

Этиологические и патогенетические факторы первичной артериальной гипертензии

В.С. Волков, А.П. Тофило

ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Росздрава. Тверь, Россия

Aetiological and pathogenetic factors of primary arterial hypertension

V.S. Volkov, A.P. Tofilo

Tver State Medical Academy. Tver, Russia

В последние десятилетия накопилось достаточно данных, свидетельствующих, что артериальная гипертензия (АГ) является полигенно наследуемой патологией. При этом недостаточная экскреция почками поваренной соли (ПС), генетически обусловленная или приобретенная (болезни, старение, ожирение и др.), является центральным механизмом патогенеза АГ. Развитие АГ необходимо рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на увеличение экскреции почками ПС и нормализацию объема гомеостаза и циркулирующей крови.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, почки, поваренная соль.

Over the last few decades, vast evidence has emerged, confirming polygenic hereditary nature of arterial hypertension (AH). Reduced renal salt excretion, genetic or acquired due to diseases, ageing, obesity, or other factors, is a key mechanism in AH pathogenesis. AH development should be regarded as a compensatory reaction, aimed at increasing renal salt excretion, normalising circulating blood volume, and maintaining homeostasis.

Key words: Arterial hypertension, kidneys, salt.

Вопросы, связанные с первичной или эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ), в течение многих десятилетий остаются в центре внимания теоретиков, экспериментаторов, клиницистов и практических врачей. Накопление в последние годы новых данных об этиологии и патогенезе АГ потребовали обобщения и анализа результатов наиболее важных исследований, посвященных этим вопросам. Полученные к настоящему времени результаты свидетельствуют, что недостаточная экскреция почками поваренной соли (ПС), особенно поступающей в организм в избыточном количестве, является центральным механизмом патогенеза АГ. Важнейшим методом первичной профилактики АГ и ее лечения стало ограничение в диете ПС или усиление ее выделения из организма. В настоящем обзоре внимание сфокусировано на нарушениях почечной регуляции обмена ПС у больных АГ. Другие механизмы почечного и непочечного регулирования артериального давления (АД) у больных АГ рассмотрены более кратко и лишь постольку, поскольку они так или иначе связаны с обменом ПС.

Этиология первичной артериальной гипертензии: краткая история вопроса и современные представления

В течение длительного времени в стране доминировала гипотеза Г.Ф.Ланга, согласно которой АГ развивается вследствие появления застойных очагов возбуждения в коре головного мозга. Предполагали, что эти очаги возникают вследс-

ствие негативных психоэмоциональных воздействий и приводят к гиперреактивности сердечно-сосудистой системы с увеличением числа сердечных сокращений (ЧСС), а также повышению тонуса резистивных сосудов [1]. Эта гипотеза хорошо соответствовала учению о кортико-висцеральной патологии, базировавшейся на теории И.П.Павлова. По существу, в ней АГ рассматривалась как особый вариант невроза или состояния, подобного неврозу. Три другие основные гипотезы об этиологии АГ: эндокринная, почечная и генетическая не могли конкурировать с концепцией Г.Ф.Ланга. Эндокринная гипотеза не подтвердилась ни клиническими, ни лабораторными исследованиями, и АГ при эндокринных заболеваниях осталась в группе симптоматических. Генетическая концепция АГ в России до середины 50-х годов глубоко и последовательно не разрабатывалась, несмотря на то, что наследственному фактору при АГ всегда придавали большое значение. Что касается почечного происхождения АГ, то со времени открытия Goldblatt H ренина, такая концепция была предметом активного изучения. В 50-е годы XX века было установлено, что повышение активности ренина у больных АГ наблюдается сравнительно редко, что послужило в целом причиной отрицания почечного генеза АГ. Однако в то время не были известны другие гуморальные факторы, влияющие на АД, а также такие механизмы регуляции АД, как предсердный натрийуретический фактор, калликреин-кини-

© Коллектив авторов, 2010
Тел.: 8-(4822)-55-94-34; 53-85-65
e-mail: gzyrina@yandex.ru

[Волков В.С. (*контактное лицо) — зав.кафедрой госпитальной терапии, Тофило А.П. — доцент кафедры усовершенствования врачей].

новая система, система простагландинов, тубуло-гломерулярная обратная связь и т.д. С их открытием стала ясна уникальная роль почек в регуляции АД. Оказалось, что именно почки являются средоточием как прессорных, так и депрессорных регуляторных механизмов, и по существу главным, долговременно контролирующим АД органом [2]. В начале 70-х годов реноцентрическая концепция возникновения и развития АГ постепенно стала доминирующей. В основе ее лежит теория, разработанная Guyton AC и его школой [3]. Центральным положением этой теории является, что хроническая АГ возникает вследствие нарушений способности почек выводить адекватные количества ПС и фактически является компенсаторной реакцией организма, направленной на восстановление нарушенного баланса. Если нарушения натрийуреза обусловлены болезнью почек, АГ является почечной, а если генетическими дефектами — ЭАГ. Регуляция АД почками осуществляется по принципу отрицательной обратной связи. Ретенция в организме ПС приводит к гипervолемии и повышению АД, но это повышение включает прессорный натрийурез, усиливающий выведение натрия и воды, снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) и АД [4].

