

MINISTRY OF HEALTH
OF RUSSIAN FEDERATION

VLADIVOSTOK STATE MEDICAL
UNIVERSITY

V.N. Luchaninova, E.G. Agapov

MECHANISMS OF FORMATION
OF AN ARTERIAL HYPERTENSION
AT A CHRONIC PYELONEPHRITIS
AT CHILDREN AND ADOLESCENTS

Clinical and experimental
researches



Vladivostok
Dalnauka
2003

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВЛАДИВОСТОКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

В.Н. Лучанинова, Е.Г. Агапов

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Клинические и экспериментальные
исследования



Владивосток
Дальнаука
2003

УДК 616.12-008.331-02:616.61-002.3-036.12]-053.2
ББК 56.9
Л 871

Лучанинова В.Н., Агапов Е.Г. *Механизмы формирования артериальной гипертензии при хроническом пиелонефрите у детей и подростков. Клинические и экспериментальные исследования.* Владивосток: Дальнаука, 2003. 220 с. ISBN 5-8044-0361-3.

В книге приведены материалы о медико-биологических факторах риска и значимых клинико-лабораторных и функциональных критериях развития нефрогенной гипертензии при хроническом пиелонефрите у детей и подростков. Изложены данные о наличии NADPH-диафоразы в почках человека и крысы. Доказано, что состояние нитроксидпродуцирующей функции почек у детей, больных хроническим пиелонефритом, определяется длительностью течения заболевания. В условиях экспериментальной нефрогенной гипертензии описаны зависимости между активностями ренина и альдостерона плазмы крови и уровнем нитроксидсинтазы в различных структурных элементах почек. Установлена зависимость между нитроксидпродуцирующей функцией почек и некоторыми клиническими и лабораторными показателями. Клинические и экспериментальные исследования согласованно свидетельствуют, что оксид азота принимает участие в формировании почечной гипертензии, что открывает новые возможные направления фармакотерапии.

Для педиатров, терапевтов, нефрологов, урологов, морфологов, патофизиологов, физиологов, врачей смежных специальностей.

Ил. 38, табл. 21, библи. 310.

Luchaninova V.N., Agapov E.G. *Mechanisms of formation of an arterial hypertension at a chronic pyelonephritis at children and adolescents. Clinical and experimental researches.* Dalnauka, 2003. 220 p. ISBN 5-8044-0361-3.

The materials about medicobiological risk factors and significant clinical, laboratory and function criteria of a nephrogenic hypertension development at children and adolescents with chronic pyelonephritis are written in the book. The data on presence nitrooxidesynthase in human and rat kidneys are stated. It is proved, that the state nitrooxidesynthase production function of the kidneys at chronic a pyelonephritis is defined by duration of disease. In conditions of an experimental nephrogenic hypertension dependences between renin and aldosteronum blood plasma activities and the level nitrooxidesynthase in various structural elements of kidneys are described. The dependence between NO-producing production function of kidneys and some clinical and laboratory parameters was found. Both clinical and experimental studies had shown, that nitrogen oxide takes part in formation of a renal hypertension that opens new opportunities for pharmacotherapy.

For pediatricians, internists, nephrologists, urologists, morphologists, pathophysiologists, physiologists and other specialists.

Ill. 38, tabl. 21, bibl. 310.

Ответственный редактор д-р мед. наук, профессор *Ю.В. Каминский*

Рецензенты: д-р мед. наук, профессор *Т.В. Сергеева*,

д-р мед. наук, профессор *Ю.А. Красников*

Утверждено к печати Ученым советом ВГМУ МЗ РФ

ISBN 5-8044-0361-3

© Лучанинова В.Н., Агапов Е.Г., 2003 г.

© Дальнаука, 2003 г.

Список сокращений

АГ –	артериальная гипертензия
АД –	артериальное давление
АДГ –	антидиуретический гормон
АДФ –	аденозиндифосфат
АКТГ –	адренокортикотропный гормон
АНУФ –	атриальный натрийуретический фактор
АПФ –	ангиотензинпревращающий фермент
АТ-1,2,3,4 –	ангиотензин-1,2,3,4
ДК –	дистальный каналец
ГБМ –	гломерулярная базальная мембрана
ИМП –	инфекция мочевых путей
ККС –	калликреин-кининовая система
МВС –	мочевыделительная система
МОК –	минутный объем крови
МК –	мезангиальные клетки
НГ –	нефрогенная гипертензия
НДМП –	нейрогенная дисфункция мочевого пузыря
НОМ –	нарушение оттока мочи
ОВКЖ –	объем внеклеточной жидкости
НСМИ –	нефротический синдром с минимальными изменениями
ОЦК –	объем циркулирующей крови
ОПСС –	общее периферическое сосудистое сопротивление
ПГ –	простагландины
ПК –	проксимальный каналец
РААС –	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ПМР –	пузырно-мочеточниковый рефлюкс
САД –	систолическое артериальное давление
РАС –	ренин-ангиотензиновая система
СВ –	сердечный выброс
СНС –	симпатическая нервная система
ТХ –	тромбоксан
УОК –	ударный объем крови

