

УДК 616-06:616.61-008.64

**ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА
И РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

И.М. Миникеев, И.В. Майбородин, С.А. Ким

Работа основана на результатах морфологического исследования слизистой оболочки полости рта и регионарных к ней субмандибулярных лимфатических узлов после моделирования хронической почечной недостаточности различной степени тяжести у крыс-самцов инбредной линии Wag. Эксперимент – нефрэктомия. В эксперименте были изучены процессы в лимфатических узлах, отдаленно не связанных с почками, и изменений, обнаруженных в регионе лимфосбора – в слизистой оболочке полости рта, длительность хронического воспалительного процесса, который способствует снижению защитных свойств дренирующих лимфатических узлов, декомпенсации их функций как следствие склероза слизистой оболочки полости рта, что приводит к снижению лимфотока в лимфатических узлах, а также к их склерозу.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность; слизистая оболочка полости рта; регионарные лимфатические узлы.

**ЭКСПЕРИМЕНТТЕ БӨЙРӨКТҮН ӨНӨКӨТ ЖЕТИШСИЗДИГИНДЕ
ООЗ КӨНДӨЙҮНҮН БЕЛЖЫР ЧЕЛИНИН ЖАНА РЕГИОНАРДЫК ЛИМФА
ТҮЙҮНДӨРҮНҮН ӨЗГӨРҮҮЛӨРҮ**

Иш Wag инбреддик линиясындагы эркек-келемиштерде ар башка оордук даражадагы бөйрөктүн өнөкөт жетишсиздигин (БӨЖ) моделдөөдөн кийинки ооз көндөйүнүн жана ага регионардуу лимфа түйүндөрүн морфологиялык изилдөөнүн жыйынтыктарына негизделди. Эксперимент – нефрэктомия. Эксперименттерде бөйрөк менен байланышы жок, алыс жайгашкан лимфа түйүндөрүндөгү процесстер жана ооз көндөйүнүн былжыр челинде – лимфосфера регионунда табылган өзгөрүүлөр изилденди. Дренаждагыч лимфа түйүндөрүнүн коргоочу өзгөчөлүктөрүнүн азайышына, лимфа түйүндөрүндөгү лимфа агымынын азайышына жана алардын склерозуна алып келген ооз көндөйүнүн былжыр челинин склерозунун кесепети катары алардын функцияларын декомпенсациялоого шарт түзгөн сезгенүү процессинин узактыгы.

Түйүндүү сөздөр: бөйрөктүн өнөкөт жетишсиздиги; ооз көндөйүнүн былжыр чели; регионардык лимфа түйүндөрү.

**CHANGES IN THE ORAL MUCOSA AND REGIONAL LYMPH NODES
IN CHRONIC KIDNEY DISEASE IN EXPERIMENT**

I.M. Minikeev, I.V. Maiborodin, S.A. Kim

The work based on the morphological examination results of oral mucosa and regional submandibular lymph nodes after simulation of chronic kidney disease of varying severity in male rats of Wag inbred line. Nephrectomy experiment. Processes in the lymph nodes and changes found in the region of lymph collector – in the oral mucosa, which are not remotely connected with kidneys. Lengthy of chronic inflammation helps to reduce protective properties of draining lymph nodes, decompensate their functions hence oral sclerosis resulting in reduction of lymph flow in lymph nodes as well as in sclerosis.

Keywords: chronic kidney disease; oral mucosa; regional lymph nodes.

Актуальность. Хроническая почечная недостаточность представляет серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему. Это определяется как неуклонным ростом числа боль-

ных ХПН, так и высокой стоимостью лечения и неблагоприятным трудовым прогнозом. Распространение хронических заболеваний почек в промышленно развитых странах постоянно увеличивается.

Хотя ХПН приводит к снижению иммунных показателей всего организма и, как минимум, локальным изменениям лимфотока, большинство научных работ основано на изучении почечных лимфатических узлов [1, 2]. Однако в таких случаях на состояние этих органов оказывает влияние патологический процесс, идущий в почках и являющийся основной причиной ХПН. Данные исследований о воздействии почечной недостаточности на состояние лимфатической системы в целом, а в частности – на отдаленные лимфатические узлы, явно неполны. Ранее были проведены исследования влияния почечной недостаточности на другие органы и системы, а также воспалительные процессы в полости рта влияющие на состояние её слизистой оболочки [3, 4].

