

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Профессор П.С. МАЛЬКОВ, профессор В.Э. ОЛЕЙНИКОВ, Ю.А. ТОМАШЕВСКАЯ

*Пензенский медицинский институт при Пензенском государственном университете,
Российская Федерация*

Обобщены данные литературы о функциональных и морфологических маркерах гипертензионного поражения почек, таких как внутривенная гипертензия, гиперфльтрация, протеинурия и др. Рассмотрено функциональное состояние почек в аспекте клинического применения антигипертензивных лекарственных средств.

Роль почек в патогенезе и развитии гипертонии продолжает оставаться предметом дискуссий. До настоящего времени широко обсуждается вопрос о том, не является ли именно почка закусным режиссером развития эссенциальной гипертензии (ЭГ) и в какой мере генетические особенности морфологии почек становятся базисом формирования болезни [1; 2]. Почечный фактор так или иначе участвует в патогенезе гипертензии с самого раннего этапа ее становления то компенсаторно-стабилизирующими, депрессорными механизмами, то — в последующем — преимущественно своими мощными прессорными рычагами [3]. Действительно, почка является одной из главных мишеней гипертонического процесса, и нарушения деятельности почек, наблюдающиеся при гипертонической болезни (ГБ), часто представляются следствием этого заболевания. В других случаях почка выступает как прямой инициатор системной гипертензии, например при разного рода почечных заболеваниях. Но после структурной и функциональной перестройки, которая может достигать степени первично-сморщенной почки, она становится прямым соучастником стабилизации АД на все более высоком уровне, вплоть до развития злокачественного гипертензивного синдрома [3].

Нефросклероз — конечная точка продолжительного воздействия повышенного давления на почки; в настоящее время он ответственен за 10–20% всех новых случаев возникновения необходимости в диализе [4]. В ряде западных стран ЭГ считали причастной к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) более чем в 25% случаев среди американских негров [5].

Влияние гипертензии на почки — это сложный и разнонаправленный процесс. Повышение системного АД приводит к развитию внутривенной гипертензии и гиперфльтрации. Впервые подробное изложение гемодинамических механизмов повреждения почек было представлено в работах двух независимых школ американских исследователей [6–8]. Авторы в своих работах показали, что изменения гемодинамики приводят к гиперфльтрации, которая является механизмом адаптации при уменьшении количества функционирующих нефронов различного происхождения. Было обнаружено, что, несмотря на значительную уменьшенную массу функционирующей почечной паренхимы, почки определенное время сохраняют свои важнейшие функции и поддерживают гомеостаз.

В клинической практике до недавнего времени имелись определенные сложности в трактовке поня-

тия «гиперфльтрация» и не было найдено достоверного способа ее определения. В настоящее время одни исследователи склонны рассматривать клубочковую гиперфльтрацию как отсутствие увеличения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или ее снижение в ответ на стимуляцию [9], а другие — как предельно высокое значение для каждого конкретного индивидуума [10; 11]. Независимо от подхода к понятию очевидно, что гиперфльтрация, с одной стороны, процесс компенсаторный, а с другой — разрушающий клубочковую структуру и акселерирующий развитие патологического процесса в них.

Повышение СКФ в каждом нефроне, как правило, обусловлено увеличением скорости почечного кровотока и градиента гидростатического давления. СКФ в нефроне определяют следующие показатели: величина почечного кровотока, градиент гидростатического давления, коллоидно-осмотическое давление крови, коэффициент ультрафльтрации. Как свидетельствуют данные микропункционных исследований, основными факторами, вызывающими возрастание СКФ, являются величина внутривенного кровотока и увеличение гидростатического давления в клубочке [12]. В значительной степени они зависят от тонуса афферентной и эфферентной артериол. К повышению градиента гидростатического давления и развитию внутривенной гипертензии приводят расширение афферентной и сужение эфферентной артериол [13]. Несомненно, основным барьером, защищающим сосудистое русло почек от перепадов системного АД, служат афферентные артерии клубочков. При максимальном расширении афферентной и резком сужении эфферентной артериол градиент гидростатического давления резко повышается и внутривенное давление увеличивается [6–8]. Подъем внутривенного давления вызывает гиперфльтрацию с последующей характерной для нее деградацией клубочка и развитием гломерулосклероза. Таким образом, замыкается порочный круг.

