

ОРГАНЫ-МИШЕНИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

А.С. Галявич

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней и кардиологии (зав. — проф. В.Н. Ослопов)
Казанского государственного медицинского университета*

Одним из следствий длительного повышения АД является поражение внутренних органов, так называемых органов-мишеней (target organ damage, end organ damage). К ним относятся сердце, мозг, почки, сосуды. Поражение при артериальной гипертензии (АГ) сердца может проявляться гипертрофией левого желудочка, стенокардией, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью и внезапной смертью, мозга — тромбозами и гемorragиями, гипертонической энцефалопатией и церебральными лакунами, почек — микроальбуминурией, протеинурией, хронической почечной недостаточностью, вовлеченность сосудов — поражением сосудов сетчатки глаз, сонных артерий, аорты (аневризма) [29].

Недостаточно освещенными в отечественной периодической литературе остаются вопросы изменения структуры и функции почек и периферических сосудов при АГ. Анализу современной литературы по данной теме и посвящен предлагаемый материал.

Увеличенное периферическое сопротивление сосудов играет одну из ведущих ролей в поддержании высокого АД. Вместе с тем сосуды одновременно являются и одним из органов-мишеней: окклюзия мелких артерий или микроаневризмы в мозге могут привести к церебральным инфарктам, а нефроангиосклероз в почках — к почечной недостаточности [44]. ИБС может быть следствием не только поражения эпикардальных артерий, но и результатом коронарной микроваскулопатии [7]. Вовлечение сосудов также способно сыграть решающую роль в сохранении АГ [14].

Сосудистая стенка состоит из трех клеточных компонентов: эндотелиальных, гладкомышечных клеток и фибробластов. АГ сопровождается такими существенными изменениями сосудов, как уменьшение COMPLAINT крупннх артерий и увеличение сопротивления мелких артерий [55]. Причинами уменьшения COMPLAINT считают повышенный сосудистый тонус, увеличение толщины сосудистой стенки и изменение экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки [26].

У крупных артерий под воздействием увеличенного внутреннего давления стенки утолщаются. Поскольку в этих артериях мышечная масса меньше, чем матрикс, уве-

личение последнего более ощутимо меняет структуру и функцию сосудистой стенки. Матрикс состоит из 2 основных компонентов — эластина и коллагена. Чем больше сосуд, тем больше матрикса [38]. При АГ синтез коллагена усиливается более значительно и ведет к уменьшению отношения эластин/коллаген и к увеличению жесткости артерий. Это проявляется в уменьшении COMPLAINT сосудистой стенки [47] не только в плечевой артерии, но и в бедренной [27].

Стимулируют рост элементов сосудистой стенки два фактора — механическое напряжение и немеханические факторы, например ангиотензин II, который стимулирует рост гладкомышечных клеток, усиление синтеза коллагена из-за стимуляции фибробластов. Поскольку артерии крупннх, существенного изменения их просвета не происходит, несмотря на гипертрофию меди-

Одним из факторов, уменьшающих COMPLAINT и увеличивающих жесткость крупннх артерий, является отложение кальция в сосудистой стенке [38].

Изменения в крупннх артериях при АГ параллельны изменениям левого желудочка, возможно, потому, что в обоих случаях имеются нагрузка давлением и близки патогенетические негемодинамические факторы [13, 18, 45]. Предварительные данные показывают, что при АГ сосудистая гипертрофия может быть раньше и (или) более выражена, чем гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [49]. Roman et al. [43] находили ГЛЖ у 14% больных с АГ, а сосудистую гипертрофию — у 28%.

Роль крупннх и мелких артерий в развитии и сохранении АГ может различаться. Изменения в крупннх артериях сказываются, по всей вероятности, на патогенезе долгосрочных осложнений повышенного АД [48]. Степень же участия мелких артерий в механизме повышения АД или его осложнений менее ясна [8]. В мелких артериях (сосудах сопротивления) путем гистологического анализа находили увеличение отношения медиа/просвет [2, 12, 14, 53]. Возникает перестройка (так называемый “ремоделинг”) за счет изменения структуры матрикса — увеличения коллагена [5], что ведет к росту сопротивления [16, 33]. Изменения мелких артерий, как и крупннх, при АГ частично развиваются параллельно. Имеется корреля-

ция между массой левого желудочка и отношением медиа/просвет сосудов у нелеченных пациентов. Отношение медиа/просвет сосуда коррелирует с систолическим и диастолическим АД [52].

