

14. Фролов В. А., Матыев Э. С., Пухляко В. П. Влияние горной гипоксии на ультраструктуры левого желудочка сердца кроликов и реакция миокарда на острое введение верапамила на разных высотах // Там же.— 1991.— № 5.— С. 6—9.
15. Javitt N. B. Cholestatic level disease and management // Bailliere's clin. Gastroent.— 1989.— 3, N 2.— P. 423—430.
16. Watanabe J., Kanamura S. Contents of drug-metabolizing enzymes in hepatocyte cytoplasm // J. Histochem. and Cytochem.— 1990.— 38, N 7.— P. 1022—1030.

Тернопіль. мед. ін-т  
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов  
до редакції 07.07.92

УДК 576.8.097.29:611.24:611.611:616—076.4

Н. Г. Харланова, Ю. М. Ломов, Э. А. Бардахчян

## Ультраструктурные изменения в легких и почках при эндотоксическом шоке

*Показано, що в ініціальний період ендотоксичного шоку (ЕШ) в легенях відбувається пошкодження пневмоцитів обох типів, виникають ателектази і підвищується проникність аерогематичного бар'єру. В епітелії звитих канальців спостерігаються різні види паренхіматозних дистрофій, а в стромі — плазматичне просочення та діapedез еритроцитів. У проміжний період ЕШ до відмічених у легенях змін приєднуються ознаки дезорганізації сполучної тканини у вигляді мукоїдного та фібриноїдного набрякань. В епітелії окремих ниркових канальців ультраструктурні пошкодження прогресують і завершуються некрозом. На стадії пізньої ендотоксемії в легенях виявляються інтерстиціальний фіброз та заміна респіраторного епітелію пневмоцитами II типу.*

### Введение

Одной из причин поражения различных паренхиматозных органов при эндотоксическом шоке (ЭШ) является продолжительная циркуляция эндотоксина в крови. В литературе достаточно много внимания уделено одновременно вовлечению в патологический процесс при инфекционно-токсическом (септическом) шоке печени и почек, когда развивается острый гепаторенальный синдром [2, 14]. Между тем комбинированное повреждение легких и почек является не менее грозным осложнением сепсиса, при котором летальность (даже в специализированных стационарах) остается очень высокой [15]. При этом обнаружена интересная взаимосвязь: если легочная недостаточность устраняется, то почки остаются интактными; в случае же прогрессирования дыхательных расстройств к ним присоединяется и почечная недостаточность. В свою очередь, гипергидратация и уремия являются причиной легочных осложнений и развития отека легких [5].

В связи с этим особый интерес представляет изучение ультраструктурных изменений легких и почек в динамике ЭШ.

### Методика

Опыты выполнены на 39 беспородных собаках массой до 10 кг, 26 кроликах породы шиншилла массой до 3 кг и 39 крысах-самцах массой 200 г, содержавшихся на стандартном рационе вивария и получавших воду без ограничений. Собакам и кроликам эндотоксин кишечной палочки (5 мг/кг) вводили внутривенно, а крысам — в хвостовую вену из расчета 2 мг/100 г. Через 30 мин (инициальный период ЭШ), 5 ч (промежуточный период ЭШ) и 3 сут (стадия поздней эндотоксемии)

© Н. Г. ХАРЛАНОВА, Ю. М. ЛОМОВ, Э. А. БАРДАХЧЬЯН, 1993



животных умерщвляли летальной дозой нембутала. В контрольных опытах (6 кроликов, 9 собак и 9 крыс) вместо эндотоксина животным соответствующим образом вводили равное количество стерильного физиологического раствора. Все животные (как контрольные, так и получавшие эндотоксин) за 12 ч до забоя, т. е. накануне вечером, были лишены воды и корма. Из различных участков легких и почек выделяли кусочки ткани, которые фиксировали в 2,5 %-ном растворе глutarового альдегида, приготовленного на фосфатном буфере, затем — в 1 %-ном растворе четырехокси осмия, обезжизняли в спиртах восходящей концентрации и заключали в эпон 812. Предварительную оценку морфологических изменений проводили на полутонких срезах толщиной 1—2 мкм, окрашенных толудиновым синим. Срезы, полученные на ультрамикротоме LKB 8800, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе JEM-100 S.

