

## ПАТОГЕНЕЗ И МОРФОЛОГИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ

А. М. Голубев, В. В. Мороз, Г. Н. Мещеряков, Д. В. Лысенко

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

### Acute Pulmonary Lesion: Pathogenesis and Morphology

A. M. Golubev, V. V. Moroz, G. N. Meshcheryakov, D. V. Lysenko

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

Морфологическими методами исследованы легкие людей, погибших в результате тяжелой черепно-мозговой, сочетанной травмы и массивной кровопотери (92 наблюдения), а также легкие экспериментальных животных (крыс,  $n=117$ ) при системных нарушениях кровообращения и тромбозе сосудов микроциркуляторного русла малого круга кровообращения. Цель исследования — оценить характер, интенсивность и сроки развития морфологических признаков, характеризующих острое повреждение легких. Установлено, что ранними структурными изменениями при травме и массивной кровопотере являются расстройства кровообращения (в том числе микроциркуляции), повреждение слизистой оболочки бронхов и бронхиол, развитие ателектазов, дистелектазов и очаговой эмфиземы. Отек легких и признаки системной воспалительной реакции формируются в первые часы после травмы и массивной кровопотери. Экспериментальные исследования подтверждают важную роль нарушений микроциркуляции и индивидуальных особенностей в развитии острого повреждения легких.

Morphological studies were used to examine the lungs from 92 persons who had died from brain and concomitant injuries and massive blood loss and from 117 experimental animals (rats) in systemic circulatory disorders and vascular thrombosis of the pulmonary microcirculatory bed. The purpose of the study was to assess the nature, intensity, and developmental periods of the morphological signs characterizing acute pulmonary lesion. Disorders of circulation (including microcirculation), damages to bronchial and bronchiolar mucosae, the development of atelectases, dystelectases, and focal emphysema were found to be early structural changes in injury and massive blood loss. Pulmonary edema and the signs of a systemic inflammatory reactions form within the first hours following injury and massive blood loss. Experimental studies confirm that microcirculatory disorders and individual traits play an important role in the development of acute pulmonary lesion.

Острое повреждение легких (ОПЛ) является частым осложнением многих патологических процессов и характеризуется высокой летальностью [1, 2]. Выяснение механизмов развития ОПЛ является важнейшим условием разработки эффективных лечебных мероприятий. Этому способствует выяснение структурных изменений, возникающих в легких в процессе развития ОПЛ. В то же время морфология ОПЛ (и прежде всего ранних стадий) остается недостаточно изученной. Более подробно морфологические изменения в легких описаны при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). Выделяют три стадии структурных изменений в легких при ОРДС [3, 4]: 1. Ранняя экссудативная стадия, развивающаяся в первые пять суток, характеризуется повреждением альвеолоцитов, нейтрофильной инфильтрацией, отеком легких, образованием гиалиновых мембран, фибрина, инактивацией сурфактанта; 2. Фибропролиферативная стадия, (6–10 дни), для которой характерны разрешение отека легких, миграция мононуклеаров, пролиферация фибробластов, продуцирующих коллаген; 3. Фиб-

ротическая — формируется с 10 дня после развития ОРДС. Некоторые авторы выделяют пять стадий при остром поражении легких [5]. В ранние сроки отмечается полнокровие капилляров, обнаруживаются микротромбы, микроателектазы, интерстициальный отек, расширение межальвеолярных промежутков (1-я стадия). Во 2-й стадии альвеолы заполняются отеочной жидкостью и эритроцитами. Для 3-й стадии характерны тромбы в сосудах микроциркуляторного русла, образование гиалиновых мембран. В 4-й стадии формируются очаги воспаления. Разрастание соединительной ткани отмечается в 5-й стадии. Морфологические изменения варьируют в зависимости от причин: прямых (легочных) и непрямых (внелегочных), вызывающих ОПЛ [6]. Нейтрофилы в бронхоальвеолярной жидкости чаще обнаруживаются при легочных (прямых) вариантах ОПЛ по сравнению с внелегочными ОПЛ. При легочных ОПЛ (обусловленных пневмонией, вентиляционной травмой легких и др.) отмечается более обширное повреждение альвеолярного эпителия, выраженное воспаление и отек, отложение фибрина

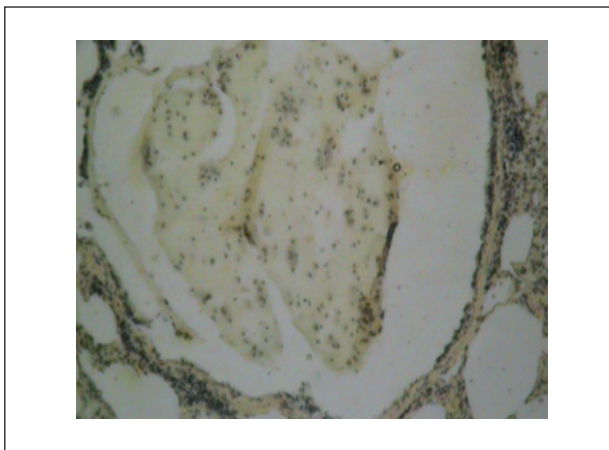


Рис. 1. В просвете бронхиолы слизистый секрет и слущенные эпителиальные клетки. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 200.

