

УДК: 616.61-036.12:616.12-008.331.1]-018.74-036-07-092

ОСОБЛИВОСТІ СТАНОВЛЕННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

Проф. М. А. Власенко, Б. О. Шелест, Ю. О. Ковальова, проф. О. М. Шелест, канд. мед. наук А. С. Шалімова

Харківська медична академія післядипломної освіти

Підвищений інтраглобулярний тиск чинить ушкоджувальну дію на поверхню ендотеліоцитів унаслідок підвищеного механічного навантаження і підвищення проникності базальних мембран капілярів клубочків. У результаті порушуються умови ультрафільтрації, наростає транскапілярний градієнт і виникає мікроальбумінурія, яка точно відтворює як ступінь генералізованого ураження мікросудин, так і ступінь сумарного ризику розвитку ускладнень підвищеного АТ у поєднанні з ХХН. Тривале існування гіперперфузії і клубочкової гіпертензії сприяє розвитку структурних змін, які зачіпають ниркові клубочки (капіляри, базальну мембрану, мезангій), а також судини. Проте з часом цей адаптивний механізм стає чинником прогресування ХХН.

ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Проф. М. А. Власенко, Б. А. Шелест, Ю. А. Ковалева, проф. А. Н. Шелест, канд. мед. наук А. С. Шалімова

Повышенное интраглобулярное давление оказывает повреждающее действие на поверхность эндотелиоцитов вследствие повышенной механической нагрузки и повышения проницаемости базальных мембран капилляров клубочков. В результате нарушаются условия ультрафильтрации, нарастает транскапиллярный градиент и возникает микроальбуминурия, которая точно воспроизводит как степень генерализованного поражения микрососудов, так и степень суммарного риска развития осложненной повышенного АД в сочетании с ХБП. Длительное существование гиперперфузии и клубочковой гипертензии способствует развитию структурных изменений, затрагивающих почечные клубочки (капилляры, базальную мембрану, мезангий), а также сосуды. Однако со временем этот адаптивный механизм становится фактором прогрессирования ХБП.

THE FEATURES OF ARTERIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

M. A. Vlasenko, B. A. Shelest, Yu. A. Kovalyova, A. N. Shelest, A. S. Shalimova

The increased intraglobular pressure and it damage the surface of endothelial cells, because of the increased mechanical stress and increased permeability of glomerular capillary basement membrane. As a result, violated conditions of ultrafiltration, increasing trans-gradient and there is microalbuminuria, but also accurately reproduces both the degree generalised microvessels' lesions and of cumulative risk of developing complications Increased blood pressure in combination with CKD. Long-term hyperfision and glomerular hypertension promotes structural changes that affect the renal glomeruls and vessels. However, over time, this adaptive mechanism becomes the factor of CKD progression.

Наявність артеріальної гіпертензії (АГ) на різних стадіях діабетичної і недіабетичної хронічної хвороби нирок (ХХН) спостерігається у 85–100 % випадків (за даними різних авторів). На додіалізованому етапі у хворих на ХХН АГ виявлялася в 60–70 %, а на термінальному — вже у 90 % пацієнтів [1, 35].

Доведено, що ризик розвитку термінальної стадії ХХН вірогідно корелює з підвищенням

артеріального тиску (АТ) [21]. Результати інших досліджень [16, 20] показали, що у пацієнтів з підвищеним АТ відзначався більш високий рівень креатиніну. Поширеність АГ залежить від типу ураження клубочків. Найчастіше АГ розвивається при гломерулонефриті та при цукровому діабеті (ЦД). На всіх етапах становлення, незалежно від віку і нозологічної одиниці, АГ є серйозним, але потенційно

усуненим чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань і смерті від них [9].

До незалежних чинників, що зумовлюють розвиток АГ при ХХН, відносять вік старше 50 років, гіпертригліцеридемію, значну протеїнурію, ЦД [28]. Характер цих змін набуває рис «злоякісності» з важким ураженням судин очного дна, центральної нервової системи, міокарда і безпосередньо пов'язаний з розвитком нефросклерозу [27].

