

Ремоделирование артерий и артериальное давление у больных с уремией

(Лекция)

Жерар Лондон
Госпиталь Манс, Флери-Мерожи, Франция

Arterial remodeling and blood pressure in uremic patients

Gerard M. London

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ремоделирование артерий, демпфирующая и проводящая функции, податливость, атеросклероз, артериосклероз, уремия.

Артериальная гипертензия (АГ), как следует из проспективных исследований, выполненных в общей популяции, является главным фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточности и инсульта. Кроме того, она также повышает вероятность формирования гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), которая сама по себе является независимым кардиоваскулярным фактором риска. Наконец, АГ представляет собой фактор риска развития почечной недостаточности.

У гемодиализных больных влияние артериального давления (АД) на исход заболевания менее ясно. Результаты проспективных исследований по этому поводу противоречивы. В частности, было показано, что повышение смертности диализных больных ассоциируется с низким АД [1–3]. Одним из объяснений такого противоречия может быть упрощенный подход к пониманию патогенеза различных форм АГ.

Роль АД состоит в поддержании адекватного тканевого перфузионного давления, так называемого среднего АД (СрАД). Последнее является производной сердечного выброса (СВ) и общего периферического сопротивления (ОПС) и считается постоянным в течение сердечного цикла. Поэтому в артериях, в которых измеряется АД, СрАД является «виртуальным». Реально оно существует только в прекапиллярных артериолах, где колебания давления в значительной степени сглаживаются [4]. На этом уровне СрАД – это давление, ответственное за стабильное распределение кровотока по тканям и органам. Для данного СВ оно определяется площадью поперечного сечения и числом артериол и мелких артерий, от общего поперечного сечения которых зависит ОПС.

АГ классически связывают с уменьшением калибра и/или количества артериол, что приводит к повышению ОПС. Однако определение АД как произведения ОПС и СВ не принимает в расчет того факта, что и АД, и артериальный кровоток флюктуируют в течение сердечного цикла, и отражением максимума этих колебаний являются систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД). В то время как уровень, вокруг которого колеблется

давление, зависит от СрАД, механизмы, определяющие его величину, с одной стороны, и показатели САД и ДАД, с другой стороны, различаются. САД определяется выбросом из ЛЖ и эластическими свойствами артерий (артериальной податливостью или жесткостью). ДАД зависит от временной константы (произведение ОПС и артериальной податливости) артериальной системы и диастолического интервала [4]. Эластические свойства и жесткость артерий являются важной детерминантой, определяющей повышение САД и снижение ДАД. Их показатели больше отражают изменения структуры и функции артерий, чем нагрузку давлением как таковую. Поэтому их оценка как факторов риска кардиоваскулярных нарушений может иметь двойной смысл. Хотя наиболее частой причиной сердечно-сосудистых осложнений является окклюзия артерий вследствие атероматозных бляшек [5, 6], при терминальной ХПН (ТХПН) многие из этих осложнений возникают при отсутствии клинически значимого атеросклероза [7, 8]. Последний, характеризующийся присутствием бляшек, представляет собой лишь одну из форм структурного ответа на метаболические и гемодинамические повреждения, накладывающиеся на естественный процесс старения [9–11]. Атеросклероз повреждает, главным образом, проводящую функцию артерий, то есть нарушает перфузию тканей и органов ниже места повреждения [4]. Спектр артериальных нарушений при ТХПН шире и включает в себя неатероматозную перестройку (ремоделирование) артерий, возникающую в связи с гемодинамической нагрузкой. Последствия этого ремоделирования отличаются от тех, которые характерны для образования бляшек [12, 14]. Неатероматозное ремоделирование нарушает демпфирующую функцию артерий с изменением постнагрузки ЛЖ и коронарной перфузии [4, 13].

Функции артерий

Артериальная система обладает двумя различными взаимосвязанными функциями. Первая из них – это доставка адекватного количества крови от сердца к

* Редколлегия журнала благодарит автора за предоставленные материалы лекции.

** Перевод Е.В. Захаровой

периферическим тканям, то есть *проводящая функция*; вторая – демпфирование колебаний АД, обусловленных интермиттирующим желудочковым выбросом, или *демпфирующая функция* [16, 20]. Эти два аспекта артериальной функции взаимосвязаны, хотя и различны по природе и последствиям [4, 15].

