

© Б.И.Шулутко, 2003
УДК 616.61-008.6:616.831-005

Б.И. Шулутко

НЕФРОПАТИИ КАК СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

B.I. Shulutko

NEPHROPATHY AS A VASCULAR PATHOLOGY

Санкт-Петербургский медицинский институт Международного университета фундаментального обучения, Россия

Ключевые слова: почки, патология сосудов, артериальная гипертензия.

Key words: kidneys, pathology of vessels, arterial hypertension.

Заявленная тема чрезвычайно широка. Но почки того стоят. В этом легко убедиться, анализируя состояние «здоровья почек» и сосудистой реакции. Мы, безусловно, повторимся, если скажем, что без участия почек невозможно развитие хронической систоло/диастолической гипертензии. И неважно, что вы имеете в виду: первичную или, бог с вами, вторичную гипертензию. Почки, являясь, с одной стороны, одним из важнейших органов-мишеней, а с другой – с самого начала принимая участие в формировании повышенного артериального давления, по образному выражению L. Ruilore и J.Rodicio, выступают в роли «виновника» и «жертвы» одновременно [1].

Как может быть иначе, если Создатель поручил почке следить за постоянством гемодинамического гомеостаза! Обратите внимание: все в почке подчинено этой задаче. Все основные функции почек ориентированы на гемодинамику. Пройдемся бегло по известным функциям.

Начнем с регуляции артериального давления. Здесь все ясно, начиная от «макушки» – корковых нефронов, с их «мозговым центром» – юктагломерулярным аппаратом и кончая медуллой, в которой прописан главный депрессорный аппарат – депрессорные простагландины. Целый ряд промежуточных факторов: загрузка натрием, концентрирование мочи, гормоны – эндотелины, вазопрессин, альдостерон – все это либо сигнальные, либо эффекторные системы.

Участие почек в углеводном и белковом обмене в числе прочего также сказывается на наполнении сосудов, онкотическом и осмотическом их давлении и, следовательно, гипер- или гиповолемии.

Эритропоэтическая функция даже не требует расшифровки. Не зря же терапия препаратами эритропоэтина может сказаться на гемодинамике.

Перечень можно продолжать. Анатомически

почки – сплошной сосудистый конгломерат. Между сосудами находятся каналцы, работающие на обеспечение сложных секреторно-экскреторных процессов, и интерстициальный аппарат, также занятый исключительно поддержанием обменного и гемодинамического гомеостаза.

Нужно ли удивляться тому, что при любом патологическом процессе мы ищем либо корни его в сосудах, либо роль сосудистых изменений в том или ином варианте течения данного конкретного патологического процесса. Нужно ли удивляться тому, что гломерулонефрит раньше называли капилляритом? Разве сейчас, обозначая разные его формы, мы не называем структурные единицы клубочковых сосудов, имея в виду локализацию патологического процесса?

Вдумайтесь! Что такое гломерулонефрит? Инициальное заболевание сосудистой сети почек. Что такое диабетический гломерулосклероз? Прежде всего – это микроангиопатия, а затем уже все остальное. Даже при амилоидозе излюбленным местом отложения амилоида является стенка сосуда.

Возьмите истинные тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек. Разве та часть, которая считается иммуноопосредованной, не является следствием сосудистой патологии? Если сомневаетесь, вспомните, где разыгрываются все иммунопатологические процессы.

Что же говорить о системных заболеваниях? Классические микрососудистые поражения почек при системной красной волчанке, гломерулонефрит при ревматоидном артрите, других системных заболеваниях соединительной ткани – являются непременным атрибутом клинико-морфологической характеристики названных патологических процессов. Наконец-то стала широко использоваться номенклатура васкулитов в соответствии с калибром пораженных сосудов (Chapel-Hill), предложенная

еще в 1994 году. Справедливости ради нужно сказать, что в изданной нами «Внутренней медицине» в 1999 году Ю.И.Гринштейн полностью привел эту классификацию и описал поражение почек при системных васкулитах [2].

Все сказанное к сегодняшнему дню уже не является новостью. Представляет интерес систематизация сосудистых поражений в зависимости от характера патологического процесса.

На наш взгляд, целесообразно рассматривать две формы сосудистого поражения: воспалительную и дегенеративную.

