

Современные данные о патогенезе артериальной гипертонии у диализных больных

Дата публикации на сайте: 23.04.12. Дата последнего обновления – 23.04.2012

Категория статьи: [Артер. гипертония](#). [Диализный альманах](#)

Chapter 16: Hypertension in Dialysis Patients

Vito M. Campese, Jaykumar Vidhun, Jeanie Park

Editors: Henrich, William L. "Principles and Practice of Dialysis", 4th Edition, 2009. Lippincott Williams & Wilkins.

Перевод Г.В. Котляровой, С.В. Лашутина

Перевод данного раздела крупного руководства по диализу **Henrich, William L. "Principles and Practice of Dialysis", 4th Edition, 2009. Lippincott Williams & Wilkins. Chapter 16: Hypertension in Dialysis Patients** мы считаем интересным не только для ученых, занимающихся проблемами артериальной гипертонии (АГ) при терминальной почечной недостаточности (ТПН), но и для практикующих диализных врачей. В данной главе впервые подробно описаны такие важные инструменты для прогнозирования сердечно-сосудистой и общей смертности в популяции диализных пациентов как лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), пульсовое давление (ПД) и циркадный ритм артериального давления (АД). Обсуждается признание более высоких цифр АД (АД < 150/90 мм рт.ст.) в качестве целевого АД для большинства пациентов, получающих лечение ГД. Большое внимание с современных позиций уделено роли симпатической нервной системы, эндотелия, окислительного стресса, вторичного гиперпаратиреоза, а также лечения препаратами эритропоэтина и циклоспорина в развитии и усугублении АГ. Особый интерес по-прежнему вызывает исследование группы из Тассина, ключевые моменты которого в данном обзоре представлены очень хорошо.

Здесь представлена 1 часть главы по артериальной гипертонии. 2 часть по лечению АГ будет опубликована несколько позже.

Введение

Связь артериальной гипертонии (АГ) и хронической болезни почек (ХБП) известна со времён Ричарда Брайта, который работал в Guy's Hospital в 1836 году. Заболевание почек, без сомнения, является самой частой причиной вторичной АГ, которая часто является одним из симптомов заболевания почек и способствует его прогрессированию (1). Примерно у 80% больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) наблюдается АГ. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти пациентов на хроническом гемодиализе (ГД), особенно в первый год лечения. Длительная АГ сочетается с повышенной частотой сердечно-сосудистой смертности (ССС) (2), и является основным предиктором ишемической болезни сердца (ИБС) у больных уремией. Наличие АГ даже более важно, нежели курение сигарет и гипертриглицеридемия (3).

Выявление артериальной гипертонии

Артериальное давление следует измерять в соответствии с рекомендациями седьмого доклада Объединенного Национального Комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертонии (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC VII). Больной при измерении АД должен спокойно сидеть на стуле с опорой спины на спинку стула, ноги касаются пола. Измерение АД начинают после 5 минут отдыха. Кофе, физические упражнения и курение должны быть исключены за 30 минут до измерения. Чтобы измерение было точным, манжета должна быть соответствующего размера и в надутом состоянии окружать плечо, по крайней мере, на 80%. С интервалом в 2 минуты делают два или более измерений. Результатом будет среднее значение. Если первые два измерения отличаются более чем на 5 мм рт.ст., выполняют дополнительное измерение. У всех диализных пациентов, АД также должно быть измерено после нахождения в положении стоя

в течение 2 минут. АД следует измерять до и после каждой процедуры диализа или при каждом визите в отделение.

Недавно было выявлено, что лодыжечно-плечевой индекс давления (ЛПИ)⁰¹ является сильным предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности (6). В исследовании с участием 142 пациентов на ГД, Fishbane и соавт. (7) показали, что у пациентов с ИБС, цереброваскулярной патологией и заболеванием периферических сосудов отмечались значительно более низкие значения ЛПИ, чем у пациентов без ССЗ. В исследовании 1010 пациентов, получающих лечение программным ГД, Nojimo и соавт. выявили, что низкие уровни ЛПИ определяются у больных старшей возрастной группы с сахарным диабетом (СД), ИБС и нарушением мозгового кровообращения, высоким значением пульсового давления (ПД)⁰². При многофакторном анализе, наименьшие квартили ЛПИ достоверно коррелировали с повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых осложнений и всех причин. Этот риск также наблюдался и в отношении самой высокой квартили, являющейся, по-видимому, косвенным признаком кальцификации средней оболочки сосуда, media (8). Вследствие этого, этот простой в вычислении индекс был предложен как инструмент для выявления и определения выраженности системного атеросклероза сосудистого русла.

⁰¹ – Лодыжечно-плечевой индекс давления (ЛПИ) рассчитывается как отношение артериального систолического давления в дистальных отделах голени к этому показателю в плечевых артериях:

ЛПИ = sАД на лодыжке/sАД на плече.

(например, sАД на лодыжке равно 140 мм рт.ст., а на плечевой артерии – 110 мм рт.ст., следовательно, ЛПИ = 140/110 = 1,27)

При допустимом градиенте артериального давления в плечевых артериях (до 10 мм рт.ст.), sАД берется по большему показателю, а при гемодинамически значимом поражении обеих подключичных артерий истинное значение ЛПИ искажается. В этом случае большее значение приобретают абсолютные цифры артериального давления и его градиенты между отдельными сосудистыми сегментами.

В норме колебания ЛПИ составляют от 0,9-0,95 до 1,4-1,45

Сниженный лодыжечно-плечевой индекс систолического давления является независимым фактором риска и предиктором развития инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

- Низкие показатели ЛПИ тесно связаны с ростом числа ишемических инсультов (Stroke. 2001 Aug; 32(8):1721-4)
- Применение ЛПИ в рамках системы первичной медико-санитарной помощи может использоваться как часть скрининга и оценки риска заболеваний сердечно-сосудистой системы (Diabetes Care 29:637-642, 2006 American Diabetes Association)
- ЛПИ является независимым фактором риска, наряду с существующими. Раннее выявление сниженного ЛПИ значительно улучшает прогноз преждевременного летального инфаркта миокарда. Рекомендуется включить исследование ЛПИ в рутинный скрининг исследований сердечно-сосудистой системы (Circulation. 2004; 110: 3075-3080. The Edinburgh Artery Study American Heart Association, Inc. Coronary Heart Disease)
- Скрининговые исследования лодыжечно-плечевого индекса позволяют выявить бессимптомных лиц в общей численности населения, которые имеют повышенный риск острых сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендовано включение исследования ЛПИ в программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. 2006 Nov; 189(1):61-9. Epub 2006 Apr 18.

⁰² – Пульсовое давление (ПД) – показатель состояния гемодинамики: разница между систолическим и диастолическим артериальным давлением.

Значение систолического, диастолического и пульсового давления

В общей популяции, отношение между систолическим артериальным давлением (САД) и диастолическим АД (ДАД) и сердечно-сосудистыми катастрофами, является линейным. Напротив, у больных с ТПН эта взаимосвязь выражается кривой U-образной формы. Низкое САД до диализа (менее 110 мм рт.ст.) связано с низкой выживаемостью, равно как и САД более 180 мм рт.ст. ассоциируется с неблагоприятным исходом (9, 10, 11).

Большое пульсовое давление (ПД), особенно у людей среднего и старшего возраста, является независимым фактором риска развития ИБС, и может быть более сильным предиктором у больных с ТПН, чем средние показатели АД. В возрасте от 30 до 50 лет, значения САД и ДАД изменяются в схожей манере, однако, после 60 лет, в то время как ДАД снижается, САД продолжает повышаться. Этим и объясняется увеличение ПД после 60 лет (13). Хотя среднее АД остается постоянным на протяжении всего артериального дерева, ПД заметно увеличивается по направлению от центральных артерий к периферическим. Это связано с распространением волн давления вдоль артериальных сосудов на фоне прогрессивно уменьшающегося диаметра артерий и повышения жесткости сосудистой стенки. Последние данные показали, что ПД обладает важной прогностической ценностью для предсказания коронарных событий у нормотензивных и нелеченных гипертоников среднего и старшего возраста (15). Обзор семи исследований (EWPHE, NEP, MRC1, MRC2, SHEP, Syst-Eur и STOP), которые включали больных АГ с широким диапазоном возрастов и АД, показал, что ПД является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности (16).

