

Роль нарушений почечной гемодинамики на ранних стадиях артериальной гипертензии у молодых больных

И.Г. Фомина, Е.Н. Гаврилова, Т.А. Дьякова, Н.Е. Гайдамакина

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова на базе ГКБ № 61. Москва, Россия

Renal hemodynamics disturbances in early stages of arterial hypertension in young patients

I.G. Fomina, E.N. Gavrilova, T.A. Dyakova, N.E. Gaidamakina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) — наиболее распространенное заболевание во всем мире и встречается в общей популяции у 15-20% людей. Несмотря на то, что чаще АГ диагностируется после 50 лет, в последнее время участились случаи возникновения заболевания в молодом и подростковом возрастах.

Цель. Выявить первые признаки поражения почек у молодых больных до 35 лет в период развития АГ.

Материал и методы. Обследованы 42 мужчины с АГ I-III степеней в возрасте от 15 до 35 лет (средний возраст $21,7 \pm 5,6$). Длительность АГ колебалась в пределах от 1 до 7 лет (средняя продолжительность $3,6 \pm 3,0$). Средний уровень систолического артериального давления (САД) составил $149,35 \pm 9,03$ мм рт. ст., диастолического (ДАД) — $93,48 \pm 5,32$ мм рт. ст. Все больные прошли общеклиническое обследование, а также динамическую ангиосцинтиграфию почек с Tc99m ДТПА (диэтилен-триамин-пентауксусная кислота) и офтальмоскопию.

Результаты. При динамической ангиосцинтиграфии почек у 98% ($n=41$) больных обнаружены различные нарушения со стороны почечной гемодинамики. У подавляющего большинства 94% ($n=39$) наблюдалось снижение почечного кровотока. При офтальмоскопии у 52% ($n=22$) была выявлена начальная стадия гипертонической ангиопатии сетчатки. У больных с гипертонической ангиопатией сетчатки на 17% чаще снижается почечный кровоток II-III степеней; в 50% случаев без и в 77% при наличии гипертонической ангиопатии сетчатки соответственно. Таким образом, при сосудистых изменениях на глазном дне выявлены более тяжелые нарушения почечной гемодинамики.

Заключение. У молодых больных в возрасте < 35 лет в период развития АГ возникает ремоделирование сосудов при непродолжительном анамнезе повышения АД в течение от 1 до 7 лет. Это создает предпосылки к необходимости раннего назначения антигипертензивной терапии преимущественно ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента.

Ключевые слова: артериальная гипертония, молодые больные, почечная гемодинамика.

Arterial hypertension (AH) is the most prevalent disease worldwide, with general population prevalence of 15-20%. Despite being typically diagnosed after the age of 50, recently AH becomes more prevalent in adolescents and young adults.

Aim. To identify the first clinical signs of renal pathology in young patients (under 35) with initial stages of AH.

Material and methods. Forty-two men with Stage I-III AH, aged 15-35 (mean age 21.7 ± 5.6 years), were examined. AH duration varied from 1 to 7 years (3.6 ± 3.0). Mean systolic blood pressure (BP) level was 149.35 ± 9.03 mm Hg, diastolic BP — 93.48 ± 5.32 mm Hg. In all participants, general clinical examination, renal dynamic angioscintigraphy with DTPA-Tc99m, and ophtalmoscopy were performed.

Results. Renal dynamic angioscintigraphy with DTPA-Tc99m revealed various renal hemodynamics abnormalities in 98% of the patients ($n=41$). In most individuals (94%; $n=39$), renal blood flow was reduced. Ophtalmoscopy revealed initial stages of hypertensive retinopathy in 22 patients (52%). Participants with hypertensive retinopathy experienced decrease in renal blood flow of Stage II-III more often, by 17%: the decline was registered in 77% and 50% of the patients with or without hypertensive retinopathy, respectively. Therefore, retinopathy was associated with more severe abnormalities of renal hemodynamics.

Conclusion. In early AH stages, young patients, aged under 35, experience vascular remodeling even with high BP anamnesis as short as 1-7 years. There is a need for early administration of antihypertensive therapy, especially ACE inhibitors.