Проводящая функция артерий

Главная функция артерий – это доставка адекватного количества крови к периферическим тканям в соответствии с их метаболическими потребностями. Проводящая функция определяется, главным образом, шириной просвета артерий и очень низким сопротивлением потоку крови в крупных артериях. Эта функция высоко эффективна, и в острых ситуациях приток крови к некоторым тканям, например к мышцам, может возрасти десятикратно. Эта физиологическая адаптация опосредуется через изменения скорости кровотока и/или диаметра артерий. Вазодилатация ограничена при некоторых клинических состояниях, таких как атеросклероз, сердечная недостаточность, гиперхолестеринемия, диабет, уремия, менопауза и возрастные изменения [16, 19]. Проводящая функция изменяется также при перестройке артерий вследствие хронической гемодинамической перегрузки. Для длительной перегрузки давлением характерны нормальный или слегка увеличенный диаметр проводящих артерий в обычных условиях и нормальные базисные проводящие свойства [20]. В условиях длительной перегрузки объемом диаметр артерий и базисная артериальная проводимость возрастают [13, 21]. Длительное повреждение проводящей функции артерий возникает, главным образом, при их сужении или окклюзии [10, 11], и атеросклероз, для которого характерны образование бляшек и сужение просвета артерий, является наиболее типичным окклюзирующим сосудистым заболеванием, нарушающим эту функцию. При этом, благодаря большому просвету проводящих артерий, базальный кровоток в них не изменяется до тех пор, пока сужение диаметра не достигает 50%. Он падает лишь при сужении просвета артерии более чем на 70–80%, что означает критический стеноз [15]. При этом снижается и способность к увеличению кровотока в ответ на нагрузку.

Демпфирующая функция артерий

Второй важнейшей функцией артерий является демпфирование осцилляций давления, обусловленных интермиттирующим выбросом из ЛЖ (эффект «Виндкессел»), и превращение пульсирующих артериального потока и давления в стабильные, необходимые периферическим тканям и органам [4, 15]. В норме во время систолы примерно 50% ударного объема направляется прямо к периферическим тканям, в то время как оставшиеся 50% накапливаются в артериальных емкостях (в основном, в аорте и в центральных артериях), растягивая их стенки. Около 10% энергии, производимой сердцем, расходуется на растяжение артерий и «аккумулируется» в их стенках, чтобы быть израсходованной потом, в период диастолы. Во время диастолы основная часть накопленной энергии отдается аортой, выдавливая оставшуюся кровь в направлении периферических

тканей, что и обеспечивает непрерывность перфузии. Для эффективности демпфирующей функции важно, чтобы энергия, расходуемая на растяжение артерий и последующую отдачу, была как можно меньше. Это означает, что АД, создаваемое при данном ударном объеме (систолическое давление), должно быть столь низким, сколь это возможно.

Способность артерий мгновенно поглощать ударный объем зависит от эластических свойств артериальной стенки, которые могут быть описаны в таких терминах как *растяжимость*, *податливость*, *жесткость* [4, 15, 22]. В физиологии податливость (*compliance*, *C*) определяется как изменение объема (ΔV) в ответ на изменение давления (ΔP), так что $C = \Delta V / \Delta P$.

Податливость может быть представлена наклоном нелинейной кривой «давление – объем» при данном значении давления. Напряжение сосудистой стенки при низком давлении растяжения порождается, главным образом, растяжением эластиновых волокон, тогда как при высоком давлении растяжения оно определяется, в основном, менее растяжимыми коллагеновыми волокнами. В этом случае артериальная стенка становится жестче (менее податливой) [4, 5].

Для сравнения эластических свойств структур с различными начальными размерами рассчитывается растяжимость (*distensibility*, *Di*). Она определяется как отношение податливости к начальному объему и может быть вычислена как:

$$Di = \Delta V / \Delta PV,$$

где $\Delta V / \Delta P$ есть податливость *C*, а *V* – начальный объем. Жесткость представляет собой величину, обратную значению растяжимости. В противоположность *Di* или *C*, которые дают представление об «эластичности» артерии как полой структуры, модуль приращения эластичности (*Einc*) дает прямую информацию о внутренних эластических свойствах материала, из которого построена сосудистая стенка, независимо от геометрии сосуда. Увеличенный *Einc* есть характеристика более ригидного биоматериала [4, 15]. Кроме того, растяжимость артерий может быть оценена по скорости пульсовой волны (СПВ) на данном сегменте артерии [4, 15, 22, 23].