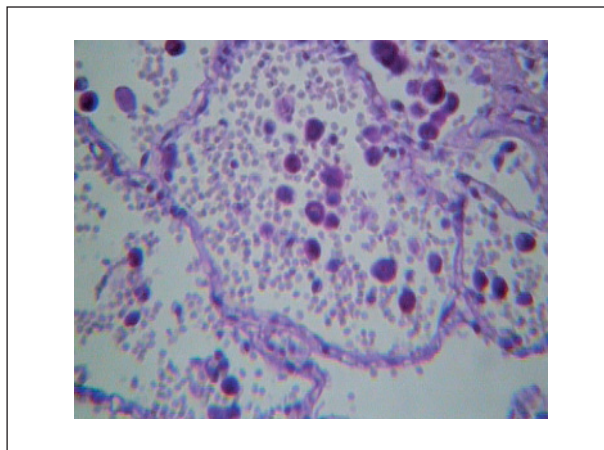


Рис. 2. Макрофаги и эритроциты в просвете альвеол. ШИК-реакция. Ув. 400.

и образование коллагена. В то же время эндотелий капилляров не повреждался. При внелёгочных (непрямых) ОПЛ, развивающихся при сепсисе, шоке, тяжелых сочетанных травмах и др., преобладали интерстициальный отек и коллапс (спадение) альвеол, а эпителий II типа был интактным. Воспалительная реакция усугубляет структурные изменения альвеолярного эпителия, что подтверждается электронно-микроскопическими исследованиями. Ранние изменения в легких (в пределах первого часа) при тяжелой черепно-мозговой травме заключаются в значительных расстройствах кровообращения в сосудах малого круга кровообращения. Это проявляется резким полнокровием всех сосудов легких (особенно капилляров межальвеолярных перегородок), усилением проницаемости сосудистых стенок. В результате, наряду с полнокровием, появляются очаги отека и кровоизлияний. Более интенсивный отек отмечается при проведении массивной инфузионной терапии. В последующие 2–6 часов отек нарастает, альвеолярный эпителий слущивается. В просветах альвеол обнаруживаются макрофаги и лейкоциты. Отмечается также слущивание бронхиального эпителия. Через 12–24 часа легкие на значительном протяжении безвоздушны. В просветах альвеол содержится отечная жидкость с примесью эритроцитов, макрофагов, сегментоядерных лейкоцитов. Межальвеолярные перегородки утолщены за счет полнокровия капилляров, инфильтрации лейкоцитами и пролиферации местных клеток. В просветах бронхов обнаруживаются лейкоциты, слущенный эпителий, а в перибронхиальной соединительной ткани — лейкоцитарные инфильтраты. В первые часы после травмы отмечается чередование очагов острой эмфиземы, дистелектазов и ателектазов. В респираторных бронхиолах регистрировалось сближение гладкомышечных клеток, извитость эластических волокон в их стенках, что способствовало развитию ателектазов. У больных, находящихся в критическом состоянии, изменения в легких выявляются в 54% случаев и связаны со

сроками после травмы [7]. Расстройства микроциркуляции выявлялись в 90% (полнокровие мелких артерий, капилляров и вен, стазы, формирование сладжей, лейкостаз, скопление лейкоцитов в периваскулярных пространствах и межальвеолярных перегородках). Интерстициальный и интраальвеолярный отек наблюдался у 17, 3% умерших больных, как в участках ателектазов, так и в воздухосодержащих альвеолах. Более быстрыми темпами отек распространялся при посткапиллярной гипертензии малого круга кровообращения. Гиалиновые мембраны обнаружены у 6, 1% погибших. В течение первых суток частота внутриальвеолярного отека составила 66%, а альвеолиты обнаружены у 57, 1% погибших. На 2–3 сутки в мелких венах появлялись нити фибрина и смешанные тромбы. У части пострадавших к концу вторых суток развивались бронхопневмонии, частота которых возрастала к четвертым суткам (до 56, 4%).

Целью нашего исследования явилось изучение морфологических изменений легких людей, погибших в ранние сроки в результате тяжелой черепно-мозговой и сочетанной травмы, кровопотери, а также экспериментальных животных (крыс), у которых моделировались состояния, способствующие развитию ОПЛ.

