

© Б.И.Шулутко, 2004
УДК 616.61-008.331.1-08

Б.И. Шулутко

ЕСЛИ СУЩЕСТВУЕТ ПОЧЕЧНАЯ СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ТО КАКОВЫ ОСОБЕННОСТИ ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ?

B.I. Shulutko

IF THERE IS RENAL SYMPTOMATIC HYPERTENSION - WHAT ARE SPECIFIC METHODS OF ITS TREATMENT?

Санкт-Петербургский медицинский институт Международного университета фундаментального обучения, Россия

Ключевые слова: почки, артериальная гипертензия, лечение.

Key words: kidneys, arterial hypertension, treatment.

Актуальность темы – вне обсуждения. Достаточно посмотреть содержание кардиологических журналов и все новые рекомендации по лечению артериальной гипертензии в различных условиях, сомнений в нерешенности проблемы ни у кого не останется.

Мы уже привыкли к тому, что отечественные кардиологи в зависимости от степени корысти и нежности любви к той или иной фармацевтической фирме будут считать рекомендуемые препараты препаратами первой линии. Автор был свидетелем двух выступлений ведущего отечественного кардиолога А.И.Карпова, который в 1-м докладе обозначил лучшим в лечении артериальной гипертензии кальциевые блокаторы, а часом позже – с тем же одушевлением отстаивал приоритет ингибиторов АПФ.

В журнале *Kidney International* в приложении №82, Vol.62, за 2002 год приведены материалы по лечению артериальной гипертензии при заболевании почек. К сожалению, ситуация полностью повторилась. В статье T.Rosenthal [1] – главные препараты в лечении артериальной гипертензии – кальциевые блокаторы. Приводится обоснование этого положения. В статье S.Klahr и J.Morrissey [2] с той же убедительностью показаны преимущества ингибиторов АПФ. Так же обоснованно показана эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II [3]. Все статьи предельно убедительны. Кто у кого учился? Но если они у нас, то ученики очень способные.

Показательно, что такой всеми признанный антигипертензивный препарат, как селективный ингибитор β -адреноблокатор – атенолол, давно уже появившийся на страницах журналов, упоминается вскользь. Его продвигать не нужно.

Нельзя двигаться дальше, не процитировав главного специалиста страны по гипертензии – И.Е.Чазову. В ее лекции на объявленную тему последовательно названы все (!) возможные препараты. Каких-либо альтернативных схем не предложено. И все же некоторые комментарии.

Поскольку тема статьи – лечение артериальной гипертензии (АГ) при заболеваниях почек или, как любят говорить, «почечной гипертензии», требуется уточнить некоторые понятия, дать представление о «почечной гипертензии». Детально этот вопрос изложен нами в многочисленных журнальных работах, монографиях. Здесь же попытаемся примирить различные взгляды. Начнем с того, что сегодня генетическая природа эссенциальной гипертензии (ЭГ) ни у кого сомнений не вызывает. Вопрос о роли генетических расстройств при «почечной гипертензии» в литературе стыдливо обходится. Так да или нет?! Говорить сегодня о симптоматической «почечной гипертензии», обходя роль генетических расстройств, по меньшей мере уподобляться страусу. Поскольку наши оппоненты этот вопрос не обсуждают, приведем собственные данные.

Исходя из положения об адекватности критерия наследственной отягощенности понятию генетической обусловленности [4], мы изучили этот показатель у больных артериальной гипертензией и гломерулонефритом [5, 6]. Выяснилось, что у 61% наших больных, у которых гломерулонефрит протекает с АГ, родители болеют ЭГ. В то же время у больных гломерулонефритом с нормальным уровнем АД родители болеют ЭГ только в 12% случаев. Достоверность в высшей степени убедительная. Далее, если родители больны ЭГ, то у их детей, страдающих гломерулонефритом, в 72% случаев АД бу-

