

**ФРАНЦУЗСКО-РУССКАЯ ШКОЛА-СЕМИНАР
ПО НЕФРОЛОГИИ**

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ПОЧКИ

МОСКВА, 20–22 ОКТЯБРЯ 1999 Г.

**FRENCH-RUSSIAN SCHOOL-SEMINAR
IN NEPHROLOGY**

ARTERIAL HYPERTENSION AND THE KIDNEY

Moscow, October 20-22, 1999

ВСТУПЛЕНИЕ

INTRODUCTION

Связь между почками и артериальной гипертензией (АГ) привлекает внимание ученых-медиков уже более 150 лет. Первыми в числе знаменитых исследователей, внесших существенный вклад в эту проблему, стоят имена R. Bright (1831) и F. Volhard (1914), которые указали на роль первичного поражения сосудов почек в развитии АГ и нефросклероза и представили связь между почками и АГ в виде порочного круга, где почки были одновременно и причиной гипертензии, и органом-мишенью. Пятьдесят лет назад, в 1948—1949 гг., Е.М. Тареев в своей монографии “Гипертоническая болезнь” и в статьях подробно рассмотрел роль почек в развитии и становлении болезни и выделил в качестве самостоятельной нозологической формы злокачественную артериальную гипертензию и вновь подтвердил тесную этиологическую взаимосвязь АГ и патологии почек. Этот постулат сохраняется и до настоящего времени, пополняясь все новыми данными об этиологической роли почек в развитии АГ любого генеза. Это — классические работы Н. Goldblatt и его последователей, заложившие основы знаний об почечной эндокринной системе, способной регулировать АД; исследования А.С. Guyton (1970—1980 гг.), утвердившие роль первично-почечной задержки натрия в генезе АГ, которые в дальнейшем получили неопровержимые подтверждения при “переносе артериальной гипертензии” при трансплантации почек от гипертензивного донора и мн. др. Одновременно учеными досконально разрабатывается механизм повреждения почек при АГ, как

органа-мишени: рассматривается роль ишемии почек и нарушений внутриклубочковой гемодинамики — повышения давления внутри почечных капилляров (внутриклубочковой гипертензии) и развития гиперфилтрации — в инициировании процессов склерозирования почки.

Состоявшийся в Москве 20—22 октября 1999 г. французско-русский школа-семинар по нефрологии “Артериальная гипертензия и почки” обобщил последние достижения науки в этой важнейшей области внутренней медицины.

В работе семинара приняли участие ведущие ученые России и Франции и более 300 специалистов нефрологов, кардиологов, а также терапевтов общего профиля из различных городов России. В представленных на семинаре лекциях профессоров из ведущих научных медицинских центров Франции (Парижа, Реймса, Лиона, Страсбурга) и Москвы были освещены самые актуальные вопросы данной проблемы. Принимавшие участие в работе семинара врачи активно участвовали в дискуссиях, что подчеркивало актуальность темы и своевременность проведения данного симпозиума.

Мы выносим свою благодарность всем лекторам симпозиума, обеспечившим успех данного мероприятия, а также генеральному спонсору — фирме Hospal за поддержку и организацию проведения.

Проф. И.Е. Тареева

Проф. J. Chanard

Проф. И.М. Кутырина

© М.В. Шестакова, 2000
УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64]-08

М.В. Шестакова

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

M.V.Shestakova

ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS: PRINCIPLES OF TREATMENT

Россия

Сахарный диабет и артериальная гипертония — две взаимосвязанные патологии, обладающие мощным взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу против не-

скольких органов-мишеней: сердца, почек, сосудов мозга, сосудов сетчатки. Основными причинами высокой инвалидизации и смертности больных с сахарным диабетом с сопутствующей артериальной гипертонией являются: ИБС, острый инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, терминальная почечная недостаточность. Установлено, что повышение диастолического АД (АДД) на каждые 6 мм рт. ст. увеличивает риск развития ИБС на 25%, а риск развития инсульта — на 40%. Скорость наступления терминальной почечной недостаточности при неконтролируемом АД повышается в 3—4 раза. Поэтому крайне важно рано распознавать и диагностировать как сахарный диабет, так и присоединившуюся артериальную гипертонию, для того, чтобы вовремя назначить соответствующее лечение и остановить развитие тяжелых сосудистых осложнений.

Артериальная гипертония осложняет течение как инсулинозависимого (ИЗСД) диабета I типа, так и инсулинонезависимого (ИНСД) диабета II типа. У больных диабетом I типа основной причиной развития артериальной гипертонии является диабетическая нефропатия (схема 1). Ее доля составляет приблизительно 80% от всех других причин повышения АД. При диабете II типа, напротив, в 70—80% случаев выявляется эссенциальная гипертония, которая предшествует развитию самого сахарного диабета, и только у 30% артериальная гипертония развивается вследствие поражения почек. Патогенез АГ при ИНСД (диабете II типа) представлен на схеме 2.

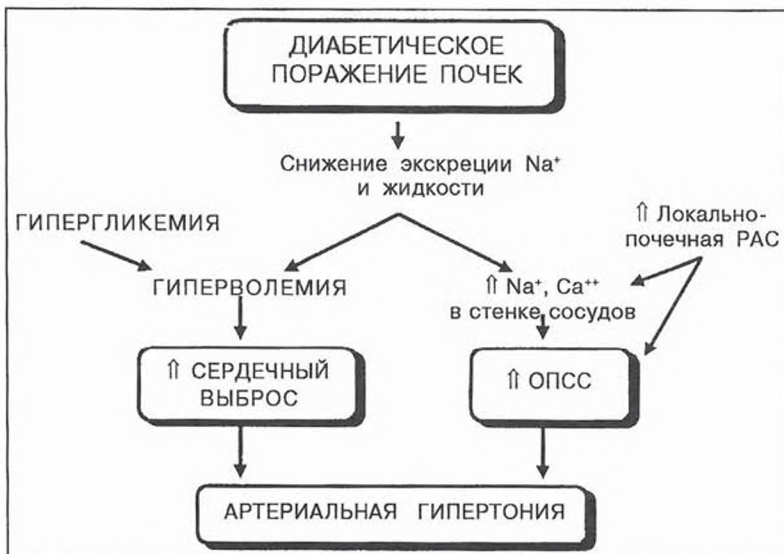


Схема 1. Патогенез артериальной гипертонии при ИЗСД.

РАС — ренин-ангиотензинная система; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление.

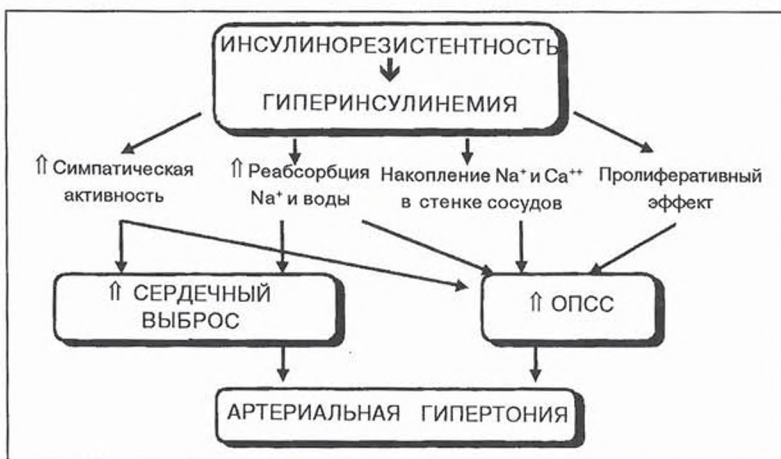


Схема 2. Патогенез артериальной гипертонии при ИНСД.

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Необходимость агрессивного антигипертензивного лечения у больных с сахарным диабетом не вызывает сомнений. Однако сахарный диабет, представляющий собой заболевание со сложным сочетанием метаболических нарушений и полиорганной патологии, ставит перед врачами целый ряд вопросов.

- При каком уровне АД необходимо начинать лечение?
- До какого уровня безопасно снижать систолическое и диастолическое АД?
- Какие препараты предпочтительно назначать при сахарном диабете, учитывая системность заболевания?
- Какие комбинации препаратов допустимы при лечении артериальной гипертензии при сахарном диабете?

При каком уровне АД у больных с сахарным диабетом следует начинать лечение?

В 1997 г. Шестое совещание Объединенного Национального комитета США по диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии признало, что для больных с сахарным диабетом критическим уровнем АД для всех возрастных групп, выше которого следует начинать лечение, является АД систолическое (АДС) более 130 мм рт. ст. и АДД > 85 мм рт. ст. Даже незначительное превышение этих значений у больных с сахарным диабетом увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф на 35%. В то же время доказано, что стабилизация АД именно на таком уровне и ниже оказывает реальный органопротективный эффект.

До какого уровня безопасно снижать диастолическое АД?

Совсем недавно, в 1997 г., завершилось еще более крупное исследование "НОТ" (Hypertension Optimal Treatment study), целью которого было определить, какой же уровень АДД ≤ 90, ≤ 85 или ≤ 80 мм рт. ст. необходимо поддерживать для достижения наименьшей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Из почти 19 000 больных, включенных в исследование, 1501 человек составляли больные с сахарным диабетом с артериальной гипертензией. В этом исследовании было показано, что оптимальный уровень АДД, при котором наблюдалось наименьшее число сердечно-сосудистых катастроф, соответствовал 83 мм рт. ст. Снижение АДД до этого уровня сопровождалось уменьшением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 30%, а у больных с сахарным диабетом — почти на 50%. Даже более интенсивное снижение АДД до 70 мм рт. ст. у больных с сахарным диабетом сопровождалось снижением смертности этих больных от ИБС.

Вопрос об оптимальном уровне АД стоит и при решении проблемы прогрессирования почечной патологии. Ранее считалось, что на стадии ХПН, когда большая часть клубочков склерозирована, требуется поддержание более высоких цифр системного АД для обеспечения адекватной перфузии почек и сохранения остаточной фильтрационной функции. Однако анализ результатов последних проспективных исследований показал, что значения АД, превышающие 120 и 80 мм рт. ст., даже на стадии ХПН только ускоряют прогрессирование почечной патологии. Следовательно, как на самых ранних стадиях поражения почек, так и на стадии ХПН для замедления темпов прогрессирования ДН требуется поддержание АД на уровне, не превышающем 120 и 80 мм рт. ст.

Нефармакологические методы коррекции артериального давления.

Нефармакологические методы коррекции артериального давления едины как для общей популяции больных с артериальной гипертензией, так и для больных с сахарным диабетом, и включают в себя:

- 1) ограничение потребления соли;
- 2) режим регулярных физических упражнений;
- 3) снижение избыточной массы тела;
- 4) умеренность в употреблении алкоголя;
- 5) отказ от курения;
- 6) уменьшение психического напряжения.

Все перечисленные нефармакологические методы коррекции артериального давления можно применять как самостоятельную терапию только у лиц с пограничным уровнем АД (при повышении АД более 130/85 мм рт. ст., но не выше 140/90 мм рт. ст.). Отсутствие эффекта от проводимых мероприятий в течение 3 мес или же выявление более высоких значений АДС и АДД у больных с сахарным диабетом требует безотлагательного дополнения нефармакологических мер лекарственной терапией.

Выбор антигипертензивного препарата при сахарном диабете.

Выбор антигипертензивной терапии у больных с сахарным диабетом не прост, поскольку это заболевание накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства, учитывая спектр его побочных действий и, прежде всего, его воздействие на углеводный и липидный обмен. Кроме того, при выборе оптимального антигипертензивного препарата у больного с сахарным диабетом всегда необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения. Поэтому антигипертензивные препараты, используемые в практике для лечения больных с сахарным диабетом, должны соответствовать повышенным требованиям:

а) обладать высокой антигипертензивной активностью при минимуме побочных эффектов;

б) не нарушать углеводный и липидный обмен;

в) обладать кардиопротективным и нефропротективным свойствами;

г) не ухудшать течение других (не сосудистых) осложнений сахарного диабета.

В настоящее время современные антигипертензивные препараты на отечественном и мировом фармацевтическом рынке представлены семью основными группами. Эти группы перечислены в таблице.

Современные группы антигипертензивных препаратов

Название группы препаратов
Диуретики
Бета-блокаторы
Альфа-блокаторы
Препараты центрального действия
Антагонисты кальция
Ингибиторы АПФ
Антагонисты рецепторов к ангиотензину II

ДИУРЕТИКИ. Из этой группы препаратов для лечения артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом предпочтение отдается петлевым диуретикам (лазикс, фуросемид, урегит) и тиазидоподобным препаратам (индапамид — “Арифон” и ксипамид — “Аквафор”). Эти препараты не обладают диабетогенным влиянием, не нарушают метаболизм липидов, а также благоприятно воздействуют на почечную гемодинамику. Эти препараты можно назначать больным с хронической почечной недостаточностью. Тиазидовые диуретики не рекомендуются в связи с их выраженным диабетогенным эффектом, влиянием на липидный обмен и способностью ухудшить почечную гемодинамику.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ. Предпочтение в лечении артериальной гипертензии при сахарном диабете отдают кардиоселективным бета-блокаторам (атенолол, метопролол, бетаксолол и др.), которые эффективно контролируют уровень артериального давления, не оказывая негативного влияния на углеводный и липидный обмен.

АЛЬФА-БЛОКАТОРЫ. Альфа-блокаторы (празозин, доксазозин) обладают целым рядом преимуществ перед другими антигипертензивными препаратами в отношении их метаболических эффектов. Так, эти препараты не только не нарушают липидный обмен, но, напротив, уменьшают атерогенность сыворотки крови, снижая холестерин липопротеидов низкой плотности и триглицериды. Более того, альфа-блокаторы являются практически единственной группой пре-

паратов, способных снизить инсулинорезистентность тканей, иными словами, повысить чувствительность тканей к действию инсулина. Этот эффект чрезвычайно важен для применения у больных диабетом II типа.

Однако альфа-блокаторы необходимо осторожно применять у больных с постуральной (ортостатической) гипотонией, которая может усугубиться на фоне применения этой группы препаратов.

ПРЕПАРАТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ. В настоящее время традиционные препараты центрального действия (клофелин, допегит) вследствие наличия у них огромного количества побочных эффектов (седативный эффект, эффект отмены и др.) не используют для постоянного лечения гипертонической болезни. Их рекомендуют использовать в основном только для купирования гипертонических кризов. На смену старым препаратам центрального действия пришла новая группа препаратов — агонисты I_2 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин “Цинт”), которые лишены этих побочных эффектов. Кроме того, новая группа препаратов способна устранять инсулинорезистентность и, тем самым, улучшать углеводный обмен, а также способна стимулировать синтез инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ. Препараты, относящиеся к группе антагонистов кальция (или блокаторов кальциевых каналов), не оказывают неблагоприятного воздействия на углеводный и липидный обмен (метаболически нейтральны), поэтому их без опасений и с большой эффективностью можно применять у больных с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Однако выбор препаратов из этой группы при сахарном диабете определяется не только их гипотензивной активностью, но и способностью оказывать органопротективное действие. Антагонисты Са различных групп обладают неодинаковой кардио- и нефропротективной активностью. Антагонисты Са недигидропиридинового ряда (группа верапамила и дилтиазема) оказывают выраженное защитное действие на сердце и почки, что проявляется в достоверном уменьшении гипертрофии левого желудочка, снижении протеинурии, стабилизации фильтрационной функции почек. Дигидропиридиновые антагонисты Са (группа нифедипина пролонгированного действия: амлодипин, фелодипин, исрадипин) обладают менее выраженными, но также достоверными протективными свойствами. А нифедипин короткого действия, напротив, оказывает неблагоприятное воздействие и на сердце (вызывая синдром обкрадывания и аритмогенный эффект), и на почки, усиливая протеинурию.

Таким образом, при лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом

предпочтение отдают, прежде всего, антагонистам кальция группы верапамила и дилтиазема и во вторую очередь — дигидропиридинам prolonged действия.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ).

АПФ-ингибиторы (каптоприл, эналаприл, рамиприл, периндоприл и др.) в последние годы стали наиболее популярной группой антигипертензивных препаратов в связи с их высокой гипотензивной активностью и небольшим количеством побочных эффектов. Как и антагонисты кальция, эти препараты являются метаболически нейтральными (не нарушают углеводный и липидный обмен, а по некоторым данным — даже улучшают, устраняя инсулинорезистентность и восстанавливая ранний пик секреции инсулина).

- АПФ-ингибиторы оказывают наиболее мощное (по сравнению с другими группами гипотензивных препаратов) кардиопротективное действие, существенно уменьшая гипертрофию левого желудочка.

- АПФ-ингибиторы вызывают самый выраженный (непревзойденный другими препаратами) нефропротективный эффект, снижая протеинурию и стабилизируя фильтрационную функцию почек. Нефропротективный эффект АПФ-ингибиторов проявляется не только при наличии артериальной гипертензии, но и при нормальном уровне АД, что подтверждает специфичность этого эффекта.

- Имеются данные, что АПФ-ингибиторы способны тормозить прогрессирование диабетической ретинопатии, замедляя переход пролиферативной стадии в пролиферативную.

Пожалуй, единственным противопоказанием для применения АПФ-ингибиторов у больных с сахарным диабетом является двусторонний стеноз почечных артерий. Это осложнение нужно иметь в виду у больных диабетом II типа с генерализованным атеросклерозом, поэтому таким больным назначать АПФ-ингибиторы следует крайне осторожно.

Таким образом, АПФ-ингибиторы обладают максимальным (по сравнению с другими группа-

ми препаратов) нефропротективным, кардиопротективным и ангиопротективным свойствами, предупреждая развитие почечной, сердечно-сосудистой патологии и атеросклероза.

АНТАГОНИСТЫ АНГИОТЕНЗИВНЫХ РЕЦЕПТОРОВ I ТИПА.

Это совершенно новая группа антигипертензивных препаратов, вошедшая в клиническую практику не более 3—4 лет назад. Результаты многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований указывают на высокую антигипертензивную активность этих препаратов, сходную с АПФ-ингибиторами, антагонистами кальция и бета-блокаторами. Эффективность этих препаратов у больных с сахарным диабетом в настоящее время изучается в нескольких крупных многоцентровых международных исследованиях.

Принципы комбинированной антигипертензивной терапии при сахарном диабете.

Течение артериальной гипертензии при сахарном диабете, осложненном диабетической нефропатией, нередко приобретает трудноуправляемый характер. У 20—60% больных монотерапия даже самыми мощными препаратами не способна стабилизировать АД на необходимом уровне (130/85 мм рт. ст.). В этом случае для достижения поставленной цели показано назначение комбинации нескольких антигипертензивных препаратов различных групп. Показано, что у больных с выраженной почечной недостаточностью (при креатинине сыворотки более 500 мкмоль/л) врачи вынуждены прибегать к комбинации более чем 4 антигипертензивных препаратов.

К наиболее эффективным комбинациям препаратов при лечении артериальной гипертензии при сахарном диабете относят сочетание АПФ-ингибиторов и диуретика, АПФ-ингибитора и антагониста кальция.

Согласно результатам многоцентровых исследований, успешный контроль артериального давления на уровне, не превышающем 130/85 мм рт. ст., позволяет избежать быстрого прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета и продлить жизнь больного на 15—20 лет.

© И.Е. Тареева, 2000
УДК 616.12-008.331.1+618.2]-08

И.Е. Тареева

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

I.E. Tareeva

ARTERIAL HYPERTENSION AND PREGNANCY

Россия

Артериальная гипертензия наблюдается у 10% беременных и является одной из основных причин осложнений, порой смертельных, как у матери, так и у плода. В развитых странах мира артериальная гипертензия (АГ) стоит на первом месте в структуре причин акушерских потерь. В наших наблюдениях (152 беременных с АГ) гибель плода и новорожденного отмечена у 10% беременных, внутриутробная задержка роста (ВУЗР) и недоношенность — у 30%.

Понятие “гипертензия беременных” включает в себя как индуцированную беременностью гипертензию (в том числе самые тяжелые осложнения — преэклампсию и эклампсию), так и гипертензию, существовавшую и до беременности.

Во время нормальной беременности происходит структурная и физиологическая перестройка, приспособляющая организм женщины к нормальному развитию плода. Особенно серьезным изменениям подвергается сердечно-сосудистая система. Формирующаяся плацента является новым органом, требующим интенсивной перфузии — 800 мл крови в 1 мин, или 15—20% минутного объема крови, что сопоставимо с почечным кровотоком. Такое кровообращение в норме обеспечивается задержкой натрия и воды и перестройкой материнской гемодинамики (табл. 1) — увеличивается сердечный выброс, повышается почти на 50% объем циркулирующей крови (физиологическая гиперволемия), снижается сосудистое сопротивление.