## Материалы и методы

Исследованы легкие 92 человек, погибших в результате тяжелой черепно-мозговой (35) и сочетанной травмы (47), острой массивной кровопотери (10). Эксперименты проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 250–320 г. Для наркоза использовали этаминал натрия внутривенно (15–20 мг/кг массы животного). В первой серии опытов ( $n=57$ ) животным накладывали зажим на сосудистый пучок сроком на 12 мин. После восстановления сердечной деятельности и дыхания проводили наблюдения сроком от 1 до 30 суток. В другой серии опытов, с целью выяснения роли нарушений микроциркуляции в развитии острого повреждения легких, проведены эксперименты на 60 крысах. Под наркозом интубировали трахею и проводили ИВЛ (дыхательный объем 2 мл, частота дыхания 40 в мин). Катетеризировали яремную вену справа и вводили с помощью инфузомата 1 мл раствора

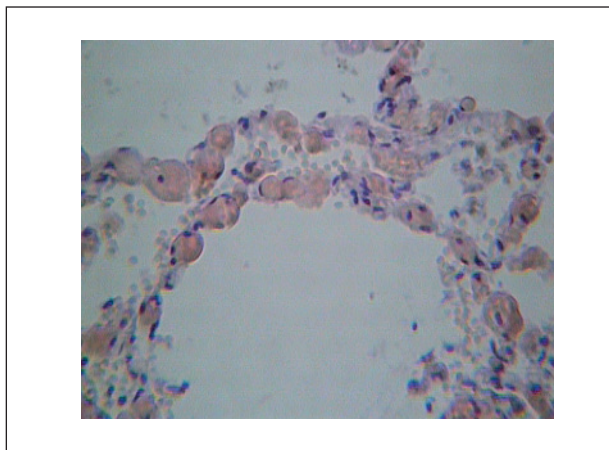


Рис. 3. «Четкообразные» капилляры межальвеолярных перегородок. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 400.

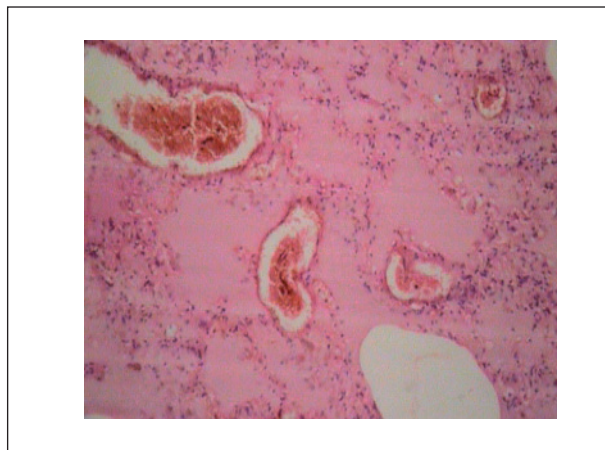


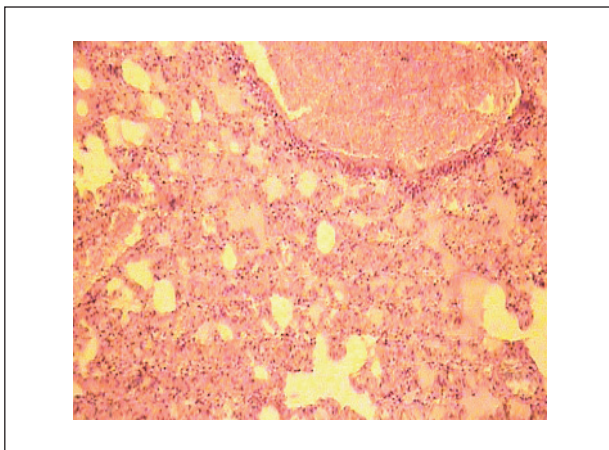
Рис. 4. Интраальвеолярный отек и полнокровие вен. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 200.

тромбопластина (20 мг/кг, производство НПО «Ренам»). Гистологическое исследование различных отделов правого и левого легких проводили через 1, 2–3 часа, 1 и 3 суток после введения тромбопластина. Крыс выводили из эксперимента декапитацией под наркозом. Кусочки легких фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Применялась ШИК-реакция. Эластические волокна окрашивались по Вейгерту. Проводились морфометрические исследования: измерение диаметра альвеол, венул, толщины межальвеолярных перегородок, просвета бронхиол. Результаты морфометрических измерений обрабатывались статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты исследования