дет повышено, а если родители нормотоники, то у их детей, болеющих гломерулонефритом, АД в дебюте заболевания будет повышено только в 18% случаев. Такая связь «симптоматической» АГ при гломерулонефрите и генетически обусловленной ЭГ у родителей не могла бы состояться, если бы эти формы АГ были совершенно различны по своей природе. И это еще не все. При ЭГ отягощенная наследственность у детей и у взрослых составляет 62-64%, при гломерулонефрите – достигает 82%, при вазоренальной гипертензии – 54%. Эти данные, полученные нами в 1985 г. [7], позже подтвердили М. Schmid и соавт. [8], которые у 68,7% больных с гипертензивным гломерулонефритом обнаружили отягощенную по АГ наследственность (ОАГН), причем у 50% из этих больных АД было повышено у обоих родителей. В следующей работе М. Schmid et al. [9] показан также повышенный риск развития АГ у больных гломерулонефритом, имеющих ОАГН.

Частота эссенциальной АГ в популяции и «симптоматической» среди больных заболеваниями почек одинакова. Так, частота ЭГ в разных возрастных группах колеблется от 10 до 45%, АГ при почечных паренхиматозных заболеваниях без почечной недостаточности – от 15 до 21%, при амилоидозе – 15%, склерозе почечной артерии – 33%, сахарном диабете – 34%. Мы бы не настаивали на этих данных, если бы они не совпали с результатами больших эпидемиологических исследований, опубликованными в мировой литературе. Обратите внимание, везде са크раментальная треть человечества, треть любой выборки, будь то здоровые или больные заболеваниями почек, надпочечников, почечных артерий.

Очевидно, что приведенные закономерности случайностью быть не могут. Иного объяснения, кроме наследственной предрасположенности, нам в голову не приходит. Означает ли сказанное, что без генетической предрасположенности артериальное давление при заболевании почек не может повышаться? Нет, ни в коем случае.

Прежде чем говорить о таких случаях, несколько слов о широко известных механизмах гипертензии. Итак, известно, что заболевание почек, почечных сосудов неизбежно сопровождается стимуляцией ангиотензина II, задержкой натрия и воды, снижением секреции депрессорных простагландинов. Не обошлось без обнаруженных нарушений функции эндотелия.

На роли эндотелия остановимся подробнее. Мы надеемся, что прочтение этой статьи позволит читателю не только участвовать в дискуссии, но и получить некую информацию, которая до сих пор не стала широко известной. Несколько слов об эндотелинах. Последние являются семейством пептидов, состоя-

щих из 21 аминокислоты, продуцируемой эндотелием. Существует три изоформы эндотелина: эндотелин 1, эндотелин 2, эндотелин 3. Все эти три изоформы продуцируются в почечной ткани (подчеркнуто нами, – Б.Ш.). Эндотелин 1 обладает мощным вазоконстрикторным действием, особенно в почечных сосудах, и это действие сохраняется очень долго. Эндотелин продуцируется из преэндотелина путем многоступенчатого процесса. Обычно преэндотелин конвенгируется сначала в так называемый большой эндотелин, который обладает несущественной вазоконстрикторной активностью, затем образуется эндотелин под действием специфической эндопептидазы, называемой эндотелин-конвертирующий фермент. В почках находится два рецептора для эндотелина: эндотелин-А – рецептор, который присутствует на гладкой мускулатуре и благодаря стимуляции этого рецептора осуществляется наиболее мощный вазоконстрикторный эффект эндотелина 1; и эндотелин-В – рецептор, который локализуется в основном на эндотелиальных клетках, и их стимуляция приводит к выработке эндотелий-релаксирующего фактора. Таким образом, осуществляется механизм обратной связи. Итак, повреждение эндотелия может приводить к длительной интравенальной вазоконстрикции.

