

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.61

Н. А. Щербань, А. А. Сперанская

ВОЗДЕЙСТВИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ УРЕМИИ НА РЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»

В последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению числа больных с хронической почечной патологией [1]. Одним из важных аспектов обеспечения нормальной жизнедеятельности организма в условиях почечной недостаточности является адекватное функционирование респираторной системы, которая берет на себя часть выделительной функции почек и подвергается ряду негативных воздействий [2, 3]. Поражения легких, по данным различных авторов, обнаруживаются у 60–100% больных, умерших от хронической почечной недостаточности (ХПН), в то время как клинические симптомы, свидетельствующие о наличии патологического процесса в дыхательной системе, отмечаются только у 5–12% пациентов [4]. В последние годы, благодаря успешному развитию и совершенствованию методов диализного лечения, значительно улучшился прогноз и продолжительность жизни больных хронической болезнью почек (ХБП), а значит, увеличилось число пациентов с риском развития бронхолегочных осложнений. Система органов дыхания обладает выраженными компенсаторными свойствами, что значительно затрудняет диагностику легочной патологии у нефрологических больных. В числе причин формирования патологии легких при ХБП рассматривают уремическую интоксикацию, нарушение водно-электролитного баланса, изменение онкотического давления плазмы, костно-минерального обмена, развитие сопутствующей сердечной недостаточности, иммунологических нарушений, хотя существует ряд других механизмов, которые в настоящее время остаются недостаточно изученными [5].

По мнению ряда исследователей, одной из причин развития вентиляционных нарушений при ХБП является гипергидратация, устранение которой способствует улучшению легочной функции [6].

Нельзя отрицать, что одним из факторов, приводящим к нарушению вентиляционной функции легких, является легочный кальциноз [7, 8]. Образование метастатических кальцинатов в легких и других внутренних органах при ХПН чаще всего связывают с повышением уровня кальция и фосфора в крови, развивающегося на фоне вторичного гиперпаратиреоза, и транспортом внеклеточной жидкости, содержащей большое количество этих веществ, в интерстициальное пространство [9, 10].

Гипоксемия, развивающаяся при ХБП, чаще всего связана с теми изменениями в легких, которые обнаруживаются у больных на аутопсии. При гистологическом исследовании отмечается повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны, с последующим формированием септального фиброза, что неизбежно приводит к снижению диффузионной способности легких [11]. Другой причиной, приводящей к нарушению кислородного статуса у диализных больных, является диализзависимая гипоксемия, развитие которой основывается на физиологических принципах альвеолярной вентиляции и объясняется снижением pO_2 в результате диффузии CO_2 в диализат [12, 13, 14]. Этот основной физиологический механизм развития диализзависимой гипоксемии был убедительно показан в ряде оригинальных исследований, посвященных изучению перфузионно-вентиляционных взаимоотношений у диализных больных, и является примером альвеолярной гиповентиляции без гиперкапнии, что представляется возможным, только если CO_2 удаляется из организма иным путем, нежели через легкие [15, 16].

Большинство работ по этой проблеме посвящено исследованию функции легких у пациентов с ХПН, находящихся на программном гемодиализе, однако остается ряд вопросов о состоянии респираторной системы у больных ХБП в додиализный период. В связи с этим возникает необходимость более детального изучения особенностей функционирования бронхолегочной системы у больных ХБП в условиях длительной уремии.

Материал и методы исследования. Обследовано 93 больных на различных стадиях ХБП. Основными причинами ХБП явились: хронический гломерулонефрит — 72% ($n=67$), хронический пиелонефрит — 12,9% ($n=12$), диабетическая нефропатия — 6,5% ($n=6$), врожденные и наследственные нефропатии — 5,4% ($n=5$), артериальная гипертензия — 3,2% ($n=3$). В исследование включено 47,3% женщин и 52,7% мужчин. Средний возраст больных составил $44,6 \pm 5,1$ лет. Заместительную почечную терапию получали 14 пациентов длительностью от 2 месяцев до 11 лет (в среднем $6,2 \pm 1,3$ года).