## Результаты и их обсуждение

У контрольных животных, получавших стерильный физиологический раствор, на всех этапах исследования светооптические и ультраструктурные нарушения в легких и почках не обнаруживались. Видовые отличия в этих органах при введении эндотоксина обсуждались в предыдущих сообщениях [7, 10]. В инициальный период ЭШ при светооптическом изучении в легких отмечаются участки ателектазов, полнокровие капилляров, отек интерстициальных пространств, микрокровоизлияния. В почках, помимо указанных ранее изменений клубочков и юкстагломерулярного аппарата [10], наблюдаются кровоизлияния в межканальцевые пространства; нефроциты увеличены, набухшие и содержат в цитоплазме мелкие зерна, щеточная каемка местами разрушена. Эпителий дистального отдела нефрона также выглядит набухшим, в цитоплазме прослеживаются липидные капли. Просветы большинства извитых канальцев содержат слущенные клетки.

При электронно-микроскопическом исследовании легких в инициальный период ЭШ кардинальным признаком начинающейся эндотоксемии в пневмоцитах I типа (респираторный эпителий) являются деструкция цитоплазматических органелл, внутриклеточный отек и слущивание клеток. В отдельных случаях встречаются дис- и ателектазы (рис. 1, а). В пневмоцитах II типа (сурфактантпродуцирующий эпителий) наиболее характерной реакцией становится выброс ламеллярных телец, хотя в незначительной части клеток число их увеличивается. Результаты электронно-микроскопических исследований коррелируют с данными цитоинтерферометрического изучения сухой массы и концентрации плотных веществ в пневмоцитах II типа [6].

В эндотелии наиболее примечательные особенности действия эндотоксина — специфический эндцитоз с образованием окаймленных везикул и расхождением эндотелиоцитов, их слущиванием и выявлением субэндотелия. Повреждение эндотелиальной выстилки приводит к выходу эритроцитов и секвестрации лейкоцитов. Вследствие лабильности азрогематического барьера возникает отек интерстициального пространства и респираторного эпителия (рис. 1, б).

Деструкция эндотелия — сигнал включения коагулирующих механизмов, в результате чего происходит тромбообразование и выпадение фибрина [1], а дегрануляция полиморфноядерных лейкоцитов, тромбоцитов, базофилов крови и тканевых базофилов (тучных клеток) способствует обогащению прилежащих микроучастков биологически активными веществами (БАВ) [8]. Иными словами, в инициальный период ЭШ возникают условия, способствующие развитию отека легких, дис- и ателектазов. Вместе с тем нарушается избирательная способность легких к поглощению, депонированию и инаktivации БАВ. Возникающие при этом перегрузка и истощение негазообменных функций приводят к формированию синдрома шокового легкого [7].



Ультраструктурные изменения клубочков характеризуются микроциркуляторными нарушениями и дистрофическими повреждениями эпителия париетального и висцерального листков [10]. Сходные по на-

