

## ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

А. М. Голубев<sup>1</sup>, В. В. Мороз<sup>1</sup>, Д. В. Сундуков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва

### Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome

A. M. Golubev<sup>1</sup>, V. V. Moroz<sup>1</sup>, D. V. Sundukov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является частым осложнением многих заболеваний. Полиэтиологичность обуславливает особенности морфологических изменений легких, клинического течения ОРДС. *Цель* — анализ патогенеза ОРДС с позиций общепатологических процессов, лежащих в основе его развития. *Материал и методы.* Исследованы более 200 легких людей, погибших в результате тяжелой сочетанной травмы и умерших в результате пневмонии, осложненной ОРДС. В экспериментах (более 150) на крысах моделировали различные варианты повреждения легких: ИВЛ-индуцированное повреждение легких с различными параметрами вентиляции; реперфузионные (блокада системного кровотока пережатием сосудистого пучка сроком на 12 минут с последующим восстановлением сердечной деятельности и дыхания); нарушение микроциркуляции (введение в яремную вену раствора тромбопластина); кровопотеря; аспирация ацидин-пепсина; закрытая травма груди. Гистологическое исследование различных отделов правого и левого легких проводили через 1, 3 часа, 1 и 3 суток после начала эксперимента. Кусочки легких фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, Вейгерту, применялась ШИК-реакция. *Результаты.* Влияние факторов агрессии (травма, кровопотеря, аспирация, инфекции и др.) ведут к повреждению легких и, в частности, структур аэрогематического барьера (эндотелия, альвеолярного эпителия, их базальных мембран). В свою очередь альтерация клеточных и внеклеточных структур сопровождается повышением проницаемости сосудов гемомикроциркуляторного русла, что приводит к развитию некардиогенного отека легких (интерстициального, альвеолярного), являющегося центральным звеном в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома. *Заключение.* Диагностика ранних проявлений ОРДС должна учитывать характер фактора агрессии, признаки, подтверждающие альтерацию легких, и, в частности, структур аэрогематического барьера, нарушение оксигенирующей функции легких, развитие некардиогенного отека легких, отсутствие признаков левожелудочковой недостаточности. *Ключевые слова:* острый респираторный дистресс-синдром, патогенез.

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common complication of many diseases. Its polyetiological pattern determines the specific features of lung morphological changes and the clinical course of ARDS. *Objective:* to analyze the pathogenesis of ARDS in the context of the general pathological processes underlying its development. *Material and methods.* More than 200 lungs from the people who had died from severe concomitant injury or ARDS-complicated pneumonia were investigated. More than 150 rat experiments simulated various types of lung injury: ventilator-induced lung injury with different ventilation parameters; reperfusion injuries (systemic circulation blockade due to 12-minute vascular fascicle ligation, followed by the recovery of cardiac performance and breathing); microcirculatory disorder (injection of a thromboplastin solution into the jugular vein); blood loss; baine-pepsin aspiration; and closed chest injury. Different parts of the right and left lungs were histologically examined 1 and 3 hours and 1 and 3 days after initiation of the experiment. Lung pieces were fixed in 10% neutral formalin solution and embedded in paraffin. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin and using the van Gieson and Weigert procedures; the Schiff test was used. *Results.* The influence of aggression factors (trauma, blood loss, aspiration, infection, etc.) results in damage to the lung and particularly air-blood barrier structures (endothelium, alveolar epithelium, their basement membrane). In turn the alteration of cellular and extracellular structures is followed by the increased permeability of hemomicrocirculatory bed vessels, leading to the development of non-cardiogenic (interstitial, alveolar) pulmonary edema that is a central component in the pathogenesis of ARDS. *Conclusion.* The diagnosis of the early manifestations of ARDS must account for the nature of an aggression factor, the signs confirming the alteration of the lung and particularly air-blood barrier structures, pulmonary oxygenizing dysfunction, the development of noncardiogenic pulmonary edema; the absence of left ventricular failure signs. *Key words:* acute respiratory distress syndrome, pathogenesis.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Голубев Аркадий Михайлович (Golubev A. M.)  
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

## Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является одной из важнейших проблем анестезиологии-реаниматологии. Остается высокой летальность больных и пострадавших, у которых развивается ОРДС.

Этиология ОРДС связана с воздействием многочисленных факторов агрессии, которые условно делят на прямые (аспирации, пневмонии, вдыхание токсических веществ, закрытая травма груди и др.) и непрямые (перитонит, панкреонекроз, сепсис, реперфузионные повреждения и др.). Нередко у одного и того же больного одновременно регистрируются как прямые, так и непрямые факторы агрессии, приводящие к развитию ОРДС (тяжелая сочетанная травма с аспирацией и кровопотерей, пневмония на фоне респиратор-ассоциированного повреждения легких и др.).

ОРДС — стадийный процесс. Морфологическая классификация выделяет три стадии ОРДС, а существующие клинические — четыре, из которых первые две стадии практически не диагностируются. Несомненно, что ранняя диагностика ОРДС служит гарантией его успешного лечения. В связи с этим не ослабевает интерес к исследованию начальных проявлений ОРДС, выявлению диагностических признаков и разработке способов лечения. В НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН в течение последних лет с использованием современных технологий проводится изучение ОРДС, которое позволило систематизировать морфологические исследования легких при воздействии различных факторов агрессии в эксперименте и на ранних стадиях посттравматического периода, пневмониях, разработать принципы его классификации, включая начальную (первую) стадию ОРДС.

Основными причинами повреждения биологических структур являются: гипоксия/аноксия, действие биологических, физических и химических факторов, иммунологические реакции, генетические нарушения [1].

Анализ литературы свидетельствует о том, что морфологические признаки ранних стадий ОРДС изучены недостаточно. В основном морфологические исследования посвящены изучению структурных изменений в легких в поздних стадиях острого респираторного дистресс-синдрома. Изучение же начальных его проявлений в ближайшие часы после воздействия повреждений приводятся лишь в отдельных работах. Это и определило целесообразность и направление наших исследований. В данном исследовании рассмотрены основные звенья патогенеза ОРДС, касающиеся ранних признаков повреждения легких, развития некардиогенного отека легких, нарушений микроциркуляции в легких, клеточной реакции, обусловленной привлечением в легкие иммунокомпетентных клеток. В основу работы положены результаты диссертационных исследований, выполненных в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН [2–9].