Воспалительные изменения на уровне капилляров принципиально ничем не отличаются от описанных при гломерулонефрите. Поражения артериол, мелких и средних артерий характеризуются различной тяжестью и распространенностью воспаления в их стенке, наличием некрозов в тяжелых случаях. В составе инфильтратов могут быть как лейкоциты, так и эозинофилы, лимфоциты, фибробласты. Особенностью морфологической картины, наблюдаемой при нефробиопсии, по нашим наблюдениям, можно считать большую редкость выявления активного воспаления в стенке сосуда. Как правило, в образце биоптата имели место последствия воспаления – явления артериосклероза и периваскулярного склероза. В случае тяжелого поражения сосуда с облитерацией последнего мы находили инфарктные рубцы. При гломерулонефритах поражение сосудов носит неспецифический характер. Наряду с описанными выше изменениями находят явления плазморрагии.

Прогрессирование нефропатии воспалительной (дисметаболической) природы на примере хронического гломерулонефрита описывают Б.В.Шехонин и соавт. [3].

Авторы пишут: «Развитие склеротических процессов в клубочках при гломерулонефрите определяется активностью и локализацией воспалительного процесса. В основе лежит склероз мезангия и синтез интерстициального коллагена I и III типов в экстрацеллюлярном матриксе (ЭЦМ), что расценивается как следствие фенотипических модификаций мезангиальных клеток (т.е. составляющего сосудистого образования. – **Б.Ш.**). Типична локализация склеротических процессов преимущественно в базальных мембранах периферических капиллярных петель. Независимо от формы гломерулонефрита развитие выраженного склероза и гиалиноза клубочков, а также образование полулуний сопровождаются наиболее резкими перестройками ЭЦМ. Так как при этом, как правило, нарушается целостность базальной мембраны капсулы Боумена, предполагается участие

фибробластов интерстиция в склеротических процессах на территории и других клубочков».

Детальнее этот процесс выглядит следующим образом. Накопление компонентов ЭЦМ в различных структурах клубочков, канальцах и интерстиции является характерным для нефропатий, в том числе для иммунокомплексного ГН. В клубочках склеротические процессы сопутствуют поражению мезангия, сопровождают утолщение и деструкцию базальных мембран периферических капиллярных петель и клубочковой капсулы, лежат в основе образования синехий между отдельными капиллярными петлями и спаек капилляров клубочков с капсулой, наблюдаются при образовании полулуний. Мезангиальные клетки, эндотелий капилляров и эпителиальные клетки (подоциты) клубочков способны синтезировать различные компоненты ЭЦМ *in vitro*. Мезангиальные клетки синтезируют коллаген I, III, IV, V типов, фибронектин и ламинин. Эндотелиальные клетки синтезируют фибронектин, коллаген IV, V типов и ламинин. Синтез фибронектина, коллагена IV, V типов, ламинина и гепарансульфата был обнаружен в эпителиальных клетках клубочков.

Описанный Б.В.Шехониным и соавт. [3] путь прогрессирования неспецифичен, четко привязан ко всему сосудистому руслу и, как его следствие, поражает всю почку в целом, т.е. носит диффузный характер. Данное положение для нас представляется исключительно важным, потому что оно объясняет диффузный характер воспалительного (вторичного) нефросклероза. Этот очевидный факт обычно не принимается во внимание нефрологами, утверждающими преимущественно рецидивирующее воспаление как основу прогрессирования нефропатий [4, 5].

Большой интерес представляет характер и динамика сосудистых изменений при **дегенеративных** (атеросклероз) и **гипертензионном процессах**. Все сосудистые изменения сейчас модно называть ремоделированием. Последнее формируется в зависимости от множества причин. Главными из них нужно считать объем циркулирующей крови и величину сердечного выброса, т.е. внутрисосудистое давление. Нарастание обоих этих показателей влечет за собой компенсаторное расширение просвета, что называется «стресс-релаксацией». Цифровое значение (степень) релаксации зависит от величины роста диаметра сосуда и протяженности участка, вовлеченного в релаксацию. В физиологических условиях чрезмерное расширение может привести к артериовенозному шунтированию [6]. Сброс крови носит, несомненно, компенсаторный характер, так как этот сброс

позволяет поддерживать физиологические параметры гемодинамики.

В условиях возрастных изменений, а также в связи с тем или иным заболеванием ремоделирование несет на себе черты патогенного воздействия основного (подлежащего) заболевания. Прежде чем приступить к описанию изменений сосудов, укажем несколько патофизиологических механизмов, внимание к которым было привлечено в последнее время. Напомним, что еще недавно (а многие и сейчас) считали, что гипертрофия миокарда, утолщение сосудистой стенки у больных эссенциальной гипертензией обусловлено повышением артериального давления. Только этим можно объяснить принятые характеристики стадий эссенциальной гипертензии. Мы к этому еще вернемся.