Что касается «психогенной» гипотезы возникновения АГ, то в современных обобщающих руководствах она упоминается кратко. В фундаментальном руководстве “Kumar & Clark. Clinical Medicine” [5] отмечается, что “хотя острый стресс, вызванный болью и психоэмоциональным напряжением, может вызвать повышение АД, значение хронического стресса в возникновении АГ остается неопределенным». В 3-томном руководстве “Oxford Textbook of Medicine 4th edition” [6] при рассмотрении этиологии АГ указывается, что “психосоциальный хронический стресс разными лицами воспринимается по-разному и, кроме того, его нелегко измерить и количественно оценить”. Попытки лечить АГ психотропными средствами в целом оказались безуспешными. При этом остается несомненной важная роль симпатoadренальной системы (САС) как физиологической системы быстрого реагирования: при тахикардии повышение АД, рост пульсового давления и увеличение перфузии тканей обеспечивает выполнение физических нагрузок (ФН) в экстремальных условиях. Однако САС истощается в течение нескольких часов, максимум дней, вследствие чего она не может вызвать развитие “хронической” АГ [7]. Годами поддерживать АГ могут лишь длительно действующие регуляторные механизмы, а таковыми являются только ренин-ангиотензиновая (РАС) и натрий-объем регулирующие системы, которые тесно связаны между собой.

По современным представлениям АГ является полигенно наследуемым заболеванием, на возникновение и течение которого в различной степени влияют наследственность, пол, возраст, раса, другие заболевания и ряд факторов окружающей среды. Описано > 30 генов, полиморфизм которых может способствовать развитию АГ. В таблице 1 приведены факторы и структуры, полиморфизм генов которых наиболее часто ассоциирован с развитием стойкой АГ [8].

Несмотря на чрезвычайно обширную литературу, посвященную полиморфизму различных генов как причины АГ (количество работ по полиморфизму только гена АТ II далеко превышает 1000), до настоящего времени неясна роль тех или иных генных мутаций в патофизиологии АГ [9].

Скрининг генома у больных АГ с целью поиска генов, контролирующих АД, позволил выявить на хромосомах ряд локусов, связанных с развитием АГ. В частности, это относится к генам каналов для хлоридов, натрийуретического фактора, рецепторов к фактору некроза опухоли и дезоксирибонук-

леиновой кислоты. Последний ген связан с передачей предрасположенности к АГ по материнской линии [10-13]. Генетическая обусловленность развития АГ и центральная роль почек в этом процессе были экспериментально доказаны многочисленными исследованиями, в которых использовались крысы со спонтанно развивающейся АГ. В этом отношении наиболее демонстративны работа [14] и более позднее исследование [15]. В них показано, что пересадка почки от спонтанно гипертензивных крыс нормотензивным крысам вызывает у последних развитие АГ, причем даже в том случае, если АД у крыс-доноров до пересадки поддерживалось на нормальном уровне ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). Аналогично этому у людей пересадка почки от доноров, у которых наследственность была отягощена по АГ реципиентам без отягощенной по АГ наследственности, вызывала у последних развитие АГ. Наоборот, если у доноров почечного трансплантата наследственность по АГ не была отягощена, после пересадки их почек реципиентам — гипертоникам у последних исчезала АГ [16]. Эти наблюдения позволили постулировать положение о том, что “давление крови переходит вместе с почками” [15].

Анализ результатов работ исследователей генетических детерминант АГ позволяет сделать 3 главных вывода.

Во-первых, развитие первичной АГ не запрограммировано каким-либо одним геном, хотя известны несколько генов, которым это свойственно. При этом заболевании имеет место полиморфизм комплекса генов, которые так или иначе связаны с регуляцией АД. Установлено, что все хромосомы кроме 13-й и 20-й имеют локусы, определяющие механизмы регуляции АД, развитие АГ и преэклампсии [17].

Во-вторых, реализация генетических факторов при развитии АГ в конечном счете сводится к нарушению регуляторной в отношении АД функции почек.

В-третьих, в подавляющем большинстве случаев генетические отклонения создают лишь только предрасположенность к развитию АГ. Пусковыми причинами для появления болезни и ее развития являются ряд факторов риска (ФР) и условий окружающей среды [18]. К ним относятся:

- * ожирение (Ож),
- * отягощенный наследственный анамнез,
- * потребление избыточных количеств ПС,
- * низкая физическая активность (НФА),
- * гипертриглицеридемия,
- * повышение в плазме уровня холестерина,
- * психический стресс,
- * социоэкономические факторы,
- * гипергомоцистеинемия,
- * курение,
- * злоупотребление алкоголем,
- * пожилой возраст,
- * кокаинизм,
- * использование оральных контрацептивов.