## Материал и методы

Исследованы более 200 легких людей, погибших в результате тяжелой сочетанной травмы и умерших в результате пневмонии, осложненной ОРДС. В экспериментах (более 150) на крысах моделировали различные варианты повреждения легких: ИВЛ-индуцированное повреждение легких с различными параметрами вентиляции; реперфузионные (остановка системного кровообращения вследствие пережатия сосудистого пучка сроком на 12 минут с последующим восстановлением сердечной деятельности и дыхания); нарушение микроциркуляции (введение в яремную вену раствора тромбопластина); кровопотерю; аспирацию ацидин-пепсина; закрытую травму груди. Гистологическое исследование различных отделов правого и левого легких проводили через 1, 3 часа, 1 и 3 суток после начала эксперимента. Крыс выводили из эксперимента декапитацией под наркозом. Кусочки легких фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, Вейгерту, применялась ШИК-реакция.

## Результаты исследования

При тяжелой сочетанной травме у людей, погибших в первые 1–2 часа, отмечается деформация бронхов и бронхиол, которые приобретают неправильную или звездчатую форму. В их просветах выявляются комплексы слущенных эпителиальных клеток, эритроциты (рис. 1).

Одним из ранних признаков повреждения эпителия бронхов является утрата ресничек цилиндрическим эпителием (рис. 2).

В просветах альвеол обнаруживаются макрофаги, содержащие гранулы пигмента, сегментоядерные лейкоциты, лимфоциты, эритроциты (рис. 3).

Отмечаются расстройства кровообращения. Внутривенозные вены расширены, в их просветах содержатся конгломераты агрегированных эритроцитов. Сосуды бронхов расширены и полнокровны. Выявляются многочисленные кровоизлияния в межальвеолярные перегородки. Капилляры межальвеолярных перегородок полнокровны, отмечается образование эритроцитарных агрегатов (рис. 4).

Многие межальвеолярные перегородки утолщены за счет полнокровия капилляров, кровоизлияний, пропитывания серозной жидкостью. Артериовенозные анастомозы расширены, полнокровны. Отмечается отек перибронхиальной и периваскулярной соединительной ткани. В посткапиллярах и венулах через 2–6 часов после травмы наблюдается скопление сегментоядерных лейкоцитов (рис. 5).

В эти же сроки отмечается набухание эндотелиальных клеток, ядра их округляются, выступая в просвет капилляров. Обнаруживаются группы расширенных альвеол. Межальвеолярные перегородки в участках эмфиземы истончены. Через 3–8 часов после травмы сохраняется деформация бронхов, в их просветах содержатся слущенные эпителиальные клетки макрофаги, лейкоциты, эритроциты. Отмечается пикноз ядер эпителиальных клеток. Наблюдается чередование очагов ателектазов, дистелектазов и эмфиземы. В просветах части альвеол обнаруживается серозное содержимое, макрофаги, эритроциты (рис. 6).

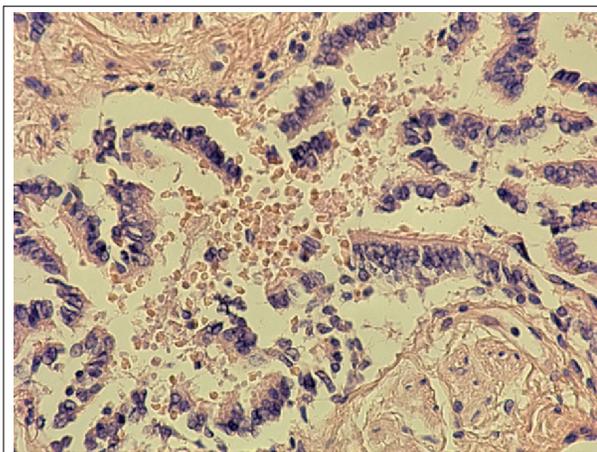


Рис. 1. Повреждение слизистой оболочки бронха через 1 час после травмы. В просвете бронха слущенные эпителиальные клетки, эритроциты. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

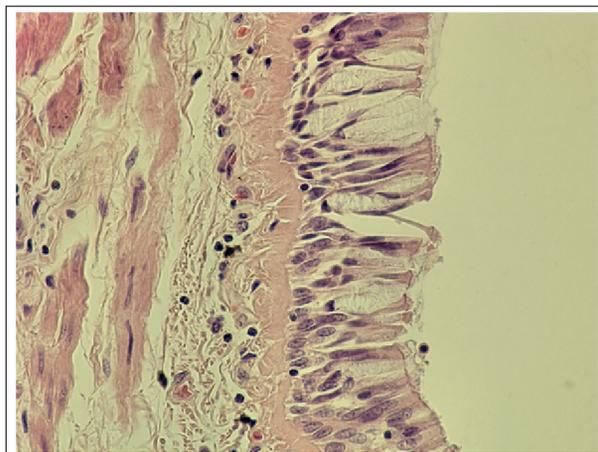


Рис. 2. Тяжелая сочетанная травма. Цилиндрический эпителий слизистой оболочки бронха не содержит ресничек. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

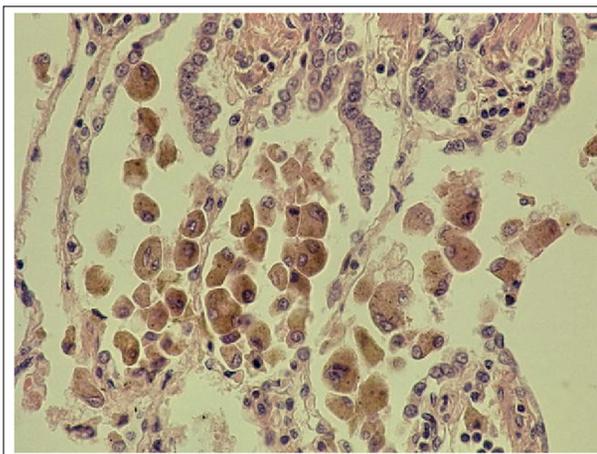


Рис. 3. В альвеолах выявляются макрофаги, содержащие пигмент. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