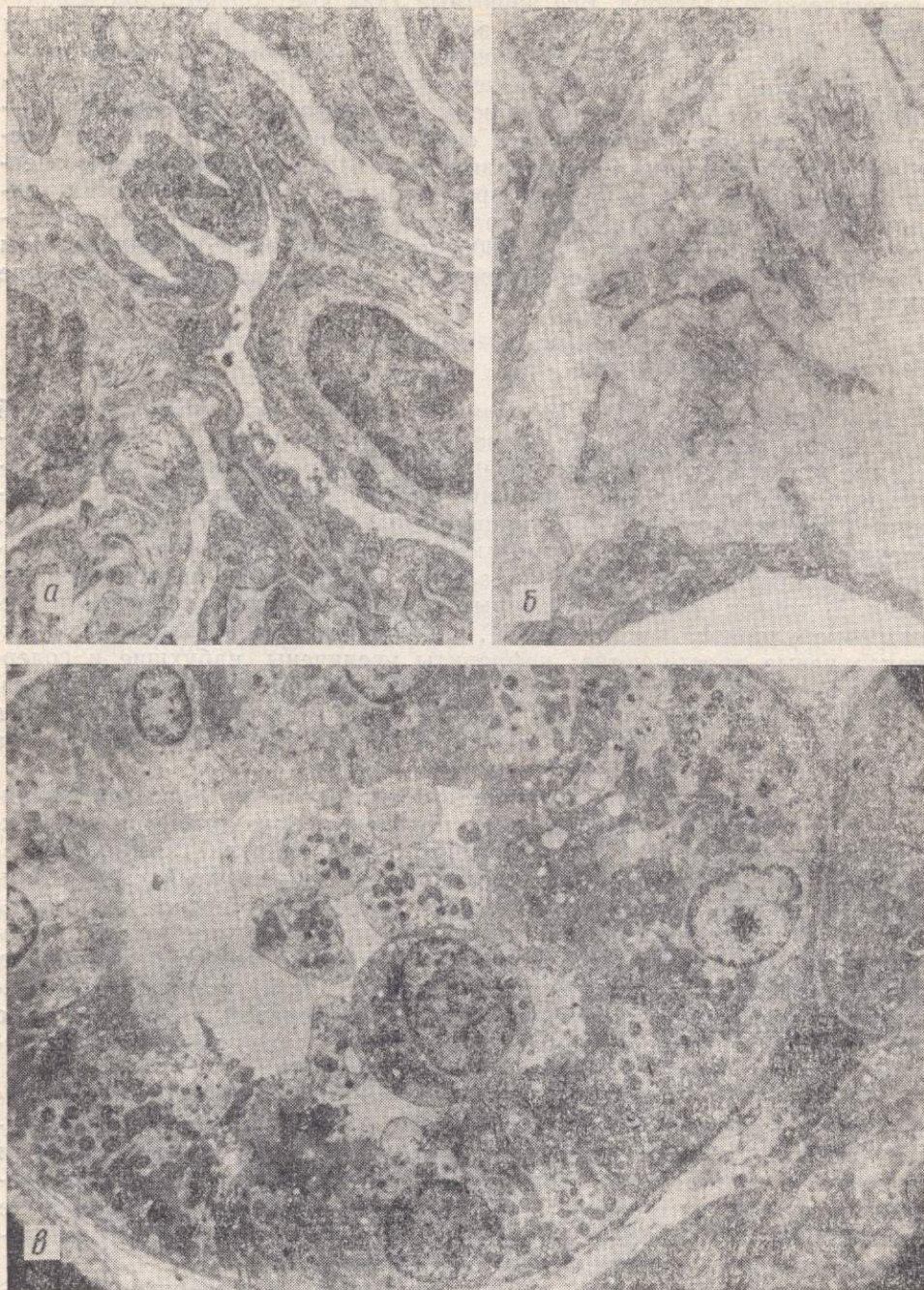


Рис. 1. Инициальный период эндотоксического шока: а — резкое сужение альвеолярных пространств в результате ателектаза (легкое). Ув. 56006; б — отек интерстициального пространства (легкое). Ув. 4200; в — слущивание эпителиальных клеток в просвет проксимального канальца (почка). Ув. 1400.

правленности сдвиги формируются и в нефроцитах извитых канальцев. Так, в эпителии проксимальных канальцев преобладает гиалиново-капельная и гидропическая дистрофии, в дистальном отделе нефрона — гидропическая и жировая. Просветы извитых канальцев содержат многочисленные слущенные эпителиальные клетки и фрагменты их цито-



плазмы, образовавшиеся в результате клазматоза (рис. 1, в). В стро-  
ме канальцев вследствие повышения сосудистой проницаемости проис-  
ходит плазматическое пропитывание и диапедезный выход эритроцитов.

Системные нарушения гемодинамики и микроциркуляции при ЭШ [3] сопровождаются падением почечного перфузионного давления, спазмом прегломерулярных артериол и шунтированием кровотока, в результате чего соотношение между объемами кровоснабжения коркового и мозгового слоев почек становится 1:1 (вместо 9:1 в обычных условиях) и, как следствие, приводит к деструкции эпителиальных клеток [13].

Помимо клеточных и гуморальных медиаторных систем, опосредующих васкулярные эффекты эндотоксина, в последние годы в регуляции некоторых функций организма важная роль отводится предсердному натрийуретическому фактору (ПНУФ) [4]. Более того, некоторые исследователи рассматривают его в качестве потенциального медиатора гемодинамических расстройств при ЭШ и сепсисе [11]. С помощью радиоиммунологического метода выявлено, что через 2 ч после ЭШ уровень ПНУФ повышается в 13 раз и сохраняется высоким в течение 6 ч наблюдения [11]. Эти результаты получили подтверждение в наших электронно-микроскопических наблюдениях миокарда кроликов и собак в динамике ЭШ [9].

