

УДК 616.24-092.9:616.155.18

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГЕМОТРАНСФУЗИОННОГО ШОКА У СОБАК РАЗНОГО ВОЗРАСТА

К.Т. Маматова, Ч.К. Оторбаев, Г.В. Белов

Изучены системная гемодинамика, поверхностная активность, показатели перекисного окисления липидов, содержание электролитов в бронхоальвеолярном смыве и в плазме крови при моделировании гемотрансфузионного шока у лабораторных животных. Выявлены возрастные различия их изменений при шоке.

Ключевые слова: гемотрансфузионный шок; онтогенез; сурфактант легких; перекисное окисление; электролитный баланс.

Гемотрансфузия, применение отдельных компонентов крови широко используются в современной медицине. При всех плюсах этих врачебных манипуляций иногда имеются осложнения, связанные с неполной совместимостью крови донора и пациента. Пато- и морфогенез гетеротрансфузионного шока в целом достаточно изучен отечественными и зарубежными учеными, в том числе изучались онтогенетические особенности гемодинамики при гетеротрансфузионном шоке [1–4]. Однако углубленное изучение возрастных аспектов шока, включая как перинатальный период, так и старческий период, необходимы для дальнейшего прогресса медицины. При различных видах шока в легких развиваются глубокие патоморфологические изменения – так называемый респираторный дистресс-синдром взрослых [5]. Легкие новорожденных млекопитающих различных видов отличаются от легких взрослых особей [6, 7], поэтому многие физиологические и патологические процессы у новорожденных протекают не так как у взрослых. Работ, в которых изучались бы особенности реакции сурфактантной системы легких (ССЛ) в разные периоды постнатального развития на экспериментальные воздействия, не много [8, 9], а приводящих к развитию шока – практически нет.

Целью исследования явилось изучение возрастных особенностей морфофункциональных изменений системы легких и системной гемодинамики при гемотрансфузионном шоке.

Дизайн исследования. Исследование проведено на 97 собаках разного возраста, разделенных на 4 возрастные группы (до 1 месяца, 1–3 месяца, 1–2 года, старые собаки – около 10 лет). Гемотрансфузионный шок моделировался трансфузией гетероген-

ной крови из расчета 10 мл на 1 кг массы тела животных. Под местной анестезией обнажали сонную артерию и яремную вену слева и обе бедренные вены, затем вводился в/в гепарин из расчета 200 ед. на 1 кг массы. Определялось системное давление в аорте (АД), минутный (МОК) и ударный объем крови (УОК), частота сердечных сокращений (ЧСС), общее периферическое сопротивление (ОПС). Оксигенацию артериальной и венозной крови определяли с помощью оксигеметра. Артериовенозную разницу – расчетным путем. Затем через катетер в яремную вену вводили свежезаготовленную кровь человека группы АВ (IV) и фиксировали изменения показателей на 5-й, 15-й, 30-й, 45-й, 60-й и 90-й минутах. Контролем служили животные, забитые до введения инородной крови. Остальных щенков умертвляли спустя 15 и 60 минут, 1 и 3 суток.

Из верхней доли левого легкого готовился бронхоальвеолярный смыв (БАС) из расчета 100 мл 0,5%-ного раствора глюкозы на 10 г ткани легкого, затем промытое легкое гомогенизировали, центрифугировали и из надосадочной жидкости готовили 10%-ный экстракт. Поверхностную активность (ПА) внеклеточного сурфактанта оценивали в БАС, ПА клеточного сурфактанта в экстракте после смыва (ЭПС). На автоматических поверхностных весах – тензиоспектрометре [10] измеряли минимальное ($ПН_{мин}$) и максимальное поверхностное натяжение ($ПН_{макс}$), на основе которых высчитывали индекс стабильности (ИС). Парафиновые срезы легких, почек, сердца окрашивались гематоксилином и эозином. Морфометрически определяли толщину альвеолярных перегородок.