Скорость пульсовой волны (СПВ) – это параметр, интегрирующий в себе геометрию артерий и эластические свойства, описываемые уравнением Моенса–Кортевега.

Согласно этому уравнению

$$PWV^2 = Eh / 2rp,$$

где PWV (pulse wave velocity) – скорость пульсовой волны;

E – модуль прироста эластичности (*Einc*) или модуль Юнга;

r – радиус;

h – толщина стенки;

p – плотность жидкости.

СПВ возрастает с увеличением жесткости артерий [4, 15].

Демпфирующая функция изменяется при увеличении ригидности артериальной стенки. Важнейшими последствиями усилившейся ригидности являются изменение постнагрузки ЛЖ и нарушение коронарной перфузии, что объясняется изменениями харак-

теристик АД, а именно повышением систолического и снижением диастолического давления [4, 15, 20]. В результате возрастает пульсовое давление, что является независимым предиктором риска поражения сердца и специально – инфаркта миокарда [24, 25].

Эластические свойства артериальной системы влияют на АД посредством двух механизмов. *Первый, прямой механизм* состоит в генерировании повышенного систолического АД вследствие выброса крови из левого желудочка в ригидную (жесткую) артериальную систему и в уменьшении диастолической отдачи, что приводит к снижению диастолического АД [4, 15, 22, 23]. *Второй, непрямой механизм* действует через влияние ригидности артериальной стенки на СПВ и продолжительность прямой (падающей) и отраженной пульсовых волн [4, 15, 26, 27]. В самом деле, выброс крови в аорту создает волну давления, которая распространяется далее по всем другим артериям организма. Эта идущая вперед (падающая) волна давления отражается в любой точке структурно и функционально целостного артериального дерева, вызывая отраженную «эхо»-волну, распространяющуюся в обратном направлении, к восходящей аорте. Прямая падающая и отраженная волны постоянно взаимодействуют. Конечная амплитуда и форма измеряемого давления пульсовой волны зависят от времени прохождения прямой и отраженной волн. Последнее, в свою очередь, определяется СПВ и расстоянием, которое эти волны должны пройти до места артериального дерева, где давление регистрируется [26, 27]. Поскольку восходящая аорта по-разному удалена от различных мест отражения, время возврата к ней отраженной волны из разных точек артериального дерева, будучи зависимым от СПВ и длины артерий, значительно различается. У лиц с растяжимыми артериями и низкой СПВ отраженная волна возвращается в восходящую аорту в период диастолы, по завершении выброса крови из ЛЖ. Это запаздывание является благоприятным моментом, так как в таком случае отраженная волна не накладывается на систолу и не влияет на систолическое АД. Напротив, отраженная волна достигает восходящую аорту во время диастолического интервала, повышая давление в ней в период диастолы. Это способствует усилению коронарной перфузии без повышения постнагрузки ЛЖ. Этого не происходит при ригидности артерий, когда СПВ возрастает. С повышением СПВ отражающие зоны как бы приближаются к восходящей аорте, и отраженная волна возвращается раньше, во время систолы [4, 15, 22–27]. Таким образом, «ужесточение» артерий, порождая ускоренное отражение волны, приводит к повышению пикового и конечного систолического давления в восходящей аорте, что сопровождается увеличением постнагрузки ЛЖ и усилением потребления кислорода миокардом. Одновременно снижается диастолическое АД, которое определяет распределение кровотока и коронарную перфузию. Экспериментальные исследования показали, что ригидность аорты непосредственно снижает субэндокардиальный кровоток, несмотря на повышение среднего коронарного кровотока. В этих же исследованиях было показано, что хроническая ригидность аорты снижает кардиальную трансмуральную перфузию и усиливает субэндокардиальную ишемию [28]. Более того, повышение систолического АД вызыва-

ет гипертрофию миокарда, повреждает диастолическую функцию ЛЖ и снижает выброс из ЛЖ [29]. Кроме того, повышенное систолическое и пульсовое давление ускоряют повреждение артерий, что формирует порочный круг [15, 20].