ФАД –	флавинадениндинуклеотид
ФМН –	флавиномононуклеотид
ХПН –	хроническая почечная недостаточность
ЦНС –	центральная нервная система
цГМФ –	циклический гуанидинмонофосфат
ЭДС –	эндоплазматическая сеть
ЭКГ –	электрокардиография
ЭТ-1 –	эндотелин-1
ЮГА –	юктагломерулярный аппарат
eNOS –	конститутивная нитроксидсинтаза
eNOS (NOS-3) –	эндотелиальная нитроксидсинтаза
iNOS (NOS-2) –	индуцибельная нитроксидсинтаза
nNOS (NOS-1) –	нейрональная нитроксидсинтаза
NOS –	нитроксидсинтаза (NO-синтаза)
NO –	оксид азота
L-NAME –	N-нитро-L-аргининэтиловый эфир
L-NMMA –	N-монометил-L-аргинин
L-NNA –	N-нитро-L-аргинин
NADPH –	никотинамиддинуклеотид фосфат (восстановленный)
TNF α –	тумор-некротический фактор α

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных нефрологических синдромов, который может возникнуть на любом этапе почечного заболевания [Гогин, 1997; Папаян, Савенкова, 1997; Александров, Розанов, 1998; Алмазов, Шляхто, 1999; Алмазов и др., 2000; Кутырина, 2000]. По современным представлениям связь между заболеваниями почек и АГ можно представить в виде порочного круга, в котором почки являются одновременно и причиной развития АГ, и органом-мишенью её воздействия. В настоящее время доказано, что АГ не только повреждает почки, но и резко ускоряет развитие почечной недостаточности, при которой частота обнаружения АГ достигает 85–90 % независимо от характера предшествующей почечной патологии [Игнатова, 1998; Кутырина, 2000; Цыгин, 2001, 2003].

Распространенность артериальной гипертензии у детей, по данным разных авторов, колеблется от 1 до 18 %. Среди ее причин заболевания почек составляют 5–24 % [Ритц, 1997; Избенко, 1999; Петров, Ледаев, 1999]. По данным D.S. Gill с соавторами [1996] и других, на заболевания почек приходится 83 % выраженной АГ у детей. Среди почечных причин ее развития ведущее место принадлежит хроническому пиелонефриту, особенно при его сочетании с нарушением оттока мочи [Куркин, 1977; Хирманов, Ткачук, 1981; Цыгин, 2001]. Почечная гипертензия при гидронефрозе выявляется у 43,5 % детей, а при пузырно-мочеточниковом рефлюксе – у 15–27 % больных [Лопаткин, Пугачев, 1986; Гогин, 1997; Ниоде, 2000]. В два раза чаще она регистрируется при двухстороннем поражении почек [Цыгин, 2001].

Исследования, касающиеся выявления факторов риска развития артериальной гипертензии, проводились только с группой больных с вегетососудистой дистонией или эссенциальной гипертензией. Дети с симптоматической (в частности, почечной) гипертензией, как правило, из исследований исключались [Ровда, 1993; Александров, Розанов, 1998; Избенко, 1999]. В связи с вышеизложенным нам представляется важной оценка значимости различных факторов риска для развития именно нефрогенной гипертензии как предиктора хронической почечной недостаточности.

В патогенезе АГ, который при хроническом пиелонефрите изучен в меньшей степени, играют роль гемодинамические нарушения, сопровождающиеся ишемией почечной ткани с последующей активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и задержкой на-

трия и воды [Хирманов, 1982; Кутырина, 2000]. Одновременно возникает атрофия интерстициальной ткани почек, являющейся местом выработки депрессорных веществ, таких как простагландины, кинины и оксид азота (NO). В последние годы NO уделяется пристальное внимание, так как он регулирует многие физиологические функции: вазо- и бронходилатацию, сердечный ритм, моторику желудочно-кишечного тракта и др. [Snyder, 1993; Anggard, 1994]. Однако опубликованные материалы в основном освещают участие NO в деятельности нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем [Bredt, 1990; Anggard, 1994; Мотавкин, Гельцер, 1998; Елисеева, 2001].