Полученные результаты и их обсуждение. В норме гистологическая структура легких зависе-

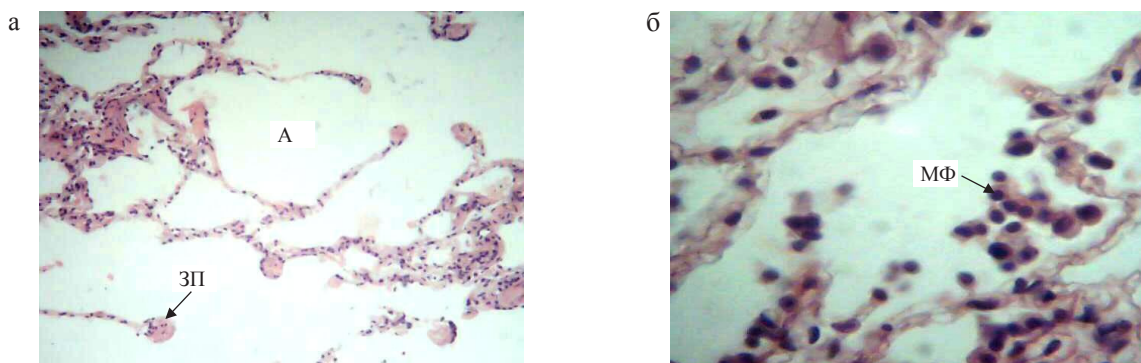


Рисунок 1 – Гистологическая структура легких у взрослых собак (а) и щенков (б) в норме. Окр. гематоксилин-эозином, ув. а – $\times 70$, б – $\times 140$

ла от возраста собак. У взрослых и старых собак легкие были более воздушные (рисунок 1а)

Площадь просвета альвеол значительно преобладала над площадью паренхимы. Альвеолярные перегородки были тонкими, малоклеточными. Толщина их составила $9,4 \pm 0,5$ мкм. Запирательные пластинки (ЗП) и мышечный слой респираторных бронхиол был мощным, четко контурирующимся. В стенках бронхов у старых собак имелись лимфогистиоцитарные инфильтраты, перибронхиальный склероз.

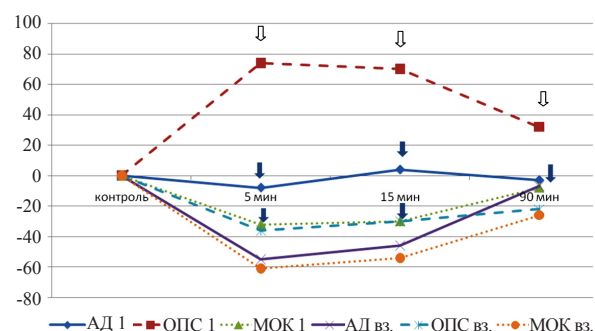
У щенков легкие были менее воздушны (рисунок 1б). Альвеолы округлые, меньшего размера. Альвеолярные перегородки более толстые, гиперклеточные. Толщина $11,6 \pm 0,5$ мкм. В просвете альвеол часто встречались альвеолярные макрофаги (МФ), что свидетельствовало о продолжающейся адаптации дыхательной системы щенков к новым условиям. Новорожденных щенков (1–2 дня) мы не исследовали в связи со сложностью функциональных исследований.

Введение гетерогенной крови приводило у взрослых собак и щенков второй возрастной группы к кратковременному (на несколько секунд) повышению АД, а затем длительному падению, несколько восстанавливающемуся спустя 90 минут (рисунок 2).

У взрослых собак через 5 минут после введения чужеродной крови АД снижалось на 56 %. Резкое падение АД является очень характерным для развития гемотрансфузионного шока и указывает на его тяжелое течение. Артериальная гипотензия удерживалась с небольшими колебаниями в течение 45 минут. В дальнейшем АД постепенно повышалось и достигало исходного уровня спустя 90 минут после начала опыта. Минутный объем крови на 5-й минуте от начала развития гемотрансфузионного шока снижался на 58 %. В дальнейшем наступало постепенное повышение этого показателя, хотя

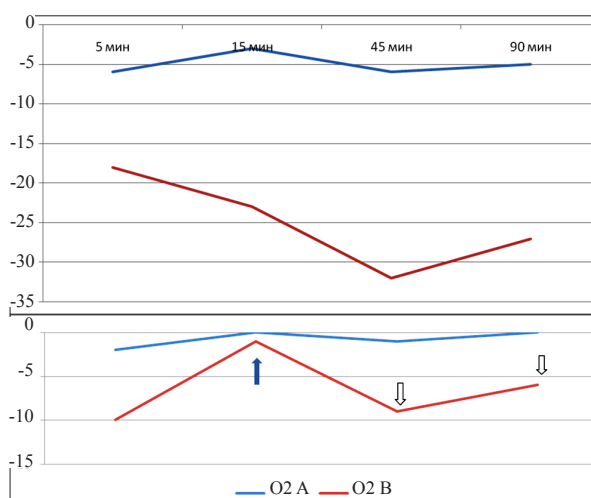
к исходу опыта (90 минут) МОК оставался ниже первоначальных величин (на 21,5 %). Следует отметить, что падение МОК развивалось на фоне тахикардии. Темп сердечных сокращений на 10 % превышал исходный уровень. Другим важным патогенетическим фактором, определяющим изменения гемодинамики при гемотрансфузионном шоке у собак, является заметное падение общего периферического сопротивления сосудов. Наиболее выраженное падение ОПС выявлено в первые 5 минут шоковой реакции (на 27,1 %).