При изолированной тяжелой черепно-мозговой и сочетанной травме в первые 1–2 часа отмечается деформация бронхов и бронхиол, приобретающих неправильную или звездчатую форму. В их просветах выявляются комплексы слущенных эпителиальных клеток, макрофаги, слизистое содержимое (рис. 1). Регистрируется лимфоидная инфильтрация подслизистого слоя бронхов с примесью лейкоцитов. В просветах альвеол обнаруживаются макрофаги, содержащие гранулы пигмента, сегментоядерные лейкоциты, лимфоциты, эритроциты (рис. 2). Отмечаются существенные расстройства кровообращения. Внутридольковые вены расширены, в их просветах содержатся конгломераты агрегированных эритроцитов. Сосуды бронхов расширены и полнокровны. Выявляются многочисленные кровоизлияния в межальвеолярные перегородки. Капилляры полнокровны, многие имеют четкообразные контуры в связи с образованием эритроцитарных агрегатов, между которыми находятся спавшиеся участки капиллярной стенки (рис. 3). За счет полнокровия капилляров, кровоизлияний, пропитывания серозной жидкостью многие межальвеолярные перегородки утолщены. Артериовенозные анастомозы расширены, полнокровны. Отмечается отек перибронхиальной и периваскулярной соединительной ткани. В постка-

пиллярах и венулах наблюдается скопление сегментоядерных лейкоцитов. Лейкоцитарная реакция более выражена через 2 часа после травмы. 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 некоторых из них просветы щелевидные. В просветах бронхов содержатся слущенные эпителиальные клетки, макрофаги, лейкоциты, эритроциты. Ядра эпителиальных клеток гипопили или гиперхромные, уменьшены в размерах. Наблюдается чередование очагов ателектазов, дистелектазов и эмфиземы. В просветах части альвеол обнаруживается серозное содержимое, макрофаги, эритроциты (рис. 4). Внутренняя поверхность некоторых альвеол выстлана лентовидными эозинофильными образованиями (формирующиеся гиалиновые мембраны). В просветах легочных артерий и крупных вен выявляются сладжи. Венулы расширены, полнокровны, отмечается агрегация эритроцитов, и краевое стояние лейкоцитов. Капилляры межальвеолярных перегородок полнокровны, в них отмечается скопление лейкоцитов. Эндотелий сосудов набухший. Периваскулярная соединительная ткань разрыхлена, отечна. Через сутки после травмы в просветах бронхов выявляются слущенные эпителиальные клетки. Участки эмфиземы чередуются с ателектазами и дистелектазами. Альвеолярные ходы расширены. Межальвеолярные перегородки неравномерно утолщены за счет полнокровия капилляров и плазматического пропитывания. На внутренней поверхности некоторых альвеол обнаруживаются эозинофильные лентовидные образования, свидетельствующие о формировании гиалиновых мембран. Капилляры и венулы полнокровны, в их просветах видны комплексы сегментоядерных лейкоцитов. Регистрируется отек периваскулярной соединительной

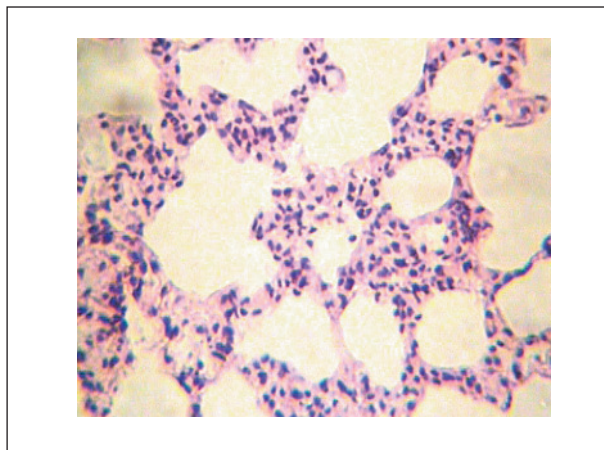


**Рис. 5.** Интраальвеолярный отек. Венозное полнокровие. Периваскулярная лейкоцитарная инфильтрация. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 100.

ткани. Выраженный отек стенок венул отмечается в случаях проведения массивной инфузионной терапии. При окрашивании по Вейгерту внутренние эластические мембраны легочных артерий резко извиты. Эластические волокна межальвеолярных перегородок в зонах отека или не окрашены или фрагментированы.