Все больные были разделены на группы согласно критериям K/DOQI (2002): в I группу включены пациенты, у которых клиренс креатинина превышал 90 мл/мин ($n=12$), II группу составили больные с клиренсом креатинина 89–60 мл/мин ($n=24$), III группу — 59–30 мл/мин ($n=26$), IV группу — 29–15 мл/мин ($n=17$) и V группа была сформирована из пациентов с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин ($n=14$). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Фибробронхоскопия выполнялась по стандартной методике с использованием фибробронхоскопов фирмы Olympus (Япония). Эндоскопическая картина оценивалась согласно классификации J.M.Lemoine (1971). Для определения интенсивности воспаления использовались уточнения, предложенные Г.И. Лукомским и Г.М. Орловым. Функцию внешнего дыхания оценивали на спирографе FUCUDA (Япония) по стандартной методике. Показатели газового состава капиллярной крови определяли на газоанализаторе AVL-995 (Австрия). Компьютерная томография выполнялась на односрезовом спиральном компьютерном томографе SOMATOM Emotion SIEMENS AG (Germany).

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программы Statistica v.6.0. (StatSoft Inc., 1984–2001). Определение значимых различий между двумя независимыми выборками проводилось по U-критерию Вилкоксона—Манна—Уитни. Для оценки значимости различий двух связанных совокупностей использовали пар-

ный критерий знаков Вилкоксона. Наличие связи между явлениями устанавливалось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты исследования. У пациентов с ХБП встречались различные варианты нарушения вентиляционной функции легких в зависимости от стадии заболевания (табл. 1).

Таблица 1. Частота нарушений функции внешнего дыхания у больных ХБП

Типы нарушения ФВД	I группа (n = 12)	II группа (n = 24)	III группа (n = 26)	IV группа (n = 17)	V группа (n = 14)
Норма, %	83,3	70,8	18,6	17,6	7,1
Рестриктивный тип нарушений, %	–	–	16,3	23,5	14,3
Обструктивный тип нарушений, %	16,6	29,2	20,9	11,7	–
Смешанный тип нарушений, %	–	–	44,1	47,1	78,6

Так, на I–II стадиях заболевания около $\frac{1}{4}$ больных имели нарушения бронхиальной проходимости легкой и умеренной степени выраженности, которые, по-видимому, были связаны с тканевой задержкой жидкости и развитием отека бронхиальной стенки. У этой категории больных отсутствовали клинические проявления бронхиальной обструкции. У части больных с III стадией ХБП начинался формироваться рестриктивный синдром, который характеризовался снижением ЖЕЛ до $72,3 \pm 2,9\%$ к должным величинам. По мере прогрессирования заболевания в структуре нарушений вентиляционной функции легких преобладали изменения по рестриктивному типу, которые свидетельствовали не только о выраженной гипергидратации легочной паренхимы, приводящей к снижению ее эластичности, но и о происходящей морфологической перестройке и формировании фиброзных изменений в легких. Такое заключение позволило сделать исследование функции внешнего дыхания у больных ХБП V стадии, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа, у которых прослеживалось отчетливое улучшение вентиляционной функции легких после проведения диализного лечения, но преимущественно за счет уменьшения компонента бронхиальной обструкции, что указывало на роль гипергидратации в генезе ее возникновения. В то же время выраженность рестриктивных нарушений после программного гемодиализа сохранялась на прежнем уровне, что косвенно свидетельствовало об имеющейся структурной перестройке легочной ткани. Кроме того, с увеличением срока проведения программного гемодиализа ухудшалась функция внешнего дыхания у больных ХБП, что, возможно, связано не только с прогрессированием уремического поражения бронхолегочной системы, но и с развитием осложнений длительного диализного лечения ($r_s = -0,94$; $p < 0,001$).

При проведении фибробронхоскопии не было выявлено каких-либо характерных для ХБП признаков, однако эндоскопическая картина бронхиального дерева значительно отличалась на разных стадиях заболевания (табл. 2).

На начальных стадиях ХБП в большинстве случаев визуализировалась нормальная слизистая оболочка бронхов. По мере прогрессирования заболевания значительно увеличивалось число пациентов, имеющих признаки поражения трахеобронхиального дерева, которые на II–III стадиях ХБП проявлялись преимущественно развитием диффузного эндобронхита с минимальной степенью активности воспалительного процесса. На III–IV стадиях заболевания выраженность воспалительной реакции со стороны

Таблица 2. Результаты фибробронхоскопического исследования у больных ХБП

Эндоскопическая картина	I группа (n = 12)	II группа (n = 24)	III группа (n = 26)	IV группа (n = 17)	V группа (n = 14)
Нормальное трахеобронхиальное дерево, %	100	45,8	7,7	–	–
Диффузный эндобронхит, %	–	54,2	73,1	35,3	21,4
Степень интенсивности воспаления I, %	–	61,5	42,1	33,3	–
Степень интенсивности воспаления II, %	–	38,5	57,9	66,7	21,4
Атрофический эндобронхит, %	–	–	19,2	64,7	78,6

