ИВЛ-ИНДУЦИРОВАННОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ (экспериментальное, морфологическое исследование)

А. М. Голубев, В. В. Мороз, Д. В. Лысенко,
А. Н. Кузовлев, Д. А. Остапченко

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Artificial Ventilation-Induced Acute Lung Lesion: Experimental, Morphological Study

A. M. Golubev, V. V. Moroz, D. V. Lysenko, A. N. Kuzovlev, D. A. Ostapchenko

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель исследования: выяснение характера морфологических изменений легких при проведении искусственной вентиляции. **Материал и методы.** Опыты поставлены на 30 белых беспородных крысах-самцах массой 250–320 г. Наркотизированных животных вентилировали при помощи респиратора «TSE Animal Respirator» в течение 1–4 часов с параметрами: поток 0,6–4 л/мин, частота дыханий 60 мин, дыхательный объем 10–12 мл, пиковое инспираторное давление 100–400 мм водн. ст. Животным контрольной группы ИВЛ не проводили. Через 1, 1,5, 2, 3 часа и 1, 2, и 3 суток наркотизированных животных выводили из эксперимента пережатием сосудистого пучка сердца. Кусочки легких фиксировали в нейтральном 4% формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, проводили ШИК-реакцию. Использовались морфометрические методы с последующей статистической обработкой (определение *t*-критерия по Стьюденту). **Результаты.** Через один час искусственной вентиляции легких отмечается утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека и клеточной инфильтрации. Встречаются микроателектазы. Бронхиолы деформированы, в их просветах содержится слущенный эпителий, слизь. В просветах альвеол содержатся эритроциты и макрофаги. Периваскулярная соединительная ткань отечна, отмечается слущивание эндотелия. В последующем отмеченные изменения нарастают. Выявляются индивидуальные различия, касающиеся интенсивности морфологических изменений при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ). **Заключение.** ИВЛ сопровождается развитием структурных изменений, характерных для острого повреждения легких. **Ключевые слова:** ИВЛ-индуцированное ОПЛ.

Objective: to elucidate the pattern of morphological changes in the lung during artificial ventilation. **Materials and methods.** Experiments were carried out on 30 non-inbred albino male rats weighing 250–320 g. The anesthetized animals were ventilated for 1–4 hours by a TSE Animal Respirator at a flow of 0.6–4 l/min, a respiration rate of 60 min, a tidal volume of 10–12 ml, and a peak inspiratory pressure of 100–400 mm H₂O. Artificial ventilation was not made in control animals. Following 1, 2, and 3 hours and 1, 1.5, 2, and 3 days, the anesthetized animals were withdrawn from the experiment through cardiac vascular fascicle ligation. Lung pieces were fixed in neutral 4% formalin and embedded in paraffin. Histological sections were stained with hematoxylin-eosin and the periodic acid Schiff reaction was performed. Morphometric studies were conducted and the data were then statistically processed (Student's *t*-test). **Results.** An hour after artificial ventilation, the interalveolar septa were thickened due to edema and cellular infiltration. There were microatelectases. The bronchioles were deformed; their lumens contained desquamated epithelium and mucus. The alveolar lumens contained red blood cells and macrophages. Perivascular connective tissue was edematous and exhibited epithelial desquamation. Later on, the observed changes increased. There were individual differences in the rate of morphological changes during artificial ventilation (AV). **Conclusion.** AV is followed by the development of structural changes that are typical of acute lung lesion. **Key words:** artificial ventilation-induced acute lung lesion.

Искусственная вентиляция легких является неотъемлемым компонентом комплексной терапии больных, находящихся в критических состояниях. В тоже время ИВЛ может сопровождаться многими осложнениями. Одно из наиболее тяжелых — острое повреждение легких. ИВЛ вызывает баротравму, волюмотравму, ателектотравму, биотравму и токсические эффекты, обусловленные присутствием кислорода и развитием воспалительной реакции в ответ на перерастяжение альвеол [1]. Для снижения повреждающего эффекта ИВЛ необходимо учитывать величину дыхательного объема, давление плато и разницу давлений плато [2]. Стресс и перерастяже-

ние альвеол являются триггерами вентилятор-индуцируемого острого повреждения легких. Их клиническая оценка должна учитываться в процессе проведения искусственной вентиляции легких с учетом транспульмонального давления, соотношения между дыхательным объемом и объемом легких в конце выдоха. В соответствии с этим, положительное давление конца выдоха (ПДКВ) следует подбирать индивидуально у каждого пациента [3]. Имеются также данные о том, что ИВЛ с низким дыхательным объемом ассоциируется с более быстрым разрешением воспалительного ответа при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) [4].

Рис. 1. Инфильтрация межалвеолярных перегородок нейтрофилами. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 400.

