МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ И ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКИХ И РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КОНЕЧНОСТИ

В. И. Сергиенко, Э. А. Петросян, В. И. Оноприев, Х. И.-Х. М. Лайпанов

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

Pulmonary Morphological Changes in the Simulation and Treatment of Lower Limb Ischemic and Perfusion Lesions

V. I. Sergiyenko, E. A. Petrosyan, V. I. Onopriyev, Kh. I — Kh. M. Laipanova

Kuban State Medical University, Krasnodar

Цель: изучение морфологических изменений легких у животных с ишемическими и реперфузионными повреждениями конечности леченных гемокарбоперфузией на модифицированных натрия гипохлоритом сорбентах. **Материал и методы:** Работа выполнена на 94 половозрелых беспородных собаках-самцах с 4-х часовой ишемией конечности и последующей реперфузией. Ишемию конечности создавали путем наложения на выделенный сосудистый пучок экспериментальной конечности турникета проксимальнее отхождения глубокой артерии бедра. Реперфузию проводили через 4 часа посредством снятия турникета. Через 3 часа после начала реперфузии производили гемокарбоперфузию продолжительностью 1 час трижды в течение 72 часов. Для изучения морфологического материала использовали биоптаты легких. Оценку морфологических изменений проводили на полутонких срезах окрашенных гематоксилином и эозином. Гистологическую картину органов оценивали с помощью светового тринокулярного микроскопа OLYMPUS (Япония) — объектив 10. **Результаты.** Развитие 4-х часовой ишемии конечности сопровождается значительными нарушениями в микроциркуляции легких, где имеют место дисциркуляторно-дистрофические процессы в сочетании с признаками тканевой дискомплексации без признаков воспалительной реакции. В реперфузионном периоде отмечалось выраженное прогрессирование морфологических изменений в легочной ткани, соответствующих картине второй фазы респираторного дистресс-синдрома. Гемокарбоперфузия на модифицированном натрия гипохлоритом сорбенте СКН-1К, приводила к практически полному восстановлению микроциркуляторной архитектоники легких на фоне незначительных нарушений микроциркуляции и вентиляции. Состояние легочной ткани после стандартной гемокарбоперфузии можно охарактеризовать как несколько редуцированную картину острого повреждения легкого. **Заключение.** Гемокарбоперфузия на модифицированном натрия гипохлоритом сорбенте СКН-1К является эффективным методом для купирования ишемических и реперфузионных повреждений. **Ключевые слова:** морфология легких, ишемия конечности, реперфузия, гемокарбоперфузия, модифицированный сорбент.

Objective: to investigate pulmonary morphological changes in animals with limb ischemic and reperfusion lesions, which were treated with hemocarboperfusion on sodium hypochlorite-modified sorbents. **Materials and methods.** The investigation was conducted on 94 mature mongrel male dogs with 4-hour limb ischemia and subsequent reperfusion. Limb ischemia was induced by applying a tourniquet to the isolated vascular fascicle of an experimental limb proximal to the origin of the deep artery of the thigh. Following 4 hours, reperfusion was made, by removing the tourniquet. Three hours of the initiation of reperfusion, one-hour hemocarboperfusion was performed thrice for 72 hours. Lung biopsy samples were used for morphological studies. Morphological changes were evaluated, by employing the hematoxylin- and eosin-stained semifine sections. The visceral histological pattern was assessed by a light trinocular microscope (OLYMPUS, Japan) (microscope objective 10). **Results.** The development of 4-hour limb ischemia is accompanied by significant microcirculatory disorders in the lungs that exhibit dyscirculatory and dystrophic processes concurrent with the signs of tissue dyscomplexation without the signs of an inflammatory reaction. In the reperfusion period, there was a significant progression of lung tissue morphological changes corresponding to the pattern of phase 2 respiratory distress syndrome. Sodium hypochlorite-modified CKN-1K sorbent hemocarboperfusion resulted in a virtually complete restoration of the lung architectonics in the presence of insignificant microcirculatory and ventilatory disorders. After standard hemocarboperfusion, the lung tissue may be defined as a slightly reduced pattern of acute pulmonary lesion. **Conclusion.** Sodium hypochlorite-modified CKN-1K sorbent hemocarboperfusion is an effective technique in abolishing ischemic and reperfusion lesions. **Key words:** lung morphology, limb ischemia, reperfusion, hemocarboperfusion, modified sorbent.

