

Н.А. Щербань, Ю.С. Ландышев, С.С. Целуйко

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Амурская государственная медицинская академия, 675000, ул. Горького, 95,  
тел.: 8-(4162)-52-53-56, e-mail: agma@amur.ru; agma@nm.ru, г. Благовещенск*

### Резюме

Одним из приоритетных направлений современной нефрологии является разработка стратегии, направленной на замедление прогрессирования хронической болезни почек и предупреждение развития осложнений. В проводимом исследовании изучено состояние микрогемодиализаторного русла бронхов на функциональном и морфологическом уровнях; определены основные факторы, способствующие прогрессированию сосудистых осложнений при хронической почечной недостаточности.

*Ключевые слова:* хроническая болезнь почек, бронхи, микрогемодиализация, морфологическое исследование.

N.A. Shcherban, Y.S. Landyshev, S.S. Tseluyko

### THE MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF MICROCIRCULATION OF BRONCHIAL TUBES IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

*The Amur state medical academy, Blagoveshchensk*

### Summary

One of the priority in modern nephrology is the development of strategy directed at delay of progressing of chronic kidney disease and prevention of complications development. In our research the condition of microcirculation of bronchial tubes at functional and morphological levels is studied; the major factors leading to progressing of vascular complications in chronic renal insufficiency are determined.

*Key words:* chronic kidney disease, bronchial tubes, microcirculation, morphological research.

### Материалы и методы

Изучение состояния микроциркуляторного русла слизистой оболочки бронхов проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) во время проведения фибробронхоскопии по методике, разработанной Е.С. Кравец с соавторами (Патент №2281684 Российской Федерации, МПК<sup>7</sup> А61В1/267), с использованием лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛААК-02 («Лазма», г. Москва) у 56 больных ХБП и 23 лиц контрольной группы. Средний возраст больных составил 42,9±2,4 г., из них женщин — 29 (51,8%), мужчин — 27 (48,2%). Для проведения бронхоскопии использовали фибробронхоскоп фирмы «Olympus» (Япония). Топика расположения зонда соответствовала 1 см дистальнее шпоры верхнедолевого бронха правого легкого. Данная установка светового зонда является оптимальной, так как позволяет мини-

В настоящее время хроническая почечная недостаточность (ХПН) представляет серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему [12]. В связи с этим, в 2002 г. National Kidney Foundation's Kidney Disease Quality Outcome Initiative (NKF-KDOQI) была предложена, а в 2005 г. под эгидой KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) утверждена новая концептуальная модель хронической болезни почек (ХБП). Эта модель направлена на увеличение выживаемости больных с почечной патологией и включает критерии диагностики темпов прогрессирования заболевания для каждой стадии ХБП, выявления факторов риска развития осложнений, а также разработку мероприятий, направленных на сохранение функциональной активности почек [8]. В настоящее время одной из ведущих причин, приводящих к летальности больных ХБП, считаются сердечно-сосудистые осложнения [14]. Интересен тот факт, что при ХБП в патологический процесс вовлекаются не только крупные сосуды, как следствие поражения их атеросклерозом, но и сосуды микрогемодиализаторного русла, что является прогностически более неблагоприятным фактором [5,9].

Еще в 1998 г. лауреатами Нобелевской премии в области медицины и физиологии Ф. Мурадом, Р. Фуршготом и Л. Игнарро была разработана концепция о роли эндотелия в патогенезе ряда заболеваний [15]. Основное направление их научных исследований было посвящено изучению оксида азота (NO) и его значения в регуляции сосудистого тонуса. NO участвует в поддержании базального тонуса сосудов и индуцированной различными химическими и физическими факторами вазодилатации [6]. При ХБП отмечается развитие дисбаланса между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов — с другой [13]. Длительно существующий дисбаланс в этих системах приводит не только к нарушению функционирования системы микроциркуляции, но и морфологической перестройке микрососудистого русла [1]. Одной из точек приложения данных изменений являются сосуды малого круга кровообращения, что влечет за собой серьезные нарушения процессов газообмена [16]. Ухудшение оксигенации крови в легких приводит к усугублению гипоксического состояния при ХБП, инициированного развитием нефрогенной анемии, что не может отрицательно не сказаться на темпах прогрессирования почечной недостаточности [7]. В связи с этим целью проводимого нами исследования явилось изучение функционального и морфологического состояния сосудов микроциркуляторного русла бронхов у больных ХБП.