Выраженные расстройства кровообращения в легких и нарушения проницаемости сосудов отмечаются в случаях массивной кровопотери. В первые часы после массивной кровопотери выявляется резкое полнокровие капилляров и вен (в том числе венул) малого круга кровообращения, повышенное содержание сегментоядерных лейкоцитов в капиллярах, периваскулярная (преимущественно вокруг вен) инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами. В просветах альвеол содержатся слущенные клетки альвеолярного эпителия, макрофаги, содержащие пигмент, 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. Нами проведен анализ заболеваний легких у пострадавших в результате тяжелой черепно-мозговой и сочетанной травмы (в первые 1–2 часа). Из 92 пострадавших у 14 обнаружены острые бронхиты и бронхиолиты. Они характеризовались инфильтрацией стенок бронхов сегментоядерными лейкоцитами, макрофагами, лимфоцитами. В просветах бронхов обнаруживались слизистый секрет, слущенный эпителий слизистой оболочки бронхов, сегментоядерные лейкоциты и макрофаги. Воспаление носило характер эндо-, мезо-, и панбронхита. В некоторых случаях стенки бронхов были склерозированы, эпителий слизистой оболочки не



**Рис. 6.** Инфильтрация межальвеолярных перегородок сегментоядерными лейкоцитами. Окрашивание гематоксилин-эозином. Ув. 200.

выявлялся, а в просветах бронхов содержались сегментоядерные лейкоциты. Гнойная очаговая пневмония выявлена в двух случаях. В просветах альвеол обнаруживались сегментоядерные лейкоциты, капилляры и венулы в зоне воспаления были полнокровны. По периферии очагов воспаления в просветах альвеол содержалась отечная жидкость. В 19 наблюдениях обнаружены интерстициальные заболевания легких. В этих наблюдениях межальвеолярные перегородки были утолщены за счет скопления лимфоидных клеток, макрофагов и примеси сегментоядерных лейкоцитов. Макрофаги, слущенный альвеолярный эпителий и небольшое количество лимфоцитов и сегментоядерных лейкоцитов обнаруживалось в просветах альвеол. Часто макрофаги давали ШИК-положительную реакцию. В ряде случаев это сочеталось с пролиферацией фибробластов и фиброзом межальвеолярных перегородок. В двух наблюдениях обнаружен вторичный туберкулез легких, что подтверждалось выявлением гранулем с казеозным некрозом и многоядерными гигантскими клетками.

В эксперименте в постреанимационном периоде в первые двое суток отмечается чередование участков дистелектаза с очагами эмфиземы. Капилляры и венулы полнокровны. Межальвеолярные перегородки инфильтрированы сегментоядерными лейкоцитами, макрофагами. Обнаруживаются диапедезные кровоизлияния на территории межальвеолярных перегородок. В просветах альвеол находятся макрофаги, сегментоядерные лейкоциты, эозинофильные образования, располагающиеся на внутренней поверхности альвеол, или сетчатые структуры, локализующиеся в просвете альвеол. Периваскулярная соединительная ткань отечна, в ней видны скопления сегментоядерных лейкоцитов. Мелкие бронхи спавшиеся, в их просветах находится слущенный эпителий. Через 7 суток в просветах альвеол отечная жидкость не обнаруживается, но со-

Результаты морфометрических исследований

| № п/п | Структуры                           | Контроль        | Опыт<br>(через 1–3 часа после введения тромбопластина)  |
|-------|-------------------------------------|-----------------|---|
| 1     | Диаметр альвеол                     | 58,4 ± 2,7 мкм  | 124,1 ± 9,48* мкм<br>(расширение альвеол)   |
| 2     | Толщина межальвеолярных перегородок | 7,1 ± 0,16 мкм  | 2,5 ± 0,1* мкм<br>(истончение межальвеолярных перегородок)<br>16,7 ± 1,15* мкм<br>(утолщение межальвеолярных перегородок) |
| 3     | Диаметр просвета бронхиол           | 28,4 ± 1,83 мкм | 9,6 ± 0,68* мкм<br>(уменьшение диаметров просвета бронхиол)   |

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

храняется повышенная клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок за счет макрофагов, лимфоидных клеток с примесью сегментоядерных лейкоцитов. Через 30 суток от начала эксперимента многие межальвеолярные перегородки утолщены за счет клеточной инфильтрации, отмечается пролиферация фибробластов.

Введение тромбопластина в яремную вену сопровождается формированием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла малого круга кровообращения. Через 1–3 часа после введения тромбопластина в просветах альвеол появляется отечная жидкость (рис. 5). Часть межальвеолярных перегородок утолщена за счет инфильтрации сегментоядерными лейкоцитами и макрофагами (рис. 6). В просветах бронхов содержится секрет, слушенные эпителиальные клетки, макрофаги. Ядра слушенных 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 слушенными 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 венах, 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. Межальвеолярные 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 микрососу-

дов пикнотичны, гиперхромные. Отмечается повышенная секреция бокаловидными клетками слизистой оболочки бронхов, слушивание эпителия, образование апоптотических телец. Очаговые ателектазы и дистелектазы чередуются с участками эмфиземы. Результаты морфометрических исследований представлены в таблице.