Острая ишемия нижних конечностей, часто встречающийся в клинической практике синдром, развивающийся вследствие эмболии, острого атеросклеротического тромбоза, травматического

или ятрогенного повреждения артерий, а также в результате временного перекрытия просвета артерий или аорты при проведении артериальной реконструктивной хирургии [1].

Главными факторами развития ишемического повреждения являются быстрое снижение напряжения кислорода в тканях, прогрессирующее истощение энергетических ресурсов в виде АТФ. В результате происходит усиление образования свободных радикалов кислорода и повышается доступность клеточных структур для окисления этими радикалами [2].

Реперфузия ишемизированной ткани является предпосылкой для восстановления ишемических повреждений. Однако возврат токсических метаболитов в системную циркуляцию может привести к серьезным метаболическим последствиям и усилить местные повреждения, вызванные ишемией, вплоть до развития системных осложнений, включающих респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ, «adult respiratory distress syndrome»), дисфункцию печени и почек [3].

В последние годы для лечения системных последствий критической ишемии нижних конечностей используют эфферентные методы лечения, направленные на выведение из системного кровотока токсических и провоспалительных метаболитов, способствующих развитию полиорганной недостаточности при реперфузии [4].

Уникальное место среди методов активной детоксикации занимает гемокарбоперфузия.

Целью работы явилось изучение морфологических изменений легких у животных с ишемическими и реперфузионными повреждениями конечности, леченных гемокарбоперфузией на модифицированных натрия гипохлоритом сорбентах.

Материалы и методы

Работа выполнена на 94 половозрелых беспородных собаках-самцах с массой тела 12–15 кг. Все животные были разделены на 3 группы:

1-я группа — животные с 4-х часовой ишемией ($n=10$);

2-я группа — нелеченые животные с 4-х часовой ишемией конечности и последующей реперфузией ($n=10$). Все животные 2-ой группы погибли в течение 72-часов после начала реперфузии.

3-я группа — животные, в лечении которых использовали гемокарбоперфузии на стандартном сорбенте СКН-1К ($n=36$);

4-я группа — животные, в лечении которых использовалась гемокарбоперфузия на модифицированном сорбенте СКН-1К с антирадикальными свойствами ($n=38$).

В качестве модели синдрома острой ишемии использовалась методика [5]. Животные вводились в хирургическую стадию наркоза посредством дробного внутривенного вливания тиопентал-натрия в дозе 20 мг/кг массы тела после премедикации 0,25% раствором дроперидола в дозе 0,2 мл/кг, 1% раствором димедрола в дозе 0,2 мл/кг, трамала — в дозе 0,2 мл/кг.

На выделенный сосудистый пучок экспериментальной конечности накладывали турникет проксимальнее отхождения глубокой артерии бедра до пальпаторной констатации отсутствия периферической пульсации на конечностях в дистальном направлении от места наложения турникета. Реперфузию экспериментальной конечности проводили через 4 часа посредством снятия турникета.

Рис. 1. Утолщение межальвеолярных перегородок в результате полнокровия сосудов и интерстициального отека. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 8.

Рис. 2. Застойная гиперемия и отек альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 8.

Модификация гемосорбента натрия гипохлоритом осуществлялась по методике [6].

Через 3 часа после начала реперфузии производили гемокарбоперфузию продолжительностью 1 час трижды в течение 72 часов. Гемокарбоперфузию производили на аппарате УАГ-01, объем использованного сорбента 75 мл, скорость — 80–92 мл/мин. Подключение осуществлялось по веновенозному контуру. Для предотвращения тромбообразования до гемокарбоперфузии внутривенно вводили гепарин в дозе 500 Ед/кг. По окончании гемокарбоперфузии действие гепарина нейтрализовали внутривенным введением протаминсульфата из расчета 1,5 мл на 1 мг гепарина (5000 ед/мл).

Для изучения морфологического материала использовали биоптаты легких. Материал фиксировали 10% нейтральным формалином и заделывали в парафин по методу [7]. Оценку морфологических изменений проводили на полутонких срезах толщиной 0,5–1 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином. Гистологическую картину органов оценивали с помощью светового тринокулярного микроскопа OLYMPUS (Япония) — объектив $\times 10$.

Статистическая обработка данных произведена с использованием анализа альтернативных признаков.

