

© И.С.Шорманов, 2005
УДК 616.61:616.1-005

И.С.Шорманов

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ РАССТРОЙСТВЕ РЕНАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

I.S.Shormanov

MORPHOLOGICAL BASES OF IMPAIRED KIDNEY FUNCTION IN DISORDERS OF RENAL HEMODYNAMICS

Кафедра урологии с курсом нефрологии и кафедра патологической анатомии Ярославской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось установление структурных основ нарушения функции почек в условиях затрудненного оттока венозной крови от этих органов. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Моделирование застойного полнокровия почек осуществляли путем создания стеноза легочного ствола у 22 щенков. Животных наблюдали в сроки от 6 месяцев до 2-х лет. Их почки подвергали гистологическому, стереометрическому и морфометрическому исследованию. В качестве контроля использовали материал от 10 собак соответствующего возраста. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что сужение легочного ствола, в связи с венозной гиперемией почек, с течением времени приводит к возникновению комплекса адаптационных и патологических изменений в их сосудистой системе. Первые выражаются в повышении тонуса артерий, перестройке части из них по замыкающему типу, вторые - в развитии склероза и гиалиноза ренальных сосудов. Последнее сопровождается расстройством гемоциркуляции в кровеносном бассейне почек, а вторично страдают гломерулы и несосудистые структуры данных органов. Почечные клубочки подвергаются склерозу, а ренальная паренхима, представленная системой канальцев, дистрофическим и атрофическим изменениям. На ее месте происходит разрастание стромы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Весь этот комплекс морфологических изменений является предпосылкой для нарушения функции почек, что и наблюдается в клинике у больных с тяжелыми формами стеноза легочного ствола.

Ключевые слова: почки, стеноз легочного ствола, морфологическая перестройка, нарушение функции.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to ascertain structural bases of dysfunction of the kidneys under conditions of hampered outflow of venous blood from these organs. **MATERIALS AND METHODS.** Modeling the congested plethora of the kidneys was fulfilled by creation of stenosis of the pulmonary trunk in 22 puppies. The animals were observed in the terms from 6 months through 2 years of age. Their kidneys were investigated histologically, stereometrically and morphologically. Material from 10 dogs of the corresponding age was used as controls. **RESULTS.** It was shown that constriction of the pulmonary trunk because of venous hyperemia of the kidneys with time leads to the appearance of a complex of adaptative and pathological alterations in their vascular system. The first ones manifest themselves as higher tone of the arteries, changes in some of them by a closing type, the second ones - in the development of sclerosis and hyalinosis of the renal vessels. The latter is followed by disturbed hemocirculation in the blood basin of the kidneys, and then glomeruli and non-vascular structures of the organs are impaired. Renal glomeruli are liable to sclerosis, while the renal parenchyma presented by a system of channels - to dystrophic and atrophic changes. On its place stroma grows. **CONCLUSION.** All this complex of morphological alterations is a precondition for disturbance of the kidney functions which is observed in the clinic of patients with severe forms of stenosis of the pulmonary trunk.

Key words: kidneys, stenosis of the pulmonary trunk, morphological alterations, impaired functions.

ВВЕДЕНИЕ

Оптимальный режим кровообращения в сосудистом бассейне почек является необходимым условием их нормальной деятельности [1,2,3]. Между тем, при ряде заболеваний, к которым относятся врожденные и приобретенные пороки сердца, хроническая легочная патология, тромбоз ренальных вен различной этиологии, возникает нарушение венозного оттока от этих органов [4,5], что не может не отразиться на их структуре и функции. Особенности изменения почек при расстройстве гемоциркуляции нашли отражение в ряде работ [3,6,7], однако большинство из них посвяще-

ны изучению только ренального артериального русла и выполнены без широкого использования количественных методов исследования.