Нарушение демпфирующей функции является первичным и возникает в условиях, когда в сосудистой стенке повышается содержание коллагена и изменяется ее экстрацеллюлярный матрикс (при артериосклерозе) [15, 30]. Артериосклероз представляет собой первичную дегенерацию меди и в грудной аорте и в центральных артериях, что вызывает дилатацию, диффузную гипертрофию и ригидность артерий [4, 23]. Артериосклероз иногда рассматривается как физиологический феномен старения, который приводит к диффузному фиброэластическому утолщению интимы, повышению содержания коллагена в меди и фрагментации эластической мембраны с вторичным фиброзом и кальцификацией меди [10, 31]. В целом если атеросклероз – это заболевание, для которого характерно повреждение проводящей функции артерий, то при артериосклерозе в нормальных условиях метаболизма она не страдает [23]. Эти два патологических процесса в сосудистой стенке часто сосуществуют, так как оба они прогрессируют с возрастом и в их развитии участвуют общие патогенетические механизмы, что иногда делает их трудно отличимыми друг от друга.

Ремоделирование артерий и функции артерий при терминальной ХПН

А. Атеросклероз и повреждение проводящей функции

Атеросклероз является наиболее частой причиной сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХПН. Оклюзивные повреждения вовлекают, главным образом, проводящие артерии среднего калибра, так что ИБС, атеросклероз сосудов нижних конечностей и цереброваскулярная болезнь занимают важное место среди причин смерти этих больных [14, 32–34]. Степень, тяжесть и распространение атеросклероза в этих бассейнах при ХПН систематически не изучались, и доступные нам данные касаются в основном ИБС.

Если основываться на клинических проявлениях, то распространенность ИБС при ТХПН в США и Канаде составляет около 40% [6]. Такая же картина наблюдается в Северной Европе. Распространенность ИБС в Средиземноморских странах несколько ниже [54]. Однако истинная частота ИБС при этом систематически не изучалась, и диагностика ИБС, базирующаяся лишь на данных опроса и выявлении очевидных клинических симптомов, недооценивает истинную распространенность этого заболевания. Ангиография обычно выполняется лишь у пациентов, имеющих симптомы ИБС, или у больных из групп высокого риска, и повреждения, у них выявленные, оказываются более обширными и распространенными, чем в общей популяции. Для больных с ХПН, особенно для диабетиков, характерна более выраженная кальцификация [35]. Около 30% диализных больных с клиническими симптомами ишемии миокарда имеют нормальные коронарные артерии или повреждения ангиографически незначимые [7, 3].

Для выявления ранних стадий атеросклероза и контроля его прогрессирования широко использовалась специальная ультрасонография, позволяющая визуализировать морфологию артериальной стенки в поверхностно расположенных крупных артериях, таких как общая сонная артерия (ОСА). Большинство исследований базируются на измерении толщины интимы и медиИ этой артерии (ТИМ ОСА). Было показано, что увеличение ТИМ ОСА прямо ассоциировано с повышенным риском инфаркта миокарда, а скорость, с которой происходит это увеличение, в общей популяции является предиктором коронарной патологии [36, 37]. Однако патофизиологическое значение утолщения артериальной стенки как отражение процесса атеросклероза имеет некоторые ограничения. Во-первых, утолщение интимы и медиИ происходит с возрастом или при АГ, и оно возникает также и в артериях, не поврежденных атеросклерозом. Во-вторых, УЗИ не позволяет различить интиму и медию и не способно определить первичную область утолщения. Так, в сегменте, свободном от бляшек, УЗИ не позволяет отличить атеросклероз, при котором первично возникает утолщение интимы, от гипертрофии медиИ, характерной для гипертензионных и гемодинамических перегрузок в целом. И тем не менее, несмотря на то, что увеличение ТИМ может быть связано с неатероматозными состояниями, между ТИМ и наличием подтвержденных бляшек в некоторых артериальных сегментах обычно существует хорошая корреляция [38].