Еще одним фактором, вызывающим стойкую медуллярную ишемию, и, как следствие, вазоконстрикцию, является застой и обструкция капилляров мозгового слоя эритроцитами, тромбоцитами и лейкоцитами, что также может иметь место при воспалении. Ведущая роль принадлежит лейкоцитам. И хотя их роль в патогенезе нефропатий до конца не ясна, известно, что выделение лейкоцитами медиаторов воспаления и увеличение лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии вызывает мощное эндотелиальное повреждение. Дисбаланс между эндотелином и вырабатываемым эндотелием NO (EDNO) может быть ассоциирован с активацией лейкоцитов.

Обратите внимание на то, что все названные механизмы не являются специфическими для ЭГ или гломерулонефрита (любого другого ренопаренхиматозного заболевания). Трудности «разведения» симптоматической и эссенциальной гипертензий вынуждают Е.Е.Гогино говорить об «эссенциализации» длительно текущих «симптоматических» гипертензий. Но «эссенциализация» – это не только обретение свойств известной нозологической формы, но и необходимость выявления обязательного для последней конкретного генетического «полома». В случае выявления такого полома о какой симптоматической гипертензии можно говорить?

Итак, описанные изменения неизбежно поведут к повышению АД. Чем же отличается ситуация с АГ при ЭГ и ГН?

На наш взгляд, суть развития в следующем: «генетически здоровая» система регуляции АД, находясь в состоянии стресса, должна отреагировать усилением сердечного выброса, повышением общего периферического сопротивления (ОПСС), ростом объема циркулирующей крови – ОЦК (задержка натрия). Кончается стресс, устраняется стимуляция – АД нормализуется. Именно это мы видели неоднократно у наших больных. Такую АГ мы предлагаем называть обратимой, а поскольку ВОЗ артериальную гипертензию при ЭГ обозначила как хроническую, описанную выше можно назвать острой. Это положение принципиально отличается от традиционного взгляда на понятие «симптоматическая АГ», в которую, согласно традиционному взгляду, включена любая артериальная гипертензия, при которой можно было бы обнаружить какие-либо симптомы вовлечения почек.

В связи со сказанным уместно вспомнить Г.Ф.Ланга [10], который описывал весьма значительные изменения почек при гипертонической болезни. А.Л.Мясников [11] также указывал на почечные симптомы гипертонической болезни (ГБ), особенно ярко проявляющиеся в период гипертонического криза.

В противоположность ситуации с острой артериальной гипертензией при генетической дефектности системы регуляции АД последняя неспособна восстанавливаться после «удара» и начинает функционировать в режиме, хорошо известном нам из описаний механизмов повышения артериального давления при артериальной гипертензии.

Здесь позвольте отвлечься и вспомнить, что термин «эссенциальная гипертензия» и «гипертоническая болезнь» появились значительно позже, чем узнали о самой гипертонии. И далеко не всегда ее связывали с заболеваниями почек. В книге «Брайтова болезнь почек» в 1914 году ее авторы Т.Фарр и Ф.Фольгард [12] использовали термин «доброкачественный нефросклероз». И дело не только в двусмысленности терминологии.

Обозначенная выше неопределенность понятий вынуждает блуждать и в разделе терапии, искусственно придумывая различные схемы лечения «разных» форм гипертоний.

Мы предлагаем следующие пути «примирения».

1. Основополагающее понятие – нозологическая форма – гипертоническая болезнь или эссенциальная гипертензия, что можно считать синонимами, это стойкое хроническое повышение систолического и/или диастолического давления, вызванное изначально генетическими расстройствами (генетические полигенные структурные дефекты), обуславливающими патологически высокую активность прессорных механизмов длительного действия. Гипертензия

закрепляется с момента истощения депрессорной функции почек. Важным критерием нозологичности АГ можно считать структурные изменения миокарда (гипертрофия), сосудов (утолщение меди, периваскулярный склероз).

2. Названные выше «причины» считать факторами риска, дополнить их заболеваниями почек, гипопиза, почечных артерий, надпочечников. Реализация заболевания возможна исключительно (!) при наличии генетической предрасположенности. Иначе говоря, поражение органов, принимающих участие в регуляции артериального давления, является не причиной (этиологией) АГ, а провоцирующим закрепление артериальной гипертензии фактором (фактором риска).