Механізми ушкоджуючої дії АГ на нирковій структурі різноманітні. При розвитку АГ, пов'язаної з багатьма гемодинамічними змінами на гломерулярному рівні, виразно зростає резистентність аферентних артеріол, меншою мірою збільшується резистентність еферентних артеріол. Унаслідок цих процесів знижується нирковий плазмоток, зростає інтрагломерулярний тиск, розвивається гіперфільтрація з подальшою гломерулярною гіпертрофією і ураженням епітеліальних клітин клубочка [2, 33]. Разом із гломерулярною гіпертензією і гіперфільтрацією до патофізіологічних чинників, які визначають ураження нефронів при АГ, що прогресує, відносять інтрагломерулярну агрегацію тромбоцитів, гіперметаболізм нефронів, що збереглися неушкодженими на тлі ХХН, збільшення мезангіального матриксу, гіперліпідемію. АГ нині розглядається як один з найважливіших чинників прогресування ХХН/ХНН незалежно від етіології ХХН та наявності і ступеня хронічної ниркової недостатності (ХНН) [3].

У низці досліджень встановлено, що при АГ II і III ступенів за відсутності лікування, якщо швидкість зниження клубочкової фільтрації досягає 10–12 мл/хв, то протягом кількох років пацієнт навіть із функцією нирок, що початково підлягає зберіганню (за рівнів клубочкової фільтрації більше 90 мл/хв), може мати ризик розвитку важкої і термінальної ХХН [5, 26].

Зниження частоти серцево-судинних ускладнень АГ вдалося досягти, у першу чергу, завдяки широкому використанню ефективних антигіпертензивних препаратів у розвинених країнах світу. До прикладу, в США за період з 1970 по 1994 р. з поправкою на вік смертність від інсульту зменшилася приблизно на 60%, а смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) — на 53%. Водночас, у хворих на АГ останніми роками спостерігається неухильне зростання кількості випадків термінальної стадії

ниркової недостатності. За деякими даними, АГ є головною або однією із головних причин термінальної стадії ниркової недостатності у 10–30% хворих, що знаходяться на програмному діалізі [24].

Нирки відіграють важливу роль у регуляції системного кровообігу. На першому етапі незмінена нирка відповідає на закономірні щоденні коливання АТ адекватно й стабільно. Нирка робить свій внесок у обмеження гіперволемії і гіперкінетичного синдрому, здійснюючи баростатичну функцію. Одночасно нирка регулює власний гомеостаз і захист від гіперперфузії, попереджує надмірність фільтрації: за механізмом ауторегуляції зростає тонус аферентних (тих, що приносять) артеріол клубочків. У міру збільшення тривалості й частоти епізодів підвищеного АТ наростають структурні зміни стінки залучених судин, що призводить до підвищення опору надмірному кровотоку.

Останнім часом ведуться інтенсивні наукові пошуки генів-кандидатів, що беруть участь у розвитку нефроангіосклерозу. Зокрема, виділено дві основні групи генетичних чинників: гени, що визначають розвиток АГ, і гени, відповідальні за проліферацію мезангіуму та подальший склероз клубочків. До першої групи належать ген реніну, ген ангіотензиногену, ген ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), ген рецепторів ангіотензину II (АТII) першого типу, ген протитранспортування Na/Li. Друга група: гени-кандидати, пов'язані з проліферацією мезангіуму і гіперпродукцією матриксу, включаючи ген обміну Na/H, перлеканген, ген, що кодує синтез колагену та ін. У розвитку фіброзу при АГ основна роль належить підвищеному утворенню колагену на тлі зниження його деградації [36].

Тубулоінтестинальний фіброз — важливий компонент діабетичної нефропатії, який характеризує збільшене ураження позаклітинних матричних компонентів.

Підвищений інтраглобулярний тиск, котрий набуває постійного характеру за прогресування нефросклерозу на тлі ХХН, чинить ушкоджувальну дію на поверхню ендотеліоцитів унаслідок підвищеного механічного навантаження і збільшення проникності базальних мембран капілярів клубочків для ліпідів і різних білкових компонентів плазми. У результаті порушуються умови ультрафільтрації, наростає транскапілярний градієнт і виникає

мікроальбумінурія [13] — прогностично значущий показник при ХХН.