Генерализованная вазодилатация и снижение периферического сопротивления, несмотря на повышение сердечного выброса, приводят к снижению АД. К 16—22 нед систолическое АД на 10—15 мм рт. ст. ниже, чем до беременности, диастолическое — на 5—15 мм рт. ст. Во второй половине беременности сердечный выброс и минутный объем не изменяются, а периферическое сопротивление возрастает, что сопровождается постепенным повышением АД, которое перед родами достигает или несколько превышает догестационный уровень. Эта тенденция сохраняется и у женщин с гипертонической болезнью.

Все эти изменения достигают максимума в середине беременности; поэтому “нормальные” цифра АД во II триместре беременности уже являются патологическими.

Диагноз гипертензии у беременных может быть поставлен при стабильном повышении систолического АД на 30 мм рт. ст. и диастолического — на 15 мм рт. ст., или при уровне систолического АД выше 140 мм рт. ст. и/или диастолического выше 90 мм рт. ст., особенно если повышение наступило внезапно.

Патологические цифра должны быть зарегистрированы хотя бы дважды, по крайней мере с 6-часовым интервалом. Верхними границами нормы следует считать уровень диастолического давления 75 мм рт. ст. во II триместре и 85 мм рт. ст. — в III.

В классификациях гипертензивных состояний во время беременности обычно рассматриваются следующие виды АГ: поздний токсикоз или

Таблица 1

Для нормальной беременности характерны:	
•	Задержка натрия (800–1000 мэкв)
•	Задержка воды (6–8 л)
↓	Периферического сосудистого сопротивления
↑	Сердечного выброса
↑	ОЦ (гиперволемия)
↑	СКФ (физиологическая гиперфилтрация)
↑	Почечного кровотока

Таблица 2

Классификация артериальной гипертензии при беременности
Преэклампсия (ОПГ-гестоз, поздний токсикоз)
Хроническая артериальная гипертензия
Хроническая артериальная гипертензия, сочетающаяся с преэклампсией-эклампсией
Поздняя или транзиторная артериальная гипертензия

преэклампсия (эклампсия), хроническая гипертония любой причины, не связанная с беременностью, и преходящая гипертония (табл. 2).

В России выделяют три стадии позднего (гипертензивного) токсикоза: нефропатию, преэклампсию (ПЭ) и эклампсию (Э). В западной литературе первым двум состояниям соответствует легкая и тяжелая ПЭ.

Преэклампсия/эклампсия — болезнь поздних сроков беременности, развивается после 20-й недели, чаще всего незадолго до родов. Развивается в 5—10% от всех беременностей, особенно часто у первородящих. Клиническая картина включает в себя отеки, протеинурию и гипертонию (ОПГ-гестоз в российской классификации), нарушения гемодинамики (табл. 3). Отмечается исключительная чувствительность сосудов к эндогенным прессорным пептидам и аминам. При этом тенденция к ангиоспазму проявляется задолго до манифестации АГ, что позволило использовать оценку прессорной реакции на инфузию ангиотензина II как специ-

фический тест для выявления беременных, угрожаемых по развитию позднего токсикоза. Для эклампсии характерно развитие судорог, нарушение коагуляции и/или поражение печени. Судорогам обычно предшествуют головная боль, нарушение зрения, боли в животе, повышение рефлексов, но иногда судороги могут развиваться внезапно. К развитию ПЭ/Э предрасполагают диабет, гипертония, болезни почек, семейный анамнез ПЭ, возрастные крайности и др. (табл. 4).

У большинства больных АД нормализуется быстро после родов, но у 10—20% может остаться надолго повышенным, отдаленный прогноз спорен. У большинства женщин, у которых была эклампсия при первых родах, при последующих беременностях гипертонии не будет; у небольшой части все последующие беременности будут протекать с гипертонией.

У беременных с *хронической гипертонией* у большинства имеется гипертоническая болезнь, реже отмечаются заболевания почек, первичный альдостеронизм, болезнь Кушинга и др. У больных с гипертонией чаще, чем у здоровых, развивается преэклампсия, но обычно беременность не влияет на течение и прогноз болезни; описаны даже случаи нормализации АД у женщин со стенозом почечной артерии, уменьшение потери калия у больной с первичным альдостеронизмом. Исключение составляют больные с феохромоцитомой, у которых в недиагностированных случаях материнская смертность достигает 50%.

Снижение АД в первую половину беременности может маскировать умеренную гипертонию, не диагностированную у женщины ранее. Поэтому нормальные цифры АД на 16—22-й неделе должны насторожить врача в плане наличия у беременной гипертонии.

Преходящая, поздняя, гестационная гипертония. Иногда гипертония без протеинурии развивается в последнем триместре или сразу после родов, но АД возвращается к норме к 10-му дню после родов. Прогноз таких беременностей обычно хороший, хотя гипертония часто рецидивирует при последующих беременностях. Частота гестационной гипертонии повышается с возрастом, резко — после 30 лет.

При *дифференциальном диагнозе* различных вариантов АГ у беременных следует помнить, что чем раньше возникла АГ, тем более вероятно, что это не преэклампсия. Развитие гипертонии *de novo* в III триместре у первородящей заставляет предполагать преэклампсию даже в отсутствие других признаков, и этого подозрения достаточно, чтобы госпитализировать беременную.

Таблица 3

Особенности преэклампсии

Показатели	Неосложненная беременность	Преэклампсия
Суточный ритм АД: день ночь	↑ (Повышение) ↓ (Снижение)	↓ (Снижение) ↑ (Повышение)
Чувствительность к ангиотензину	Отсутствует	Высокая
ОЦ	↑ (Гиперволемия)	↓ (Гиповолемия)
Периферическое сосудистое сопротивление	↓ (Вазодилатация)	↑ (Вазоконстрикция)
СКФ	↑	Соответствует базальному уровню
Уровень мочевой кислоты	↓	↑

Таблица 4

Преэклампсия: факторы риска

- Сахарный диабет
- Артериальная гипертензия
- Болезни почек
- Резус-несовместимость
- Возраст менее 18 лет или более 35 лет
- Семейный анамнез
- Ожирение
- Мигрени
- Многоводие
- Многоплодная беременность

В патогенезе АГ беременных обсуждаются следующие механизмы: снижение перфузии плаценты (плацентарная недостаточность), гиповолемия, поражение эндотелия и нарушение гемостаза.

Уже давно предполагали, что ПЭ — болезнь эндотелия; повышение объема эндотелия и вакуолизация цитоплазмы (эндотелиоз клубочков) рассматривались, как патогномоничные для ПЭ. По современным представлениям, поражение эндотелия приводит к нарушению образования, выброса и метаболизма ряда биологически активных веществ, с преимущественным образованием вазоконстрикторов (эндотелина) и уменьшением образования вазодилаторов (простогландинов, NO), потерей антикоагулянтных свойств эндотелия, с активацией тромбоцитов с повышением синтеза ими тромбоксана A_2 . Снижение депрессорной функции эндотелия приводит к повышенной чувствительности к прессорным веществам. Это, в свою очередь, ведет к сосудистому спазму и сниженной перфузии органов.

Простаглицлины (ПЦ) и тромбоксан разнонаправленно действуют на сосудистый тонус, реологические свойства крови и плацентарный кровоток. В наших исследованиях у здоровых беременных, по сравнению со здоровыми небеременными, выявлено повышение синтеза ПЦ и подавление продукции тромбоксана; у беременных с АГ продукция ПЦ была подавлена, тромбоксана — повышена.

Роль эндотелина (Э) в патогенезе гипертонии беременных неясна. В наших исследованиях уровень Э плазмы у беременных с АГ был значительно выше, чем у здоровых небеременных; особенно высок уровень Э был при преэклампсии (ОПГ-гестозе).

В поддержании вазодилатации при нормальной беременности предполагается и роль оксида азота (NO). Мы оценивали продукцию NO по степени активации NO-зависимой гуанилатциклазы в тромбоцитах *in vitro* в присутствии L-аргинина по накоплению циклического ГМФ. У беременных с ГБ активация ГЦ (отражающая интенсивность продукции NO) была ниже, чем у здоровых беременных.

Активация тромбоцитов проявляется не только повышением синтеза тромбоксана. Повышается их агрегация, содержание в плазме специфических белков тромбоцитов (бета-тромбоглобулина, 4-го тромбоцитарного фактора). Число тромбоцитов снижается, что связано как с их поглощением, так и с уменьшением длительности жизни.

При ведении беременной с гипертензией основная задача — защитить мать и плод от последствий гипертензии. Лечебные мероприятия проводят по двум направлениям: уменьшение

неблагоприятной гормонально-тромбоцитарной дисфункции и собственно гипотензивная терапия.

С целью уменьшения гормонально-тромбоцитарной дисфункции в эксперименте пытаются применять ингибиторы тромбоксана, простаглицлины; возможно превентивное действие рыбьего жира.

Однако наиболее широко применяют аспирин, в низких дозах блокирующий продукцию тромбоксана, его эффективность подтверждена в ряде исследований 80-х годов в группах высокого риска. Правда, в 1993 и 1994 гг. опубликованы результаты двух больших рандомизированных исследований (аспирин 60 мг против плацебо), включивших, соответственно, 3000 и 9000 беременных, в которых осложнения (преэклампсия) наблюдались у леченых хотя и реже (на 12% во 2-м исследовании), однако статистически не достоверно. Возможно также применение курантила, гепарина.

Мы на протяжении более 10 лет применяем аспирин (125 мг) вместе с курантилом (150—225 мг) для профилактики осложнений у беременных как с гипертонической болезнью, так и с хроническим гломерулонефритом. У леченых больных осложнения наблюдались реже, менее выражены были тромбоцитарные нарушения.

Учитывая снижение синтеза NO, логична попытка применить для профилактики его донаторы. Мы применили трансдермальный нитроглицерин в рандомизированном исследовании у 39 беременных с АГ. Уровень продукции NO был выше, чем у нелеченных беременных с АГ, но все же ниже, чем у здоровых беременных. У леченых достоверно снизилось систолическое и диастолическое АД (у 8 были отменены гипотензивные препараты), снизилось ОПСС, повысился сердечный выброс, улучшился маточный и пуповинный кровоток. Осложнения наблюдались реже, чем у больных, леченных аспирином и курантилом (табл. 5), а также реже, чем при предыдущих беременностях.

Гипотензивная терапия. Уменьшение АД может дополнительно снизить маточно-плацентарный кровоток и тем самым ухудшить состояние плода; кроме того, есть данные, что измене-

Таблица 5

Профилактическое применение трансдермального нитроглицерина (трНГ)

Патология	I трНГ n=39	II Аспирин + курантил n=37	III Контроль n=39
ВУЗР и гипотрофия плода	8	7	15
Число беременностей с осложнениями	8	10	17
Совокупные потери плода	3	4	5

Таблица 6

Препараты выбора при лечении артериальной гипертензии беременных

Механизм действия	Препарат	Суточная доза
Агонист α_2 -адренорецепторов β -Адреноблокаторы	Метилдофа (допегит)	0,5–3,0 г
	Кардиоселективные: атенолол (тенормин, катенол)	50–100 мг
	метопролол (лопресол)	50–225 мг
	окспренолол	60–120 мг
Блокатор α - и β -адренорецепторов	Неселективные: пропранолол (анаприлин, обзидан)	40–240 мг
	Лабетолол	Внутрь: 300–1200 мг Внутривенно: 20–80 мг каждые 10 мин; макси- мальная доза – 300 мг

ния сосудов и плаценты предшествуют повышению АД. Поэтому гипотензивное лечение должно назначаться только с учетом показаний со стороны матери: риск кровоизлияния в мозг, сетчатку глаза, острая левожелудочковая недостаточность и т. д. Гипотензивное лечение обычно назначают при уровне диастолического АД выше 90 мм рт. ст. во II триместре и выше 100 мм рт. ст. — перед родами или при кризовом непредсказуемом характере артериальной гипертензии; у очень молодых иногда приходится начинать лечение при более низких цифрах. Адекватная коррекция АД особенно важна у женщин со сниженной функцией почек. Снижать АД лучше медленно, так как слишком быстрое

уменьшение АД может сопровождаться падением маточно-плацентарного кровотока и развитием дистресса плода.

Препаратами выбора являются метилдопа, бета-адреноблокаторы (со II триместра беременности) и альфа-бета-адреноблокаторы (табл. 6). Возможно назначение гидралазина, альфа-адреноблокаторов (доксазозин); мнения о возможности Са-блокаторов противоречивы. Имеются сообщения о благоприятном действии урапидила (антагонист постсинаптических α_1 -адренорецепторов).

Следует с большой осторожностью относиться к назначению диуретиков, усиливающих гиповолемию и тем самым снижающих перфузию плаценты.

Противопоказаны ингибиторы АПФ, вызывающие смерть плода, ВУЗР, тяжелую гипотонию, почечную недостаточность вследствие тяжелой гипоперфузии почек.

Антигипертензивная терапия с четким мониторингом может привести к существенному продлению беременности. Однако, если тяжелая гипертензия держится после 24–48 ч лечения, надо прерывать беременность, тем более при развитии гипертензии после 34-й недели. Показания для немедленного разрешения — эклампсия, отек легких, нарушение функции печени, коагулопатия, ухудшение функции почек.

© Ж.М. Лондон, 2000
УДК 616.12-008.331.1+616.61-008.64]-085.38-073.27

Ж.М. Лондон

РЕГУЛЯЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ¹

G.M.London

REGULATION OF ARTERIAL PRESSURE AND TREATMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH THE END-STAGE RENAL FAILURE ON PROGRAMMED HEMODIALYSIS

Франция

Артериальная гипертензия является фактором риска развития ИБС, застойной сердечной недостаточности, инсульта. Кроме того, она ускоряет формирование гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) — независимого фактора риска кардиальной смертности, а также приводит к хронической почечной недостаточности (ХПН). Однако данные о прогностическом значении гипертензии у больных с ХПН на программном гемодиализе (ГД) и у реципиентов почечного трансплантата противоречивы, что, вероятно, связано с упрощенными представлениями о патогенезе различных форм гипертензии. Известно, что адекватная перфузия тканей и органов обеспечивается за счет среднего артериального давления (САД). САД генерируется сердечным выбросом (СО) вместе с общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) и остается постоянным между сердечными циклами. В прекапиллярных артериолах, где связанные с сердечными сокращениями осцилляции АД затухают, САД остается реальным фактором, распределяющим кровоток и поддерживающим устойчивую тканевую перфузию. Определяющиеся сердечным циклом максимальные и минимальные осцилляции артериального давления представлены систолическим (сиАД) и диастолическим (диАД) давлением. СиАД связано с функцией ЛЖ (ударный объем, скорость изгнания, сократимость), а также со свойствами стенки артерий (эластичность, жесткость). ДиАД зависит от временной константы артериальной системы (производного ОПСС и эластичности артерий) и длительности диастолы. Эластичность артерий объясняется механическими свойствами артериальной стенки. Жесткость (низкая эластичность) характеризуется повышением сиАД на фоне сниженного

диАД и ведет к гипертрофии ЛЖ и снижению коронарного кровотока.

Клинические проявления гипертензии во многом определяются ее гемодинамическими особенностями. Патогенез эссенциальной гипертензии у больных среднего возраста, а также симптоматических гипертензий (реноваскулярная гипертензия, феохромоцитома, синдром Конна, почечная паренхиматозная гипертензия) реализуется увеличением ОПСС, нарушениями сердечного выброса и увеличением внеклеточного объема. Для лиц старческого возраста, больных генерализованным атеросклерозом, васкулитами (например, тромбангиитом Бюргера) типична утрата эластичности стенки артерий с увеличением сиАД, нормальным или сниженным диАД. Таким образом, факторами риска сердечно-сосудистой смертности являются как повышенное, так и пониженное диАД (при тяжелом атеросклерозе, при утрате эластичности стенки артерий). Поэтому эпидемиологический анализ прогностического значения изменений диАД затруднителен, особенно в популяции больных с ХПН на гемодиализе.

В то время как гипертензия у больных с нефропатиями проявляется повышением САД, диАД и сиАД, у больных с ХПН на программном гемодиализе чаще наблюдается изолированная систолическая гипертензия: с нормальным или даже сниженным диАД. Причины систолической гипертензии у диализных больных связаны с увеличением жесткости стенки артерий за счет прогрессирующего атеросклероза и уремического сосудистого фиброза. У диализных больных повышенное сиАД и пониженное диАД ассоциированы с риском смерти от инфаркта, инсульта.

¹ Редколлегия не несет ответственности за качество перевода сообщений иностранных участников данной школы-семинара на русский язык.

С другой стороны, при стойко пониженном сиАД у диализных больных резко увеличена отдаленная смертность от хронической сердечной недостаточности.

Контроль и выбор гипотензивной терапии также определяются формой гипертонии.

Наиболее информативно измерение преддиализного АД. При систолодиастолической объем- Na -зависимой почечной гипертонии на первом этапе обеспечивается строгий контроль за ОЦК (внечлеточным объемом), потреблением Na . При отсутствии эффекта от ограничения режима переходят к фармакопрепаратам, влияющим на ОПСС (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, антагонисты кальция). Бета-блокаторы при систематическом приеме снижают как сердечный выброс, так и ОПСС, и поэтому более эффективно контролируют сиАД, диАД и САД.

Терапия изолированной систолической диализной гипертонии мало разработана. Может быть полезным умеренное снижение сердечного выброса и коррекция внечлеточного объема. Однако эти меры, включая ультрафильтрацию,

часто не достаточны. Поскольку жесткость стенки артерий зависит не только от механических свойств, но и от влияния собственно гипертонии, целесообразно применение гипотензивной терапии. Однако пока не разработано препарата, повышающего эластичность стенки артерий и не влияющего на ОПСС. Поэтому современные гипотензивные, снижающие как сиАД, так и нормальное диАД, могут вызвать тяжелые побочные эффекты.

Проблема оптимального уровня снижения АД на гемодиализе также окончательно не решена. При систолодиастолической объем- Na -зависимой гипертонии преддиализное АД рекомендуется снижать до 140 и 90 мм рт. ст., избегая синдиализной и постдиализной гипотонии. При изолированной систолической гипертонии нормализация преддиализного АД нередко приводит к увеличению смертности от сердечно-сосудистых осложнений, что, по-видимому, вызвано негативным эффектом снижения нормального диАД. В связи с этим необходимы дальнейшие длительные контролируемые исследования.

© Ф. Миньон, 2000
УДК 616.12-008.331.1-07-08-053.9

Ф. Миньон

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

F. Mignon

ARTERIAL HYPERTENSION IN ELDERLY PATIENTS

Франция

У пожилых людей артериальная гипертония (АГ) имеет патофизиологические и терапевтические особенности, которые полезно знать. Это — весьма актуальная проблема вследствие:

— большой частоты АГ в популяции с широким ее распространением на всех географических широтах;

— связанных с ней высокого риска и в то же время существенной пользы, которую дает адекватно проводимое лечение.

Процесс старения артериальной системы играет существенную роль в патогенезе АГ у пожилых. Крупные артерии постепенно теряют свою эластичность из-за реорганизации их стенок с увеличением содержания коллагена и гликозилированием белков. Происходит утрата функции упругого сопротивления току крови и артериальному давлению, которую выполняет аорта и ее ветви и которая строго зависит от их эластических свойств. Таким образом, уменьшается смягчение скачка давления в систолу и предупреждение падения давления в диастолу. Вследствие этого наблюдается повышение систолического и пульсового давления.

Другие изменения, связанные с процессом старения, несомненно, участвуют в генезе АГ:

— нарушение способности эндотелия вызывать расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки;

— увеличение ригидности и сопротивления сосудов малого калибра;

— уменьшение чувствительности периферических бета-адренорецепторов;

— нарушение барорефлекса, которое вносит вклад в повышение вариабельности АД.

Хорошо известные факторы внешней среды, так же как и наследственные предпосылки, имеют большое значение.

Определение АГ все еще является предметом широких дискуссий. Оно основывается на использовании пороговых значений уровня АД, определенных консенсусом экспертов или научных обществ на основании данных больших эпидемиологических исследований. Широко исполь-

зуется VI классификация JNC (Joint National Committee) "Выявление, оценка и лечение повышенного артериального давления" (Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure). Она, в частности, включает точное определение систолической АГ у пожилых пациентов, у которых диастолическое АД сохраняется на уровне ниже 90 мм рт. ст. (табл. 1).

Эти пороговые величины имеют большое значение для рекомендаций по назначению антигипертензивной терапии. Они основываются на данных широкомасштабных клинических испытаний. Эти исследования показывают доминирующую роль повышения систолического АД, по сравнению с повышением диастолического АД, в развитии осложнений (как правило, это сердечно-сосудистые, неврологические, а также почечные осложнения) и повышении общей смертности. Пульсовое АД (разность между систолическим и диастолическим АД) также может иметь самостоятельное прогностическое значение в отношении сердечно-сосудистых осложнений.