### Обсуждение

Как свидетельствуют результаты исследования, одним из ранних морфологических признаков, обнаруживаемых в легких при различных патологических состояниях, являются расстройства кровообращения, включая нарушения микроциркуляции. По всей видимости, это связано с изменением давления в системе сосудов малого круга кровообращения. В малом круге кровообращения кровоток поддерживается при разнице давления 5–10 мм рт. ст. между легочной артерией и левым предсердием. В покое давление в легочной артерии составляет 9–15 мм рт. ст., возрастая при физической нагрузке и не превышает 30 мм рт. ст. Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) зависит от пассивных (объем крови в малом круге кровообращения, вязкость крови) и активных факторов (альвеолярная гипоксия, ацидемия, альвеолярная гиперкапния, содержание эндотелина, ангиотензина, катехоламинов). Большинство из них увеличивает ЛСС. Напротив, ацетилхолин, окись азота, брадикинин уменьшают ЛСС. Реакция на альвеолярную гипоксию, возникающую при ателектазах, пневмонии, ведет к сужению легочных артерий и артериол. Легочная гипертензия развивается при окклюзии микроциркуляторного русла и вазоконстрикции, которая усиливается при рН менее 7, 2 и повышенной вязкости крови. Альвеолярная гипоксия усугубляется системной артериальной гипоксемией при участии симпатической нервной системы [8]. Выделяют две группы веществ, влияющих на кровоток и массоперенос в микрососудах. Одни из них действуют на сократительный аппарат гладких миоцитов, обуславливая или вазоконстрикцию (адреналин, норадреналин) или вазодилатацию (гистамин, ацетилхолин, кинины). Другая

группа веществ вызывает деполяризацию мембран гладких миоцитов (ионы калия, кальция, натрия, метаболиты), что ведет к угнетению сократительной активности гладких миоцитов и дилатации микрососудов [9]. При геморрагическом шоке в легких собак уже с первых минут гипотензии развивается гипервентиляция за счет увеличения частоты дыхания, увеличивается физиологическое мертвое пространство, что свидетельствует о преобладании вентиляции над кровотоком [10]. Это объясняется открытием анатомических шунтов в результате микротромбоза, микроэмболии, спазма микрососудов легких. Через 2, 5–3 часа отмечались признаки декомпенсации в системе большого круга кровообращения и изменения в системе легочного кровообращения: увеличение кровенаполнения легких, легочно-артериального давления (до 15 мм H<sub>2</sub>O против 7, 7) на фоне низких показателей минутного объема крови в легких, возрастание отношения мертвого пространства к дыхательному объему до 0,62. Авторы пришли к заключению, что нарушения кровообращения в легких в постшоковом периоде и исход реанимации определяются тяжестью первичных циркуляторных расстройств — застойными процессами в легких и редукцией микроциркуляторного русла. Решающую роль в поражении легких при тяжелой сочетанной травме и массивной кровопотери принадлежит реперфузии и реоксигенации после тяжелых и терминальных стадий шока [11]. Важное значение в патогенезе поражений легких играет микроэмболия микрососудов легких, микротромбоз, гипоксия, нарушение отдачи гемоглобином кислорода тканям, нарушение деятельности сердца, влияние биологически активных веществ, увеличение количества внесосудистой воды в легких, генерализованная воспалительная реакция. 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» [12].

Нарушения кровотока подтверждаются определением давления в легочных капиллярах при ОПЛ и ОРДС [13]. При ОПЛ и ОРДС отмечена тенденция снижения давления в капиллярах, диастолического давления легочной артерии и давления окклюзии легочной артерии. Недооценка этих изменений может привести к развитию отека легких. Повышение давления в конце выдоха коррелирует с повышением давления в капиллярах. Развивающиеся в последующем отек легких и системный воспалительный ответ, являются основными патогенетическими факторами острого повреждения легких. При ОПЛ некардиогенный отек легких развивается в результате повышения проницаемости сосудов микроциркуляторного русла. Последствиями отека легких являются нарушения диффузии газов, расстройства кровооб-