Key words: Arterial hypertension, young patients, renal hemodynamics.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным заболеванием во всем мире и встречается в общей популяции у 15-20% людей [10,11], являясь ведущим фактором риска (ФР) сердечно-сосудистой смертности [1,2]. Среди взрослого населения эссенциальная АГ (ЭАГ) встречается у 20-30% мужчин и 15-45% женщин, причем ее частота увеличивается с возрастом — от 20% у людей > 60 лет до 30% у лиц > 70 лет [3]. Широкая распространенность АГ определяет ее социальную значимость как важнейшего фактора высоких инвалидизации и смертности [8,13].

Сегодня первоочередными задачами медицины являются не только контроль за уровнем артериального давления (АД) и достижение его целевых значений, но и ранняя диагностика самого заболевания. Несмотря на то, что чаще АГ диагностируется после 50 лет, в последнее время участились случаи возникновения заболевания в молодом и даже подростковом возрастах [4,6,14]. Когда и как быстро возникают поражения органов мишеней (ПОМ) при АГ у пациентов молодого возраста остается практически неизученной проблемой. В связи с этим было проведено исследование, целью которого явилось выявление первых признаков поражения почек у молодых больных < 35 лет в период развития АГ.

Материал и методы

Обследованы 42 мужчины в возрасте от 15 до 35 лет (средний возраст $21,7 \pm 5,6$) с АГ I-II степеней. Длительность АГ колебалась в пределах от 1 до 7 лет (средняя продолжительность $3,6 \pm 3,0$). Средний уровень систолического АД (САД) составил $149,35 \pm 9,03$ мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) $93,48 \pm 5,32$ мм рт.ст. Верификация диагноза ЭАГ проводилась по данным суточного мониторинга АД (СМАД) в соответствии с методическими рекомендациями №96/234, утвержденными Министерством Здравоохранения РФ (1996) и результатам тредмил-теста, выявившего гипертонический тип реакции АД на нагрузку. Критериями исключения считали симптоматические АГ, в т.ч. наличие анамнестических данных о хронических заболеваниях почек и мочевыводящих путей, сахарного диабета (СД).

Общеклиническое обследование больных включало в себя анамнестический опрос, физикальное обследование. Наряду с клиническими анализами крови и мочи всем больным выполнены электрокардиография (ЭКГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) почек.

АД измеряли непрямой метод Короткова после 15-минутного отдыха в положении сидя; учитывали средние значения двух последовательных измерений, проводимых с 3-минутным интервалом. При оценке АГ анализировали результаты измерений АД, проводимых в течение нескольких дней. Критериями АГ служили сред-

нее значение САД >140 мм рт.ст. и/или ДАД >90 мм рт.ст. до приема антигипертензивных препаратов.

Антропометрическое обследование предусматривало определение роста, массы тела (МТ), с последующим вычислением индекса МТ — ИМТ (индекс Кетле). Определялись общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛВП), и показатели углеводного обмена с проведением теста толерантности к глюкозе (ТТГ).

Все больные были осмотрены окулистом для определения стадии гипертонической ретинопатии в соответствии с классификацией Краснова М.Л. (1948).

Динамическая ангиосцинтиграфия почек с внутривенным введением Tc^{99m} ДТПА (диэтилен-триамин-пентауксусная кислота) по болюсной технике и записью задней проекции выполнялась в положении больного сидя с использованием гамма-камеры.

Результаты

В обследованной группе у 52% ($n=22$) пациентов семейный анамнез был отягощен по гипертонической болезни (ГБ) со стороны матери и у 40% ($n=17$) — со стороны отца. Оба родителя страдали ГБ у 19% ($n=8$) молодых людей.