Результаты и обсуждение

Морфологические изменения в тканях легких во время острой ишемии конечностей у экспе-

риментальных животных проявлялись дисциркуляторными и дистрофическими процессами в виде полнокровия микрососудов и диффузного отека межуточной ткани без морфологических признаков воспалительной клеточной инфильтрации. В 67% наблюдений выявлялись участки поврежденного эндотелия сосудов с мелкими единичными периваскулярными экстравазатами, что служит морфологическим проявлением повышенной проницаемости стенки сосуда для форменных элементов крови. В отдельных участках микроциркуляторного русла легких выявлялись эритроцитарные сладжи. Кроме того, у животных к 4-му часу ишемии отмечались явления транссудации жидкой части плазмы крови в интерстициальную ткань легкого. В межалвеолярных перегородках, а также в периваскулярных и перибронхиальных участках легочной ткани выявлялись признаки отека в виде разрыхления и набухания коллагеновых волокон. В просветах альвеол при этом не обнаруживали клеточных элементов или скоплений отечной жидкости.

В основном веществе периваскулярной, перибронхиолярной и межалвеолярной соединительной ткани в участках нарушения микроциркуляции выявлялись морфологические признаки альтеративно-дистрофических изменений в виде обратимых стадий развития стромально-сосудистого диспротеиноза, о чем свидетельствовало появление очаговой метакромазии основного вещества на фоне набухания коллагеновых волокон без деструкции последних.

Помимо изменений в интерстициальной легочной ткани, у животных с 4-часовой ишемией выявлены морфологические проявления нарушения кровообращения в воздухопроводящих и респираторных отделах легкого. Так, имело место полнокровие и набухание слизистой оболочки бронхиол, в некоторых местах (в 36,7% наблюдений) с десквамацией покровного призматического эпителия. Стенки бронхиол при этом были утолщены за счет отека, и просветы их представлялись несколько суженными. Вместе с тем в просветах воздухопроводящих путей легкого не выявлено каких-либо признаков обструкции: помимо единичных десквамированных клеток призматического эпителия, просветы бронхиол не содержали никаких иных субстратов. В дистрофически измененных альвеолоцитах в 85,7% случаев имелись гиперхромные ядра в состоянии кариопикноза. При этом в 40% наблюдений выявлялся очаговый липофусциноз в цитоплазме альвеолоцитов.

К 4-му часу острой ишемии конечности появлялись признаки тканевой дискомплексации в виде очагов дистелектаза и эмфиземы.

В целом же изменения в легких на фоне острой ишемии конечности носили характер интер-

Рис. 3. Краевое стояние лейкоцитов с началом лейкодиapeda. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 40.

стициальных с перибронхиальными и межалвеолярными компонентами.

Наличие выявленных изменений в тканях легких, по-видимому, свидетельствовало об изменениях в альвеолярном газообмене вследствие нарушения микроциркуляции в условиях острой ишемии конечностей у экспериментальных животных.

Реперфузия конечностей сопровождалась выраженным прогрессированием патологических изменений в тканях легких по сравнению с периодом ишемии. Развитие в легочной ткани во время реперфузионного синдрома венозного полнокровия и артериолярных микротромбов свидетельствовало о наличии микроциркуляторных расстройств как в сосудах, связанной с работой самих легких (легочные артерии и легочные вены), так и в сосудах кровоснабжающих паренхиму легких. Учитывая наличие многочисленных анастомозов между этими двумя системами кровообращения в легких, выявленные изменения свидетельствовали о наличии блока микроциркуляции в тканях легких у животных после 72-х часовой реперфузии.

Наряду с усугублением дисциркуляторных расстройств в легочной ткани, на фоне прогрессирования альтеративных изменений легочного интерстиция и нарушения легочной вентиляции, отмечено развитие в легочной ткани качественно иного патологического процесса, характер которого более всего соответствует картине респираторного дистресс-синдрома.

После гемокарбоперфузии на стандартных сорбентах у животных 3-й группы микроскопические изменения в легких отражали некоторое улучшение состояния легочной ткани, но вместе с тем оставались достаточно выраженными. Сохранялось выраженное полнокровие микрососудов с явлениями плазморрагии, отмечен феномен краевого стояния лейкоцитов (рис. 3) и формирование периваскулярных клеточных инфильтратов, что свидетельствовало о неполной коррекции нару-

шений реологических свойств крови после проведения гемокарбоперфузии на стандартном сорбенте СКН-1К.