В связи с вышеизложенным была поставлена цель исследования – установить особенности структурной реорганизации слизистой оболочки полости рта и регионарных лимфатических узлов в зависимости от тяжести процесса при моделировании хронической почечной недостаточности.

Материал и методы исследования. Проведено патоморфологическое исследование слизистой оболочки полости рта и регионарных к ней субмандибулярных лимфатических узлов через 6 мес. после моделирования ХПН различной степени тяжести у крыс-самцов инбредной линии Wag возрастом 6 мес. и массой 180–200 г.

Для морфологического исследования было использовано 48 крыс. Для контроля тяжести ХПН и выбора сроков морфологических исследований применяли биохимический контроль плазмы крови в различные сроки после нефрэктомии, для этого было использовано 90 крыс. Всего в экспериментах было использовано 138 животных. Все манипуляции с животными осуществляли под эфирным наркозом в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Для моделирования ХПН в работе был использован метод нефрэктомии, позволяющий максимально избавиться от индивидуальных реакций каждого животного на введение того или иного вещества. В асептических условиях выполняли послойную срединную лапаротомию. В группе крыс с моделированием ХПН легкой степени удаляли нижнюю половину левой почки, для создания ХПН средней степени полностью удаляли левую почку, при моделировании тяжелой ХПН удаляли левую почку и нижнюю половину правой.

Результаты исследования. На фоне ХПН легкой степени через 6 мес. после нефрэктомии отмечены незначительные явления склероза собственной пластинки слизистой оболочки полости

рта. При этом в ней возрастало количество тканевых лейкоцитов, происходило расширение просветов кровеносных и лимфатических сосудов. При ХПН средней степени и при тяжелой форме был обнаружен выраженный склероз всех отделов слизистой оболочки. Эпителиальная выстилка имела признаки атрофии и гиперкератоза. Значительно уменьшалось количество сосудов всех типов, но резко возрастало число тканевых лейкоцитов в результате массивного проникновения бактерий из полости рта через поврежденный эпителий, возрастала их численная плотность и даже отмечалось формирование мелких лейкоцитарных инфильтратов с преобладанием в их цитогамме лимфоцитов. При ХПН средней и тяжелой степени количество эпителиальных клеток на единицу длины профиля базальной мембраны было достоверно больше, соответственно, на 22,8 и 27,1 %, чем у интактных животных. Собственная пластинка слизистой оболочки склерозирована, сосудов практически нет. При ХПН легкой, средней и тяжелой степени численная плотность всех клеток в слизистой оболочке полости рта была больше в 3,7; 4,3 и 4,3 раза, чем у интактных животных. Возрастает численность нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. У некоторых животных с ХПН средней и тяжелой степени отмечено резкое увеличение численности эозинофилов и плазматических клеток, что может указывать на значительный аллергический компонент в инициации и поддержании воспаления в тканях полости рта.

Длительно протекающий хронический воспалительный процесс, сопровождающийся постоянным повреждением и регенерацией ткани, завершается ее склеротической трансформацией (атрофия и гиперкератоз эпителия), что было отмечено в слизистой оболочке полости рта животных со средней и тяжелой степенью ХПН. Любая воспалительная реакция, в том числе и протекающая в полости рта, сопровождается сосудистыми нарушениями, кровеносные и лимфатические сосуды сначала расширяются, а затем ток крови и лимфы в них останавливается. При легкой степени ХПН было отмечено повышение относительной площади кровеносных и лимфатических сосудов на срезе слизистой оболочки полости рта. Однако при ХПН средней и тяжелой степени относительная плотность сосудов находится на уровне интактного контроля или даже меньше его. По-видимому, это связано со склеротической трансформацией тканей полости рта в группах крыс с выраженной ХПН.

Таким образом, можно говорить о длительно протекающем стоматите и гингивите различной степени выраженности. Эти изменения менее

выражены у крыс с легкой степенью ХПН и нарастают по мере выраженности недостаточности функций почек.

