

**ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДОВ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ**

**Н.К. Райымбеков<sup>1</sup>, Б.М. Дюшеева<sup>1</sup>, Т.К. Кадыралиев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Научно-исследовательский Институт Молекулярной Биологии и Медицины Национального Центра Кардиологии и Терапии им. академика М. Миррахимова при МЗ КР,

<sup>2</sup> Кыргызская Государственная Медицинская Академии имени И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика

**Резюме.** Целью исследования является изучение патогистологических изменений сосудов малого круга кровообращения при ХОБЛ в условиях высокогорья. Применялись гистологические, морфометрические и электронно-микроскопические методы исследования. Результаты исследования: при ХОБЛ в условиях высокогорья выявлены выраженные изменения структур вне и внутриорганных артерий особенности сегментарных и тяжелое поражение альвеолярных капилляров, сопровождающееся потерей поверхности газообмена, значительное утолщение промежуточного пространства АГБ, десквамацию альвеолярной выстилки, что может способствовать в значительной степени утяжелению течения ХОБЛ в условиях высокогорья.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, сосуды малого круга кровообращения, высокогорье.

**БИЙИК ТООЛУУ ШАРТЫНДАГЫ ӨПКӨНҮН ӨНӨКӨТ ОБСТРУКТИВДИК ООРУЛАРЫНДА КАН ТАМЫРДЫН ПАТОГИСТОЛОГИЯЛЫК ӨЗГӨРҮҮСҮ**

**Н.К. Райымбеков<sup>1</sup>, Б.М. Дюшеева<sup>1</sup>, Т.К. Кадыралиев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> М. Миррахимов атындагы кардиология жана терапия улуттук борборунун молекулярдык биология жана медицина илим изилдөө институту,

<sup>2</sup> И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

**Жыйынтык.** Изилдөөнүн максаты болуп өпкөнүн обструктивдик өнөкөт оорусунун өпкөнүн кан тамырларынын өзгөрүүсү. Патогистологиялык, морфометриялык жана электронно-микроскопиалардык ыкмалар колдонулду. Изилдөөнүн натыйжасы: обструктивдик өнөкөт оорусунун өпкөнүн кан тамырларынын өзгөрүүсү жана өпкөнүн ультраструктуралык компоненттеринин өзгөрүүсү, оорунун бийик тоолуу шарттарында тааталдыштырат.

**Негизги сөздөр:** өпкөнүн обструктивдик өнөкөт оорусу, бийик тоолуу шарт, өпкөнүн кан тамырлары.

**HISTOPATHOLOGICAL CHANGES OF THE VESSELS OF THE LESSER CIRCULATION IN PATIENTS WITH COPD AT HIGH ALTITUDE.**

**N.K. Raiymbekov<sup>1</sup>, B.M. Dyusheeva<sup>1</sup>, T.K. Kadyraliyev<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Scientific - Research Institute of Molecular Biology and Medicine at NSKiT Academician MM Mirrahimov Ministry of Health,

<sup>2</sup> Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, the Kyrgyz Republic

**Resume.** The purpose of this study is to investigate histopathological changes of the vessels of the pulmonary circulation in patients with COPD at high altitude. Used histological, morphometric and electron microscopic methods. The results of the study: in patients with COPD at high altitude conditions revealed pronounced changes in the structures outside and intraorgan arteries segmental features and a heavy defeat of the alveolar capillaries, accompanied by loss of surface gas exchange, a significant thickening of the intermediate space of the AGB, desquamation of the alveolar lining that may contribute to a significant degree the weighting of the course of COPD in a high altitude.

**Key words:** COPD, vessels of the lesser circulation, the highlands.

**Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин инвалидизации и смертности населения во всех странах, что приводит к экономическому

и социальному ущербу, причем уровень его возрастает с каждым годом. В структуре смертности ХОБЛ занимает четвертое место в мире в воз-

растной группе старше 45 лет. К 2020 году ожидается, что смертность при ХОБЛ будет находиться на третьем месте [1]. Основная категория больных – это лица трудоспособного возраста (от 40 до 67 лет).

Хроническая обструктивная болезнь легких является одной из главных проблем современной медицины, что связано с ее большой распространенностью, частым снижением трудоспособности и существенным влиянием на смертность населения [2,3,4,5].