Short [51] одним из первых описал при АГ увеличение отношения медиа/просвет в мелких артериях кишечника и объяснил это не столько гипертрофией гладкомышечных клеток, сколько реорганизацией структуры стенки. Им впервые было показано, что при АГ уменьшается количество мелких сосудов — феномен разрежения. В настоящее время еще не выяснено, являются ли изменения сосудов в патогенезе АГ первичными или они вторичны, то есть возникли в результате повышения АД [55].

Изменения сосудистой стенки характеризуются увеличением количества коллагена и гликозаминогликанов, соответственно уменьшением эластина [39]. Возможно, эти изменения возникают для защиты периферических органов от высокого АД [35]. Hutchins et al. [19] предположили, что микрососудистое разрежение является патогенетическим механизмом АГ, а артериолярное и капиллярное разрежения — механизмом долгосрочного контроля кровотока. Эта структурная адаптация может представлять альтернативный, энергетически более экономный путь ауторегуляции [17].

Различают функциональную и структурную фазы разрежения [41]: функциональная — результат сокращения неперфузируемых микрососудов, в то время как структурное разрежение отражает исчезновение сосудов и, по-видимому, следует за функциональной, хотя она может наблюдаться и на ранних стадиях АГ [55].

Выделяют три фазы изменений сосудов при АГ [38]. В первой фазе увеличенное внутрипросветное давление ведет к компенсаторному синтезу белка. В связи с этим возникает вторая фаза с гипертрофией медиа, которая восстанавливает нормальное напряжение сосудистой стенки, несмотря на продолжающееся увеличение внутрипросветного давления. В третьей фазе медиа дегенерирует и дезорганизация матрикса ведет к необратимым изменениям сосудистой стенки.

Несомненное действие на структурные изменения сосудов оказывает механический фактор — уровень АД — по принципу отрицательной обратной связи [35]. Растяжение изолированного сосуда миоцита ведет к увеличению в нем синтеза белка и к последующей гипертрофии клетки [25]. Повышенное АД может действовать как растягивающий фактор и вызывать гипертрофию медиа. Другим фактором, приводящим к изменению сосудистой стенки, являются вазоконстрикторные вещества, среди которых главная роль принадлежит ангиотензину II. В последние годы выясняется роль локальных тканевых ренин-ангиотензиновых сис-

тем (РАС) в развитии изменений миокарда и сосудов, которые найдены во многих органах — сердце, почках, мозге, надпочечниках, жировой ткани, а также в сосудистой стенке [22, 23]. По-видимому, циркулирующая РАС контролирует кратко-срочные эффекты, преимущественно уровень АД, в то время как тканевые РАС регулируют долгосрочные функции органов и ответственны за патологические структурные изменения [11].

Выяснено, что ангиотензин II способствует сокращению и гипертрофии гладкомышечных клеток [16], увеличению в них содержания цитозольного кальция [36] и частично стимуляции фосфоинозитольного пути передачи сигнала в клетку. Цитозольный кальций стимулирует экспрессию генов и образование протоонкогенов, а также синтез факторов роста [32, 34], ведущих к увеличению сосудистой стенки [38].

Кроме пролиферации и функциональной активности клеточных элементов имеет значение повышение уровня эндотелина, который является не только своеобразным фактором роста, но и вазоконстриктором [51]. Ростовое действие оказывают и другие факторы: полипептидные митогены (факторы роста фибробластов, эпидермальный, инсулиноподобный), вазоактивные гормоны (адреналин, норадреналин, серотонин, субстанция P, нейрокинин A) [50]. Таким образом, возникает порочный круг: высокое АД вызывает механическое растяжение артериол, что приводит к гипертрофии гладкомышечных клеток, активации факторов роста, повреждению эндотелия и увеличению уровня эндотелина. Все это вместе увеличивает периферическое сопротивление, что поддерживает высокий уровень АД — “гипертония порождает гипертонию” [38].