Здесь же остановимся на процессе преобразования механических факторов (причин) в ремоделирование сосудистой стенки. В роли сенсоров выступают эндотелиальные клетки, которым сейчас придают исключительно большое значение в регуляции гемодинамики [7]. Раздражение механорецепторов стимулирует медиаторы вазоактивных субстанций. Среди последних называют оксид азота (NO), простаглицлины, эндотелины и пр. Важным «участником» являются экспрессированные молекулы адгезии, активаторы металлопротеиназы и трансформирующего фактора роста.

Описанный процесс также неспецифичен и схож как при артериальной гипертензии, так и при прогрессирующем атеросклерозе. В последнем случае должны быть приняты во внимание привычные нам атерогенные факторы риска, ускоряющие процесс деградации сосудов. Процесс атерогенеза сопровождается нарушением реологии крови и большой вероятностью тромбообразования. Названные механизмы не снимают с повестки дня описанные ранее патогенные влияния гипертензии, нарушения водно-солевого обмена, катехоламинемии. Этот список ни в коем случае нельзя закончить без того, чтобы не назвать самый главный, на наш взгляд, фактор – генетическую предрасположенность.

Начинаем данный подраздел с описания дегенеративных изменений в сосудах в связи с **артериосклерозом**. Как известно, в зависимости от калибра пораженного сосуда наблюдаются определенные изменения. Так, в сосудах эластического и мышечно-эластического типа формируется атеросклероз, в мелких артериях – артериосклероз, в артериолах – гиалиноз. В ткани почек локализованы мелкие артерии мышечного типа, артериолы и капилляры. Не зря же в последние годы упорно пишут об ишемической болезни почек.

Начнем с артериол. Гиалиновые массы откладываются первоначально около эндотелиальной выстилки сосуда, отделяясь от нее только внутренним тонким листком внутренней эластической пластинки. Наружные слои последней оттесняются гиалиновыми массами кнаружи. На поперечных срезах внутренняя эластическая пластинка в норме представляется в виде волнообразной полоски. При артериологиалинозе она выпрямляется, постепенно истончается, местами прерывается, представляется в виде обрывков и, наконец, совершенно исчезает. Средняя мышечная оболочка также оттесняется гиалиновыми массами кнаружи и постепенно атрофируется; при выраженном гиалинозе она может совершенно исчезнуть, и тогда гиалиновые массы прилегают непосредственно к наружной оболочке, которая изменяется мало. Накапливаясь, гиалиновые массы постепенно все больше суживают просвет сосуда; последний, наконец, принимает вид щели, выстланной эндотелием, а затем совершенно исчезает. От эндотелиального слоя остается в центре гиалиновой массы только несколько клеток. В дальнейшем постепенно со стороны наружной оболочки, где еще раньше наблюдалось скопление клеток-фибробластов, начинается прорастание гиалиновых масс соединительной тканью, и сосуд превращается в рубец. Здесь, на наш взгляд, одно из имеющихся противоречий. Замещение гиалиновых масс соединительной тканью – процесс, растянутый во времени и являющийся, по сути, стадией, исходом патоморфологического процесса пропитывания стенки сосуда белком. Возможно, при аутопсии этот исход всегда присутствует. Но на материале биопсий мы многократно наблюдали различной степени отложения гиалина, и только. Довольно раннее разрастание соединительной ткани имеет место вокруг сосуда (но это уже периваскулярный склероз), играющего роль своеобразной муфты, ограничивающей вазодилатацию.

Отложению гиалина предшествует разрежение ткани сосудистой стенки; увеличивается размер и количество щелей во внутренней эластической пластинке. Затем в этих щелях появляются гиалиновые массы, которые вначале имеют, по-видимому, жидкую или полужидкую консистенцию, но затем затвердевают. Создается впечатление, что гиалин образуется в результате коагуляции жидкой белковой массы, проникающей во внутренние слои стенки сосуда из протекающей по нему крови.