В исследовании на большой когорте пациентов без СД на хроническом ГД, было обнаружено, что ПД является независимым предиктором общей смертности (17), и даже более важным фактором, чем САД и ДАД, в прогнозировании общей смертности. В проспективном исследовании 31176 пациентов, получавших лечение ГД, при рассмотрении каждой переменной АД по отдельности, была выявлена обратная связь со смертностью. При поправке на САД, было показано, что ПД более 50-59 мм рт.ст. имеет прямую и сильную корреляцию с увеличением уровня смертности. Каждое приращение 10 мм рт.ст. к ПД было связано с увеличенным на 12% относительным риском смерти [доверительный интервал (ДИ) 1.06-1.18, $p < 0,001$]. Когда больных разделили на пять категорий по САД, ПД было достоверно связано со смертностью только пациентов с САД менее или равным 140 мм рт.ст. Так как ПД увеличивалось в каждой категории САД, процентный показатель пациентов, умерших в течение 1 года, также увеличивался и, так как САД возрастало в каждой категории ПД, то процент смертей снижался до цифр давления выше 165 мм рт.ст. (18). Short-time varying модель АД и смертности показала, что ПД более 75 мм рт.ст. ассоциировано с повышенной смертностью только среди пациентов с САД менее 150 мм рт.ст. (19). Проспективное исследование когорты 180 больных ТПН, получающих лечение программным ГД, со сроком наблюдения в среднем 52 ± 36 месяцев показало, что ПД на сонных артериях и скорость распространения пульсовой волны в аорте являются сильными независимыми прогностическими факторами смертности от всех причин (в том числе и сердечно-сосудистой смертности). Артериальное давление на плече, включая и ПД, не имеют прогностического значения для смертности (20). В проспективном исследовании 432 пациентов (261 и 171 на гемо- и перитонеальном диализе, соответственно) с ТПН, наблюдавшихся в среднем 41 месяц, было показано, что увеличение среднего АД на каждые 10 мм рт.ст. увеличивало относительный риск (ОР) гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) на 48% по данным повторной эхокардиографии, риск выявления застойной сердечной недостаточности (ХСН) de novo на 44% и ИБС de novo на 39%. Интересно, что в этом исследовании была выявлена независимая связь между низким средним АД и смертностью [ОР 1,36 на каждое снижение АД на 10 мм рт.ст., $p = 0,009$] (21). Таким образом, отношение между АД и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ТПН – U-образной формы, в отличие от линейной зависимости между этими параметрами в обычной популяции. Высокое ПД является независимым фактором риска развития ИБС, и, вероятно, более значимым прогностическим фактором у пациентов с ТПН, чем САД или ДАД.

Значение суточного мониторинга артериального давления у диализных пациентов

Благодаря суточному мониторингованию АД (СМАД) появилось больше данных о взаимосвязи между циркадными изменениями АД и повреждением органов – “мишеней”. В норме, АД, как правило, самое высокое в утренние часы, затем в течение дня оно постепенно снижается, достигая ночью наиболее низких значений (22, 23, 24, 25). У некоторых пациентов с АГ (примерно 10% – 25% пациентов с эссенциальной АГ) не отмечается этого нормального снижения АД ночью (ночное снижение АД > 10%) и их называют *nondippers* (26,27), в отличие от *dippers* – лиц с нормальным циркадным ритмом. Среди пациентов с терминальной ХПН(28) и получающих лечение ГД (29, 30, 31), отсутствие суточных колебаний АД и снижения АД ночью отмечается у 74 – 82% пациентов. Иногда, у этих пациентов, ночные цифры АД могут быть выше, чем днем. Так как АД, как правило, измеряется в течение дня, то это может привести к ошибочному впечатлению о хорошем контроле АД (32). Используя СМАД, Agarwal (33) отметил, что у диализных пациентов АД снижается после процедуры ГД и в течение первой ночи, в то время как утром следующего дня оно достигало додиализного (до процедуры) уровня и не снижалось в течение второй ночи.

Механизмы, ответственные за нарушения циркадного ритма АД у пациентов с почечной недостаточностью, остаются неясными. Предполагается роль вегетативных расстройств (34,35), снижения физической активности (36), нарушения дыхания во сне (37,38) и перегрузку объемом (39). Поскольку недостаточное снижение ночного АД (*nondipping*) чаще отмечается у соль-чувствительных пациентов с эссенциальной АГ, и ограничение соли (40,41), как и применение диуретиков (42), благоприятно влияют на нормализацию циркадного ритма ночью, можно было бы предсказать, что перегрузка объемом будет играть главную роль в явлении недостаточного снижения ночного АД у больных на ГД. Тем не менее, ряд наблюдений не поддерживают ведущую роль объемной перегрузки у больных на ГД. Во-первых, междиализная прибавка веса не коррелирует с феноменом *nondipping* (43), во-вторых, медленные и короткие ежедневные ГД не изменяют степени ночного снижения АД, несмотря на сокращение объема внеклеточной воды и лучший контроль артериального давления (44,45).

Корреляции между АД, измеряемым в кабинете врача, и конечными точками сердечно-сосудистых заболеваний (время до выявления ССЗ или смерти от них), как правило, слабые. На основании многочисленных данных пациентов с эссенциальной АГ, было выявлено, что связь между средним суточным АД и частотой сердечно-сосудистых осложнений (46, 47, 48, 49, 50) сильнее, чем с АД, измеряемым при осмотре врача. Кроме того, показано, что среднее АД, измеренное в течение 1 недели дома, было сопоставимо с СМАД и более информативно, чем АД, измеряемое в диализном центре, для прогнозирования прогрессирования гипертрофии левого желудочка (51).

Кроме того, по-видимому, существует связь между отсутствием ночного снижения АД и тяжестью повреждений органов-мишеней сердечно-сосудистой системы. Verdecchia и соавт. (27) отметили, что индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) был достоверно выше у *nondippers*, чем у *dippers*. Между ИМЛЖ и процентом ночного снижения АД была выявлена достоверная обратная корреляция. На большом числе пациентов с АГ была выявлена достоверная связь между ночными САД и ДАД и экскрецией альбумина с мочой и между 24-часовым САД и экскрецией альбумина с мочой у всех пациентов с АГ. Кроме того, достоверная связь выявлена между 24-часовым ДАД и ночным ДАД и экскрецией альбумина с мочой у *nondippers* (52).

Имеются убедительные доказательства того, что отсутствие нормального снижения АД у пациентов на программном ГД, может являться предиктором сердечно-сосудистых осложнений. В проспективном исследовании 168 пациентов на программном ГД, наблюдавшихся в течение в среднем 38 месяцев, соотношение ночь/день для САД было единственным предиктором, ассоциированным со смертностью от всех причин и сердечно-сосудистой смертностью. Поскольку пациенты с более высоким соотношением ночь/день для САД имели более высокие значения 24-часового САД и пульсового давления, произведения $Ca \cdot P$ и гипертрофии левого желудочка, то это соотношение может быть полезным инструментом в оценке ТПН (53). На основании данных 57 диализных пациентов, получавших антигипертензивную терапию в среднем в течение $34,4 \pm 20,4$ месяцев, Amag и соавт. (54) показали, что после поправки на возраст, пол и сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе, повышенное ночное и 24-часовое пульсовое давление и низкое ДАД, измеренное в кабинете врача, ассоциированы с сердечно-сосудистой смертностью. В проспективном исследовании 80 пациентов на ГД было показано, что 70%

из них имели недостаточное снижение ночного АД (*nondippers*), и имели более высокую частоту гипертрофии и асинергии левого желудочка, симптомы ИБС и атеросклероза сонных артерий, чем *dippers*. Показатели суммарной бессобытийной выживаемости (то есть не включавшей летальные исходы от сердечно-сосудистых осложнений), и сердечно-сосудистой выживаемости были достоверно хуже в группе *nondippers*, чем в группе *dippers* (35).