Проблема ХОБЛ особенно актуальна в высокогорных регионах, где постоянно проживает значительная часть мирового населения, в том числе для горного Кыргызстана, где более половины территории расположены на высотах, превышающих 3000 м над уровнем моря, и, соответственно, подавляющая часть населения проживает в экстремальных горных условиях. Кроме того, люди вынуждены подниматься на большие высоты в силу разных причин (трудовая деятельность, военная служба, горный туризм, занятия спортом, альпинизм). Согласно данным ВОЗ к концу XX в. > 140 млн человек проживали на высоте  $\geq 2500$  м\* [4] и около 40 млн человек ежегодно поднимаются на такие высоты [6].

Известно, что экстремальные горные условия способствуют формированию, а в определенных случаях – утяжелению легочных заболеваний. В ряде исследований были показаны высокая распространенность, более тяжелое и прогрессирующее течение ХОБЛ у горцев Тянь-Шаня [7,8,9,]. Такая же тенденция описана у жителей высокогорья Анд и Гималаев. Более того, смертность от ХОБЛ в высокогорье в 2-2,5 раза превышает таковую в предгорных регионах [10,11,12].

В этих условиях особо актуальными является исследования патогистологических изменений сосудов малого круга кровообращения при ХОБЛ в условиях высокогорья, для изучения и понимания механизмов развития легочной артериальной гипертензии и формирования легочного сердца.

**Цель исследования.** Изучить патогистологические изменения сосудов малого круга кровообращения при ХОБЛ в условиях высокогорья.

#### **Материалы и методы исследования**

Материалом исследования служили аутопсии легких и сердца взятых при вскрытии 9 умерших больных с ХОБЛ, в условиях высокогорья 2200-3000 м над уровнем моря (хронический обструктивный бронхит, хроническая обструктивная эмфизема). Возраст, которых колеблется от 47 до 68 лет, длительность заболевания 10-17 лет. Контролем для них служили аутопсии легких и сердца

15 умерших больных ХОБЛ в условиях низкогорья 760 м над уровнем моря (хронический обструктивный бронхит, хроническая обструктивная эмфизема), сопоставимых по возрасту. Для сравнительного анализа исследовали легкие и сердца 10 случайно погибших горцев (черепно-мозговая травма, травматический шок) без легочно-сердечной патологии в возрасте 25-56 лет на высоте 2500-3600 м над уровнем моря. Контролем для них служили легкие и сердца 10 коренных жителей низкогорья, также случайно погибших при ДТП (черепно-мозговая травма, травматический шок), без легочно-сердечной патологии, сопоставимых по возрасту

Применялись гистологические, морфометрические и электронно-микроскопические методы исследования.

У умерших больных с ХОБЛ в условиях высокогорья, низкогорья, и у случайно погибших коренных горцев и коренных жителей предгорья без легочно-сердечной патологии определяли объем правого легкого. В главный бронх вводили около 100 мл формалина (10 % раствора). Затем легкие помещали в большой объем формалина и через 2-3 суток для гистологического исследования вырезали из обоих легких 15 кусочков. При этом из каждой доли правого и левого легкого вырезали по 3 кусочка (прикорневая, срединная, периферическая) размером 1,5 x 2 см перпендикулярно по ходу сосудов и бронхов. Взятый материал фиксировали 4% растворе формалина на фосфатном буфере рН 7,2 02М. после обезвоживания заливались в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксин-фукселином. Для электронной микроскопии через 2 часа после смерти брали кусочки 1,5 x 2,0 мм из трех зон (субплевральной области в верхней, средней, и нижней доли правого легкого) и фиксировали в 2,5 % глутаральдегида на фосфатном буфере рН 7,2 02 М в течении 4 часов, дофиксацию проводили в 1 % растворе четырех окиси осмия, обезвоженные кусочки заливались в аралдит. Полутонкие срезы окрашивались толуидиновым синим. Ультратонкие срезы приготовленные на ультратоме «Тесла» BS 416 просматривались на электронном микроскопе ПЭМ- 100.

Последующую обработку кусочков тканей и сосудов легких для световой, электронной микроскопии проводили по описанным выше методикам.

