

А.А.Алексеевко
Б.Е.Корнилов
С.Н.Чекан
Э.Е.Громов

Днепропетровская государственная медицинская академия

Ключевые слова: респираторный отдел легких, аэрогематический барьер, печеночная недостаточность, эмфизема, ателектаз

Надійшла: 20.10.2006

Прийнята: 07.11.2006

УДК 616.24-091+616-008.818-02:616.36-036.12

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУР АЭРОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА РЕСПИРАТОРНОГО ОТДЕЛА ЛЕГКИХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Резюме. Цель работы – определить последовательность патоморфологических изменений респираторного отдела и сурфактантной системы легких при развитии хронической печеночной недостаточности, а также количественно оценить динамику изменений компенсаторного и декомпенсаторного характера в эксперименте. Для моделирования печеночной недостаточности по методике Cameron были использованы 88 половозрелых белых крыс обоих полов. Легкие животных исследовали через 2, 4, 8 и 16 недель после начала эксперимента. В респираторном отделе легких наблюдается увеличения удельного объема участков эмфиземы, дистелектаза и ателектаза, в то время как аналогичные параметры легочной ткани с неизменной архитектурой значительно снижались. В составе аэрогематического барьера определялось увеличения компонентов интерстиция наряду со снижением относительной толщины эпителиального пласта альвеол и эндотелия гемокapилляров. При печеночной недостаточности в респираторном отделе легких наблюдается повышение сосудистой проницаемости, развитие кровоизлияний, дистелектаза и ателектаза. На терминальных этапах хронического эндогенного токсикоза определяются склеротические изменения межальвеолярных перегородок с развитием пневмофиброза.

Alekseenko A.A., Kornilov B.E., Tchekan S.N., Gromov E.E. The morphological changes of the aeroheamatic barrier of the respiratory portion of lungs at chronic hepatic insufficiency.

Summary. The purpose of the work was to determine the consequence of pathomorphological changes of the respiratory part and surfactant system of lungs at hepatic insufficiency, and also to estimate the dynamics of changes of both compensate and decompensate types in experimental model. 88 mature rats both sexes for modeling of the hepatic insufficiency by the Cameron's method were used. Rat lungs were examined in 2, 4, 8 and 16 weeks after beginning of experiment. The increase of the volume of regions with emphysema, dysthelectasis and athelectasis at in the respiratory portion of the lungs were found. The increase of interstitial components with decreasing of relative thickness of epithelial layer of alveoli and the endothelial cells in capillaries were observed in aero-hematic barrier. The increase of vessel permeability, formation of hemorrhages, dysthelectasis and athelectasis are observed in the respiratory portion at chronic hepatic insufficiency. The sclerotic changes in the interalveolar septa with pneumofibrosis are determined in the terminal stages of chronic endotoxycosis.

Key words: respiratory portion of lungs, aeroheamatic barrier, hepatic insufficiency, emphysema, athelectasis.

Введение

Респираторный отдел легких играет важную роль в поддержании системного гомеостаза и проявляет высокую чувствительность к патологическим изменениям в других органах и системах организма (Садчиков Д.В. и соавт., 1995). При развитии патологических состояний компоненты респираторного отдела легких претерпевают типичные изменения альтеративного характера, однако проявляют весьма широкие компенсаторные возможности, знание которых определяет тактику лечебных мероприятий, а также их прогноз (Березовский В.А. и соавт., 1985; Загорулько А.К., Новиков Н.Ю., 1996).

Учитывая, что заболевания печени, осложняющиеся развитием печеночной недостаточности, обуславливают высокий уровень первичной инвалидности и летальности у людей работоспособного возраста (Загорулько А.К., 1989; Scott V.

et al., 1999), нам представляется весьма актуальным проведение комплексного морфологического анализа структур респираторного отдела легких в эксперименте на этапах формирования печеночной недостаточности.

Цель

Установить последовательность патоморфологических изменений респираторного отдела и сурфактантной системы легких при развитии хронической печеночной недостаточности, а также количественно оценить динамику нарушений компенсаторного и декомпенсаторного характера в эксперименте.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач в настоящем исследовании использован экспериментальный материал, полученный при моделировании хронической печеночной недостаточности у животных.

Данные экспериментального исследования использовали с целью анализа динамики структурно-функциональных изменений респираторного отдела легких на различных этапах развития печеночной недостаточности, а также для исключения влияния патогенных факторов со стороны других органов и систем, не связанных собственно с хронической печеночной недостаточностью.

