

Grażyna ORLICZ-SZCZĘSNA

Efekty farmakologicznego blokowania reakcji antygen—przeciwciała w zespole ostrej niewydolności płuc naczyniowopochodnej (ARDS)

The Effects of Pharmacological Blocking of the Antigen—Antibody Reaction in Adult Respiratory-Distress Syndrome (ARDS)

W r. 1967 Ashbaugh i wsp. (1) opisali i wyodrębnili zespół ostrej niewydolności płuc naczyniowopochodnej (*adult respiratory-distress syndrome* — ARDS) jako powikłanie u ofiar ciężkich urazów, wstrząsów o różnej etiologii, u pacjentów po rozległych operacjach. W wyniku dalszych badań klinicznych i morfologicznych okazało się, że ARDS stanowi również powikłanie zatruc środkami chemicznymi, zakażeń wirusowych i bakteryjnych oraz dializy i krążenia pozaustrojowego. Ocenia się, że dość rozpowszechniony na świecie zespół ARDS (ok. 150 000 zachorowań rocznie) prowadzi, mimo postępów w leczeniu, do zgonów blisko połowy chorych, stanowi więc bardzo istotny problem medyczny (2).

Patogeneza ARDS jest mało poznana, lecz coraz częściej przyjmuje się, że zespół ten można uznać za nieswoisty odczyn na różne czynniki patogenetyczne (4). Wobec braku dokładnej znajomości mechanizmów doprowadzających w efekcie do ostrej niewydolności płuc, leczenie obecnie stosowane jest terapią głównie objawową.

W ostatnim okresie dużo uwagi poświęcono w badaniach udziałowi procesów immunobiochemicznych w powstawaniu ARDS. Wykazano zapoczątkowanie zmian morfologicznych w płucach pod wpływem aktywacji kaskady dopełniacza. Kaplow i Goffinet (6) stwierdzili natomiast, że przyczyną aktywacji układu dopełniacza u chorych dializowanych, u których rozwinął się zespół ARDS, było zetknięcie się osocza krwi z błoną celofanową dializatora. Kolejne badania chorych wykazały zwiększony u nich przepływ chłonki przez płuca z agregacją granulocytów (5). Wyniki tych badań sugerują, że w etiopatogenezie ARDS istotny udział mają mechanizmy immunologiczne. W związku z tym

postanowiono dokonać oceny efektu farmakologicznego blokowania reakcji antygen—przeciwciała w doświadczalnym zespole ARDS u szczurów.

MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Badania przeprowadzono na szczurach samcach rasy Wistar o masie 200—250 g. Zwierzęta podzielono na 3 grupy:

Grupa I — zwierzęta kontrolne (3 szczury).

Grupa II — zwierzęta, u których wywoływano doświadczalny zespół ARDS przez immobilizację w niskiej temperaturze (10 szczurów).

Grupa III — zwierzęta, które przed poddaniem ich immobilizacji w niskiej temperaturze otrzymywały jednorazowo inhalację Intalu, firmy Fisons, GB (10 szczurów).

Zwierzęta na 24 godz. przed doświadczeniem nie otrzymywały pokarmu, jedynie wodę *ad libitum*. W celu wywołania stresu immobilizacji w niskiej temperaturze szczury zawijano w metalowe elastyczne siatki, aby nie mogły wykonywać ruchów ciałem przy zachowanej zdolności oddychania. Unieruchomione w ten sposób zwierzęta umieszczano w temp. $+4^{\circ}\text{C}$ na czas 4 godz. Potem zwierzęta dekapitowano i do badań pobierano płuca. Materiał utrwalano w 4% formalinie obojętnej, odwadniano i zatapiano w parafinowe bloczki, z których krajano preparaty o grubości 8 μm . Wykonano w nich barwienie hematoksyliną i eozyną oraz według Massona na tkankę łączną.

WYNIKI BADAŃ

Grupa kontrolna

Tkanka płucna zwierząt grupy kontrolnej wykazywała prawidłową budowę morfologiczną. Pęcherzyki płucne — powietrzne, przegrody międzypęcherzykowe — wąskie, oskrzeliki — prawidłowej struktury (ryc. 1).