Таким образом, у большинства пациентов с ТПН АД ночью снижается недостаточно. Механизмы, лежащие в основе недостаточного ночного снижения АД при ТПН неясны. Обсуждается влияние симпатической нервной системы (СНС) и синдрома апноэ во сне. Существует независимая связь между недостаточным снижением ночного АД и повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений в популяциях как с, так и без почечной недостаточности. СМАД может служить инструментом для выявления нарушений суточной вариабельности АД, а также для определения тактики обследования и ведения диализных пациентов.

Жесткость аорты у больных ТПН

Эпидемиологические исследования выявили не только увеличенную (высокую) жесткость стенки аорты у пациентов с ТПН, но и то, что она является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов (56), также как и в популяции в целом (57). Жесткость стенки аорты, определяемая измерением скорости пульсовой волны (СПВ или PWV) в аорте, зависит от структуры стенки артерии и ее функции, которые могут изменяться под влиянием АД и процесса старения (58). Было показано, что увеличение СПВ связано с высокими заболеваемостью и риском смерти при ХБП 5 стадии, также как и в общей популяции. Данные поперечного когортного исследования пациентов на ГД свидетельствуют о том, что степень кальцификации брюшной аорты, определяемая в баллах при рентгенологическом исследовании поясничной области в боковой проекции, лучше всего коррелирует с измеряемой СПВ (59). СПВ часто уменьшается при снижении АД, особенно на фоне терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (60) или блокаторами кальциевых каналов (61). Неспособность СПВ уменьшаться в ответ на снижение АД у пациентов с ТПН ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами (62).

Целевое артериальное давление у диализных пациентов

В соответствии с рекомендациями JNC VII, САД менее 120 мм рт.ст. и ДАД менее 80 мм рт.ст. считается нормальным. У пациентов с эссенциальной АГ, получающих антигипертензивную терапию, рекомендованное целевое АД – 140/90 мм рт.ст. по данным исследования HOT (63). В том же исследовании было высказано предположение, что у больных СД целевыми значениями АД должны быть более низкие цифры АД, вероятно, менее 130/80 мм рт. ст. У пациентов с заболеваниями почек, и особенно с уровнем протеинурии более 1 г/сутки, целевое АД должно быть примерно 125/75 мм рт.ст. (исследования AASK и MDRD) (64,65). Несмотря на очевидную важность этого вопроса, идеальное целевое АД для диализных пациентов не установлено. Медицинская финансовая администрация HCFA (HCFA, Health Care Financing Administration – это государственная организация, контролирующая страхование бедных слоев населения, как на федеральном уровне, так и на уровне отдельных штатов США) рекомендует рассматривать АД менее 150/90 мм рт.ст. в качестве целевого АД для большинства пациентов, получающих лечение ГД (66). Рабочая группа по хронической почечной недостаточности и реноваскулярной АГ, тем не менее, рекомендует придерживаться целевого АД менее 130/85 мм рт.ст. (67). В единственном проспективном исследовании, выполненном к настоящему моменту, с участием пациентов, получавших лечение программным ГД, было показано, что при АД 140/90 мм рт.ст. риск развития ГЛЖ и смерти снижается до минимума (21). Национальный Почечный Фонд США по Инициативе Качества Лечения Заболеваний Почек (NKF-KDOQI) рекомендует следующие целевые уровни АД у больных, получающих лечение ГД: до начала процедуры ГД – менее 140/90 мм рт.ст. и после окончания процедуры ГД – менее 130/80 мм рт.ст. (68). Эти разные рекомендации отражают существующую неопределенность в том, что до конца не известно, какие именно уровни АД ассоциированы с лучшими исходами в этой популяции пациентов. Charra и соавт. (69) удалось добиться лучшего контроля АД и выживаемости больных при проведении более длительного и медленного диализа (средний

Kt/V = 1,67). На этой группе больных было показано 2,2-кратное увеличение риска сердечно-сосудистой смертности у пациентов со средним додиализным САД, равным 98 мм рт.ст. (эквивалентно АД 130/80 мм рт.ст.) по сравнению с пациентами с цифрами САД менее 98 мм рт.ст. (70). Другие исследователи также показали лучшую регрессию гипертрофии левого желудочка при проведении медленного диализа (71). Foley и соавт. (72) обнаружили, что после поправки на возраст, СД, ИБС, уровни гемоглобина и сывороточного альбумина, увеличение САД на каждые 10 мм рт.ст. независимо связано с прогрессирующим увеличением концентрической ГЛЖ, развитием сердечной недостаточности de novo, а также ишемической болезни сердца de novo. Это означает, что, помимо факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, АД играет важную и самостоятельную роль в повреждении сердца. Другие исследования, однако, не выявили сильной связи между АД и смертностью в диализной популяции. Zager и соавт. (73) обратили внимание на наличие "U-образной" зависимости между АД и смертностью, с чрезмерно высоким риском смертности у пациентов с наиболее низкими и высокими уровнями АД. Port и соавт. (74) на основании U.S. Renal Data System (Почечной базы данных) отметили за период наблюдения от 2 до 3 лет увеличение смертности на 86% пациентов с низким (менее 110 мм рт.ст.) САД до процедуры диализа. Salem и соавт. (75) не выявили отрицательного влияния АД на 2-летнюю выживаемость. Тем не менее, исследования, проведенные Charra и соавт. показывают, что для того, чтобы отметить положительный эффект от снижения АД может потребоваться более 5 лет. Споры вокруг взаимоотношений между АД и исходами могут быть в значительной степени обусловлены тем, что у многих пациентов с предшествующей длительной АД на фоне лечения заместительной почечной терапией развивается сердечная недостаточность с последующим снижением АД (т.е. обратная причинная связь). Поэтому наблюдательные исследования с поперечной оценкой факторов риска могут выдвигать ложные выводы. В исследовании с участием 164 пациентов, получавших лечение ГД, большие по величине подъемы САД были связаны с повышенным риском развития не смертельных сердечно-сосудистых осложнений. В этом исследовании было показано, что САД более 172 мм рт.ст. ассоциировано с сердечно-сосудистыми катастрофами, в то время как связь между САД и смертностью от всех причин не была обнаружена. (В этом исследовании, однако, оценивались только значения АД до диализа, не включались данные о группах пациентов с низкими значениями АД, не проводились данные АД в динамике) (76).

В исследовании с участием 13 792 пациентов, начинавших лечение ГД, по выявлению связи между смертностью от всех причин и соблюдением принципов KDOQI, уровни АД, удовлетворяющие рекомендациям, были связаны с увеличением смертности во всех группах, за исключением пациентов в возрасте от 20 до 45 лет. (Это было ретроспективное когортное исследование; прием лекарственных препаратов, тип доступа, прибавка веса в междиализный период времени, артериальная гипотония во время ГД не оценивались и измерение АД не было стандартизировано) (77). Исследование 184 больных без СД с момента установления диагноза ХБП и, в среднем, в течение 62 месяцев от начала лечения ГД показало, что неконтролируемая АД (более 140/90 мм рт.ст.) была связана с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин. У 76% пациентов с неконтролируемой АД до ГД, АД сохранялась и во время процедуры лечения ГД, причем у 1/3 она оставалась неконтролируемой (78). Используя модель с изменяющимися во времени переменными (time-varying model) для изучения того, как связь между исходным АД и смертностью может меняться с течением времени, было показано, что исходные значения САД до диализа менее 120 мм рт.ст. ассоциированы с повышением смертности от всех причин в течение первых 2 лет лечения. У пациентов с более чем 3-х летним сроком наблюдения, исходные значения САД до диализа более 150 мм рт.ст. были связаны также с повышенной смертностью. В моделях оценки вероятности летального исхода и изменения АД с течением времени, значения САД до диализа менее 140 мм рт.ст. и менее 110 мм рт.ст. после диализа были связаны с повышенной сердечно-сосудистой смертностью (19).