мизировать возникающие погрешности от регистрации колебаний магистральных сосудов межбронхиальных шпор. Для оценки эндобронхиальной микрогемодикуляции определялись средние статистические величины перфузии тканей (ПМ, а, Kv), а также проводился вейвлет-анализ с регистрацией амплитуд эндотелиальных ( $A_3$ ), нейрогенных ( $A_n$ ), миогенных ( $A_m$ ), дыхательных ( $A_d$ ) и сердечных колебаний ( $A_c$ ).

Эндобронхиальная биопсия проводилась из места установки световода после окончания записи ЛДФ-граммы. Обработка биопсийного материала проводилась по методике Y.Y. Coalson, V.T. Winter et al. (1986) [3]. Полутонкие срезы получали на ультрамикротоме «LKB-NOWA» с последующей окраской метиленовым синим. Микроскопирование и фотографирование осуществлялось на фотомикроскопе «Microphot-FXA» (фирма «NIKON», Япония) при увеличениях X 25, 50, 150, 250 (иммерсия). Ультратонкие срезы изучали с помощью электронного микроскопа «Теснаи G2 Spirit TWIN» (фирма «FEI Company», Нидерланды) после предварительного окрашивания уранил-ацетатом и цитратом свинца.

Оценка суммарного уровня стабильных метаболитов NO проводилась колориметрическим методом с использованием реактива Грисса для нитрит-иона [4, 11] и восстановления нитрат-иона до нитрит-иона кадмивой пылью, импрегнированной медью [10]. Оптическая плотность образовавшегося комплексного соединения оценивалась на спектрофотометре «ВЮ-ТЕК» (США) при длине волны 540 нм. Уровень метаболитов NO в сыворотке крови определялся по калибровочной кривой и измерялся в мкмоль/л.

### Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования было выявлено, что показатель микроциркуляции значительно снижен у больных ХБП ( $14,2 \pm 1,3$  ПЕ) по сравнению с контрольной группой ( $82,3 \pm 3,4$  ПЕ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о сокращении перфузии в исследуемой зоне. Это могло быть связано с рядом факторов. Одними из наиболее значимых причин ухудшения микрососудистого кровотока при ХБП рассматривают развитие нефрогенной анемии, изменение реологических свойств крови, ремоделирование сосудистого русла, нарушения эндогенной регуляции. Коэффициент вариации превысил нормальные значения в 3,7 раза, что отражало значительную изменчивость кровотока в микроциркуляторном русле. Данные вейвлет-анализа позволили выявить некоторые особенности функционирования эндобронхиальной микроциркуляции, которые, прежде всего, характеризовались снижением  $A_3$ -колебаний ( $3,1 \pm 0,6$  ПЕ) по сравнению с контрольной группой ( $3,9 \pm 1,0$  ПЕ;  $p < 0,05$ ), что указывало на снижение вазодилаторных реакций сосудистой стенки, наиболее частой причиной которых является гипопродукция NO. При исследовании активных механизмов регуляции сосудистого тонуса было выявлено значительное снижение  $A_n$ -колебаний ( $2,3 \pm 0,7$  ПЕ по сравнению с нормой  $3,2 \pm 0,5$  ПЕ;  $p < 0,05$ ), по своей природе связанных с влиянием симпатической системы на гладкомышечные клетки артериального русла. Снижение амплитуды колебаний в данном диапазоне явилось следствием активации симпатической нервной системы и развития спастических изменений артериального звена.