Диагностика АГ всегда подчиняется одним и тем же правилам: убедиться в достоверности АГ и степени ее выраженности, оценить фон и сер-

Таблица 1

Определение и классификация уровней АД (мм Hg)

Градация АД	Систолическое (мм Hg)	Диастолическое (мм Hg)
Нормальное	Меньше 130	Меньше 85
Высоко нормальное	130-139	85-89
Артериальная гипертензия:		
степень I (мягкая)	140-159	90-99
степень II (умеренная)	160-179	100-109
степень III (тяжелая)	≥180	≥110
Изолированная систолическая гипертензия	≥140	Меньше 90
Пограничная	140-149	Меньше 90

Когда величина систолического и диастолического АД попадает в разные категории, следует выбирать более высокую категорию.

WHO-Intern. Soc. Hypertension. J. Hypertens. 1999; 17: 151-183.

дечно-сосудистые факторы риска — все это необходимо принимать в расчет, прежде чем разрабатывать стратегию диагностического поиска и, главным образом, лечения.

АГ — одно из наиболее частых заболеваний (имеется в виду эссенциальная АГ). Она поражает, по-видимому, 50% людей в возрасте старше 75 лет. И только в 1% случаев она бывает вторичной, т. е. вызванной известной причиной, потенциально поддающейся терапевтическому воздействию, и которую поэтому так важно активно искать. Среди наиболее частых причин вторичной АГ следует назвать одно- или двусторонний стеноз почечных артерий, который может быть заподозрен при наличии распространенного атеросклероза, дующего шума при аускультации живота и, в особенности, повторных эпизодов отека легких. АГ эндокринной природы значительно более редки. Назначение препаратов гормонов щитовидной железы все же может оказаться полезным для женщин. Что касается лекарств, хотя они и могут вносить вклад в развитие АГ, однако у пожилых пациентов они редко являются единственной причиной повышения АД.

Измерение АД представляет собой простую и рутинную процедуру, однако его результаты будут достоверными только при строгом соблюдении следующих технических требований:

- при обнаружении высокой вариабельности АД у пожилого пациента необходимо проводить повторные измерения; нельзя измерять АД сразу после приема пищи;

- пробы на наличие ортостатической гипотонии необходимо систематически повторять;

- для популяции пожилых людей существенную проблему составляет ложная гипертония. Завышению цифр АД способствует повышенная ригидность плечевой артерии, стенка которой оказывает сопротивление сдавливающей силе надувной манжеты. Из-за отсутствия простого метода, дающего возможность выявить этот

феномен, он часто обнаруживается только благодаря появлению ярко выраженных признаков гипотонии на фоне назначенной антигипертензивной терапии.

Когда факт существования АГ и ее стойкий характер доказаны, полное клиническое обследование позволяет оценить ее фон и, в соответствующих случаях, обобщить аргументы в пользу вторичного генеза повышения АД. Полное обследование включает проведение электрокардиографии, исследование мочи при помощи тест-полосок и определение нескольких биохимических показателей крови: креатинина, электролитов, включая кальций, глюкозы, холестерина (общего и ЛПВП), триглицеридов. Целесообразность определения микроальбуминурии у пожилых пациентов, не страдающих сахарным диабетом, на сегодняшний день остается недоказанной.

Представления о прогностическом значении АГ в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений у пожилых на сегодняшний день широко приняты, и имеются многочисленные научные публикации на эту тему. Отвечая самым высоким требованиям “доказательной медицины”, они могут давать практическому врачу руководство в подборе терапии.

Немедикаментозные методы лечения дают ограниченный эффект. Умеренное ограничение потребления натрия может дать некоторое снижение АД, однако к назначению строгой бессолевой диеты следует относиться с недоверием, поскольку она служит причиной анорексии, истощения и обезвоживания.

Разные антигипертензивные препараты обладают сопоставимым действием в отношении баланса АД. Однако совсем не очевидно, что их отдаленные эффекты также схожи.

На практике определяющее значение для выбора первого антигипертензивного препарата имеет наличие сопутствующего заболевания, особенности которого заставляют отдать предпочтение или, напротив, избегать назначения лекарства из той или иной фармакологической группы (схема). Тиазидные диуретики — в виде монотерапии или в сочетании с препаратами калия, имеют ряд преимуществ и широко рекомендуются. Они хорошо переносятся и особенно показаны при сердечной недостаточности. Бета-адреноблокаторы вызывают повышенный интерес в случае фибрилляции предсердий и коронаропатии. После 1997 г. была доказана в первом приближении терапевтическая целесообразность назначения антагонистов кальция. Что касается ингибиторов ренин-ангиотензивной системы, хотя польза от их назначения в случае сердечной недостаточности не подлежит сомнению, следует помнить о риске их назначения при стенозе почечной артерии и проводить регулярный конт-



Медикаментозное лечение гипертонии у пожилых пациентов.

Таблица 2

Таблица 3

Причины рефрактерной гипертензии	
•	Неустановленная вторичная причина
•	Плохой ответ на терапию
•	Прием лекарств, повышающих АД
•	Невозможность изменить образ жизни избыток массы тела злоупотребление алкоголем
•	Перегрузка объемом из-за: неадекватного лечения диуретиками (++) хронической почечной недостаточности высокого потребления натрия

Лечение гипертензии у очень пожилых пациентов (старше 80 лет)

Результаты лечения противоречивы	
•	Большинство исследований включали: слишком мало пациентов пациентов, живущих в домах для престарелых
•	Нерешенные вопросы: определение желательного уровня АД особенно диастолического давления (J-эффект) определение влияния сенильной деменции
•	Наилучшие подходы: индивидуальный подбор терапии учет ятрогенных влияний

роль креатинина и калия плазмы в первые недели лечения.

В любом случае следует учитывать фармакологические особенности, присущие лицам пожилого возраста. Нарушение функции почек, связанное с возрастом, заставляет уменьшать дозы лекарств, которые выводятся из организма преимущественно почками. В целом, переносимость антигипертензивных препаратов у пожилых пациентов бывает хорошей только при условии исключения быстродействующих препаратов и неприменения высоких доз.

Необходимо избегать опасности перелечивания, чтобы не допустить развития гипотонии, неизбежного последствия применения слишком агрессивной тактики терапии. В самом деле, необходимо быть прагматичными, устанавливая целевой уровень АД в зависимости от исходного. Снижение систолического АД на 20—30 мм рт. ст. уже представляет собой удовлетворительный результат.

Чтобы этого достичь, может потребоваться применение комбинации препаратов или даже перебора нескольких комбинаций, прежде чем удастся найти наиболее эффективную и хорошо переносимую. Во всех случаях особенности последующего наблюдения за больными зависят от класса использованных лекарств.

В случае резистентности к лечению следует думать о нарушении предписанных рекомендаций, возможности вторичной АГ или о погрешности измерения АД (ложная гипертензия). В последнем случае показаны самоизмерение или амбулаторный контроль АД (табл. 2).

Таким образом, знания об особенностях патофизиологии и лечения АГ у пожилых лиц в насто-

ящее время значительно продвинулись вперед. Вместе с тем остается много неясного, особенно в отношении самой старшей возрастной группы (больше 80 лет) (табл. 3). Вполне вероятно, что у этой возрастной категории пациентов умеренное повышение диастолического АД может быть скорее благоприятным прогностическим фактором. К какому уровню АД нужно стремиться — этот вопрос еще требует уточнения. Только проведение широкомасштабных клинических исследований этой популяции, характеризующейся большим значением коморбидных состояний и большой чувствительностью к внешним воздействиям, с оценкой выживаемости и учетом социально-экономических условий могло бы ответить на эти вопросы, пока еще не получившие своего разрешения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee // J. Hypertension — 1999. — Vol. 17. — P. 151—183.
- Boshuizen H.C., Izaks G.J., vanBuuren S., Ligthart G.J. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older community based study // BMJ. — 1998. — Vol. 316. — P. 1780—4.
- Gueyffier F., Bouttie F., Boissel J.P. et al. Effect of anti-hypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 761—7.
- Plouin P.F., Bobrie G., Amouyel P. et al. Recommandations et références médicales de l'ANAES. Diagnostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte de 20 à 80 ans. // J. Mal. Vasc. — 1998. — Vol. 23. — P. 204—31.

© А.Ю. Николаев, 2000
УДК 616.61-008.64-085.38-073.27-06:616.12-008.331.1

А.Ю. Николаев

ОСОБЕННОСТИ ДИАЛИЗНОЙ ГИПЕРТОНИИ

A. Yu. Nikolaev

SPECIFIC FEATURES OF DIALYSIS HYPERTENSION

Россия

Артериальная гипертензия остается самым частым симптомом ХПН, во многом определяющим прогноз у диализных больных. Среди причин снижения отдаленной выживаемости диализных больных с плохо контролируемой гипертензией выделяют: гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), сосудистую энцефалопатию и потерю остаточной функции почек. 10-летняя выживаемость больных с ХПН с гипертензией на гемодиализе (ГД) ниже таковой у нормотензивных больных, по данным ЕДТА, на 30%, а по наблюдениям В. Charra и соавт. [2] — на 50%.

Артериальное давление у диализных больных должно контролироваться в пределах возрастной нормы, в том случае, если нет противопоказаний (тяжелый коронарный или церебральный атеросклероз). В то же время, передозировка гипотензивных препаратов может негативно повлиять на режим гемодиализа, вызвать ишемию подкорковых структур ЦНС с усугублением ночной гипертензии, что особенно опасно при синдроме ночного апноэ, распространенного при ХПН [7]. Новые методы диализной коррекции гипертензии (гемодиализ с автоматическим волнометрическим контролем и профилированием натрия и бикарбоната, интермиттирующая гемодиализация, автоматический перитонеальный диализ) высокоэффективны в связи с их патогенетической направленностью. Элиминация избытка электролитов и воды носит селективный характер и касается как внеклеточной, так и внутриклеточной

жидкости. Кроме того, обеспечивается ауторегуляция АД, ОЦК и скорости ультрафильтрации по принципу обратной связи. Однако, несмотря на возрастание роли диализных методов контроля за АД, и в ряде случаев их самодостаточность, современный уровень развития диализных технологий и сложность патогенетических механизмов диализной гипертензии не позволяют полностью отказаться от применения гипотензивных препаратов у 30—50% больных с ХПН на интермиттирующем гемодиализе и постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД).

Потребность диализных больных в гипотензивной терапии объясняется:

а) побочными эффектами диализа, требующими гипотензивных средств;

б) гипертензией "de novo" (при лечении ЭПО, метаболитами витамина D₃, сандиммуном), формированием на ГД систолической гипертензии, а также синдрома mal-nutrition;

в) расширением показаний к диализному лечению (геронтологические больные, больные с сахарным диабетом).

Назначение гипотензивных препаратов при недостижении "сухой" массы не является патогенетически обоснованным, поскольку усугубляет нестабильность гемодинамики, способствует активации РААС, ведет к прогрессирующей гипергидратации с задержкой натрия и синдрому недодиализа (табл. 1).

Важное условие начала гипотензивной терапии на программном ГД: исключение форм гипертензии, корригируемых нелекарственными методами (уремического гиперпаратиреоза со стойкой гиперкальциемией, реноваскулярной гипертензии, синдрома malnutrition, нарушений биосовместимости).

В задачи гипотензивной терапии диализных больных входят: выведение избытка натрия и воды, снижение активности РААС, коррекция гипертензии "de novo", ночной гипертензии, изолированной систолической гипертензии, а также достижение нефропротективного и кардиопротективного эффектов.

Таблица 1

Назначение гипотензивных препаратов при недостижении "сухой" массы

Усугубляет нестабильность гемодинамики и способствует активации РААС на гемодиализе, еще более затрудняет достижение "сухой" массы

Ведет к прогрессирующей гипергидратации с задержкой Na и синдрому недодиализа

Приводит к объем-Na-зависимой междиализной гипертензии с синдиализной гипотонией

Ускоряет прогрессирование ЛВЖ-гипертрофии

Среди показаний к гипотензивной терапии диализных больных:

- сохранение постдиализной гипертензии, несмотря на достижение “сухой” массы и эффективный режим гемодиализа;
- вызванное активацией РААС повышение АД во время гемодиализа;
- повышение среднесуточного АД, особенно ночного, при мониторинговании;
- гипертензия, осложнившая лечение эритропоэтином;
- изолированная систолическая гипертензия;
- профилактика гипертрофии ЛЖ;
- лечение застойной сердечной недостаточности;

— поддержание остаточной функции почек.

Фармакологическая коррекция диализной гипертензии связана с точным определением “сухой” массы, что пока является нерешенной проблемой из-за малой доступности новых инструментальных методов и ненадежности стандартного эмпирического метода (табл. 2), особенно если применяется ацетатный ГД.

В целом причины нарушения ответа на гипотензивную фармакотерапию у диализных больных приведены в табл. 3. Они вызваны водно-электролитными нарушениями, связанными с ХПН и с режимом гемодиализа, с уремическими нарушениями кардиогемодинамики и вазоконстрикции, а также с нарушениями фармакодинамики гипотензивных препаратов:

- а) за счет изменений почечного метаболизма лекарств;
- б) за счет диализируемости лекарств;
- в) за счет взаимодействия с другими медикаментами.

Поэтому в ходе гипотензивной терапии на ГД должны контролироваться: эффективность диализа и достижение “сухой” массы, остаточная функция почек, адекватность дозы гипотензивных и данные суточного мониторингования АД, степень гипертрофии и функция миокарда левого желудочка.

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ГИПОТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА

1. При сохранной остаточной функции почек (табл. 4). Задачей гипотензивной терапии — коррекция гиперволемии и достижение нефропротективного и кардиопротективного эффектов — в наибольшей степени отвечают салуретики, ингибиторы АПФ, а также антагонисты рецепторов АП [1, 6].

Диуретики. Для выведения избытка натрия и жидкости используются петлевые диуретики: фуросемид, буметанид, арифон (индапамид). Последний нетиазидный диуретик, обладающий

свойствами вазодилататора, особенно перспективен. Применяются на фоне контроля за потреблением соли и воды, чаще у больных на ПАПД. Поскольку диуретики, усугубляя нарушения пуринового, липидного и фосфорно-кальциевого обмена, могут ускорять развитие уремического гиперпаратиреоза, при их систематическом применении необходимо, по мнению E. Ritz и соавт. [5], мониторингование не только ОЦК и уровня электролитов, но и мочевой кислоты, липидов, кальция, ПТГ и кальцитриола крови.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АП. Значимо снижают протеинурию, увеличивают натрийурез, обладают выраженным кардиопротективным эффектом: замедляют формирование гипертрофии ЛЖ и уменьшают частоту инфаркта миокарда. Более эффективны и безопасны пролонгированные препараты, метаболизируемые в печени. Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АП противопоказаны при билатеральном стенозе почечных артерий, при активации кининовой системы на гемодиализе.

Таблица 2

Трудности определения “сухой” массы

- Недоступность инструментальных методов:
- измерение диаметра нижней полой вены
 - биоимпедансметрия
 - мониторирование гематокрита
- Ошибки стандартного эмпирического метода:
- дегидратация и гиповолемия
 - уремическая вазодилатация
 - диализная кардиомиопатия
 - скрытая гиперкатаболизмом гипергидратация

Таблица 3

Причины нарушения ответа на гипотензивные при ХПН на диализе:

- нарушения метаболизма лекарств
- влияние уремических токсинов
- диализируемость лекарств
- синдром недодиализа
- недостижение “сухой” массы
- уремическая полинейропатия
- нарушения выброса и ОПСС
- нарушения биосовместимости

Таблица 4

Больным с ХПН на диализе с сохранной остаточной функцией почек показаны:

- ингибиторы АПФ
- антагонисты рецепторов АП
- антагонисты кальция I и III класса
- кардиоселективные бета-блокаторы
- петлевые диуретики

зе (AN 69). Могут усугублять почечную анемию за счет угнетения синтеза эндогенного ЭПО.

Антагонисты кальция (АК). По сравнению с ингибиторами АПФ более пригодны для коррекции ночной гипертензии, а также гипертензии, осложнившей лечение ЭПО. К достоинствам АК относится возможность назначения при ХПН в обычных дозах, благодаря печеночному типу метаболизма. Однако АК дигидропиридинового ряда (нифедипин, амлодипин, исрадипин, фелодипин), резко расширяя афферентную артериолу клубочка, в отличие от ингибиторов АПФ, могут ухудшить остаточную функцию почек. Поэтому дигидропиридиновые АК лучше применять в сочетании с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов АП [3]. Для монотерапии больше подходят верапамил, дилтиазем.

При отсутствии остаточной функции почек (табл. 5). Предпочтительней недиализируемые (связанные с белком на 90%) препараты, метаболизируемые в печени. К таким средствам относятся большинство АК, фозиноприл, беназеприл, рамиприл, ряд бета-блокаторов (пропранолол, бисопролол), лабеталол (карведилол), миноксидил, периферические вазодилататоры (гидралазин, празозин, доксазозин), клофелин, гаунафин. Центральные симпатолитики используются при "мягкой" гипертензии. Шире применяются АК, в том числе пролонгированные дигидропиридинового ряда. Они могут нормализовать суточный ритм АД, эффективны и более безопасны при изолированной систолической гипертензии, обладают кардиопротективным действием [4]. При трудноконтролируемой гипертензии показана комбинация препаратов, снижающих секрецию ренина: кардиоселективные бета-блокаторы, лабеталол, периферические вазодилататоры. Выгодно назначение доксазозина, снижающего липиды крови и повышающего чувствительность больных с ХПН к инсулину.

Рефрактерный к фармакотерапии гипертензивный криз может быть купирован диализными методами. В то же время, при ренинзависимой гипертензии снижение ОЦК и натрия крови стандартным интермиттирующим ГД и строгий вод-

Таблица 5

Больным с ХПН на диализе без остаточной функции почек показаны:

ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АП
антагонисты кальция I, II, III класса
кардиоселективные бета-блокаторы и карведилол
периферические вазодилататоры
центральные симпатолитики

но-солевой режим обычно неэффективны и грозят дополнительной активацией секреции ренина и снижением сердечного выброса. Поэтому в этих случаях целесообразно сочетать периферические вазодилататоры и ингибиторы АПФ (с целью уменьшения постнагрузки) с интермиттирующей гемодиализацией (гемодиализацией). Эти методы, поддерживая постоянный уровень ОЦК и электролитов крови, обеспечивают внутрисекреторную дегидратацию и элиминацию среднелегальных и частично высокомолекулярных прессорных факторов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении поражений почек различной этиологии // Русск. мед. журн. — 1998. — № 24. — С. 1533—1540.
2. Charra B., Calzavara E., Ruffer M. Survival as an index of adequacy of dialysis // Kidney Int. — 1992. — Vol. 41. — P. 1286—1291.
3. Mene P. Calcium channel blockers: what they can and what they cannot do // Nephrol. Dial. Transplant. — 1997. — Vol. 12. — P. 25—28.
4. Portaluppi F., Vergnani L., Manfredini R. Time dependent effect of isradipine on nocturnal hypertension in CRF // Amer. J. Hypertens. — 1995. — Vol. 8. — P. 719—726.
5. Ritz E., Matthias S., Stefanski A. Genesis of disturbed vit. D metabolism in renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. — 1995. — Vol. 10. — Suppl. 4. — P. 3—10.
6. Zazgornic J., Biesebech G., Stummvoll K. Profile of antihypertensive drugs in hypertensive patients on renal replacement therapy // Clin. Nephrol. — 1997. — Vol. 48. — P. 337—340.
7. Zocalli C., Benedetto F.A., Tripepi G. Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients // Kidney Int. — 1998. — Vol. 53. — P. 1078—1084.

© Ж. Шанар, 2000
УДК 615.874.2:616.12-008.331.1:616.61

Ж. Шанар

ГИПЕРТОНИЯ, СОЛЬ И ПОЧКИ

J. Chanard

HYPERTENSION, SALT AND KIDNEYS

Франция

Наличие связи между потреблением соли и артериальным давлением у практически здоровых лиц до сих пор остается предметом дискуссий. В данном докладе представлены научные аспекты проблемы, основанные на применении современных статистических методов: мета-анализа, ковариантного и многофакторного анализа.