Общепринятый сейчас для обозначения этого процесса термин «артериосклероз» дает представление о его локализации именно в артериолах и об уплотнении их стенок. Однако этот термин не определяет главного – характера процесса. Меж-

ду тем в интересах выявления специальной этиологии и патогенеза различных склерозов артериол следует стремиться к их разграничению. С этой точки зрения целесообразно заменить, по предложению Н.Н.Аничкова, термин «артериолосклероз» термином «гиалиноз мелких артерий» или «артериологиалиноз». Данных в пользу первичного повреждения эндотелия у нас нет. Тем не менее при атеросклерозе уже на ранних стадиях отмечено четкое снижение синтеза NO эндотелием [8]. Любопытен факт, что описанные процессы в большей степени выражены в почках. Авторы ставят вопрос о возможной компенсаторной реакции почек в ответ на ухудшение системной гемодинамики.

Впрочем, артериологиалиноз в некоторых органах, например в селезенке, развивается закономерно с возрастом и при отсутствии гипертонии. Вполне вероятно, что те же структурные изменения стенок артериол, которые усиленно и преждевременно развиваются при гипертонии, происходят и без гипертонии в результате изнашивания сосудистых стенок, происходящего и при нормальном кровяном давлении в течение жизни каждого человека.

«Гиалиновые массы в стенках артериол подвергаются в дальнейшем различной степени липоидной инфильтрации. Отложения липоидов имеют или мелкозернистый или диффузный характер. Степень их соответствует степени гиалиноза. Иногда при резко выраженном гиалинозе липоидная инфильтрация незначительна, отмечаются лишь отдельные зернышки, при менее выраженном гиалинозе гиалиновые массы лишь пропитаны липоидами. Создается впечатление, что степень инфильтрации липоидами гиалиновых отложений в артериолах параллельна степени липоидной инфильтрации стенок крупных артерий – атеросклерозу. Поэтому соответственно развитию атеросклероза преимущественно в более пожилом возрасте липоидная инфильтрация гиалиновых отложений также обычно выражена в пожилом и, особенно, в старческом возрасте; однако она наблюдается иногда и в детском возрасте. Во всяком случае, липоидная инфильтрация гиалиновых масс в стенках артериол – явление вторичное и, по-видимому, не имеет существенного значения.

Далее переходим к описанию изменений сосудов почек при **эссенциальной гипертонии** и начнем с... «догипертонического» периода в развитии заболевания. Естественно, что без данных эксперимента [9] здесь не обойтись.

Изучение изменений сосудистой сети почек имеет, на наш взгляд, исключительно важное значение. До сих пор приходится доказывать, что без предшествующей структурной перестройки сосу-

дов гипертония не могла бы состояться. Данные Ю.Л.Перова [9] все ставят на свои места. Уже у 10-недельных SHR количество артериол в пересчете на единицу площади среза снижено более чем в два раза, в то время как число мелких артерий почти не меняется. Вместе с тем небольшая, но достоверная гипертрофия гладкомышечных клеток выявлялась в этот период в обоих типах сосудов. Неужели этих данных недостаточно, чтобы раз и навсегда усвоить, что этиология (генетический дефект) и патогенез (дефект сосудистой артериальной системы) эссенциальной гипертонии зарождаются до рождения будущего пациента. Все остальные факторы (активизация РААС, задержка натрия и все, что так любят называть причиной почечной симптоматической гипертонии) только реализуют процессы, обеспечивающие закрепление артериальной гипертонии.

Посмотрите, что находит Ю.Л.Перов: вместо характерного для нормы большого количества артериол с четко выраженным мышечным слоем и внутренней эластической мембраной у SHR часто определялись сосуды капиллярного типа с узким просветом, состоящие только из эндотелия и базальной мембраны. Эти данные убеждают в том, что особенности архитектоники артериальной сети почек при генетической спонтанной гипертонии обусловлены присущей почке органной спецификой перестройки сосудистого русла.

Через 1,5-2 месяца слабая гипертрофия гладкомышечных клеток меди вывлялась уже в световом микроскопе, к 3 месяцам обнаруживались элементы склероза (!). Как показал электронномикроскопический анализ, клетки эндотелия по-прежнему активны, а структура утолщенной базальной мембраны его полиморфна за счет вещества типа гиалина, тонкоглобулярного материала, аналогичного фиксированным белкам плазмы, и других включений. С ростом артериального давления в средней оболочке артерий и артериол сохранялась гипертрофия гладкомышечных клеток (ГМК), но существенно возрастало количество их активированных форм и ГМК с признаками дистрофии. Встречались единичные атрофичные ГМК, при этом в пространстве, высвобождающемся за счет уменьшения их объема, располагалось вещество типа базальных мембран, или гиалин.