С точки зрения нефрологии NO также представляет большой интерес. Существуют данные об экспрессии всех изоформ нитроксидсинтазы (NOS) в почках и о постоянном синтезе NO в эндотелии почечных сосудов, мезангиоцитах, эпителиальных клетках почечных канальцев и собирательных трубочек, macula densa [Bachmann, Mundel, 1994; Маткоч и др., 2000; Паунова и др., 2000]. Благодаря этому NO существенно влияет на регуляцию почечного кровотока, экскреторной функции почек, водно-солевого обмена, тубулогломерулярного баланса, взаимодействуя с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой и другими биорегуляторами почечных функций. Изменения в биосинтезе оксида азота сопряжены с протеинурией, влияют на механизмы мезангиальной пролиферации, лейкоцитарной инфильтрации, значимы в патогенезе гломерулонефрита, радиационной нефропатии, отторжении почечного трансплантата [Марков, 1996; Noris, Remuzzi, 1999; Heeringa et al., 2000]. Однако до настоящего времени до конца не изучен вопрос об участии NO в патогенезе нефрогенной гипертензии как осложнения хронического пиелонефрита и обструктивных нефропатий, не уточнена его взаимосвязь с различными прессорными и депрессорными системами организма.

Мы считаем, что только комплексное изучение анамнестических, клинико-лабораторных и морфофункциональных показателей дало нам возможность установить особенности развития нефрогенной гипертензии у больных.

Полученные сведения открывают новые возможности в диагностике и разработке эффективных методов лечения нефрогенной гипертензии у детей с целью предотвращения и /или замедления развития у них терминальной почечной недостаточности.

Авторы надеются, что книга будет интересной и полезной как для практических врачей, так и для исследователей, работающих над проблемами артериальной гипертензии, и морфологов. Вероятно, в книге имеются недочёты и упущения, указания на которые мы примем с благодарностью.

ПОЧКИ И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Общие принципы регуляции артериального давления и участие почек в этом процессе

Поддержание гемодинамического гомеостаза обеспечивается сложнейшей и многофакторной системой «баростата», которой обозначена регуляция гемодинамики в организме [Guyton et al., 1990]. И прежде чем рассмотреть роль почек в функционировании этой системы, остановимся на некоторых физиологических аспектах, определяющих гемодинамику в целом.

Итак, прежде всего заметим, что многое в ней носит чисто механический характер. Так, кровоток определяется градиентом давления между различными отделами сосудистого русла. Гидродинамическое сопротивление зависит от диаметра сосудов и вязкости крови. Давление в сосудах равно отношению силы, с которой кровь действует на их стенку, к площади самих стенок. Вязкость крови поддерживает внутренние силы жидкости, что также определяет отношение сдвига неподвижной стенки и тока крови. Последнее может влиять на величину давления. Эффект вязкости в большей степени проявляется в сосудах диаметром менее 1 мм. Еще несколько чисто физиологических показателей. Объемная скорость кровотока прямо пропорциональна, а гидродинамическое сопротивление обратно пропорционально радиусу сосуда и вязкости крови. Внутренний слой стенки сосудов (интима) выстлан эндотелием, состоящим из одного слоя плоских клеток. Во всех сосудах, кроме капилляров, можно увидеть эластические и коллагеновые волокна и гладкие мышцы. Эластические волокна образуют густую сеть интимы. Они могут растягиваться, однако определенное противодействие давлению крови, несомненно, оказывают. Адвентиций стенки формируется коллагеновыми волокнами. Их сопротивление давлению крови значительно больше, чем у интимы. Гладкомышечные клетки (ГМК) создают активное меняющееся напряжение сосудистой стенки. Изменение трансмурального давления сопровождается соответствующим

щими изменениями диаметра и степени растяжения стенки сосуда. Давление со стороны окружающей ткани на стенку сосуда невелико, поэтому трансмуральное давление соответствует внутрисосудистому. Наличие коллагеновых и эластических волокон определяет меньшую (в 6–10 раз) растяжимость артерий по сравнению с венами. ГМК постоянно находятся в состоянии определенного, хотя и меняющегося напряжения, что обуславливает миогенный базальный тонус сосудов. В чрезвычайно динамичной системе, какой является система кровообращения, важную роль играет способность ГМК (мышечного слоя) к саморегуляции, обеспечивающей стабилизацию кровообращения [Guyton et al., 1990].

Для дальнейшего обсуждения проблемы артериальной гипертензии (АГ) важным является понятие о функциональных группах сосудов. Во-первых, выделяют амортизирующие, или эластического типа, сосуды, к которым относят аорту и крупные артерии. Эти сосуды амортизируют систолические волны кровотока. Во-вторых, существуют артерии мышечного типа, однако в более крупных из них ГМК выполняют в значительной степени фиброэластическую функцию, мало влияя на гидродинамическое сопротивление. Самые мелкие артерии, артериолы относят к сосудам третьей функциональной группы. При сравнительно малом просвете они обладают достаточно развитыми слоями ГМК, что позволяет оказывать наибольшее сопротивление кровотоку. Именно сосуды этого типа являются главным механизмом регуляции артериального давления и, естественно, объёмной скорости кровотока на периферии системы кровообращения. Сопротивление току крови в кровеносной системе распределяется следующим образом: в аорте и крупных артериях – всего 19 %, в резистивных сосудах – не более 50 %, а остальное в капиллярах – 25 % и венозной системе – 7 %.