После применения модифицированного натрия гипохлоритом гемосорбента у животных 4-й группы в тканях легких в 85,7% случаев имелись признаки восстановления микроциркуляции. Практически во всех препаратах выявлялась сохраненная архитектоника легочной ткани на фоне имевших место в 14,2% случаев незначительного интерстициального отека. Гистологическая структура отличалась отсутствием клеточной инфильтрации интерстиция. В препаратах тканей легких четко прослеживалась структура кровеносных сосудов. Так, отмечалось сохранение хорошо развитой tunica media в легочных венах, что свидетельствовало о сохранении их регуляторных функций по отношению к оттоку крови после проведения модифицированного варианта гемокарбоперфузии у животных 4-й группы.

Полнокровие микрососудов сохранялось, однако, было не столь выраженным, как в препаратах легких животных 3-й группы с применением гемокарбоперфузии на стандартном сорбенте, без наличия тромбов. В периваскулярных участках определялись мелкие единичные экстравазаты из эритроцитов. В препаратах тканей легких не обнаружено фибриновых микротромбов в просветах артериол. В единичных наблюдениях имелись участки артериолярного сладжирования клеточных элементов крови в просвете сосудов. При этом мы не наблюдали полного или «критического» (более чем на 2/3) закрытия сладжами артериол, так же как и не выявили при микроскопическом анализе после гемокарбоперфузии на модифицированном сорбенте венозного полнокровия. Периваскулярные пространства вокруг артериол со сладжированными клеточными элементами крови были лишены воспалительной клеточной инфильтрации. В целом же, в межал-

веоларных пространствах сохранялась картина густой капиллярной сети.

В основном веществе периваскулярной, перибронхиолярной и межалвеоларной соединительной ткани, на фоне сохранившегося незначительного очагового отека, признаки альтерации, имевшие место у животных других групп не выявлены, что свидетельствовало о восстановлении структуры легочного интерстиция у животных 4-й группы.

В легочной ткани встречались небольшие очаги ателектаза и эмфиземы, не носившие, однако, распространенного характера.

Выводы

Развитие 4-х часовой ишемии конечности сопровождается значительными нарушениями микроциркуляции в легких, где имеют место дисциркуляторно-дистрофические процессы в сочетании с признаками тканевой дискомплексации, ведущими к нарушению газообмена, без признаков воспалительной реакции.

В реперфузионном периоде также отмечалось выраженное прогрессирование морфологических изменений в легочной ткани, соответствующих картине второй фазы респираторного дистресс-синдрома.

Гемокарбоперфузия на модифицированном натрия гипохлоритом СКН-1К приводила к практически полному восстановлению микроциркуляторной архитектоники легких на фоне незначительных нарушений микроциркуляции и вентиляции, проявившихся, в основном, полнокровием артериол с очаговыми мелкими диапедезными кровоизлияниями и наличием небольших локальных очагов ателектаза и эмфиземы. Состояние легочной ткани после стандартной гемокарбоперфузии можно охарактеризовать как несколько редуцированную картину острого повреждения легкого, что указывает на недостаточную эффективность применявшегося метода лечения.

Литература

1. Комаров А. Л., Панченко Е. Л., Деев А. Д. и др. Течение перемежающейся хромоты и прогноз больных атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2000; 2: 9–18.
2. Курпатовский В. И., Казаченко А. В., Яненко Э. К. Резистентность почки к ишемическому повреждению и клеточные механизмы адаптации. *Урология* 2004; 2: 72–77.
3. Yassin M. M. I., Harkin D. W., Barros D'Sa A. A. B. Lower Limb Ischemia-Reperfusion Injury Triggers a Systemic Inflammatory Response and Multiple Organ Dysfunction. *World J. Surg.* 2002; 26: 115–121.
4. Тацый Ю. П., Карданов В. З., Пасечников В. Д., и др. Влияние различных способов гемосорбции на кислородный гомеостаз мышц конечностей во время реперфузионного синдрома. *Ангиология и сосудистая хирургия* 1999; 1: 103–105.
5. Пасечников В. Д., Тацый Ю. П., Ивашкин В. Т., и др. Оценка эффективности гемосорбции при реперфузионных повреждениях печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии* 1996; 3: 66–69.
6. Петросян Э. А., Сергиенко В. И., Сухинин А. А. Способ модификации углеродных гемосорбентов. Патент РФ № 2142847 от 20.12.99
7. Ромейс Б. Микроскопическая техника. М.: Изд-во иностранной литературы; 1953.

Поступила 12.06.06