Большинство УЗИ, оценивающих степень, прогрессирование и факторы риска, связанные с ТИМ, было выполнено в общей популяции, а исследования больных с ТХПН скудны и основаны, главным образом, на ретроспективном анализе. При этом исследования ОСА показали, что атеросклеротические бляшки при ТХПН выявляются у 50–60% больных, средний возраст которых составляет 50 лет, в то время как в общей популяции в группе, сопоставимой по возрасту, полу и уровню АД, они обнаруживаются только у 12–20% лиц [14, 34]. При ТХПН имеются специфические для уремии атерогенные факторы, такие как дислипидемия, нарушения кальциево-фосфорного обмена, синдром нарушенного питания и активация цитокинов. Эти факторы действуют в сочетании с факторами риска, характерными для общей популяции, такими как гипертензия, курение, диабет и мужской пол. Ультразвуковые исследования, доступные в литературе, не выявляют при ТХПН определенной связи между наличием бляшек и классическими метаболическими факторами риска. Наиболее устойчивая связь установлена между повышением количества бляшек и возрастом [13, 14]. Гипертензия является частым осложнением при хронических заболеваниях почек. Связь между высоким АД и окклюзивными повреждениями артерий была найдена у пациентов, получающих хронический гемодиализ. При этом было показано, что жесткий контроль АД на преддиализной стадии приводит к значимому снижению частоты миокардиальной ишемии после начала диализной терапии [39, 40]. В связи с высокой частотой осложнений, связанных с атеросклерозом, Линднер с соавт. [41] сформулировали гипотезу, согласно которой в условиях хронического гемодиализа атерогенез усиливается. Однако этот вопрос остается дискуссионным.

Высокая смертность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний не является доказательством усиления атеросклероза, так как свой вклад в эту смертность вносят многие другие факторы, не связанные с окклюзивными сосудистыми повреждениями. Более того, у многих пациентов уже до начала диализа имеются более или менее выраженные сосудистые повреждения, и нельзя исключить, что факторы риска, имевшиеся до развития ТХПН, имеют более важное значение [42].

Б. Артериосклероз и повреждение демпфирующей функции

Вторым наиболее заметным изменением артерий у пациентов с ТХПН является их дилатация и, в меньшей степени, гипертрофия интимы и медиИ центральных артерий эластического типа, таких как аорта или общая сонная артерия [12, 13, 34, 43]. В периферических артериях, проводящих артериях мышечного типа, таких как лучевая артерия, артериальная перестройка выражена менее резко [44, 45]. Это ремоделирование сочетается с ригидностью артерий [12, 13] вследствие изменения свойств сосудистой стенки и включает артерии, не подверженные атеросклерозу, такие как плечевая артерия [13, 45]. И хотя некоторые из этих изменений являются следствием гемодинамической перегрузки, негемодинамические факторы могут также играть важную роль в их возникновении [13, 43, 46, 47]. Расширение артерий наблюдается уже в начале диализной терапии, что позволяет предположить развитие ремоделирования артерий уже на ранних стадиях ХПН. На внутренние размеры крупных артерий влияют многие факторы. Некоторые из них, такие как возраст, пол или АД неспецифичны для ТХПН, тогда как другие, такие как повышение скорости кровотока и перегрузка объемом, обусловленные анемией, артериовенозными шунтами и гипергидратацией, более специфичны для уремии. Перегрузка объемом и давлением создает условия для ремоделирования артерий [13, 14, 43]. Это подтверждается данными о связи между диаметром ОСА и интегральной скоростью выброса из ЛЖ или ударным объемом [13], а также результатами исследований, согласно которым расширение артерий может быть ограничено адекватным удалением жидкости во время диализа, то есть устранением гипергидратации [12]. Показано, что при ТХПН ТИМ артерий возрастает [13, 43], причем это увеличение происходит параллельно с изменениями диаметра, так что соотношение стенка/просвет артерии не изменяется и остается таким же, как в контрольной «не-уремической» группе. Гипертрофический ответ при ТХПН сопровождается качественными изменениями биоматериала, характеризуемыми повышением модуля прироста эластичности *Einc*. Как при экспериментальной уремии, так и у больных с ТХПН значительно изменяется архитектура сосудистой стенки. Это изменение состоит в фиброэластическом утолщении интимы, кальцификации эластической пластины, повышении содержания кальция и экстрацеллюлярного матрикса, а также в увеличении количества коллагена с относительным уменьшением содержания эластических волокон [49–52]. У больных с ТХПН нарушения структуры сосудистой стенки сочетаются с ослаблением постишемической вазодилатации [53], что позволяет