На первом этапе неизменная почка отвечает на закономерные ежедневные колебания АД адекватно. Повышение АД приводит к увеличению ультрафльтрации, возрастает натрийурез и диурез. Выведение избыточного натрия и воды обеспечивает снижение объема циркулирующей крови. Тем самым почка вносит свой вклад в ограничение гиперволемии с гиперкинетическим синдромом и осуществляет баростатическую функцию. Одновременно почка регулирует

собственный гомеостаз. По механизму ауторегуляции возрастает тонус афферентных артериол клубочков. По мере увеличения длительности и частоты эпизодов повышения давления нарастает чуткое и адекватное структурное соучастие стенки вовлеченных сосудов в повышение сопротивления избыточному кровотоку [3]. Таким образом почка защищается от гиперперфузии.

Механизм структурных повреждений почек на современном этапе представляется последовательным развитием следующих процессов в почке. Повышенное гидростатическое внутривенное давление, равномерно передающееся по всем направлениям, приводит к потере отрицательного заряда и нарушению проницаемости базальной мембраны клубочков [6; 12]. Длительное воздействие повышенного гидростатического давления на область мезангиума приводит к отложению в нем низкомолекулярных белков и альбуминов, что провоцирует его расширение и пролиферацию мезангиальных клеток, а также деструкцию малых отростков подоцитов, что в последующем завершается развитием фокального и сегментарного гиалиноза и склероза [7].

Многие исследователи приходят к мысли, что пусковым фактором гиперфильтрации является протеинурия [14]. Ангиотензин II и простагландины, в особенности ПГЕ-2 и I-2, регулируют гломерулярную фильтрацию белка. Возможно, гиперпродукция этих веществ индуцирует альбуминурию, так как угнетение синтеза ангиотензина II ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, а простагландинов — нестероидными противовоспалительными препаратами уменьшает альбуминурию и гломерулярное поражение [15; 16]. Вместе с тем хорошо известно позитивное влияние низкобелковой диеты, способствующей сохранению функции почек, даже если она назначается при достаточно далеко зашедших почечных повреждениях [6].

Итак, влияние самой АГ на почки усугубляется спровоцированной ею протеинурией; в такой комбинации продолжительность жизни существенно укорачивается, а смертность увеличивается с 43,3 до 56,7% [17; 18].

Морфологические изменения почек у умерших от осложнений ГБ резко варьируют: в одних случаях они макроскопически незаметны, в других — патологоанатом видит «первично-сморщенные» почки — картину артериосклеротического нефросклероза. Наиболее типичны изменения в сосудах и интерстиции. В дуговых артериях отмечаются фиброзное утолщение интимы, неравномерность и расщепленность внутренней эластической пластинки. Медия утолщена за счет гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток. В интраглобулярных сосудах утолщена интима с редупликацией внутренней эластической пластины и образованием концентрических слоев. В артериолах отмечается гиалиноз стенки. В клубочках возможно несколько вариантов изменений: либо ишемического типа — утолщение и сморщивание стенок капилляров с постепенной потерей целлюлярности и формированием ишемического сморщивания, либо пролиферация мезангиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса с последующим развитием фокального

и сегментарного гиалиноза и склероза [19; 20]. Эти структурные изменения рассматриваются в настоящее время как морфологические маркеры гипертензивного поражения почек [21].

Не менее важны и повторяемые изменения тубулоинтерстициального аппарата. В канальцах обычно выявляют разную степень атрофии с изменениями перитубулярных капилляров. В интерстиции практически всегда присутствуют рубцовые изменения, атрофия простагландинсинтезирующих клеток мозгового слоя почки [15].

Б.И.Шулутко [1998], анализируя данные литературы и свои собственные наблюдения, приходит к выводу, что обнаруживаемый склероз интерстиция мозгового слоя почек отражает утрату почкой ее депрессорных свойств и по существу является морфологическим субстратом гипертензии.

Итак, пагубное влияние гипертензии на почки ни у кого сомнения не вызывает. Почка может выступать в качестве прямого инициатора системной гипертензии при разного рода почечных заболеваниях или являться органом-мишенью при гипертензии внепочечного генеза.

Представленный выше механизм развития гиперперфузионного поражения почек дает возможность считать, что очевидными клинико-морфологическими маркерами данного поражения могут служить: клубочковая гиперфильтрация; микроальбуминурия при ранее отсутствовавших ишемических признаках почечной патологии или нарастание выраженности протеинурии; фокально-сегментарный гломерулосклероз, склероз интерстиция мозгового слоя почек. В связи с этим становится очевидной необходимость использования фармакологических препаратов, воздействующих на почечную гемодинамику, что предотвращает или замедляет прогрессирование ХПН [22].