Далее переходим к описанию *изменений сосудов почек при клинически манифестной гипертонической болезни*. Итак, гипертоническая болезнь состоялась. Уже больные узнали о своем недуге. Уже военкоматы стали направлять к нам молодежь со случайными подъемами артериального давления для исключения симптоматической

гипертонии и выявления почечного паренхиматозного заболевания. В начальных стадиях заболевания морфологические изменения клубочков представлены, главным образом, утолщением и плазматическим пропитыванием капиллярных петель, по мере прогрессирования которых происходит утолщение стенки капилляров и уменьшение объема капиллярного русла. Морфология клубочковых поражений при артериальной гипертензии в значительной мере зависит от ее вида, формы. При мягкой, не злокачественной артериальной гипертензии она заключается в постепенном утолщении стенки капилляров, включающем незначительную плазморрагию, набухание и другие изменения эндотелия, увеличение объема мезангиума, дистрофических процессах в подоцитах и клетках париетального листка капсулы. При злокачественном течении заболевания плазморрагия выражена гораздо резче, развиваются фибриноидный некроз капиллярных стенок или тромботические процессы в капиллярах с гораздо более быстрым исходом в склероз и гиалиноз клубочка [10, 11].

В дальнейшем в клубочках возможны изменения либо ишемического типа – утолщение и сморщивание стенок капилляров, постепенная потеря целлюлярности с формированием ишемического сморщивания, либо изменения другого плана, назовем их реактивными – пролиферация мезангиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса, деструкция малых отростков подоцитов. Развитие гломерулосклероза как проявления системной гипертензии связывают с недостаточностью гломерулярных протеинкиназ [12].

Базальная мембрана гломерулярных капилляров, состояние которой в значительной мере определяет уровень клубочковой фильтрации, диффузно утолщается, причем этот процесс носит относительно равномерный характер, отличаясь тем самым от подобного процесса, например, при гломерулонефрите, где он чаще носит неравномерно-очаговый характер, обусловленный иммунными депозитами. Иногда это может иметь дифференциально-диагностическое значение. Степень утолщения базальной мембраны пропорциональна длительности артериальной гипертензии. Изменения подоцитов, как и эндотелия, носят в основном дистрофический характер и обычно выражены умеренно, за исключением ишемизированной почки при сужении почечной артерии. Для мезангиума при АГ характерны постепенное увеличение объема его матрикса и умеренно преобладающая гиперцеллюлярность (пролиферация мезангиальных клеток), а также гипертрофия и гиперплазия отростков мезангиальных клеток, посы-

лаемых ими в просвет капилляров. Ряд морфологических признаков свидетельствует также об усилении дренажной функции мезангиальных клеток по отношению к базальной мембране. Если при некоторых артериальных гипертензиях складывается экстремальная для почки и организма ситуация, то часто мезангиальные клетки могут играть роль резервного по отношению к ЮГА элемента и продуцировать ренин с характерной для этого процесса морфологией.

Изменения артерий и артериол. Гипертензия закреплена. При анализе нефробиопсий мы столкнулись с уже имеющимися сосудистыми изменениями даже у больных, у которых подъемы артериального давления были зафиксированы впервые. Когда эти изменения возникли? Судя по написанному выше, до закрепления артериальной гипертензии. И это логично. Без таких изменений стойкой хронической артериальной гипертензии быть не могло. Данный процесс мы подробно анализировали [11].

Наиболее характерными морфологическими признаками артериальной гипертензии являются изменения артериол. Ведущий процесс в сосудистой стенке – инсудация белков плазмы (плазморрагия), возникающая вследствие повышенной проницаемости интимы. В ответ на это возникают дистрофические, некробиотические, пролиферативные и другие изменения сосудов. Этот, в сущности, единый процесс хронической гипертензивной артериоло-артериопатии несколько различается в зависимости от калибра сосуда. В артериолах он чаще носит характер гиалиноза, в мелких артериях обозначается как гиперпластический эластический (фиброзный) артериосклероз. При последнем процессе имеет место гипертрофия и гиперплазия базальных и эластических мембран, атрофия ГМК и вообще меди, однако сравнительно мало гиалина и отчетливее выражено утолщение интимы, в основном за счет пролиферации «активированных» клеток типа ГМК и фибробластов.