У щенков младшей возрастной группы достоверного падения АД не выявлено, сдвиг ЧСС также был не достоверен. Сдвиги МОК у щенков были достоверно меньшими нежели у взрослых собак ($p < 0,05$). У щенков первой возрастной группы тип реагирования был совершенно другой. Так уже на 5-й минуте происходило резкое почти 80%-ное увеличение ОПС ($p < 0,001$), в чем принципиальное, а не количественное отличие от контроля. К 15-й минуте уровень ОПС практически не менялся и только к 90-й минуте несколько снижался,



Примечание: стрелка – критерий достоверности различий с группой взрослых собак, $p < 0,05$.

Рисунок 2 – Гемодинамические изменения у собак различного возраста при введении чужеродной крови



Примечание: стрелка – критерий достоверности различий с группой взрослых собак, $p < 0,05$.

Рисунок 3 – Динамика насыщения артериальной и венозной крови кислородом (O_2A и O_2B)

но оставался достоверно больше контрольной величины ($p < 0,05$).

Кислородное насыщение артериальной крови (O_2A) у взрослых животных на протяжении 90 минут колебалось в пределах исходных величин (рисунок 3). Сдвиг на 5-й минуте составил 6 %, будучи недостоверным ($p > 0,05$). В отличие от артериальной оксигенации насыщение венозной крови кислородом (O_2B) претерпевало выраженные изменения. Отчетливое снижение кислородного насыщения венозной крови отмечалось уже

с 5-й минуты гетерогемотрансфузии. Максимальный сдвиг O_2B отмечен на 45-й минуте, оставаясь и в дальнейшем на пониженном уровне.

У щенков реакция O_2A и O_2B выглядела совершенно иначе. Сдвиги O_2A были еще менее заметны, нежели у взрослых особей. Наибольший градиент O_2B приходился на 5-ю минуту после гемотрансфузии. После этого наблюдалась четко выраженная фазность процесса: резкий подъем насыщения венозной крови на 15-й минуте затем спад на 45 минуте и нормализация к 90 минуте.

Макроскопически легкие взрослых собак после введения чужеродной крови были полнокровными, пестрыми, отечными, с множественными точечными и пятнистыми кровоизлияниями. У щенят младшей группы легкие внешне были менее изменены, отмечались лишь единичными точечными кровоизлияниями.

Гистологически в легких выявлялся бронхоспазм, ткань легких с чередованием очагов эмфиземы и ателектаза, множественные точечные кровоизлияния. Сосуды микроциркуляторного русла резко полнокровны, местами в просвете выявлялся стаз, местами – гемолиз эритроцитов.

При посмертных исследованиях обнаружены фазные изменения уровня внеклеточного и клеточного сурфактанта, взаимосвязанные с нарушениями структуры легких, зависящие от возраста щенков и срока исследования после введения гетерогенной крови. У взрослых собак и щенков старшей возрастной группы уже через 15 минут после гемотрансфузии ПА внеклеточного сурфактанта (функционально активной фракции ССЛ) резко

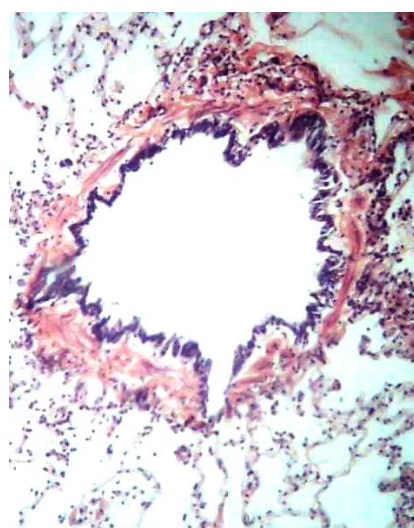


Рисунок 4 – Гистологическая структура легких при анафилактическом шоке у взрослых собак (а) и щенков (б). Окр. гематоксилин-эозином, ув. а, в, г – $\times 70$, б – $\times 140$

снижалась, об этом свидетельствует рост на 76,7 % $ПН_{мин}$ и снижение на 36,8 % ИС в БАС. Сдвиги клеточного сурфактанта были недостоверными.