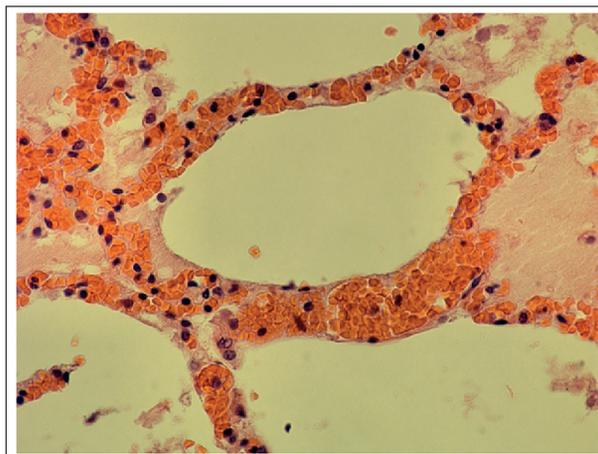


Рис. 4. Полнокровие капилляров. Агрегация эритроцитов. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

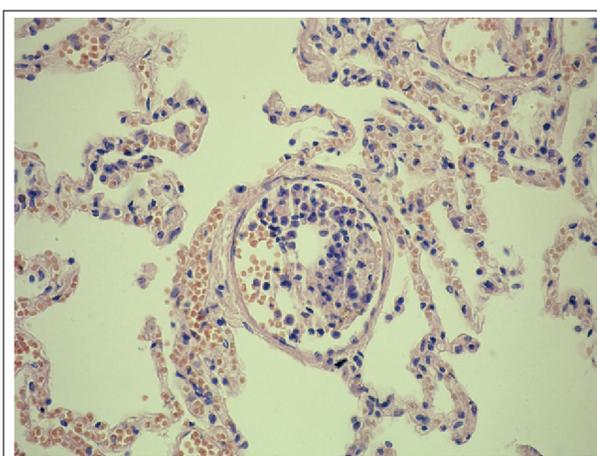


Рис. 5. Скопление лейкоцитов в венуле. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

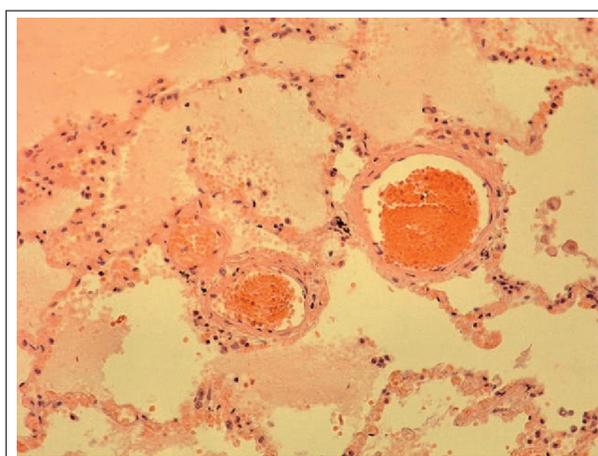


Рис. 6. Альвеолярный отек. Полнокровие венул. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Отечная жидкость на внутренней стороне некоторых альвеол формирует лентовидные эозинофильные образования. В просветах легочных артерий и крупных

вен выявляются сладжи. Венулы расширены, полнокровны, отмечается агрегация эритроцитов и краевое стояние лейкоцитов. Капилляры межальвеолярных пе-

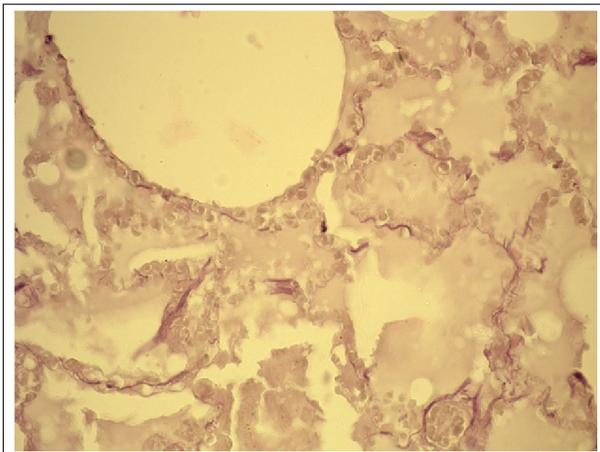


Рис. 7. В зоне альвеолярного отека эластические волокна фрагментированы, извиты. Окрашивание по Вейгерту. Ув. 400.

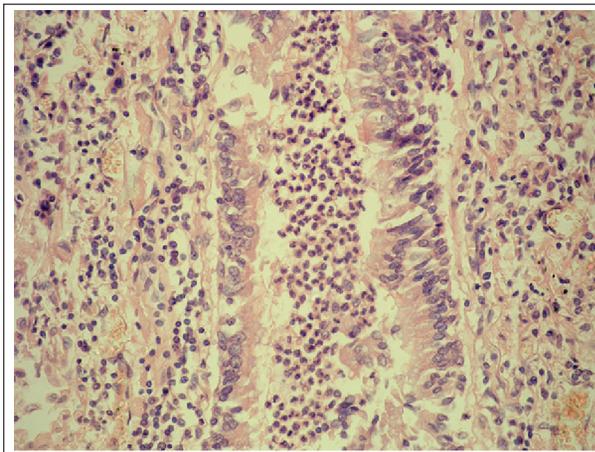


Рис. 8. Гнойный бронхит. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

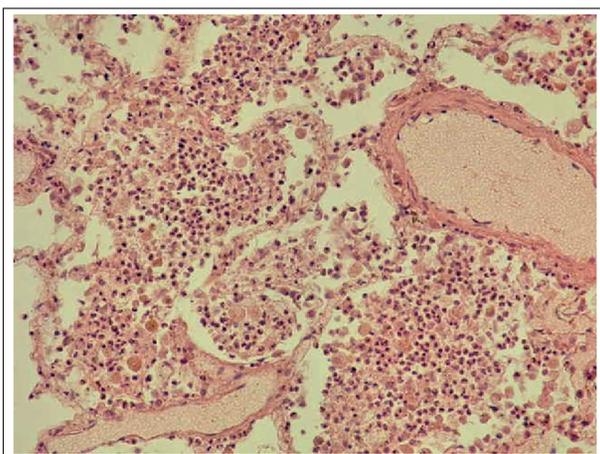


Рис. 9. Гнойная бронхопневмония. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

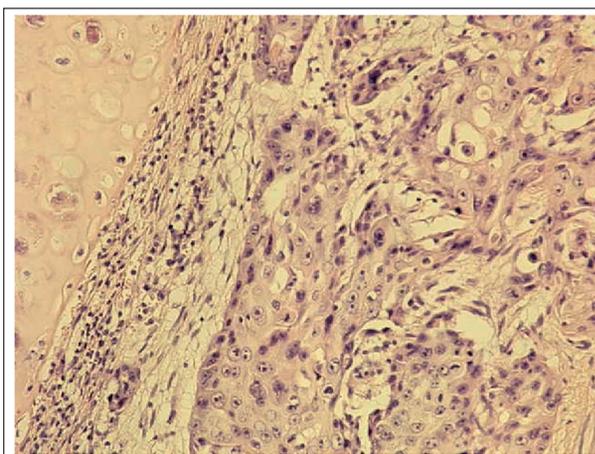


Рис. 10. Плоскоклеточный рак легких. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