К этому перечню можно добавить принадлежность к афро-американской популяции [19,20]. В исследовании [21] определялось влияние на АД высоко- и низкосолевой диеты в популяции белых и афро-американцев. Оказалось, что последние в меньшей степени, чем белые, способны выводить с помощью натрийуреза ПС, что приводит к более частому развитию у них АГ [22]. Было установлено, что у больных АГ афро-американцев в большей степени, чем у белых наблюдается гиперэкспрессия трансформирующего фактора роста-β (ФР-β). Это может определять более частое развитие у представителей негроидной расы сосудистых осложнений АГ и фибропластических изменений в сосудах и почках [23]. Еще

Таблица 1

Основные факторы и структуры, полиморфизм генов которых может участвовать в развитии стойкой АГ

- Аддуцин
- Альдостерон синтетаза
- Ангиотензин-превращающий фермент:
 - вставочная аллель
 - убираемая аллель
- Ангиотензиноген
- Ангиотензин II (АТ II), рецепторы 1 и 2
- Аполипопротеин Е (Апо Е)
- Рецепторы к брадикинину
- Каталаза
- Допамин β -гидроксилаза
- Синтетаза окиси азота (NO) в эндотелии
- Натриевые каналы эпителия
- Фактор роста гепатоцитов
- Ген натрий-кальциевого обменника
- Гаплотипы гена WNR1

одним фактором, определяющим сниженную почечную экскрецию ПС, является низкий вес ребенка при рождении и, по-видимому, связанное с этим обстоятельством недостаточное количество нефронов в почках [24-26]. Олигоневрофия может ограничить способность почек к адекватному натрийурезу и, следовательно, способствовать развитию АГ. В этом отношении чрезвычайно интересным представляется исследование [27], в котором было показано, что почки больных АГ содержат меньшее количество нефронов, чем здоровых. Нефроны гипертоников оказались увеличенными в размерах, что предположительно свидетельствует о развитии в них гиперфильтрации.

Ряд генетически обусловленных АГ обобщен как редкие "менделианские" формы. К ним относятся АГ при первичном гиперальдостеронизме, дефиците 17- α гидроксилазы, 11- β гидроксилазы, 11- β гидроксистероид дегидратазы, синдроме Лидлла, псевдогиперальдостеронизме, беременности, поликистозе почек, некоторых разновидностях феохромоцитомы [28].

Патогенез первичной АГ

На возможную связь между болезнями почек и кровяным давлением указывал еще Bright R в 1836г, хотя в то время АД не измеряли, а лишь определяли гипертрофию сердца [29]. В настоящее время безусловно доминирующей в вопросах патогенеза АГ является теория Guytona AC и его последователей. Согласно этой теории все клиническое разнообразие АГ в конечном итоге сводится к генетически детерминированной или приобретенной вследствие болезни нарушенной способности почек экскретировать ПС. При этом стойкое повышение АД призвано повысить экскрецию ПС почками по механизму прессорного натрийуреза и, следовательно, нормализовать в организме баланс хлористого натрия и ОЦК [3].

У здоровых лиц нагрузка ПС никогда не приводит к повышению АД, т.к. результатом повышения концентрации ПС в крови и гиперволемии является немедленное повышение натрийуреза, нормализующее ОЦК и не дающее развиваться повышению АД и тем более АГ [30]. Явление повышенного натрийуреза при АГ, известное с 30-х годов XX века как

"прессорный натрийурез", было предметом интенсивного изучения в течение последних 3-х десятилетий. Феномен прессорного натрийуреза является центральным механизмом в регуляции ОЦК и, следовательно, АД; причем главные механизмы прессорного натрийуреза работают только внутри почек. Сущность этого феномена заключается в том, что в норме даже при незначительном увеличении внутривисцерального АД начинается резкое и быстрое увеличение экскреции натрия и воды при небольшом изменении (и даже без изменения) скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Установлено, что в основе такого явления лежит передача системного АД на почечный интерстиций из-за изменения гемодинамики в мозговом слое почек, т.е. изменения ауторегуляции внутривисцеральной гемодинамики. В норме эта ауторегуляция осуществляется по двум механизмам: миогенному и тубуло-гломерулярному механизму обратной связи. Миогенный механизм подобен тому, который имеется и в непочечных сосудах организма: гладкая мускулатура сосудов сокращается в ответ на растяжение. Тубуло-гломерулярная обратная связь является более сложной регуляторной системой. Она влияет на СКФ с одновременным изменением внутривисцерального кровотока, и ее механизм опосредован через юктагломерулярный аппарат почки. Главным в этом механизме регуляции является продукция последним вазоконстриктора аденозина, сужающего приводящую артериолу вследствие повышения концентрации хлорида натрия в области плотного пятна. Такое повышение возникает при возрастании давления крови в клубочковых капиллярах из-за передачи на них повышенного системного АД, увеличения объема ультрафильтрата и, следовательно, ускорение протекания ультрафильтрата, содержащего фильтрационную фракцию хлористого натрия, в канальцах. Результатом этого является сокращение преимущественно прегломерулярных сосудов и снижение фильтрационного давления. Таким образом, при эффективно работающей тубуло-гломерулярной обратной связи повышенное системное АД не передается на постгломерулярные сосуды. Одновременно с этим происходит торможение процесса освобождения ренина с утратой стимуляции реабсорбции натрия и снижение реаб-

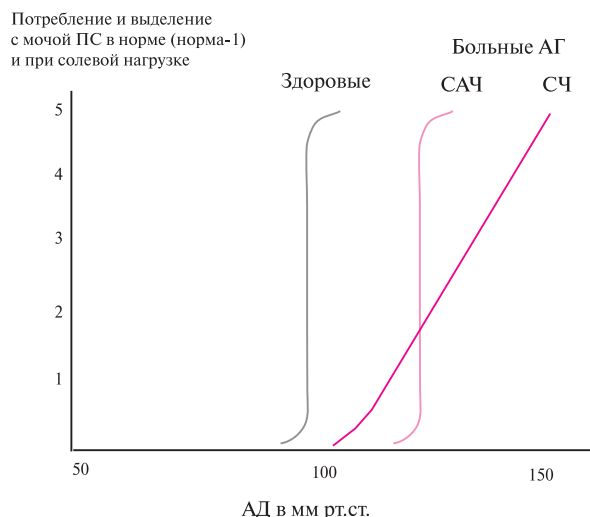


Рис. 1 АД и экскреция ПС у здоровых, а также СЧ и СНЧ больных АГ при различных количествах потребления ими ПС [34].