Неясно, какие значения АД должны использоваться в качестве ориентира для начала терапии и контроля развития сердечно-сосудистых осложнений. Данные некоторых исследований позволяют предположить, что значения САД до диализа лучше всего коррелирует с ГЛЖ (79). В другом исследовании было высказано предположение, что значения АД после ГД являются более репрезентативными, чем средние цифры междиализного АД, измеряемые при суточном мониторинге АД (80). Другие полагают, что средние значения АД до и после ГД могут быть лучшим индикатором среднего

междиализного АД (81). В действительности, ни один из обсуждаемых выше показателей, не является хорошим маркером междиализного АД (82). Эта проблема осложняется известным фактом, что у 40% – 50% пациентов отмечается снижение АД во время диализа, а также тем, что это снижение длится коротко (от 12 до 24 часов). Поэтому, возможно, амбулаторное измерение АД (АВРМ) или самостоятельное измерение АД дома – лучшие маркеры междиализной прибавки веса.

Парадоксальный подъём АД во время процедуры ГД

Артериальной гипертонии, возникающей во время процедур ГД, уделено крайне мало внимания. Она наблюдается у небольшого количества пациентов и причины ее не до конца понятны. Одним из объяснений АГ является удаление некоторых антигипертензивных препаратов во время процедуры ГД. Во время процедур ГД в крови снижается концентрация ингибиторов АПФ и миноксидила, но практически не изменяется концентрация блокаторов кальциевых каналов.

Кроме того, чрезмерный забор жидкости во время ультрафильтрации может привести к парадоксальному повышению АД, а не к гипотонии. Это связано с чрезмерной стимуляцией ренин-ангиотензиновой системы в ответ на снижение объема циркулирующей крови (ОЦК). Другим объяснением, которое еще не до конца подтверждено, может быть повышение АД в результате избыточной активации ЦНС. Активация этой системы играет важную роль в патогенезе АГ, ассоциированной с заболеваниями почек, и может играть важную роль в развитии диализ-ассоциированной АГ. С другой стороны, другие исследования показали, что интенсивная ультрафильтрация может уменьшить выраженность диализ-ассоциированной АГ. В исследовании 7 пациентов с дилатацией камер сердца и диализ-ассоциированной АГ, интенсивная ультрафильтрация приводила к снижению АД и дилатации камер сердца, а также к нормализации цифр АД во время диализа (83). Эндотелиальная дисфункция также может вносить вклад в развитие диализ-ассоциированной АГ. Исследование 30 пациентов с доказанной диализ-ассоциированной АГ в сравнении с группой контроля показало, что у этих пациентов отмечаются более высокие уровни АД до процедур ГД, ниже снижение в процентах от объема крови (ОЦК), и почти отсутствие изменений катехоламинов и ренина в плазме крови. У пациентов с подтвержденной интрадиализной АГ отмечалось более высокое общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что может быть связано с дисфункцией эндотелия (84).

Патогенез артериальной гипертонии у больных с ТПН

Патогенез АГ у пациентов с ТПН является сложным и, вероятно, многофакторным (табл. 1). Считается, что натрий, объем крови (volume status) и активация ЦНС играют ключевую роль (рис. 1).

Таблица 1. Факторы, обуславливающие развитие АГ при ТПН.

Натрий и избыточный внутрисосудистый объем (volume excess)
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
Адренергическая система и функция барорецепторов
Сосудорасширяющие вещества, производные эндотелия
Сосудосуживающие вещества, производные эндотелия
Применение эритропоэтина
Двухвалентные ионы и паратиреоидный гормон
Предсердный натрийуретический пептид
Структурные изменения артерий
Предшествующая эссенциальная артериальная гипертензия
Другие факторы: анемия, АВ-фистула, вазопрессин, серотонин, нарушение функции щитовидной железы, пептид, связанный с геном кальцитонина (calcitonin gene-related peptide, CGRP), гиперкальциемия, прием стероидных гормонов или ингибиторов кальциневрина

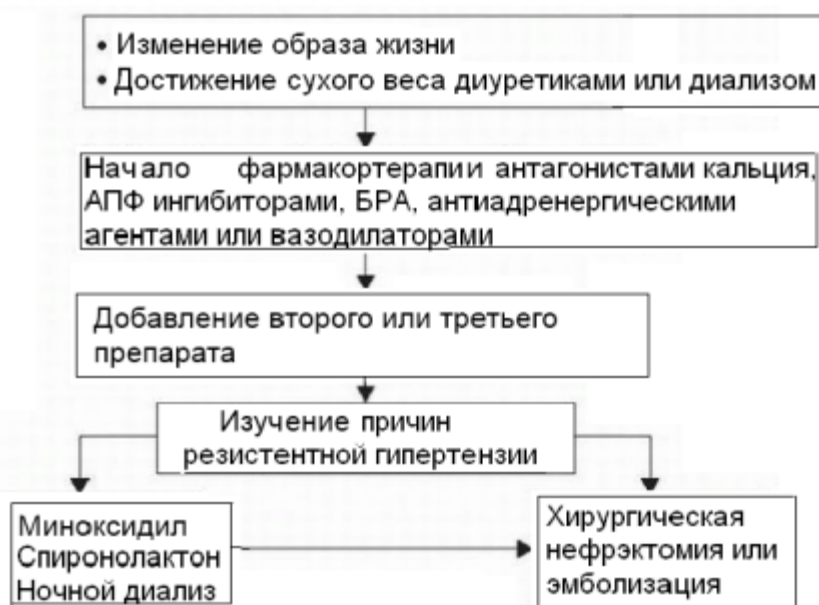


Рис. 1. Алгоритм лечения гипертензии у больных с хронической почечной недостаточностью. АПФ - ангиотензин превращающий фермент. БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина

Роль натрия и объема крови

Избыточный внутрисосудистый объем – наиважнейший патогенетический фактор АГ у пациентов с ХПН. Тем не менее, отношения между прибавкой веса между двумя процедурами диализа и АГ противоречивы. В некоторых исследованиях было установлено, что увеличение внутрисосудистого объема влияет на АД в междиализные промежутки времени, в то время как другие исследования не выявили этой связи (72,85). Анализ подгрупп исследования CLIMB показал, что САД до процедуры ГД и изменения цифр САД в течение всего времени от начала ГД и после его окончания были достоверно связаны с междиализной прибавкой веса, и эта связь была наиболее сильной в группе пациентов моложе 48 лет, не имевших СД (86).

Основные доказательства в пользу роли увеличенного объема внеклеточной жидкости (extracellular volume, ECV) в развитии АГ получены в ходе наблюдений группы из Тассина, которые показали, что при удалении избыточной жидкости во время медленной процедуры гемодиализа (8 часов 3 раза в неделю) при достижении "сухого веса" АД нормализовалось более чем у 90% пациентов. Хотя на момент начала лечения ГД 89% пациентов получали антигипертензивные препараты, менее 5% из них все еще требовались антигипертензивные препараты спустя 3 месяца (87). Интересно, что, несмотря на нормализацию объема внеклеточной жидкости (ECV), достигнутую в первый месяц лечения диализом, АД продолжало снижаться еще в течение последующих 8 месяцев, несмотря на отмену антигипертензивных препаратов. Важно также подчеркнуть, что во время длительного и медленного ГД, проводившегося в Тассине, частота эпизодов артериальной гипотензии и мышечных судорог во время диализа была очень низкой.