Свою лепту вносит, естественно, и тяжесть артериальной гипертензии. При мягкой, незлокачественной артериальной гипертензии, к которой относится и большинство случаев эссенциальной гипертензии человека, инсудация белков плазмы не сопровождается тяжелыми изменениями собственных структур стенки. Артериолосклероз и гиалиноз нарастают постепенно, включая гипертрофию ГМК меди с последующим склерозом и гиалинозом всех слоев сосуда. При злокачественной артериальной гипертензии, протекающей с более частыми и тяжелыми кризами, во время очередного повышения проницаемости и волны плазмор-

рагии развиваются резко выраженные дистрофические и деструктивные процессы, вплоть до сегментарного некроза стенки. Они могут сопровождаться пролиферативной гиперплазией интимы мелких артерий (так называемый продуктивный эндартериит по Th.Fahr), гипертрофией и пролиферацией ГМК меди.

Склероз и гиалиноз стенки сосудов в таких случаях выражены гораздо сильнее и наступают значительно раньше. Гематогенное происхождение ряда компонентов фибриноида и гиалина в настоящее время доказано. Неодинаковую интенсивность плазморрагии называют в качестве одной из непосредственных причин указанных выше различий в морфологии сосудов. Факты, свидетельствующие о повышенной проницаемости эндотелиального барьера при АГ, многочисленны и были выявлены уже с помощью обычных гистологических методов. Впоследствии они были уточнены и подтверждены электронно-микроскопически. Отдельные элементы крови могут проникать сквозь эндотелиальный барьер разными путями, выбор которых в значительной мере зависит от размера их молекул – сквозь увеличивающиеся при АГ межклеточные щели путем пиноцитоза и вследствие образования фенестр. При тяжелом нарушении проницаемости в сосудистую стенку выходит даже фибриноген (фибрин), который участвует в формировании фибриноида и гиалина. Определенное значение в повышении проницаемости имеют и повреждения базальной мембраны эндотелия и внутренней эластической мембраны.

Повышение проницаемости сосудистой стенки при артериальной гипертензии можно рассматривать как проявление совокупного действия ряда факторов. Прежде всего это само воздействие повышенного артериального давления (гемодинамический эффект), влияние РААС, эндотелия (сравнительно недавно установленная роль оксида азота). Затем – нарушения кислотно-основного состояния, изменения электролитного состава, гистоферментного профиля и других свойств стенки сосуда. Наряду с влиянием местных и циркулирующих веществ (простагландины, сывороточные триглицериды и др.), важную роль играют морфофункциональные сдвиги в структурах самой стенки (усиливается трансэндотелиальный везикулярный транспорт, формируются дистрофические повреждения ГМК, базальной и эластической мембран) и т.д.

Склероз и гиалиноз сосудистой стенки при АГ связан не только, а нередко и не столько с плазморрагией, сколько со значительным усилением синтезирующей функции ГМК. Артериальные ГМК, помимо осуществления сократительной фун-

кции, постоянно синтезируют небольшое количество белков и гликозаминогликанов, из которых формируется покрывающая каждую ГМК своеобразная «базальная мембрана» (гликокаликс), обеспечивающая необходимое для нормального функционирования ГМК ионное окружение, а также другие компоненты межклеточного вещества меди. В норме эта функция ГМК выражена сравнительно слабо. При артериальной гипертензии среди составляющих медию артериол и мелких артерий ГМК появляется все больше клеток с постепенно нарастающим, а затем нередко и преобладающим синтетическим потенциалом. Данные клетки существенно отличаются по ультраструктуре от обычных ГМК, в их цитоплазме резко уменьшен объем миофиламентов, которые замещены в основном зернистой плазматической сетью (шероховатым эндоплазматическим ретикулумом) и другими органеллами, ответственными за синтез белка и гликозаминогликанов. Именно эти формы ГМК обладают высокой способностью к синтезу и секреции практически всех биохимических компонентов не клеточных структур соединительной ткани (хондроитинсульфатов, гиалуриновой кислоты, коллагена, белков эластического каркаса). Эти данные, описанные Ю.Л. Перовым [13], свидетельствуют о том, что процесс дегенерации сосудов обусловлен не только и даже не столько подъемом артериального давления, сколько многими дополнительными факторами, «работающими» при гломерулонефрите и при тубулоинтерстициальных болезнях, да, по-видимому, и при всех остальных нефропатиях. Названные положения позволяют еще раз вернуться к мысли об исключительно сосудистом пути прогрессирования воспалительных патологических процессов в почках.

Как и многие наши работы, эта статья имеет очень сильное морфологическое «тяготение», хотя и печатается она в клиническом журнале. Чтобы исправить «ошибку» остановимся на клинических эквивалентах диффузных сосудистых изменений. Подчеркиваем – диффузных сосудистых, а не паренхиматозных. Последние выявляют снижение функции пораженного органа (в нашем случае – почек) в далеко зашедших стадиях. Сосудистые поражения, во-первых, начинаются существенно ранее клинической манифестации, во-вторых, носят диффузный характер и, наконец, самое главное – имеют генетически обусловленную предрасположенность.