слизистой оболочки бронхов неуклонно возрастала, что не было связано с присоединением вторичной инфекции, не сопровождалось интоксикационным синдромом или другими признаками бактериального воспаления. Диффузный эндобронхит характеризовался умеренной гиперемией слизистой оболочки, отеком, усилением сосудистого рисунка. В просвете бронхов присутствовало небольшое количество слизистого секрета, отмечалось полнокровие. В большинстве случаев эти изменения являлись диагностической находкой и, вероятнее всего, объясняются развитием вторичного эндобронхита на фоне сниженной выделительной функции почек как результат компенсаторной реакции со стороны бронхолегочной системы. В то же время у части больных уже на этих стадиях заболевания имела бледно-розовую истонченную слизистая оболочка бронхов, со скудным бронхиальным содержимым слизистого характера, что представляло собой не что иное, как проявления атрофического эндобронхита. Число таких пациентов на V стадии ХБП являлось преобладающим, что, возможно, связано с морфологической перестройкой слизистой оболочки бронхов в результате длительного повреждающего воздействия продуктов азотистого обмена.

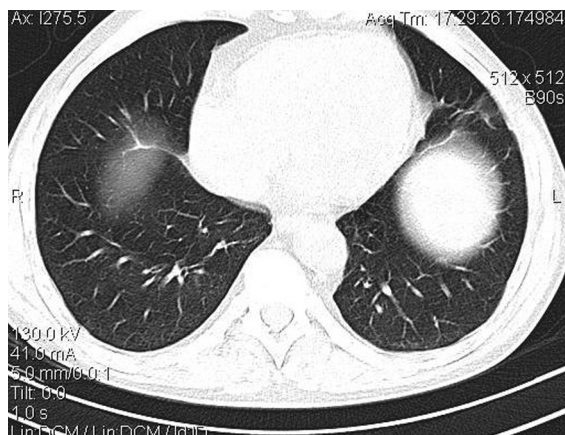


Рис. 1. Компьютерная томограмма легких больного ХБП II стадии.

Интерстициальный отек легких

на терминальной стадии почечной недостаточности выявлялся у 85,7% больных (рис. 2).

На I–III стадиях ХБП в 69,4% случаев имела место нормальная рентгенологическая картина легких, однако в 30,6% случаев при отсутствии клинических симптомов поражения органов дыхания отмечалось двустороннее усиление периферического интерстиция, местами достигавшее интенсивности «матового стекла», что могло быть следствием гипергидратации и развития интерстициального отека (рис. 1).

По мере прогрессирования ХБП на компьютерных томограммах легких определялись признаки пневмофиброза, который в терминальной стадии почечной недостаточности выявлялся у 85,7% больных (рис. 2).

У 14,3% больных, получающих заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа, были обнаружены локальные фиброзные изменения по типу фиброателектазов. На этой стадии заболевания 57,1% пациентов беспокоила одышка смешанного характера, у 42,8% больных отмечался малопродуктивный кашель, а при исследовании функции внешнего дыхания выявлялись нарушения по рестриктивному типу.

Нарушения костно-минерального обмена были выявлены у 66,7% больных, находящихся на программном гемодиализе более 5 лет. У 35,8% из них имелись проявления легочного и внелегочного кальциноза (рис. 3).

Описанные выше изменения не могли не отразиться на газовом составе крови у больных с почечной недостаточностью, исследование которого показало, что уже на ранних стадиях заболевания отмечается снижение pO_2 в капиллярной крови, повышение pCO_2 , уменьшение $satO_2$ и ухудшение этих показателей по мере прогрессирования ХБП. Так, если на II–III стадиях ХБП уровень pO_2 составлял $76 \pm 2,6$ мм.рт.ст., pCO_2 — $42 \pm 3,1$ мм.рт.ст., $satO_2$ — $98,2 \pm 2,6\%$, то на IV–V стадиях ХБП эти показатели уже составили: pO_2 — $67,3 \pm 2,4$ мм.рт.ст., pCO_2 — $44,3 \pm 2,4$ мм.рт.ст., $satO_2$ — $94,3 \pm 2,2\%$. Кроме того, проведение диализного лечения отрицательно отражалось на состоянии газового состава крови, который характеризу-

