

УДК 626.6 – 036.2 – 06: 616.233-008.8:577.175.852

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА: ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ В РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЕ У НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Н.А. Щербань¹, С.С. Целуйко², Ю.С. Ландышев²

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8), ² Амурская государственная медицинская академия (675013, г. Благовещенск, ул. Горького, 95)

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ангиотензин, альдостерон, легкие.

THE ROLE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN DEVELOPMENT OF MICROHEMOCIRCULATORY MALFUNCTIONS OF THE RESPIRATORY SYSTEM OF THE NEPHROLOGICAL PATIENTS

N.A. Shcherban¹, S.S. Tseluiko², Y.S. Landyshev²

¹ I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University (6/8 Lva Tolstogo Str. St. Petersburg 197022 Russian Federation), ² Amur State Medical Academy (95 Gorky Str. Blagoveshchensk 675013 Russian Federation)

Background. Though for the time being the role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in development of the sclerotic processes associated with the chronic kidney disease results in a considerable attention, the formation of fibrosis in the respiratory system still remains understudied.

Methods. The study examines 80 patients having the chronic kidney disease. With the use of radioimmunoassay determined the concentration of aldosterone and angiotensin I in serum, studied biopsies of bronchial mucosa.

Results. Detected a significant increase in the concentration of angiotensin I in all grades and of aldosterone from 4 to 5 grades of the chronic kidney disease. Subject to the severity of the illness a variety of changes in bronchi aggravated, i.e. deformation of the microvascular channels, metaplasia and atrophy of the ciliated epithelium and mucosal sclerosis until further formation of the full clinical presentation of the persisting secondary bilateral diffuse endobronchitis.

Conclusions. An excessive activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in case of the chronic kidney disease is a priority-driven factor of development of the microhemocirculatory malfunctions. The RAAS has the vasoconstrictive and fiber generating effects in the early grades while its effects associated with the mineralocorticoid aldosterone influence are revealed in the final grades.

Keywords: chronic kidney disease, angiotensin, aldosterone, lungs.

Pacific Medical Journal, 2014, No. 1, p. 78–81.

Ведущая роль в патогенезе хронической болезни почек (ХБП) отводится ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), участвующей в поддержании водно-солевого гомеостаза, уровня артериального давления, обеспечивающей почечный и сердечно-сосудистый баланс и обладающей рядом специфических эффектов. В последние годы значительно изменились представления о РААС, как о классической вазорегулирующей системе, благодаря открытию ее компонентов свойств, присущих истинным цитокинам: способности участвовать в синтезе и деградации внеклеточного матрикса, контроле роста клеток, развитии периваскулярного фиброза [3, 4, 7, 10]. В настоящее время значительное

внимание уделяется роли РААС в формировании склеротических процессов при ХБП, однако остается неизученным ее влияние на развитие фиброза в респираторной системе [2, 5].

Основным эффекторным гормоном РААС является ангиотензин (АТ) II, образующийся из прогормона ангиотензиногена, синтезируемого в печени. Под воздействием ренина, генерированного клетками юктагломерулярного аппарата почек, происходит расщепление ангиотензиногена с образованием неактивного декапептида АТ I. Сывороточная активация АТ I осуществляется ангиотензин-превращающим ферментом, посредством отщепления двух аминокислот – гистидина и лейцитина – и образования мощнейшего вазоконстриктора – АТ II. Существует ангиотензинпревращающий фермент-независимый путь образования АТ II из АТ I, в котором принимают участие клеточные ферменты: химазы, катепсин G, эндотелиальная пептидилдипептидаза. В артериальной стенке 70 % АТ II синтезируется под влиянием химазоподобного фермента CAGE (chymosin-sensitive angiotensin II – generating enzyme) [11].

В ряде экспериментальных исследований было показано, что АТ II за счет этих механизмов может активно участвовать в воспалительных реакциях, способствуя миграции мононуклеаров в интерстициальную ткань с последующей их трансформацией в макрофаги, которые имеют приоритетное значение в фиброгенезе [6]. Однако в литературе практически отсутствуют сведения о влиянии РААС на состояние респираторной микрогемодикуляции.

Цель исследования заключалась в анализе роли РААС в развитии микрогемодикуляторных нарушений и формировании склеротических процессов в респираторной системе у больных ХБП.