Если, как указывалось выше, рассматривать клубочковую гиперфильтрацию как предельно высокое значение СКФ для каждого конкретного индивидуума, то следует иметь в виду, что состояние гиперфильтрации отнюдь не характеризуют только крайне высокие абсолютные значения СКФ. Так, на начальных этапах развития ЭГ, сахарного диабета, нефротического синдрома абсолютные значения СКФ у больных, как правило, значимо превышают нормальные, соответствуя 160–200 мл/мин. Вместе с тем часть из них сохраняет способность к еще большему увеличению СКФ в ответ на стимулы, что свидетельствует об отсутствии гиперфильтрации, несмотря на высокие абсолютные значения СКФ. Стимулами повышения СКФ являются нагрузка мясным белком, введение ряда аминокислот, внутривенное введение допамина в малых дозах, введение глюкагона. Увеличение СКФ в ответ на стимулы говорит о наличии «почечного функционального резерва» (ПФР). Термин ПФР был введен в клиническую практику J. Bosch et al. в 1986 г. Необходимость определения ПФР продиктована прогностическими соображениями или оценкой динамики функционального состояния в процессе лечения нефропатий.

Количественной мерой ПФР является разность между максимально стимулированной и исходной СКФ. В зависимости от степени увеличения СКФ в ответ на стимулы различают: сохранный ПФР, ког-

да СКФ увеличивается на 10% и более; сниженный ПФР — при возрастании СКФ на 5–10%; отсутствие резерва фильтрации — при приросте СКФ менее чем на 5% [9; 23; 24]. Неспособность почек увеличивать СКФ в ответ на стимул трактуют как состояние гиперфильтрации. Так, при хронических заболеваниях почек (хроническом гломерулонефрите, пиелонефрите) отсутствие ПФР может выявляться при нормальной или даже сниженной СКФ, что характеризует наличие гиперфильтрации при невысоких абсолютных значениях этого показателя [6].

Условия клубочковой фильтрации и ее объем зависят не только от перфузионного давления (определяемого соотношением системного АД и тонуса афферентной артерии клубочка), но и от воздействий гормонов и биологически активных веществ. В частности, эндотелин, являющийся самым мощным из известных в настоящее время пептидов, обладающих вазоконстрикторной активностью, выступает в качестве важнейшего регулятора внутриклубочковой и общей почечной гемодинамики [3]. Наибольшей чувствительностью к кальцийзависимому вазоконстрикторному действию эндотелина обладают почечные артерии. Эндотелин способен вызывать гипоперфузию и гипофильтрацию в почках, усиливая в то же время натрийурез за счет блокады Na/K АТФазы в собирательных трубах внутреннего мозгового слоя почек.

СКФ достигает максимального уровня при увеличении секреции глюкагона и инсулина поджелудочной железой, гормона роста гипоталамо-гипофизарной областью, сосудорасширяющих простагландинов, прежде всего ПГЕ-2. Эти гормоны, воздействуя на печень, прямо или опосредованно через аминокислоты, стимулируют выработку печенью гормона гломерулопрессина, который в сочетании с почечными простагландинами вызывает резкое расширение афферентной артериолы при сохранении неизменным тонуса эфферентной артериолы. Очевидно, что это приводит к увеличению внутриклубочкового кровотока, повышению градиента гидростатического давления и соответственно к повышению СКФ [3; 22]. Немаловажное значение в развитии очень многих патологических процессов, в том числе происходящих в почках, играет оксид азота — NO. Этот фактор вызывает расслабление гладких мышц сосудов, секретирется эндотелием кровеносных сосудов. Почки — один из основных источников синтеза тканевого аргинина, L-форма которого используется для образования в клетках эндотелия эндогенного оксида азота. В ряде работ показано, что снижение активности NO predisполагает как к АГ, так и к повреждению ткани почек при хроническом гломерулонефрите [3].

Гиперфильтрация возникает не только при гемодинамических и метаболических нарушениях, она является и наиболее ранним признаком нарушения внутриклубочковой гемодинамики, что имеет место у доноров почки и больных с единственной почкой. Даже спустя 10–20 лет клубочковая фильтрация составляет приблизительно 70% от объема, имевшего место до нефрактомии, что свидетельствует о гиперфильтрации в оставшейся почке. Аналогичная картина — выраженная гиперфильтрация, рост плазмотока и АД — получена у крыс со спонтанной АГ [26]. На определенном этапе

описанные явления выступают как компенсаторные, поскольку отражают адаптацию нефронов к изменившимся условиям гомеостаза. При максимальной напряженности механизмов компенсации и тем более при развитии декомпенсации гиперфильтрация приводит к разрушению клубочковой структуры и акселерирует развитие патологического процесса в нефронах [6]. Впервые эта идея была высказана в 1975 г. Т. Shimamura и А. Morrison. Таким образом, гиперфильтрация, протеинурия и АГ ведут к гломерулярной деструкции, обуславливающей развитие ХПН [7].