Существуют также обменные сосуды, к которым относятся капилляры. Они не способны к сокращениям, и их заполнение регулируется спазмом или расширением артериол. Ёмкость сосудистого русла определяется в основном венами. Их способность значительно растягиваться позволяет им играть роль депо крови.

В последующем мы детально рассмотрим механизмы регуляции артериального давления, которые столь многочисленны, многоплановы, взаимосвязаны и сложны, что за этим можно потерять главные факторы, определяющие уровень АД. К ним, безусловно,

относятся: 1) общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС); 2) ударный объём (УО), или, что практически то же самое, объёмная скорость кровотока; 3) объём циркулирующей крови (ОЦК) [Шулутко, 1998].

ОПСС определяется суммарным сопротивлением всего сосудистого русла большого круга кровообращения. Различия сопротивления сосудов тех или иных органов определяют разную величину органного кровоснабжения.

ОЦК в среднем составляет 5,4 л у мужчин и 4,5 л у женщин. Любопытно распределение всей массы крови между функциональными группами сосудов: в крупных сосудах, которые не определяют АД, – 18 %, в резистивных сосудах – всего 3 %, в капиллярах, несмотря на их огромный суммарный объём, – 6 %. Более 75 % всей крови находится в венах.

Уровень систолического артериального давления не совсем точно отражает максимальные показатели, определяемые непосредственно в кровеносном русле. При систоле в проксимальной части аорты быстро повышается давление (пульсовое колебание), затем оно начинает падать и достигает конечной величины систолического давления, которое мы регистрируем. Вслед за этим моментом наблюдается быстрый спад, обусловленный частичным возвратом крови в пустой расслабленный левый желудочек до закрытия клапанов. Во время диастолы давление постепенно выравнивается и снижается, оставаясь к началу систолы достаточно высоким [Шулутко, 1998].

Более подробно остановимся на основных механизмах регуляции артериального давления, которые были систематизированы ещё в 1972 г. А. Guyton. К ним относятся:

1. Барорецепторный механизм: при повышении артериального давления происходит стимуляция барорецепторов, локализованных в каротидном синусе и дуге аорты; сигналы от этих рецепторов передаются в вазомоторный центр, импульсы от которого приводят в конечном итоге к «уменьшению» работы сердца, вазодилатации и возвращению давления к нормальным цифрам.

2. Хеморецепторный механизм: при падении АД до 80 мм рт. ст. и ниже происходит возбуждение хеморецепторов каротидного синуса и аорты вследствие недостатка кислорода и избытка угле-

кислого газа; импульсы от них передаются в вазомоторный центр, и восстанавливается нормальное артериальное давление.

3. Ишемическая реакция ЦНС: при быстром падении АД до 40 мм рт. ст. наступает ишемия вазомоторного центра, локализованного в продолговатом мозге, откуда импульсы поступают в симпатическую нервную систему, приводя в конечном результате к вазоконстрикции, стимуляции сердечной деятельности и повышению артериального давления.

4. Механизм стрессовой релаксации сосудов: суть его заключается в том, что при значительном повышении АД происходит медленное растяжение кровеносных сосудов. Этот сосудистый феномен получил название стрессовой релаксации. Конечный результат его действия – снижение артериального давления.

5. Механизм перемещения жидкости в капиллярах: пример действия этого механизма – регуляция артериального давления при массивных гемотрансфузиях. Возникающие при этом состоянии АГ и повышение внутрикапиллярного давления приводят к быстрой трансудации жидкости из циркулирующего русла в тканевые пространства, что вызывает уменьшение ОЦК и снижение АД.

6. Механизм ренин-ангиотензиновой вазоконстрикции: при падении артериального давления ниже 100 мм рт. ст. активируется выработка ренина почками. Этот фермент способствует образованию из ренина-субстрата – одного из белков плазмы – большого количества ангиотензина; эта цепь реакций заканчивается вазоконстрикцией и повышением АД.

7. Почечно-объёмный механизм: при падении артериального давления ниже нормального уровня уменьшается выведение почками соли и воды, что приводит к их задержке в организме, увеличению ОЦК и восстановлению нормального уровня АД (натриурез и диурез давления).

8. Альдостероновый механизм: при снижении АД, независимо от вызвавшей его причины, увеличивается синтез альдостерона надпочечниками. В этом процессе принимает активное участие РАС. Альдостерон в свою очередь вызывает усиление реабсорбции натрия в канальцах почек и стимулирует выработку АДГ. Стимулирующим действием на синтез АДГ обладает также ангиотензин II. Конечным звеном в этой цепи реакций является задержка в орга-

низме натрия и жидкости, что приводит к повышению артериального давления.