Рис. 2. Альвеолярный отек и хлопьевидное белковое содержимое в просвете альвеол. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 400.

Цель исследования — изучение морфологических особенностей ИВЛ-индуцированного острого повреждения легких.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 30 беспородных крысах-самцах массой 280—320 г (из них 5 контрольных). Для наркоза использовали этиаминал натрия внутривенно (15—20 мг/кг массы животного). После наркотизации интубировали трахею и проводили ИВЛ воздухом при помощи респиратора «TSE Animal Respirator» в течение 1—4 часов со следующими параметрами: поток 0,6—2 л/мин и 2—4 л/мин, частота дыханий 60 в минуту, дыхательный объем 10—12 мл (в норме у крыс дыхательный объем 1—5 мл), пиковое инспираторное давление 100—400 мм водн. ст. Животным контрольной группы ИВЛ не проводили. Через 1—3 часа, 1, 2 и 3 суток от начала эксперимента наркотизированных крыс выводили из эксперимента пережатием сосудистого пучка сердца. Кусочки легких фиксировали в нейтральном 4% формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, проводили ШИК-реакцию. Использовались морфометрические методы исследования с последующей статистической обработкой (определение *t*-критерия по Стьюденту).

Результаты и обсуждение

Через 1—1,5 часа искусственной вентиляции легких многие мелкие бронхи звездчатой формы, их слизистая оболочка складчатая. В просветах бронхов содержатся эритроциты, слущенные эпителиальные клетки и слизистый секрет. Некоторые бронхи расширены, со сглаженной слизистой оболочкой. Альвеолярные ходы расширены. Размеры альвеол неодинаковы. Наряду с расширенными альвеолами выявляется значительное количество альвеол небольшого диаметра. Просветы большинства альвеол свободны, но в части из них содержатся эритроциты, макрофаги и рыхлые хлопьевидные белковые массы. Встречаются микроателектазы. Многие межалвеолярные перегородки значительно утолщены за счет отека и клеточной ин-

фильтрации. Среди клеток, инфильтрирующих межалвеолярные перегородки, присутствуют сегментоядерные лейкоциты, макрофаги, лимфоциты (рис. 1). Эндотелиальные клетки легочных артерий и вен (в т. ч. венул) набухшие, слущиваются в просвет сосудов. Эндотелиальная выстилка частично отсутствует. Отмечается умеренный периваскулярный отек и периваскулярная инфильтрация за счет лимфоцитов и сегментоядерных лейкоцитов. В периваскулярной соединительной ткани выявляются умеренно расширенные лимфатические сосуды. Капилляры межалвеолярных перегородок неравномерного кровенаполнения. Обнаруживаются очаговые кровоизлияния в висцеральную плевру. В левом легком в большей степени выражены субплевральные ателектазы и очаговые интраальвеолярные кровоизлияния.

Через 1,5 часа от начала ИВЛ в просветах большинства альвеол содержится отечная жидкость и обильное хлопьевидное белковое содержимое (рис. 2), а в части альвеол — эритроциты. Большинство альвеол значительно расширены. В то же время обнаруживаются очаговые ателектазы и дистелектазы. Нарастает периваскулярный отек. Интраальвеолярный отек интенсивнее выражен в правом легком. Дистальные отделы легочных артерий, вены и венулы полнокровны.

ИВЛ продолжительностью 2 часа (по сравнению с ИВЛ длительностью 1—1,5 часа) сопровождается деформацией бронхов. Одни из них имеют звездчатую форму, а некоторые бронхиолы находятся в спавшемся состоянии. В просветах бронхов содержится секрет, слущенные эпителиальные клетки, эритроциты. Альвеолярные ходы и многие альвеолы расширены. Под плеврой обнаруживаются очаговые дистелектазы. В просветах альвеол содержатся эритроциты, макрофаги, слущенные эпителиальные клетки. В просветах некоторых альвеол выявляется отечная жидкость. Межалвеолярные перегородки в участках значительного

Рис. 3. Периваскулярное кровоизлияние. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 400.

расширения альвеол истончены. В других участках, в том числе в зонах интраальвеолярных кровоизлияний, межальвеолярные перегородки утолщены, инфильтрированы сегментоядерными лейкоцитами. Отмечаются диапедезные кровоизлияния на территории межальвеолярных перегородок. Эндотелий легочных артерий набухший, ядра эндотелиальных клеток выступают в просвет сосудов, эндотелиальная выстилка на значительном протяжении не определяется. В просветах мелких ветвей легочных артерий и венул отмечается скопление сегментоядерных лейкоцитов. Капилляры в участках эмфиземы малокровны. В других участках (в т. ч. в зонах дистелектазов) наблюдается умеренное полнокровие капилляров. Обнаруживаются значительные периваскулярные кровоизлияния (рис. 3). Выражен отек периваскулярной соединительной ткани (преимущественно вокруг более крупных ветвей легочной артерии). В легочных артериях, крупных венах отмечается субинтимальный отек. Просветы артериовенозных анастомозов не расширены. Сосуды стенок бронхов неравномерно полнокровны. Лимфатические сосуды периваскулярной соединительной ткани умеренно расширены.