Целью настоящей работы является установление морфологических основ нарушения функции почек в условиях затрудненного оттока крови от этих органов, обусловленного моделированием врожденного порока сердца в виде стеноза легочного ствола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сужение легочного ствола проводили у 22 щенков в возрасте от 1,5 до 6 месяцев по разработан-

Удельная площадь различных тканевых компонентов почек в контроле и при экспериментальном стенозе легочного ствола ($\bar{X} \pm m$)

Характер серии	ВН	АР	КЛ	КН	СТ
Контроль	4,0±0,2	3,2±0,1	6,0±0,1	70,3±0,3	16,5±0,2
Стеноз	9,2±0,1	2,7±0,1	5,7±0,1	59,2±0,2	23,2±0,2
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечания: ВН – вены; АР – артерии; КЛ – клубочки; КН – канальцы; СТ – строма.

ной методике [8]. Последнее приводило к повышению давления крови в правых отделах сердца и затруднению венозного оттока из ренального бассейна [5,8]. Животных наблюдали в сроки 6-12 (10), 12-18 (7) и 18-24 (5) месяцев, после чего умерщвляли кровопусканием под наркозом. Из различных отделов их почек вырезали кусочки, фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. В качестве контроля использовали материал от 10 собак соответствующего возраста. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизон, Массону, Мак-Манусу и Харту; импрегнировали серебром по Гомори. Стереометрию почек проводили методом точечного счета [9,10]. При этом устанавливали удельную площадь вен, артерий, клубочков, канальцев и стромы, этого органа. Морфометрию различных звеньев ренальной сосудистой системы осуществляли с помощью винтового окуляр-микрометра. Артериальные ветви в зависимости от уровня ветвления делили на 5 групп: междольковые (МДЛА), дуговые (ДА) и междольковые (МДА) артерии, а также приносящие (ПАР) и выносящие (ВАР) артериолы гломерул. В них измеряли наружный (D) и внутренний (d) диаметр. Толщину стенки этих сосудов и площадь их поперечного сечения рассчитывали по формулам: $m=(D-d)/2$ и $S=\pi m(D-m)$ [9]. Одновременно фиксировали в процентах количество артерий различного уровня ветвления, имеющих в интиме косо и продольно ориентированные гладкомышечные клетки. Толщину стенки почечных вен определяли как частное от деления результатов двух измерений: в наиболее тонком и толстом участках. Наряду с этим измеряли диаметр клубочков в средней зоне коры почки и количество клеток на их поперечном срезе. Весь цифровой материал подвергали статистической обработке с определением достоверности полученных данных посредством критерия t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования показали, что создание модели врожденного порока сердца в виде

стеноза легочного ствола с течением времени приводит к выраженным изменениям сосудистого русла почек. В частности, нарушение оттока крови от этих органов сопровождается расширением ренальных вен различного калибра с переполнением их кровью, коллагенизацией стенок и гиперплазией в них гладкомышечных клеток (рисунок, а). Артериальные ветви почек, наоборот, сокращаются, на что указывает уменьшение их просвета и утолщение стенок с гофрированием внутренней эластической мембраны и вытеснением клеток эндотелия на вершины ее складок (рисунок, б). В некоторых артериях выявляются склеротические изменения. Они касаются преимущественно их интимы, которая неравномерно утолщается, приводя к сужению сосудистого просвета (рисунок, в). В артериолах в ряде случаев обнаруживается гиалиноз стенки. Ренальные клубочки характеризуются мозаичностью: одни из них увеличены за счет полнокровия капиллярных петель, а другие – уменьшены и ишемизированы. В части гломерул констатируются признаки сморщивания, склероза и гиалиноза (рисунок, г). Морфологические изменения касаются не только кровеносной системы почек, но также канальцевого аппарата нефронов и стромы изучаемых органов. В эпителии канальцев выявляется зернистая и вакуольная дистрофия, а в просвете их обнаруживаются зернистые цилиндры. В ренальной строме отмечается гиперплазия ретикулиновых и огрубение коллагеновых волокон.