сорбции натрия вследствие усиления ряда паракринных факторов. В конечном счете, возрастает натрийурез и системное АД снижается. Следует подчеркнуть, что прием ПС, вызывающий небольшое повышение в организме натрия и внеклеточного объема жидкости, приводит лишь к незначительному изменению СКФ или не изменяет ее вовсе [31].

При высокой функциональной способности юкстагломерулярного аппарата и нормальной работе РАС прессорный натрийурез не позволяет повыситься системному АД при поступлении в организм даже значительных, ~ 25 г/сут., количеств ПС. Напротив, снижение функциональной способности РАС делает механизм прессорного натрийуреза менее эффективным, что прямо приводит к задержке в организме хлористого натрия, гиперволемии и развитию АГ [30].

Рядом исследований было установлено, что по реакции АД на поступление в организм ПС больные АГ могут быть разделены на 2 группы (гр.): сольчувствительные (СЧ) и сольнечувствительные (СНЧ) [32,33]. На рисунке 1 представлены «гайтоновские» кривые, демонстрирующие реакцию на ПС СЧ и СНЧ больных АГ. У СНЧ больных АГ почки выделяют ПС столь же эффективно, как и здоровых, однако происходит это на фоне АГ и благодаря повышенному АД. У СЧ больных кривая имеет наклон, указывающий на повышение АД одновременно с задержкой экскреции ПС. Это свидетельствует о том, что одна только АГ по каким-либо причинам недостаточно повышает натрийурез.

Согласно современной гипотезе патогенеза АГ все нарушения выделения почками ПС развиваются из-за аномальной клубочково-канальцевой обратной связи и гетерогенности нефронов [35]. Другими установленными нервными, эндокринными и паракринными факторами, влияющими на прессорный натрийурез, являются симпатические нервные волокна почеч, система простагландинов почеч, калликреин-кининовая система почеч, АТ II, альдостерон, эндотелин, атриальный натрийуретический фактор, NO, вазопрессин, допамин, норадреналин (Нор), эндогенная дигиталис-подобная субстанция, аденомедуллин [34]. Таким образом, нарушения прессорного натрийуреза могут зависеть от большого количества факторов и носить сложный характер.

Сущность концепции Guyton АС заключается в том, что у больных с врожденным или приобретенным почечным дефектом в отношении выделения ПС развившаяся АГ является приспособительным и защитным механизмом, направ-

ленным на повышение натрийуреза и, следовательно, восстановления баланса натрия и ОЦК в организме. Если прессорный натрийурез неполноценен, но восстанавливается постоянно повышенным АД, это свидетельствует о СНЧ АГ. В том случае, если прессорный натрийурез не может полностью восстановиться стойко повышенным АД вследствие дополнительного влияния перечисленных выше нервных, эндокринных и паракринных факторов, это свидетельствует о СЧ АГ и обычно сопровождается относительно быстрым прогрессированием заболевания [7].

Изучение у больных АГ факторов, влияющих на прессорный натрийурез, дает ключ к более точному установлению почечного дефекта, ведущего к развитию у них этого заболевания [36,37]. Наклон кривой у СЧ больных АГ на рисунке 1 свидетельствует о том, что кроме повышения сопротивления гломерулярных сосудов у них должны быть какие-либо дополнительные факторы, влияющие на почечные функции.

По-видимому, существуют только 2 ситуации, когда стойкая АГ развивается без почечного дефекта, обусловившего сниженный натрийурез. Первая — при ишемии почки и развитии вазоренальной АГ вследствие атеросклероза почечных артерий или их фибромускулярной гиперплазии, а вторая — при первичном гиперальдостеронизме [38].

Была предложена следующая последовательность событий при развитии СЧ варианта АГ [39]. Незначительные отклонения почечных функций, прежде всего, вызывают постоянную вазоконстрикцию сосудов почеч. Результатом являются тубулярная ишемия и прегломерулярная артериолопатия, ведущие соответственно к повышению реабсорбции натрия и снижению фильтративной фракции натрия, т.е. происходит задержка натрия и повышение АД. Появившаяся АГ противодействует ишемии канальцев и задержке натрия. Таким образом, баланс натрия восстанавливается, но ценой постоянной АГ.

СЧ АГ преобладает в популяциях афро-американцев, лиц с избыточным весом и пожилых. При ней чаще, чем при СНЧ варианте АГ, наблюдается микроальбуминурия, отсутствует ночное снижение АД и изменение почечного кровотока после солевой нагрузки. У больных с таким вариантом АГ особенно высок риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и нефроангиосклероза; при этом появление даже небольших нарушений почечных функций является наиболее достоверным предиктором высокого риска ССО [40,41].