3. Возникшие АГ при заболеваниях почек, гипопиза, почечных артерий, надпочечников и исчезающие с выздоровлением от основного заболевания считать «обратимыми» (острыми), дезадаптационными [13] и не имеющими ничего общего со стойкой хронической АГ. Для такой (обратимой) АГ гипертрофия миокарда, утолщение меди сосудов, периваскулярный склероз не характерны.

4. Считать основными патогенетическими механизмами закрепления АГ нарушения РААС, натрий-объем-зависимые расстройства и патологию эндотелия при важнейшем факторе – утрате депрессорной функции почек.

Вот теперь можно обсудить проблемы терапии и ответить на поставленный в названии статьи вопрос.

Итак, какие отправные ориентиры для решения проблемы лечения АГ при наличии тех или иных изменений в почках?

Из вышеизложенного должно было стать очевидным, что патогенетической терапии «симптоматической почечной АГ» не существует. С другой стороны – без участия почек, без нарушения почечных механизмов баростата закрепления АГ при ее эссенциальном варианте произойти не может. Сказанное диктует единый подход к ведению всех больных с АГ. И, отдавая дань исконно отечественному подходу – лечить больного, а не болезнь, будем учитывать особенности АГ у конкретного больного, имея в виду поражение почек.

Непреложной остается необходимость устранения факторов риска (ожирение, атеросклероз, ИБС, курение, гиподинамия). Следующим ориентиром мы бы считали учет постоянно существующего переизбытка натрия у всех больных АГ. Сегодня в увлечении генетикой, новыми данными о роли эндотелия, возникает определенный перекоп в нашем представлении. Это можно понять, но не принять. Напомним (может быть, кого-нибудь проймет) давно известные истины. Обычно наша пища содержит около 10–15

граммов соли каждый день (3–4 чайные ложки). Это значительно превышает норму. Известно, что в состоянии физиологического равновесия натрий (как известно, химическая формула соли NaCl) выводится из организма в минимальных количествах, так что в принципе человеку достаточно 0,5 граммов соли в сутки. Избыток соли – основная причина возникновения избытка жидкости. При этом увеличивается общее количество циркулирующей крови (ее жидкой части – плазмы) в сосудах. Отсюда увеличение нагрузки на сердце и, естественно, подъем давления. Однако Na является неотъемлемой частью жизнедеятельности каждой клетки живого организма, поэтому он проникает во все клетки вместе с водой, вызывая их отек, в том числе и в клетки, выстилающие (в один слой) внутреннюю стенку всех сосудов, – эндотелиальные клетки. Они отекают и уменьшают просвет сосудов, что является вторым, весьма важным компонентом механического подъема АД. Отекшие эндотелиальные клетки значительно снижают свою функциональную способность, а ведь именно они являются основными регуляторами давления. Как уже было сказано, эндотелиальные клетки выстилают все сосуды в один слой, а капилляры и вовсе состоят только из них, и если их собрать и взвесить, то вес составит почти 2 кг – это больше чем вес печени! После механического подъема артериального давления начинают «работать» различные эндокринные, гормональные и другие факторы, направленные на подъем и поддержание давления. Простая логика – из-за сужения сосудов в различные органы ткани организма начинает поступать меньше крови, а для их полноценного кровоснабжения сердце начинает сокращаться чаще – вот вам причина тахикардии при подъеме АД. Однако при этом может значительно уменьшаться сердечный выброс и организм принимает «волевое» решение еще больше сузить сосуды, то есть поднять давление. Данная ситуация напоминает адаптивную реакцию на кровопотерю. Продолжающееся неадекватное снабжение органов кровью (несмотря на «принятые организмом меры») вызывает задержку выделения Na, чтобы увеличить количество (объем) крови (помните, Na задерживает воду!), и, таким образом, замыкается масса порочных кругов, вызывающих и поддерживающих высокое давление. Другими словами, возникает гипертоническая болезнь.