Приведенные теоретические представления позволяют очертить круг заболеваний почек, при которых гемодинамический путь развития и прогрессирования почечной недостаточности представляется наиболее вероятным. В их число входят хронические заболевания почек с гипертоническим синдромом, нефротический синдром, сахарный диабет, ГБ. Подтверждая пагубное влияние АГ на ткань почки и рассматривая ее как один из важнейших механизмов прогрессирования нефропатий, S. Anderson [25] дифференцирует системную и гломерулярную гипертензию. Поскольку обе формы гипертензии пагубны для почки, автор рекомендует проводить тщательный контроль как за системной, так и за внутрпочечной гемодинамикой при профилактике прогрессирования нефропатий. Между тем коррекция системной гипертензии не всегда приводит к нормализации внутриклубочкового давления. Поэтому препараты, снижающие системное АД, но не влияющие на внутриклубочковую гемодинамику, как правило, не уменьшают повреждение клубочков. Эти данные, свидетельствующие о большем значении внутриклубочковой гемодинамики по сравнению с системной, безусловно, должны учитываться при изучении потенциального нефропротекторного действия антигипертензивных средств.

Нефрогенная гипертензия по патогенезу крайне полиморфна, и в ходе прогрессирования ее патогенетический профиль может существенно меняться. При хроническом гломерулонефрите на первый план выходят повреждения базальной мембраны клубочка, активация мезангиоцитов и повышение объема внеклеточной жидкости [12]. Активация юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) обусловлена ишемией почек в связи с поражением основной массы клубочков и повышением тонуса симпатической нервной системы [28; 29].

При хроническом пиелонефрите патогенез изменений эндокринной системы почек имеет свои особенности. Под действием бактериального эндотоксина и клеток воспалительного инфильтрата при пиелонефрите развиваются дистрофические и некротические изменения интерстициальных клеток; это сопровождается повреждением простагландинового аппарата почки. Склероз медуллы и очаговый склероз коркового вещества приводит к выключению ряда нефронов, что также уменьшает количество синтезируемых простагландинов, кининов и ренина. Компенсаторно развивается гиперплазия ЮГА сохраненных клубочков, активизируется РААС почек, но простагландин-кининовая система не компенсирует эти влияния, что и определяет развитие АГ [15; 21].

Исход действия указанных механизмов — это развитие и закрепление АГ, которая также приводит

к развитию внутриволомерулярной гипертензии, протеинурии и разрушению клубочка. Таким образом, при АГ любого генеза почка предстает в качестве «жертвы» и в роли «обвиняемого».

Высокий удельный вес АГ, тяжелые поражения

жизненно важных органов-мишеней, сложности коррекции гломерулярной гипертензии определяют острую актуальность проблемы эффективной нефропротекции у больных с гипертензией различной этиологии.