Эпидемиологические данные. Выявлены убедительные доказательства наличия связи между потреблением соли, с одной стороны, и артериальной гипертензией, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциированными с гипертензией, с другой. Дополнительный анализ Intersalt Study установил, что реакция АД на солевую нагрузку различна и зависит от возраста, наследственной предрасположенности и ряда неидентифицированных факторов. В связи с этим, в соответствии с типом реакции АД на солевую нагрузку, были выделены сользависимая и сольрезистентная группы. Защитники резкого ограничения соли утверждают, что снижение АД на 1—2 мм рт. ст. в популяции в целом резко

уменьшит риск сердечно-сосудистой заболеваемости. Предполагается, что указанное снижение АД может быть достигнуто путем уменьшения потребления соли ниже 50—100 ммоль/л. Однако не исключено, что эффективность такого диетического режима связана не только с ограничением соли, но и с сосудорасширяющим действием калия или кальция.

Клинические проявления соль-зависимости АД. Сользависимость и сольрезистентность АД пока не определяются общепринятыми стандартными методами. О сользависимости пациента говорит эффективность ограничения потребления соли до 100 ммоль: снижение АД без каких-либо побочных метаболических нарушений. Указанный гипотензивный эффект усиливается с возрастом и более выражен при ограничении хлорида натрия, чем других солей натрия. В целом от 30 до 40% больных с эссенциальной гипертензией — сользависимы (рис. 1).

Для сользависимой гипертензии характерно также нарушение циркадного ритма: недостаточное снижение ночного АД по типу "non-deepers".

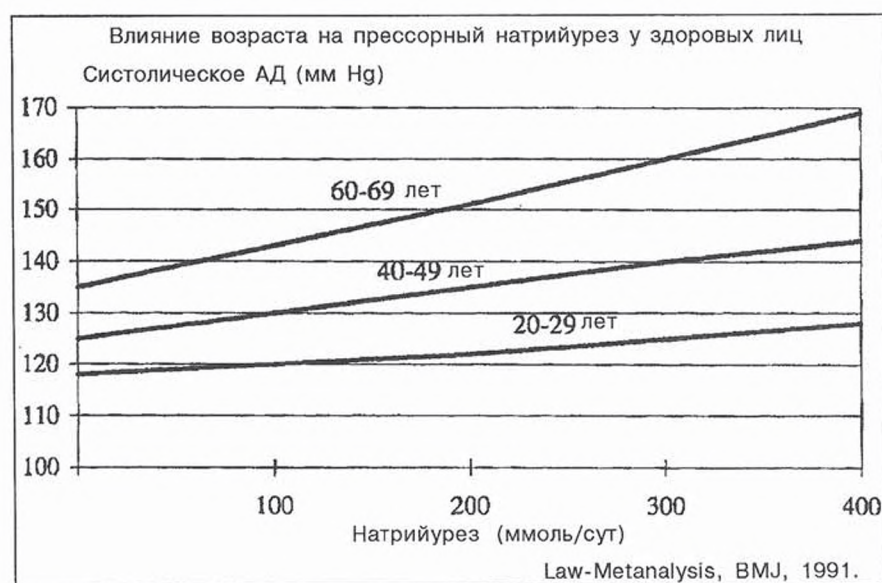


Рис. 1. Натрийурез, как показатель поступления натрия с пищей, модулирует уровни как систолического, так и диастолического давления. Сила связи увеличивается с возрастом.

Гипотеза Guyton: взаимосвязь между натрийурезом и АД. Прессорный натрийурез является важным гомеостатическим механизмом, заключающимся в увеличении экскреции натрия здоровыми почками в ответ на повышение АД. Считается бесспорным, что прессорный натрийурез снижен у всех больных с гипертензией. Он особенно резко нарушен у больных с ХПН с почечной паренхиматозной гипертензией, что приводит к задержке натрия в организме (рис. 2).

К дефекту натрийуреза при гипертензии в первую оче-

редь приводят: нарушения ауторегуляции почечного кровотока и тубулогломерулярной обратной связи. При этом изменения тонуса прегломерулярных афферентных артериол регулируются кальциевыми каналами клеточных мембран, активируемыми растяжением. С другой стороны, изменения скорости и состава канальцевого ультрафильтрата активируют macula densa и тем самым также влияют на мышечный тонус афферентных артериол клубочков. Гипотеза Guyton подтвердилась в эксперименте. Ведущим механизмом патогенеза эссенциальной гипертонии считается неспособность почек к адекватному увеличению экскреции натрия в ответ на повышение АД. В эксперименте нагрузка солью ведет к преждевременной гибели животных от инфаркта, инсульта, ХПН. Обнаружено стимулирующее влияние соли на продукцию интерстициального матрикса через синтез трансформирующего фактора роста-бета.

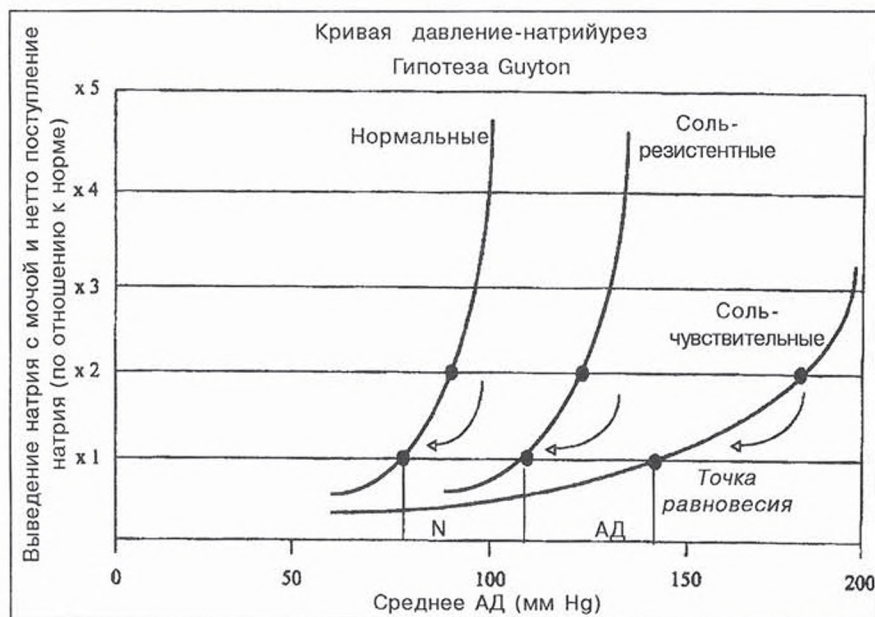


Рис. 2. Связь между АД и натрийурезом.

Резкое увеличение поступления натрия с пищей усиливает работу почек по экскреции натрия с мочой. Guyton постулировал, что повышение АД необходимо для достижения этой цели. Эта ауторегуляция может нарушаться при гипертонии, причем некоторым пациентам (сольчувствительным) требуется большее повышение АД для возвращения к точке равновесия, чем другим (сольрезистентным).

Наследственная предрасположенность. Предполагается, что сользависимость может контролироваться различными генами. При эссенциальной гипертонии лучше изучены ген

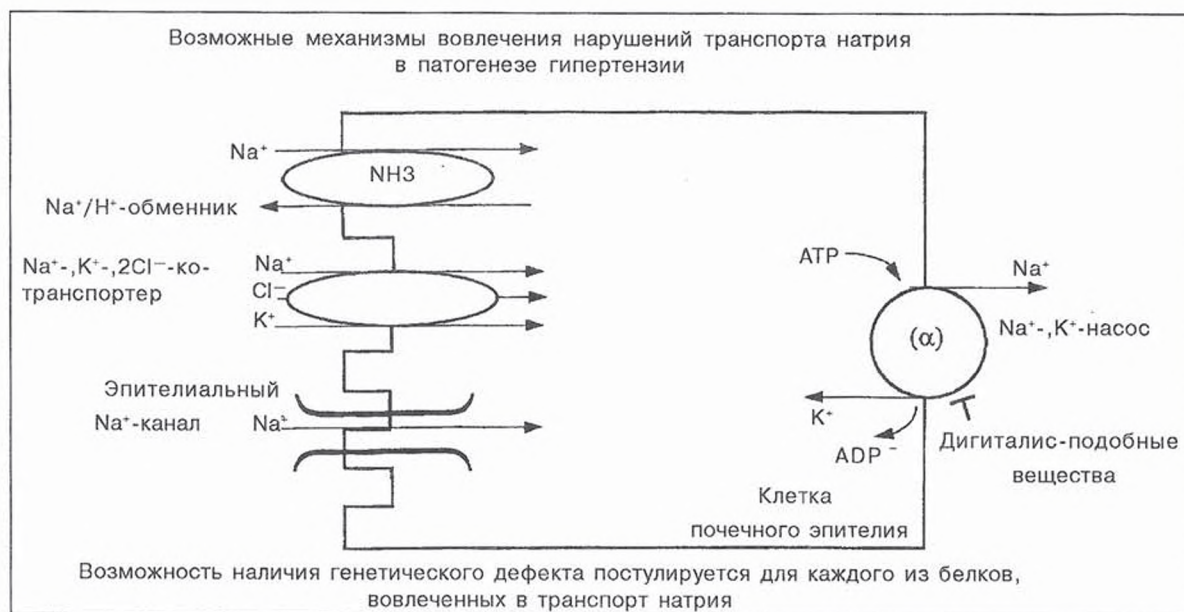


Рис. 3. Схема эпителиальной клетки из дистального канальца.

На люминальной мембране (щеточная кайма) расположены транспортеры натрия и амилорид-чувствительный натриевый канал (ENaC). Генетические аномалии структуры ENaC вызывают некоторые моногенные гипертензивные состояния, такие как синдром Лиддла, и могут вовлекаться в патогенез "эссенциальной" гипертонии.

ангиотензинконвертазы и ген ангиотензиногена, однако данные французских и американских исследователей о связях этих генов с патогенезом гипертензии противоречивы. При изучении полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента было обнаружено, что генотип DD ассоциирован с сользависимой гипертензией. В настоящее время методами генной инженерии изучается патогенетическая роль генов ренина, эндотелиальной NO-синтетазы, рецепторов ангиотензина и катехоламинов, белков Na-H-переносчиков, аддуцина и других белков цитоскелета.

Эпителиальные натриевые каналы при гипертензии. В последние годы было выявлено, что как задержка натрия, так и его потеря могут быть связаны с генетическими нарушениями. Особое внимание уделяется эпителиальным амилорид-чувствительным натриевым каналам, функционирование которых может быть нарушено мутацией. Создана основа для понимания молекулярных механизмов синдрома Лиддла, аутосомного рецессивного псевдогипоальдостеронизма I типа, синдрома избытка минералокортикоидов и корригируемого глюкокор-

тикоидами альдостеронизма. Поскольку для всех форм гипертензии (эссенциальной и симптоматической) выявлен общий почечный патогенетический механизм, связанный с дефектом реабсорбции натрия, нарушения регуляции эпителиального натриевого канала привлекают особенно пристальное внимание (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на успехи гипотензивной терапии в снижении сердечно-сосудистой смертности, сохраняется тенденция к увеличению частоты почечной гипертензии при ХПН на программном гемодиализе, что, по-видимому, связано с недооценкой фактора диетического ограничения соли. Солевая нагрузка не только индуцирует гипертензию у сользависимых пациентов, но и усугубляет ее течение, формирует резистентность к гипотензивным препаратам. В эксперименте солевая нагрузка индуцирует гломерулосклероз независимо от гипертензии: за счет активации синтеза вызывающих фиброз цитокинов.

Первым этапом лечения любой формы гипертензии остаются низконатриевая диета и салуретики.

© Б. Мулян, 2000
УДК 616.61-005.001.33

Б. Мулян

СОСУДИСТЫЕ НЕФРОПАТИИ

B. Moulin

VASCULAR NEPHROPATHIES

Франция

Сосудистые нефропатии характеризуются общими клиническими проявлениями: артериальной гипертонией, которая выступает на первый план, мочевым синдромом, как правило, умеренно выраженным, и почечной недостаточностью, нередко тяжелой и быстро прогрессирующей.

Сосудистые нефропатии можно классифицировать по двум критериям: скорости прогрессирования почечной недостаточности и локализации поражения почечных артерий. Так, выделяют:

острые или быстро прогрессирующие сосудистые нефропатии

- тромботическая микроангиопатия;
- злокачественный нефроангиосклероз;
- острая склеродермическая нефропатия;
- эмболия почечных сосудов кристаллами холестерина;
- поражение почек при узелковом периартериите.

сосудистые нефропатии с хроническим течением

- стеноз почечных артерий;
- эмболии почечных сосудов кристаллами холестерина;
- “доброкачественный нефроангиосклероз”;
- антифосфолипидный синдром;
- хроническое отторжение почечного аллотрансплантата.

При этом некоторым заболеваниям (эмболии почечных сосудов кристаллами холестерина и антифосфолипидный синдром) свойственно развитие и того, и другого типа сосудистых нефропатий.

Локализация и диаметр пораженных артерий также могут служить критерием для определения типа сосудистой нефропатии. Главные почечные артерии и долевые артерии являются сосудами среднего калибра, которые, главным образом, являются местом атероматозного поражения. Междольковые и дуговые артериолы представляют собой артериальные сосуды малого калибра, где могут возникать эмболии кристаллами холестерина. Сосуды, расположенные еще дистальнее, — внутридольковые и приносящие артериолы, являются местом пораже-

ния по типу нефроангиосклероза и тромботической микроангиопатии.

ОСТРЫЕ СОСУДИСТЫЕ НЕФРОПАТИИ

Тромботические микроангиопатии. Этот вид поражения вызывает гемолитико-уремический синдром (ГУС). Его этиология разнообразна. Это:

- инфекционные диареи, вызываемые кишечной палочкой, шигеллами, синегнойной палочкой — микробами, имеющими свойство выделять цитотоксин, поражающий эндотелиальные клетки (веротоксин);

- беременность, послеродовой период (от нескольких дней до 10 нед);

- лекарства, в первую очередь, — оральные контрацептивы, циклоспорин, митрамицин, D-пеницилламин.

Диагностика тромботической микроангиопатии основывается на выявлении сочетания:

- тромбоцитопении при нормальном уровне фибриногена;

- гемолитической (низкий уровень гаптоглобина крови) и механической (шизоциты) анемии;
- почечной недостаточности.

Симптомы поражения клубочков и артериальная гипертензия непостоянны. Иногда наблюдается сочетание с неврологической симптоматикой (спутанность сознания).

Заболевание протекает особенно тяжело:

- при развитии признаков поражения нервной системы, что сочетается с высокой смертностью;
- в случае послеродовой микроангиопатии и/или когда лечение начато с запозданием — с этим, в частности, нередко связано развитие почечной недостаточности.

Лечение сводится исключительно к симптоматической терапии острой почечной недостаточности и, в отдельных случаях, к проведению сеансов обмена плазмы (плазмафереза).

Злокачественный нефроангиосклероз. Это тяжелое поражение определяется следующими критериями:

- тяжелая артериальная гипертензия с уровнем диастолического давления, часто превышающим 130 мм рт. ст.;

— гипертоническая ретинопатия III—IV ст. (отек диска зрительного нерва, кровоизлияния в сетчатку);

— быстро прогрессирующая почечная недостаточность в сочетании с протеинурией различной выраженности, которая в некоторых случаях может достигать нефротической степени;

— характерная гистологическая картина поражения почек — сочетание экссудативных изменений в виде фибриноидных некрозов с пролиферацией интимы (“эндартериит”), приводящей к прогрессирующей обструкции просвета артериол.

Течение — самопроизвольное и крайне тяжелое. В первые 2 мес от установления диагноза смертность составляет 50%, к концу 1-го года — 90%. Основной причиной смерти являются сердечная недостаточность (отек легких), почечная недостаточность, гипертоническая энцефалопатия или осложнения со стороны сосудов головного мозга.

Злокачественный нефроангиосклероз — общий синдром при разных формах артериальной гипертонии. Чаще всего речь идет о вторичном озлокачествлении эссенциальной артериальной гипертонии, которая, как часто при этом оказывается, была в свое время выявлена, но игнорировалась. Менее часто эта ситуация встречается в случаях, когда возникает потребность в расширении антигипертензивной терапии больных с легкой и умеренной артериальной гипертонией.

С вторичной нефрогенной артериальной гипертонией на сегодняшний день связано 50% случаев злокачественного нефроангиосклероза. Речь здесь может идти об артериальной гипертонии в рамках хронических гломерулярных или васкулярных (узелковый периартериит, склеродермия, тромботическая микроангиопатия) нефропатий. Необходимо подозревать наличие стеноза почечной артерии, учитывая его высокую частоту в популяции.

Лечение злокачественного нефроангиосклероза или злокачественной артериальной гипертонии проводится в отделении интенсивной терапии. Наиболее часто назначают нифедипин (антагонист кальция из группы дигидропиридинов, вводимый парентерально при помощи дозатора), нитропруссид натрия (рекомендуемый препарат) и, наконец, урапидил (α_1 -адреноблокатор) в инъекционной форме. Эта антигипертензивная терапия может быть дополнена петлевыми диуретиками, противосудорожными средствами и, в равной степени часто, — гемодиализом.

Склеродермия. Склеродермия — системное заболевание, поражающее соединительную ткань и сосуды малого калибра. Она представляет собой редкое заболевание; женщины страдают в 4 раза чаще, чем мужчины. Первые симптомы заболевания обычно появляются в возрас-

те 30—50 лет. Этиология его неизвестна, но обсуждается возможная роль токсических и наследственных факторов.

Основными клиническими симптомами склеродермии являются поражение кожи, синдром Рейно, поражение пищевода, поражение легких и сердца, а также поражение почек, которое отмечается приблизительно в 50% случаев.

Поражение почек может протекать в хронической форме с медленным прогрессированием, проявляющейся сочетанием протеинурии различной выраженности с умеренной артериальной гипертонией, либо в острой форме — так называемая острая склеродермическая нефропатия. Она проявляется в виде тяжелой и злокачественной артериальной гипертонии в сочетании с ГУС. Это тяжелое почечное осложнение развивается в 10—15% случаев склеродермии, что оправдывает обязательный контроль за состоянием почек у больных склеродермией в течение всей болезни.

Не существует специфической терапии склеродермии, составляющей основу поражения почек, в то же время использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента существенным образом улучшило мрачный прогноз острой склеродермической нефропатии.

Эмболии почечных сосудов кристаллами холестерина. Эмболии почечных сосудов кристаллами холестерина — поражение, часто описываемое в течение последних 15 лет, однако, сплошь и рядом происходит его гиподиагностика. Частота эмболий почечных сосудов кристаллами холестерина составляет 5% от всех пациентов старше 65 лет по данным регулярно проводимых аутопсий, 15% — от всех больных, страдающих атеросклерозом, и 75% — от всех пациентов, перенесших вмешательство на аорте (табл. 1).

Частыми провоцирующими факторами эмболий почечных сосудов кристаллами холестерина являются операция на аорте или ее катетеризация, лечение антикоагулянтами и тромболитиками.

Таблица 1

Особенности клинического течения жировой эмболии

- Высокая частота:
 - 1–5% у больных старше 65 лет (по данным аутопсии)
 - 15% у больных с атероматозом
 - 75% после операций на аорте
- Спонтанные или как осложнение после:
 - операций на сосудах, аортальной ангиографии, транслуминальной ангиопластики и антикоагулянтной/тромболитической терапии
- Клинические проявления:
 - острая почечная недостаточность или нарастающая ПН
 - хронические: медленное развитие, иногда связанное с наличием нефротического синдрома
 - другие локализации: ЖКТ, кожа, глаза и т.д.

Эмболии почечных сосудов кристаллами холестерина могут протекать остро с развитием фульминантной или быстро прогрессирующей почечной недостаточности, либо, напротив, иметь хроническое течение с формированием скрытой медленно прогрессирующей почечной недостаточности.

Эмболии почечных сосудов кристаллами холестерина должны быть заподозрены клинически при появлении почечной недостаточности в сочетании с кожными проявлениями, в первую очередь, сетчатым ливедо и синдромом "посинения пальцев", который возникает внезапно на уровне нижних конечностей и отражает поражение сосудов кожи холестериновыми эмболами. Клиническая картина заболевания заставляет иногда обсуждать возможность развития васкулита благодаря наличию признаков воспаления (повышение СОЭ, эозинофилия и даже гипоклемиемией). Диагноз васкулита требует гистологического подтверждения — выявления соответствующих изменений либо в ткани кожи, либо почки. Характерно выявление окклюзии артериол малого калибра кристаллами холестерина в сочетании с клеточной реакцией. Прогноз, как правило, неблагоприятный: процент смертности весьма высокий.

Узелковый периартериит. Речь пойдет о системном васкулите со стремительным течением, для которого характерна гистологическая картина некротизирующих ангиитов артериол среднего калибра. Роль вируса гепатита В в развитии узелкового периартериита была установлена в 70-е годы; в настоящее время полагают, что частота этой ассоциации составляет приблизительно 50% случаев.