Група дослідників переконливо показала, що мікроальбумінурія суворо асоційована з ризиком розвитку клінічних проявів ішемічної хвороби серця (ІХС), смертю і розвитком серцевої недостатності [14]. Це підтверджує гіпотезу прояву мікроальбумінурії як раннього маркера пошкодження артерій і чинника, що віддзеркалює наявність загального ураження судин [30].

Сучасні дані наявно демонструють, що мікроальбумінурія є не тільки маркером залучення до патологічного процесу нирок [19], вона також точно відтворює як ступінь генералізованого ураження мікросудин, так і ступінь сумарного ризику розвитку ускладнень підвищеного АТ у поєднанні з ХХН [11, 29]. Про це свідчить тісна позитивна залежність мікроальбумінурії від ураження основних органів-мішеней при АГ [8, 17]. Ризик виникнення інсульту у хворого з підвищеним АТ у разі відсутності мікроальбумінурії складає 4,9%, наявність мікроальбумінурії збільшує цей показник до 7,3%, розвиток гіпертрофії лівого шлуночка — з 13,8 до 24%, а ІХС — з 22,4 до 31% [18].

Взаємодія між АГ і нирками надзвичайно складна. Уже впродовж декількох десятиків років точаться дискусії з приводу того, чи є нефрон причиною, «жертвою» і/або «співучасником» розвитку АГ.

Нирки дійсно можуть мати первинне значення в розвитку АГ [22]. Декілька теорій пояснюють цю «первинність» ниркових змін в генезі АГ: дефекти мембрани ниркових каналців, вроджене зменшення кількості нефронів (олігонефронія) або функціонального фільтраційного резерву клубочків, гетерогенність популяції нефронів [4, 6, 31], вроджена гіперчутливість еферентної клубочкової артеріоли до пресорних стимулів, особливо до ангіотензину II. У цілому, всі ці механізми призводять до порушення рівноваги між надходженням і виведенням рідини у бік її затримки в організмі [10, 34].

З іншого боку, нирки є одним з основних органів-мішеней АГ. Існують свідчення, що АГ є другим за значущістю (після ЦД) чинником ризику розвитку ХХН [7, 15, 25, 32].

У нирках відбуваються зміни, які можна уявити у вигляді безперервного ланцюга — ниркового або ренального континууму — від чинників ризику (АТ, ЦД та ін.) до розвитку

термінальної ХНН і загибелі хворого. Функціональні порушення ниркової гемодинаміки з розвитком клубочкової гіперперфузії і клубочкової гіпертензії є одним з найбільш ранніх проявів гіпертонічного ураження нирок. Внутрішньоклубочковий тиск визначається двома основними чинниками: рівнем системного АТ і співвідношенням між тонусом аферентної та еферентної артеріол. За підвищення системного АТ у нормі відбувається звуження аферентної і розширення еферентної артеріол, що перешкоджає передачі підвищеного АТ на клубочкові капіляри. Тому розвиток гіперперфузії і клубочкової гіпертензії можливий за: 1) хронічного підвищення системного АТ і 2) порушення ауторегуляції тонусу клубочкових артеріол. У таких умовах дилатація аферентної артеріоли сприяє передачі підвищеного АТ на клубочки [10, 23].

Тривале існування гіперперфузії і клубочкової гіпертензії сприяє розвитку структурних змін, які зачіпають ниркові клубочки (капіляри, базальну мембрану, мезангій), а також ниркові судини. Найбільш виражені структурні зміни виникають в аферентній артеріолі, максимально схильній до дії підвищеного АТ. Зменшення клубочкового кровотоку і при цьому прогресування ішемії призводять до формування нефросклерозу й загибелі частини клубочків. Саме цей механізм порушення ниркової функції на фоні АГ був описаний раніше [12, 25]. За критичного зменшення кількості клубочків, які функціонують, розвиваються адаптивні зміни в нефронах, що залишилися, з дилатацією аферентної артеріоли, спрямовані на підтримку екскреторної функції нирок. Проте з часом цей адаптивний механізм стає чинником прогресування ХХН. Передавання підвищеного АТ на інтактні клубочки, розвиток клубочкової гіперперфузії й гіпертензії призводять до структурних змін, подальшого зниження ниркової функції з розвитком термінальної ХНН і загибелі хворого [15].