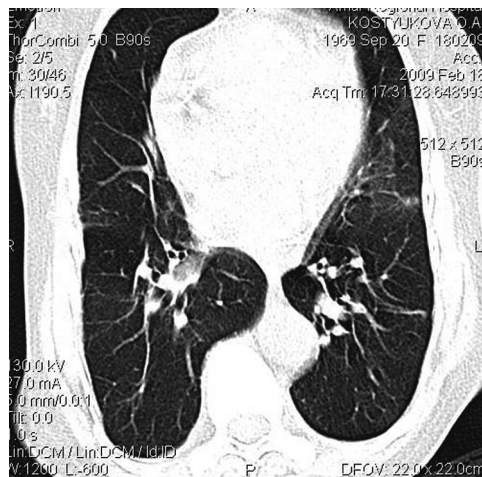


Рис. 2. Компьютерная томограмма легких больной ХБП V стадии.

Программный гемодиализ в течение 10 лет. Прикорневой и базальный пневмофиброз тяжелой формы

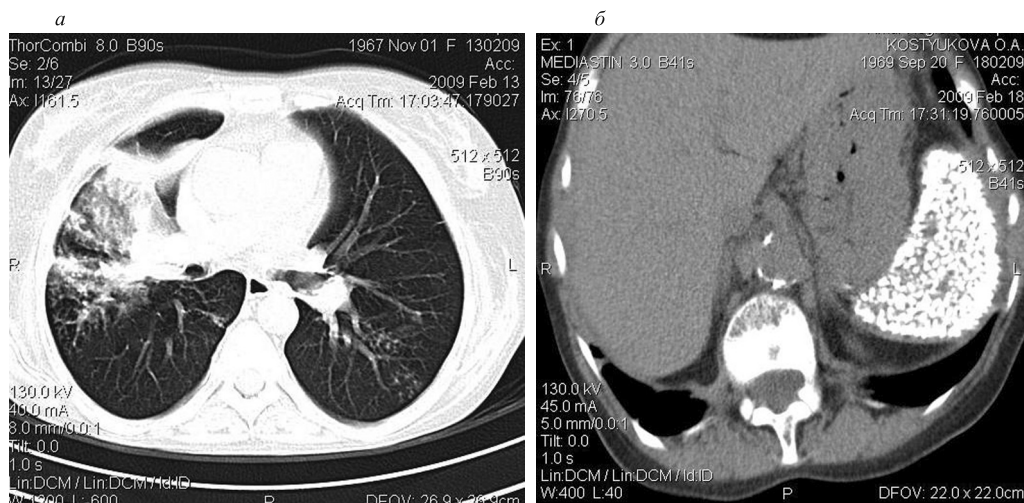


Рис. 3. Проявления легочного и внелегочного кальциноза у больных ХБП V стадии. Программный гемодиализ более 5 лет: а — массивные обызвествления в легочной ткани; б — массивное обызвествление паренхимы селезенки

вался снижением pO_2 на $3,1 \pm 0,7$ мм.рт.ст., $satO_2$ — на $2,2 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$), pCO_2 — на $0,6 \pm 0,1$ мм.рт.ст. ($p > 0,5$), что, вероятно, являлось одним из проявлений диализзависимой гипоксемии.

Обсуждение. Таким образом, полученные данные позволяют сформулировать симптомокомплекс нарушений функции внешнего дыхания у больных ХБП, который включает: появление одышки на поздних стадиях заболевания, наличие нарушений бронхиальной проходимости на уровне проксимальных отделов бронхиального дерева, развитие умеренных рестриктивных нарушений по мере прогрессирования заболевания. Нарушение бронхиальной проходимости на ранних стадиях ХБП, вероятнее всего, является следствием двух основных причин: гипергидратации, развивающейся как проявление основного заболевания, и отека бронхиальной стенки, вызванного повреждающим действием выделяющихся через нее продуктов азотистого обмена. Эндоскопическая картина на этих стадиях ХБП характеризуется развитием вторичного диффузного эндобронхита. Рентгенологически патологический процесс в легких в этот период представлен интерстициальными изменениями в легочной ткани, локализующимися преимущественно в базальных и кортикальных отделах. Вышеуказанные изменения чаще всего не сопровождаются клинической симптоматикой и не имеют подтверждения при физикальном обследовании больных. Однако именно на этих стадиях начинается морфологическая перестройка интерстициальной ткани легких, приводящая впоследствии к развитию фиброзных изменений в легочной ткани, структурным нарушениям аэрогемодинамического барьера, что способствует снижению диффузионной способности легких и усугублению гипоксического состояния больных ХБП, обусловленных формирующейся анемией почечного генеза. Кроме того, течение патологического процесса в легочной ткани усугубляется ремоделированием дыхательных путей, сопровождающимся нарушением мукоцилиарного транспорта в результате развития атрофии слизистой оболочки бронхов. По мере прогрессирования почечной недостаточности выраженность изменений в респираторной системе неуклонно возрастает и на более поздних стадиях заболевания манифестирует развитием «нефрогенного отека легких» с типичной симптоматикой. Однако это не единственная причина развития легочной патологии у пациентов с ХБП в терминальной стадии заболевания. Немаловажное значение у больных, находящихся на программном гемодиализе, имеет формирование легочного кальциноза, выраженность которого достигает существенных величин. При этом метастатические кальцинаты располагаются в альвеолярных перегородках, легочных сосудах и бронхиальных стенках, а также в базальной мембране кровеносных капилляров. Несмотря на то, что течение этого процесса в легких чаще всего бессимптомное, его наличие приводит к значительному ухудшению вентиляционной функции легких и легочного газообмена.