Среди многих факторов, имеющих отношение к нарушенному натрийурезу у больных АГ, наиболее важную роль играют изменения симпатической нервной системы (СНС) почеч, Ож и гиперинсулинизм. В ряде экспериментальных исследований было показано, что у спонтанно гипертензивных крыс наблюдается значительно более высокая активность симпатических почечных нервов по сравнению с нормотензивными [42,43]. Оказалось, что солевые нагрузки у СЧ спонтанно гипертензивных крыс повышают у них скорость обмена Нор в почках и гипоталамусе, а у нормотензивных крыс такой эффект не наблюдается [44]. Электрическая стимуляция почечных нервов вызывала задержку натрия в организме крыс и повышение АД, а денервация почеч подавляла развитие АГ при солевых нагрузках [42,45].

У больных АГ повышена скорость обмена Нор в почках, причем это особенно выражено у СЧ больных с Ож [46]. По-видимому, состояние центральной нервной системы также влияет на солевую чувствительность. В исследовании [47] было показано, что психический стресс может вызвать снижение почечного кровотока, и это снижение более выражено у больных АГ. У нормотоников с отягощенным по АГ семейным

анамнезом психический стресс вызывал задержку натрия, тогда как у нормотоников без отягощенного анамнеза этого не наблюдалось.

К состоянию СНС почек имеет отношение способность калия тормозить дальнейшее развитие АГ у СЧ больных. Эта способность была установлена как в экспериментах, проводимых на спонтанно гипертензивных крысах, так и при наблюдениях за больными, страдающими СЧ АГ. Установлено, что соли калия повышают натрийурез и нормализуют нарушенную внутрисердечную гемодинамику [48,49]. Вместе с тем было показано, что при высокосолевого диеты добавление солей калия снижает уровень Нор в плазме больных АГ [49].

Ож наряду с АГ является одной из основных проблем населения развитых стран [50-52]. В свете рассматриваемой темы важно отметить, что Ож — серьезный фактор прогрессирования нефросклероза, который в свою очередь приводит к снижению натрийуреза и синтеза депрессорных простагландинов. Выделяют следующие механизмы повреждения почек вследствие Ож [53].

- Влияние инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии и дислипидемии (ДЛП)
- Нарушение системной гемодинамики
- Нарушение почечной гемодинамики
- Ишемия тканей почек
- Ауто- и паракринное воздействие гормонов и цитокинов жировой ткани

При действии каждого из этих факторов включаются сложные механизмы развития гломеруло- и тубуло-интерстициального склероза. Появление одного из них стимулирует развитие других, приводя к каскадному нарастанию патогенных эффектов. Конечным результатом является тотальный нефросклероз со снижением способности почек выполнять гомеостатические функции, в т.ч. поддерживать баростат.

В ряде исследований было показано, что повышенная СЧ является одним из проявлений МС. У СЧ больных АГ повышение АД, индуцированное приемом соли, прямо коррелировало с уровнем глюкозы крови [54]. Оказалось, что одновременный с глюкозой прием ПС ведет к более выраженному подъему глюкозы в крови и развитию ИР, возможно, вследствие усиления окислительного стресса (ОС) [55]. В ряде исследований было показано, что при СЧ АГ повышенное потребление ПС усиливает ОС [56-58]. Представляет интерес антиокислительная способность калия, установленная как на клеточных культурах, так и в организме экспериментальных крыс [59]. Показано, что калий противодействует ИР, индуцированной приемом ПС, и наиболее вероятным механизмом такого противодействия является его антиокислительное действие. При этом кардиопротективный эффект калия независим от его способности тормозить развитие АГ [60].

Кроме ПС важным алиментарным фактором, который может иметь отношение к натрийуретической способности почек, и, следовательно, развитию АГ, является белок. В начале 80-х годов XX века были опубликованы работы, которые заложили основы современной нефропротективной терапии. В них было показано, что гиперфильтрация и гиперперфузия в ремnantных нефронах приводит к их склерозированию. Причиной развития внутриклубочковых нарушений гемодинамики является гипертензия в капиллярах клубочков, одной из причин развития которой служит повышенное содержание белка в пищевом рационе [61-63]. Следствием интрагломерулярной гипертензии является развитие фокального и сегментарного гломерулосклероза, расширение мезангиального матрикса, пролиферация мезангиоцитов [64,65]. Происходит склерозирование интерстициальной части почеч-

ной паренхимы, что для развития хронической почечной недостаточности (ХПН) имеет даже большее значение, чем уменьшение количества функционирующих клубочков [66-69]. Интрагломерулярная гипертензия является следствием снижения резистентности афферентной артериолы. Это, в свою очередь, приводит к передаче системного АД на клубочковые капилляры [70,71].

В целом ряде экспериментальных исследований было показано, что высокобелковая диета вызывает прогрессирование нефросклероза, а низкобелковая замедляет его развитие [72-76]. Поскольку развитие нефросклероза приводит к АГ естественно предположить, что высокобелковая диета может быть ФР АГ. Однако в настоящее время нет убедительных данных, которые бы свидетельствовали о связи между приемом с пищей избыточных количеств белка и развитием АГ [77]. Имеются данные о том, что при снижении СКФ у больных с хроническими болезнями почек возрастает роль пищевого белка и его метаболитов (фосфаты, мочевая кислота, другие уремические токсины) в дальнейшем повреждении почек и нарастании АГ [78].