Результаты измерений и подсчетов позволили дать количественную оценку состоянию сосудистого русла, паренхимы и стромы почек в условиях затрудненного оттока венозной крови.

Согласно данным стереометрии отраженным в табл. 1, удельная площадь вен увеличивается в 2,3 раза, а артерий и клубочков снижается соответственно в 1,2 и в 1,1 раза. Площадь почечных канальцев сокращается в 1,2 раза, а аналогичный показатель, характеризующий состояние ренальной стромы, возрастает в 1,4 раза. Приведенные цифры свидетельствуют о том, что в условиях нарушения оттока крови от почек возникает гипер-

Таблица 2
Площадь поперечного сечения средней оболочка почечных артерий (в $\mu\text{м}^2$) в контроле и при стенозе легочного ствола ($\bar{X} \pm m$)

Характер серии	Артерии			Артериолы	
	МДЛА	ДА	МДА	ПАР	ВАР
Контроль	25000±500	5700±600	2000±60,0	500±20,0	300±30,0
Стеноз	77300±4819	9040±575	2635±69,0	720±12,0	480±10,0
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 3

Количество артерий почечного бассейна, содержащих косопродольную мускулатуру интимы (в %), в контроле и при стенозе легочного ствола

Характер серии	Артерии			Артериолы	
	МДЛА	ДА	МДА	ПАР	ВАР
Контроль	0	2,3	2,5	0	0
Стеноз	0	4,5	34,0	5,5	0

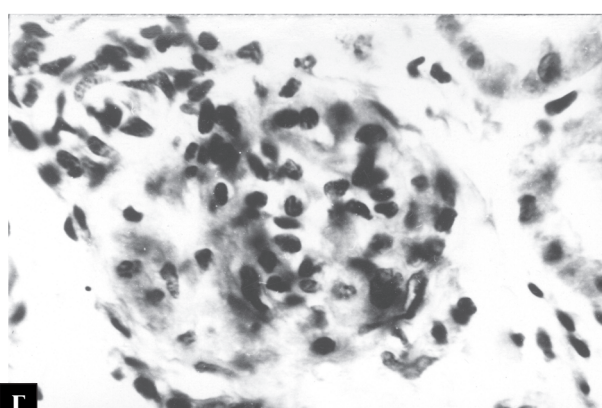
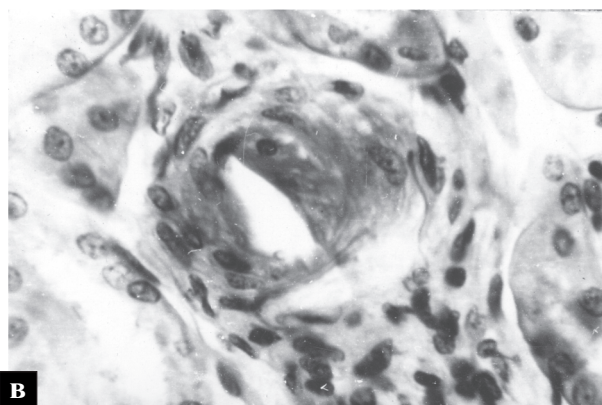
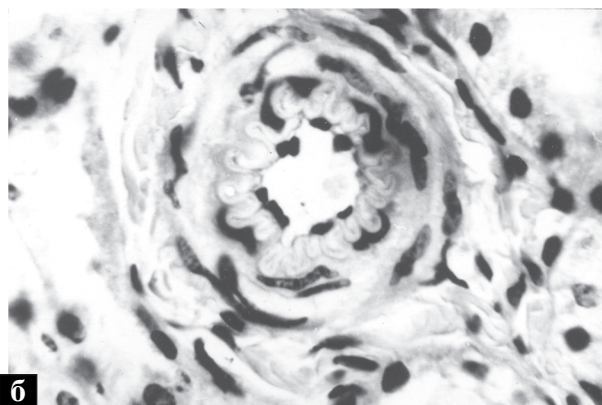
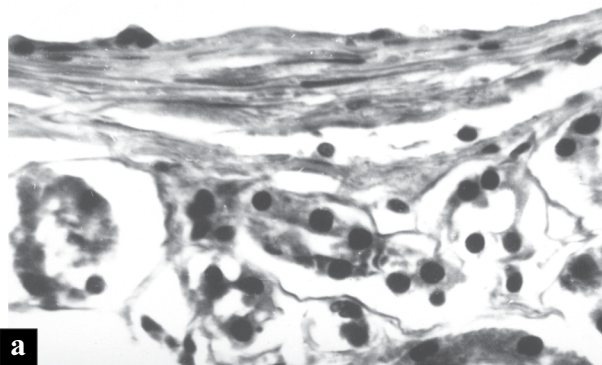