Материалы и методы. Клинические исследования были одобрены комитетом по биомедицинской этике Амурской государственной медицинской академии. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Группы больных были сформированы соответственно стадиям ХБП: 1-я группа – 16 человек, 2-я группа – 17 человек, 3-я группа – 19 человек, 4-я группа – 14 человек, 5-я группа – 14 человек. Средний возраст больных составил 42,9±2,4 лет, из них женщин – 38 (47,5%), мужчин – 42 (52,2%).

Определение альдостерона и АТ I, непосредственного предшественника сывороточного и тканевого АТ II, в сыворотке крови проводилось радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов Immunotech (Чехия) у пациентов с ХБП и 20 практически здоровых лиц сопоставимого возраста и половой принадлежности (контроль).

Для изучения состояния микроциркуляторного русла слизистой и подслизистой оболочек бронхов и определения роли микрогемоциркуляторных нарушений в формировании бронхолегочных осложнений проводилась фибробронхоскопия с биопсией. Последняя выполнялась на 1 см дистальнее шпоры верхнедолевого бронха правого легкого.

Обработка биопсийного материала проводилась по общепринятым методикам. Для электронной микроскопии полутонкие срезы получали на ультрамикротоме LKB-NOWA, ультратонкие срезы изучали с помощью электронного микроскопа Tescnai G2 Spirit TWIN (FEI Company, Нидерланды) после предварительного контрастирования уранилацетатом и цитратом свинца.

Статистическая обработка данных проводилась посредством вычисления средней арифметической и ее ошибки ($M \pm m$). Определение различий между двумя независимыми выборками проводилось по U-критерию Вилкоксона–Манна–Уитни. Наличие связи между явлениями устанавливали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Анализ таблиц сопряженности двух качественных признаков проводили по критерию χ^2 .

Результаты исследования. Определение уровня АТ I в сыворотке крови больных ХБП выявило его существенное отклонение от контрольных значений (табл.). Повышение уровня АТ I наблюдалось во всех исследуемых группах, однако не было установлено корреляционной зависимости между его концентрацией и выраженности ХБП. Высокая концентрация АТ I определялась уже на 1-й стадии заболевания, что свидетельствовало об иницирующей роли РААС в развитии патологических процессов при данной патологии.

У пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин определялась тесная корреляционная зависимость между содержанием АТ I и уровнями креатинина ($r_s=0,72$), мочевины ($r_s=0,67$) и протеинурии ($r_s=0,74$). Среди других факторов, определявших активность РААС, можно назвать изменение параметров газообмена – парциального давления в артериальной крови CO_2 ($r_s=0,82$) и O_2 ($r_s=-0,79$) и насыщения гемоглобина артериальной крови O_2 ($r_s=-0,69$), – что, вероятнее всего, приводит к гипоксии кортикального слоя почки и увеличению выработки ренина. С другой стороны, повышение уровня АТ I в

Таблица

Концентрация АТ I и альдостерона (Альд.) в сыворотке крови больных ХБП

Показатель	Группа больных (стадия) ХБП					Контроль
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	
АТ I, нг/мл	9,3±0,6*	10,2±0,4*	10,6±0,8*	11,2±0,5*	12,6±1,1*	2,9±0,1
Альд., пг/мл	91,4±1,6	98,3±1,5	108,9±1,9	124,2±2,1*	173,8±2,4*	89,4±0,6

* Разница с контролем (по U-критерию) статистически значима.

сыворотке крови могло служить причиной развития легочной вазоконстрикции с нарушением легочного газообмена и возникновением гипоксемии.

Вторым, не менее важным компонентом РААС, является альдостерон, механизм действия которого связан с усилением канальцевой реабсорбции ионов натрия, хлора и воды, тем самым способствующего повышению объема циркулирующей крови в организме. Кроме того, избыточная выработка альдостерона приводит к повышению гидрофильности тканей, транспорту жидкости из сосудистого русла в ткани, что является одним из основных механизмов формирования отека у нефрологических больных.

Концентрация альдостерона у больных 1–3-й групп при значительном повышении уровня АТ I оставалась практически аналогичной его содержанию в контроле (табл.). Это было связано прежде всего с тем, что уровень альдостерона на начальных стадиях ХБП изменялся разнонаправленно. Его максимальная концентрация наблюдалась у лиц с выраженным нефротическим синдромом и низкое содержание – у пациентов с латентным течением заболевания.