Уникальной особенностью почек является то, что нарушения их функционального состояния обуславливают развитие АГ, и в то же время они являются органом-мишенью при АГ. Взаимоотношения между АГ и артериоло-нефросклерозом сложны и не носят линейного характера [79]. В большинстве случаев выраженность гипертензивного артериолосклероза коррелирует со степенью повышения диастолического АД (ДАД) [80]; при «мягкой» АГ редко встречаются выраженные морфологические изменения в почках [81,82]. Появившиеся вследствие АГ повреждения почек стабилизируют АД и приводят к ускоренному прогрессированию заболевания [83].

Давно было установлено, что частота АГ нарастает с увеличением возраста и независимо от этого со снижением ФА [84]. Среди причин частого развития АГ у пожилых определенное значение имеют НФА и возрастной нефросклероз, сопровождающийся снижением способности почек к натрийурезу [85].

Таким образом, риск развития АГ при потреблении больших количеств ПС существует только при наличии генетической предрасположенности к АГ, обуславливающей нарушенный натрийурез. У здоровых лиц с полноценно функционирующими почками и отсутствием отягощенного по АГ анамнеза даже длительные солевые нагрузки не вызывают АГ, и при этом никакой СЧ не выявляется. Нет сомнений, что развитие АГ может быть связано с избыточным по тем или иным причинам потреблением ПС. Однако возникшая при этом АГ у одних больных полностью восстанавливается натрийурез (СНЧ больные), а у других — неполностью (СЧ больные). Последний вариант течения АГ отличается более частым развитием осложнений и худшим прогнозом.

В настоящее время нет оснований, считать пандемию АГ в развитых странах, в т.ч. и в России, следствием только одного повышенного потребления ПС. Согласно данным литературы безусловна многофакторность, как этиологии, так и патогенеза этой болезни, так что можно обсуждать лишь большую или меньшую значимость в этиологии и патогенезе того или иного фактора. Среди этих факторов важнейшую роль играет повышенное потребление ПС. В частности, это было подтверждено при проведении крупномасштабного исследования Intersalt. Его результаты наряду с аналогичными данными других исследований, позволили ВОЗ рекомендовать понизить содержание ПС в дневном рационе до 5 г, а по последним данным до 3 г.

Анализ имеющихся данных позволяет заключить, что рост заболеваемости АГ в развитых странах, по-видимому, обусловлен кардинальными изменениями в образе жизни людей (отсутствие достаточных ФН) и характере их питания (высокосолевое, высокобелковое и высококалорийное, при недостатке калия). Изменения эти произошли за чрезвычайно короткое для адаптивной эволюции органов и систем, в частности почек, время. В результате их функциональные возможности оказались у части населения недостаточны для приспособления к этим новым услови-

ям. Другими словами, эволюционное изменение генома людей не успевает за революционными изменениями характера их питания и образа жизни. Значительный вклад в увеличение частоты АГ вносит и наблюдаемое в развитых странах старение населения. Можно полагать, все эти вместе взятые причины связаны с появлением в XX веке неинфекционной эпидемии трех, тесно связанных друг с другом заболеваний: АГ, сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца.

В XXI веке эта эпидемия продолжается.