Рисунок. Состояние различных тканевых структур почек при экспериментальном стенозе легочного ствола. а – гиперплазия гладкомышечных клеток в стенке вены коркового слоя почек; б – утолщение стенки междольковой артерии почки с гофрированием ее внутренней эластической мембраны; в – склероз и утолщение интимы междольковой артерии почки с сужением ее просвета; г – сморщивание и склероз почечного клубочка. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 400$.

мия венозного и ишемия артериального отдела сосудистого бассейна этих органов. Гломерулярный аппарат подвергается редукции, хотя и весьма незначительной. Вместе с тем развиваются атрофические изменения паренхимы почек и разрастание ее стромы.

Морфометрия различных отделов сосудистого русла почек при моделируемом расстройстве кровообращения выявила утолщение стенки ренальных вен с $3 \pm 0,5$ мкм до $5 \pm 0,5$ мкм ($p < 0,01$). В направлении увеличения меняется и площадь поперечного сечения стенок артериальных ветвей почек (табл. 2). Так, в МДЛА она возрастает в 3,1 раза, в ДА и ВАР – в 1,6 раза, а в МДА и ПАР соответственно в 1,3 и 1,4 раза. Это свидетельствует о том, что в основе утолщения стенок данных сосудов лежит не только их гипертонус с изменением соотношения между длиной и толщиной гладкомышечных клеток в пользу последней, а прежде всего гипертрофически-гиперпластические изменения циркулярной мускулатуры средней оболочки.

В условиях нарушенного оттока крови из почечного бассейна меняется развитие не только циркулярной, но и косопродольной мускулатуры почечных артерий. Она представлена мышечными пучками расположенными в интиме этих сосудов и ориентированными вдоль их оси. Подобная мускулатура встречается и в почечных артериях контрольных животных, однако в экспериментальном материале распределение ее в ренальном артериальном русле и частота выявления существенно меняются. Из табл. 3 видно, что в контроле среди МДЛА, ПАР и ВАР нет сосудов с такими мышцами; на уровне ДА они составляют 2,3%, а на уровне МДА – 2,5%. В то же время у собак опытной серии число ДА, обладающих ими, возрастает почти в 2 раза, а количество МДА – в 13,6 раз; кроме того, косопродольные мышцы появляются в части ПАР.