При ИВЛ продолжительностью три часа морфологические изменения нарастают: бронхи деформированы, слизистая оболочка образует глубокие складки. В просветах бронхов содержится секрет, слущенные эпителиальные клетки (рис. 4). Преобладают утолщенные межальвеолярные перегородки за счет отека, диапедезных кровоизлияний, клеточной инфильтрации. Просветы альвеол за счет утолщения межальвеолярных перегородок значительно уменьшены. Обнаруживаются обширные интраальвеолярные и периваскулярные кровоизлияния. Отмечается очаговое отсутствие эндотелиальной выстилки. Периваскулярный отек выражен умеренно (менее интенсивно по сравнению с предыдущими сроками). Лимфатические сосуды расширены.

Рис. 4. Слущивание эпителия в просвет бронха; гиперсекреция. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 400.

Спустя сутки после 2-х часовой искусственной вентиляции (0,6 л/мин) крупные бронхи и бронхиолы расширены. Их слизистая оболочка или сглажена или образует небольшие складки. Отдельные бронхиолы спавшиеся. В их просветах содержатся слущенные эпителиальные клетки. Ядра части этих клеток деформированы, неправильной формы, гиперхромные. В части слущенных клеток ядра не окрашены. В просветах бронхов содержатся эритроциты, а в некоторых из них отмечается скопление слизи и сегментоядерных лейкоцитов. Многие альвеолярные ходы расширены. Альвеолы неодинакового диаметра. В одних участках легких они расширены (в т. ч. под плеврой), в других — спавшиеся, формируют микроателектазы или имеют небольшой диаметр. Просветы большинства альвеол свободны. Лишь в некоторых из них содержится отечная жидкость или хлопьевидные белковые включения и эритроциты. Многие межальвеолярные перегородки утолщены, отечны, инфильтрированы сегментоядерными лейкоцитами. Истончение межальвеолярных перегородок отмечается в участках острой эмфиземы. Клеточная реакция здесь выражена менее интенсивно. Легочные артерии умеренно полнокровны. В просветах артерий и вен формируются складки. Капилляры неравномерно полнокровны. Отмечается периваскулярный отек. Некоторые лимфатические сосуды умеренно расширены. Выявляются очаговые кровоизлияния в плевру. Отмеченные изменения в большей степени выражены в левом легком.

При ИВЛ продолжительностью 2 часа с потоком воздуха 1 л/мин, через сутки отмечаются более выраженные структурные изменения в легких по сравнению с предыдущими экспериментами. Регистрируется деформация бронхов, в их просветах содержатся пласты слущенного эпителия, эритроциты. Межальвеолярные перегородки утолщены за счет отека и интенсивной лейкоцитарной инфильтрации. Выявляются многочисленные очаговые интраальвеолярные кровоизлияния.

Рис. 5. Тромб в просвете легочной артерии. Окрасивание гематоксилин-эозином. Ув. 400.

Рис. 6. Альвеолярный отек, полнокровие, кровонизлияния. Окрасивание гематоксилин-эозином. Ув. 400.

В просветах отдельных альвеол содержится отечная жидкость. Обнаруживаются микроателектазы и очаги острой эмфиземы. В просветах некоторых легочных артерий выявляются тромбы (рис. 5). Выражен периваскулярный отек. Лимфатические сосуды расширены (особенно в участках интенсивного периваскулярного отека). В сосудах микроциркуляторного русла отмечается агрегация эритроцитов и скопление лейкоцитов.

Через двое суток при ИВЛ продолжительностью 4 часа и потоком воздуха 3–4 л/мин, преобладает повреждение бронхиол (их деформация, слущивание эпителия, гиперсекреция), значительное утолщение межальвеолярных перегородок, обусловленное отеком и клеточной инфильтрацией, существенным уменьшением просвета большей части альвеол, многочисленными интраальвеолярными кровоизлияниями, интраальвеолярным отеком отдельных альвеол, микроателектазами. Расстройства кровообращения обусловлены полнокровием легочных артерий, вен, формированием сладжей, агрегацией эритроцитов. Отмечается повреждение эндотелия: его слущивание, очаговое отсутствие эндотелиальной выстилки, кариолизис эндотелиоцитов. Периваскулярный отек или отсутствует или выражен незначительно. Лимфатические сосуды не расширены. Одна крыса погибла через трое суток после 3-х часовой ИВЛ (поток 3 л/мин). В этом случае отмечена выраженная деформация бронхов, массивное слущивание эпителия, присутствие большого количества эритроцитов в просветах крупных бронхов и бронхиол. Выражено резчайшее полнокровие капилляров, обнаруживаются обширные интраальвеолярные кровоизлияния, интраальвеолярный отек (рис. 6), клеточная инфильтрация. Выражен периваскулярный отек, однако лимфатические сосуды не расширены. Регистрируется агрегация эритроцитов, сладжи, резкое полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, субинтимальный отек,

отек мышечного слоя стенок сосудов (артерий и вен).