Заявленные клинко-лабораторные материалы прекрасно изложены в монографии Ю.И.Гринштейна и соавт. [14]. Приводим выписки из этой книги. Авторы использовали наиболее точную методику

определения функционального почечного резерва (ФПР) как наиболее адекватного критерия снижения функции почек.

Некоторые пояснения по данному показателю. У здоровых лиц нагрузка белком вызывает повышение СКФ на 10-20% и более [15]. Прирост скорости клубочковой фильтрации связывают с включением в работу нефункционировавших ранее («молчащих») нефронов. Отсутствие повышения СКФ в ответ на белковую нагрузку означает снижение ФПР, что является косвенным свидетельством того, что все имеющиеся нефроны функционируют на пределе своих возможностей, т.е. находятся в состоянии гиперфильтрации [16].

Итак, изменения ФПР появляются уже на самых ранних стадиях формирования гипертонии. Среди больных эссенциальной гипертензией 1-й стадии доля пациентов со сниженным ФПР (т.е. отвечающих 5-10%-ным приростом скорости клубочковой фильтрации – СКФ – по клиренсу эндогенного креатинина, в ответ на острую пероральную белковую нагрузку) составила 19,0%. В то же время, 14,3% имели истощенный ФПР (при котором прирост СКФ не превышал 5%). Таким образом, уже при незначительном повышении артериального давления, присутствующем 1-й стадии эссенциальной гипертензии, частота выявляемости нарушения ФПР составила 33,3%. Среди пациентов с эссенциальной гипертензией 2-й стадии уже 50,9% отвечали неадекватным приростом СКФ в ответ на острую белковую нагрузку. При эссенциальной гипертензии 3-й стадии 90% больных имели ту или иную степень нарушения ФПР. При этом у 63,3% имел место истощенный ФПР. Нужно самокритично заметить, что исследование динамики ФПР существенно точнее характеризует состояние почек, нежели определение СКФ в базальных условиях, чем пользуемся мы. Таким образом, сниженный ФПР можно расценивать как ранний и надежный маркер функциональных нарушений почек при эссенциальной гипертензии. Его неоспоримым преимуществом является доступность методики определения, отсутствие потребности в дорогостоящих реактивах и оборудовании и, как показывает наш опыт, высокая чувствительность.

Другой лабораторный тест сосудистого повреждения – тест на микроальбинурию (МА) – стал «золотым стандартом» для ранней диагностики поражения сосудов почек при различных патологических состояниях, прежде всего при сахарном диабете и артериальной гипертензии. Частота выявляемости МА у больных эссенциальной гипертензией составляет 17,2% (от 7 до 40%) [17]. По мере прогрессирования степени тяжести гипертонии уро-

вень МА достоверно возрастает. Суточная экскреция альбумина с мочой имеет сильную прямую корреляционную связь с уровнем системного АД, причем в большей степени с систолическим ($r=0,7112$; $p<0,01$), нежели диастолическим АД ($r=0,6345$; $p<0,01$). Механизм развития МА, по всей видимости, носит многокомпонентный характер и по-прежнему остается предметом дискуссий. Помимо гиперфильтрации, участие в формировании МА могут принимать: увеличение проницаемости гломерулярного фильтра вследствие повышенного АД, эндотелиальная дисфункция и воздействие гормональных факторов [18]. В течение многих лет к альбуминурии относились как к маркеру более серьезной почечной патологии. Общепринятой была точка зрения, что альбумин представляет собой безвредную инертную молекулу. Однако результаты многочисленных последних исследований позволяют говорить о потенциальной нефротоксичности избыточной экскреции альбумина с мочой, его способности повреждать канальцевый эпителий, индуцировать интерстициальное воспаление и интерстициальный склероз [19]. Высокие концентрации альбумина в моче стимулируют синтез эндотелина клетками проксимальных канальцев, вызывают усиление клеточной, в том числе фибробластной, пролиферации, повышают продукцию экстрацеллюлярного матрикса, приводят к вазоконстрикции и тубулоинтерстициальной ишемии, что также способствует развитию интерстициального склероза и нефросклероза [20].