перегородок полнокровны, в них отмечается скопление лейкоцитов. Эндотелий сосудов набухший. Периваскулярная соединительная ткань разрыхлена, отечна. Через сутки после травмы морфологические изменения прогрессируют. Межалвеолярные перегородки неравномерно утолщены за счет полнокровия капилляров и плазматического пропитывания. Капилляры и венулы полнокровны, в их просветах видны комплексы сегментоядерных лейкоцитов. Регистрируется отек периваскулярной соединительной ткани. При окрашивании по Вейгерту внутренние эластические мембраны легочных артерий резко извиты. Эластические волокна межалвеолярных перегородок в зонах отека или не окрашены, или фрагментированы (рис. 7).

В первые часы после массивной кровопотери в легких отмечаются расстройства кровообращения и нарушение проницаемости сосудов: полнокровие капилляров и вен малого круга кровообращения, повышенное содержание сегментоядерных лейкоцитов в капиллярах, периваскулярная (преимущественно вокруг вен) инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами. В альвеолах содержатся слущенные клетки альвеолярного

эпителия, макрофаги, эозинофильное хлопьевидное содержимое, в небольшом количестве эритроциты и сегментоядерные лейкоциты. В просветах мелких бронхов и бронхиол видны пласты слущенного эпителия. Периваскулярная и перибронхиальная соединительная ткань разрыхлена. Обнаруживаются очаговые дистелектазы, участки эмфиземы.

Критические состояния нередко развиваются на фоне тех или иных заболеваний легких. У пострадавших с черепно-мозговой и тяжелой сочетанной травмой, погибших в первые 15–30 минут после травмы, обнаружены острые бронхиты и бронхиолиты (более 20%), которые характеризовались инфильтрацией стенок бронхов сегментоядерными лейкоцитами, макрофагами, лимфоцитами (рис. 8).

В некоторых случаях стенки бронхов были склерозированы, эпителий слизистой оболочки не выявлялся, а в просветах бронхов содержались сегментоядерные лейкоциты. В двух случаях выявлена гнойная очаговая пневмония (рис. 9).

В 19 наблюдениях обнаружены интерстициальные заболевания легких. В двух наблюдениях обнару-

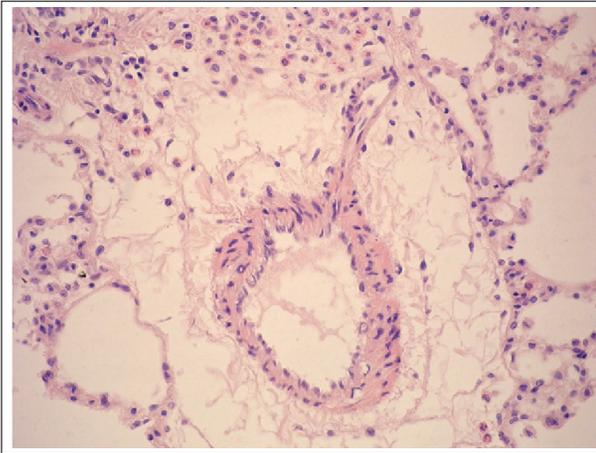


Рис. 11. Периваскулярный отек. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

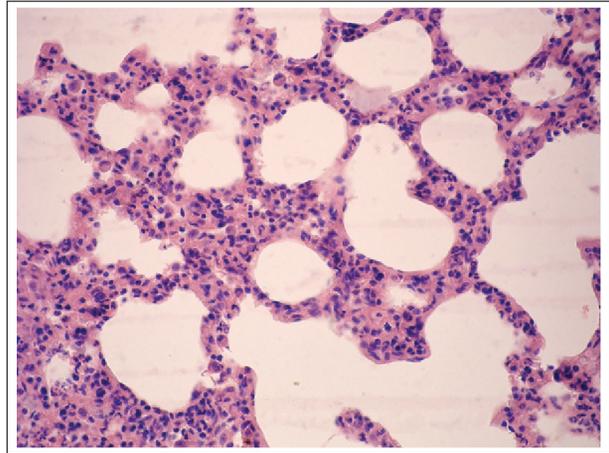


Рис. 12. Инфильтрация межальвеолярных перегородок макрофагами, сегментоядерными лейкоцитами, лимфоцитами. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

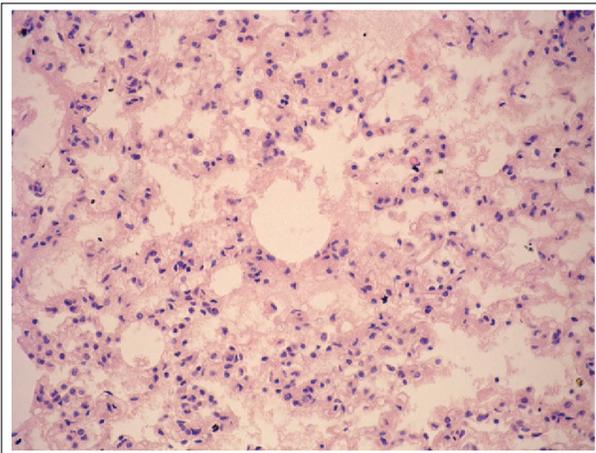


Рис. 13. Альвеолярный отек. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

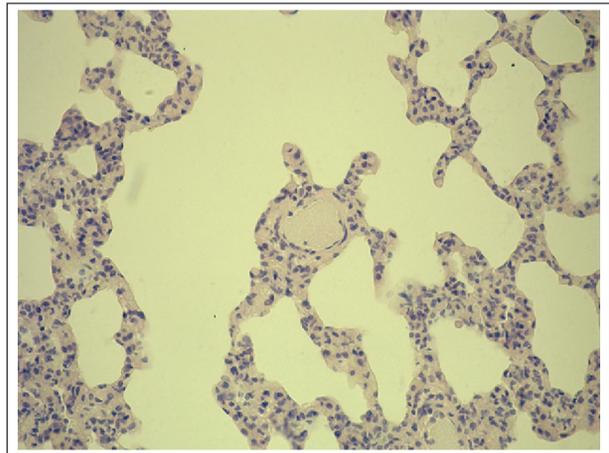


Рис. 14. Тромбоз вены. Клеточная реакция. Утолщение межальвеолярных перегородок. Окрашивание гематоксилином и эозином. Ув. 400.