Спираючись на клініко-лабораторні маркери ХХН, які достатньо віддзеркалюють описані патофізіологічні механізми, нирковий континуум може бути подано в дещо іншому вигляді. Деформація клітин може змінювати співвідношення як між синтезом білків, так і між темпом його деградації. Вплив механічного навантаження на стінку клітин супроводжується деформацією клітинних структур, що, у свою

чергу, впливає на підвищення індукції синтезу специфічних і неспецифічних білків.

Відкритим питанням залишається роль дисфункції ендотелію і запальних процесів як маркерів наявності АГ у хворих на ХХН. Можливим доповненням до діагностичних критеріїв у встановленні діагнозу стадій ХХН має бути визначення різних порушень чинника Віллебранда і S-нітрозотіолів у сироватці крові. Необхідне поглиблене вивчення даних маркерів

з подальшим виявленням кореляційних зв'язків між стадією ХХН, наявністю та ступенем АГ, нозологічними одиницями хронічної ниркової патології та гостротою патологічного процесу.

Перспективи: для подальшого розроблення алгоритму прогнозу перебігу АГ і прогресування ХХН необхідно здійснити підбір достатньо інформативних клініко-параклінічних тестів, які дозволяють оцінити динаміку патологічних процесів за даної патології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бибков Б. Т. О состоянии заместительной терапии у больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации с 1998–2003 г. / Б. Т. Бибков, Н. А. Томилина // Нефрология и диализ. — 2005. — № 3. — С. 54–66.
2. Гогин Е. Е. Артериальная гипертензия. Состояние клеточных мембран и риск развития гипертонии / Е. Е. Гогин. — М. : Медицина, 2003. — С. 44–46.
3. Григорян З. Э. Кардиоренальные взаимоотношения на начальных стадиях хронической болезни почек / З. Э. Григорян, М. Е. Евсевьева // Нефрология и диализ. — 2007. — Т. 9, № 2. — С. 173–177.
4. Клінічна нефрологія / Л. А. Пиріг, А. М. Романенко, О. І. Дядик [та ін.] ; за ред. Л. А. Пиріга. — К. : Здоров'я, 2004. — 528 с.
5. Кобалава Е. Д. Самостоятельное диагностическое значение микроальбуминурии и расчетной скорости клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией для выявления субклинического поражения почек / Е. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде, М. А. Ефремовцева // Кардиология. — 2010. — № 4. — С. 12–17.
6. Коваленко В. Н. Артериальная гипертензия в особых категориях больных / В. Н. Коваленко, Е. П. Свищенко — К. : Морион, 2005. — С. 256–286.
7. Колесник М. О. Кардіо-ренальний синдром: новий підхід до старої проблеми / М. О. Колесник, К. М. Законь // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2009. — № 4 (29). — С. 25–34.
8. Поливода С. Н. Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни : практ. рук. / С. Н. Поливода, Ю. М. Колесник, А. А. Черепок. — К. : Четверта хвиля, 2005. — 799 с.
9. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії // Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. — К. : В.М.Б., 2008. — 80 с.
10. Топчий И. И. Артериальная гипертензия при прогрессирующих нефропатиях или заболевания почек при гипертонической болезни? / И. И. Топчий // Врачебная практика. — 2006. — № 2. — С. 4–10.
11. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in type II diabetic patients with nephropaty. Post hoc analysis from the Reduction in End Points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial / W. B. Eijkelpamp, Z. Zhang, G. Remuzzi [et al.] // J. Amer. Soc. Nephrol. — 2007. — Vol. 18. — P. 1540–1546.
12. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease / M. Briet, E. Bozec, S. Laurent [et al.] // Kidney Int. — 2006. — Vol. 69. — P. 350–357.
13. CHARM Investigatigators Individuals at Increased renal risk / C. B. Granger, K. Swedberg, M. A. Pfeffer [et al.] // J. Amer. Soc. Nephrol. — 2009. — Vol. 20. — P. 852–862.
14. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients / The HOPE Study Investigators // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 145–153.
15. European Society of Hypertension — Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 1011–1053.