В промежуточный период ЭШ при светооптическом изучении тканей легких и почек прогрессируют морфологические изменения. Нарастающее повышение проницаемости аэрогематического барьера приводит к усилению отека стромы и респираторного эпителия, увеличению площади и количества кровоизлияний, выраженной секвестрации полиморфноядерных лейкоцитов. В почках отчетливо выражен тромбогеморагический синдром, когда одновременно сосуществуют тромбоз и кровоизлияния в межканальцевых пространствах. В эпителии извитых канальцев, по сравнению с предыдущим периодом ЭШ, регистрируются более грубые изменения, вплоть до разрушения апикальных отделов клеток и некроза.

При электронно-микроскопическом исследовании легких более выражены отек респираторного эпителия, ателектазы, повышение сосудистой проницаемости, реологические нарушения, внутрисосудистое свертывание, разрушение сурфактанта. В строме среди коллагеновых волокон на фоне отека основного вещества отмечаются плазматическое пропитывание волокнистых структур и образование фибриноида (рис. 2, а). Формирование значительной массы аморфного материала происходит в непосредственной близости от фибрилл и клеточных элементов соединительной ткани, в результате чего стромальный «метаболический пояс» становится шире. Наличие дополнительного препятствия на границе воздух — кровь еще больше нарушает газообмен и усиливает проявление острой легочной недостаточности.

В почках повышение проницаемости гломерулярных капилляров приводит к появлению белка в капсуле и канальцах. В связи с этим усиливается реабсорбционная функция эпителия проксимальных канальцев. Фактически, накопление крупных капель белка в цитоплазме последних, активация лизосомального аппарата — это ультраструктурное выражение адаптации нефроцитов в условиях ЭШ. Однако продолжительное расстройство кровообращения может привести к истощению функциональной способности эпителия проксимальных канальцев, что документируется развитием некроза его клеток (рис. 2, б). Одновременно в дистальных канальцах регистрируется резко выраженная вакуольная дистрофия, связанная с усилением реабсорбции натрия в этом отделе нефрона. В свою очередь, это обусловлено характерным для ЭШ повышением секреции альдостерона и подтверждается гипонатрийурией у экспериментальных животных [12]. Снижение концентрации натрия в моче и последовательное развитие вакуольной дистрофии эпителия дистальных канальцев являются морфологическим вы-



ражением ишемии коркового слоя почек и повышения сосудистой проницаемости.

Через трое суток, как видно в световом микроскопе, ткань легкого на значительном протяжении уплотнена вследствие наличия ателектазов и геморрагий. В участках кровоизлияний происходит гемолиз эрит-



Рис. 2. Промежуточный период эндотоксического шока: *а* — плазматическое пропитывание интерстициального пространства, увеличение размеров стромы за счет многочисленных коллагеновых волокон и образования фибриноида (легкое). Ув. 10 000; *б* — некроз эпителия проксимального канальца (почка). Ув. 1 400.

роцитов. Некоторые клетки альвеолярного эпителия выглядят интактными, другие — дистрофически измененными. В очагах с ателектазами встречаются участки пролиферации фибробластов. Кроме того, обнаруживается активация альвеолярных макрофагов. Часть артериол легких и почек спазмирована, нередко в просвете их видны слущенные клетки. В почках наряду с изменениями, характерными для предыдущего периода, отмечаются также компенсаторные сдвиги, связанные с улучшением органного кровотока.



На стадии поздней эндотоксемии (спустя 3 сут) при ультраструктурном исследовании выявляется качественно новый признак — интерстициальный фиброз, сопровождающийся значительным увеличением числа фибробластов и продуцируемого ими коллагена. У выживших животных отек эндотелия в этот период скорее исключение, чем прави-