жен вторичный туберкулез легких, что подтверждалось выявлением гранул с казеозным некрозом и многоядерными гигантскими клетками. В одном наблюдении обнаружен плоскоклеточный рак легких (рис. 10).

Следовательно, существующее представление о развитии морфологических изменений на фоне «интактных легких» следует пересмотреть в связи с возможностью развития критических состояний, когда существует тот или иной патологический процесс в легких.

В эксперименте по моделированию реперфузионных повреждений легких в постреанимационном периоде в первые двое суток отмечается чередование участков дистелектаза с очагами эмфиземы. Капилляры и вены полнокровны. Выявляется периваскулярный отек (рис. 11).

Межальвеолярные перегородки инфильтрированы сегментоядерными лейкоцитами, макрофагами (рис. 12).

Обнаруживаются диapedезные кровоизлияния на территории межальвеолярных перегородок. В просветах альвеол находятся макрофаги, сегментоядерные лейкоциты, отечная жидкость (рис. 13).

Мелкие бронхи спавшиеся, в их просветах находится слущенный эпителий.

Введение тромбопластина в яремную вену сопровождается формированием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла малого круга кровообращения (рис. 14).

Через 1–3 часа после введения тромбопластина в просветах альвеол появляется отечная жидкость. Часть межальвеолярных перегородок утолщена за счет инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами и макрофагами. В просветах бронхов содержится секрет, слущенные эпителиальные клетки, макрофаги. Ядра слущенных эпителиальных клеток с признаками пикноза или лизиса. Обнаруживаются очаговые дистелектазы и ателектазы чаще в тех участках, где мелкие бронхи находятся в спавшемся состоянии или их просветы заполнены секретом и слущенными эпителиальными клетками. Наряду с этим выявляются участки эмфиземы с истончением межальвеолярных перегородок. Как правило, в этих участках отсутствует клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок. Эндотелий сосудов, в которых образовались тромбы, с

неокрашенными или пикнотичными ядрами. Краевое расположение лейкоцитов отмечается в венулах, а вокруг легочных артерий наблюдается скопление лейкоцитов. Регистрируется периваскулярный отек, кровоизлияния, расширение лимфатических сосудов. Через 1–3 суток тромбы в сосудах микроциркуляторного русла легких выявляются в меньшем количестве, некоторые из них являются пристеночными. В просветах альвеол содержится отечная жидкость. Межалвеолярные перегородки инфильтрированы сегментоядерными лейкоцитами и макрофагами. Капилляры неравномерно полнокровны. Встречаются периваскулярные кровоизлияния. Стенки тромбированных венул инфильтрированы сегментоядерными лейкоцитами. В легочных артериях и венах регистрируется краевое стояние лейкоцитов. Ядра эндотелиальных клеток тромбированных микрососудов пикнотичны, гиперхромные. Отмечается повышенная секреция бокаловидными клетками слизистой оболочки бронхов, слущивание эпителия, образование апоптотических телец. Очаговые ателектазы и дистелектазы чередуются с участками эмфиземы. Результаты морфометрических исследований представлены в таблице.

Исследование легких при закрытой травме груди в эксперименте свидетельствует о возникновении альвеолярных и периваскулярных кровоизлияниях через несколько минут от начала эксперимента (рис. 15).

В течение первого часа развивается периваскулярный и альвеолярный отек. Обращает на себя внимание интенсивность перивенулярного отека (в отличие от других моделей повреждения легких).

Результаты клинических исследований подтверждают развитие некардиогенного отека легких. Так при тяжелой сочетанной травме и кровопотере с длительным периодом гипотензии через 6–9 часов развивается некардиогенный отек легких, значительно снижается индекс оксигенации, возрастает содержание внесосудистой жидкости в легких.

## Обсуждение

Таким образом, в основе патогенеза ОРДС лежит повреждение эндотелия микроциркуляторного русла легких и альвеолярного эпителия, их базальных мембран (включая аэрогематический барьер) эндогенными и экзогенными факторами агрессии [10]. Это ведет к нарушению микроциркуляции в легких, повышению проницаемости легочных капилляров, развитию некардиогенного отека легких [11]. В последующем развиваются клеточная реакция: кумуляция в легких нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов), интерстициальный и альвеолярный отек, ателектазы и дистелектазы, расстройства гемо- и лимфомикроциркуляции, нарушается проходимость бронхиол. Указанные изменения являются причиной ухудшения вентиляционно-перфузионных отношений, газообмена в легких, нарастания гипоксемии, респираторной гипоксии, ухудшение биомеханики легких. Клинически это проявляется развитием и прогрессирующими

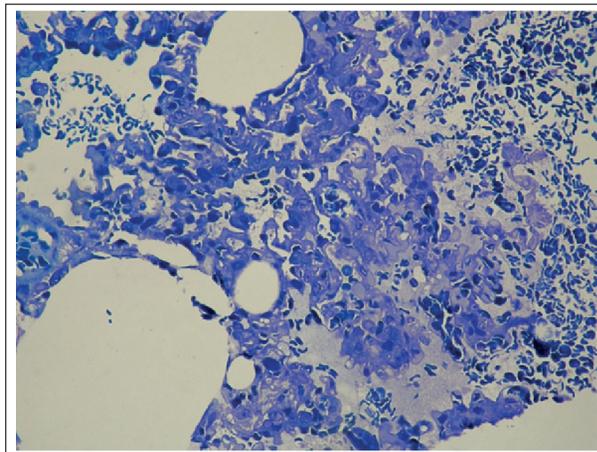


Рис. 15. Альвеолярные кровоизлияния. Полутокий срез. Окрашивание метиленовым синим. Ув. 400.

ем острой дыхательной недостаточности. Доказана четкая стадийность развития морфологических изменений.