16. *Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension / Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group // JAMA. — 1979. — Vol. 242, № 23. — P. 2562–2571.*
17. *Forearm reactive hyperemia and mortality in end-stage renal disease / G. M. London, B. Pannier, M. Agharazii [et al.] // Kidney Int. — 2004. — Vol. 65(2). — P. 700–704.*
18. *Fried L. Are we ready to screen the general population for microalbuminuria? / L. Fried // J. Amer. Soc. Nephrol. — 2009. — Vol. 20. — P. 2918–2929.*
19. *Gansevoort R. T. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease / R. T. Gansevoort, P. E. de Jong // J. Amer. Soc. Nephrol. — 2009. — Vol. 20. — P. 465–468.*
20. *Giles P. D. New results from the Modification of Diet in Renal Disease study: the importance of clinical outcomes in test strategies for early chronic kidney disease / P. D. Giles, P. B. Rylance, D. C. Crothers // Q.J.M. : An International Journal of Medicine. — 2008. — Vol. 101, № 2. — P. 155–158.*
21. *Gotto A. M. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) : A Return to a Landmark Trial / A. M. Gotto // JAMA — 1997. — Vol. 277. — P. 595–597.*
22. *Guyton A. C. Computer models for designing hypertension experiments and studying concepts / A. C. Guyton, J. P. Montani, J. E. Hall, R. D. Manning // Am. J. Med. Sci. — 1988. — Vol. 295. — P. 320–326.*
23. *Hostetter T. H. Chronic Kidney Disease Predicts Cardiovascular Disease / T. H. Hostetter // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351(13). — P. 1344–1346.*
24. *Improved health-related quality of life and left ventricular hypertrophy among dialysis patients treated with parathyroidectomy / K. M. Chow, C. C. Szeto, L. C. Kum [et al.] // J. Nephrol. — 2003. — Vol. 16. — P. 878–885.*
25. *Kimura G. Hypertension and chronic kidney disease / G. Kimura // J. Japan. Soc. Intern. Med. — 2011. — Vol. 100. — P. 784–788.*
26. *Messerli F. Essential hypertension / F. Messerli, B. Williams, E. Ritz [et al.] // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 591–603.*
27. *Practice Guidelines For Primary Care Physicians: 2003 ESH/ESC Hypertension Guidelines. // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 1779–1786.*
28. *RENAAL Study Group: Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: Results from the RENAAAL study / G. L. Bakris, M. R. Weir, S. Shantifar [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2003. — Vol. 163. — P. 1555–1565.*
29. *Ritz E. World Kidney Day Organising Committee. World Kidney Day: hypertension and chronic kidney disease / E. Ritz, G. Bakris // Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 1157–1158.*
30. *Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and TNF-alpha as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD / H. Honda, A. R. Qureshi, O. Heimbürger [et al.] // Am. J. Kidney Dis. — 2006. — Vol. 47. — P. 139–148.*
31. *Suissa S. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes / S. Suissa, T. Hutchinson, J. M. Brophy, A. Kezouh // Kidney Int. — 2006. — Vol. 69. — № 1. — P. 913–919.*
32. *United States Renal Data System // Am. J. Kidney Dis. — 2003. — Vol. 42, № 6 (Suppl. 5). — P. 1–230.*
33. *Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes / K. Klausen, K. Borch-Johnsen, B. Feldt-Rasmussen [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — P. 32–35.*
34. *Which parameter is more influential on the development of arteriosclerosis in hemodialysis patients? / N. Seyrek, M. Balal, I. Karayaylali [et al.] // Ren. Fail. — 2003. — Vol. 25. — P. 1011–1018.*
35. *Williams B. The year in hypertension / B. Williams // J. Am. Col. Card. — 2010. — Vol. 55. — P. 65–73.*
36. *Zannad F. Extracellular matrix fibrotic markers in heart failure / F. Zannad, P. Rossignol, W. Iragi // Heart Fail. Rev. — 2010. — Vol. 15. — P. 319–330.*