ращения 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 собирательных 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. Гидростатическое давление в микрососудах легких составляет 9 мм рт. ст., а в интерстиции, окружающем микрососуды, 4 мм рт. ст. Онкотическое давление в сосудах микроциркуляторного русла равно 24 мм рт. ст., а в интерстиции 14 мм рт. ст. 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 Na<sup>+</sup> альвеолоцитами на основе осмотического градиента. Транспорт Na<sup>+</sup> через альвеолярный эпителий регулируется апикальными Na<sup>+</sup>-каналами, базолатеральной Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-аденозинтрифосфатазой и, вероятно, каналами хлора. Вектор транспорта натрия начинается в апикальной поверхности альвеолярного эпителия II типа, имеющего чувствительные к натрию каналы. Натриевый насос работает от базолатеральной поверхности клеток типа к интерстицию. Движение воды по специализированным каналам мембран альвеолярного эпителия I типа обусловлен осмотическим градиентом натрия. Активность натриевого транспорта регулируется активностью генов и зависит от молекулярных процессов, включая гормональную стимуляцию. Повреждение мембран эпителиальных клеток увеличивает проницаемость для больших молекул, которые способствуют развитию отека в альвеолярном пространстве. В эксперименте показаны свойства катехоламинов — изопротеренола и допамина, повышающих активность Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-аденозинтрифосфатазы и стимулирующих резорбцию жидкости. Экспериментальные исследования свидетельствуют о возможности повышения экспрессии гена, регулирующего активность Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы, в целях стимуляции резорбции отечной жидкости при остром повреждении лег-

ких. С учетом данных о том, что значительные объемы воздуха при проведении механической вентиляции, угнетают функцию альвеолярной  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-AT-Фазы}$ , выдвинута гипотеза об избыточной экспрессии  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-AT-Фазы}$  в альвеолярном эпителии, которая способствует увеличению клиренса при остром повреждении легких с использованием мягкого режима механической вентиляции [14, 15, 16]. Использованный метод стимуляции гена, контролирующего функцию  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-AT-Фазы}$ , способствовал возрастанию активности  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-AT-Фазы}$  и удалению воды при развитии острого повреждения легких. При исследовании связи между содержанием катехоламинов в крови, выраженностью отека легких и его морфологических особенностей при экспериментальной черепно-мозговой травме установлено, что у большинства животных отек легких развивается в первые минуты посттравматического периода на фоне повышенной сосудистой проницаемости и дисбаланса катехоламинов в крови. Авторы полагают, что при экспериментальной черепно-мозговой травме в сосудах легких развиваются структурные изменения, способствующие развитию отека и периваскулярных кровоизлияний. Возможно, изменения сосудов малого круга кровообращения являются следствием их спазма при значительном повышении концентрации норадреналина в крови при черепно-мозговой травме.

Важным эндогенным медиатором отека легких при различных способах моделирования ОПЛ является активирующий фактор тромбоцитов (PAF). PAF, усиливая отек, активирует одновременно два независимых пути: один является медиатором циклооксигеназного метаболизма, другой блокирует хинин. Было сделано предположение [17], что циклооксигеназно-зависимая часть PAF, индуцирующая отек, осуществляется при посредничестве простагландина E2. В изолированных легких крыс PAF, стимулируемый внутривенно введенным простагландином E2, увеличивал массу легких за счет развития их отека. Перфузия в присутствии антител ослабляла PAF-индуцированный отек легких. У мышей с дефицитом E-простаноид 3-рецептора отмечается значительно меньшая экстравазация синьки Эванса в ответ на инъекцию PAF. Транспорт  $\text{Na}^+$  по эпителиальным каналам (ENaC) играет ключевую роль в развитии отека легких при ОПЛ. Отек легких нарушает транспорт газов, снижает парциальное давление кислорода в артериальной крови. Применение селективного блокатора ENaC при ОПЛ, вызванном высокочастотной вентиляцией (ВЧВ), способствует ликвидации отека и может быть предложено в качестве терапевтического средства при ОПЛ в условиях проведения ВЧВ [18].

В патогенезе ОПЛ важное значение придается системному воспалительному ответу. Понятие синдрома системного воспалительного ответа

(SIRS) принято согласительной конференцией американской коллегией грудных хирургов и обществом медицины критических состояний (1991 г.). SIRS развивается как при инфекционных (локальных или генерализованных) так и неинфекционных (травма, термические повреждения, асептические воспаления) процессах. К признакам SIRS относят: изменение температуры тела, частоты дыхания и сердечных сокращений, содержания в крови углекислого газа, количества лейкоцитов в периферической крови. При развитии SIRS отмечается изменение биохимических показателей. В последнее время к более доказательным признакам SIRS относят повышение содержания циркулирующего интерлейкина-6, прокальцитонина, С-реактивного белка [19]. В ранних стадиях ОПЛ системный воспалительный ответ характеризуется инфильтрацией стромы легких сегментоядерными лейкоцитами и макрофагами [20, 21].

## Заключение

Таким образом, морфологические исследования легких у 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 кровоизлияниями. 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, венулах, 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 и системного воспалительного ответа.