При АГ изменяется не только центральная, но и почечная гемодинамика. Изучение последней представляет особый интерес, поскольку почки занимают одно из центральных мест в регуляции АД и прогрессировании АГ [1]. При неосложненной АГ скорость клубочковой фильтрации (СКФ) обычно нормальная, при резко выраженной или злокачественной она значительно снижается [10]. De Leeuw P. et al. [10] было показано, что СКФ обычно бывает на уровне 70 мл/мин/м, в то время как почечный плазмоток — не ниже 300 мл/мин/м. Считается, что СКФ при АГ зависит от уровня АД: чем выше АД, тем ниже СКФ [28]. Прогрессирование АГ сопровождается падением почечного плазмотока обычно без уменьшения СКФ [10]. Кроме того, при сохранении повышенного АД наблюдается почечная вазоконстрикция [46]. Первичным участком повышения сосудистого сопротивления почки является прегломерулярный участок окологанальцевых капилляров, позднее повышается тонус и отводящих артериол, то есть сопротивление всех сегментов [58].

На ранних стадиях АГ происходит перераспределение кровотока в пределах двух кругов почечного кровообращения: обеднение коркового кровотока и увеличение его в юкстамедуллярных нефронах, обладающих большой реабсорбционной активностью.

По образному выражению Ruilore [46], при АГ почки могут рассматриваться и как “преступник”, и как “жертва”. Нарушение функции почек способствует развитию АГ и вторично сосудистому поражению на гломерулярном и артериолярном уровнях и отвечает за развитие прогрессирующего нефросклероза.

Функциональные изменения (уменьшение СКФ и почечного плазмотока, увеличение почечного сосудистого сопротивления) могут проявляться гиперурикемией, выделением с мочой ферментов, например, N-ацетил-бета-глюкозаминидазы и белков — альбумина и β -2-микроглобулина [46]. На ранних стадиях АГ эти изменения обратимы, на поздних — необратимы, поскольку возникают структурные изменения [45].

Непосредственную связь с почками и почечным кровотоком имеет система ренин-ангиотензин, играющая одну из ключевых ролей в регуляции АД [20].

Гипертонический нефросклероз является характерной чертой АГ. В настоящее время выраженное повреждение почек при АГ отмечается значительно реже [44]. Основными предрасполагающими факторами структурных изменений почек считаются возраст, мужской пол, уровень АД и сниженная толерантность к глюкозе [28, 57].

Патогенез гломерулярного повреждения при АГ многофакторный. Аfferентные и эfferентные артериолы должны поддерживать клубочковую фильтрацию на определенном уровне и в то же время защищать клубочки от избыточного давления. Постоянное избыточное давление в клубочках приводит к нарушению функции клубочковых мембран [21]. Гломерулярные нарушения являются прямым следствием ишемии из-за сужения аfferентных артериол [4]. Оставшиеся здоровые нефроны подвергаются значительной нагрузке давлением, избыточным объемом крови, гиперфильтрации и также повреждаются [24].

Одним из показателей вовлеченности почек в патологический процесс при АГ является увеличение уровня креатинина плазмы. Исследователями показано, что креатинин коррелирует с уровнем АД [9], а также с последующим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. По мнению Schmieider R.E. et al. [49], высокий клиренс креатинина, отражающий клубочковую гиперфильтрацию, может быть клиническим диагностическим маркером ранней гипертонической нефропатии.

Одним из важнейших показателей изменения почек при АГ являются уровни микроальбуминурии и протеинурии. Согласно Stribna J. et al. [54], микроальбуминурия отражает преимущественно структурные изменения, хотя, по мнению Mimran A. et al. [31], микроальбуминурия может быть маркером ранних функциональных или фиксированных внутрпочечных сосудистых дисфункций. Выделение белка до 300 мг/сут рассценивается как микроальбуминурия, более 300 мг/сут — как протеинурия [10]. Другим количественным критерием микроальбуминурии служит выделение от 20 до 200 мкг/мин белка с мочой, хотя, как считают Redon J. et al. [42], определение минутного выделения альбумина при АГ является менее чувствительным методом, чем в суточной моче. В качестве критерия микроальбуминурии используется и величина 17—100 мг/12 ч в ночной моче. Превышение этого порога считается макроальбуминурией [3].

В отношении распространенности и значимости микроальбуминурии единой точки зрения не существует. Ее распространенность в Европе в общей популяции составляет 2—10%, у этнических неевропейцев — 8—28% [30]. Микроальбуминурия встречается у 40% больных АГ [6]. При впервые выявленной АГ распространенность ее составляет 23—37% и она хорошо коррелирует с уровнем АД [31, 37].