Изменяются при экспериментальном стенозе легочного ствола и параметры почечных клубочков. В частности, диаметр этих структур уменьшается с $103 \pm 0,6$ мкм до $94 \pm 0,4$ мкм ($p < 0,001$), а количество клеток на их территории снижается с $131 \pm 0,9$ до $122 \pm 0,7$ ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что после стенозирования легочного ствола, в связи с нарушением оттока крови от почек, развивается комплекс структурных изменений всех тканевых компонентов этих органов. Данный процесс начинается с их сосудистой системы и проявляется в том, что емкость ренального венозного русла резко возрастает. Повышение гемодинамической нагрузки на почечные венозные коллекторы сопровождается мышечной гипертрофией их стенок. Затруднение оттока крови от почек создает угрозу замедления движения ее по сосудам микроциркуляторного русла с последующим расстройством клубочковой фильтрации и возможной органной дисфункцией. В порядке компенсации нарушенной гемодинамики происходит рефлекторное сокращение стенок почечных артерий и емкость данного отдела ренального кровеносного русла существенно снижается. Значение упомянутого рефлекса, который некоторые авторы называют вено-артериальной реакцией [11,12], заключается в том, что при повышении тонуса артерий сопротивление их возрастает [13,14,15]. При этом понижается давление крови, поступающей в систему микроциркуляции, в том числе и в гломерулы почек, что обеспечивает адекватный режим питания их паренхимы и стромы, а также кровенаполнение клубочков. В условиях гипертонуса, как показали наши исследования, развивается гипертрофия циркулярной мускулатуры меди ренальных артерий различного уровня ветвления с увеличением площади их поперечного сечения. В конечном итоге степень развития этой мускулатуры приходит в соответствие с функциональной нагрузкой на стенку данных сосудов. Одновременно включается еще один механизм компенсации направленный на коррекцию нарушенного кровотока, суть которого заключается в увеличении в артериальном русле почек численности сосудов, имеющих во внутренней оболочке пучки косо и продольно ориентированных гладкомышечных клеток. Согласно данным литературы [1,16], они попадают сюда, мигрируя из меди через «окна» в эластической мембране. Этот процесс является результатом реакции артерий на гипертонус [11,17]. Биологический смысл его заключается в том, что сосуды, имеющие косопродольную мускулатуру во внутренней оболочке, обладают способностью за счет гофрирования стенки и образования интимальных выбуханий резко сокращать свой просвет, вплоть до полного закрытия, что дало основание назвать их замыкающими, а сам эффект обтурации обозначить, как подушечное зажатие [11,12].

В условиях нарушенной гемодинамики подобные артерии обеспечивают переключение потоков крови внутри ренального бассейна, поддерживая необходимое для функционирования почек кровенаполнение части клубочков, другая их часть становится малокровной, в той или иной мере спадается и подвергается склерозу. Все описанные изменения, как указывалось выше, являются выражением приспособления почек к нарушенной гемодинамике, инициированной стенозированием легочного ствола. Они носят адаптационный характер и направлены на поддержание гомеостаза почечного кровообращения. С течением времени начинают проявлять себя признаки срыва компенсации и в ренальных сосудах появляются и нарастают патологические изменения. Они выражаются в разрастании коллагеновых волокон в стенках переполненных кровью вен почек, соединительнотканном утолщении интимы их артерий, а также гиалинозе артериол. Все это является выражением комплекса изнашивания ренальных сосудов. Они теряют способность к эффективному сокращению и поддержанию на адекватном уровне гемодинамического режима в кровеносном бассейне почек, что приводит к возникновению и постепенному усилению атрофических и склеротических изменений гломерулярного аппарата этих органов. Последнее проявляется уменьшением размеров клубочков почек и снижением количества клеток на их территории. Признаки патологии появляются и в других ренальных тканевых структурах. В частности, в канальцевом эпителии возникают дистрофические изменения, а с течением времени развивается атрофия канальцевой системы нефронов. Одновременно с этим идет процесс разрастания и склероза стромы. Следует отметить, что описанные выше патологические изменения различных тканевых компонентов почек напрямую связаны с продолжительностью эксперимента и степенью расстройств ренальной гемодинамики. Закономерным следствием их прогрессирования является нарушение функции почек, что выявляется и в клинике у больных стенозом легочного ствола с высоким перепадом давления на уровне пре- и постстенотической части этого сосуда [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расстройство ренальной гемодинамики, связанное с сужением легочного ствола, приводит к развитию морфологической перестройки различных тканевых компонентов почек. Первый «удар» принимает на себя сосудистая система этих органов, в которой сначала возникает ряд адаптационных, а затем и патологических изменений. Адаптацион-