Литература

1. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л. Медгиз 1950; 496 с.
2. Fujita T, Katsuyuki A. Salt, Blood Pressure and Kidney. In Kidney and Blood Pressure Regulation. Contrib Nephrol Basel Karger 2004; 143:172.
3. Guyton AC. Kidneys and fluids in pressure regulation. Small volume but large pressure changes 1992; Hypertension: 19(Suppl. 1): 12-8.
4. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am J of Medicine 1972; 52: 584-94.
5. Kumar & Clark. Clinical Medicine. 6 Edition. Elsevier Inc. 2006. 1365 p.
6. Oxford Textbook of Medicine 4th edition (March 2003): by David A. Warrell (Editor), Timothy M. Cox (Editor), John D. Firth (Editor), Edward J., J R., M.D. Benz. (Editor) By Oxford Press: 3623 p
7. Guyton AC, Hall JE, Lohmeier ThE, et al. Blood pressure regulation: basis concepts. Fed Proc 1981; 40: 2252-6.
8. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, et al. Essential hypertension. Lancet 2003; 361: 1629-34.
9. Luft FC. Geneticism of essential hypertension. Hypertension 2004; 43: 1155-61.
10. Benjafield AV, Wang WY, Speirs HJ, et al. Genome-wide scan for hypertension in Sydney Sibships: The GENIHUS study. Am J Hypertens 2005; 18: 828-33.
11. Caulfield M, Munroe P, Pembroke J, et al. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension. Lancet 2003; 361: 2118-25.
12. de Lange M, Spector TD, Andrew T. Genome-wide scan for blood pressure suggests linkage to chromosome 11, and replication of loci on 16, 17, and 22. Hypertension 2004; 44: 872-7.
13. Schwartz F, Duka A, Sun F, et al. Mitochondrial genome mutations in hypertensive individuals. Am J Hypertens 2004; 17: 629-35.
14. Bianchi G, Fox U, Di Francesco GF, et al. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive and normotensive rats. Clin Sci Mol Med 1974; 47: 435-48.
15. Rettig R, Folberth C, Strauss H, et al. Hypertension transmitted by kidneys from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol 1989; 257: 197-203.
16. Manunta P, Cerutti R, Bernardi L, et al. Renal genetic mechanisms of essential hypertension. J Nephrol 1997; 10: 172-8.
17. Mein CA, Caulfield MJ, Dobson RJ, et al. Genetics of essential hypertension. Hum Mol Genet 2004; 13 Spec No 1:169-73.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-11.
19. Marcantoni C, Ma L-J, Federspiel C, Fogo AB. Hypertensive nephrosclerosis in African-Americans vs Caucasians. Kidney Int 2002; 62: 172-80.
20. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999-2000: A rising tide. Hypertension 2004; 44: 398-403.
21. Parmer RJ, Stone RA, Cervenka JH. Renal hemodynamics in essential hypertension: Racial differences in response to changes in dietary sodium. Hypertension 1994; 24: 752-7.
22. Rostand SG. Hypertension and renal disease in blacks: Role of genetic and/or environmental factors? Adv Nephrol Necker Hosp 1992; 21: 99-105.
23. Suthanthiran M, Li B, Song JO, et al. Transforming growth factor-beta 1 hyperexpression in African American hypertensives: A novel mediator of hypertension and/or target organ damage. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 3479-84.
24. Manalich R, Reyes L, Herrera M, et al. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: A histomorphometric study. Kidney Int 2000; 58: 770-6.
25. Pharoah POD, Stevenson CJ, West CR. Association of blood pressure in adolescence with birth weight. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1998; 79: 114-20.
26. Toto RD. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans. Kidney Int 2003; 64: 2331-6.
27. Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron number in patients with primary hypertension. N Engl J Med 2003; 348: 101-8.
28. Harrison's Principles of Internal Medicine 2008; 17-th Edition: 3352 p.
29. Bright, R. Tabular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine. Guy's Hospital Reports 1836; 1: 380-400.
30. Cowley AW Jr. Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 1992; 72: 231-300.
31. Вандер А. Физиология почек. Пер. с англ. и ред. акад. Ю.В.Наточина. СПб "Питер" 2000; 252 с.
32. Fujita T, Henry WL, Bartter FC, et al. Factors influencing blood pressure in human subjects with idiopathic hypertension. Am J Med 1980; 69: 334-44.
33. Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, Smith H. The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. Am J Med 1978; 64: 193-8.
34. Contrib Nephrol 2004; Basel: Karger:vol 143:172 p.
35. Laragh JH: Laragh's lesson in renin system pathophysiology for treating hypertension and its fatal cardiovascular consequences 2002; New York: Elsevier Science: 76 p.
36. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 2003; 41: 625-33.
37. Hall JE, Mizelle HL, Brands MW, Hildebrand DA. Pressure natriuresis and angiotensin II in reduced kidney mass, salt-induced hypertension. Am J of Physiology 1992; 262: 61-71.
38. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 3rd Edition. Editors: Davison, Alex M.; Cameron, J. Stewart; Grunfeld, Jean-Pierre; Ponticelli, Claudio; Ritz, Eberhard; Winearls, Christopher G.; Ypersele, Charles van Title: Copyright 2005. Oxford University Press. 2643 p.
39. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt sensitive hypertension. New Engl J Med 2002; 346: 918-23.
40. Ruilope LM, van Veldhuisen DJ, Ritz E, Luscher TF. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk. JACC 2001; 38: 1782-7.
41. Morimoto A, Uzu T, Fujii T, et al. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. Lancet 1997; 350: 1734-7.