#### **Результаты исследования и обсуждение**

При ХОБЛ в условиях высокогорья, в легочных артериях распределения отмечается увеличение просвета общего легочного ствола, которая более

выражена в верхней доле легкого (табл. 1). В условиях высокогорья выявлено значительное расширение просвета внутрилегочных стволов и

незначительное уменьшение толщины стенки (табл. 2).

Таблица 1

Регионарные особенности легочных артерий  
распределения малого круга кровообращения у горцев с ХОБЛ  
в сравнении с теми же показателями жителей низкогорья с ХОБЛ (М ± м)

Доли легкого	Жители низкогорья с ХОБЛ		Горцы с ХОБЛ	
	Диаметр просвета мкм	Толщина стенки мкм	Диаметр просвета мкм	Диаметр просвета мкм
Высота над уровнем моря				
	760	760	2200-3000	2200-3000
Верхняя	3,1 ± 0,06	68 ± 0,3	4,7 ± 0,4	85 ± 2,3
Средняя	2,8 ± 0,05	62 ± 4,3	4,3 ± 0,4	83 ± 1,3
Нижняя	2,9 ± 0,03	67 ± 3,7	3,7 ± 0,2	87 ± 4,3

P ≤ 0,001

Таблица 2

Регионарные особенности внутридольковых центральных артерий  
сопротивления легких у горцев с ХОБЛ  
в сравнении с теми же показателями жителей низкогорья с ХОБЛ (М ± м).

Доли легкого	Жители низкогорья с ХОБЛ		Горцы с ХОБЛ		Отношение меди к просвету в %	
	Площадь меди (мкм)	Площадь просвета (мкм)	Площадь меди (мкм)	Площадь просвета (мкм)		
Высота над уровнем моря (9м)						
	760	760	2700-3000	2700-300	760	2700-3000
Верхняя	6424 ± 10	10801 ± 132	5372 ± 102	13981 ± 151	51,0 ± 1,2	30,8 ± 1,8
Средняя	5394 ± 27	10298 ± 67	5672 ± 74	13401 ± 67	50,4 ± 1,4	40,2 ± 1,2
Нижняя	6044 ± 56	9338 ± 51	6269 ± 90	11708 ± 54	60,4 ± 0,4	50,3 ± 1,6

P ≤ 0,001 P ≤ 0,001

В стенках внутриорганных артерий выявляются признаки альтерации эластических волокон и гиперплазия гладкомышечных волокон (ГМК) в средней оболочке. Отмечается чередования участков гипертрофированных и атрофированных эластических волокон. Внутрисегментарные артерии имеют более расширенные просветы в нижней доле по сравнению с верхней.

В стенке сегментарных артерий отмечаются признаки дезорганизации и перестройки структур сосудистой стенки в виде выпрямление эластических волокон с расширением межволоконного пространства и появления мощного гладкомышечного слоя.

Таким образом, при ХОБЛ в горных условиях определяется увеличение емкости артерий распределения, что отражается в их структуре в виде выпрямления эластических волокон и появления мощного гладкомышечного слоя.

В сосудах сопротивления при ХОБЛ как в условиях низкогорья, так и в условиях высокогорья отмечается расширение просвета внутридольковых и терминальных артерий (табл.3). Увеличение емкости мышечных артерий сопровождается достоверным уменьшением толщины меди, которая больше выражена у горцев с ХОБЛ.

Таблица 3

Регионарные особенности терминальных артерий  
сопротивления легких у горцев с ХОБЛ  
в сравнении с теми же показателями жителей низкогогорья с ХОБЛ (М ± м)

Доли легкого	Жители низкогогорья с ХОБЛ		Горцы с ХОБЛ		Отношение меди к просвету в %	
	Площадь меди (мкм)	Площадь просвета (мкм)	Площадь меди (мкм)	Площадь просвета (мкм)		
Высота над уровнем моря (9м)						
	760	760	2700-3000	2700-300	760	2700-3000
Верхняя	6422± 11	10801± 182	5821± 191	15204± 168	50,9± 1,7	31,0± 2,1
Средняя	5588± 24	10292± 67	6124± 276	16936± 62	54,2± 1,6	36,0± 1,1
Нижняя	6021± 56	9334± 51	6487± 77	14783± 92	64,0± 0,7	40,3± 1,7

$P \leq 0,001$   $P \leq 0,001$

В терминальных артериях и артериолах отмечается увеличение толщины меди и уменьшение просвета во всех зонах легких (табл.2,3). Эти

морфологические изменения отражают увеличение легочно-сосудистого сопротивления за счет тонуса легочных артериол во всех зонах легких (табл.4).