ные изменения выражаются в гиперплазии мускулатуры вен, повышении тонуса и гипертрофии стенок артерий с перестройкой части из них по замыкающему типу, патологические – в развитии склероза и гиалиноза ренальных сосудов. Последнее сопровождается нарушением кровообращения в почках с появлением признаков патологии других тканевых структур этих органов. Развивается склероз ренальных гломерул, дистрофия эпителия и атрофия канальцевой системы нефронов, разрастание на их месте стромы. Все это является предпосылкой для нарушения функции почек, что имеет место и в клинике у больных стенозом легочного ствола, сопровождаемым выраженными гемодинамическими нарушениями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Новиков ЮВ, Яльцев АВ. Регуляторные структуры артерий головного мозга и почек при экспериментальной гипер- и гипотензии. *Бюлл экспер биол мед* 2002; 133 (2): 219-221
2. Перов ЮЛ. Морфологическое изучение почки в норме и патологии: возможности и ограничения. *Арх пат* 1984; (7): 78-84
3. Соколов ВВ, Каплунова ОА, Хананашвили ЯА и др. Возрастные особенности внутриорганный ангиоархитектоники большого мозга, сердца, почек и селезенки у крыс в норме и при артериальной гипертензии. *Арх анат* 1990; 98 (4): 44-57
4. Hibbert J, Hhowlett DC, Greenwood KL et al. The ultrasound appearances of neonatal renal vein thrombosis. *Br J Radiol* 1997; 70 (839): 1191-1194
5. Taylor KJW, Burns PN, Wells PNT. *Clinical applications of doppler ultrasound*. Raven Press, New York, 1995; 150-198
6. Каплунова ОА. Морфологические аспекты возрастной адаптации артериальных сосудов почек человека при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. *Арх анат* 1988; 95 (8): 36-44
7. Bonrgoingnik I, Gavellas G, Marttinez E, Pardo H. Glomerular function and morphology after renal mass reduction in dogs. *J Lab And ain Med* 1987; 109(4): 380-388
8. Шорманов СВ, Шорманов ИС, Куликов СВ. Проблема моделирования и создание дозированного стеноза легочного ствола в эксперименте. В: *Актуальные вопросы хирургии и клинической анатомии*. Пермская медицинская академия, Пермь, 2005; 179-181
9. Автандилов ГГ. *Медицинская морфометрия*. Медицина, М., 1990
10. Гуцол АА, Кондратьев БЮ. *Практическая морфометрия органов и тканей*. Томский университет, Томск, 1988
11. Есипова ИК. Морфологические проявления сосудистой компенсации нарушенного кровообращения. В: *Труды 1-го съезда Российского общества патологоанатомов*. ММА им. И.М.Сеченова М., 1996; 69-70
12. Струков АИ, Есипова ИК. Нарушения кровообращения. В: Струков АИ, Серов ВВ, Саркисов ДС, ред. *Общая патология человека*. Медицина, М., 1990; 238-394
13. Постнов ЮВ. К патогенезу первичной гипертензии: ресетинг на клеточном, органном и системном уровнях. *Кардиология* 1995; 35 (10): 4-13
14. Heagerty AM, Alkjaer C, Bund SJ. Small artery structure in hypertension: dual process of remodeling and growth. *Hypertension* 1993; 21: 391-397
15. Imig JD, Anderson GL. Small artery resistance increases during the development of renal hypertension. *Hypertension* 1991; 17: 317-322
16. Clowes AW, Clowes MM, Eingerle J, Reidy MA. Vintiens of proliferation after arterial injury. V. Role of acute distension in the inometion of smooth muscle proliferation. *Lab Invest* 1989; 60: 360
17. Яльцев АВ, Шорманов СВ. Структурная перестройка артерий головного мозга и почек при коарктации аорты в эксперименте. *Морфология* 2000; 117 (1): 29-33
18. Шорманов ИС. Функция почек больных стенозом легочного ствола. В: *Новые технологии в медицине (морфологические, экспериментальные, клинические и социальные аспекты)*. Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, 2005; 107-108

Поступила в редакцию 09.11.2005 г.