По мере прогрессирования почечной недостаточности содержание альдостерона резко возрастало, что вероятно, было связано с нарушением почечной перфузии, повышением синтеза АТ II, являющегося непосредственным активатором секреции альдостерона. Была установлена корреляционная зависимость между содержанием альдостерона в сыворотке крови и функцией внешнего дыхания на поздних стадиях ХБП: отмечались более низкие значения жизненной емкости легких ($r_s=-0,66$), объема сформированного выдоха за первую секунду ($r_s=-0,81$), максимальной объемной скорости в момент выдоха 25% ($r_s=-0,74$). Это можно объяснить увеличением объема внеклеточной жидкости и развитием интерстициального отека легких и бронхиальной стенки у лиц с высоким содержанием альдостерона.

При морфологическом исследовании биоптатов выявлено, что в большей степени структурной перестройке подвергались слизистая и подслизистая оболочки бронхов, в связи с чем было проведено их более детальное изучение. Одним из первичных признаков морфологической перестройки являлись изменения в клеточных элементах, обеспечивающих мукоцилиарный клиренс. Нарушения последнего были связаны с изменением реснитчатых и бокаловидных клеток, при этом в зависимости от длительности заболевания изменялось вначале их соотношение в сторону увеличения

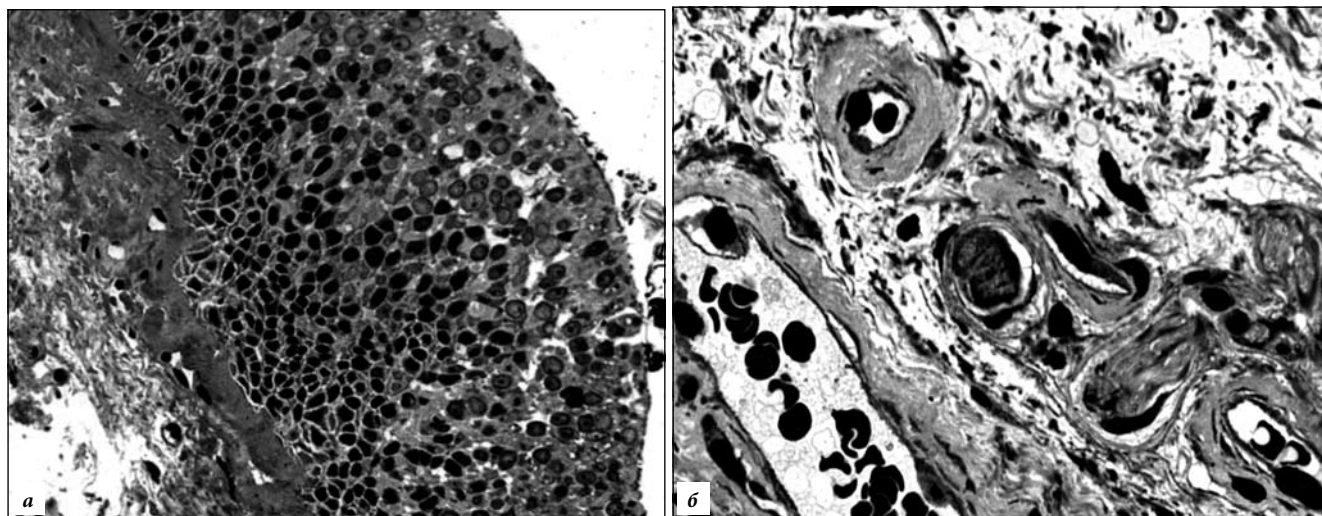


Рис. Изменения бронхов у больных ХБП (полутонкие срезы):

а – метаплазия бронхиального эпителия с утолщением базальной мембраны; *б* – склероз сосудов подслизистого слоя; *а* – $\times 520$, *б* – $\times 1000$.

объемной плотности бокаловидных клеток, а в последующем происходила их постепенная замена клетками, характерными для многослойного эпителия (рис., а).

На фоне длительного течения ХБП происходила неспецифическая трансформация бронхиального эпителия в многослойный плоский, что позволило выделить четыре варианта (стадии) его строения:

- 1 – в 39,6 % случаев определялся нормальный план строения слизистой оболочки;
- 2 – в 29,2 % случаев выявлена гиперсекреция бокаловидных клеток;
- 3 – у 10,4 % больных отмечалась начальная стадия метаплазии эпителия;
- 4 – в 6,3 % случаев наблюдалась полная перестройка бронхиального эпителия в многослойный плоский.