В наших экспериментах были изучены процессы в лимфатических узлах, даже отдаленно не связанных с почками. Скорее всего, главной причиной их изменений являются изменения, обнаруженные в регионе лимфосбора – в слизистой оболочке полости рта. Длительный хронический воспалительный процесс в регионе лимфосбора может способствовать декомпенсации защитных функций лимфатических узлов и замещению их лимфоидной паренхимы соединительной тканью. Склероз слизистой оболочки полости рта сопровождается уменьшением лимфотока к дренирующим лимфатическим узлам: при снижении лимфотока также происходит склероз этих органов. Скорее всего, в данном случае причиной склеротической трансформации субмандибулярных лимфатических узлов у крыс с ХПН служит сочетание хронического воспаления в регионе лимфосбора с уменьшением лимфопритока. Уменьшение относительного числа фигур митозов, иммуно- и плазмобластов наблюдается в герминативных центрах лимфоидных узелков субмандибулярных лимфатических узлов крыс с ХПН. Через 6 мес. после нефрэктомии во всех зонах коркового вещества относительное число иммуно- и плазмобластов при ХПН средней и тяжелой степени было меньше на 43 и 47 %, чем в интактном контроле. Относительное содержание делящихся клеток на фоне тяжелой ХПН было ниже в 5 раз, по сравнению с состоянием у интактных животных. При этом процент ретикулярных клеток в лимфоидных фолликулах на фоне ХПН легкой, средней и тяжелой степени был выше на 58, 56 и 85 %, по сравнению с состоянием в интактном контроле. Процент макрофагов на фоне ХПН легкой, средней и тяжелой степени был выше в 3 раза, чем у интактных животных.

Видимо, при длительной хронической антигенной стимуляции – это хронический воспалительный процесс в регионе лимфосбора – в слизистой оболочке полости рта, в субмандибулярных лимфатических узлах постепенно истощается пул В-лимфоцитов, которые способны к делению и являются предшественниками иммунобластов, плазмобластов и плазмочитов. Поэтому во всех структурах коркового вещества уменьшается число этих клеток и фигур митозов. Постепенно, по мере уменьшения содержания этих клеточных элементов, сокращается корковое плато, уменьшаются в размерах и исчезают лимфоидные фолликулы без герминативных центров и с центрами размно-

жения. Все структуры коркового вещества лимфатических узлов замещаются соединительной тканью. Обнаруживаются обширные геморрагии в склерозированных корковом плато и паракортикальной зоне субмандибулярных лимфатических узлов крыс с тяжелой ХПН.

Также у крыс с тяжелой ХПН было отмечено большое содержание в клеточном составе структур коркового вещества лимфатических узлов эритроцитов и эозинофилов. Отмечается изменение численности клеток в просвете мозговых синусов. В мозговом веществе относительное число плазматических клеток при ХПН средней и тяжелой степени было меньше на 39 и 45 %, по сравнению с интактным уровнем. Процент ретикулярных клеток при ХПН средней и тяжелой степени был больше на 30 и 24 %, по сравнению с уровнем интактного контроля. Относительное количество макрофагов при ХПН легкой, средней и тяжелой степени было больше в 3; 4 и 4 раза относительно интактного контроля. Уменьшение лимфотока через узел в связи со склеротической трансформацией слизистой оболочки полости рта при ХПН способствует развитию соединительной ткани в мозговом веществе субмандибулярных лимфатических узлов. С развитием склероза в корковом веществе лимфатических узлов созревающие в лимфоидных узелках плазматические клетки не могут мигрировать в мягкотные тяжи и мозговые синусы, эти клетки остаются в фолликулах, в соответствии с этим в мозговом веществе снижается численность плазмочитов.

Следует обратить внимание на статистически достоверное увеличение численности эозинофильных лейкоцитов среди клеток в просвете мозговых синусов со средней и тяжелой степенью ХПН. Абсолютное количество эозинофилов при тяжелой ХПН был больше в 7 раз, по сравнению с уровнем интактного контроля. Присутствие большого числа такого типа гранулоцитов в субмандибулярных лимфатических узлах еще раз доказывает важную роль аллергического компонента при развитии воспалительного процесса в тканях (и реакций регионарных лимфатических узлов) на фоне ХПН. В мягкотных тяжах и мозговых синусах субмандибулярных лимфатических узлов резко возросло содержание эритроцитов. Содержание эритроцитов при ХПН средней и тяжелой степени было больше в 13 раз, чем в интактном контроле.