Grupa I doświadczalna

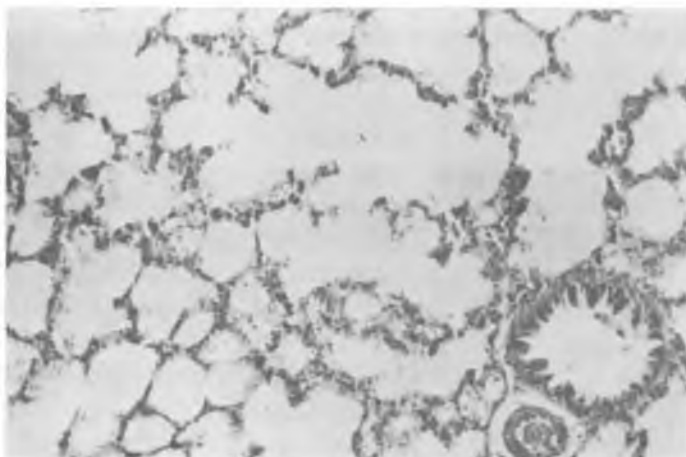
(po stresie immobilizacji w niskiej temperaturze)

W mikroskopowym obrazie płuc po stresie immobilizacji stwierdzono duże zmiany morfologiczne. Struktura tkanki płucnej była zupełnie zniszczona, z masywnymi naciekami w podścielisku z komórek mezenchymalnych i zapalnych. Stwierdzono w preparatach liczne agregaty elementów morfologicznych krwi i włókienka, powodujące mikrozatory tętniczek płucnych. W licznych pęcherzykach widoczny wysięk krwotoczny (ryc. 2).

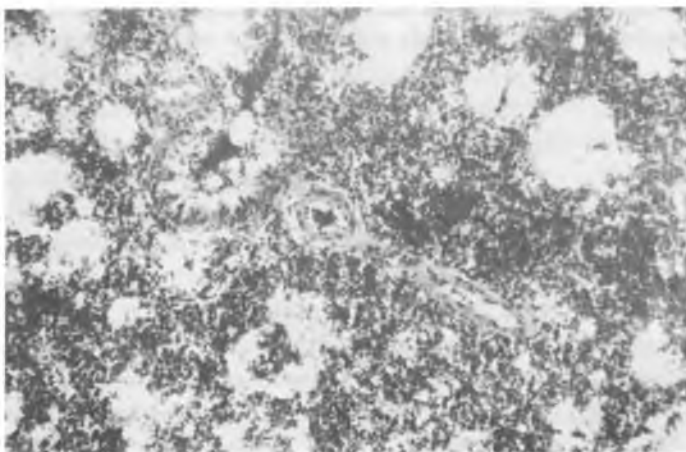
Grupa II doświadczalna

(po Intalu i stresie immobilizacji w niskiej temperaturze)

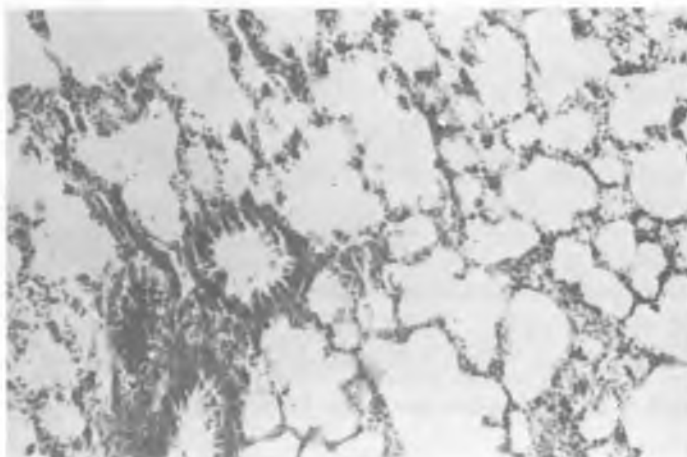
Zmiany w płucach po zastosowaniu Intalu przed poddaniem zwierząt stresowi były niezbyt nasilone. Struktura tkanki zachowana. Widoczne, nieco pogrubiałe w porównaniu z kontrolą, przegrody międzypęcherzykowe. Wokół oskrzelików



Ryc. 1. Grupa kontrolna. Barwienie hematoksyliną i eozyną. Pow. 100 ×
Control group. Staining with hematoxylin and eosin. Magn. 100 ×



Ryc. 2. Grupa I doświadczalna. Barwienie hematoksyliną i eozyną. Pow. 100 ×
Experimental group I. Staining with hematoxylin and eosin. Magn. 100 ×



Ryc. 3. Grupa II doświadczalna. Barwienie hematoksyliną i eozyną. pow. 100 ×
Experimental group II. Staining with hematoxylin and eosin. Magn. 100 ×

— komórkowy naciek zapalny. W pojedynczych naczyniach krwionośnych obserwowano agregaty elementów morfotycznych krwi, tworzące mikrozatory (ryc. 3).