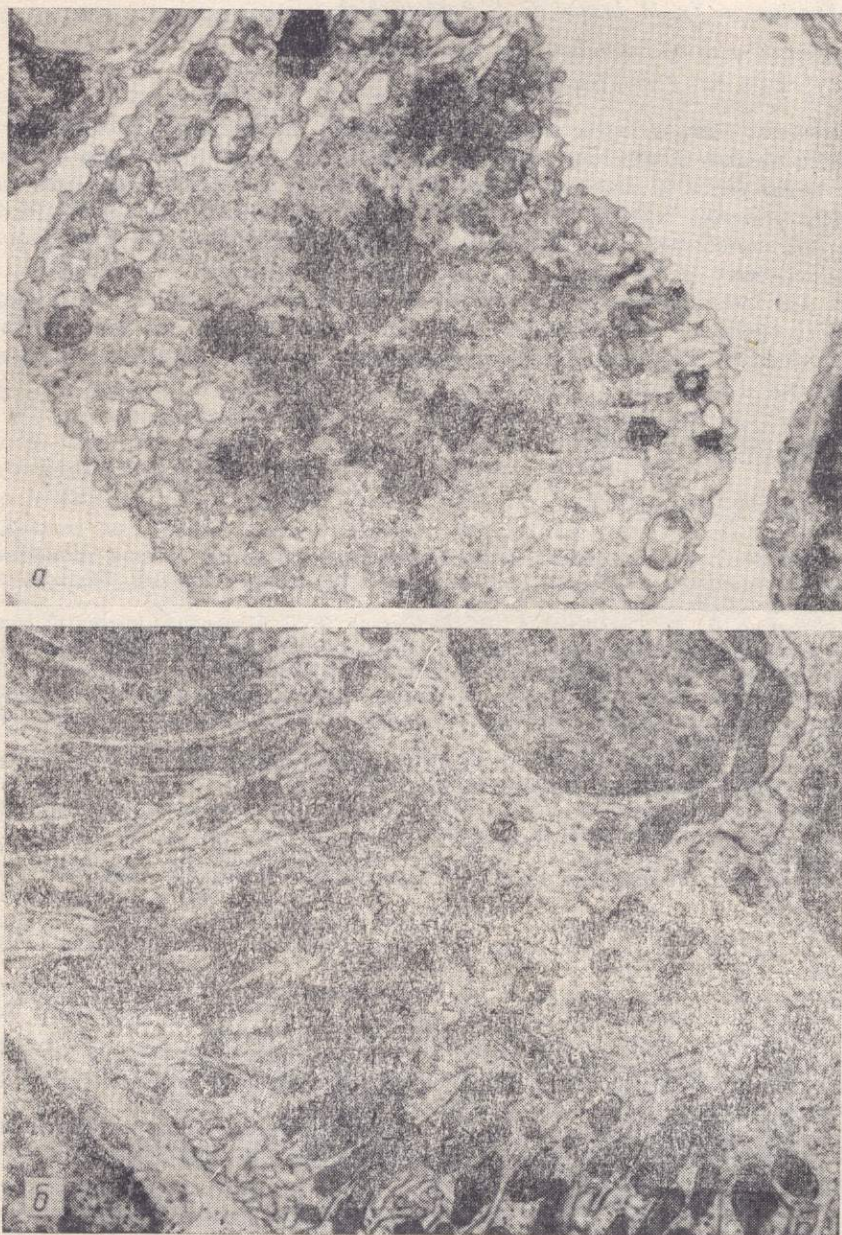


Рис. 3. Стадия поздней эндотоксемии: *а* — митоз (стадия метафазы) пневмоцита II типа (легкое). Ув. 5600; *б* — восстановление ультраструктуры эпителиальных клеток дистального канальца (почка). Ув. 5600.

ло: обычно гидратация носит парциальный характер и не распространяется на всю клетку. Деструкция пневмоцитов I типа на значительном протяжении обнажает базальную мембрану. На смену респираторным эпителиоцитам приходят пневмоциты II типа, образующиеся в результате митотического деления (рис. 3, *а*).

В почках наряду со структурными нарушениями отмечаются и адаптивные изменения, связанные с улучшением микроциркуляции.



Признаки внутрисосудистой коагуляции в капиллярах клубочков не выявляются [10]. В цитоплазме нефроцитов восстанавливается структура митохондрий, уменьшается количество липидного материала и вторичных лизосом, реже встречаются вакуоли (рис. 3, б).