Таким образом, в регуляции АД участвуют самые разнообразные механизмы. Каждый из них имеет свою длительность действия. Так, три из них, в которых задействована ЦНС, а именно барорецепторный, хеморецепторный и ишемическая реакция ЦНС, включаются в первые секунды от момента острого падения АД. Им принадлежит решающая роль, например, в таких ситуациях, как изменение положения тела, вращение в центрифуге, быстрая кровопотеря.

Промежуточное положение по времени включения и длительности действия занимают механизм стрессовой релаксации, ренин-ангиотензиновая вазоконстрикция и перемещение жидкости в капиллярах. Они действуют в пределах от нескольких минут до нескольких часов и играют важную роль, например, при медленной кровопотере или чрезмерных трансфузиях.

Наконец, альдостероновый и почечно-объёмный механизмы начинают действовать через несколько часов после изменения величины артериального давления. Но если они активизируются, то продолжают функционировать неопределенно долгое время.

Деятельность почечно-объёмного механизма регуляции АД, по мнению А. Guyton, является «бесконечной», наиболее пролонгированной во времени. В его работе участвует множество факторов, связанных между собой обратной связью. Центральным звеном этого механизма является баланс между потреблением соли и воды и их экскрецией почками. На этот процесс непосредственно влияет уровень АД: при его снижении до 50 мм рт. ст. выведение соли и воды почками прекращается, при повышении – усиливается. От соотношения процессов потребления и выведения соли и воды зависит величина объема циркулирующей крови (ОЦК) и объема внеклеточной жидкости (ОВЖ), которые, в свою очередь, определяют уровень «среднего давления наполнения», венозного возврата к сердцу и сердечного выброса (СВ). А от величины СВ зависит уровень артериального давления. Так, если величина потребления соли и воды превышает уровень их экскреции, то начинает возрастать ОЦК, венозный возврат к сердцу и СВ. В конечном итоге повышается АД и усиливается экскреция соли и воды почками (увеличивается диурез) до восстановления равновесия в системе. Снижение артериального давления активизирует выброс ренина почками, который непосред-

ственно влияет на процесс экскреции соли и воды, а также стимулирует выработку альдостерона надпочечниками, что тормозит этот процесс. Из дополнительных факторов, которые могут нарушать эту связь, A. Guyton отмечает повреждение почек, применение препаратов из группы вазоконстрикторов, вазодилататоров, диуретиков, экстраренальные потери соли.

Артериальная гипертензия резко ускоряет и увеличивает изменения, которые относят при их торпидном развитии к числу отражающих возрастные инволютивные процессы. Почка считается главным органом, ответственным за стойкие нарушения баростата [Шулутко, Перов, 1993; Шулутко, 1998]. При этом решающая роль приписывается не ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и не солевому дисбалансу, а «истощению депрессорной системы почек», которая «закрепляется развитием склероза мозгового слоя почек с утратой специфической функции простагландин-синтезирующих клеток [Шулутко, Перов, 1993; Шулутко, 1998].

Представляем взаимоотношения АГ и почек поэтапно.

На первом этапе неизменная почка отвечает на закономерные, ежедневные колебания АД адекватно и стабилизирующе. Повышения АД приводят к увеличению ультрафильтрации. Возросшие натрийурез и «диурез давления» обеспечивают выведение избыточного количества натрия и облегчают снижение ОЦК. Почка вносит свой вклад в ограничение гиперволемии и гиперкинетического синдрома, осуществляет баростатную функцию [Folkow, 1982]. Одновременно почка регулирует свой гомеостаз и защиту от гиперперфузии, предупреждает гиперфильтрацию. По механизму ауторегуляции возрастает тонус афферентных артериол клубочков, может уменьшиться доля почки в общем объеме циркуляции, дозируется диурез давления. По мере увеличения длительности и частоты повышений АД нарастает адекватное структурное соучастие стенки вовлеченных сосудов в повышении сопротивления избыточному кровотоку. Оно вполне аналогично рабочей гипертрофии мышц при регулярных тренировках [Гогин, 1997]. Морфологически в артериолах и междольковых артериях поначалу определяется умеренная гипертрофия меди, увеличивается размер клубочка, активизируется синтез простагландинов (ПГ). В тех случаях, когда интрагломерулярное давление недостаточно контролируется ауторегуляторной реакцией эфферентных артериол и становится повреждающим,

условия ультрафильтрации нарушаются, нарастает трансапиллярный градиент, возникает микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/л), которой придают определенное диагностическое значение. Микроальбуминурия может иметь чисто гемодинамические и метаболические причины. Ее расценивают как маркер васкулярного поражения почек при диабете и при гипертониях [Cerasola, 1991; Гогин, 1997]. Ангиотензин II и ПГ, в особенности E2 и I2, регулируют гломерулярную фильтрацию белка. Возможно, эти вещества индуцируют и альбуминурию. Подавление синтеза ангиотензина каптоприлом или эналаприлом, а ПГ нестероидными противовоспалительными средствами уменьшает протеинурию и повреждение клубочков [Шулутко, Перов, 1993].