Данные литературы свидетельствуют о развитии ряда эффектов при вентилятор-индуцированном остром повреждении легких: системного воспалительного ответа, активации апоптоза, ухудшении системной гемодинамики и транспорта кислорода, дисфункции печени и других внутренних органов [5]. Вентилятор-индуцируемому повреждению легких способствуют два фактора. Во-первых, длительная экспозиция высокого давления в дыхательных путях ведет к возрастанию транспульмонарного давления и избыточному растяжению альвеол. Во-вторых, циклическое и многократно повторяющееся раскрытие и спадение (коллапс) альвеол ведут к длительному альвеолярному стрессу (shear-stress) [6]. Избыточное растяжение альвеол и длительный стресс стимулируют иммунные клетки легких к продукции и выделению воспалительных цитокинов и хемокинов, что характеризует процесс периода биотравмы [7]. Повреждение эпителиального и эндотелиального барьеров, клеток делают возможным избыточное выделение медиаторов воспаления в кровотоки и результируются в инициацию, усиление или распространение системного воспалительного ответа [8].

Исключительно важное значение имеют нарушения системной гемодинамики при проведении искусственной вентиляции легких. В то же время влияние ИВЛ на функцию сердца, системную и региональную гемодинамику изучено крайне недостаточно.

Заключение

Таким образом, ИВЛ сопровождается существенными морфологическими изменениями легких: отмечается деформация бронхов, слущивание эпителия в их просвет, повышена секреция. Межальвеолярные перегородки инфильтрирова-

ны сегментоядерными лейкоцитами. Развивается интерстициальный и альвеолярный отек. Повышение проницаемости сосудистых стенок приводят к развитию кровоизлияний. Участки ателектазов и дистелектазов чередуются с очагами острой эмфиземы. Отмечается значительное утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека и клеточной инфильтрации. Расстройства кровообра-

щения характеризуются полнокровием капилляров, вен, формированием сладжей. Отмечается расширение лимфатических сосудов. Возникающие изменения характеризуют морфологический субстрат острого повреждения легких. Индивидуальные особенности заключаются в неодинаковой интенсивности обнаруживаемых морфологических изменений.

Литература

1. *Namendys-Silva S. A., Posadas-Calleja J. G.* Ventilator associated acute lung injury. *Rev. Invest. Clin.* 2005; 57 (3): 473–480.
2. *Moran J. L., Bersten A. D., Solomon P. J.* Meta-analysis of controlled of ventilator therapy in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: an alternative perspective. *Intens. Care Med.* 2005; 31 (2): 227–235.
3. *Gattinoni L., Caironi P., Carlesso E.* How to ventilate patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr. Opin. Crit. Care* 2005; 11(1): 69–76.
4. *Parsons P. E., Eisner M. D., Thompson B. T. et al.* Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (1): 1–6.
5. *Brander L., Slutsky A. S.* Does ventilator-induced lung injury initiate non-pulmonary organ dysfunction? In.: *Yearbook of intensive care and emergency medicine*. Ed. By J. -L. Vincent. 2006. 424–434.
6. *Dos Santos C. C., Slutsky A. S.* Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J. Appl. Physiol.* 2000; 89: 1645–1655.
7. *Tremblay L., Valenza F., Ribeiro S. P. et al.* Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in isolated rat lung model. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 944–952.
8. *Chiumello D., Pristine G., Slutsky A. S.* Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 109–116.

Поступила 08.06.06

Подписной купон на журнал «ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ»

Для оформления подписки заполните бланк заказа и отправьте его по факсу: 231-42-03

Или по электронной почте: E-mail: idkp@yandex.ru

По адресу: 117105, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 3а, ООО «ИД «Красная площадь»

Вам будет выставлен счет.

Деньги за подписку можно перечислить платежным поручением по следующим реквизитам:

ООО «Издательский дом «Красная площадь», ИНН 7707073430,

Р/С 40702810338040100752, СБ РФ Тверское, ОСБ № 7982, г. Москва, к/с 30101810400000000225,

БИК 044525225, ОКПО 41560930, ОКОНХ 87100

Наименование организации _____

Адрес доставки _____

Телефон (код города) _____ Факс (код города) _____

E-mail _____ ИНН _____

Контактное лицо _____

Количество комплектов _____

☐ на 2 месяца

☐ на 6 месяцев

☐ на 1 год