Важным фактором, способствующим повышению проницаемости сосудов гемомикроциркуляторного русла является повреждение их базальных мембран. Электронномикроскопические исследования выявили сложную организацию базальных мембран. Оказалось, что глубокая часть базальных мембран состоит из войлокообразной сети коллагеновых волокон IV типа. Непосредственно над ними располагается электронноплотный слой толщиной 50–100 нм, который называется базальной пластинкой. Базальные мембраны содержат гликопротеиды, в связи с чем они окрашиваются при проведении ШИК-реакции. Эпителиальные клетки способны синтезировать вещество базальной мембраны. Классическая базальная мембрана состоит из базальной пластинки и слоя коллагеновых волокон. Базальные мембраны выполняют важные функции: они являются эластичной опорой для клеток (эпителия, эндотелия) и барьером для избирательной фильтрации и диффузии различных молекул. Базальные мембраны выполняют опорную функцию непосредственно в межалвеолярных перегородках. В легких на территории аэрогематического барьера, где происходит газообмен, базальные мембраны альвеолярного эпителия и эндотелия капилляров сливаются, образуя единую альвеолокапиллярную мембрану. В многочисленных литературных источниках термин «альвеолокапиллярная мембрана» применяется для обозначения всех структур аэрогематического барьера (альвеолярного эпителия, эндотелия, базальных мембран), что не соответствует принятой терминологии. Повреждение базальных мембран приводит к изменению их функции: повышается проницаемость сосудов гемомикроциркуляции, нарушается транспорт микроэлементов, воды, страдает газотранспортная функция легких.

В патогенезе ОРДС важная роль принадлежит повреждению эндотелия сосудов (включая гемомикроциркуляторное русло). В капиллярах с непрерывным эндотелием (в мышцах, легких, ЦНС) обеспечивается высокая степень избирательной проницаемости их сте-

нок. Стенка капилляров образована эндотелиальными клетками, которые располагаются на базальной мембране. Снаружи капилляр окружен мало дифференцированными адвентициальными клетками и соединительной тканью. Клетки эндотелия соединены с помощью плотных межклеточных контактов. Транспорт веществ между кровью и тканевой жидкостью происходит через цитоплазму эндотелиоцитов. Мембраны клеток пронизаны большим количеством мельчайших ( $4\div 5$  нм) каналов или пор. Активный транспорт  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , аминокислот, глюкозы, нуклеотидов и пуринов через стенку капилляров со сплошной стенкой осуществляется с участием различных ферментов. В патогенезе ОРДС важная роль принадлежит повреждению альвеолярного эпителия, являющегося одной из структур аэрогематического барьера.

Эпителиальную выстилку альвеол формируют два вида клеток альвеолярного эпителия I и II типа. Эпителий второго типа отвечает за синтез сурфактанта, в то время как более многочисленный эпителий первого типа связан с транспортом кислорода и углекислого газа. Толщина эпителия первого типа вне зоны ядра, где происходит газообмен, составляет около 0,2 мкм у человека и 0,1 мкм у крысы. Альвеолоциты I типа (респираторные) покрывают 95–97% поверхности альвеол и очень чувствительны к воздействию токсических веществ. Альвеолоциты II типа (гранулярные) покрывают только 2–5% поверхности альвеол. Имеют округлую или кубическую форму, выступают в просвет альвеол, на поверхности имеют микроворсинки. В цитоплазме альвеолоцитов II типа содержатся осмиофильные пластинчатые тельца, окруженные мембраной, состоящие из фосфолипидов, белковых и углеводных компонентов. Пластинчатые тельца выделяются из альвеолоцитов II типа и образуют на поверхности альвеолярного эпителия пленку сурфактанта до 0,05 мкм толщиной. Альвеолоциты II типа регулируют транспорт воды и ионов через альвеолярный эпителий, являются камбиальными элементами альвеолоцитов и выполняют ряд других функций. Альвеолоциты III типа (щеточные) отличаются наличием на апикальной поверхности коротких микроворсинок, а в цитоплазме — многочисленных везикул и пучков микрофибрилл. Предполагается, что альвеолоциты III типа осуществляют всасывание жидкости и концентрацию сурфактанта, либо хеморецепцию. Высказывается предположение об их нейросекреторной функции.

Выделяют прямые (легочные) и непрямые (внелегочные) повреждающие факторы, инициирующие развитие ОРДС. Нередко у одного и того же больного одновременно регистрируются как прямые, так и непрямые факторы агрессии, приводящие к развитию ОРДС [12–14] (тяжелая сочетанная травма с аспирацией и кровопотерей, пневмония на фоне респиратор-ассоциированного повреждения легких и др).

Как свидетельствуют результаты проведенных исследований одним из ранних морфологических признаков, обнаруживаемых в легких при различных патологи-

ческих состояниях, являются расстройства кровообращения, включая нарушения микроциркуляции. По всей видимости, это связано с изменением давления в системе сосудов малого круга кровообращения. Важную роль в повреждении легких при тяжелой сочетанной травме и массивной кровопотери принадлежит реперфузии и реоксигенации после тяжелых и терминальных стадий шока. К снижению средней скорости капиллярного кровотока приводит увеличение числа лейкоцитов в крови. Замедление кровотока способствует адгезии лейкоцитов, что, в свою очередь, может быть причиной развития эффекта «no reflow». При ОРДС некардиогенный отек легких развивается в результате повышения проницаемости сосудов микроциркуляторного русла. Последствиями отека легких являются нарушения диффузии газов, расстройства кровообращения в легких, изменение отношения вентиляции и перфузии. Жидкость постоянно просачивается через стенки сосудов ( $1/3$  через артериолы и вены и  $2/3$  через капилляры). В интерстиции жидкость проходит между эндотелиальными клетками, переносится цитоплазматическими везикулами. Под влиянием градиента гидростатического давления фильтрат направляется в интерстиций субплевральных отделов, периваскулярную и перибронхиальную соединительную ткань. В этих отделах легких расположены терминальные лимфатические сосуды. Жидкость попадает в просветы лимфатических сосудов через щели эндотелиальных клеток, достигает собирающих лимфатических сосудов корней легких и по грудному протоку возвращается в кровеносное русло. Скорость накопления жидкости в интерстиции определяется гидростатическим и онкотическим давлением по обе стороны стенки капилляра и описывается уравнением Старлинга. Отек легких, обусловленный повышенной проницаемостью, развивается даже при неизменных величинах гидростатического давления в микрососудах (8–12 мм. рт. ст.) через 6–48 часов после воздействия факторов, ведущих к развитию острого повреждения легких. В первую очередь развивается интерстициальный, а затем альвеолярный отек. Альвеолярная жидкость резорбируется внутрь сосудов при активном транспорте ионов  $\text{Na}^+$  альвеолоцитами на основе осмотического градиента. Транспорт  $\text{Na}^+$  через альвеолярный эпителий регулируется апикальными  $\text{Na}^+$ -каналами, базолатеральной  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -аденозинтрифосфатазой и, вероятно, каналами хлора. В эксперименте показаны свойства катехоламинов — изопротеренола и допамина, повышающих активность  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -аденозинтрифосфатазы и стимулирующих резорбцию жидкости. Экспериментальные исследования свидетельствуют о возможности повышения экспрессии гена, регулирующего активность  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы, в целях стимуляции резорбции отечной жидкости при остром повреждении легких. С учетом данных о том, что значительные объемы воздуха при проведении механической вентиляции, угнетают функцию альвеолярной  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы, выдвинута гипотеза об избыточной экспрессии  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы в альвеолярном эпителии, которая способствует увеличению клиренса при остром повреждении легких с использованием мягкого режима механической