На этапе закрепления АГ в почках возникают компенсаторные процессы. Они неспецифичны и достаточно стереотипны и характеризуются вовлечением всех структур почек. К такого рода компенсаторным процессам относится прежде всего гиперфильтрация как отражение изменений почечной гемодинамики. Механизм гиперфильтрации сходен при различных патологических процессах: рост гидростатического внутриклубочкового давления за счет расширения афферентной артериолы, приводящий к нарушению проницаемости гломерулярной базальной мембраны, появлению и нарастанию протеинурии и пропитыванию стенки капилляров белками. В этом же периоде происходит умеренная активация эндокринных систем почки. Затем на протяжении всего этого этапа по мере напряжения почечного осмokonцентрирующего механизма «по выбрасыванию» лишнего натрия и воды клетки интерстиция мозгового слоя перестраиваются на синтез коллагена и глюкозаминогликанов, вследствие чего на территории мозгового слоя, преимущественно во внутренней его зоне, формируются вначале очаговые и нежные, а затем все более распространенные и плотные разрастания соединительной ткани по типу гиалиноза. Иногда подобные небольшие участки новообразованной соединительной ткани встречаются и в наружном мозговом слое, где расположены основные элементы почечного противоточного умножителя.

Далее наступает этап влияния самой артериальной гипертензии на почки. Развиваются повреждения клубочков почек, которые носят двоякий характер. Наряду с типично ишемическими, проявляющимися сморщиванием и утолщением стенок капилляров клубочка,

потерей клеточности с последующим ишемическим сморщиванием клубочка, может наблюдаться пролиферативная реакция мезангия. В этом случае размеры клубочков, как правило, несколько увеличены. Характерны также при этом заметное расширение петель и явления стаза. В канальцах идет постепенно нарастающий атрофический процесс. Тубуло-интерстициальные изменения у больных гломеруло- и пиелонефритом, развившиеся вне связи с АГ, носят отличный от описанного характер, в них преобладает воспалительно-дистрофический компонент, чего не наблюдается в самых ранних случаях АГ. Эти ранние изменения почек при АГ не связаны с хорошо известным гипертензивным склерозом и гиалинозом почечных артериол и обусловленной им ишемией почечной ткани. Его развитие знаменует собой развитие последнего этапа гипертензивных изменений почки – артериолосклеротического нефросклероза, развивающегося преимущественно в коре и приводящего к «первично сморщенной почке». Это отличается от вторично сморщенной, при которой нефросклероз связан, например, с гломерулонефритом [Гогин, 1997].

Современные представления об этиологии и патогенезе нефрогенной гипертензии

Согласно современной классификации под нефрогенной (почечной) гипертензией (НГ) понимают АГ, патогенетически связанную с заболеванием почек [Ритц, 1997; Кутырина, 2000].

Этиологическая структура НГ у детей в различные возрастные периоды различается. Распространенность нефрогенной гипертензии обратно пропорциональна возрасту ребенка и не зависит от пола. Среди детей до пятилетнего возраста эта патология встречается в 4 раза чаще, чем у подростков, а среди новорожденных и детей первого года жизни НГ составляет 90 % от общего числа случаев [Петров, Ледяев, 1999]. Основные причины нефрогенной гипертензии у детей представлены в табл. 1.

Патогенез нефрогенной гипертензии. При заболеваниях почек развитие АГ невозможно объяснить каким-то одним механизмом. Как правило, имеет место сочетанное воздействие всех факторов на фоне одного ведущего [Кутырина, 2000; Preston et al., 1996]. Возникновение АГ на любом этапе почечного заболевания резко ухуд-

Основные причины почечной гипертензии в детском возрасте
[Mendosa, 1990; Ниоде, 2000]

<p><u>А. Реноваскулярные</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Стеноз почечных артерий (фибромускулярная дисплазия) • Тромбоз почечных артерий • Тромбоз почечных вен • Аневризма почечной артерии • Нейрофиброматоз • Эластическая псевдоксантома • Артериовенозная фистула почечной артерии • Аномалии развития аорты со стенозом почечной артерии 	<p><u>Б. Паренхиматозные</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Острый и хронический гломерулонефрит • Хронический пиелонефрит • Рефлюкс-нефропатия • Поликистоз почек • Гипоплазия почек • Гемолитико-уремический синдром • Опухоль Вильмса • Гидронефроз • Системная красная волчанка • Состояние после трансплантации почки • Травма почки • Амилоидоз почек
---	---

шает прогноз болезни, ускоряя прогрессирование нефросклероза и почечной недостаточности [Лучанинова, 1998; Цыгин, 2001; Лучанинова и др., 2002;]. При этом связь нефросклероза и артериальной гипертензии двоякая и взаимно обуславливающая – при нефросклерозе рождается АГ, но и она же ведет к развитию и прогрессированию нефросклероза [Серов, Пальцев, 1993].