Для воспроизведения модели печеночной недостаточности в работе были использованы 88 половозрелых белых крыс обоих полов, массой тела от 180 г до 240 г, полученные из вивария ДГМА и содержащихся в стандартных условиях (экспериментальная группа, $n=64$). Моделирование хронической печеночной недостаточности осуществляли по методике G.R. Camegan (6) путем внутрибрюшинного введения раствора CCl_4 в дозе 0,2 мл на 100 г массы тела крысы с частотой 1 раз в неделю на протяжении 16 недель. Материал легких животных исследовали через 2, 4, 8 и 16 недель после начала эксперимента.

В качестве контроля ($n=24$) использовали животных, которым в течение 16 недель еженедельно внутрибрюшинно вводили 0,2 мл оливкового масла на 100 г массы тела крысы. В течение эксперимента все животные находились на обычной лабораторной диете. Перед эвтаназией животных не кормили в течение 1 суток. Забой крыс во всех группах осуществляли через 48 часов после окончания эксперимента, под кратковременным (1 мин) эфирным наркозом, путем пересечения брюшного отдела аорты.

Результаты и их обсуждение

При моделировании хронической печеночной недостаточности у животных экспериментальной группы на всех этапах эксперимента - легкие были незначительно увеличены в объеме, степень полнокровия крупных сосудов нарастала. С поверхности разреза легких обильно стекала отечная жидкость.

При гистологическом исследовании легких у животных экспериментальной группы обнаружилось нарастание интерстициального и интраальвеолярного отеков, тромбоза мелких сосудов, и появления мелкоочаговых кровоизлияний в межальвеолярных перегородках.

На фоне развития хронической печеночной недостаточности характерным было значительное накопление альвеолярных макрофагов в просветах альвеол. Одновременно с отеком в межальвеолярных перегородках увеличивалось количество клеточных элементов, в капиллярах интерстиция альвеолярных септ появлялось большое количество полинуклеарных лейкоцитов и эозинофилов. Отмечалось незначительное увеличение количества фибробластов, гистиоцитов и макрофагов, в межальвеолярных перегородках наблюдались проявления гиперэластоза и нарастающего интерстициального склероза. В целом, указанные признаки формировали морфологический субстрат своеобразного токсического пролиферативно-продуктивного альвеолита.

По данным морфометрии, просвет респираторных

торных бронхиол и альвеолярных ходов после 2-й недели эксперимента существенно не изменялся ($P>0,05$). В этот период было отмечено только статистически достоверное ($P<0,05$) увеличение глубины альвеол по сравнению с контролем. В последующем расширение просвета респираторных бронхиол и альвеолярных ходов происходило весьма интенсивно и после 8-й недели эксперимента значения соответствующих параметров значительно превышали контрольные величины. У животных с хронической печеночной недостаточностью наблюдалось расширенных межальвеолярных перегородок выявлялись полнокровные расширенные сосуды микроциркуляторного русла, многие из которых имели признаки гемостаза. Морфометрический анализ позволил выявить существенные различия в реакции компонентов микроциркуляторного русла легких на развитие хронической печеночной недостаточности. В частности, средний диаметр прекапиллярных артериол в течение первых 4-х недель эксперимента резко возрастал, однако затем вновь уменьшался и к 16-й неделе достоверно не отличался от контрольного уровня. Напротив, гемокапилляры вплоть до 4-й недели развития хронической печеночной недостаточности не изменяли своего диаметра в статистически значимой степени, тогда как на 8-й и 16-й неделе после начала эксперимента их просвет более чем вдвое превышал контрольные величины. Средний диаметр посткапиллярных венул интенсивно увеличивался на всех этапах эксперимента и к его окончанию 2-кратно превышал уровень контроля.

По нашим данным, при развитии хронической печеночной недостаточности происходит значительное снижение удельного объема легочной паренхимы с неизменной архитектоникой, резкое увеличение объема зон эмфиземы, дистелектаза и ателектаза.

При ультраструктурном исследовании альвеолярного эпителия у крыс экспериментальной группы на начальных этапах эксперимента (2-я и 4-я неделя) в цитоплазматических отростках альвеолоцитов I типа определялись выпячивания цитоплазмы в просветы альвеол, а в самой цитоплазме выявлялись многочисленные микропиноцитозные везикулы, сливающиеся в крупные вакуоли, заполненные отечной жидкостью. В части клеток цитоплазма выглядела просветленной, разрыхленной, развивался перинуклеарный отек. Кариоплазма в центральной части ядра была светлой. Митохондрии клеток выглядели набухшими, округлялись, содержали немногочисленные укороченные крипты. После 8-й недели эксперимента у крыс с хронической печеночной недостаточностью альвеолоциты I типа характеризовались наличием выраженных дистрофических изменений; многие из них подвергались отслойке от базальной мембраны и десквамации в просветы альвеол. В альвеолоцитах II типа на фоне развития хронической печеночной недостаточности также происходила вакуолизация, разрыхление и просветление цитоплазмы, набухание митохондрий с дис-

комплексацией крипт, расширение эндоплазматической сети.