При динамической ангиосцинтиграфии почек у 98% ($n=41$) больных обнаружены различные нарушения почечной гемодинамики. У подавляющего большинства 94% ($n=39$) наблюдалось снижение почечного кровотока; выраженное снижение почечного кровотока до II-III ст., — < 420 мл/мин при норме 690 ± 60 мл/мин, было обнаружено у 69% ($n=29$) обследованных пациентов. Уровень его снижения коррелировал с длительностью АГ ($r=0,95$; $p<0,05$) и степенью повышения АД: максимальными значениями САД ($r=0,99$; $p<0,05$), так и ДАД ($r=0,99$; $p<0,05$). Наблюдалась четкая положительная корреляция между почечным кровотоком и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ($r=0,98$; $p<0,05$). Однако обращало на себя внимание, что, несмотря на выраженное замедление почечного кровотока, СКФ во многих случаях оставалась в пределах нормы. Снижение СКФ < 45 мл/мин впервые наблюдалось у 8 (19%) больных, при этом почечный кровоток у 6 (14%) из них был снижен более чем в 3 раза — < 200 мл/мин, при норме 690 ± 60 мл/мин.

При офтальмоскопии у 22 (52%) пациентов была выявлена начальная стадия гипертонической ангиопатии сетчатки. При анализе частоты распространения различной степени поражения почек у пациентов с диагностированными изменениями сосудов глазного дна. Обнаружено, что у больных с гипертонической ангиопатией сетчатки на 17% чаще формиру-

ется снижения почечного кровотока II-III ст.: в 50% случаев без и в 77% при наличии гипертонической ангиопатии сетчатки, соответственно (рисунок 1). Таким образом, при сосудистых изменениях на глазном дне имели место более тяжелые нарушения почечной гемодинамики.

Обсуждение

Проведенное исследование выявило значительные изменения кровоснабжения почек и глазного дна у больных АГ в молодом возрасте и с непродолжительным анамнезом АГ ($\sim 3,6 \pm 3,0$ года). Снижение почечного кровотока расценивают как следствие спазма приносящих артериол, повышения резистентности и ремоделирования сосудов при АГ. Однако, короткий анамнез заболевания и молодой возраст пациентов ставят под сомнение такую последовательность патологических процессов. Существует вероятность, что спазм приносящих артериол возникает первично и может быть результатом наследственной предрасположенности. Ее реализация происходит за счет огромного количества механизмов и во многом может зависеть от влияния внешних факторов.

Одним из таких механизмов, возможно, является врожденное нарушение регуляции со стороны симпатического отдела вегетативной нервной системы (СО ВНС). Исследования на близнецах показали, что 50% плазменного уровня катехоламинов определяется генетической предрасположенностью [23]. У нормотензивных подростков с отягощенной наследственностью по ГБ показатели спилловера (Spillover rate) норадреналина (скорость высвобождения) выше [9], а парасимпатический компонент снижен по сравнению с молодыми людьми, у которых родители не страдали АГ [20]. Гиперактивация СО ВНС вызывает многочисленные эффекты на уровне почки, включая регуляцию высвобождения ренина, а также рост почечного сосудистого сопротивления [16]. За счет прямых трофических и опосредованных влияний гиперсимпатикотонии происходит структурное ремоделирование с утолщением стенки и относительным уменьшением внутреннего диаметра сосуда, а также нарушение вазодилатации с наклонностью к вазоконстрикторным реакциям [7,12,17,22], что сопровождается эндотелиальной дисфункцией (ЭД).

В свою очередь ЭД является не только след-

ствием патологических влияний при гиперактивации СО ВНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, но и может быть первично возникающим нарушением при АГ. Например, существуют данные о том, что специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы сопровождается увеличением среднего АД примерно на 15-20 мм рт.ст., поскольку врожденный дефект этого гена может вызвать первичную недостаточность фермента, нарушение дилатации сосудов и формирование АГ [11].

ЭАГ — полигенное заболевание, что в настоящее время подтверждается большим количеством доказательств наследственной предрасположенности к ней. Интересные данные были получены Le Noble JMI, et al. 1990 [15] при исследовании спонтанно гипертензивных крыс. Они обнаружили, что увеличение отношения медиа/диаметр в мезентериальных артериолах происходит уже на 4 неделе жизни животных, т.е. на догипертензивной стадии [21]. В другом исследовании Nurrelund H, et al. 1994 [19] выявили утолщение приносящих артериол почек в догипертензивном возрасте у спонтанно гипертензивных крыс. На 7 неделе жизни не было корреляции между диаметром афферентной артериолы и АД, но уже в этом возрасте почечный кровоток был снижен, а степень его снижения коррелировала с АД, измеренным на 23 неделе. Исследователи пришли к выводу, что 1 или более генетических факторов определяют диаметр почечных приносящих артериол и за счет этого влияют на уровень АД.