Почечная гипертензия по патогенезу полиморфна, и в ходе прогрессирования болезни патогенетический профиль её может существенно меняться. На современном этапе выделяют несколько механизмов патогенеза НГ: 1) задержка натрия и воды; 2) дисрегуляция прессорных и депрессорных гормонов; 3) повышенное образование свободных радикалов; 4) ишемия почки; 5) генные нарушения; 6) активация симпатической нервной системы [Кутырина, 2000, Цыгин, 2001].

Важнейшим и самым частым патогенетическим механизмом НГ при диффузных заболеваниях почек является задержка натрия и воды с увеличением объема внеклеточной жидкости. Гипертония, зависящая от объема, выявляется у 80–90 % больных с поражением почек [Swales, 1998].

Задержку почками натрия инициируют следующие факторы:

- уменьшение количества функционирующих нефронов: при паренхиматозных заболеваниях почек потеря почечной паренхимы приводит к уменьшению фильтрующей поверхности;
- активация прессорных систем организма – ренин-ангиотензиновой (РАС) и тесно связанной с ней альдостероновой, вазопрессина, системы катехоламинов, которые также способствуют тубулярной реабсорбции натрия [Цыгин, 2001];
- активация симпатической иннервации почек, ведущая к почечной вазоконстрикции и повышению тубулярной реабсорбции натрия [Кутырина, 2000];
- наличие градиента давления между центральными артериями и почечным перфузионным давлением при стенозе почечных артерий [Persu et al., 1998];
- первичные тубулоинтерстициальные нарушения, приводящие к задержке натрия и заключающиеся в нарушении синтеза рецепторов и белков натриевых каналов в эпителии канальцев [Persu et al., 1998; Алмазов и др., 2000; Шанар, 2000].

Непосредственные эффекты почечной задержки натрия можно представить следующим образом. Накопление натрия в организме приводит к развитию гипervолемии с последующим увеличением сердечного выброса (СВ). Одновременно увеличивается объем внеклеточной жидкости, повышается содержание натрия в сосудистой стенке, что приводит к её набуханию и повышению чувствительности к прессорным влияниям вазоконстрикторных гормонов (ангиотензина, катехоламинов, вазопрессина, сосудосуживающих гормонов эндотелия). Повышение уровня внутрисосудистого натрия сопровождается одновременным накоплением ионов кальция в цитозоле, что создает основу высокого общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и общего почечного сосудистого сопротивления, т. е. задержка натрия и воды почками оказывает воздействие на оба фактора регуляции АД – на величину СВ и величину ОПСС [MacGregor, 1998].

Почечная гипертензия, не зависящая от объема, выявляется у 5–10 % больных. При этом варианте гипертензии объем циркулирующей крови (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 [Кутырина, 2000; Swales, 1998]. Его физиологическими регуляторами являются вазоактивные гормоны – вазоконстрикторы (прессорные вещества) и вазодилататоры (депрессорные вещества).

К вазоконстрикторам относятся: 1) ренин-ангиотензиновая система (ферменты: ренин и ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и гормоны: ангиотензин – 1,2,3,4); 2) эндотелины (эндотелин-1,2,3); 3) адренокортикотропный гормон (АКТГ); 4) катехоламины (адреналин); 5) антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин); 6) гормоны надпочечников (альдостерон, кортизол, хромогранин-А); 7) оубаин (натрийуретический гормон (НУГ) или эндогенный дигиталисподобный фактор (ЭДФ)); 8) тромбоксаны (ТХА2 и В2) и лейкотриены.

К депрессорам относятся: 1) почечные простагландины (ПГЕ 1,2, ПГВ2, ПГА2, ПГF2, ПГИ2 – простаглицлин); 2) семейство натрийуретических факторов (атриальный натрийуретический фактор АНУФ), мозговой натрийуретический фактор, С-натрийуретический фактор (эндотелиальный) и уродилатин; 4) калликреин-кининовая система (каликреин, кининогены, каллидин, брадикинин); 5) оксид азота (NO).

При заболеваниях почек выявляют нарушение физиологических взаимосвязей в каждой из этих парных систем вазоконстриктор–вазодилататор в пользу активации вазоконстриктора [Жарова и др., 1990; Swales, 1998; Кутырина, 2000; Шляхто, 2002]. Причиной активации одного из сильнейших вазоконстрикторов – ангиотензина-2 (АТ-2) – является одновременное воздействие на системы двух факторов, определяющих секрецию ренина почками. С одной стороны, это задержка натрия в организме и свойственное ей увеличение ОЦК, которые подавляют секрецию ренина в юктагломерулярном аппарате (ЮГА) почки. С другой стороны, ишемия отдельных нефронов вследствие поражения приводящих сосудов почек вызывает рост секреции ренина. Суммарное воздействие этих факторов приводит к развитию так называемой относительной гиперренинемии, т.е. повышенной активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) для определенной степени задержки натрия и определенного ОЦК [Swales, 1998; Конькова и др., 2002]. В последние годы в генезе относительной гиперренинемии придают значение, в первую оче-

редь, активации локальной почечной РАС, а также местному образованию ренина и АТ-2 за счет экспрессии гена ренина в сосуды и ткани [Алмазов, Шляхто, 1999; Карпов, 2002].