вентиляции. Стимуляция гена, контролирующего функцию  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ , способствовала возрастанию активности  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$  и удалению воды при развитии острого повреждения легких. Транспорт  $\text{Na}^+$  по эпителиальным каналам играет ключевую роль в развитии отека легких при ОРДС. На основании результатов разработан способ моделирования острого повреждения легких [15], предложены принципы диагностики и новая классификация ОРДС [16–20], разработаны методические рекомендации [22, 23]. Полученные нами данные подтверждаются и другими исследователями [24].

## Заключение

Таким образом, морфологические исследования легких людей, погибших в результате тяжелой черепно-мозговой и сочетанной травмы, свидетельствуют о развитии расстройств кровообращения (в том числе микроциркуляции) в системе малого круга кровообращения в ближайшее время после травмы. Это документируется формированием стазов, сладжей, агрегацией эритроцитов, запустеванием капилляров, периваскулярными кро-

воизлияниями. Изменения бронхов характеризуются их деформацией, слущиванием эпителия, усилением секреции, Отмечается чередование участков ателектаза, дистелектаза и эмфиземы. Указанные изменения усугубляют гипоксическое состояние и способствуют повышению проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, развитию интерстициального и интраальвеолярного отека. Одним из ранних признаков является увеличение содержания сегментоядерных лейкоцитов и макрофагов в капиллярах, венах, периваскулярной соединительной ткани, межальвеолярных перегородках. Необходимо отметить различные темпы развития отека легких и его интенсивность у различных пациентов. Более чем в 30% наблюдений травма развивается на фоне острых или хронических заболеваний легких, влияющих на развитие острого повреждения легких. Экспериментальные исследования подтверждают роль гемодинамических (микроциркуляторных) нарушений и реперфузионных повреждений в формировании морфологических признаков, характерных для острого повреждения легких, а также индивидуальные особенности скорости и интенсивности развития отека легких.

## Литература

1. Черняев А. Л., Самсонова М. В. Общая и частная патология легких. Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 131–155.
2. Сундуков Д. В. Судебно-медицинская оценка адаптационных патоморфологических изменений дыхательной системы в ранний период механической травмы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 43.
3. Каменева Е. А. Диагностика и интенсивное лечение острого респираторного дистресс-синдрома у больных с тяжелой сочетанной травмой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 46.
4. Марченков Ю. В. Механизмы развития и пути коррекции гипоксии у больных с тяжелой осложненной торакальной травмой: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 46.
5. Смелая Т. В. Генетическая предрасположенность, патоморфоз, лечение внебольничной и нозокомиальной пневмонии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 48.
6. Лысенко Д. В. Диагностика ранних стадий острого повреждения легких при тяжелой сочетанной травме (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 24.
7. Гордодикова Ю. А. Роль аспирации в развитии острого повреждения легких у больных с изолированной черепно-мозговой травмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24.
8. Зорина Ю. Г. Коррекция нарушений легочного газообмена модифицированным методом «мобилизации альвеол» у больных после операций ревааскуляризации миокарда (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 19.
9. Кузовлев А. Н. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 24.
10. Голубев А. М., Мороз В. В. Патогенез острого повреждения легких. Сб. мат-лов Всерос. конгр. анестезиологов и реаниматологов и XI-й съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов. СПб.; 2008: 512.
11. Мороз В. В., Голубев А. М., Кузовлев А. Н. Отек легких: классификация, механизмы развития, диагностика. *Общая реаниматология*. 2009. 5 (1): 83–88.
12. Гордодикова Ю. А., Мороз В. В., Голубев А. М., Марченков Ю. В., Чурляев Ю. А. Аспирационное острое повреждение легких у больных с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой. *Общая реаниматология*. 2009; 5(3): 11–13.
13. Сундуков Д. В., Голубев А. М., Лелиовская А. А., Шаман П., Гордодикова Ю. А. Морфология острого повреждения легких при аспирации крови. *Медицинская экспертиза и право*. 2010; 4: 39–41.
14. Мороз В. В., Голубев А. М., Кузовлев А. Н., Смелая Т. В. Острое повреждение легких при пневмониях. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (3): 106–111.
15. Мороз В. В., Голубев А. М., Мещеряков Г. Н., Лысенко Д. В. Способ моделирования острого повреждения легких. Патент на изобретение № 2285961 от 20. 10. 2006 г.

16. Мороз В. В., Голубев А. М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (4): 5–7.
17. Мороз В. В., Голубев А. М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 7–9.
18. Голубев А. М., Смелая Т. В., Мороз В. В., Попов А. А., Толбатов А. А., Медведицкая С. В. Внебольничная и нозокомиальная пневмония: клинико-морфологические особенности. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (3): 5–14.
19. Кузовлев А. Н., Мороз В. В., Голубев А. М., Половников С. Г., Смелая Т. В. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 5–12.
20. Moroz V., Goloubev A., Kuzovlev A. N. Acute respiratory distress syndrome: new classification. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010; 14 (1): 46.
21. Kuzovlev A. N., Moroz V. V., Goloubev A. M., Polovnikov S. G. Diagnosis of acute respiratory distress syndrome in nosocomial pneumonia. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2010; 14 (4): 231–241.
22. Мороз В. В., Голубев А. М., Чурляев Ю. А., Лысенко Д. В. Диагностика ранних проявлений острого повреждения легких (методические рекомендации). М.; 2008.
23. Каменева Е. А., Разумов А. С., Григорьев Е. В., Голубев А. М. Острый респираторный дистресс-синдром при тяжелой сочетанной травме. Диагностика и лечение (методические рекомендации). «Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава», Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области. Кемерово; 2010.
24. LeTourneau J. L., Pinney J., Phillips C. R. Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (3): 847–854.