Вы уловили нашу позицию? Мы настаиваем на том положении, что задержка натрия играет исключительно важную роль в поддержании АД. Вклад задержки натрия может быть различным у каждого больного, но, по нашему глубокому убеждению, без устранения этой задержки полноценное лечение АД невозможно.

Не повторяясь, отметим исключительную важность полного исключения соли из рациона. И пусть это требование не покажется формальным. До «полного обессоливания» организма эффективного лечения артериальной гипертензии самыми мощными гипотензивными препаратами добиться невозможно. Поскольку в данной статье речь идет о гипертензии на фоне почечного заболевания, настоящая рекомендация особенно актуальна. Но, по нашему мнению, обессоливание актуально при любой форме АД.

И еще. Рекомендуется использовать пищу, богатую калием (калий является в некотором роде антагонистом Na, т.е. вытесняет его из клетки). Такие продукты, как чернослив, абрикосы, тыква, капуста, картофель, шиповник, грецкие орехи, изюм.

Следующим ориентиром должно быть четкое представление о различной силе гипотензивных средств. Знание и учет механизма действия лекарственного препарата очень важно, но сила препарата должна приниматься во внимание в первую очередь. Такой подход не исключает невозможности использования нужного по адекватности препарата при наличии противопоказаний или индивидуальных особенностей развития заболевания.

Поскольку речь идет о выраженной гипертензии (с «мягкой» и «пограничной») можно справиться ограничением соли), то попробуем обосновать наше предложение. Итак, выбираем «сильные» препараты. Это атенолол и диуретики (фуросемид). Напомним механизмы антигипертензивного действия β -адреноблокаторов: 1) уменьшение сердечного выброса в результате ослабления сократительной способности миокарда левого желудочка и урежения ритма сокращений сердца; 2) торможение секреции ренина; 3) перестройка барорефлекторных механизмов дуги аорты и каротидного синуса; 4) уменьшение высвобождения норадреналина из окончаний постганглионарных симпатических нервных волокон в результате блокады пресинаптических β_2 -адренорецепторов; 5) увеличение высвобождения вазодилатирующих веществ (простагландинов E_2 и I_2 , оксида азота, предсердного натрийуретического фактора и др.); 6) уменьшение общего периферического сопротивления; 7) влияние на сосудодвигательные центры продолговатого мозга.

β_1 -селективные адреноблокаторы практически безопасны у больных с обструктивными заболеваниями легких (бронхиальной астмой и хроническим бронхитом), не вызывают существенных нарушений липидного состава крови и метаболизма глюкозы. Как известно, β_1 -селективные адреноблокаторы представлены довольно большим числом препаратов. Убедительных данных о преимуществе того или иного конкретного препарата мы не видели. Естествен-

но, больше пишут о новых препаратах. Атенолол – патриарх в этой группе, о нем уже столько написано, что ничего нового не придумаешь. От себя добавим, что атенолол прекрасно тарифируется, его терапевтическая широта огромна (от 12,5 до 150 мг/сут), привыкание даже при длительном применении бывает редко. Но, повторим: все сказанное «работает» только при обессоливании!

О диуретиках уже ничего нового не скажешь. Но все же. Мы уже упоминали целесообразность использования «петлевых диуретиков», к которым относятся препараты, действующие в петле Генле нефрона: фуросемид, этакриновая кислота, буметанид. Эти препараты скорее диуретики, чем гипотензивные средства, их натрийуретическое действие более сильное, диуретический эффект наступает сравнительно быстро. Еще раз повторим, нам необходимо максимально быстро освободить организм гипертоника от соли. При их достаточном диуретическом действии возможен и гипотензивный эффект. Начало действия препаратов при в/в введении – уже через 5 мин., продолжительность – до 2 час. При приеме внутрь эти же показатели составляют соответственно 30 мин. и 6 час. В практике лечения АГ их можно использовать для купирования криза. Терапевтическая широта диуретиков данного класса достаточно велика и составляет для фуросемида – 40–120 мг, этакриновой кислоты – 50–100 мг, буметанида – 0,5–2 мг. Но в случае необходимости (почечная недостаточность) доза фуросемида, например, может быть повышена до 1200 мг.