Таким образом, под воздействием длительной уремии происходит морфофункциональная перестройка слизистой оболочки бронхов, развитие фиброзных изменений в легочной ткани, приводящее к нарушению вентиляционно-перфузионных механизмов, значительной гипоксемии и гиперкапнии.

Литература

1. Senatore M., Buemi M., Di Somma A. et al. Respiratory function abnormalities in uremic patients // G. Ital. Nefrol. 2004. Vol. 21, N 1. P. 29–33.

2. *Pierson D.J.* Respiratory considerations in the patient with renal failure // *Respir Care*. 2006. Vol. 51, N 4. P. 413–422.
3. *Prezant D.J.* Effect of uremia and its treatment on pulmonary function // *Lung*. 1990. Vol. 168, N 1. P. 1–14.
4. *Karacan O., Tatal E., Uyar M.* Pulmonary function in uremic patients on long-term hemodialysis // *Ren. Fail.* 2004. Vol. 26, N 3. P. 273–278.
5. *Kovacevic P., Matavulj A., Veljkovic S.* et al. Ventilator function improvement in patients undergoing regular hemodialysis: relation to sex differences // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2006. Vol. 6, N 1. P. 29–32.
6. *Bush A., Gabriel R.* Pulmonary function in chronic renal failure: effects of dialysis and transplantation // *Thorax*. 1991. Vol. 46. P. 424–428.
7. *Castillo M. C., Gimeno M. J., Carro B.* et al. Diffuse Pulmonary Calcification in a Patient with Renal Insufficiency // *Arch. Bronconeumol.* 2005. Vol. 41. P. 587–589.
8. *Miyahara Y., Takayanagi N., Yoneda K.* et al. A case of the metastatic calcification of trachea, bronchus, and lung // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2007. Vol. 45, N 9. P. 731–736.
9. *Eggert C. H., Albright R. C.* Metastatic pulmonary calcification in a dialysis patient: case report and a review // *Hemodial. Int.* 2006. Vol. 10, N 2. P. 51–55.
10. *Yigla M., Keidar Z., Safadi I.* et al. Pulmonary calcification in hemodialysis patients: correlation with pulmonary artery pressure values // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66, N 2. P. 806–810.
11. *Kalender B., Erk M., Pekpak M. A.* et al. The effect of renal transplantation on pulmonary function // *Nephron*. 2002. Vol. 90, N 1. P. 72–77.
12. *De Backer W. A., Verpooten G. A., Borgonjon D. A.* et al. Hypoxaemia during haemodialysis: effects of different membranes and dialysate compositions // *Kidney Int.* 1983. Vol. 23. P. 738–743.
13. *Patterson R. W., Nissenson A. R., Miller J.* et al. Hypoxemia and pulmonary gas exchange during hemodialysis // *J. Appl. Physiol.* 1981. Vol. 50, N 2. P. 259–264.
14. *Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G.* Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13, N 3. P. 729–733.
15. *De Backer W.* Clinical significance of studying resting CO₂ drive after CO₂ unloading // *Eur. Respir. J.* 1992. Vol. 5. P. 507–508.
16. *Wanic-Kossowska M.* Ventilation and gas exchange in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis (HD) and intermittent peritoneal dialysis (IPD) // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1996. Vol. 96, N 5. P. 442–450.

Статья поступила в редакцию 1 июня 2011 г.