Классическим началом узелкового периартериита являются общие проявления (лихорадка, резкое похудание) в сочетании с такими клиническими симптомами, как артралгии, полиневриты, пурпура, артериальная гипертензия, гематурия и быстро прогрессирующая почечная недостаточность. Последняя может быть обусловлена экстракапиллярным гломерулонефритом или, что более часто, поражением сосудов среднего калибра, что приводит к ишемии тканей и развитию инфаркта почки. Обнаружение аневризм этих сосудов среднего диаметра, наиболее достоверное при использовании ангиографии, является характерным диагностическим признаком заболевания. Основу терапии узелкового периартериита составляют кортикостероиды в сочетании, в случае необходимости, с плазмаферезом и иммуносупрессорами. Прогноз тяжелый: выживаемость в первые 5 лет от начала болезни составляет приблизительно 50%.

СОСУДИСТЫЕ НЕФРОПАТИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ

Стеноз почечной артерии. Стеноз почечной артерии может не только быть причиной артериальной гипертензии, часто тяжелой, но и приводить также к поражению массы нефронов, расположенной дистальнее места сужения. В этом смысле данное заболевание может быть с полным основанием определено как сосудистая ишемическая нефропатия.

Изменения в почках носят, как правило, асимметричный характер, ишемическое поражение клубочков преобладает в участках, расположенных дистальнее стеноза. В случае атеросклеротического стеноза, который иногда может быть двусторонним, диагноз нередко устанавливают не раньше, чем на стадии уже выраженной почечной недостаточности, когда возможности восстановления функции ограничены. Клиническая картина иногда обманчива. Кстати, последние исследования показали, что 15—30% стенозов, выявленных при обследовании периферических сосудов, не сопровождаются артериальной гипертензией. Речь идет о стенозах при атеросклерозе, которые в половине случаев приобретают тяжелое течение со спонтанным развитием тромбозов и односторонней атрофией почечной ткани (отмечается у 20% больных в течение первых 2 лет наблюдения).

О вторичной ишемической нефропатии, обусловленной патологическими изменениями почечных артерий, следует думать во всех случаях изменения функции почек после назначения антигипертензивных препаратов, в первую очередь ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента; повышение креатинина сыворотки, по крайней мере, на 20% от исходного уровня свидетельствует о наличии весьма выраженного стеноза. Этот порог может быть снижен у пожилых пациентов, у которых изменение уровня креатинина обычно заставляет предполагать существенное нарушение функции почек. Важным признаком, но, к сожалению, запоздалым, поскольку он непосредственно предшествует тромбозу, является рецидивирующий отек легких.

Концепция защиты функциональной ткани почек позволила по-новому взглянуть на целесообразность хирургического лечения стенозов почечных артерий у больных, у которых предполагаемый эффект в отношении артериальной гипертензии скромный или у которых повышение АД вообще отсутствует. В самом деле, результаты мета-анализа большой серии одноцентровых исследований показывают, что технического успеха операции удается достичь, в среднем, в 90% случаев с частотой осложнений 10%. Тем не менее, всего у $\frac{2}{3}$ больных отмечается улучшение

ние со стороны артериального давления. Это важное соотношение можно объяснить весьма скромным, в конечном счете, процентом выздоровления (менее 20%), особенно у больных с атеросклерозом (менее 10%). У большей части больных был достигнут положительный результат в плане уменьшения объема медикаментозного лечения, однако оставался риск рестеноза. Всего 2 проспективных контролируемых клинических испытания сравнивали результаты ангиопластики и консервативного лечения больных с атеросклеротическим стенозом почечных артерий. Более позднее из них показывает равный антигипертензивный эффект к 6-му месяцу лечения, при этом группа больных, которым проводили ангиопластику, получает возможность некоторого облегчения медикаментозного лечения, заплатив за это риском технических осложнений операции.

Выбор метода лечения зависит, в конечном счете, от типа стеноза (атеросклеротический или фибродиспластический) и его локализации (табл. 2). Баллонная ангиопластика менее эффективна при стенозах в области устья, чем хирургическая коррекция, за которой сохраняется наиболее высокий процент положительных анатомических результатов. Однако развитие новых технологий внутрисосудистого вмешательства и особенно установка стентов, возможно, изменит этот выбор, который будет также основываться на доказательствах преимуществ того или иного метода, полученных в результате долговременных наблюдений за состоянием почечной функции больных.

“Доброкачественный” нефроангиосклероз. Этот термин не является синонимом гипертензивной нефропатии, но соответствует характерным морфологическим изменениям в почках, которые могут быть выявлены не иначе, как при помощи биопсии. Эта гистологическая картина является общей для целого ряда заболеваний различной природы, поражающих сосуды почек, как правило, с уже развившимися многочисленными осложнениями.

Связь эссенциальной гипертензии и терминальной почечной недостаточности с нефроангиосклерозом до настоящего времени подлежит обсуждению. Многочисленные эпидемиологические исследования показали связь между уровнем систолического АД и риском развития терминальной почечной недостаточности. Эта ассоциация не доказывает однако роль артериальной гипертензии в развитии нефроангиосклероза, поскольку наиболее высокие цифры АД выявляются при вторичных артериальных гипертензиях, за которыми скрывается заболевание почек. Так, в исследовании MRFIT 12 866 больных с повышенным АД в возрасте 35—57 лет наблюдали, в

среднем, в течение 15—17 лет. Частота терминальной почечной недостаточности составила 0,27%. Риск развития терминальной почечной недостаточности был повышен у больных, которые изначально характеризовались снижением почечной функции или наличием протеинурии (т. е. больных с артериальной гипертензией, обусловленной болезнями почек).

Частота почечной недостаточности, развивающейся у больных с “мягкой” эссенциальной артериальной гипертензией, включенных в рандомизированные контролируемые испытания различных антигипертензивных препаратов, очень низка. В 10 исследованиях этого типа, включающих в целом 21 426 человек, терминальная почечная недостаточность развилась к концу наблюдения у 50 больных, активно леченных антигипертензивными препаратами, против 51 больного в группе, получавших плацебо.

Нефроангиосклероз связан с неоднородной группой сосудистых нефропатий, эмболией кристаллами холестерина, сосудистых поражений в рамках других болезней почек (нефропатия у больных с сахарным диабетом II типа, IgA-нефропатия), осложнений злокачественной артериальной гипертензии или тромботической микроангиопатии (в последнем случае артериальная гипертензия выступает скорее как осложнение первичного поражения сосудов).

Несмотря на свое название, “доброкачественный” нефроангиосклероз не всегда имеет благоприятный прогноз. Повышение исходного уровня креатинина плазмы в 2 раза сочетается с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых осложнений (50% к 8-му году наблюдения). У больных с эссенциальной артериальной гипертензией повышение уровня креатинина плазмы представляет собой неблагоприятный прогностический фактор, более важный для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений.

Наконец, хронические сосудистые нефропатии на сегодняшний день являются причиной терминальной почечной недостаточности в 10—15% случаев.

Таблица 2

Показания к реваскуляризации атероматозного стеноза

- Клинические признаки
 - Резистентная гипертензия
 - Снижение функций и прогрессирование патологии почек
 - Уменьшение размера почки
- Показания для РТЛА
 - Стеноз ствола
 - Единственная артерия
- Показания для хирургического вмешательства
 - Стеноз устья
 - Шунт в зоне эмбола
 - Множественные артерии?
 - Сопутствующая аневризма аорты

Антифосфолипидный синдром (АФС). АФС обычно определяют как сочетание тромбозов разной локализации, артериальных и венозных, и/или рецидивирующих самопроизвольных выкидышей с определением антифосфолипидных антител: волчаночного антикоагулянта или антител к кардиолипину.

Первоначально АФС рассматривали как особую форму системной красной волчанки, однако в последующем он был описан при целом ряде разнообразных заболеваний и патологических состояний: болезнях соединительной ткани, опухолях, длительном приеме некоторых лекарств и др. В то же время он может протекать как самостоятельное заболевание, что дало основание для концепции первичного АФС. В отличие от неврологических нарушений, поражения сердца, печени или кожи, сообщения о почечных проявлениях АФС до последнего времени не публиковались.

Однако на сегодняшний день появились данные о том, что АФС, первичный и вторичный, может лежать в основе разнообразных патологических изменений в почечных сосудах и клубочках, отличающихся тяжестью, способных приводить к быстрому нарушению функции почек и даже гибели больных, особенно при сочетании со злокачественной артериальной гипертензией.

Можно выделить 4 варианта:

— **АФС в сочетании с волчаночным нефритом:** сочетание положительного волчаночного антикоагулянта и внутрикапиллярных тромбозов клубочков;

— **тромботические изменения в почках при отсутствии волчаночного нефрита:** описываются у больных с системной красной волчанкой (без других характерных для волчаночного нефрита изменений) или первичным АФС. В исключительных случаях АФС может приобретать тяжелейшее течение, что получило название “катастрофического АФС”, и проявляется олигоанурической почечной недостаточностью в сочетании со злокачественной артериальной гипертензией, энцефалопатией с судорожным синдромом, дистресс-синдромом, печеночно-клеточной недостаточностью и некротизирующими кожными высыпаниями;

— **поражение почечных артерий и инфаркты почки:** развитие артериальной гипертензии у больных с АФС может быть обусловлено одно- или двусторонним нарушением проходимости почечных артерий;

— **венозные почечные тромбозы:** было предположено, что у больных с системной красной волчанкой существует связь между развитием почечных венозных тромбозов и наличием АФС. Вместе с тем, как часто указывают, обусловленный этим нефротический синдром носит благоприятный характер.

Хроническое отторжение почечного аллотрансплантата. Хроническое отторжение почечного аллотрансплантата остается основной причиной неудачи пересадки почки; смертность от сердечно-сосудистых осложнений занимает второе место среди причин, ухудшающих отдаленный прогноз трансплантации. Морфологическая картина хронического отторжения почечного аллотрансплантата характеризуется сужением артериол, связанным с начальным повреждением эндотелия и пролиферацией интимы, что приводит к постепенной облитерации просвета сосудов. С равной частотой наблюдается клеточная инфильтрация интерстиция с фиброзом, ассоциированным с атрофическими изменениями канальцев и склерозом клубочков.

Если иммунные факторы играют, по-видимому, главную роль в развитии морфологических изменений, присущих синдрому хронического отторжения трансплантата, то вполне очевидно, что в последние годы выявлены целый ряд неиммунных факторов, без учета которых невозможно понимание явлений, приводящих к хронической дисфункции трансплантата. Представляется важной роль гемодинамических факторов (внутриклубочковая гипертензия, связанная с уменьшением массы функционирующих нефронов), коррекции тяжелой артериальной гипертензии, предупредительных мер, различным образом способствующих восстановлению функции трансплантата, нефротоксичности иммуносупрессоров и гиперлипидемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сосудистые нефропатии представляют собой очень разнообразную по своим проявлениям группу болезней почек, в патогенезе которых ведущую роль играют гемодинамические, тромботические и иммунологические факторы. При каждой из них тщательная коррекция артериальной гипертензии является ключевым фактором, определяющим прогноз, как почечный, так и общий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Donohoe J.F. Scleroderma and the kidney // *Kidney Int.* 1992. — Vol. 41. — P. 462—477.
- Greco B.A., Breyer J.A. Atherosclerotic ischemic renal disease. *Amer. J. Kidney Dis.* 1997. — Vol. 29. — P. 167—187.
- Kitiyakara C., Guzman N.J. Malignant hypertension and hypertensive emergencies // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 1988. — Vol. 1. — P. 133—42.
- Mandreoli M., Zucchelli P. Renal vascular disease in patients with primary antiphospholipid antibodies // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1993. — Vol. 8. — P. 1277—80.
- Meyrier F., Hill G.S., Simon P. Ischemic renal diseases: New insights into old entities // *Kidney Int.* 1988. — Vol. 54. — P. 2—13.
- Piette J.C., Cacoub P., Weschler B. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome // *Seminars in arthritis and rheumatism.* — 1994. — Vol. 23. — P. 357—366.

© П. Ниоде, 2000
УДК 616.12-008.331.1-07-08-053.2/5

П. Ниоде

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У ДЕТЕЙ

P.Niaudet

ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN

Франция

У детей старше 3 лет рекомендуется ежегодно измерять артериальное давление (АД). У ребенка его нужно проводить после 5 мин отдыха. Наиболее часто используют ртутный манометр и аускультативную методику. Часто используемая у детей первого года жизни flush-техника в действительности недостаточна точна и должна быть заменена осциллометрическими техниками, использующими аппараты типа Dinamap.

Артериальное давление (АД) варьирует как у разных людей, так и у одного и того же человека, эта лабильность может вызывать проблемы, если ребенок хочет заниматься спортом. В этой ситуации может быть полезной проба с физической нагрузкой. Регистрирование АД в течение 24 ч (Холтеровское мониторирование АД) приходит на замену пробе с физической нагрузкой и позволяет судить о реальности случайно полученных цифр.

Цифры АД в детстве позволяют в известной мере предсказать АД во взрослом возрасте. Многочисленные продолжительные исследования продемонстрировали, что цифры артериального давления растут вместе с ростом ребенка. Это заставляет думать, что первичная артериальная гипертензия дебютирует в детстве, и повышенные цифры артериального давления в детстве позволяют предсказать последующую артериальную гипертензию во взрослом возрасте. Некоторые факторы ассоциированы с повышенными цифрами АД. Начиная с 5 лет, отмечается прямая зависимость между массой тела и артериальным давлением, особенно очевидная в подростковом возрасте. Многочисленные исследования доказали также семейную предрасположенность.

Артериальная гипертензия определяется как цифры артериального давления (систолического или диастолического), трижды превышавшими 97,5 перцентиль референтных значений в зависимости от роста и возраста. Таким образом, у ребенка старше 4 лет артериальная гипертензия называется ограниченной (лимитированной), если цифры находятся между 97,5 перцентилем референтного значения и выше этой величины не более чем на 10 мм рт. ст. Она называется под-

твержденной, если цифра выше 10—25 мм рт. ст. от 97,5 перцентили референтных значений и угрожающей, если цифры выше более чем на 25 мм рт. ст. 97,5 перцентили. У новорожденного систолическое артериальное давление составляет приблизительно 70 мм рт. ст. и к первому месяцу поднимается до 85 мм рт. ст. Эти цифры увеличиваются до четырехлетнего возраста (с 85 до 110 мм рт. ст. — систолическое и с 45 до 55 мм рт. ст. — диастолическое).

Обстоятельства, при которых обнаруживается артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия может быть обнаружена в течение обычного обследования. Она может проявляться функциональными симптомами: головные боли, полиурия—полидипсия, боли в животе, анорексия, рвота, нарушения зрения, головокружение, шум в ушах, реже могут наблюдаться парез лицевого нерва, носовые кровотечения, гематурия. Иногда артериальная гипертензия проявляется острыми осложнениями: судорожным кризом, гемиплегией, амаврозом или асистолией с отеком легких. У детей артериальная гипертензия может вызывать замедление или остановку роста.

Практический подход к артериальной гипертензии. В случаях ограниченной артериальной гипертензии обычно не находят никакой причины. Чаще всего речь идет об уже больших детях или о подростках. Она может быть признаком эссенциальной артериальной гипертензии. Необходимо ограничиться несколькими простыми исследованиями: креатинин, ионограмма крови, кальциемия, протеинурия и гематурия. Наблюдение за цифрами артериального давления должно проводиться в течение 3 мес, и при их возрастании обследование должно быть продолжено.

При подтвержденной артериальной гипертензии необходимо установить причину и выявить последствия этой гипертензии: электрокардиограмма — поражение сердца, исследование глазного дна — признаки ретинопатии. Поражение почек выявляется при определении клиренса креатинина и протеинурии, необходимо помнить, что мно-

гочисленные почечные причины артериальной гипертензии могут изменять эти параметры.

Дополнительные обследования для выявления причины артериальной гипертензии определяются после опроса и осмотра больного. Осмотр больного и эхокардиография позволяют обнаружить коарктацию аорты. В дальнейшем необходимо провести поиск почечных причин. Обследование включает в первую очередь клиренс креатинина, ионограмму крови, суточную протеинурию, подсчет эритроцитов по Аддису и УЗИ почек. В последующем могут быть предложены другие методы обследования: доплерография почечных сосудов, внутривенная урография, цистография, почечная сцинтиграфия. При отсутствии изменений должно быть проведено исследование гормонов, особенно катехоламинов и их производных, ренина и альдостерона крови, белка S и деоксикортикостерона для выявления изменений стероидогенеза, тиреоидных гормонов. В зависимости от результатов могут быть применены следующие методы: ангиография с определением ренина, биопсия почки, сцинтиграфия и томоденситометрия при подозрении на феохромоцитому (схема 1, 2).

Причины артериальной гипертензии у детей и подростков

- Коарктация аорты
- Заболевания почек:
 - первичные и вторичные нефропатии;
 - гемолитико-уремический синдром;
 - поликистоз почек;
 - обструкция мочевых путей;
 - сегментарная почечная гипоплазия;
 - острая или хроническая почечная недостаточность;
 - пересадка почки.
- Рено-васкулярная артериальная гипертензия:
 - стеноз почечной артерии (фибро-мускулярная дисплазия);
 - аневризма почечной артерии;
 - нейрофиброматоз;
 - болезнь Такаюсу;
 - эластическая псевдоксантома;
 - болезнь Вильямса и Берена.
- Эндокринные причины:
 - феохромоцитому;
 - нейробластома;

- врожденная гиперплазия надпочечников;
- первичный гиперальдостеронизм;
- синдром Кушинга;
- синдром Лиддла;
- артериальная гипертензия, чувствительная к дексаметазону;
- гипертиреоз;
- гиперпаратиреоз;
- синдром Тернера.



Схема 1. Обследование детей с артериальной гипертензией.

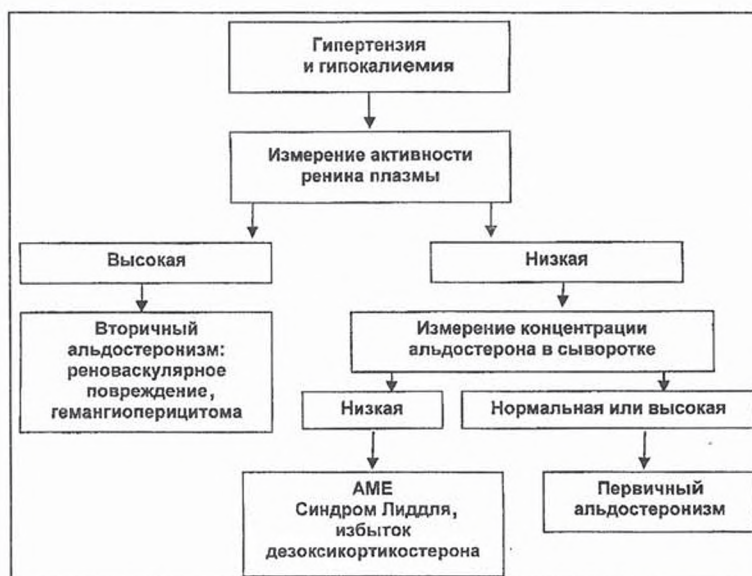


Схема 2. Алгоритм исследования при гипертензии, вызванной минералкортикоидом.

- Метаболические нарушения:
 - гиперкальциемия;
 - гиперкапния.
- Токсические и медикаментозные причины:
 - свинцовое отравление;
 - злоупотребление лакрицей;
 - амфетамины;
 - кортикостероиды;
 - глазные или носовые капли с симпатомиметиками.
- Неврологические причины:
 - увеличение внутричерепного давления;
 - полиомиелит;
 - синдром Гийена—Барре.
- Различные причины:
 - операции по удлинению конечностей;
 - обширные ожоги.
- Первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия.

Лечение артериальной гипертензии.

Цель лечения артериальной гипертензии — поддерживать цифры артериального давления ниже 95 перцентили. В случае вторичной артериальной гипертензии чаще всего необходимо медикаментозное лечение. В настоящее время лечение чаще всего начинают с блокаторов кальция, при необходимости сочетая их с ингибиторами АПФ. Эти средства хорошо переносятся и быстро снижают давление. Наблюдение за лечением зависит от числа медикаментов и количества приемов за сутки. Предпочтительно принимать один препарат, если это возможно, в случае необходимости долгого лечения. С этой точки зрения, эналаприл, ингибитор АПФ, который принимают 1 раз в сутки, часто достаточен для коррекции артериального давления. В случае вторичной гипертензии, вызванной почечными причинами, может быть назначено лечение диуретиками, такими как гидрохлортиазид или фуросемид, могут быть назначены и другие препараты. Большинство из гипотензивных препаратов, употребляемых у взрослых, может быть назначено и детям, хотя могут возникнуть проблемы с таблетированными формами препаратов, особенно у грудных детей.