Из вышеизложенного следует, что обнаруженные и описанные выше различные сосудистые реакции в слизистой оболочке полости рта сопровождаются диапезозом эритроцитов или даже геморрагиями. Эритроциты из тканей собствен-

ной пластики слизистой оболочки вместе с током лимфы попадают в дренирующие лимфатические узлы (субмандибулярные), где за счет этого, в первую очередь в синусной системе происходит заметное возрастание числа клеток красной крови. Не исключено, что поступление большого объема антигенных веществ из полости рта вызывает такие же сосудистые реакции внутриузловых сосудов, как и в собственной пластинке слизистой оболочки. Это – расширение вен и артерий, сопровождающееся остановкой тока крови, т. е. причины, действующие на сосудистую проницаемость в слизистой оболочке полости рта, точно так же изменяют состояние стенки внутриузловых кровеносных сосудов и служат одной из причин появления геморагии и эритроцитов в структурах лимфатических узлов. Все вышеизложенное может свидетельствовать о нарушении функций субмандибулярных лимфатических узлов при ХПН как высокоспециализированной иммунокомпетентной ткани [5].

В связи с тем, что на фоне хронической почечной недостаточности в тканях полости рта имеются признаки воспаления и нарушений микроциркуляции, во время и после стоматологических процедур, у данной категории больных необходимо проведение мероприятий, направленных на профилактику воспалительных осложнений. Обнаруженные изменения субмандибулярных лимфатических узлов позволяют предполагать нарушение их некоторых специфических функций при хронической почечной недостаточности. Необходим поиск методов сохранения и восстановления нарушенных функций данных органов. Любое проводимое лечение недостаточности функций почек (консервативное, гемодиализ и трансплантация) может улучшить лимфоток, но не приводит к обратному развитию соединительной ткани в лимфатических узлах [6]. Необходима совместная работа стоматологов и нефрологов для своевременной и адекватной помощи пациентам с хронической почечной недостаточностью, усиленной гигиене с применением антисептических жидкостей для полоскания

рта, антибактериальных и противогрибковых агентов при необходимости.

Литература

1. *Бородин Ю.И.* Сочетанные морфологические изменения почки и регионарного лимфатического узла при экспериментальной почечной недостаточности / Ю.И. Бородин, С.И. Анохин, В.Н. Горчаков // Вестник Новосибирского гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина. 2012. Т. 10. № 1. С. 12–18.
2. *Анохин С.И.* Функциональная морфология почки и регионарного лимфатического узла с характеристикой микроэлементного профиля в условиях почечной недостаточности и фитокоррекции: дис. ... канд. мед. наук / С.И. Анохин. Новосибирск, 2012. С. 186.
3. *Ландышев Ю.С.* Морфологические особенности поражения респираторной системы при хронической почечной недостаточности (экспериментальное исследование) / Ю.С. Ландышев, С.С. Целуйко, Н.А. Щербань // Дальневосточный медицинский журнал. Новосибирск, 2011. № 2. С. 81–83.
4. *Майбородин И.В.* Формирование плазмочитарных инфильтратов в десне пациентов с хроническим верхушечным периодонтитом / И.В. Майбородин, А.Б. Войтович, Е.В. Козлова и др. // Морфология. 2009. Т. 135. № 2. С. 43–47.
5. *Миникеев И.М.* Патоморфологические реакции слизистой оболочки полости рта и регионарных лимфатических узлов при экспериментальной хронической почечной недостаточности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.М. Миникеев. Новосибирск, 2016. С. 1–4, 7, 9–20.
6. *Базикян Э.А.* Основы формирования принципов стоматологической помощи пациентам, получающим гемодиализ / Э.А. Базикян, Д.Ю. Орехов, Т.П. Вавилова и др. // Медицина критических состояний. 2008. Т. 44. № 4. С. 11–16.