Причины достижения более эффективного контроля АД при помощи длительного медленного диализа могут быть связаны с более эффективным контролем внеклеточного объема с низкой частотой гипотензивных эпизодов. Кроме того, "сухой" вес, вероятно, тяжелее достичь при проведении короткого, чем при проведении длительного и медленного ГД.

Исследователи из Тассина сравнили жидкостной статус (fluid status) и АД у нормотензивных пациентов на длительном и медленном диализе из их центра с нормотензивными и гипертензивными пациентами, получавшими лечение ГД во время коротких процедур ГД (от 3 до 5 часов) в центрах Швеции (88). Жидкостной статус (fluid status) определяли методом биоимпеданса, измерением диаметра нижней полой вены (IVCD) при ультразвуковом исследовании, онлайн мониторингом изменений объема крови. Пациенты с нормальными цифрами АД как из центра Тассина, так и из шведских центров достоверно не различались по объему внеклеточной жидкости (ECV) и диаметру нижней полой вены (IVCD) до и после процедуры диализа. У больных с АГ из Швеции были достоверно более высокие значения объема внеклеточной жидкости (ECV) и диаметра нижней полой вены (IVCD), чем у нормотензивных пациентов. Снижение объема крови (ОЦК) во время диализа было большим у нормотензивных пациентов из Швеции, чем у пациентов из Тассина, предположительно в результате более высокого уровня ультрафильтрации. Доза диализа, оценивавшаяся по Kt/V по мочеvine, была выше, в целом, в когорте пациентов из Тассина ($1,93 \pm 0,43$), но она была схожей у пациентов и с АГ и нормальным АД из Швеции ($1,58 \pm 0,34$ vs. $1,55 \pm 0,43$; соответственно).

В целом, эти данные показывают, что нормальные цифры АД у диализных пациентов могут быть достигнуты, независимо от длительности процедуры и дозы диализа, при условии, что контроль за объемом внеклеточной жидкости (ECV) после процедуры ГД является адекватным.

Несколько исследований показали, что короткие ежедневные процедуры ГД могут быть ассоциированы со значительным снижением АД, уменьшением доз антигипертензивных препаратов, а также индекса массы ЛЖ (45,89,90). Данные исследования по заболеваемости и смертности на диализе (Dialysis Morbidity and Mortality Study by the US. Renal Data System) показали, что увеличение междиализного веса и несоблюдение режима диализа являются независимыми предикторами высоких цифр АД (91). Нормализация объема внеклеточной жидкости, по всей видимости, также приводит к нормализации суточного ритма АД (92).

У пациентов, у которых, несмотря на интенсивную ультрафильтрацию, сохраняются высокие цифры АД, натрий и избыточный объем внеклеточной жидкости могут играть лишь второстепенную роль. Отсутствие корреляции между обменным натрием и/или объемом внеклеточной жидкости (ECV) и АД у этих пациентов подтверждает это предположение (93,94).

Механизмы, посредством которых избыточное количество натрия может привести к АГ у пациента с уремией, сложные (Табл. 2). Согласно гипотезе Guyton (95), избыток натрия приводит к увеличению внеклеточного объема и увеличению сердечного выброса, что сопровождается увеличением общего периферического сопротивления (ОПСС) вследствие локальных процессов ауторегуляции. У пациентов сТПН и нормальным АД, тенденция к

высокому сердечному выбросу полностью компенсируется снижением периферического сосудистого сопротивления, но эти компенсационные механизмы не работают у пациентов с АГ (96). По мнению некоторых исследователей, это может быть связано с ложно завышенными (не соответствующим потребностям) уровнями ангиотензина II (А-II) или катехоламинов плазмы по отношению к жидкостным составляющим тела человека и объему внеклеточной жидкости (ECV) или из-за повышенной чувствительности к эндогенным веществам с сосудосуживающим действием.

Другим объяснением является то, что перегрузка Na^+ может увеличивать секрецию дигиталисоподобных ингибиторов Na^+/K^+ АТФазы гладких мышц сосудов (97,98).

Таблица 2. Механизмы, в результате которых избыток натрия может привести к артериальной гипертензии.

Увеличение объема внеклеточной жидкости
Повышение чувствительности сосудов к действию сосудосуживающих гормонов
Повышение периферического сопротивления сосудов
Повышение секреции дигиталисоподобных веществ, снижающих активность Na^+/K^+ АТФазы
Повышение норадренергической активности
Увеличение окислительного стресса и снижение синтеза оксида азота
Нарушение функции барорецепторов
Структурные изменения сосудистой стенки

Воено и соавт. (99) измерили активность Na^+/K^+ АТФазы эритроцитов у 38 диализных пациентов и отметили более низкую активность помпы у больных с АГ, в отличие от пациентов с нормальным АД. В гипертонической группе выявлена обратная корреляция между активностью Na^+/K^+ АТФазы и ОПСС. Вследствие ингибирования Na^+/K^+ АТФазы, будет возрастать внутриклеточный Na^+ параллельно с увеличением цитозольного Ca^{2+} , что приведет к повышению базального тонуса сосудов и усилению реакции сосудов на сосудосуживающие вещества. Увеличение внутриклеточного Na^+ также может вызывать отек стенок артериол с последующим сужением просвета артериол и повышением ОПСС (100).

Роль ренин-ангиотензиновой системы

Большое значение придают роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе АГ у диализных больных, особенно при так называемой рефрактерной к диализу АГ (101,102). Во-первых, у этих больных часто выявляют патологическую связь между обменным натрием или объемом крови и активностью ренина или А-II крови. Это говорит о том, что даже "нормальная" концентрация в плазме ренина может, в некоторых случаях, быть чрезмерно высокой, при избытке натрия или увеличенного объема крови. Во-вторых, была выявлена прямая связь между активностью ренина плазмы и АД в группе диализных пациентов. В-третьих, АД снижается у большинства этих пациентов при назначении ингибиторов АПФ или БРА. Наконец, билатеральная нефрэктомия у большинства этих пациентов приводит к нормализации АД (хотя вклад в нормализацию цифр АД могут вносить и другие факторы, такие как устранение афферентной стимуляции от почек к ЦНС).

Недавние исследования показали, что альдостерон способствует развитию АГ и повреждению почек в модели оставшейся ткани почек у крыс. Ингибиторы АПФ и БРА снижают повышенный уровень альдостерона. По всей видимости, в этой модели антигипертензивный эффект этих препаратов в значительной степени опосредован подавляющим воздействием на альдостерон (103).

Роль повышенной активности симпатической нервной системы

Имеется 2 главных функциональных типа почечных чувствительных рецепторов и афферентных нервов: (а) почечные барорецепторы, увеличивающие свою активность в ответ на изменения почечной перфузии и внутрпочечного давления, (б) почечные хеморецепторы, стимулируемые ишемическими метаболитами или уремическими токсинами (104,105).

У крыс хеморецепторы, в зависимости от их уровня активности в покое и видов стимулов, вызывающих реакцию, делятся на два типа: R1 и R2. В экспериментах на животных, стимуляция этих афферентных нервов метаболитами, образующихся при ишемии (аденозин), или уремическими токсинами (мочевина) вызывала рефлекторное увеличение активности СНС и АД (108). Хроническая стимуляция этих афферентных нервов может привести к гиперактивности симпатической нервной системы и АД (Рис. 1).

Прямые и косвенные доказательства указывают на вклад повышенной активности СНС в патогенезе АД у пациентов с ХПН (109, 110, 111, 112, 113). Уровни норадреналина (НА), как правило, увеличены у пациентов ГД (114,115), но эти уровни, определяемые до, либо после процедуры ГД, плохо коррелирует с уровнем АД (115, 116). Непосредственная регистрация активности нейронов от постганглионарных симпатических волокон малоберцовых нервов больных на хроническом диализе показала больший уровень разряда в симпатических нервах, чем в контрольной группе (117). При этом у пациентов на ГД, перенесших двустороннюю нефрэктомия, уровень разряда в симпатических нервах был таким же, как у здоровых людей и нормальном АД. Однако одномоментный характер исследований не позволяет доказать причинную связь между нейрогенным сигналом от почек в состоянии ХПН и повышением активности СНС.