DYSKUSJA

Silny stres immobilizacji w niskiej temperaturze spowodował u zwierząt doświadczalnych wystąpienie bardzo dużych zmian morfologicznych. W tkance płucnej obserwowano masywne nacieki zapalne, krwotoczny wysięk w pęcherzykach, mikrozatory tętniczek płucnych z całkowitym zniszczeniem struktury tkanki.

Zastosowanie jednorazowej inhalacji Intalu bezpośrednio przed poddaniem szczurów stresowi spowodowało znaczne ograniczenie zmian patologicznych w płucach. W preparatach tej grupy obserwowano nieznaczne poszerzenie przegród międzypęcherzykowych oraz nacieki zapalne zlokalizowane wokół oskrzelików. W pojedynczych naczyniach krwionośnych widoczne były agregaty elementów morfotycznych krwi. Struktura tkanki została zachowana, z powietrznymi pęcherzykami płucnymi.

Intal jest preparatem dwusodowym kromoglikanu o działaniu przeciwastmatycznym i przeciwalergicznym. Mechanizm działania tego leku polega na blokowaniu reakcji antygen—przeciwciało. Intal podawany w inhalacji utrzymuje swój efekt działania farmakologicznego ok. 6 godz. (7). Zastosowanie Intalu w przeprowadzonym doświadczeniu spowodowało ograniczenie zmian patologicznych w badanej tkance, wykazując prewencyjne działanie w doświadczalnym modelu płuca wstrząsowego.

Opisane zmiany morfologiczne stwierdzone w grupie I (po stresie immobilizacji) odpowiadają obrazowi przedstawionemu przez innych autorów jako charakterystyczne dla ARDS. Blaisdell (3) poszerzył obserwacje morfologiczne zespołu o dane kliniczne, wykazując u chorych pełne kliniczne i radiologiczne objawy obrzęku płuc, hipoksemię, hiperkapnię oraz nie dającą się opanować niewydolność oddechową, będącą bezpośrednią przyczyną zgonu.

W badaniach ultrastrukturalnych płuc w zespole ARDS już we wczesnym okresie stwierdzono zmniejszenie liczby pneumocytów typu I, proliferację pneumocytów typu II, pogrubienie ścian pęcherzyków, niedodmę wywołaną niszczeniem surfaktantu oraz zwiększenie przepuszczalności bariery pęcherzykowo-łośniczkowej (4, 1). W doświadczeniach na zwierzętach wywoływano zmiany morfologiczne odpowiadające zespołowi ARDS pod wpływem hipoksji mózgu i kwasicy. Mechanizm ten doprowadzał do skurczu żył płucnych z podwyższeniem ciśnienia łośniczkowego, wyrzutu katecholamin, uszkodzenia śródbłonek naczyńowych z wtórną zakrzepicą i obrzękiem płuc (4).

Istnieją obecnie sugestie, że ARDS jest nieswoistym odczynem na różne czynniki patogenetyczne. Wykazany w doświadczalnym modelu ARDS prewen-

cyjny wpływ Intalu pozwala przyjąć hipotezę o udziale reakcji antygen—przeciwciało w etiopatogenezie tego zespołu.

PIŚMIENNICTWO

1. Ashbaugh D. G. i wsp.: Acute Respiratory Distress in Adults. *Lancet* **2**, 319, 1967.
2. Ashbaugh D. G. i wsp.: Continuous Positive-Pressure Breathing (CPBP) in Adult Respiratory Distress Syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Dis.* **57**, 31, 1969.
3. Blaisdell F. W.: Pathophysiology of the Respiratory Distress Syndrome. *Arch. Surg.* **108**, 44, 1974.
4. Bone R. i wsp.: Intravascular Coagulation Associated with the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Med.* **61**, 585, 1976.
5. Jacob H. S. i wsp.: Complement-Induced Granulocyte Aggregation. *N. Engl. J. Med.* **302**, 789, 1980.
6. Kaplow I. S., Goffinet J. A.: Profound Neutropenia During the Early Phase of Hemodialysis. *JAMA* **203**, 1135, 1986.
7. Podlewski J. K., Chwalibogowska-Podlowska A.: *Leki współczesnej terapii*. PZWL, Warszawa 1986.

Otrzymano 1991.07.02.

SUMMARY

In the experimental model of ARDS in rats there was investigated the influence of Intal (Fisons, GB) on the changes in the rat's lungs. Intal was inhaled through the respiratory system. Morphological examinations were carried out by hematoxylin and eosin staining. The results of experiment show that Intal seems to be a protective remedy in ARDS.