Если артериальная гипертензия не очень тяжела, применяют блокаторы кальция пролонгированного действия, такие как нифедипин или нитроглицерин, ингибиторы АПФ или β -блокаторы, такие как ацебутолол. При тяжелой артериальной гипертензии сразу же предписывают ингибиторы АПФ, кроме случаев с возможностью стеноза почечной артерии, когда использование этих ле-

карств должно быть осторожным. При тяжелой гипертензии иногда необходимо сочетание различных лекарств. Можно использовать ингибиторы АПФ с блокаторами кальция или с β -блокатором или с α - β -блокатором (лабеталол). При эхокардиографии уменьшение или отсутствие гипертрофии левого желудочка говорит об эффективности лечения.

Непосредственно угрожающая жизни артериальная гипертензия нуждается в лечении в условиях клиники. Постоянное внутривенное введение нитроглицерина позволяет в большинстве случаев контролировать эту гипертензию. Дозировка подбирается в зависимости от результатов. При сохранной функции левого желудочка допустимо внутривенное введение лабеталола.

В случае эссенциальной гипертензии, если у ребенка имеется избыточная масса тела, может быть рекомендована гипокалорийная диета с уменьшением потребления животного жира. Не навязывая обязательно бессолевую диету, следует рекомендовать ребенку не употреблять продукты, богатые натрием. Напротив, должна быть рекомендована физическая активность, занятия видами спорта, не требующими значительных физических перегрузок, особенно когда есть изменения ЭКГ. Показано, что регулярная физическая активность способствует снижению артериального давления.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Dillon M.J. Investigation and management of hypertension in children // *Pediatr. Nephrol.* — 1987. — Vol. 1. — P. 59—68.
- Rocchini A.P., Katch V., Anderson J. et al. Blood pressure in obese adolescents: effect of weight loss // *Pediatrics.* — 1988. — Vol. 82. — P. 16—23.
- Rosner B., Prineas R.J., Loggie J.M.H., Daniels S.R. Blood pressure nomograms for children and adolescents, by height sex, and age, in the United States // *J. Pediatr.* — 1993. — Vol. 123. — P. 871—86.
- Sinako A.R. Treatment of hypertension in children // *Pediatr. Nephrol.* — 1994. — Vol. 8. — P. 603—9.
- Sinako A.R. Hypertension in children // *New Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P. 1968—73.
- Update on the Task Force (1987) on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group from the National High Blood Pressure Education Program // *Pediatrics.* — 1996. — Vol. 98. — P. 649—58.
- White P.C. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension // *Hypertension.* — 1996. — Vol. 28. — P. 927—36.
- Zinner S.H., Rosner B., Oh W., Kass E.H. Significance of blood pressure in infancy: familial aggregation and predictive effect on later blood pressure // *Hypertension.* — 1985. — Vol. 7. — P. 411—6.

© Н.А. Мухин, 2000
УДК 616.612-078.2-002:616.12-008.331.1

Н.А. Мухин

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

N.A. Mukhin

TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

Россия

Чаще всего приходится иметь дело, пожалуй, с избыточным диагнозом гипертонической болезни, когда, найдя высокое артериальное давление, врач не задумываясь, распознает гипертоническую болезнь и в тех случаях, где имеется симптоматическая, вторичная гипертензия или лишь преходящая ангионевротическая реакция.

Е.М. Тареев.
Гипертоническая болезнь (М., 1948)

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных проявлений заболеваний, изучение которых позволяет с каждым годом расширять перечень этиологических факторов и тем самым уменьшать удельный вес так называемой эссенциальной АГ. Широко известны данные, опубликованные Е. Браунвальдом и соавт. о распространении АГ в общей популяции и специализированных клиниках; показано, что 92—94% случаев АГ составляет эссенциальная гипертензия; обследование в стационаре позволяет уменьшить долю эссенциальной АГ до 85%. Обычным подходом клинициста к обследованию пациента с АГ является исключение в качестве причин повышения АД эндокринных и привычных почечных заболеваний (паренхиматозных и вазоренальных), при невыявлении которых АГ признается эссенциальной. Причем даже при таком устоявшемся подходе, когда достаточное внимание уделяется поражению почек как возможной причине АГ, нередко специалист исследует эту проблему односторонне — пристально изучает сосуды почек и гломерулярные функции, пренебрегая тубулоинтерстициальным повреждением. Кажется парадоксальной диссоциация между широким распространением этиологических факторов тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) и редкостью этого диагноза в качестве причины АГ. Действительно, среди причин ТИН, помимо инфекций, в том числе приводящих к развитию хронического пиелонефрита, хорошо известна большая группа неинфекционных факторов — токсических, включая многочисленные лекарственные (нестероидные противовоспалительные средства, сульфаниламиды, тиазидовые диурети-

ки, метициллин, ампициллин, рифампицин, циметидин), физических (обструкция мочевых путей, радиационный нефрит), иммунных (отторжение трансплантата, синдром Шёгрена), сосудистых, генетических (балканская нефропатия, нефронофтиз). Особое место среди них занимают метаболические нефропатии: уратная, гиперкальциемическая, гипокалиемическая, оксалатная.

Все эти состояния сопровождаются различной интенсивности поражением почечного интерстиция, к которому, как известно, в последнее время привлечено внимание как к одному из ключевых факторов в понимании прогрессирования почечной недостаточности и АГ, являющихся выражением нарастающего нефросклероза.

Возможность развития АГ при повреждении интерстиция доказана экспериментально достаточно давно.

Клинические наблюдения подтверждают тот факт, что многие патологические состояния, которые протекают преимущественно с повреждением интерстиция и канальцев, ассоциированы с повышением АД, что весьма характерно, например, для пиелонефрита, дизметаболических и токсических нефропатий.

Клинические проявления ТИН могут быть достаточно скудными, и их нельзя зафиксировать рутинными диагностическими методами. Для постановки такого диагноза, помимо выявления этиологического фактора, может играть роль наличие такого “малозначительного” симптома, как снижение относительной плотности мочи (и никтурия) — явлений достаточно специфичных, но не всегда учитываемых, хотя для их обнаружения достаточно провести пробу Зимницкого. Заподозренный таким образом ТИН может быть подтвержден в дальнейшем проведении более сложных канальцевых тестов, в частности, определением активности НАГ (N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы) в моче, экскреции β₂-микроглобулина. Более того, указанные канальцевые тесты способны выявить раннюю стадию поражения почек, в то время как снижение относительной плотности мочи, никтурия свидетельствуют о далеко зашедшем тубулоинтерстициальном не-

фрите, сопровождающемся нарушением концентрационной функции почек. В группе больных с ТИН в качестве причины последнего нарушения пуринового обмена занимают вполне определенное реальное место, и закономерности развития уратного тубулоинтерстициального нефрита, в определенной степени, могут быть распространены и на другие варианты ТИНа. По нашим данным, из 47 молодых пациентов с отягощенным семейным анамнезом по подагре общеклиническими методами признаки поражения почек были найдены у 36% и проявлялись в основном персистирующей эритроцитурией, повторными эпизодами мочеислой кристаллурии, реже нефролитиазом. Повышение активности НАГ в моче, свидетельствующее о наличии почечной патологии, было выявлено в этой группе больных у 55%, что у пятой части этих больных, без клинических проявлений почечной патологии, позволило заподозрить наличие тубулоинтерстициального повреждения.

Анализ данных суточного мониторирования АД у молодых пациентов с нарушением обмена мочевой кислоты выявил отклонения параметров суточного профиля АД, не имевших повышенные цифры АД при казуальных измерениях. В целом, отклонения различных параметров суточного профиля АД зарегистрированы в группе с гиперурикозурией в 75% случаев, в группе с гиперурикемией — в 100% случаев. При этом, по данным казуальных измерений, повышение АД отмечалось в 55% в группе с гиперурикозурией и в 72% — в группе с гиперурикемией. Изменения суточного профиля АД характеризовались значительным разнообразием: отмечались повышение средних значений АД, индекса времени, вариабельности АД, патологическая степень ночного снижения АД в виде недостаточного, избыточного снижения АД, ночного повышения АД. Стабильная АГ в виде высоких средних значений АД зарегистрирована у 40% пациентов. Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что формирование АГ идет параллельно развитию уратного тубулоинтерстициального нефрита.

Методом морфометрии было показано, что выраженность тубулостромально-сосудистых изменений у больных с ГН с гиперурикемией значительно превышает таковые у больных с ГН без гиперурикемии и сопоставима с указанными изменениями у больных подагрой и уратным поражением почек. Полученные результаты свидетельствовали об истощении «функционирующего интерстиция», что и подтверждалось снижением активности в моче канальцевого лизосомального фермента НАГ.

Повреждающее воздействие этиологического фактора реализуется через резидентный мак-

рофаг, постоянное представительство которых присутствует в интерстициальной ткани. Первоначально активация макрофага, сопровождающаяся усиленной экспрессией ИЛ-1 и ФНО- α , обнаружена при воздействии на него бактериального эндотоксина, но в настоящее время установлено, что этот процесс возникает при воздействии и неспецифических факторов, в том числе, например, кристалла мочевой кислоты, как путем механического, так и физико-химического повреждения. Активированный макрофаг экспрессирует адгезивные молекулы из группы β_2 -интегринов и суперсемейства иммуноглобулинов, взаимодействие которых с их лигандами ведет к усилению экспрессии ряда цитокинов и рецепторов к ним. Происходит накопление цитокинов — ИЛ-1, 6, 8, ФНО- α , высвобождение хемотаксических фракций комплемента С3а и С5а. Все эти вещества являются мощными стимулами, привлекающими в интерстиций почки различные классы лейкоцитов, и при достаточно длительном или рецидивирующем повреждении они, являясь постоянным источником биологически активных веществ: ИЛ-1, 2, 4, 6, 8, ФНО- α , ФФР, ИПФР, ТФР- β , ГМ-КСФ и др., ведут к склерозу интерстиция и снижению его функционирующей массы. Особенно интересным среди перечисленных цитокинов представляется действие ТФР- β , селективно стимулирующего пролиферацию фибробластов при антимитогенном действии на дифференцированные клетки.

Описанные иммунологические механизмы неспецифичны и могли бы реализовываться в других органах — легких, печени. В почках цитокины провоспалительной группы, первоначально усиливающие синтез простагландинов, в сочетании с факторами роста, в дальнейшем приводят к фибробластоподобному превращению интерстициальных клеток. Активация реабсорбционной системы « Na^+ , K^+ , 2Cl^- » в восходящем отделе петли Генле и рост чувствительности рецепторов к антидиуретическому гормону в итоге ведут к задержке натрия и воды, увеличению ОЦК, ОПСС, активации симпатической нервной системы с созданием условий для возникновения АГ.

Одновременно протекает и альтернативный процесс, который заключается в снижении концентрационной функции почек, вследствие механического препятствия реабсорбции натрия и воды при склерозе, разобщения петель юкстамедуллярных и среднекортикальных нефронов, итогом чего может стать потеря солей и воды на поздних этапах заболевания с постепенным снижением АД.

Уратная нефропатия, и прежде всего хронический уратный ТИН, позволяет расшифровать общие закономерности формирования АГ при ТИН, в том числе значение факторов риска в

этой группе лиц. При обследовании случайной выборки из 243 мужчин и женщин в возрасте 20—59 лет из трехтысячной организованной популяции инженерно-технических работников крупного промышленного предприятия с опросом по стандартной анкете, ориентированном, в частности, на изучение таких факторов риска АГ, как избыточная масса тела, чрезмерное употребление поваренной соли с пищей, отягощенная наследственность, употребление алкоголя, курение, степень физической активности на работе и дома, образовательный уровень, с двукратным измерением АД ртутным сфигмоманометром, установлена прямая зависимость между нарушением пуринового обмена и систолическим и диастолическим АД. Полученные данные указывают, что среди факторов риска АГ следует учитывать избыточную массу тела, употребление алкоголя, чрезмерное потребление поваренной соли, недостаточное содержание в пищевом рационе овощей и фруктов, гиперхолестеринемия, а также нарушение пуринового обмена. Проницаемость мембран для основных электролитов, как оказалось, связана с такими эндогенными факторами риска, как гиперхолестеринемия, гиперурикозурия, порог вкусовой чувствительности к поваренной соли и, в свою очередь, значимо коррелирует с уровнями систолического и диастолического АД. У мужчин также отмечается значимая положительная зависимость уровня мочевой кислоты в крови со значениями САД и ДАД, показателями клиренса мочевой кислоты, отрицательная — с электролитами (содержанием калия и магния в крови).

АГ, возникающая вследствие интерстициальных поражений почек, приобретает характер системной, подчиняясь всем законам повреждения органов-мишеней, в том числе почек. Создается своеобразный порочный круг, приводящий к ускорению почечной недостаточности через прогрессирование нефросклероза за счет дополнительно повреждения клубочков. В этой ситуации, в

дополнение к проведению этиотропного лечения, патогенетическая терапия приобретает особое значение.

Среди возможных способов влияния на гемодинамический механизм прогрессирования нефросклероза в последнее время большое внимание уделяется использованию ингибиторов АПФ — единственным расслабляющим эфферентные почечные артериолы препаратами. Обращает на себя внимание также такой фармакологический эффект последних, как стимуляция синтеза простагландинов интерстициальными клетками, что блокирует их фибробластоподобное перерождение и таким образом препятствует развитию интерстициального склероза. Выбирая фармакологическую группу для лечения АГ, нельзя не учитывать влияние ее представителей на метаболизм углеводов и липидов, нарушение равновесия компонентов которых является самостоятельным фактором поражения органов-мишеней АГ, в том числе и почек. Ингибиторы АПФ в отличие от некоторых популярных групп антигипертензивных средств (β -блокаторы, тиазиды) не оказывают отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен, в то же время повышают выведение почками мочевой кислоты, гиперпродукция которой нередко сопровождается и утяжеляет течение АГ.

Таким образом, в большой и очень разнородной популяции людей, страдающих АГ, значительную часть составляют лица, имеющие тубулоинтерстициальные поражения почек, вызываемые тем или иным этиологическим фактором, как правило, протекающие латентно, и выявление которых сегодня возможно. Крайне значимо, рассматривая роль тубулоинтерстициальных нефритов в развитии АГ, иметь в виду, помимо индивидуальных подходов к этиологическому и патогенетическому лечению, и общепрофилактические популяционные подходы, возможно, с дальнейшим эпидемиологическим подтверждением данных концепций.

© И. М. Кутырина, 2000
УДК 616.12-008.331.1-092-02:616.61

И. М. Кутырина

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

I.M.Kutyryna

CURRENT ASPECTS OF PATHOGENESIS OF RENAL ARTERIAL HYPERTENSION

Россия

Согласно современной классификации артериальных гипертензий, под *почечной гипертензией* (ПГ) обычно понимают артериальную гипертензию, патогенетически связанную с заболеванием почек. Это самая большая группа среди вторичных гипертензий, которая по численности составляет около 5% от числа всех больных, страдающих артериальной гипертензией. Даже при еще нормальной функции почек ПГ наблюдается в 2—4 раза чаще, чем в общей популяции. При почечной недостаточности частота ее воз-

растает, достигая 85—90% в стадии терминальной почечной недостаточности; нормотензивными остаются только те больные, которые страдают сольтеряющими заболеваниями почек [6].

Связь между состоянием почек и АГ сложна и образует порочный круг, где почки являются одновременно и причиной АГ и органом-мишенью.

Патогенез почечной артериальной гипертензии. На современном этапе выделяют несколько факторов патогенеза ПГ:

- задержка натрия и воды;
- дисрегуляция прессорных и депрессорных гормонов;
- повышенное образование свободных радикалов;
- ишемия почки;
- генные нарушения.

Важнейшим патогенетическим фактором ПГ при диффузных заболеваниях почек является *задержка натрия и жидкости* с увеличением объема внеклеточной жидкости. Этот механизм развития почечной АГ является самым частым. *Гипертензия, зависящая от объема*, выявляется у 80—90% больных с поражением почек (схема 1).

Непосредственные эффекты почечной задержки натрия можно представить следующим образом. Накопление натрия в организме приводит к развитию гиперволемии с последующим увеличением сердечного выброса (СВ). Одновременно увеличивается объем внеклеточной жидкости, повышается содержание натрия в сосудистой стенке, что приводит к ее набуханию и повышению чувствительности к прессорным влияниям вазоконстрикторных гормо-

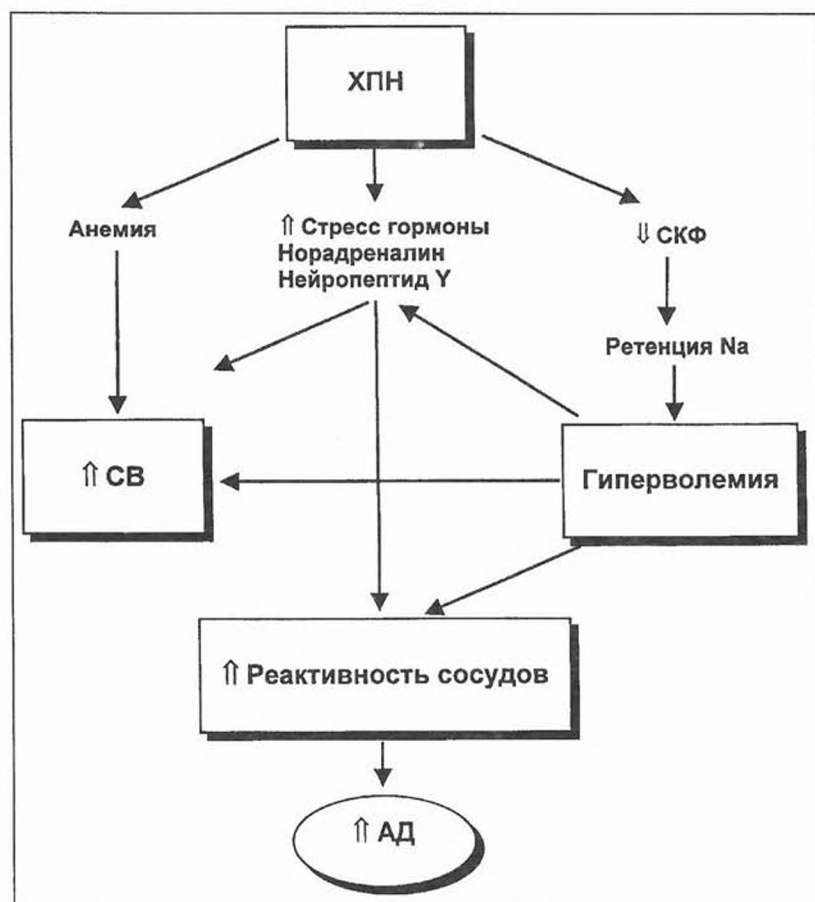


Схема 1. Генез объем-зависимой артериальной гипертензии.

нов (ангиотензина, катехоламинов, вазопрессина, сосудосуживающих гормонов эндотелия). Повышение уровня внутрисосудистого натрия сопровождается одновременным накоплением ионов кальция в цитозоле, что создает основу высокого общего периферического сопротивления (ОПС) и общего почечного сосудистого сопротивления (ОПСС), т. е. задержка натрия и воды почками оказывает воздействие на оба фактора регуляции АД — на величину СВ и на величину ОПС и ОПСС [2].

При заболеваниях почек выявляют много причин, вызывающих почечную задержку натрия. В первую очередь — это поражения почечных клубочков с последующим снижением массы действующих нефронов, активные воспалительные процессы в почечной паренхиме, нарушенная обработка натрия в нефроне с усилением реабсорбции электролита как в проксимальном, так и в дистальном канальцах и собирательной трубке. В последние годы обсуждается роль в генезе задержки натрия и первичных тубулоинтерстициальных нарушений.

Представленные данные делают понятным, почему гипотензивная терапия при ПГ должна начинаться с ограничения поваренной соли и назначения диуретиков.

Почечная гипертензия, не зависящая от объема, выявляется у 5—10% больных. При этом варианте гипертензии ОЦК, как правило, нормальный. В случае выявления его повышенных значений снижение повышенного ОЦК до нормы не восстанавливает давление крови до нормальных значений. Величина СВ также может быть повышенной или нормальной. В случае повышенного СВ снижение его также не нормализует АД. Причинный дефект повышения АД следует искать в нарушении сосудистого тонуса (схема 2).

Физиологическими регуляторами сосудистого тонуса являются вазоактивные гормоны — вазоконстрикторные гормоны (ангиотензин II, катехоламины, констрикторные гормоны эндотелия — эндотелины), которые находятся в физиологической взаимосвязи с сосудорасширяющими гормонами (кининами, простагландинами, кальцитонин-генсвязанным пептидом, сосудорасширяющими гормонами эндотелия).