Ligtenberg и соавт. (121) сообщили о более высоких разрядах симпатических нервов мышц у пациентов с ХПН и ренин-зависимой АД, при сравнении с подобранной по возрасту и весу контрольной группой. Klein и соавт. (122) наблюдали повышение активности симпатических нервов мышц у больных с поликистозом почек и АД, независимо от функции почек.

Другими механизмами, влияющими на увеличение активности СНС у пациентов с уремией, являются уменьшение количества центральных дофаминергических сигналов (125). У больных с ХПН и АД отмечается повышенная способность дегидроксифенилаланина (ДОФА) и дофамина присоединять сульфогруппы, при этом дофамина сульфат ослабляет биологическое действие свободного дофамина. Увеличение симпатической активности при ХПН может быть также связано со снижением чувствительности барорецепторов (112,126), нарушением функции блуждающего нерва (127), повышением внутриклеточной концентрации кальция (128), и увеличением в плазме β -эндорфина и β -липотропина (129). Увеличение нейропептида Y в ответ на перегрузку жидкостью, также может участвовать в развитии АД при ТПН (130).

Ингибиторы АПФ снижают активность периферической симпатической нервной системы у пациентов с ХПН (107 121). Кроме того, блокаторы рецепторов АТ-1 уменьшают активность СНС в модели нейрогенной АД, связанной с повреждением почек (131).

Роль эндотелия сосудов

Располагаясь на границе между циркулирующей кровью и гладкомышечными клетками сосудов, эндотелиальные клетки обладают несколькими ключевыми функциями (118,132): (а) являются первым барьером на пути циркулирующих антигенов и активно участвуют в реакциях защиты (б), участвуют в предотвращении и образовании тромба через взаимодействие с тромбоцитами, фибринолитической системой и каскадом свертывания; (с) удаляют из крови такие вещества, как серотонин и норадреналин, (г) активируют пептиды, такие как ангиотензин и инактивируют другие, например, как брадикинин (е), могут играть ключевую роль в развитии фиброза и утолщения стенок кровеносных сосудов, а также (е) обеспечивают регуляцию регионального кровотока и сосудистого сопротивления.

В 1977 году Moncada и соавт. (119,133) показали, что эндотелий является основным источником простациклина. В 1980 году Furchgott и соавт. (134) продемонстрировали, что в расслаблении гладкомышечной мускулатуры артерий в ответ на введение ацетилхолина

играет важную роль эндотелий, который синтезирует оксид азота (NO). Yanagisawa и соавт. (138) удалось выделить эндотелин (ЭТ), до сих пор являющийся самым мощным из открытых сосудосуживающих веществ. Другими изучаемыми сосудосуживающими факторами, производными эндотелия являются: PG H₂ (139) и эпидермальный фактор роста (ЭФР), который является митогеном для гладкомышечных клеток *in vitro* и участвует в сокращении гладкомышечных клеток артерий. Мезангиальные клетки почечных клубочков экспрессируют рецепторы ЭФР, благодаря чему ЭФР может регулировать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (140).

Ряд исследователей полагают, что эти вазоактивные пептиды могут играть определенную роль в развитии АГ (141,142) на основании следующих предположений:

- нарушение баланса между NO и EDCF может привести к повышению сопротивления почечных сосудов, ОПСС и АГ.
- повреждение эндотелия сосудов на фоне АГ может привести к патологическому производству эндотелием вазоактивных факторов (143).
- эндотелий может влиять на системный кровоток через секрецию веществ, воздействующих на другие ключевые регуляторы. Эндотелин, например, стимулирует высвобождение предсердного натрийуретического пептида (АНП).

Сосудосуживающие факторы, производные эндотелия (EDCF)

Роль эндотелина в развитии диализ-ассоциированной АГ находится в центре внимания активных исследований и споров.

Эндотелины идентифицированы в различных тканях, таких как легкие, почки, мозг, периферические эндокринные ткани, плацента. Эндотелин-1, в отличие от эндотелина-2 и эндотелина-3, продуцируется также эндотелиальными клетками. Эндотелин-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, но очень быстро образуется под воздействием многих факторов: адреналина, ангиотензина-II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических воздействий. В физиологических концентрациях эндотелин действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Таким образом, при помощи одного и того же фактора реализуются две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление).

Аффинитет ЭТ-1 примерно в 100 раз больше, чем у ЭТ-3. Самым мощным сосудосуживающим действием обладает ЭТ-2, затем следуют ЭТ-1 и ЭТ-3. ЭТ-1 усиливает сосудосуживающие эффекты других гормонов, таких как норадреналин. Антагонисты кальциевых каналов подавляют сосудосуживающие и потенцирующие эффекты ЭТ-1.

Кроме сокращения ГМК сосудов, эндотелин обладает митогенным действием в отношении ГМК сосудов, мезангиальных клеток и фибробластов. Он вызывает сокращение гладких мышц бронхов, матки, кишечника и мочевого пузыря, обладает выраженным влиянием на сердце (положительный изотропный и хронотропный эффекты, стимулирует высвобождение натрийуретического пептида). Цитокины, тромбин и вазоактивные гормоны, таких как адреналин, А-II и вазопрессин стимулируют высвобождение эндотелина из эндотелиальных клеток. Кроме того, физические раздражители, такие как сдвиг напряжения ("shear stress") могут увеличить производство эндотелина. ЭТ-1 также играет важную роль в качестве локально синтезируемого вазоактивного пептида, участвующего в регуляции почечной гемодинамики и выделительной функции (146).

Эндотелин-1 может участвовать в развитии АГ. Yokokawa и соавт. описали двух пациентов с гемангиоэндотелиомой, редким злокачественным новообразованием сосудов, при котором уровни эндотелина в 10 – 15 раз выше, чем у здоровых людей и у больных гипертонической болезнью, соответственно. Удаление опухоли хирургическим путем привело к нормализации АД в обоих случаях. У одного пациента рецидивирование опухоли сопровождалось повышением в плазме уровня эндотелина и развитием АГ (147). Данные об увеличении уровня ЭТ-1 при эссенциальной АГ противоречивы (148,149).

У больных ХПН с АГ уровни ЭТ-1 выше, чем у пациентов с нормальным АД (150,151). Suzuki и соавт. (152) обнаружили повышенные уровни ЭТ-1 и ЭТ-3 у пациентов на ГД, которые могут быть либо связаны с уремическим состоянием, либо влиянием процедуры ГД на эндотелиальные клетки (153). Miyauchi соавт. (154) выявили повышение уровней ЭТ-1, ЭТ-3 у пациентов на ГД и положительную корреляцию между ЭТ-1 и уровнем АД. Lebel и соавт. (155) наблюдали более высокие концентрации ЭТ-1 и цифры среднего АД у пациентов ГД, чем у пациентов на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД). Дальнейшие исследования с использованием агонистов рецепторов к ЭТ-1 необходимы для того, чтобы доказать, играет ли ЭТ-1 роль в развитии АГ у пациентов с уремией.

Вазодилатирующие факторы, производные эндотелия

Эндотелиальные клетки в ответ на увеличение потока крови, напряжение сдвига и связь с агонистами через высвобождение определенных медиаторов вызывают расширение сосудов. К этим веществам относятся простагландин I₂ (PGI₂), гиперполяризующий фактор, производный эндотелия (EDHF) и NO.

PGI₂ после активации брадикинином увеличивает уровни циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в ГМК сосудов, что приводит к расширению сосудов. Он также ингибирует адгезию тромбоцитов и обладает тромболитическим и цитопротективным действием. PGI₂ и NO усиливают сосудистые и антиагрегационные влияния друг друга даже при концентрациях ниже пороговых (156,157,158).