42. Ono A, Kuwaki T, Kumada M, Fujita T. Differential central modulation of the baroreflex by saltloading in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29: 808-14.
43. Fujita T, Sato Y. Hypotensive effect of taurine: Possible involvement of the sympathetic nervous system and endogenous opiates. *J Clin Invest* 1988; 82: 993-7.
44. Fujita T, Sato Y. Role of hypothalamic-renal noradrenergic systems in hypotensive action of potassium. *Hypertension* 1992; 20: 466-72.
45. Sato Y, Ando K, Ogata E, Fujita T. High potassium intake attenuates antinatriuretic response to a stress in DOCA-salt rats. *Am J Physiol* 1991; 260: 941-5.
46. Esler MD, Hasking GJ, Willett IR, et al. Noradrenaline release and sympathetic nervous system activity. *J Hypertens* 1985; 3: 117-29.
47. Hollenberg NK, Williams GH, Adams DF. Essential hypertension: Abnormal renal vascular and endocrine response to a mild psychological stimulus. *Hypertension* 1981; 3: 11-7.
48. Fujita T, Sato Y. Natriuretic and antihypertensive effects of potassium in DOCA-salt hypertensive rats. *Kidney Int* 1983; 24: 731-9.
49. Fujita T, Ando K. Hemodynamic and endocrine changes associated with potassium supplementation in sodium-loaded hypertensives. *Hypertension* 1984; 6: 184-92.
50. Гинзбург М.М., Козлупица Г.С. Значение распределения жира при ожирении. *Пробл эндокрин* 1996; 42(3):42-6.
51. Buckland Y. The obesity epidemic. *J Fam Health Care* 2002; 12(4): 111-7.
52. Labib M. The investigation and management of obesity. *J Clin Path* 2003; 56: 17-25.
53. Федорова Е.Ю., И.М.Кутырина. Механизмы прогрессирования поражения почек при ожирении (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2006; 8(2): 102-11.
54. Suzuki M, Kimura Y, Tsushima M, Harano Y. Association of insulin resistance with salt sensitivity and nocturnal fall of blood pressure. *Hypertension* 2000; 35: 864-8.
55. Ferrannini E, Barrett E, Bevilacqua S, et al. Sodium elevates the plasma glucose response to glucose ingestion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 455-8.
56. Len da DM, Boegehold MA. Effect of a high-salt diet on oxidant enzyme activity in skeletal muscle microcirculation. *Am J Physiol* 2002; 282: 395-402.
57. Meng S, Roberts J II, Cason GW, et al. Superoxide dismutase and oxidative stress in Dahl salt-sensitive and -resistant rats. *Am J Physiol* 2002; 283: 732-8.
58. Rugale C, Delbose S, Cristol JP, et al. Sodium restriction prevents cardiac hypertrophy and oxidative stress in angiotensin II hypertension. *Am J Physiol* 2003; 284: 1744-50.
59. Ishimitsu T, Tobian L, Sugimoto K, Everson T. High potassium diets reduce vascular and plasma lipid peroxidases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18: 659-73.
60. Tobian L, Lange J, Ulm K, et al. Potassium reduces cerebral hemorrhage and death rate in hypertensive rats, even when blood pressure is not lowered. *Hypertension* 1985; 7(Suppl I): 110-4.
61. Brenner BM, Mackenzie HS. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: 124-7.
62. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982; 307: 652-9.
63. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: 85-93.
64. Dworkin LD, Feiner HD. Glomerular injury in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. A consequence of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77: 797-809.
65. Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, et al. Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 464-74.
66. Bohle A, Kressel G, Muller CA, et al. The pathogenesis of chronic renal failure. *Pathol Res Pract* 1989; 185: 421-40.
67. Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H, et al. The consequences of tubulo-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis. *Pathol Res Pract* 1990; 186: 135-44.
68. Risdon RA, Sloper JAC, de Wardener HE. The relationship between renal function and histological changes found in renal biopsy specimens from patients with persistent glomerulonephritis. *Lancet* 1968; 2: 363-6.
69. Struiker GE, Schainuck LI, Cutler RE, et al. Structural-functional correlations in renal disease. I. A method for assaying and classifying histopathologic changes in renal disease. *Hum Pathol* 1970; 1: 631-41.
70. Hayashi K, Epstein M, Loutzenhiswer R, et al. Impaired myogenic responsiveness of the afferent arteriole in streptozocin-induced diabetic rats: role of eicosanoid derangements. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1578-86.
71. Pelayo JC, Westcott JY. Impaired autoregulation of glomerular capillary hydrostatic pressure in the rat remnant nephron. *J Clin Invest* 1991; 88: 101-5.
72. Barretti P, Soares V. Importance of early and continuous use of protein restriction on the progression of adriamycin nephropathy. *Ren Fail* 1999; 21: 603-13.
73. Bertani T, Zoja C, Abbate M, et al. Age-related nephropathy and proteinuria in rats with intact kidneys exposed to diets with different protein content. *Lab Invest* 1989; 60: 196-204.
74. Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985; 249: 324-37.
75. Neugarten J, Feiner HD, Schacht RG, Baldwin DS. Amelioration of experimental glomerulonephritis by dietary protein restriction. *Kidney Int* 1983; 24: 595-601.
76. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, et al. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 5963-7.
77. Stamler J, Elliott MB, Kesteloot H, et al. Inverse relation of dietary protein markers with blood pressure: findings for 10020 men and women in the Intersalt Study. *Circulation* 1996; 94: 1629-34.
78. Mitch WE. Beneficial responses to modified diets in treating patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67(Suppl 93): 133-5.
79. Meyrier A, Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2116-20.
80. Bohle A, Wehrmann M, Greschniok A, Junghans R. Renal morphology in essential hypertension: analysis of 1177 unselected cases. *Kidney Int* 1998; Suppl 67: 205-6.
81. Olson JL. Hypertension: essential and secondary forms. In: *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 5th ed. Jennette JC, Olson JL, Schwartz M, Silva FG, eds. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998; 943-1001.
82. Kincaid-Smith P, Whitworth JA. Hypertension and the kidney. In: *The Kidney: A Clinicopathologic Study*. Eds: Kincaid-Smith P, Whitworth JA. Melbourne: Blackwell, 1987; 131.
83. Шульцко Б.И., Перов Ю.Л. Артериальная гипертензия. СПб.: «Лига» 1993; 304 с.
84. Miall WE, Oldham PD. Factors influencing arterial blood pressure in the general population. *Clin Sci* 1958; 17: 409-16.
85. Andreucci VE, Fuiano G, Russo D, et al. Vasomotor nephropathy in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 1998; Vol 13(Suppl.7): 17-24.

Поступила 23/09-2010