Похожие результаты были получены при обследовании пациентов с «пограничными» формами АГ, которые показали уменьшение количества капилляров в микроциркуляторном русле дермы, такое же, как при длительном существовании АГ, причем ухудшение дилатационной способности и «урегание» сосудов ассоциировались с семейной предрасположенностью к ЭАГ [5,18].

В связи с тем, что у 52% пациентов отягощен анамнез по ГБ со стороны матери и у 40% со стороны отца, а у 19% молодых людей оба родителя страдали ГБ. У большинства больных имелась наследственная предрасположенность к развитию АГ; это увеличивало вероятность наличия врожденного дефекта регуляции тонуса сосудов, в т.ч. почечных.

Учитывая данные многочисленных исследований, можно сделать вывод о том, что боль-

ные изначально имели генетически детерминированное нарушение регуляции сосудистого тонуса, что привело к запуску патологических механизмов, ремоделированию с развитием ЭД в период формирования АГ у мужчин в возрасте < 35 лет. Повышение АД, в свою очередь, усилило спазм приносящих артериол почек, что на определенном этапе вызвало снижение почечного кровотока, а затем и уменьшение СКФ; этим можно объяснить сниженный почечный кровоток до II-III ст. у 85% молодых людей с АГ по данным настоящего исследования.

Подобная гипотеза не противоречит раннему формированию у 52% больных гипертонической ангиопатии сетчатки на фоне непродолжительного анамнеза заболевания и в большинстве случаев эпизодических повышений АД. Развитие гипертонической ангиопатии сетчатки сочетается с более тяжелыми нарушениями почечной гемодинамики.

Становится правомочным вывод о том, что ремоделирование сосудов возникает достаточно рано, при непродолжительном анамнезе повышения АД в течение от 1 до 7 лет. По-видимому, в этот период ремоделирование происходит даже при нестабильном и умеренном повышении АД до $149,35 \pm 9,03/93,48 \pm 5,32$ мм рт.ст., создавая предпосылки к раннему назначению антигипертензивной терапии, предпочтительно ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ).

Выполненная работа подтверждает мнение о том, что у молодых больных уже на этапе становления АГ происходит активация РААС. Об этом свидетельствует сохранение в большинстве случаев СКФ в пределах нормы, несмотря на снижение почечного кровотока почти в 3 раза. Объясняется это РААС-зависимым спазмом эфферентной артериолы. Однако обнару-

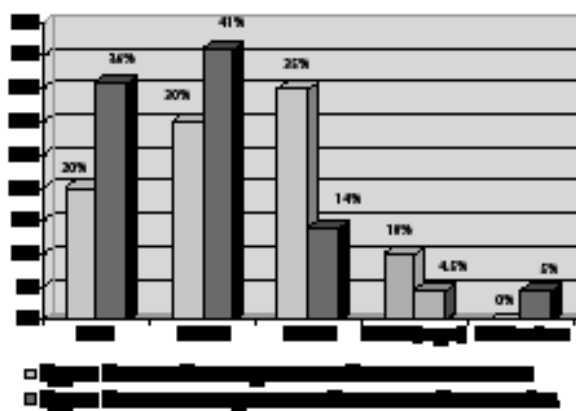


Рис. 1 Сравнение степени изменения почечного кровотока в группе больных без гипертонической ангиопатии сетчатки и в группе с гипертонической ангиопатией сетчатки I ст. по данным динамической ангиофлюорографии.