Через 60 минут после введения чужеродной крови морфологические изменения в легких нарастали, очаги ателектаза и кровоизлияний стали более распространенными, во многих альвеолах обнаруживалась белковая жидкость, нарастал гемолиз эритроцитов в сосудах микроциркуляции. Максимально снижалась ПА обеих фракций сурфактанта. Рост $ПН_{мин}$ в БАС составил 88 %.

По всей видимости, кроме разбавления отечной жидкостью, произошло ингибирование ПА сурфактанта гемоглобином лизированных эритроцитов, что вполне соответствует литературным данным. Через 1 сутки от момента введения крови легкие оставались морфологически измененными, обнаруживались очаги кровоизлияний и ателектаза, но преобладала эмфизема. Это сопровождалось увеличением ПА клеточного и неклеточного сурфактанта до контрольного уровня. На 3-и сутки после гемотрансфузии наблюдается постепенное восстановление нормальной аэрации альвеол и кровенаполнения сосудистого русла, однако кровоизлияния в легких остаются. В просвете альвеол много альвеолярных макрофагов, сидерофагов.

У щенков младшего возраста структурные повреждения легких на всех этапах опыта были выражены меньше. По сути дела картина респираторного дистресс-синдрома не наблюдалась. В первые минуты и часы легкие были полнокровны, эмфизематозно вздуты, но без распространенных ателектазов и кровоизлияний.

Показатели ПА клеточного и внеклеточного сурфактанта на 15-й и 60-й минутах опыта не отличались от контрольных величин. Спустя 1 и 3 суток отмечен достоверный рост ПА клеточного (резервного) сурфактанта, о чем свидетельствует повышение ИС ЭПС на 16,8 % и снижение $ПН_{мин}$ на 12,6 % ($p < 0,05$).

Таким образом, выявлены отличия в реакции щенков разного возраста на трансфузию гетерогенной крови. У взрослых собак и щенков старшей возрастной группы развивается типичный гемо-

трансфузионный шок, в легких выявляется картина “шокового легкого” и снижение ПА сурфактанта. У щенков первых недель жизни гемотрансфузионный шок протекает абортивно, без выраженных гемодинамических расстройств и структурных изменений в легких и без существенного повреждения ССЛ.

Литература

1. *Аршавский И.А.* Очерки по возрастной физиологии / И.А. Аршавский. М.: Медицина, 1967. 167 с.
2. *Тилис А.Ю.* Особенности регуляции гемодинамики при гемотрансфузионном шоке на фоне стресса и постстрессовом периоде // 4-й Всесоюз. съезд патофизиологов “Нарушение механизмов регуляции и их коррекция”: тезисы докл. / А.Ю. Тилис, А.К. Казиев. Кишинев, 1989. Т. 2. М., 1989. С. 751.
3. *Алымкулов Д.А.* Особенности газообмена и гемодинамики при кровопотере в условиях высокогорья в онтогенезе / Д.А. Алымкулов // Советское здравоохранение Киргизии. 1970. № 4. С. 17–20.
4. *Оторбаев Ч.К.* Характер гемодинамических сдвигов при гемотрансфузионном шоке у животных различных возрастов / Ч.К. Оторбаев // Здравоохранение Киргизии. 1986. № 2. С. 21–24.
5. *Dechert R.E.* The pathophysiology of acute respiratory distress syndrome // *Respir Care Clin N Am.* 2003. Sep; Vol. 9. № 3. P. 283–96.
6. *Есипова И.К.* Легкое в норме / И.К. Есипова. М.: Медицина, 1975. 304 с.
7. *Антипчук Ю.П.* Эволюция респираторных систем / Ю.П. Антипчук, А.Д. Соболева. Новосибирск: Наука, 1976. 207 с.
8. *Daniels C.B., Orgeig S.* Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing // *News Physiol. Sci.* 2003. Vol. 18. P. 151–157.
9. *Ueda T.* Effects of aging on surfactant forms in rats / T. Ueda, G. Cheng, Y. Kuroki et. al. // *European Respiratory Journal.* 2000, Jan. Vol. 15. № 1. P. 80–4.
10. *Белов Г.В.* Оценка состояния сурфактантной системы легких / Г.В. Белов, А.А. Арбузов, Н.Н. Бримкулов. Бишкек, 2005. 104 с.