В 1988 году Feketou и Vanhoutte (159) обнаружили EDHF в бедренной артерии собаки. EDHF открывает кальций-активируемые K^+ / Ca^{2+} каналы гладких мышц сосудов, приводя к поступлению K^+ из клеток наружу, гиперполяризации и расслаблению сосудистой стенки. Деполяризация гладкомышечных клеток при высоком внеклеточном уровне K^+ или наличии ингибиторов каналов блокируют действие EDHF. Активность EDHF ослабляется убаином, K^+ / Na^+ ингибитором АТФ-азы, но не ингибиторами циклооксигеназы или NO-синтазы. Химическая формула EDHF не расшифрована. В качестве EDHF обсуждаются перекись водорода и калий. При сахарном диабете и АГ нарушение EDHF способствует эндотелиальной дисфункции (160). Из различных сосудорасширяющих веществ, определенных к настоящему времени, EDRF – эндогенный стимулятор гуанилат-циклазы привлекает наибольшее внимание. Открытие образования NO с помощью NO-синтазы в эндотелии сосудов из аминокислоты L-аргинина открыло новое направление биологических исследований. Определены некоторые формы NO-синтазы. Выделяют форму, зависимую от цитозольного Ca^{2+} / кальмодулина, которая приводит к высвобождению NO на короткий период времени в ответ на активацию рецептора или физическое воздействие. Вторая форма NO-синтазы не зависит от цитозольного Ca^{2+} , для ее активации требуется тетрагидробиоптерин помимо других кофакторов, ингибируется глюкокортикоидами. Эта вторая форма NO-синтазы может активироваться цитокинами макрофагов, клетками эндотелия, а также рядом других клеток. Наиболее четко определенной ролью индуцибельной NO-синтазы является цитотоксическая, участие в патологической вазодилатации сосудов и повреждении тканей также возможно. Среди форм NO-синтазы, которые были изолированы, форма, обнаруженная в головном мозге, нейронная синтаза оксида азота (nNOS), по всей видимости, модулирует активность симпатической нервной системы.

Хроническое ингибирование синтеза NO метиловым эфиром NW-нитро-L-аргинина (L-NAME) недавно стало использоваться для моделирования АГ у животных. Введение нитро-L-аргинина крысам вызывает системную АГ, выраженную почечную вазоконстрикцию с последующим ухудшением перфузии почек, снижение СКФ и увеличение фракции фильтрации и уровня ренина плазмы (148,149,162,163). При гистологическом исследовании почек выявлены сужение просвета артериол на большом протяжении, фокальная облитерация артериол, сегментарный фибриноидный некроз клубочков (164,165). Sakuma и соавт. (166) показали, что введение NG-метил-L-аргинина (ингибитора NO-синтазы) мужским особям крыс Wistar увеличивало активность СНС почек и приводило к развитию системной АГ. Они также показали, что после пересечения позвоночника на уровне С-1 С-2 наблюдалось снижение активности СНС почек и уменьшение цифр АД, подразумевая, что NO может играть определенную роль в центральной регуляции тонуса СНС.

Vallance и соавт. (167) показали, как *in vitro*, так и *in vivo*, что синтез NO может ингибировать эндогенное соединение [асимметричный диметиларгинин (ADMA)]. Они также обнаружили достоверно более высокие концентрации ADMA и достоверно более низкое соотношение аргинина к диметиларгинину у пациентов с хронической уреимией на программном ГД, повышая вероятность того, что АГ у пациентов на программном ГД может быть связана с ингибированием синтеза NO, вызванным повышением уровня этого циркулирующего эндогенного ингибитора. Уровень ADMA может существенно снижаться во время процедуры диализа (168). У чувствительных к соли больных АГ (169) и крыс Dahl (170) уровни ADMA повышены. Существует также доказательства участия ADMA в патогенезе атеросклероза (171).

Адреномедуллин

При системной инфузии адреномедуллина, АД у здоровых людей достоверно снижается (173). У больных на программном ГД уровни адреномедуллина в плазме были выше, чем в контрольной группе, даже после удаления жидкости ультрафильтрацией (174). Повышение уровня адреномедуллина может частично замедлять рост АД у больных на ГД.

Окислительный стресс и артериальная гипертензия

Кислородные радикалы и системы антиоксидантной защиты, такие как супероксиддисмутаза, влияют на тонус и функцию сосудов. Они стимулируют пролиферацию и гипертрофию ГМК сосудов и фибробластов (180), участвуют в ремоделировании сосудов, увеличивая экспрессию молекул адгезии, активацию матричных металлопротеиназ, индуцируют рост и миграцию ГМК сосудов (178,181). Кроме того, активные формы кислорода могут непосредственно стимулировать сокращение сосудов, либо через вступление в реакцию с NO и образование пероксинитрита ($O_2^{\cdot -} + NO \rightarrow ONO_2^{\cdot -}$) (182). Пероксинитрит может вызывать окислительное повреждение ДНК, липидов и белков клеток сосудов и в результате приводить к эндотелиальной дисфункции (183,184).

По данным многочисленных исследований продукция активных форм кислорода при уремии высокая (190). Vaziri и соавт. (191) обнаружили высокие уровни активных форм кислорода (АФК) у уреимических крыс, их реакцию с NO с образованием цитотоксических реактивных форм азота, способных реагировать с белками и повреждать другие молекулы. Антиоксидантная терапия уменьшала выраженность ренальной АГ, приводила к увеличению производства NO сосудами и уменьшению нитротирозина в тканях. Истощение глутатиона, эндогенного "мусорщика" АФК, вызвало выраженное повышение нитротирозина, производного пероксинитрита, а также существенное увеличение цифр АД у крыс (192).

Точный механизм, посредством которого окислительный стресс может вызывать повышение АД, не изучен. Обсуждается влияние АФК на регуляторные процессы норадренергической передачи в головном мозге. Учитывая, что NO вызывает тоническое торможение активности центральной СНС, увеличение производства АФК могут усилить окисление и инактивацию NO, что в результате приведет к активации СНС.

Роль эритропоэтина

Появление рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) существенно улучшило лечение анемии и качество жизни пациентов сХПН. Тем не менее, повышение гематокрита (Hct) при лечении рчЭПО может привести к ряду негативных побочных эффектов, включая прогрессирование АГ. У пациентов с ХПН, ухудшение контроля АД может усугублять прогрессирование заболевания почек; у пациентов ГД может появиться потребность в приеме антигипертензивных препаратов и потенциально увеличиться риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Во время исследований рчЭПО у диализных пациентов было показано, что увеличение ДАД более чем на 10 мм рт.ст. и /или необходимость увеличения антигипертензивной терапии на фоне терапии рчЭПО наблюдались у 88 (35%) из 251 пациента, страдавшего ранее АГ. Аналогичное повышение АД было отмечено у 31 из 71 (44%) пациента с нормальным АД, причем 32% из этих пациентов требовалась

антигипертензивная терапия (195,196). Интересно, что повышения АД не отмечалось при назначении рчЭПО по поводу анемий другого генеза, на основании чего можно предположить, что гипертоническое действие рчЭПО может проявляться только при поражении почек (197). Повышение АД во время терапии рчЭПО обычно наблюдается в течение 2-16 недель, хотя некоторые пациенты могут отмечать повышение АД и через несколько месяцев после начала терапии.

В группу наибольшего риска развития АГ во время терапии рчЭПО можно отнести пациентов с тяжелой анемией, пациентов с крайне быстрой коррекцией анемии, с АГ в анамнезе и, возможно, пациентов, с остаточной функцией почек.