женное падение СКФ < 45 мл/мин у 8 (19%) пациентов, вероятно, свидетельствует о срыве и этого компенсаторного механизма, т.к. это происходило только при почечном кровотоке, сниженном более чем в 3 раза (< 200 мл/мин, при норме 690 ± 60 мл/мин).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о серьезных нарушениях со стороны почечной гемодинамики уже на ранних стадиях АГ у молодых мужчин в возрасте до 35 лет. Особенно опасно то, что в этой группе ЭАГ в большинстве случаев представлена транзиторными формами и I-II ст. повышения АД, которые в начале заболевания могут не иметь клинического проявления и во многих случаях оставаться нераспознанными вовремя. Выполненное исследование показало необходимость особого внимания к популяции молодых больных, чтобы направить усилия на предотвращение развития ГБ и ПОМ на тех этапах, когда это еще возможно.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Шестов Д.Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 10.
2. Оганов Р.Г. Проблема контроля артериальной гипертензии среди населения. Кардиология 1994; 3: 80-3.
3. Лазебник Л.Б., Милукова О.М., Комисаренко И.А. Блокаторы рецепторов ангиотензина II. Межведомственный научный совет по геронтологии и гериатрии РАМН и МЗ РФ. Москва 2001; 56.
4. Шляхто Е.В., Конради А.О. Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. Артер гипертенз 2003; 9(3): 81-8.
5. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, et al. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. Hypertension 1999; 34: 655-8.
6. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension pre-dicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart study. Am J Hypertens 1995; 8: 657-65.
7. Baumbach GL, Heistad DD. Adaptive changes in cerebral blood vessels during chronic hypertension. J Hypertens 1991; 9: 987-91.
8. Esler M. Sympathetic activity in experimental and human hypertension. In Mancia G. edc. Handbook of Hypertension, Vol 17. Amsterdam, Elsevier 1997; 628-73.
9. Ferrier C, Cox H, Elser M. Elevated total body Noradrenaline

- spillover in normotensive members of hypertensive families. Clin Sci 1993; 84: 225-30.
10. James CD, Baker PT. Human population biology and hypertension. In: Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management (eds Laragh S.H., Brenner B.H.). New York: Raven Press 1990; 137-45.
 11. Hamet P, Pausova Z, Trenllay J, Deng AY. Hypertension as a genetic disease. In: Manual of hypertension (eds. Mancia G.) London: Churchill Living Stone 2002; 50-75.
 12. Hart M, Heistad D, Brody M. Effect of chronic hypertension and sympathetic denervation on wall/lumen ratio of cerebral vessels. Hypertension 1980; 2: 419-28.
 13. Julius S. Changing role of the autonomic nervous system in human hypertension. J Hypertens 1990; 8: S59-65.
 14. Kotchen JM, Kotchen TA, Guthrie GP, et al. Correlates of adolescent blood pressure at five-year follow-up. Hypertension 1980; 2: 124-9.
 15. Le Noble JLML, Tangelder GJ, Slaaf DW, et al. A functional morphometric study of the cremaster muscle microcirculation in young spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 1990; 8: 741-8.
 16. Mancia G, Bjorn Folkov Award Lecture. The sympathetic nervous system in hypertension. J Hypertens 1997; 15: 1553-65.
 17. Mangoni AA, Mircoli L, Gianattasio C, et al. Effect of sympatectomy on mechanical properties of common carotid and femoral arteries. Hypertension 1997; 30: 1085-8.
 18. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. J Clin Invest 1997; 99: 1873-9.
 19. Norrelund H, Christensen KL, Samani NJ, et al. Early narrowed afferent arteriole is a contributor to the development of hypertension. Hypertension 1994; 24: 301-8.
 20. Piccirilo G, Viola E, Nocco M, et al. Autonomic modulation of heart rate and blood pressure variability in normotensive offspring of hypertensive subjects. Lab Clin Med 2000; 135: 145-52.
 21. Rizzoni D, Castellano M, Porteri E, et al. Vascular structural and functional alterations before and after the development of hypertension in SHR. Am J Hypertens 1994; 7: 193-200.
 22. Squire IB, Reid JL. Interactions between the renin angiotensin system and autonomic nervous system. In Robertson JLS. The Renin Angiotensin System. London: Gower 1993.
 23. Williams PD, Puddey IB, Beilin LJ. Genetic influence on plasma catecholamines in human twins. J Clin Endocrinol metabolism 1993; 84: 225-30.

Поступила 03/02-2004