Состояние мышечного тонуса прекапилляров оценивалось по амплитуде колебаний в М-диапазоне, которая также оказалась сниженной по сравнению с группой контроля ( $2,9 \pm 0,8$  ПЕ при норме  $3,6 \pm 0,7$  ПЕ;  $p < 0,05$ ). Снижение  $A_c$ -колебаний ( $1,2 \pm 0,2$  и  $3,4 \pm 0,5$  ПЕ соответственно) указывало на уменьшение притока крови в артериальное русло, что могло иметь место как за счет развития отека бронхиальной стенки вследствие гипергидратации, так и развития фибротических процессов в бронхах. При анализе пассивных механизмов регуляции микрогемодикуляции было выявлено снижение  $A_d$  волн ( $2,3 \pm 0,7$  ПЕ при норме  $3,7 \pm 0,8$  ПЕ;  $p < 0,05$ ), что обусловлено сокращением поступления крови в вены из артериального русла.

У больных ХБП имеет место нарушение как активных механизмов регуляции микрогемодикуляции — эндотелиальных, миогенных и нейрогенных, что свидетельствует о непосредственном поражении мышечного и эндотелиального слоев сосудистой стенки, сопровождающемся нарушением вегетативной регуляции тонуса сосудов, так и снижение роли пассивных факторов модуляции кровотока, реализующихся за счет изменения объема пульсовой волны в артериолах и «присасывающего действия» дыхательного насоса в венах.

Уровень метаболитов оксида азота в сыворотке крови больных ХБП оказался существенно ниже, чем у лиц контрольной группы, —  $16,8 \pm 1,3$  мкмоль/л при контрольных значениях  $19,3 \pm 2,1$  мкмоль/л, что также свидетельствовало о нарушении продуцирующей функции эндотелия. Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между длительностью ХБП и концентрацией метаболитов оксида азота в сыворотке крови ( $r = -0,82$ ;  $p < 0,001$ ).

Оценивая морфологическую картину бронхиального дерева у больных ХБП, мы выявили, что структурной перестройке подвержена слизистая и подслизистая оболочки бронхов. Одними из первичных признаков морфологической перестройки, по нашим данным, следует считать изменения в клеточных элементах, обеспечивающих мукоцилиарный клиренс. Они проявлялись изменениями реснитчатых и бокаловидных клеток. При этом имела зависимость от длительности заболевания: изменяется вначале соотношение числа данных клеток в сторону увеличения количества бокаловидных клеток, а в последующем происходит их постепенная замена клетками, характерными для многослойного эпителия.

В связи с этим на основе имеющихся различных форм строения эпителия у больных ХБП мы выделили 5 форм его строения. Нормальное строение слизистой оболочки бронхов выявлено в 16,6%. Стадия гиперсекреции бокаловидных клеток отмечается в 33,33%. Начальная стадия метаплазии эпителия встречается в 25,37% случаев, а окончательная перестройка в многослойный плоский эпителий присуща 5,26%. Характерно, что в 19,44% выявлена стадия атрофии эпителия на фоне выраженных склеротических изменений в подслизистой оболочке.

Завершившаяся перестройка эпителия в многослойный плоский с выраженным склерозом подслизистой оболочки наиболее характерна для больных ХБП с длительностью заболевания более 10 лет. Изменения в соединительной ткани подслизистой основы бронхов характеризуются появлением признаков отека. Расстояние между коллагеновыми и эластическими волокнами возрастает, в этих зонах снижается электронная плот-

ность. Коллагеновые волокна характеризуются «хаотичным» расположением, часть их теряет поперечную исчерченность. Возрастает число различных по толщине эластических волокон, расположенных группами вблизи базального слоя эпителия, окружающих спазмированные кровеносные капилляры и расширенные венулы. В просвете последних выявляются многочисленные форменные элементы крови. Эндотелиальные клетки увеличены в размере, содержат многочисленные вакуоли в цитоплазме, нередко образуя выпячивания в просвет. Часть клеток соединительной ткани подвергается дистрофическим изменениям. В ряде случаев мы выявляли зоны жировой дистрофии, различные по размеру липидосодержащие клетки (одиночные и в виде скоплений).

Таким образом, ХБП приводит к изменениям сосудов микроциркуляторного русла слизистой и подслизистой оболочек бронхов. ХБП сопровождается спазмами артериол с появлением расширенных венул. В соединительной ткани подслизистой оболочки бронхов увеличивается количество коллагеновых и эластических волокон.