**Литература**

1. Мороз В. В., Власенко А. В., Зак И. О. и др. Острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром (обзор). В кн.: Тр. НИИ общей реаниматологии РАМН. М.; 2000; Т. 1. 186–217.
2. Atabai K., Matthay M. A. The pulmonari physician in critical care unit: Acute lung injuri and the acute respiratore distress syndrome: definitions and epidemiology. Thorax 2002; 57: 452–458.
3. Martin G. S., Bernard G. R. International Sepsis Forum. Airway and lung in sepsis. Intensive Care Med. 2001; 27 (Suppl. 1): S63–S79.
4. Lang J. D., McArdle P. J., O Reilli P. J., et al. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injuri. Chest 2002; 122 (suppl. 6): S314–S320.
5. Золотокрылина Е. С. Неспецифическое повреждение интактных легких у больных с массивной кровопотерей, тяжелой сочетанной неторакальной травмой в раннем постреанимационном периоде. В кн.: Тр. НИИ общей реаниматологии. М.; 2001; Т.1. 119–160.
6. Menezes S. L., Bozza P. T., Faria-Neto H. C. et al. Pulmonary and extra-pulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. J. Appl. Physiol. 2005; 13 (1): 31–37.
7. Селезнев С. А., Шанот Ю. Б., Новиков А. С. и др. Клиника, диагностика и лечение респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ) у больных, находящихся в критическом состоянии. Пособие для врачей с методическими рекомендациями. СПб.; 1998.
8. Грини М. Патофизиология легких. М.-СПб., 1999.
9. Козлов В. И. Гистофизиология системы микроциркуляции. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2003; 3 [7]. 79–85.
10. Кирсанова А. К., Новодержкина И. С., Кожура В. Л. и др. Ранние прогностические признаки нарушений регионарного кровотока в легких в динамике геморрагического шока и в постреанимационном периоде. Анестезиология и реаниматология 1992; 5–6: 33–36.
11. Кассиль В. Л., Золотокрылина Е. С. Острый респираторный дистресс-синдром. М.: Медицина; 2003.
12. Иванов К. П., Мельникова Н. Н. Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии. Вестн. РАМН 2004; 4: 3–13.
13. Nunes S., Ruokonen E., Takala J. Pulmonary capillary pressures during the acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2003; 29 (12): 2174–2179.
14. Dada L., Sznajder J. Mechanisms of pulmonary edeme clearence during acute hypoxemic respiratory failure: role Na, K-ATPase. Crit. Care Med. 2003; 31 (4 Suppl): S248–S252.
15. Adir Y., Factor Ph., Dumasius V. et al. Na, K-ATPase Gene Transfer Increases Liquid Clearence during Ventilation-induced Lung Injury. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 168 (12): 1445–1448.
16. Pasadas-Calleja J. G., Ugarte-Torres A. Alveolar epithelial barrier in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Rev. Invest. Clin. 2003; 55 (4): 465–470.
17. Goggel R., Hoffman S., Nusing R. et al. Platelet-activating factor-induced pulmonary edema is partly mediated by prostaglandin E2, E-prostaglandin 3-receptor, and potassium channels. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166 (5): 657–662.
18. Taguchi N., Niisato N., Sawabe Y. et al. Bensamil, a blocker of epithelial Na(+) channel-induced upregulation of artery oxygen pressure level in acute lung injury rabbit ventilated with high frequency oscilation. Biochem. Biophys. Res. Commun 2005; 327 (3): 915–919.
19. Levy M. M., Fink M. P., Marshall J. C. et al. 2001 SCCM/ECICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. Crit. Care Med. 2003; 31 (4): 1250–1256.
20. Власенко А. В. Этиология и патогенез синдрома острого паренхиматозного поражения легких у больных в критическом состоянии. В кн.: Фундаментальные проблемы реаниматологии. В кн.: Тр. НИИ общей реаниматологии РАМН. М.; 2003; Т. 3. 36–57.
21. Киров М. Ю., Кузьков В. В., Недашковский Э. В. Острое повреждение легких при сепсисе. Патогенез и интенсивная терапия. Архангельск: СГМУ; 2004.

Поступила 17.05.05

## ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология» издание Федерального масштаба, входящий в перечень ВАК РФ, предназначенное для врачей анестезиологов-реаниматологов и научных сотрудников

**Тематики журнала:** патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний. Вопросы оказания догоспитальной помощи при критических состояниях. Вопросы обучения населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях.

**Аудитория:** лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последипломого образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

### ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Роспечать»

- индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков
- индекс 46339 — для предприятий и организаций

Через отдел подписки Издательского дома «Красная площадь» (тел.: 231-42-03) по льготным ценам:

*Для индивидуальных подписчиков:*

|            |            |
|------------|------------|
| 6 месяцев  | 485,00 руб |
| 12 месяцев | 905,00 руб |

*Для предприятий и организаций:*

|            |             |
|------------|-------------|
| 6 месяцев  | 855,00 руб  |
| 12 месяцев | 1605,00 руб |