Таблица 4

Регионарные особенности артериол легких у горцев с ХОБЛ  
в сравнении с теми же показателями жителей низкогогорья с ХОБЛ (М ± м)

Доли легкого	Жители низкогогорья с ХОБЛ		Горцы с ХОБЛ		Отношение меди к просвету в %	
	Площадь меди (мкм)	Площадь просвета (мкм)	Площадь меди (мкм)	Площадь просвета (мкм)		
Высота над уровнем моря (м)						
	760	760	2700-3000	2700-300	760	2700-3000
Верхняя	520± 57	2210± 56	2434± 124	1917± 147	20,8± 1,8	102,1± 2,7
Средняя	692± 52	2204± 47	2567± 97	1887± 134	30,1± 1,4	108,1± 1,7
Нижняя	642± 67	2103± 62	2623± 112	1823± 137	30,5± 1,6	104,7± 1,2

$P \leq 0,05$   $P \leq 0,002$   $P \leq 0,001$

Следует отметить, что в группе горцев артериализации подвергаются самые мелкие артериолы диаметром 40 мкм и даже прекапилляры диаметром менее 30 мкм, увеличивается их количества 30 артериол на 100 альвеол (10 на 100 альвеол в контроле), это заметно увеличивает легочно-сосудистое сопротивление. Кроме того, в группе

горцев легочно-сосудистое сопротивление увеличивается за счет уменьшения просвета терминальных артерий и артериол вследствие пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток в сторону просвета сосудов от внутренней эластической мембраны с последующим формированием новых сосудов в просвете основного ствола легочной артерий (рис. 1, 2).

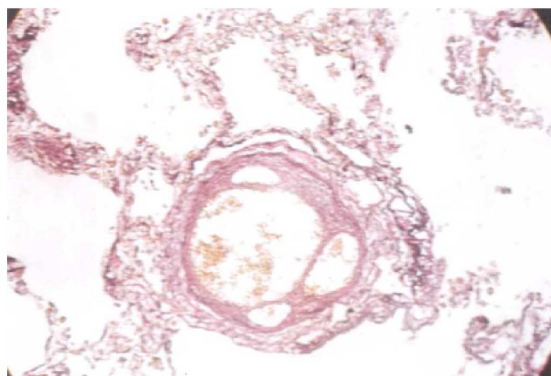


Рис. 1. Легкие больного с ХОБЛ в условиях высокогорья (2700-3000 м н ур моря).

Легочная артерия диаметром 70-80 мкм. Фиброэластоз интимы.

Просвет артерий представлен несколькими каналами разного диаметра. Среди коллагеновых волокон обнаруживаются лимфатические капилляры с широкими просветами.

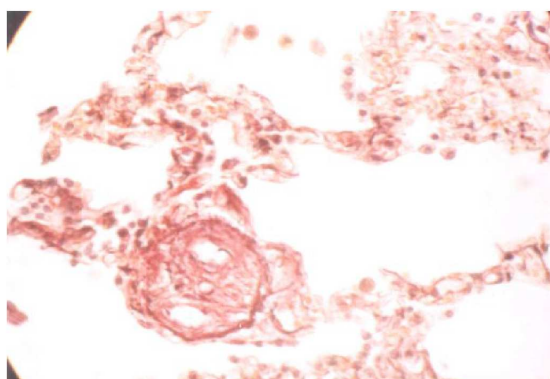


Рис. 2. Легкие больного с ХОБЛ в условиях высокогорья (2700-3000 м н ур моря).

Легочная артериола диаметром 40 мкм. Отмечается развитие фиброэластоза интимы за счет пролиферации гладкомышечных клеток, эндотелия и коллагеновых волокон. Просвет артериолы представлен двумя узкими каналами. Окраска пикрофуксин-фукселином. 1,2 ув x 480.