Существует вероятность, что выявленные нами изменения строения слизистой и подслизистой оболочек бронхов у больных с ХБП являются важными факторами, которые вызывают нарушение функции эндотелия кровеносных сосудов микроциркуляторного русла, сопровождающихся гипопродукцией оксида азота.

#### Л и т е р а т у р а

1. Меншутина М.А., Панина И.Ю., Смирнов А.В. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической болезнью почек // *Нефрология*. - 2004. - Т. 8. - С. 75-78.
2. Целуйко С.С., Гордиенко Е.Н., Заварзина О.О. Морфологические критерии риска репродуктивной системы при холодных воздействиях. - Благовещенск, 1998. - 377 с.
3. Coalson Y.T., Winter V.T., Martin H.M. et al. Colloidal gold immunoultrastructural localization of rat surfactant // *American review of Respiratory Diseases*. - 1986. - Vol. 133. - P. 230-237.
4. Green L.C., Wagner D.A., Glogowski J. Analysis of nitrate, nitrite and nitrate in biological fluids // *Analyt. Biochem.* - 1982. - Vol. 126. - P. 131-138.
5. Hussein G., Bughdady Y., Kandil M.E. et al. Doppler assessment of brachial artery flow as a measure of endothelial dysfunction in pediatric chronic renal failure // *Pediatr. Nephrol.* - 2008. - Vol. 23, №11. - P. 2025-2030.
6. Krenning G., Dankers P.Y., Drouven J.W. et al. Endothelial progenitor cell dysfunction in patients with progressive chronic kidney disease // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2009. - Vol. 296, №6. - P. 1314-1322.
7. Lahera V., Goicoechea M., de Vinuesa S.G. et al. Oxidative stress in uremia: the role of anemia correction // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2006. - Vol. 17, №12. - P. 174-177.
8. Levey A.S., Stevens L.A., Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications // *Am. J. Kidney Dis.* - 2009. - Vol. 53. - P. 4-16.
9. Nissel R., Fischer D.C., Puhlmann A. et al. Short-term growth hormone treatment and microcirculation: effects in patients with chronic kidney disease // *Microvasc. Res.* - 2009. - Vol. 78, №2. - P. 246-252.
10. Nissel R., Fischer D.C., Puhlmann A. et al. Short-term growth hormone treatment and microcirculation: effects in patients with chronic kidney disease // *Microvasc. Res.* - 2009. - Vol. 78, №2. - P. 246-252.
11. Stainton M.P. Simple, efficient reduction column for use in automated determination of nitrate in water // *Analytical chemistry*. - 1974. - Vol.46, №11. - P.1616.
12. Thomsen L.L., Ching L.M. Tumor-dependent increased plasma nitrate concentrations as an indication of the antitumor effect of flavone-8-acetic acid and analogues in mice // *Cancer Res.* - 1991. - Vol. 51. - P.77-82.
13. Ueda S., Matsumoto Y., Kaida Y. et al. Endothelial injury and CKD // *Nippon Rinsho*. - 2008. - Vol. 66, №9. - P. 1634-1638.
14. Wu-Wong J.R. Endothelial dysfunction and chronic kidney disease: treatment options // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. - 2008. - Vol. 9, № 9. - P. 970-982.
15. Wu-Wong J.R., Tian J., Nakane M. et al. Cardiovascular disease in chronic kidney failure: the role of VDR activators // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. - 2006. - Vol. 7, №3. - P. 206-213.
16. Zoccali C. Endothelial dysfunction in CKD: a new player in town? // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2008. - Vol. 23, №3. - P. 783-785.
17. Zoccali C. The endothelium as a target in renal diseases // *J. Nephrol.* -2007. - Vol. 20, №12. - P. 39-44.

**Координаты для связи с авторами:** Щербань Наталья Александровна — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии АГМА; Ландышев Юрий Сергеевич — доктор мед. наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии, профессор АГМА; Целуйко Сергей Семенович — доктор мед. наук, заведующий кафедрой гистологии, профессор АГМА.