Естественно, мы боимся потерь калия. Не следует переоценивать возможности спиронолактона. Лучше использовать комбинацию спиронолактона и массивного введения калия с продуктами.

Согласитесь, ничего подобного Вы в последние годы не читали! Но мы вынуждены были сгущать краски. Иначе мы написали бы 1001-ю статью на тему о лечении гипертонии. Прибавление в название «новейшее», «современное», «новое» справедливо только для заголовка.

Но не надо впадать в крайности. Все существующие препараты для лечения артериальной гипертонии имеют право на использование. К ним надо обращаться при весьма незначительном подъеме артериального давления. Не надо забывать об индивидуальной непереносимости любого (!) препарата. Это касается любого, еще раз подчеркнем – любого препарата. Больного нужно предупредить о такой возможности.

Затем не менее важным нужно считать необходимость тонкого тарифирования дозы и схемы назначения того или иного препарата. Существующий стандартный подход с назначением лекарств на более или менее длительный срок в лучшем случае с самоконтролем, не дает нужного результата. Перекладывание решения на плечи больного или, что еще хуже, жесткая схема назначения, независимо от реакции сосудистого тонуса, являются глубоко ошибочными.

В заключение, не хотим обидеть фармацевтические фирмы – они так стараются, они поддерживают нашу медицину, врачей, особенно ведущих клиницистов, как особо нуждающихся. Надо сказать, что предлагаемые препараты действительно не плохи, но большинство из них хороши для лечения мягкой гипертонии.

Закончим хорошо известным призывом: предлагаемые схемы лечения, стандарты, хороши, составлены очень грамотными клиницистами, знающими предмет разговора не только в теории, но лечим мы конкретного больного со всеми особенностями течения конкретного заболевания и, что не менее важно, его характерологическими особенностями. И, последнее: как ни заманчиво сделать приятное той или иной фармацевтической фирме, исходите из интересов только больного.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rosenthal T. Role of calcium channel blockers in the future, in view of the INSIGHT Study. *Kidney Int* 2002; 62 [Suppl 82]: S-32
2. Klahr S, Morrissey J. Comparative effects of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in the prevention of renal damage. *Kidney Int* 2002; 62 [Suppl 82]: S-23
3. Fernandes-Vega F, Abellan J, Vegazo O et al. Angiotensin II type 1 receptor blockade to control blood pressure in postmenopausal women: Influence of hormone replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62 [Suppl 82]: S. 36
4. Лилин ЕТ, Богомазов ЕА, Гофман-Кадошников ПБ. *Генетика для врачей*. Медицина, М., 1990
5. Шулутоко БИ. *Артериальная гипертония*. Ренкор, СПб, 2000; 382
6. Шулутоко БИ. *Нефрология*. Ренкор, СПб., 2002; 780
7. Шулутоко БИ, Перов ЮЛ. *Артериальная гипертония*. Лига, СПб, 1993; 304
8. Schmid M, Meyer S, Wegner R, Ritz E. Genetic risk of hypertension in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1989; 36, Abstr: 319
9. Schmid M, Meyer S, Wegner R, Ritz E. Increased genetic risk of hypertension in glomerulonephritis? *J Hypertens* 1990; 8: 573-578
10. Ланг ГФ. *Гипертоническая болезнь*. Медгиз, Л., 1950; 495
11. Мясников АЛ. *Гипертоническая болезнь*. Медгиз, М., 1954; 392
12. Volhard F, Fahr Th. *Die Bright'she Nierenkrankheit Klinik, Pathologie und Atlas*. Springer, Berlin, 1914
13. Гогин ЕЕ. Синдром артериальной гипертонии как признак дезадаптационных нарушений. *Клин мед* 2002; (11): 4-11

Поступила в редакцию 28.05.2004 г.