Атрофии эпителия на фоне выраженных склеротических изменений в подслизистой оболочке бронхов выявлена у 14,6 % больных (рис., б). Редукция микроциркуляторного русла и гиперфункция бронхиальных желез была обнаружена у 62,5 % лиц с признаками дистрофии и метаплазии эпителия.

Микрогемодикуляторные расстройства приводили к нарушению обменных процессов в клетках слизистой оболочки бронхов, гипоксии тканей, что способствовало возникновению воспалительного процесса по типу персистирующего вторичного двустороннего диффузного эндобронхита, который в 5,3 % случаев осложнился присоединением инфекции.

На начальных стадиях ХБП отмечался отек в соединительной ткани подслизистой основы бронхов. При этом расстояние между коллагеновыми и эластическими волокнами возрастало. Коллагеновые волокна приобретали хаотичное направление, часть их теряла поперечную исчерченность. Возрастало число различных по толщине эластических волокон, расположенных группами около базального слоя эпителия, окружавших спазмированные кровеносные капилляры и расширенные венулы. В просвете последних выявлялись многочисленные форменные элементы крови,

что свидетельствовало о стазе. Наиболее выраженные изменения отмечались у пациентов с высоким уровнем АТ I ($\chi^2=6,33$) и альдостерона ($\chi^2=6,02$).

Были выявлены непосредственные повреждения эндотелиальных клеток, которые увеличивались в размере, содержали многочисленные вакуоли в цитоплазме, нередко образовывали выпячивания в просвет сосуда. Наиболее часто повреждения эндотелиоцитов были обнаружены у пациентов с повышенным содержанием АТ I в сыворотке крови ($\chi^2=4,25$) и выраженной азотемией ($\chi^2=6,79$). Часть клеток соединительной ткани подвергалась дегенеративным изменениям, в том числе жировой дистрофии.

По мере прогрессирования заболевания происходила трансформация эпителия в многослойный плоский, а в подслизистой оболочке выявлялись очаги склеротических перерождений. Завершившаяся перестройка эпителия в многослойный плоский с выраженным склерозом подслизистой оболочки была наиболее характерна для больных ХБП с длительностью заболевания более 10 лет ($\chi^2=5,46$).

Обсуждение полученных данных. Непосредственной точкой приложения одного из важнейших эффекторов РААС – АТ II, являются сосуды микроциркуляторного русла. Персистирующая гиперактивация РААС приводит к формированию вазоспазма, ухудшению притока крови в капиллярную сеть и нарушению трофики тканей, что было обнаружено и у лиц с повышенным содержанием АТ I в сыворотке крови и длительным течением ХБП.

Эффекты АТ II настолько разнообразны и не ограничиваются только вазоконстрикцией. Еще в 1997 г. G. Wolf et al. описали пролиферативные эффекты АТ II, которые связаны с индукцией синтеза гладкомышечными клетками сосудов факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста- β , ингибитор активации плазминогена-1, стимулирующий синтез моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1, обладающего профибротическими свойствами [1, 8–12].

Другим, не менее важным компонентом РААС является альдостерон, способность которого повышать проницаемость клеточных мембран для натрия и воды, в том числе и гладкомышечных волокон стенок артериол, приводит к набуханию сосудистой стенки и сужению просвета сосудов, что сопровождается повышением общего периферического сопротивления и увеличением уровня артериального давления. Кроме того, повышение концентрации натрия в сосудистой стенке приводит к увеличению чувствительности находящихся в ней нервных окончаний к циркулирующим в плазме крови прессорным веществам – АТ II, катехоламинам – даже при незначительном увеличении их концентрации, что еще в большей мере усугубляет микрогемодициркуляторные расстройства.

Результаты собственных исследований позволяют сделать вывод о том, что РААС имеет существенное значение в развитии патологических изменений при ХБП. На начальных этапах ХБП иницирующую роль в этом процессе играет АТ II, который оказывает непосредственное воздействие на макро- и микрогемодинамику организма, вызывая повышение тонуса сосудов и развитие эндотелиальной дисфункции. На более поздних стадиях ХБП значительный вклад в развитие микрогемодициркуляторных нарушений вносит альдостерон, вызывая развитие водно-электролитного дисбаланса и сердечно-сосудистых изменений.