К настоящему времени не выяснено, является ли микроальбуминурия предвестником выраженности протеинурии или она отражает падение ренальной функции при АГ [44]. Некоторые авторы считают микроальбуминурию наиболее ранним маркером вовлечения почек в АГ [15]. Микроальбуминурия при АГ может отражать, кроме поражения нефронов, системную дисфункцию сосудистого эндотелия — структуру, которая также вовлечена в контроль АД [40]. Кроме креатинина и микроальбуминурии используются другие маркеры поражения почек при АГ — мочевая кислота, выделение с мочой β -2-микроглобулина и N-ацетил- β -глюкозаминидазы. Однако ими не столь часто пользуются — их информативность пока до конца не изучена [10]. Ответить на вопрос, является ли микроальбуминурия предвестником нефросклероза и в конечном счете почечной недостаточности или предвестником сердечно-сосудистых осложнений, пока не представляется возможным, — нужны дальнейшие исследования.

Таким образом, при АГ имеются нарушения функции и структуры ряда органов и систем. Необходима постоянная и длительная коррекция АД с помощью гипотензивных средств, которые должны не только снижать повышенное АД, но и оказывать защитное действие на органы-мишени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Соколова Л.А. Пограничная артериальная гипертензия. — СПб, 1992.
2. Aalkjaer C., Heagerty A.M. et al.// Circ. Res. — 1987. — Vol. 61. — P. 181—186.
3. Agewall S., Wikstrand J. et al.// Am. J. Hypertens. — 1995. — Vol. 8. — P. 337—342.
4. Bauer J.H., Reams G.P., Wu Z.// Am. J. Med. — 1991. — Vol. 90. — P. 21S—27S.
5. Baumbach G.L., Heistad D.D.// Hypertension. — 1989. — Vol. 13. — P. 968—972.
6. Bianchi S., Bigazzi R. et al.// Am. J. Hypertens. — 1994. — Vol. 7. — P. 23—29.
7. Brush J.E., Cannon R.O. et al.// N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 1302—1307.
8. Christensen K.L., Mulvany M.J.// J. Vasc. Res. — 1993. — Vol. 30. — P. 73—79.
9. de Leeuw P.W.// Am. J. Med. — 1966. — Vol. 90. — P. 45S—49S.
10. de Leeuw P.W., Gaillard C.A., Birkenhager W.H. The Kidney in Hypertension. In: Swales J.D. (ed), Textbook of Hypertension, Blackwell Scientific Publication. — London, 1994.
11. Dzau V.J.// J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1989. — Vol. 14. — P. S1—S5.
12. Egan B.M., Schork N., Panis R., Hinderliter A.// J. Hypertens. — 1988. — Vol. 6. — P. 41—48.
13. Ferrara L.A., Mancini M., Celentano A. et al.// Arterioscler. Thromb. — 1994. — Vol. 14. — P. 1290—1296.
14. Folkow B.// Physiol. Rev. — 1982. — Vol. 62. — P. 347—504.
15. Giaconci S., Levanti C., Fommei E. et al.// Am. J. Hypertens. — 1989. — Vol. 2. — P. 259—261.
16. Gibbons G.H., Dzau V.J.// Cardiovasc. Drugs Ther. — 1990. — Vol. 4. — P. 237—242.
17. Hogan R.D., Hirshman L.// Microvasc. Res. — 1984. — Vol. 27. — P. 290—296.
18. Hughes A.D., Sinclair A.-M., Geroulakos G. et al.// J. Hum. Hypertens. — 1993. — Vol. 7. — P. 395—397.
19. Hutchins P.M., Darnell A.E.// Circ. Res. — 1974. — Vol. 34/35— P. 161—165.
20. Inagami T.// Essays Biochem. — 1994. — Vol. 28. — P. 147—164.
21. Inman S.R., Brouhard B.H., Stowe N.T.// Cleve. Clin. J. Med. — 1994. — Vol. 61. — P. 179—185.
22. Johnston C.I.// J. Hypertens. — 1992. — Vol. 10. — P. S13— S26.
23. Jonsson J.R., Game P.A., Head R.J. et al.// Blood Pressure. — 1994. — Vol. 3. — P. 72—75.