предполагать взаимосвязь между структурными изменениями артерий и дисфункцией эндотелия. Последняя может возникать вследствие хронической «активации» эндотелия в связи с длительным усилением кровотока и давления по срезам артерий [54] или в результате хронических провоспалительных условий и оксидативного стресса [55]. Возможен также эффект гипергомоцистемии [56] с токсическим воздействием на эндотелий в результате усиления оксидативных повреждений и образования реактивных продуктов окисления [57]. Общепризнано также значение курения как фактора, сочетающегося с гипертрофией и ригидностью сосудистой стенки у уремических пациентов. Вместе с тем связь между ремоделированием артерий и общими факторами риска сосудистой патологии, такими как липиды крови, не установлена. London и соавт. [58] и Saito и соавт. [57] опубликовали данные об обратной корреляции между СПВ в аорте и уровнем холестерина липидов высокой плотности (ЛВП). Burdick и соавт. [60] и Nishizawa и соавт. [61] описали прямую зависимость между утолщением интимы и медиисонных артерий и холестерином липидов промежуточной (ЛПП) или низкой плотности (ЛНП). Представляется, что факторами, которые при ТХПН чаще всего сочетаются с ригидностью артерий, являются нарушения кальциевого и фосфорного метаболизма и паратиреоидная активность. Было обнаружено, что у гемодиализных пациентов скорость пульсовой волны в аорте коррелирует с кальцинозом медиисонных артерий [53] и с повышением произведения кальций-фосфор [59]. По данным Kawagishi и соавт. [43], имеется связь между высокой концентрацией фосфора в крови и утолщением интимы и медиисонной артерии, а повышение уровня паратгормона является фактором риска утолщения стенки бедренных артерий. Varenbrock и соавт. [46] в исследованиях, выполненных у реципиентов аллогенной почки, наблюдали связь между высоким уровнем паратгормона и снижением растяжимости общей сонной артерии. Однако эти результаты не были постоянными.

Последствия ремоделирования и ригидности артерий при ТХПН

Данные, рассмотренные выше, делают отчасти понятной проблему связи между АД и смертностью диализных больных. В то время как для больных с паренхиматозными заболеваниями почек чаще всего характерны увеличение ОПС с повышением СрАД, ДАД и САД, характеристиками АД при ТХПН являются, главным образом, повышение систолического при нормальном и даже сниженном диастолическом давлении, что обусловлено ремоделированием и ригидностью артерий. Главными патофизиологическими последствиями сосудистого ремоделирования у больных с ТХПН являются увеличение постнагрузки на ЛЖ и нарушение коронарного кровоснабжения [13]. Постнагрузка может быть описана как совместное действие факторов, которые противостоят изгнанию крови из левого желудочка, и определяется: 1) периферическим сопротивлением; 2) эластическими свойствами аорты и крупных центральных артерий [4]. Периферическое сопротивление при ТХПН обычно не повышается, что в основном объясняется анемией, низкой вязкостью

крови и наличием артериовенозных шунтов [62]. В этих условиях основной вклад в постнагрузку ЛЖ вносят повышенная ригидность артерий, увеличение СПВ и раннее отражение пульсовой волны.

Как уже упоминалось, ригидность артерий сопровождается повышением систолического давления с повышенным потреблением миокардом кислорода и развитием гипертрофии ЛЖ [13, 48, 63]. Вторым важным последствием ригидности артерий при ТХПН является ухудшение коронарной перфузии [13]. Последнее связано с низким диастолическим давлением вследствие сниженного диастолического пробега и сдвига отраженной волны с диастолического на систолический интервал. У больных с уреемией, несмотря на свободно проходимые коронарные артерии, часто наблюдаются кардиальная ишемия и нарушение субэндокардиальной перфузии [3, 4]. В литературе содержатся сообщения, согласно которым в популяции диализных больных выявляется связь между низким систолическим или диастолическим давлением и повышением смертности [1–3]. Данные этих исследований были интерпретированы как увеличение летальности вследствие побочных эффектов снижения АД. На самом деле все проще: низкое ДАД отражает далеко зашедшие повреждения артерий, которые и определяют плохой исход, то есть низкое давление просто является клиническим признаком сосудистого повреждения. Первичная роль ригидности артерий как фактора, ухудшающего исход диализного лечения, была продемонстрирована недавно Blacher и соавт. [64]. Применяв метод логистической регрессии и модель Кокса, эти авторы выявили три независимых и значимых предиктора сердечно-сосудистой смертности диализных больных: СПВ в аорте, возраст и длительность диализа.