При заболеваниях почек выявляют нарушение физиологических взаимосвязей в каждой из

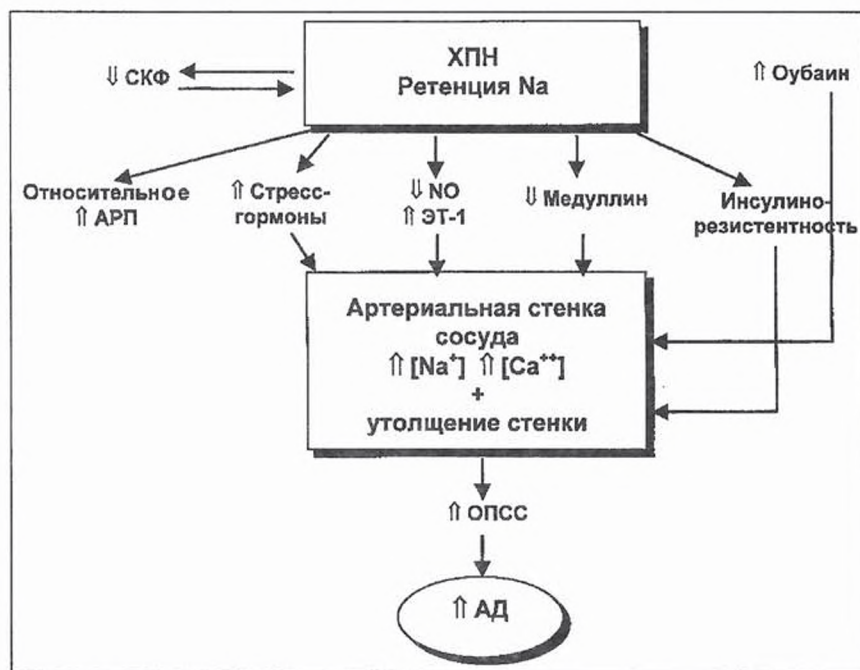


Схема 2. Генез объем-независимой артериальной гипертензии.

этих парных систем вазоконстриктор — вазодилататор в пользу активации вазоконстриктора.

Дисрегуляция прессорных и депрессорных гормональных систем. При почечной патологии причиной активации одного из сильнейших вазоконстрикторов — **ангиотензина II** — является одновременное воздействие на системы, определяющие секрецию ренина почками, двух факторов. С одной стороны, это задержка натрия в организме и соответствующее ей увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), которые по законам физиологии подавляют секрецию ренина в ЮГА почки. Вместе с этим, имеется ишемия отдельных нефронов вследствие поражения приводящих сосудов почек, которая вызывает рост секреции ренина. В результате суммарное воздействие этих факторов приводит к развитию так называемой относительной гиперренинемии, т. е. повышенной активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) для данной степени задержки натрия и данного объема ОЦК. В последние годы в генезе развития относительной гиперренинемии придают значение, в первую очередь, активации локально-почечной РАС, а также местному образованию ренина и ангиотензина II за счет экспрессии гена ренина в сосуды и ткани.

Физиологическая система почечных сосудорасширяющих гормонов представлена почечными простагландинами и калликреин-кининовой системой (ККС). Их физиологические свойства — расслабление сосудов и усиление экскреции натрия — противодействуют развитию артериаль-

ной гипертензии. Но при патологии почек синтез как простагландинов, так и кининов резко снижен; появились сообщения о роли генетических повреждений системы почечных рецепторов ККС, вносящих свой вклад в развитие почечной АГ.

Важную роль в генезе АГ играет и снижение продукции мозговым слоем почек сосудорасширяющего липида *медуллитина*, эффекты которого подробно разрабатывались в работах Е.Е. Muirhead [4].

Еще один механизм развития гипертензии при патологии почек — это *повышение симпатической активности*. Давно было показано, что у больных с почечной недостаточностью повышена концентрация норадреналина в крови. Также был известен факт, что антиадренергические препараты эффективно снижают АД у больных с патологией почек, что свидетельствовало о повышении симпатической активности. Однако только в последних работах было показано, что склеротически измененная почка сама является источником сильных афферентных сигналов в гипоталамус (область головного мозга, нейрогенно контролирующая АД), под действием которых активируется секреция не только норадреналина, но и ранее не известного, еще более сильного, чем норадреналин, катехоламина — вазоактивного нейропептида Υ . Нейропептид Υ высвобождается вместе с норадреналином в периваскулярных нервных окончаниях. Он имеет более длительный, чем у норадреналина, период действия и одновременно катализирует секрецию других вазоконстрикторных гормонов.

При заболеваниях почек отмечают прямую зависимость активности ренина плазмы крови и уровня катехоламинов, что значительно усиливает констрикторные воздействия гормонов. Задержка натрия в организме повышает чувствительность сосудистой стенки к их прессорному влиянию. Кроме того, как показывают результаты экспериментальных и клинических исследований, при гипертензии происходит перенастройка барорецепторов, которая приводит к нарушению прессорного и депрессорного баланса с преобладанием последнего.

Повышенная активность симпатической нервной системы при заболеваниях почек сопровождается, как правило, вазоконстрикцией и повышением ОПС, а также формированием характерного гиперкинетического типа кровообращения.

Другой парой вазоактивных гормонов являются гормоны сосудистого эндотелия, роль которых в генезе ПГ в настоящее время активно изучается. Это, с одной стороны, *эндотелий-релаксирующий фактор* (NO) и, с другой, — самые мощные из известных на сегодня эндогенных вазоконстрикторов — *эндотелины*. В экспериментах показано, что блокада образования NO при-

водит к развитию АГ. Усиленный синтез NO из L-аргинина необходим для развития нормального натрийуретического ответа при нагрузке натрием. У сольчувствительных гипертензивных крыс ингибция образования NO приводит к росту АД, а последовательное введение L-аргинина сопровождается нормализацией АД. При ХПН выявляют резкое увеличение концентрации эндотелина-1 и угнетение высвобождения NO [5]. При фармакологической селективной блокаде рецепторов ET-1 in vivo определялась усиленная продукция NO, а АД значительно снижалось [1], т. е. при почечных заболеваниях дисрегуляция этой системы со снижением синтеза NO и увеличением концентрации в крови эндотелинов чревата развитием АГ за счет резкого возрастания ОПС, которое развивается на фоне усугубления задержки натрия в организме.

В процессе прогрессирования *почечной недостаточности* частота и тяжесть АГ возрастают, повышается роль задержки натрия и воды в патогенезе АГ, сохраняют свое значение и большинство других общих для всех АГ механизмов, включая повышенную выработку ренина сморщенными почками, истощение выработки ими депрессорных гормонов и дисрегуляцию гормонов эндотелия. Вместе с тем, особенности состояния — условия уремии — создают еще дополнительные факторы, которые способствуют возникновению и поддержанию АГ.

Так, в последние годы внимание исследователей, изучающих механизмы развития АГ при ХПН, привлекает к себе активация *перекисного окисления липидов*. Показано, что при ХПН резко увеличена активность свободных кислородных радикалов (что определяют по уровню малондальдегида), значительно снижена антиоксидантная активность и нарушена антиоксидантная ферментная система (супероксидная дисмутаза, глутатион-пероксидаза) [8].

Повышение свободных кислородных радикалов может потенцировать АГ, внося свой вклад в повышение ОПС за счет различных механизмов. В их числе: инактивация продукции NO, усиленное образование вазоконстрикторных метаболитов за счет окисления арахидоновой кислоты внутри клубочковых мембран, прямое вазоконстрикторное действие свободных кислородных радикалов, усиление фиброза и атеросклероза в сосудах.

В самое последнее время в литературе активно обсуждают в качестве концепции развития ХПН у пожилых больных, ранее не страдавших почечными заболеваниями или АГ, роль *ишемического повреждения почек*. Причиной развития ХПН у этой категории больных являлся генерализованный атеросклероз, повреждающий в том числе и микрососудистое русло почек, что приводило к развитию гломерулосклероза. При

этом отмечают тесную связь между выраженностью глобального атеросклероза и гломерулосклероза: последний выявлялся преимущественно у лиц с тяжелым и умеренным атеросклерозом.

У пожилых больных с ХПН ишемическое повреждение почечных сосудов часто является причиной развития тяжелой реноваскулярной гипертонии, которая при жизни, однако, как правило, остается недиагностированной. По большим статистикам, включающим в себя данные аутопсийных исследований, частота ее у лиц старше 50 лет возрастает до 15%, а по данным сводной статистики ЭДТА (1995) у лиц старше 65 лет — 21%.

Следовательно, при достаточной продолжительности жизни все факторы риска развития атеросклероза можно рассматривать как факторы риска развития хронического ишемического повреждения почек, приводящего к развитию АГ и ХПН.

Проблема *генных нарушений* в генезе ПГ находится сейчас в стадии активного изучения. Выше уже указывалось на патогенетическую роль экспрессии гена ренина, генных нарушений в рецепции гормонов ККС. Имеются сообщения о генных нарушениях фермента NO-синтазы, рецепторов эндотелинов. Пристальное внимание исследователей привлечено к полиморфизму гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), как к фактору развития и становления почечной гипертонии, так и как к фактору, определяющему тяжесть ПГ, степень поражения органов-мишеней и определяющему темп прогрессирования почечной недостаточности.

Обобщая данные о патогенезе ПГ, следует подчеркнуть, что каждый из представленных механизмов — нарушения водно-электролитного баланса, активация прессорной и снижение депрессорной гормональной активности — может быть единственной причиной развития ПГ, однако у большинства больных с нефропатиями патогенез ПГ связан с сочетанным воздействием нескольких факторов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Aiello S., Remuzzi G., Noris M. Nitric oxide/endothelin balance after nephron reduction // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 53. — Suppl. 65. — P. S63—S67.
2. MacGregor G.A. Salt: blood pressure, the kidney and other harmful effects // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — Vol. 13. — P. 2471—2479.
3. Meyrier A., Hill G.S., Simon P. Ischemic renal diseases: New insights into old entities // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 54. — P. 2—13.
4. Muirhead E.E. Antihypertensive functions of the kidney // *Hypertension.* — 1980. — Vol. 2. — P. 444—464.
5. Napoli C., Di Gregorio S., Sorice P. et al. High prevalence of myocardial ischemia and vasoconstrictive hormonal release in hypertension during chronic renal failure // *Nephron.* — 1997. — Vol. 76. — P. 434—444.
6. Ritz E. (Ритц Е.) Артериальная гипертония при заболеваниях почек // *Современная нефрология.* — М., 1997. — С. 103—114.
7. Swales J.D. The kidney and control of blood pressure // *Oxford textbook of clinical nephrology/* Ed. A.M. Davison et al. — Oxford University Press, 1998. — Part. 9.2. — P. 1413—1443.
8. Vaziri N.D., Oveisi F., Ding Y. Role of increased oxygen free radical activity in the pathogenesis of uremic hypertension // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 53. — P. 1748—1754.

© Ж. Шанар, 2000
УДК 616.12-008.331.1-085-06:616.61

Ж. Шанар

ДЛИТЕЛЬНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ ОСТРУЮ ПОЧЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

J. Chanard

LONG-TERM FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH A HISTORY OF ACUTE RENAL FAILURE DUE TO TREATMENT WITH AN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME

Франция

ВВЕДЕНИЕ

Показано, что ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы эффективны в отношении повреждающих последствий гипертонии и сердечно-сосудистой недостаточности. В настоящее время ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) широко используются и хорошо переносятся больными. Развитие острой почечной недостаточности (ОПН) — самого тяжелого осложнения при их применении — напрямую связано с гемодинамическими нарушениями, возникающими при применении ингибиторов АПФ. Причиной острой почечной недостаточности является снижение внутривисцеральной перфузии из-за блокады вазоконстрикторного воздействия ангиотензина II на эфферентные артериолы почки. Больные с двусторонним стенозом почечных артерий представляют особый риск для развития ОПН. Совсем недавно, в связи с широким назначением ингибиторов АПФ больным с застойной сердечной недостаточностью, стали наблюдать развитие ОПН и при отсутствии стеноза почечных артерий, в генезе ее обсуждают роль гиповолемии и отрицательного натриевого баланса. В отдельных случайных сообщениях ссылаются на развитие ОПН при остром интерстициальном нефрите или тромбозе почечной артерии.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Острая почечная недостаточность, которая может развиваться у больных со стенозом почечной артерии, — хорошо изученное осложнение терапии ингибиторами АПФ. В настоящее время увеличивается выявляемость ОПН у больных с сердечной недостаточностью без стеноза почечной артерии, что связано с тем, что АПФ-ингибиторы широко используются для лечения этих

состояний. Клинические проявления ОПН варьируют от транзитной олигурии и часто недиагностированного увеличения концентрации креатинина в крови до явной анурии. Частота развития выраженной азотемии, как проявления осложнения терапии ингибиторами АПФ, остается неуточненной. Примерно у $1/3$ больных с двусторонним стенозом почечной артерии после начала лечения ингибиторами отмечают рост креатинина крови. У больных с гипертонией или с сердечной недостаточностью, не имеющих стеноза почечной артерии, частота развития ОПН не изучена. За последние 5 лет ОПН, причинно связанная с применением АПФ-ингибиторов, составила 9% от всех случаев ОПН, потребовавших госпитализации в отделение почечной интенсивной терапии нашего института. Из этих больных в 11% случаев потребовалось применение гемодиализа, что свидетельствует о том, что не всегда почечные нарушения, связанные с применением ингибиторов АПФ, являются функциональными и обратимыми и что возникшая в этих ситуациях длительная гипотензия может привести к развитию острого канальцевого некроза.

Таблица 1

Больные, получающие ингибиторы АПФ по поводу артериальной гипертензии (группа 1) и по поводу сердечной недостаточности (группа 2)

Причины ОПН	Все пациенты (n=64)	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=19)	p
Дегидратация	57	41 (91%)	16 (84%)	НД
Лечение диуретиками	49	33 (72%)	16 (84%)	НД
Потеря жидкости через ЖКТ	36	26 (58%)	10 (53%)	НД
Стеноз почечной артерии	12	10 (22%)	2 (10%)	НД
Пациенты, нуждающиеся в гемодиализе	7	4 (9%)	3 (16%)	НД

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ОПН

Дегидратация, связанная с потерей желудочно-кишечной жидкости или применением больших доз петлевых диуретиков, является основным фактором риска развития ОПН при применении ингибиторов АПФ. При этом наблюдается снижение клубочкового фильтрационного давления, поскольку нарушается гомеостатическая адаптация ренин-ангиотензиновой системы. Риск может быть сведен к минимуму при быстром восполнении объема жидкости в сосудах, особенно у пожилых людей.

ФАКТОРЫ РИСКА ОПН И ВЫЖИВАЕМОСТЬ

В течение 5 лет наблюдали 64 больных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии университетского госпиталя Реймса, с развившейся ОПН вследствие приема АПФ-ингибиторов (табл. 1). Из них 45 больных получали лечение АПФ-ингибиторами по поводу артериальной гипертензии (группа 1) и 19 — по поводу сердечной недостаточности (группа 2). Средний возраст составлял $71,2 \pm 11,6$ лет. Выраженная

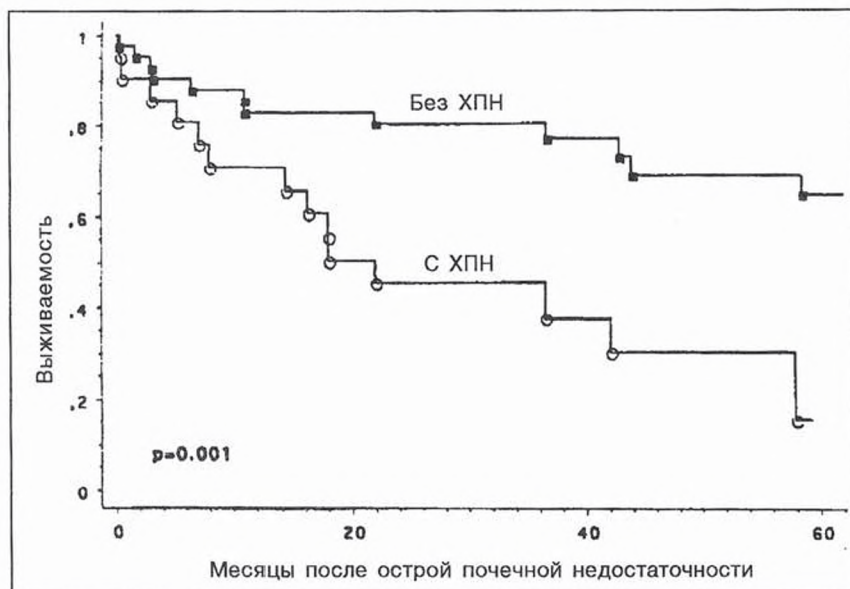


Рис. 1. Выживаемость больных после эпизода острой почечной недостаточности.

Предшествующая хроническая недостаточность обычно приводила к значительному увеличению смертности.

Таблица 2

Динамика креатинина плазмы крови у больных с острой почечной недостаточностью, развившейся на фоне применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента

Группы	Креатинин плазмы (мкмоль/л)						
	Исходно	1 мес	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Все больные	134 ± 72 (n=64)	157 ± 89 (n=61)	160 ± 112 (n=44)	143 ± 88 (n=36)	174 ± 177 (n=29)	171 ± 203 (n=19)	113 ± 21 (n=13)
Группа 1 (гипертензия)	128 ± 53 (n=45)	150 ± 75 (n=44)	151 ± 80 (n=37)	146 ± 93 (n=32)	181 ± 190* (n=25)	180 ± 122 (n=16)	113 ± 22 (n=12)
Группа 2 (сердечная недостаточность)	146 ± 104 (n=19)	175 ± 119 (n=17)	208 ± 220 (n=7)	120 ± 36 (n=4)	119 ± 31 (n=4)	119 ± 4 (n=3)	120 (n=1)

* Креатинин плазмы составлял 1000 мкмоль/л у 2 больных на гемодиализе.

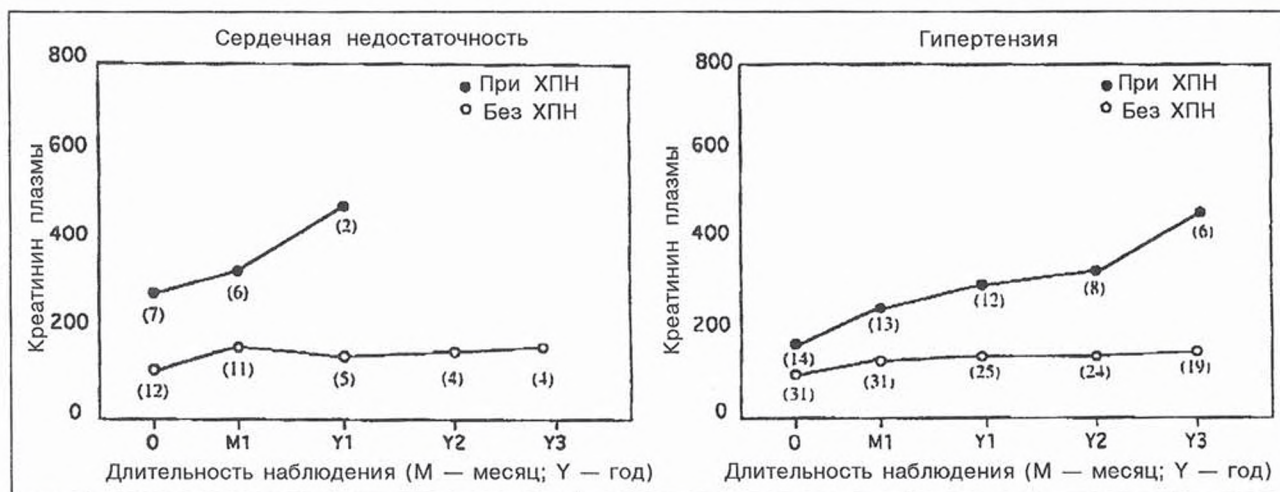


Рис. 2. Динамика концентрации креатинина плазмы крови у обследованных больных.