Хроматин в виде глыбок конденсировался вблизи ядерной мембраны, наблюдалось просветление и разрыхление центральной части кариоплазмы. После 2-й недели от начала эксперимента апикальная поверхность клеток выглядела сглаженной, на ней исчезали микроворсинки. Количество осмиофильного материала в пластинчатых

тельцах уменьшалось, их концентрические структуры подвергались разволокнению и гомогенизации, осмиофильный материал располагался в виде глыбок и фрагментов по периферии телец. После 8-й недели эксперимента десквамация альвеолоцитов и обнажение базальной мембраны способствовали дальнейшему усилению проницаемости аэрогематического барьера.

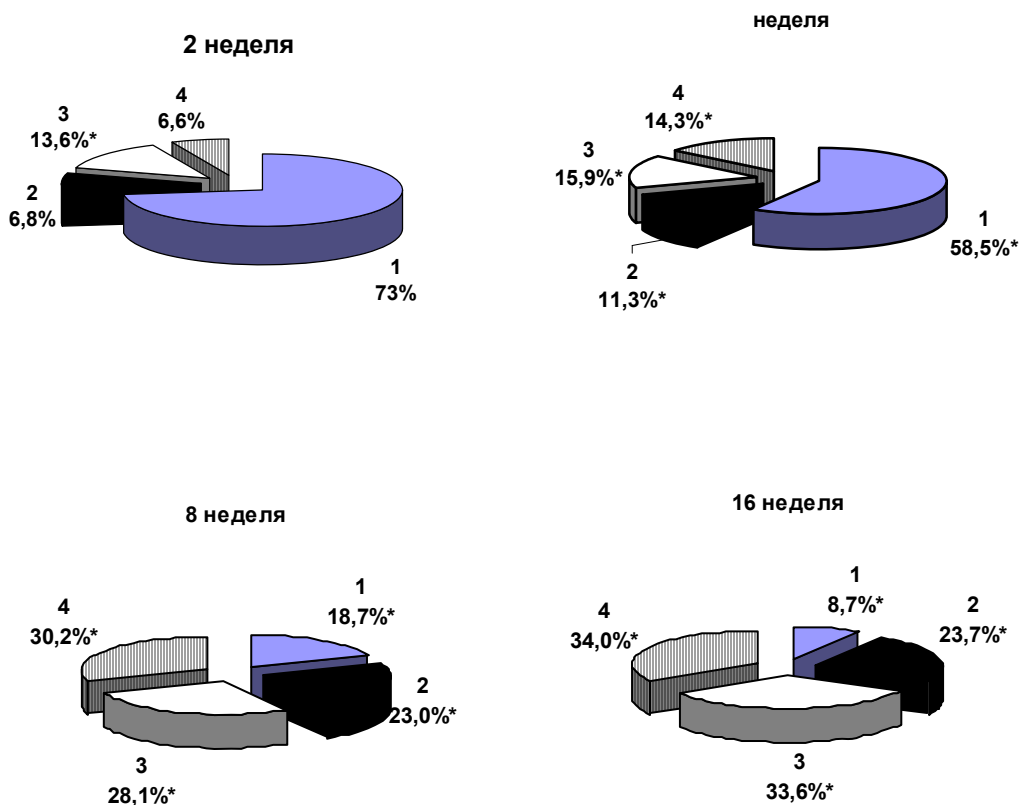


Рис.1. Значение удельных объемов легочной ткани с неизменной архитектурой (1), очагов эмфиземы (2), дистелектазов (3) и ателектазов (4) в легких крыс экспериментальной группы через 2, 4, 8 и 16 недель эксперимента. * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Наряду с этим обнаруживались альвеолоциты II типа с хорошо развитой ультраструктурной организацией, резко увеличенным числом гипертрофированных митохондрий с плотным матриксом, хорошо развитой эндоплазматической сетью, большим количеством мультивезикулярных телец, располагающихся диффузно по всей цитоплазме и имеющих различную форму.

Цитоплазма свободной поверхности клеток имела многочисленные микроворсинки. В этот период нередко отмечалась пролиферация альвеолоцитов II типа, замещающих десквамированные альвеолоциты I типа, что обуславливало частичное восстановление целостности эпителиальной выстилки альвеол. Клеточная мембрана на апикальной поверхности имела сглаженный контур.