Клинические и экспериментальные исследования подтвердили важность гематокрита в регуляции как системного, так и почечного кровотока (198,199). Анемия приводит к развитию гипердинамического состояния, необходимого для поддержания достаточного поступления кислорода в периферические ткани. Гипердинамическое состояние характеризуется увеличением сердечного выброса и снижением ОПСС. Масса ЛЖ и конечного диастолического диаметра также увеличивается в ответ на гипердинамическое состояние. Коррекция анемии рчЭПО приводит к снижению сердечного выброса и повышению ОПСС. Пациенты, у которых на фоне терапии рчЭПО развилась АГ или степень тяжести АГ стала выше, либо отмечают дальнейшее чрезмерное увеличение ОПСС в ответ на увеличение гематокрита, либо снижение сердечного выброса, не достигающее уровня, имеющегося у пациентов с нормальным АД (Табл. 3). Неспособность миокарда адаптироваться к этим изменениям может быть обусловлена сниженным диастолическим расслаблением желудочков сердца или нарушением функции барорецепторов. Увеличение вязкости крови во время терапии рчЭПО коррелирует с увеличением ОПСС, но не с изменением АД (200). У больных с эссенциальной АГ повышение гематокрита приводит к повышению вязкости крови (201) и ОПСС.

Таблица 3. Факторы, влияющие на развитие артериальной гипертензии у пациентов с ТПН и получающих лечение эритропоезином.

Повышенная вязкость крови
Увеличение объема крови
Увеличение общего периферического сопротивления
Потеря гипоксической вазодилатации
Нарушение функции барорецепторов и /или нарушение эластичности сердечной мышцы
Повышенная чувствительность к катехоламинам и ангиотензину II
Нарушения гемодинамики почечных клубочков
Прямое сосудосуживающее действие
Увеличение внутриклеточного уровня кальция
Связывание локального релаксирующего фактора, производного эндотелия (EDRF)
Стимуляция эндотелина
Стимуляция серотонина

Повышенная вязкость крови не только увеличивает ОПСС и снижает объем циркулирующего кровотока, но и уменьшает объем плазмы, еще больше увеличивая вязкость крови. АГ, возникшая на фоне терапии рчЭПО, не обусловлена увеличением вязкости крови, так как исследования на крысах показали, что необходимым условием для развития АГ при терапии рчЭПО является только почечная недостаточность (203). Поэтому в развитии АГ должны

рассматриваются другие механизмы (табл. 3). Доказательства существования прямого сосудосуживающего действия рчЭПО на клетки гладкой мускулатуры противоречивы.

Роль двухвалентных ионов и паратиреоидного гормона

Выявлена связь между Ca^{2+} тромбоцитов и лимфоцитов и АД, как у пациентов с эссенциальной АГ (217,218), так и у пациентов с ТПН (219). Механизмы, приводящие к увеличению Ca^{2+} , не ясны, обсуждается вклад циркулирующих прессорных гормонов, таких как норадреналин и ангиотензин II, и повышение секреции убаин-подобных факторов, в ответ на увеличение объема крови. Наконец, увеличение цитозольного кальция в ГМК сосудов может быть вызвано вторичным гиперпаратиреозом. ХПН часто ассоциируется с развитием вторичного гиперпаратиреоза, что приводит к повышению внутриклеточного кальция Ca^{2+} практически в любом органе.

Недавно, Рейн и соавт. (220) исследовали 36 пациентов с ХПН. Из них 10 больных с нормальным, 17 – с повышенным уровнем ПТГ, и 9 – с повышенным уровнем ПТГ, получавших нифедипин. Уровень Ca^{2+} тромбоцитов был значительно выше у 17 пациентов с повышенным ПТГ, чем у пациентов с нормальным ПТГ. Кроме того, выявлены достоверные связи между уровнем ПТГ и Ca^{2+} тромбоцитов, Ca^{2+} тромбоцитов и средним АД, а также между ПТГ и средним АД.

У пациентов с высоким ПТГ, получавших нифедипин, уровень Ca^{2+} тромбоцитов не был увеличен. Этим же пациентам наблюдали во время лечения альфакальцидолом. На фоне лечения у них достоверно снизились ПТГ, Ca^{2+} тромбоцитов и среднее АД. Изменения АД во время лечения альфакальцидолом были линейно связаны с изменениями в крови уровней ПТГ и Ca^{2+} . Эти исследования показывают, что повышение уровней ПТГ может обуславливать повышение уровней Ca^{2+} и АД. Прием препаратов кальция для лечения вторичного гиперпаратиреоза также может влиять на снижение цифр АД у пациентов ГД (221). Тем не менее, после паратиреоидэктомии цифры АД у пациентов ГД оставались высокими (222).

У пациентов, получающих лечение ГД, в результате приема экзогенных аналогов витамина D, препаратов кальция, на фоне гранулематозного заболевания, множественной миеломы и тяжелого вторичного гиперпаратиреоза может развиваться гиперкальциемия. У этих пациентов гиперкальциемия может привести к повышению АД, либо усугубить уже имеющуюся АГ. Гиперкальциемия, по всей видимости, влияет на повышение АД на фоне повышенных уровней ПТГ в первую очередь посредством повышения ОПСС; величина сердечного выброса обычно не меняется (223, 224). Гиперкальциемия вызвала более тяжелую АГ у крыс с ХПН, чем у здоровых особей (224), что являлось вторичным по отношению к вторичному гиперпаратиреозу, так как паратиреоидэктомия приводила к снижению прессорного ответа на острую гиперкальциемию. Эти исследования показывают, что наличие ПТГ играет важную роль в способности гиперкальциемии вызывать повышение АД.

Натрийуретические факторы у больных с ТПН

У пациентов с ТПН уровни a-ANP и pro-ANP до диализа достоверно выше, чем в контрольной группе (225,226). После процедуры ГД уровни a-ANP достоверно снижаются. Корреляции между додиализным уровнем a-ANP и междиализным увеличением веса, а также между этими уровнями и объемом ультрафильтрации во время процедуры ГД не были обнаружены. Таким образом, a-ANP не является маркером, который можно использовать для контроля динамики объема у больных на ГД. Однако, уровни сердечного натрийуретического пептида ассоциированы с массой и функцией ЛЖ у диализных пациентов и могут использоваться для прогнозирования сердечно-сосудистой смертности (227).

Циклоспорин и артериальная гипертензия

Циклоспорин А (ЦсА) – иммунодепрессивный препарат для перорального приема, активно используемый в лечении пациентов с различными заболеваниями почек и после трансплантации органов. ЦсА, как известно, является нефротоксичным и вызывает повышение АД.

АГ, ассоциированная с приемом ЦсА, является дозозависимой, однако, выявленная связь между уровнями ЦсА в крови и АД слабая. Механизмы развития ЦсА, ассоциированной АГ, носят комплексный характер. Показано, что ЦсА может вызывать увеличение ОПСС за счет прямого влияния на ГМК сосудов. Кроме того, ЦсА вызывает сужение почечных сосудов с последующим замедлением почечного кровотока (не предотвращает прием каптоприла). Почечная вазоконстрикция может зависеть от активации СНС, так как почечная денервация и прием α -адреноблокаторов предотвращают снижение почечного кровотока. Исследования на крысах показали, что ЦсА повышает активность афферентных (228) и эфферентных симпатических нервов и уменьшает фракционную экскрецию натрия.

Роль СНС в развитии ЦсА-ассоциированной АГ, у человека изучена не до конца. Уровни катехоламинов в крови и моче не изменяются в течение всего времени назначения ЦсА, к тому же они являются слабыми маркерами активности периферической СНС. Роль РАС также не определена. Однократное введение ЦсА увеличивает уровень активности ренина в плазме, но на фоне постоянного лечения уровни активности ренина в норме либо снижены.

ЦсА увеличивает продукцию тромбоксана А₂ и ингибирует – простагландин Е₂. Назначение ингибиторов тромбоксана улучшает влияние ЦсА на почечную гемодинамику. ЦсА увеличивает концентрацию серотонина в крови и тромбоцитах (229), но роль серотонина в развитии ЦсА-ассоциированной АГ, еще не установлена. ЦсА может вызвать дефицит магния, который также может вызывать увеличение ОПСС.
