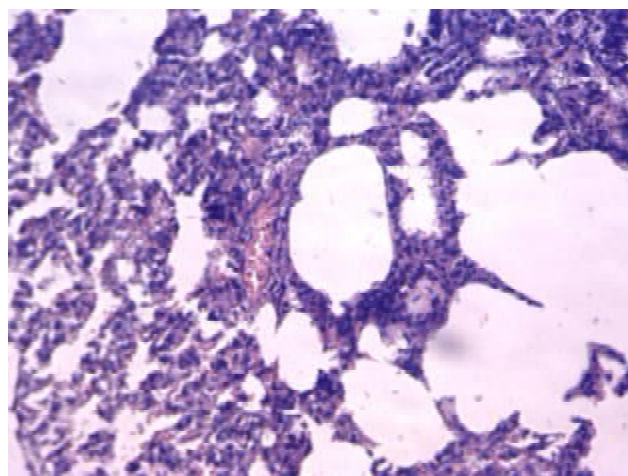


Рис. 6. Гістологічні зміни легеневої тканини в тварин з гострим ураженням легень на 24 год експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 180$. Ділянки емфізематозного розширення.

В перибронхіальних полях проникність судин дрібного калібру збільшувалась, що призводило до дрібних діapedезних крововиливів, які просочували легеневу тканину. Навколо розширених та повнокровних судин спостерігався периваскулярний набряк та накопичувались лейкоцити.

Стромальні елементи навколо бронхів також розширювались внаслідок набряку і також інфільтрувались клітинами гострого запалення. Просвіти бронхів містили невелику кількість серозного ексудату та поодинокі злуцнені епітеліоцити. Епітелій бронхів перебував у фазі підвищеної секреторної активності, спостерігались також слабкі дистрофічні зміни.

Отже, при мікроскопічному дослідженні структури легеневої тканини виявлені ознаки ГУЛ, які у відповідь на аспірацію проявлялись потовщенням міжальвеолярних перетинок за рахунок набряку та лімфо-гістіоцитарної інфільтрації, пошкодженням слизової оболонки бронхів і бронхіол, розвитком інтерстиційного та альвеолярного набряку легень, розвитком ателектазів, дистелектазів і емфіземи.

Механізм розвитку набряку легень при експериментальному HCl-індукованому ГУЛ пов'язаний із викидом прозапальних цитокинів у відповідь на пошкодження бронхіального епітелію, що зумовлює регіонарну секвестрацію нейтрофільних гранулоцитів у легенях, підвищення проникності судин мікроциркуляторного русла внаслідок ендотеліального пошкодження [6, 7]. Поява ателектазів і дистелектазів зумовлена пошкодженням альвеолоцитів II типу, які відповідають за синтез і секрецію сурфактанту [8]. Все це в свою чергу сприяє прогресуванню структурних змін легень і наростанню гіпоксії в міру прогресування ГУЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ware B. L. The acute respiratory distress syndrome / B. L. Ware, M. A. Matthay // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1334–1349.
2. Мониторинг внесосудистой воды легких у больных с тяжелым сепсисом / М. Ю. Киров, В. В. Кузьков, Л. Я. Бьертнес, Э. В. Недашковский // *Анестезиология и реаниматология.* – 2003. – № 4. – С. 41–45
3. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination / G. R. Bernard, A. Artigas, K. L. Brigham [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149. P. 818–824.
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. – Vol. 108. – P. 1037–1046.

Висновок. Встановлені гістологічні зміни в респіраторному відділі легень щурів з модельованим HCl-індукованим ГУЛ вказують на пряму залежність структурних змін легень від тривалості захворювання, що проявляється наростанням набряку легень, потовщенням міжальвеолярних перетинок та прогресуванням гіпоксії в 1 добу захворювання.

Перспективи подальших досліджень. В перспективі планується дослідити електронно-мікроскопічні зміни респіраторного відділу легень у щурів після інтратрахеального введення гідроклоридної кислоти в динаміці.

5. Matute-Bello G. Animal models of acute lung injury / G. Matute-Bello, C. Frevert, T. Martin // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. 379–399.
6. Tomashefski J. T. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome / J. T. Tomashefski // *Clin. Chest Med.* – 2000. – Vol. 21. – P. 435–466.
7. Bellingan G. J. The pulmonary physician in critical care: The pathogenesis of ALI/ARDS / G. J. Bellingan // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – P. 540–546.
8. Морфологические признаки острого повреждения легких различной этиологии (экспериментальное исследование) / В. В. Мороз, А. М. Голубев, Ю. В. Марченков [и др.] // *Общая реаниматология.* – 2010. – Том VI, № 3. – С. 29–34.

THE HISTOLOGICAL CHANGES OF LUNG TISSUE IN EXPERIMENTAL ACUTE LUNG INJURY IN DYNAMICS

©M. I. Marushchak

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»

SUMMARY. Morphological changes of respiratory part of lungs in rats with HCl-induced acute lung injury were investigated. The results indicate direct dependence of lungs' structural changes of the disease duration, which manifests increasing of pulmonary edema, thickening of interalveolar membranes and progression of hypoxia during the first 24 hours of disease. **KEY WORDS:** morphological changes, lung tissue, HCl-induced acute lung injury.