Ультраструктурные сдвиги в эндотелиоцитах,

проявляющиеся в разнообразных альтеративных изменениях, позволили нам выделить 2 варианта повреждения сосудов. Первый из них обусловлен отеком цитоплазмы эндотелиоцитов с образованием крупных вакуолей, приводящих к сдавлению и отслойке эндотелиальной выстилки; второй - фибриноидным набуханием сосудистой стенки. В обоих случаях нарушение целостности эндотелиальной выстилки приводило к повышению сосудистой проницаемости. В альвеолоцитах I и II типов альтеративные изменения носят выраженный характер, что проявляется в обнажении базальных мембран и формировании своеобразных альвеолярных язв. Целостность аэрогематического барьера нарушается как со стороны сосудистого русла, так и со стороны альвеолярной выстилки. При этом развитие хронической печеночной

недостаточности не приводит к достоверному изменению относительной толщины интерстиция в составе аэрогематического барьера, однако обуславливает достоверное снижение доли альвеолярного эпителия и увеличение относительной толщины капиллярного эндотелия.

Выводы

Структурно-функциональные перестройки респираторного отдела легких при хронической печеночной недостаточности проходят две фазы: компенсации и декомпенсации.

Фаза компенсации, развивающаяся до 8-й недели экспериментального моделирования хронического эндогенного токсикоза, заключается в усилении синтетической и секреторной активно-

сти альвеолоцитов II типа, их пролиферации.

Фаза декомпенсации, развивающаяся после 8-й недели эндогенного токсикоза, проявляется в повышении сосудистой проницаемости, развитии кровоизлияний, микротромбозов, дистелектаза и ателектаза. На терминальных этапах хронического эндогенного токсикоза происходит нарастание склероза межальвеолярных перегородок с исходом в мелкоочаговый пневмофиброз.

Перспективы дальнейших разработок

В перспективе планируется анализ структурных и морфометрических изменений клеточных компонентов слизистой оболочки бронхиального отдела при хронической печеночной недостаточности.

Литературные источники

Березовский В.А., Горчаков В.Ю., Процюк Р.Г. О коррекции состояния сурфактантной системы легких // *Врачебное дело.* - 1985. - №6. - С.36-39.

Загорулько А.К., Новиков Н.Ю. Протекторные свойства препарата естественного сурфактанта «Сукрим» при ингаляционном наркозе в эксперименте // *Мат. 6 Национ. конгр. по бол. орган. дых.* - Новосибирск, 1996. - С.1723.

Легкие – одно из центральных звеньев син-

дрома полиорганной недостаточности / Садчиков Д.В., Мильцын А.С., Насекин В.А. и др. // *Тр. 5 Нац. конгр. по бол. орг. дых.* - Москва, 1995. - С.76.

Фишер А. Физиология и экспериментальная патология печени: Пер. с нем. - Изд-во Акад. наук Венгрии, 1961. - 215 с.

Scott V., Dodson S., Kang Y. The hepatopulmonary syndrome // *Sung. Clin. North. Am.* - 1999. - V.79, №1. - P.23-41.

Алексєєнко О.А., Корнілов Б.Ю., Чекан С.М., Громов Е.Є. Морфологічні зміни структур аерогематичного бар'єра респіраторного відділу легень при хронічній печінковій недостатності.

Резюме. Мета роботи – визначити послідовність патоморфологічних змін респіраторного відділа та сурфактантної системи легень при розвитку хронічної печінкової недостатності, а також кількісно оцінити динаміку змін компенсаторного та декомпенсаторного характеру в експерименті. Для моделювання печінкової недостатності за методикою G.R. Samegon були використані 88 статевозрілих білих щурів обох статей. Легені тварин досліджували через 2, 4, 8 і 16 тижнів після початку експеримента. В респіраторному відділі легень спостерігається збільшення питомого об'єму ділянок емфіземи, дистелектазу та ателектазу, у той час як аналогічні параметри легеневої тканини з незміненою архітектонікою значно знижувались. У складі аерогематичного бар'єру визначалося збільшення компонентів інтерстицію поряд зі зниженням відносної товщини епітеліального шару альвеол та эндотелія гемокапілярів. При печінковій недостатності у респіраторному відділі легень спостерігається підвищення судинної проникливості, розвиток крововиливів, дистелектазу та ателектазу. На термінальних етапах хронічного ендогенного токсикозу визначаються склеротичні зміни міжальвеолярних перетинок з розвитком пневмофіброзу.

Ключові слова: респіраторний відділ легень, аерогематичний бар'єр, печінкова недостатність, емфізема, ателектаз