Подытожим сказанное. Изменения микрососудистой проницаемости при гломерулонефрите, гипертонической болезни, сахарном диабете и многих других заболеваниях носят системный характер. И эта измененная проницаемость – одна из составляющих готовности организма к реализации того или иного патологического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы с самого начала не собирались открывать Америку. Факт неперемного участия сосудов в любом патологическом процессе, тем более воспалении, для всех очевиден. Но эта очевидность не побуждает лечащих врачей акцентировать свои усилия на расстройствах гемодинамики. Из очень большого врачебного опыта автора следует, что такое невнимание напрасно. Мы пытались показать, что облигатность участия сосудов во всех (!) случаях, при всех формах нефропатий, – не только присутствующая, но и определяющая составляющая рассматриваемых патологических процессов.

Вторая мысль – общебиологическая закономерность, сводящая к минимуму разнообразие

патологических реакций, минимизирует и формы поражения сосудов. Этим объясняется и тот факт, что их общность даже при таких принципиально различных патологических процессах, как артериальная гипертензия и атеросклероз, вполне закономерна.

Всеми признанный факт формирования *диффузного* нефросклероза при гломерулонефрите, амилоидозе, волчаночном нефрите и других воспалительных заболеваниях почек объясняется единственно возможным механизмом – *сосудистым* – универсальным путем деградации почечной ткани.

Самое главное положение: практические рекомендации. В тех случаях, где сосудистые изменения идут по «гипертоническому» варианту, уместны препараты, влияющие на почечный кровоток. Это прежде всего ингибиторы АПФ. Там, где преобладают дисметаболические процессы, т.е. атеросклеротические поражения, – липолитические препараты. Но это только стратегия. Тактически возможно использование любых средств, которые врач сочтет показанным в конкретной ситуации, имеющей место у конкретного больного.

И в конце совершенно неожиданный совет – присмотритесь к проблеме «ишемическая болезнь почек».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ruilope LM, Rodicio JL. The kidney in arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 [Suppl 1]: 50-52.-1
2. Шулутоко БИ. *Внутренняя медицина*. Ренкор, СПб., 1999
3. Шехонин БВ, Гозалишвили ТВ, Варшавский ВА. Склеротические изменения в клубочках при гломерулонефритах у детей (Иммуногистохимическое исследование). *Арх Пато* 1995; 57: 57-61.-3
4. Рябов СИ. *Нефрология (руководство для врачей)*.

СпецЛит, СПб., 2000

5. Тареева ИЕ. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. *Тер арх* 1988;60 (6): .3-7
6. Girerd X, London GM, Boutouyrie P et al. Remodelling of radial artery and chronic increase in shear stress. *Hypertension* 1996; 27 (Pt 2): 799-803
7. London GM, Marchais S, Guerin A et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1713-1724
8. Sierra M, Gonzalez A, Gomez-Alamillo C et al. Decreased excretion of nitrite in essential hypertensives with renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1998; 54 [Suppl 68]: S10-S13
9. Перов ЮЛ. *Функциональная морфология почки при экспериментальных артериальных гипертензиях: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М., 1981*
10. Шулутоко БИ, Гельгиссер ЛИ, Зусь БА. Структурные изменения сосудов почек при нефропатиях и гипертонической болезни. *Врач дело* 1989; (3):38-40
11. Шулутоко БИ. *Артериальная гипертензия* 2000. Ренкор, СПб., 2001
12. Paczek L, Teschner M, Schaefer R et al. Proteinase activity in isolated glomeruli of Goldblatt hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens [A]* 1991; 13: 339-356
13. Шулутоко БИ, Перов ЮЛ. *Артериальная гипертензия*. Лига, СПб., 1993
14. Гринштейн ЮИ, Шабалин ВВ, Тарасевич АФ. *Эссенциальная гипертензия*. ИПК Платина, Красноярск, 2000
15. De Santo N, Trevisan M, Capasso G et al. Blood pressure and hypertension in childhood: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Kidney Int* 1988; 34: 115-118
16. Мухин НА, Дедов ИИ, Шестакова МВ и др. Функциональные почечные резервы у больных сахарным диабетом. *Тер. арх* 1990; 62 (2): 107-110
17. Martinez MA, Moreno A, Aguirre de Carcer A et al. Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: a primary-care-based study. *J Hypertens* 2001; 19: 319-326
18. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 973-995
19. Brunskill NJ. Albumin and proximal tubular cells – beyond endocytosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1732-1734
20. Abbate M, Benigni A, Bertani T et al. Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 304-312

Поступила в редакцию 12.10.2003 г.