Указанные факторы, имеющие приоритетное значение в патогенезе ХБП, могут приводить к изменению сосудов микроциркуляторного русла слизистой и подслизистой оболочек бронхов и нарушению мукоцилиарного клиренса воздухоносной части легких. Под их воздействием происходит сначала функциональная, затем структурная перестройка микрогемодициркуляторного русла, которая сопровождается спазмом артериол, появлением расширенных венул, стазом форменных элементов крови в просвете сосудов. Нарушение перфузии приводит к снижению доставки питательных веществ и кислорода в ткани, что влечет за собой развитие тканевой гипоксии, увеличение количества коллагеновых и эластических волокон и формированию фиброза.

Выводы

1. Приоритетное значение в формировании микрогемодициркуляторных нарушений при хронической болезни почек имеет избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая на ранних стадиях заболевания оказывает вазоконстриктивное и профибротическое действие, а на более поздних стадиях реализует свои эффекты посредством минералокортикоидного действия альдостерона.

2. Длительное течение хронической болезни почек сопровождается изменением архитектоники микрососудистого русла, развитием склеротических процессов в слизистой и подслизистой оболочках бронхов, которые являются ведущими факторами в формировании

атрофии мерцательного эпителия, приводящей к нарушению строения мукоцилиарного аппарата и ухудшению дренажной функции бронхов.

References:

1. Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V., Rameeva A.S. et al. Clinical value of determining the markers of endothelial dysfunction in urine and angiogenesis factors in the evaluation of tubulointerstitial fibrosis in chronic glomerulonephritis // *Ter. archive.* 2007. No. 6. P. 10–15.
2. Kasacka I., Pilat-Marcinkiewicz B., Pankiewicz W. [et al.]. Morphological evaluation of the lungs in rats with experimentally induced renal failure // *Rocz. Akad. Med. Bialymst.* 2004. Vol. 49, No. 1. P. 204–206.
3. Li X.C., Klahr S., Morrissey J.J. The role of vasoactive compounds, growth factors and cytokines in the progression of renal disease // *Kidney Int.* 2000. Vol. 57, No. 75. P. 7–14.
4. Li X.C., Zhuo J.L. Nuclear factor-kappaB as a hormonal intracellular signaling molecule: focus on angiotensin II-induced cardiovascular and renal injury // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008. Vol. 17, No. 1. P. 37–43.
5. Ruiz-Ortega M., Ruperez M., Lorenzo O. [et al.]. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney // *Kidney Int.* 2002. Vol. 82. P. 12–22.
6. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Suzuki Y. [et al.]. Proinflammatory actions of angiotensin II // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2001. Vol. 10. P. 321–329.
7. Ruperez M., Sanchez-Lopez E., Blanco-Colio L.M. [et al.]. The Rho-kinase pathway regulates angiotensin II-induced renal damage // *Kidney Int.* 2005. Vol. 99. P. 39–45.
8. Schlondorf D. The role of chemokines in the initiation and progression of renal disease // *Kidney Int.* 1995. Vol. 47. P. 44–47.
9. Schneider A., Panzer U., Zahner G. [et al.]. Monocyte chemoattractant protein-1 mediates collagen deposition in experimental glomerulonephritis by transforming growth factor- β // *Kidney Int.* 1999. Vol. 56. P. 135–144.
10. Wolf G. Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. Vol. 14, No. 1. P. 42–44.
11. Wolf G. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney: emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998. Vol. 13. P. 1131–1142.
12. Wolf G., Ziyadeh F.N., Thaiss F. et al. Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells // *Clin. Invest.* 1997. Vol. 100. P. 1047–1058.

Received 2011.06.22.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система: ее роль в развитии микрогемодициркуляторных нарушений в респираторной системе у нефрологических больных

Н.А. Щербань¹, С.С. Целуйко², Ю.С. Ландышев²

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8), ² Амурская государственная медицинская академия (675013, г. Благовещенск, ул. Горького, 95)

Резюме. Обследованы 80 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП): в сыворотке крови радиоиммунным методом определялись концентрации альдостерона и ангиотензина I, изучались биопсии слизистой оболочки бронхов. Определено значительное повышение концентрации ангиотензина I на всех стадиях и альдостерона – на 4-й и 5-й стадиях ХБП. Параллельно увеличению тяжести заболевания нарастали изменения в бронхах: перестройка микрососудистого русла, метаплазия и атрофия мерцательного эпителия и склероз слизистой оболочки вплоть до формирования картины персистирующего вторичного двустороннего диффузного эндобронхита.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ангиотензин, альдостерон, легкие.