Литература

1. *Bianchi G.* Renal molecular genetic basis of essential hypertension // 16 Sc. Meeting ISH.— Glasgow.— Prelim. progr., 1996.— P. 25(10).
2. *MacGregor G.* Is the kidney the underlying cause of essential hypertension? // *Ibid.*— P. 37 (10).
3. *Гогин Е.Е.* Гипертоническая болезнь.— М.: Медицина.— 1997.— 399 с.
4. *Brunner F.P.* Profile of patients on RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups // *Kidney Int.*— 1992.— Vol. 42.— P. 4–15.
5. *Hansson L.* The BBB study: the effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side effects, morbidity and mortality in «well-treated» hypertensive patients // *Blood Pressure.*— 1994.— № 3.— P. 248–254.
6. *Brenner B.M.* Effect of candesartan cilexetil (TCV-116) on renal function in renal allograft model // 16 Sc. Meeting ISH.— Glasgow. Prelim. progr., 1996.— P. 12 (2).
7. *Brenner B., Meyer T., Hostetter T.* Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease // *New. Engl. J. Med.*— 1982.— Vol. 307.— P. 652–659.
8. *Baldwin D.* Renal function and haemodynamic studies in low-and normal-renin essential hypertension // *Arch. intern. Med.*— 1983.— Vol. 142.— P. 17–23.
9. Renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidney // *J. Bosch, S. Lew, S. Glabman, A. Lauer* // *Amer. J. Med.*— 1986.— Vol. 81.— P. 809–815.
10. *Шестакова М.В.* Нефропротекция: роль артериального давления в прогрессировании патологии почек. Зависит ли нефропротекторный эффект от выбора антигипертензивного препарата? // *Терап. арх.*— 2001.— № 6.— С. 64–66.
11. Восстановление резерва фильтрационной функции почек у больных сахарным диабетом при лечении каптоприлом / *М.В. Шестакова, И.М. Кутырина, И.И. Дедов* и др. // Там же.— 1991.— № 6.— С. 50–55.
12. *Рябов С.И., Наточин Ю.В.* Функциональная нефрология.— С.Пб.: Сотис, 1997.— С. 304.
13. *Anderson S., Brenner B.M.* Progressive renal disease disorder of adaptation // *Quart. J. Med.*— 1989.— Vol. 70.— P. 185–189.
14. Protein induced glomerular hyperfiltration: Role of hormonal factors / *G.G. Krishna, G. Newell, E. Miller et al.* // *Kidn. Intern.*— 1988.— Vol. 33.— P. 578–583.
15. *Шулутко Б.И.* Механизмы прогрессирования нефропатий // Сб. трудов IV ежегод. С.Пб.-го нефрол. семинара.— С.Пб., 1996.— С. 97–107.
16. *Арабидзе Г.Г., Арабидзе Гр. Г.* Фармакотерапия артериальной гипертонии // *Терап. арх.*— 1997.— № 8.— С. 80–85.
17. Does an adequate control of blood pressure protect the kidney in essential hypertension? / *L.M. Ruilope, J.M. Alcazar, E. Hernandez et al.* // *J. Hypertens.*— 1990.— Vol. 8.— P. 525–531.
18. Epidemiology and prevention of blood pressure-related renal disease / *P.K. Whelton, T.V. Perneges, F.L. Brancati, M.J. Klag* // *Ibid.*— 1992.— Vol. 9.— P. 77–84.
19. *Тареева И.Е.* Механизмы прогрессирования гломеруло-нефрита // *Терап. арх.*— 1996.— № 6.— С. 5–10.
20. *Шулутко Б.И., Перов Ю.Л.* Артериальная гипертензия.— С.Пб.: Сотек, 1993.— 302 с.
21. *Bohle A., Mackensen-Haen S., von Gise H.* Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney: A morphometric contribution // *Am. J. Nephrol.*— 1987.— Vol. 7.— P. 421–433.
22. Гиперфильтрация как фактор прогрессирования хронической почечной недостаточности / *И.М. Кутырина, Б.А. Рогов, М.В. Шестакова* и др. // *Терап. арх.*— 1992.— № 6.— С. 10–15.
23. Функциональные почечные резервы у больных сахарным диабетом / *Н.А. Мухин, И.И. Дедов, М.В. Шестакова* и др. // Там же.— 1990.— № 2.— С. 107–110.
24. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме / *В.А. Рогов, И.М. Кутырина, И.Е. Тареева* и др. // Там же.— 1990.— № 6.— С. 55–58.
25. *Anderson S.* Systemic and glomerular hypertension in progressive renal disease // *Kind. Intern.*— 1988.— Vol. 34.— P. 119–121.
26. *Perera C.A.* Hypertensive vascular disease: description and natural history // *J. Chron. Dis.*— 1955.— Vol. 1.— P. 33–42.
27. *Schmieder R.E., Schachinger H., Messerli F.H.* Accelerated decline in renal perfusion with aging in essential hypertension // *Hypertension.*— 1994.— Vol. 23.— P. 351–357.
28. Kallikrein and blood pressure sensitivity to salt / *P. Madeddu, M.V. Varoni, M.P. Dementis et al.* // *J. Hypertens.*— 1996.— № 14 (suppl.).— P. 170 (755).
29. *Абрарова Э.Р., Косорукова Н.Н.* Некоторые вопросы лечения нефрогенной артериальной гипертонии // *Терап. арх.*— 1996.— Т. 6.— С. 77–81.

Поступила 09.02.2004

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE KIDNEYS IN ARTERIAL HYPERTENSION

P.S. Malkov, V.E. Oleynikov, Yu.A. Tomashevskaya

Summary

Literature data about functional and morphological markers of hypertensive damages of the kidneys (intraglomerular hypertension, hyperfiltration, proteinuria) are generalized. The functional state of the kidneys at clinical use of antihypertensive drugs is featured.