При ХОБЛ как в условиях высокогорья, так и в условиях низкогогорья прослеживается зависимость изменений легочных артерий от характера патологического процесса в легочной ткани. Они более выражены при преобладании дистелектазов, чем при преобладании очагов хронической пневмонии. Миоэластоз, миофиброз, перестройка артериол в артерии, появление замыкающих сосудов возникают на фоне хронического полнокровия альвеолярных перегородок, сопровождающегося коллагенизацией и гемосидерозом.

В обеих группах при ХОБЛ отмечается развитие продольного мышечного слоя в стенке внутридольковых и терминальных артерий. Продольный мышечный слой формируется в сторону просвета сосуда от внутренней эластической мембраны из камбиальных элементов. Наличие продольного мышечного слоя в артериях позволяет полностью прекратить кровоток. Этот приспособительный процесс, видимо, возникает, когда капилляры уже не выдерживают большого давления крови. Часто продольный мышечный слой

находится в состоянии фиброза, что отражает состояние декомпенсации.

Появление очагов ангиоматоза в легких больше отмечалось в группе горцев. Эти множественные ангиомы представляют собой тесно расположенные разного диаметра сосуды. Такое новообразование сосудов также, видимо, является своеобразным приспособительным процессом в условиях альвеолярной гипоксии, направленный на кислородное обеспечения организма. У горцев с ХОБЛ изменения структуры вен выражались в утолщении наружной эластической мембраны и выраженной гипертрофии мышечного слоя. В группе низкогогорцев, наружная эластическая мембрана выражена незначительно и отмечается менее выраженная по сравнению с горцами гипертрофия мышечного слоя.

При электронно-микроскопическом исследовании легких при ХОБЛ в условиях высокогорья, выявлен различный характер ультраструктурных изменений легочных капилляров и межальвеолярных перегородок. В участках эмфиземы и пневмосклероза общее количество капилляров

было уменьшено, оставшиеся капилляры имели щелевидный просвет, что объясняется сдавлением их окружающими тканями. С просветом альвеол контактировала лишь малая часть периметра капилляра. Со стороны эндотелия альвеолярных капилляров отмечались признаки функционального напряжения в виде выраженного микропиноцитоза и увеличения их размеров.

**Заключение.** Таким образом, изучение патогистологических изменений структур легочных артерий и ультраструктурных компонентов межальвеолярных перегородок при ХОБЛ у горцев,

показали выраженные изменения структур вне и внутриорганных артерий, в особенности сегментарных, и тяжелое поражение альвеолярных капилляров, сопровождающееся потерей поверхности газообмена, значительное утолщение промежуточного пространства АГБ, десквамацию альвеолярной выстилки, что способствует в значительной степени утяжелению течения ХОБЛ в условиях высокогорья.

### **Литература.**

1. Чучалин А. Г. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 800 с.
2. Миррахимов М.М., Убайдуллаев А.М., Бримкулов Н.Н. Пульмонология в республиках Центральной Азии: состояние и будущие перспективы // Центрально-Азиатский медиц. журнал. -1997. - Т. 3. №1. - С. 79-85.
3. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. - М.: Атмосфера, 2003. - 168 с.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute // NIH Publication -2001. - №2701. - P. 1-100.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2011. www.goldcopd.org.
6. Сооронбаев Т.М. Хроническая обструктивная болезнь легких и высокогорье. - Бишкек, 2007. - 137 с.
7. Миррахимов М.М. Очерки о влиянии горного климата Средней Азии на организм. Фрунзе, 1964, 176 с.
8. Миррахимов М.М. Болезни сердца и горы. Фрунзе, 1971, 305 с.
9. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология Фрунзе: Кыргызстан, 1984, 316 с.
10. Кадыралиев Т.К. Морфология сосудов малого круга кровообращения при адаптации человека и животных к условиям высокогорья. Автореф. дисс. докт. мед. наук. М.: 1993. 43 с.
11. Кудайбердиев З.М. Легочная артериальная гипертензия и легочное сердце при хроническом бронхите в горных условиях: Автореф. дисс. докт. мед наук.: 14.00.05. - Новосибирск, 1988. - 32 с.
12. Райымбеков Н.К., Кадыралиев Т.К. Структурные основы адаптации легочных сосудов и компенсации хронического легочного сердца в условиях высокогорья. Сборник трудов IV конгресса Евро-азиатского респираторного общества. 2008. С. 85.