24. Laroche P.// Am. Heart. J. — 1991. — Vol. 122. — P. 1228—1231.
25. Leung D.Y.M., Glasgow S., Mathews M.B.// Science. — 1976. — Vol. 191. — P. 475—477.
26. Levy D., Garrison R.J. et al.// N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 322. — P. 1561—1566.
27. Liao Y., Husain A.// Can. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 11. — P. 13F—19F.
28. Lindeman R.D., Tobin J.D., Shock N.W.// Kidney Int. — 1984. — Vol. 26. — P. 861—868.
29. Meredith P.A., Elliott H.L. Optimal blood pressure control. Science Press., 1996.
30. Metcalf P.A., Scragg R.K.// J. Diab. Complic. — 1994. — Vol. 8. — P. 157—163.
31. Mirran A., Ribstein J. et al.// J. Diabet. Complic. — 1994. — Vol. 8. — P. 150—156.
32. Moalic J.M., Bauters C., Himbert D. et al.// J. Hypertens. — 1989. — Vol. 7. — P. 195—201.
33. Mulvany M.J.// Eur. Heart J. — 1993. — Vol. 14. — P. 2—4.
34. Naftilan A.J., Pratt R.E., Dzau V.J.// J. Clin. Invest. — 1989. — Vol. 83. — P. 1419—1424.
35. Nordlander M. Target organs in hypertension: the vascular tree. In: Messerli F. (ed). The ABC's of Antihypertensive Therapy, Author Publishing House, N.-Y., 1994.
36. Ohya Y., Sperelakis N.// Circ. Res. — 1991. — Vol. 68. — P. 763—771.
37. Olinic M., Vida-Smiti L., Cristea A., Muresan A.// Rom. J. Intern. Med. — 1994. — Vol. 32. — P. 7—21.
38. Opie L. Angiotensin converting enzyme inhibitors. Authors Publishing House, N.-Y., 1992.
39. O'Rourke M.// Hypertension. — 1990. — Vol. 15. — P. 339—347.
40. Pedrinelli R.A., Giampetro O., Carmassi F. et al.// Lancet. — 1994. — Vol. 344. — P. 14—18.
41. Prewitt R.L., Hashimoto H., Stacy D.L.// In: Lee R., ed. Blood vessel changes in hypertension: structure and function. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1990.
42. Redon J., Miralles A., Lurbe E. et al.// Med. Clin. Barc. — 1995. — Vol. 104. — P. 608—611.
43. Roman M., Pickering T., Pini R. et al.// Hypertension. — 1995. — Vol. 26. — P. 369—373.
44. Ruilope L.M., Alcazar J.M., Rodicio J.L.// J. Hypertens. — 1992. — Vol. 10. — P. 85—90.
45. Ruilope L.M., Lahera V., Rodicio J.L. et al.// Hypertension. — 1994. — Vol. 23. — P. 3—9.
46. Ruilope L.M., Rodicio J.L.// Kidney Curr. Surv. World Literature. — 1995. — Vol. 4. — P. 211—216.
47. Safar M.E., London G.M.// Hypertension. — 1987. — Vol. 10. — P. 133—139.
48. Schiffrin E., Deng L.Y.// J. Hypertens. — 1996. — Vol. 14. — P. 1247—1255.
49. Schmieder R.E., Veelken R. et al.// J. Hypertens. — 1995. — Vol. 13. — P. 357—365.
50. Schwartz S.M., Liaw L.// J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1993. — Vol. 21. — P. 31—50.
51. Shichiri M., Hirata Y., Ando K. et al.// Hypertension. — 1990. — Vol. 15. — P. 493—496.
52. Sihm I.// Br. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 2. — P. 11—12.
53. Sivertsson R.// Acta Physiol. Scand. — 1970. — Suppl. 343. — P. 1—56.
54. Stribrna J., Englis M. et al.// Cas. Lek. Ces. — 1995. — Vol. 134. — P. 749—751.
55. Struijker Boudier H.A.J. In: Swales J.D. (ed), Textbook of Hypertension, Blackwell Scientific Publication. — London, 1994.
56. Thom S.// Br. J. Cardiol. — 1995. — Vol. 2. — P. 10.
57. Tierney W.M., Harris L.E. et al.// Am. J. Hypertens. — 1990. — Vol. 3. — P. 69—75.
58. Zancetti A., Leonetti G.// J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1985. — Vol. 4. — P. 433—437.