## References

1. Chernyaev A. L., Samsonova M. V. General and special pathology of the lung. *Respiratornaya Meditsina*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 131–155. [In Russ.].
2. Sundukov D. V. Forensic medical evaluation of adaptive pathomorphological changes in the respiratory system in the early period of mechanical injury. *Doct. Med. Sci. Dissertation*. Moscow, 2008. 43. [In Russ.].
3. Kameneva E. A. The diagnosis and intensive treatment of acute respiratory distress syndrome in patients with severe concomitant injury. *Doct. Med. Sci. Dissertation*. Moscow, 2010. 46. [In Russ.].
4. Marchenkov Yu. V. Mechanisms for the development of hypoxia and ways of its correction in patients with severe complicated thoracic injury. *Doct. Med. Sci. Dissertation*. Moscow, 2010. 46. [In Russ.].
5. Smelaya T. V. Genetic predisposition, pathomorphism and treatment of community-acquired and nosocomial pneumonia. *Doct. Med. Sci. Dissertation*. Moscow, 2010. 48. [In Russ.].
6. Lysenko D. V. Diagnosis of early-stage acute lung injury in severe concomitant trauma (clinical and experimental study). *Cand. Med. Sci. Dissertation*. Moscow, 2006. 24. [In Russ.].

7. *Gorodovikova Yu. A.* Role of aspiration in the development of acute lung injury in patients with isolated brain injury. Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2009. 24.
8. *Zorina Yu. G.* Correction of lung gas exchange disorders by the modified alveolar recruitment technique in patients after myocardial revascularization (Clinical and experimental study). Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2009. 19. [In Russ.].
9. *Kuzovlev A. N.* Diagnosis of acute respiratory distress syndrome in nosocomial pneumonia. Cand. Med. Sci. Dissertation. Moscow, 2010. 24. [In Russ.].
10. *Golubev A. M., Moroz V. V.* Pathogenesis of acute lung injury. Collected papers of the All-Russian Congress of Anesthesiologists and Resuscitation Specialists and the 11th Congress of the Federation of Anesthesiologists and Resuscitation Specialists. Saint Petersburg; 2008: 512. [In Russ.].
11. *Moroz V. V., Golubev A. M., Kuzovlev A. N.* Pulmonary edema: classification, developmental mechanisms, diagnosis. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009. 5 (1): 83–88.
12. *Gorodovikova Yu. A., Moroz V. V., Golubev A. M., Marchenkov Yu. V., Churlyayev Yu. A.* Aspiration-induced acute lung injury in patients with isolated severe brain injury. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (3): 11–13. [In Russ.].
13. *Sundukov D. V., Golubev A. M., Leliovskaya A. A., Shaman P., Gorodovikova Yu. A.* The morphology of acute lung injury in blood aspiration. *Meditsinskaya Ekspertiza i Pravo*. 2010; 4: 39–41. [In Russ.].
14. *Moroz V. V., Golubev A. M., Kuzovlev A. N., Smelaya T. V.* Acute lung injury in pneumonias. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2008; 4 (3): 106–111. [In Russ.].
15. *Moroz V. V., Golubev A. M., Meshcheryakov G. N., Lysenko D. V.* A way of simulating acute lung injury. Patent for Invention No. 2285961 dated 20.10.2006. [In Russ.].
16. *Moroz V. V., Golubev A. M.* Principles of diagnosis of the early manifestations of acute lung injury. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2006; 2 (4): 5–7.
17. *Moroz V.V., Golubev A.M.* Classification of acute respiratory distress syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (5–6): 7–9.
18. *Golubev A.M., Smelaya T.V., Moroz V.V., Popov A.A., Tolbatov A.A., Medunetskaya S.V.* Community-acquired and nosocomial pneumonia: Clinical and morphological features. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2010; 6 (3): 5–14. [In Russ.].
19. *Kuzovlev A. N., Moroz V. V., Golubev A. M., Polovnikov S. G., Smelaya T. V.* Diagnosis of acute respiratory distress syndrome in nosocomial pneumonia. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (6): 5–12. [In Russ.].
20. *Moroz V., Golubev A., Kuzovlev A. N.* Acute respiratory distress syndrome: new classification. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2010; 14 (1): 46.
21. *Kuzovlev A. N., Moroz V. V., Golubev A. M., Polovnikov S. G.* Diagnosis of acute respiratory distress syndrome in nosocomial pneumonia. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth*. 2010; 14 (4): 231–241.
22. *Moroz V. V., Golubev A. M., Churlyayev Yu. A., Lysenko D. V.* Diagnosis of the early manifestations of acute lung injury (guidelines). Moscow; 2008. [In Russ.].
23. *Kameneva E. A., Razumov A. S., Grigoryev E. V., Golubev A. M.* Acute respiratory distress syndrome in severe concomitant injury. Diagnosis and treatment (guidelines). Kemerovo State Medical Academy, Russian Agency for Health Care, Healthcare Department of the Kemerovo Region. Kemerovo; 2010. [In Russ.].
24. *LeTourneau J. L., Pinney J., Phillips C. R.* Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk. *Crit. Care Med*. 2012; 40 (3): 847–854.

Поступила 21.06.12

### 2012 DIA Europe Upcoming Conferences

- **6<sup>th</sup> Annual Clinical Forum and Exhibition**  
8–10 October 2012 | The Hague, The Netherlands | ID 12103
  - **Combination Products Workshop**  
18 September 2012 | Basel, Switzerland | ID 12120
  - **3<sup>rd</sup> Health Technology Assessment (HTA) Forum**  
September 2012 | Location to be confirmed | ID 12116
  - **Joint DIA/EFGCP Paediatric Forum**  
Autumn 2012 | Location to be confirmed | ID 12111
  - **Statistic Workshop**  
October 2012 | Bonn, Germany | ID 12107
  - **Clinical Trial Registries Conference**  
15–16 November 2012 | London, United Kingdom | ID 12108
  - **13<sup>th</sup> Conference on European Electronic Document Management (eDM) and Exhibition**  
28–30 November 2012 | Munich, Germany | ID 12110
- For more information and a complete listing of all DIA conferences, please visit [www.diahome.org](http://www.diahome.org) > click on Conferences / Meetings  
Call DIA Europe on +41 61 225 51 51 or email: [diaeurope@diaeurope.org](mailto:diaeurope@diaeurope.org)