Физиологические эффекты АТ-2 можно разделить на системные и внутрипочечные.

К системным эффектам АТ-2 относятся: 1) повышение тонуса гладких мышечных клеток сосудов как непосредственно, так и опосредованно – через симпатическую нервную систему путем облегчения передачи импульсов в симпатических ганглиях, стимуляции высвобождения норадреналина из нервных окончаний и подавления его обратного захвата ими [Болезни..., 1997]; 2) стимуляция синтеза кортикостероидов в надпочечниках и регуляторное действие на синтез рецепторов кортикостероидов (в частности, минералокортикоида – альдостерона, обуславливающего задержку натрия и воды с увеличением ОЦК) [Шулутко, 1998]; 3) усиление сократительной активности миокарда. АТ-2 при этом действует опосредованно через вегетативную нервную систему, сдвигая симпатико-парасимпатическое равновесие в сторону преобладания симпатических влияний на сердце [Шулутко, 1998]. V. Dzau [1988] доказал наличие собственной РАС сердца, которая может усиливать контрактильность миокарда и его гипертрофию. Этот факт был подтвержден возможностью регрессии гипертрофии под влиянием ингибиторов АПФ; 4) влияние на центральную нервную систему (ЦНС), проявляющееся высвобождением катехоламинов, АКТГ [Болезни..., 1997], пролактина и вазопрессина, обладающего вазоконстрикторным действием и вызывающего задержку натрия и жидкости в организме [Brooks, Reid, 1986].

Внутрипочечные эффекты АТ-2: 1) сужение приносящей артериолы, клубочка, что приводит к снижению клубочковой гемодинамики и фильтрации [Шулутко, 1998]; 2) снижение коэффициента проницаемости базальной мембраны клубочковых капилляров и уменьшение ее поверхности в результате сокращения мезангиальных клеток [Вандер, 2000]; 3) ингибирование по принципу обратной связи секреции ренина, благодаря наличию специфических рецепторов в различных структурах почечной ткани [Алмазов и др., 2000]; 4) внутрипочечная регуляция функциональной активности нефронов (тубулогломерулярных взаимоотношений [Болезни..., 1997]; 5) усиление реабсорбции натрия в канальцах, а также

уменьшение клиренса свободной воды из-за первичного антидиуретического эффекта, обусловленного его прямым действием на канальцы почек [Алмазов и др., 2000].

Физиологическая система почечных сосудорасширяющих гормонов представлена, как уже указывалось, почечными простагландинами (ПГ) и калликреин-кининовой системой (ККС). Как известно, ПГ мозгового вещества почки оказывают три эффекта, имеющие прямое отношение к экскреции воды: снижают способность АДГ повышать проницаемость эпителия собирательных трубок для воды, усиливают кровоток сосудов этой зоны органа и ингибируют реабсорбцию натрия и хлоридов из толстого восходящего отдела петли нефрона, увеличивая диурез и натрийурез, снижают агрегацию тромбоцитов, уменьшают вазоконстрикторное действие катехоламинов и АТ-2. ПГЕ2 стимулирует секрецию ренина [Шулутко, Перов, 1993; Шулутко, 1998]. Воздействуя на сосуды, ПГ регулируют кровоток во внутренней зоне коркового слоя и в мозговом веществе, увеличивая его или способствуя нормализации, если он снижен. Физиологические эффекты ПГ в корковом веществе почки направлены, прежде всего, на регуляцию почечного кровотока и клубочковой гемодинамики, скорости клубочковой фильтрации. ПГЕ1, I2, V2 и A2 увеличивают скорость клубочковой фильтрации за счет релаксации мезангиальных клеток [Шулутко, Перов, 1993; Preston et al., 1996; Кутырина, 2000].

Сосудорасширяющий и натрийуретический эффекты кининов опосредованы высвобождением ПГ, т.е. кинины стимулируют выработку ПГ в мозговом веществе почек и простациклина (ПГI2) в стенке артериол [Шулутко, Перов, 1993].

Таким образом, физиологические свойства кининов и простагландинов – расслабление сосудов и усиление экскреции натрия – противодействуют развитию артериальной 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 [Рябов, Наточин, 1997; Кутырина, 2000].

Недавно выдвинуто предположение, что в патогенезе натрийчувствительных (объемзависимых) гипертензий играет роль эндогенный дигиталисподобный фактор (ЭДФ) или оубаин (натрийуретический гормон – НУГ). По своей структуре он сходен с