дегидратация отмечалась у 91% больных группы 1 и 84% — из группы 2. Гиповолемия была вызвана диуретиками или потерей жидкости через желудочно-кишечный тракт. Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерий единственной почки отмечался у 22% и 10% больных 1-й и 2-й группы, соответственно. Вероятность выживания составляла 91% и 49% через 1 год и 64% и 18% — через 5 лет для 1-й и 2-й группы, соответственно (рис. 1). ОПН потребовала лечения гемодиализом у 7 больных, но ни один из них не стал диализ-зависимым. У подгруппы больных с предшествующей хронической почечной недостаточностью все пациенты (кроме одного из группы 2) умерли через 2 года. В обеих группах после разрешения ОПН концентрация креатинина плазмы крови вернулась к исходному уровню и состояние почечных функций не ухудшилось (табл. 2; рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Лечение АПФ-ингибиторами у больных с гипертензией или выраженной сердечной недостаточностью может вызвать ОПН в том случае,

если провоцируется состояние острой гипотензии. У пожилых больных опасны состояния, вызывающие дегидратацию — рвота, диарея, которые приводят к гемодинамической нестабильности. Острый канальцевый некроз более часто развивается у лиц с затянувшейся гипотонией. Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки встречался реже, чем диффузная внутривисочечная микроангиопатия. Клинически ОПН, вызванная применением АПФ-ингибиторов, была полностью обратима и не вызывала прогрессивного ухудшения функции почек, вне зависимости от того, имела ли у больного предшествующая хроническая почечная недостаточность. Учитывая благоприятный почечный прогноз при ОПН, связанной с ингибиторами АПФ, проведение биопсии почки не рекомендуется, даже в случаях, требующих проведения гемодиализа. Риск развития ОПН у лиц, получающих ингибиторы АПФ, может быть сведен к минимуму при использовании небольших доз препарата, не приводящих к снижению клубочковой перфузии. Необходимо также исключить гипотонию и дегидратацию при использовании диуретиков.

© М.Лавиль, 2000
УДК 616.12-008.331.1-085:616.61-008.64-036

М. Лавиль

РОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

M. Laville

ROLE OF HYPERTENSION IN THE PROGRESSION OF RENAL FAILURE, AND THE EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

Франция

Гипертензия, связанная с патологией почек, является важным фактором прогрессирования заболевания почек. Основными причинами смертности у этих пациентов являются сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) или нарушения мозгового кровообращения. Поэтому ранняя и эффективная терапия гипертензии у больных с заболеваниями почек — это необходимая мера не только для замедления прогрессирования патологии почек, но и для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности до и после заместительной почечной терапии.

Распространенность гипертензии при заболеваниях почек в зависимости от типа нефропатии и степени почечной недостаточности. Гипертензия, развившаяся вследствие паренхиматозного поражения почек, составляет около 5% от всех случаев гипертензии. Распространенность достигает 70% у больных с острыми сосудистыми или клубочковыми нефропатия-

ми, например, при остром постстрептококковом нефрите. При хронических заболеваниях частота гипертензии становится выше при прогрессировании заболевания до стадии хронической почечной недостаточности. Гипертензия развивается раньше при поликистозе почек и при пролиферативном гломерулонефрите, даже до повышения креатинина сыворотки крови, в отличие от интерстициального нефрита, где потери натрия с мочой замедляют развитие гипертензии. У взрослых пациентов гипертензия обнаруживается приблизительно у 30% — при мезангиокапиллярном гломерулонефрите, у 20% — при хроническом пиелонефрите, достаточно часто — при фокальном гломерулосклерозе, IgA-нефропатии и мембранозной нефропатии, особенно в случае снижения СКФ. У пациентов, нуждающихся в почечной заместительной терапии, частота гипертензии составляет 78% при хроническом гломерулонефрите, 100% — при гипертоническом нефросклерозе, около 80% — при диабетической нефропатии.

На рис. 1 представлены данные скорости прогрессирования различных заболеваний почек.

Влияние гипертензии на прогрессирование патологии почек, клинические и патофизиологические аспекты. Результаты нескольких недавних исследований показали достоверную взаимосвязь между высоким уровнем артериального давления и быстрым снижением СКФ. Это соотношение особенно драматично при диабетической нефропатии, при которой повышение систолического давления на 20 мм рт. ст. приводит к двукратному ускорению падения СКФ. В исследовании “Модификация диеты и заболевания почек” вли-

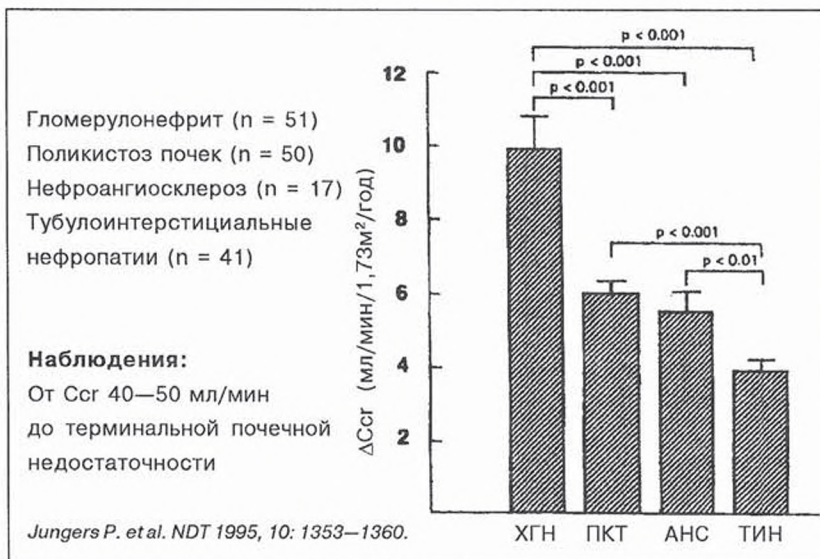


Рис.1. Скорость прогрессирования почечной недостаточности.

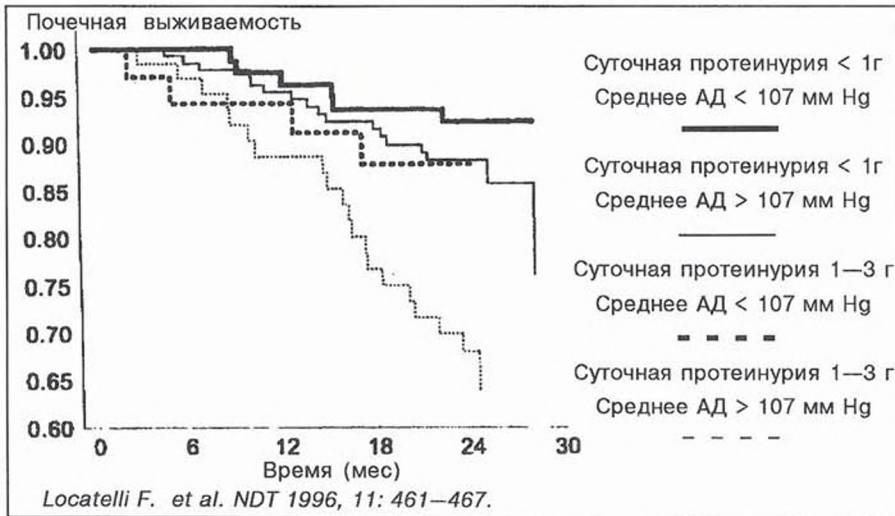


Рис. 2. Связь АД с протеинурией.

яние АД на прогрессирование зависело в основном от уровня среднего и систолического АД. Протеинурия также оказывала влияние на частоту развития гипертензии и эффективность лечения (рис. 2). Так, протеинурия свыше 1 г/сут являлась маркером быстрого прогрессирования патологии почек. По степени снижения протеинурии в течение первых нескольких месяцев от начала лечения можно судить об эффективности антигипертензивного лече-

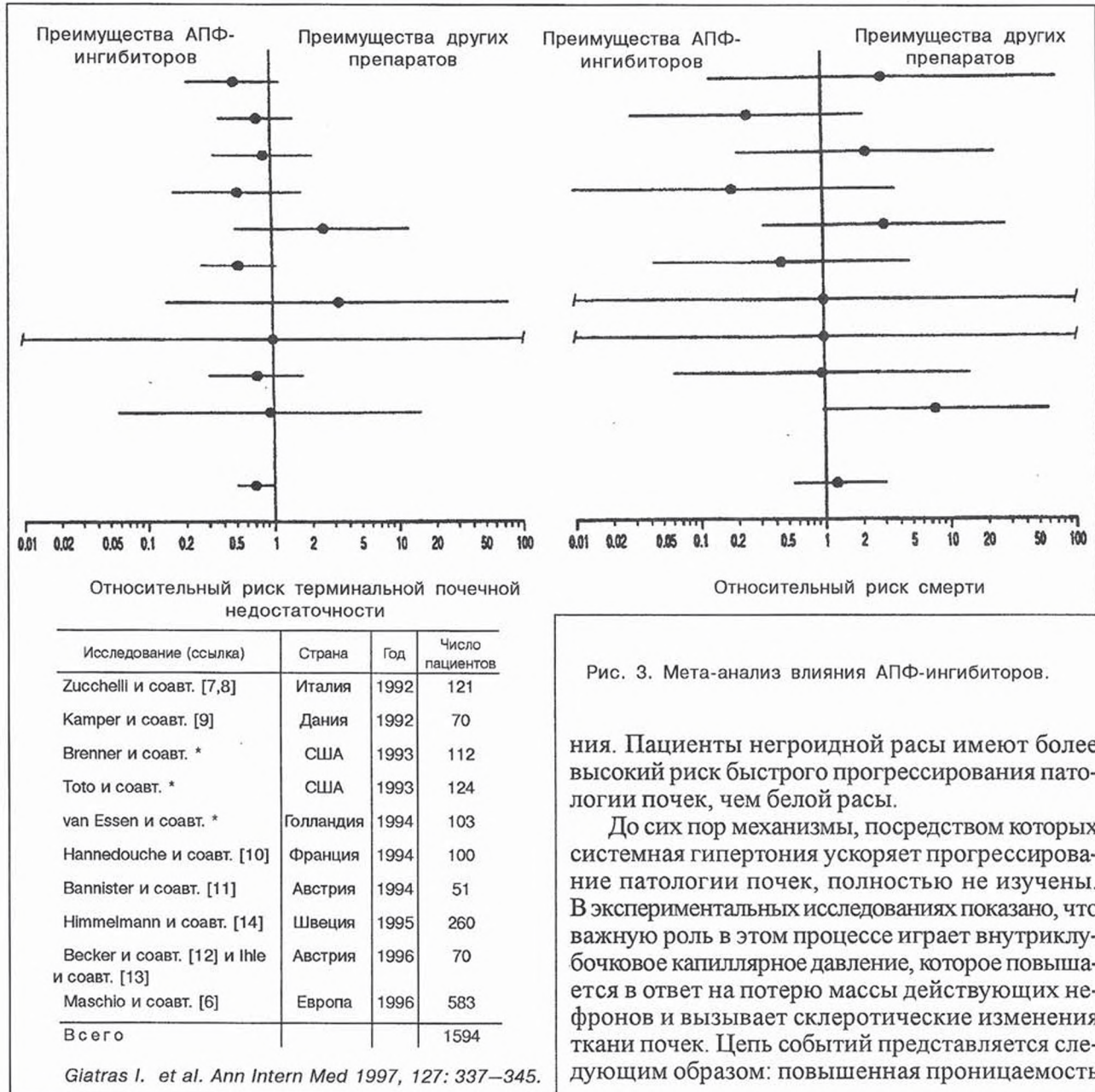


Рис. 3. Мета-анализ влияния АПФ-ингибиторов.

ния. Пациенты негроидной расы имеют более высокий риск быстрого прогрессирования патологии почек, чем белой расы.

До сих пор механизмы, посредством которых системная гипертензия ускоряет прогрессирование патологии почек, полностью не изучены. В экспериментальных исследованиях показано, что важную роль в этом процессе играет внутриклубочковое капиллярное давление, которое повышается в ответ на потерю массы действующих нефронов и вызывает склеротические изменения ткани почек. Цепь событий представляется следующим образом: повышенная проницаемость

капилляров клубочков для макромолекул плазмы крови, включая факторы роста, приводит к пролиферации клубочковых и тубулоинтерстициальных клеток и затем к фиброзу. Генетический контроль экспрессии факторов роста может частично объяснить этнические и индивидуальные различия в скорости прогрессирования.

Лечение артериальной гипертензии и его влияние на прогрессирование и выживаемость. Выбор терапии и мониторинг. Ряд проспективных исследований у больных с почечной гипертензией сравнил эффективность АПФ-ингибиторов, плацебо и других классов антигипертензивных препаратов. Мета-анализ этих исследований (вне зависимости от наличия диабетической или недиабетической нефропатии) показал, что наиболее эффективными препаратами в отношении снижения АД, протеинурии, замедления темпов снижения СКФ являются ингибиторы АПФ (в отличие от традиционной терапии). Однако эти препараты не повышали выживаемость больных (рис. 3).

Наиболее вероятно, что АПФ-ингибиторы особенно эффективны при протеинурии более 3 г/сут. Подчеркивается необходимость снижения АД у больных с хронической почечной недостаточностью до уровня не более 130/85 мм рт. ст. Высокая эффективность АПФ-ингибиторов может отчасти объясняться их дилатирующим воздействием на эфферентную артериолу клубочков, вследствие чего снижается внутриклубочковое гидростатическое давление. Недавние исследования показали, что эти препараты также

оказывают воздействие на ростовые факторы, задействованные в пролиферации интерстициальных клеток и накоплении матрикса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *New Eng. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, № 20. — P. 1456—1462.
2. Hannedouche T., Landais P., Goldfarb B. et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure // *Brit. Med. J.* — 1994. — Vol. 309, № 6958. — P. 833—837.
3. Maschio G., Alberti D., Janin G. et al. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency // *New Eng. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 939—945.
4. Jungers P., Hannedouche T., Itakura Y. et al. Progression rate to end-stage renal failure in non-diabetic kidney diseases: a multivariate analysis of determinant factors // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1995. — Vol. 10. — P. 1353—1360.
5. Locatelli F., Marcelli D., Comelli M., Alberti D. et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996. — Vol. 11. — P. 461—467.
6. Giatras I., Lau J., Levey A.S. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: A meta-analysis of randomized trials // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 127, № 5. — P. 337—345.
7. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352, № 9136. — P. 1252—1256.
8. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354, № 9176. — P. 359—364.

© В. М. Ермоленко, 2000
УДК 616.36-038:616.12-008.331.1:616.61-008.64

В. М. Ермоленко

ЭРИТРОПОЭТИН И ГИПЕРТОНΙΑ У БОЛЬНЫХ С ПРЕДИАЛИЗНОЙ ХПН

V.M.Ermolenko

ERYTHROPOIETIN AND HYPERTENSION IN PATIENTS WITH PRE-DIALYSIS CHRONIC RENAL FAILURE

Россия

Коррекция анемии рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рчЭРП) у больных на терапии, замещающей выделительную функцию почек, вызывает положительные сдвиги в различных органах и системах, улучшая качество жизни. Например, у диализных больных на фоне ЭРП-терапии уменьшаются сердечный выброс, размеры левого желудочка, его масса, частично корригируется диастолическая дисфункция (таблица).

Вместе с тем, у 20—30% больных, получающих рчЭРП, развивается или усугубляется артериальная гипертензия (АГ), способная вызвать ряд тяжелых осложнений, самым серьезным из которых считается гипертоническая энцефалопатия с судорожным синдромом. Последняя достаточно часто наблюдалась в первые годы применения рчЭРП и в ряде случаев являлась причиной летального исхода.

В происхождении ассоциированной с ЭРП-терапией АГ имеют значение устранение гипоксической вазодилатации, увеличение вязкости крови, повышение в плазме концентрации эндотелина, ингибция синтеза оксида азота, повышение чувствительности сосудов к норадреналину, ангиотензину II и другим вазоконстрикторам. У больных в результате лечения уменьшается плотность α -адренорецепторов в сосудистой стенке, что предрасполагает к вазоконстрикции [4]. Недавно ЭРП-рецепторы были обнаружены на эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, что объясняет прямой вазоконстрикторный эффект препарата и эффективность его применения при различных видах шока. На клеточном уровне АГ, индуцируемая рчЭРП, реализуется через повышение концентрации внутриклеточного кальция [6].

Аналогичное влияние рчЭРП оказывает на сердечно-сосудистую систему у больных с преддиализной ХПН. Таким образом, анемия у больных с остаточной функцией почек является прямым показанием для назначения рчЭРП, однако, прежде чем это положение стало аксиомой, было необходимо решить ряд вопросов: не влия-

ет ли отрицательным образом лечение на внутрипочечную гемодинамику и протеинурию, и может ли ассоциированная с рчЭРП АГ ускорять прогрессирование ХПН.

Известно, что повышение гематокрита может отрицательно воздействовать на внутрипочечную гемодинамику. Так, при развитии анемии любого генеза в большей степени повышается почечный кровоток, нежели клубочковая фильтрация, вследствие чего фильтрационная фракция снижается. Напротив, при коррекции анемии фильтрационная фракция увеличивается, и развивающаяся гиперфильтрация, особенно в ремnantных нефронах, может ускорить прогрессирование ХПН.

Увеличение вязкости крови сопровождается повышением давления в перитубулярных капиллярах и, в конечном итоге, приводит к увеличению гломерулярной проницаемости и массивной протеинурии. Таков, в частности, механизм развития нефротического синдрома и последующего гломерулосклероза у больных с врожденными "синими" пороками сердца. У больных с преддиализной ХПН повышение под влиянием рчЭРП вязкости крови может увеличить протеинурию, что прогностически также неблагоприятно.

Первые экспериментальные исследования о влиянии рчЭРП на остаточную функцию почек у

Показатели гемодинамики у 25 больных на перитонеальном диализе ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	До лечения	После лечения	p
КДР, мм	48,1 $\pm$ 1,3	45,6 $\pm$ 2,25	< 0,05
КСР, мм	30,4 $\pm$ 2,7	27,6 $\pm$ 3,4	
КДО, мл	116,0 $\pm$ 16,5	97,9 $\pm$ 11,8	< 0,05
КСО, мл	39,3 $\pm$ 5,1	33,6 $\pm$ 5,4	< 0,05
УО, мл	69,3 $\pm$ 4,8	65,5 $\pm$ 4,6	
МО, л/мин	5,8 $\pm$ 0,5	4,9 $\pm$ 0,5	< 0,05
ФВ, %	65,9 $\pm$ 4,5	69,1 $\pm$ 3,7	< 0,05
Е/Ф митр.	0,6 $\pm$ 0,1	0,82 $\pm$ 0,1	< 0,05

крыс, казалось, подтверждали сомнения о целесообразности использования рчЭРП у больных с консервативной стадией ХПН.

Согласно D. Garcia и соавт. [2], у крыс после субтотальной нефрэктомии повышение гематокрита на фоне введения рчЭРП сопровождалось усилением гломерулосклероза и аgravацией АГ. К аналогичным выводам пришли H. Lafferty и соавт. [3], использовавшие крыс с ДОКА-солевой гипертензией.

В то же время, последующие экспериментальные [1] и мультицентровые клинические исследования не только развеяли все сомнения, но и подтвердили эффективность и безопасность использования рчЭРП у больных с преддиализной ХПН. Была также продемонстрирована способность рчЭРП за счет уменьшения ишемии почечной ткани замедлять прогрессирование почечной недостаточности. Выяснилось также, что у большинства больных, несмотря на коррекцию анемии (целевой гематокрит более или равный 36% достигался в 79—87%), АД заметно не повышается, не приводя в действие важнейший фактор прогрессирования. Все же, по данным J. Portoles и соавт. [5], у больных с АГ после 6 мес лечения рчЭРП при суточном мониторингировании отмечается некоторое повышение систолического АД по сравнению с исходным уровнем, не выявляемое при эпизодическом измерении.

Таким образом, можно с полным основанием утверждать о целесообразности применения рчЭРП в додиализной ХПН, однако следует

учитывать, что у ряда больных с предшествующей АГ лечение утяжеляет гипертензивный синдром. У таких больных требуется настойчивая антигипертензивная терапия, предотвращающая негативное влияние АГ на остаточную функцию почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bellizzi V., Sabbatini M., Fuiano G. et al. The impact of early normalization of haematocrit by erythropoietin on renal damage in the remnant kidney model // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — Vol. 13. — P. 2210—2216.
2. Garcia D., Anderson S., Rennke H., Brenner B. Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1988. — Vol. 85. — P. 6142—6146.
3. Lafferty H., Garcia D., Rennke H. et al. Anemia ameliorates progressive renal injury in experimental DOCA-Salt hypertension // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 1991. — Vol. 1. — P. 1180—1185.
4. Myller R., Steffen H.M., Brunner R. et al. Changes in the alpha adrenergic system and increase in blood pressure with recombinant human erythropoietin therapy for renal anemia // *Clin. Invest. Med.* — 1991. — Vol. 14. — P. 614—622.
5. Portoles J., Torraldo A., Martin P. et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.* — 1997. — Vol. 29. — P. 541—548.
6. Schiff H. Correlation of blood pressure in end-stage renal disease with platelet cytosolic free calcium concentration during treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin // *Int. J. Artif. Organs.* — 1992. — Vol. 15. — P. 343—348.