*N. G. Kharlanova, Yu. M. Lomov, E. A. Bardakhchian*

# ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE LUNGS AND KIDNEYS DURING ENDOTOXIN SHOCK

Ultrastructural changes in the lungs and kidneys in the dynamics of endotoxin shock have been studied in experiments on rats, rabbits and dogs. It has been shown that in the initial period of shock in the epithelial cells of alveoli and convoluted tubules dystrophic processes take place and simultaneously the vascular permeability increases. In the intermediate period of the endotoxin shock the mesenchymal dystrophy is additionally registered in the lungs, while necrosis of epithelium of some tubules — in the kidneys. The interstitial fibrosis and mitosis of pneumocytes of type II, substituting the respiratory epithelium are revealed in the lungs at the stage of late endotoxemia. The adaptive changes, arising as a result of improving renal hemodynamics are observed in the kidneys.

Research Antiplague Institute,  
Rostov-on-the Don

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бардахчян Э. А., Харланова Н. Г. Ультраструктурные проявления тромбо-геморрагического синдрома в легких при эндотоксическом шоке // Бюл. эксперим. биологии. — 1990. — 109, № 1. — С. 82—84.
2. Гологорский В. А., Гельфанд Б. Р., Багдатьян В. Е. Печеночно-почечный синдром как компонент полиорганной недостаточности у больных с инфекционно-токсическим шоком // Анестезиология и реаниматология. — 1985. — № 4. — С. 3—7.
3. Квочина Л. И., Коцюруба В. Н., Мойбенко А. А., Грабовский Л. А. Нарушения кардио- и гемодинамики при эндотоксическом шоке // Физиол. журн. — 1989. — 35, № 3. — С. 43—49.
4. Мойбенко А. А., Павлюченко В. Б. Сердце как эндокринный орган // Физиол. журн. — 1990. — 36, № 3. — С. 99—109.
5. Симбирцев С. А., Беляков Н. А., Коньчев А. В. Синдром полиорганной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. — 1988. — № 2. — С. 73—78.
6. Харланова Н. Г., Бардахчян Э. А. Влияние эндотоксина на ультраструктуру и сухую массу альвеолярных клеток // Биол. журн. Армении. — 1988. — 41, № 1. — С. 50—56.
7. Харланова Н. Г., Бардахчян Э. А. Ультраструктурные проявления синдрома шокового легкого при эндотоксемии // Журн. эксперим. клин. медицины. — 1988. — 28, № 3. — С. 296—302.
8. Харланова Н. Г., Бардахчян Э. А. Ультраструктурные особенности нарушения некоторых нереспираторных функций легких в динамике эндотоксического шока // Анестезиология и реаниматология. — 1988. — № 4. — С. 37—41.
9. Харланова Н. Г., Бардахчян Э. А. Ультраструктурные особенности изменений капилляров и предсердных кардиомиоцитов при введении эндотоксина // Цитология и генетика. — 1992. — 26, № 2. — С. 17—20.
10. Харланова Н. Г., Бардахчян Э. А. Ультраструктурные изменения клубочков и юктагломерулярного комплекса в различные периоды эндотоксического шока // Физиол. журн. — 1992. — 35, № 4. — С. 56—62.
11. Lubbesmeyer H., J., Woodson L., Traber L. D. et al. Immunoreactive atrial natriuretic factor is increased in ovine model of endotoxemia // Amer. J. Physiol. — 1988. — 254, N 4. — P. 567—571.
12. Lugon J. R., Boim M. A., Ramos O. L. et al. Renal function and glomerular hemodynamic in male endotoxemic rats // Kidney Int. — 1989. — 36, N 4. — P. 570—575.
13. Masayuki Y., Kambayashi J., Hideaki T. et al. Renal insufficiency induced by locally administered endotoxin in rabbits // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol. — 1990. — 12, N 7. — P. 487—491.
14. Peng Fei-shen, Shi Chun-zhang. Acute renal failure and multiple organ system failure // Arch. Surg. — 1987. — 122, N 10. — P. 1131—1133.
15. Sweet S., Glenney C., Fitzgibbons J. Synergistic effects of acute renal failure and respiratory failure in the surgical intensive care unit // Amer. J. Surg. — 1981. — 141, N 4. — P. 492—496.

Ростов-на-Дону науч.-исслед. противочумный ин-т  
Госкомитет по санэпиднадзору Российской Федерации

Материал поступил  
в редакцию 15.12.92