Терапевтические соображения

При отсутствии контролируемых исследований трудно предложить терапевтические вмешательства, направленные на предупреждение или лечение изменений артерий при ТХПН. Диализ сам по себе не повышает растяжимость артерий [65], а по данным ряда исследований, функция артерий с увеличением длительности диализа ухудшается [43, 60]. Из данных, полученных у «не-уремических» больных с эссенциальной гипертензией, известно, что длительная антигипертензивная терапия приводит к регрессии гипертрофии стенок артерий и улучшению эластических свойств артериальной системы [66]. Однако контролируемые исследования такого рода у больных с ТХПН до настоящего времени не проводились. За последние годы было предпринято несколько контролируемых исследований, направленных на изучение воздействия антигипертензивных препаратов на функцию крупных артерий у гемодиализных больных. Было показано, что длительное лечение блокаторами кальциевых каналов [67] параллельно со снижением АД снижало СПВ в аорте. Такой же положительный эффект на растяжимость крупных артерий наблюдался в контролируемых исследованиях с ингибиторами АПФ – периндоприлом и квинаприлом [68, 89]. Эти два препарата повышали растяжимость артериальной системы и отчетливо, значимо снижали отражение пульсовой волны. Однако эти исследования не отвечают на вопрос, связано ли улуч-

шение эластических свойств артерий со снижением АД либо оно обусловлено регрессией ремоделирования и позитивными изменениями внутренних свойств артериальной стенки. Тем не менее, с практической точки зрения антигипертензивная терапия является наиболее эффективным лечением, которым мы в настоящее время располагаем.

Принципиальная трудность состоит в лечении изолированной систолической гипертензии, означающей артериосклероз. В этой ситуации САД частично определяется СВ и может частично корригироваться контролем объема внеклеточной жидкости. Но у многих больных САД остается значительно повышенным и не поддается коррекции ультрафильтрацией, ибо это повышение отражает, главным образом, ригидность артерий. Улучшение, но не коррекция, артериальной ригидности может быть достигнуто в целом антигипертензивными препаратами. Проблема в этой ситуации состоит в том, что диастолическое АД при этом часто нормальное или низкое, иногда даже чрезмерно. Идеальное лечение в таких случаях требует препаратов, непосредственно воздействующих на эластические свойства артерий. Именно такие препараты снижают САД, не изменяя или даже повышая ДАД. Вопрос о том, насколько следует снижать АД у гемодиализных пациентов, в настоящее время еще не решен. Предполагается, что АД перед сеансом диализа должно быть ниже 140/90 мм рт. ст., и при этом следует избегать интра- и постдиализной гипотензии. Снижение АД до этого уровня или ниже у пациентов с классической систоло-диастолической АГ представляет собой адекватную цель. Однако вопрос о пациентах с изолированной систолической АГ остается открытым. ДАД у этих больных часто нормальное или даже пониженное, и это сочетается с повышением смертности. В таких случаях лечение высокого САД может привести к дальнейшему снижению ДАД, и это отрицательное воздействие может перевесить положительный эффект снижения САД. В отсутствие больших контролируемых исследований этот вопрос остается открытым.

В заключение следует сказать, что сосудистые осложнения ТХПН могут объясняться действием двух различных, но взаимосвязанных процессов, именуемых атеросклерозом и артериосклерозом. И если первый из них принципиально воздействует на проводящую функцию артерий, то второй повреждает демпфирующую функцию крупных артерий [26]. Артериосклероз является клинической формой процессов ускоренного старения и характеризуется диффузным расширением и гипертрофией крупных проводящих артерий с ригидностью их стенок. Эти изменения сочетаются с рядом гемодинамических сдвигов, таких как повышение скорости кровотока и увеличение давления растяжения по окружности сосуда вследствие повышения диаметра артерий и/или внутриартериального давления. Основными физиологическими последствиями артериальной ригидности являются:

1) возрастание потребности ЛЖ с формированием гипертрофии ЛЖ и повышением потребности миокарда в кислороде;

2) нарушение коронарной перфузии и распределения субэндокардиального кровотока.

Статистический анализ с очевидностью демонстри-

рует вклад ремоделирования и ригидности артерий в прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и их значение как независимых предикторов общей и кардиальной летальности при ТХПН.

Литература

1. Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K et al. Low diastolic pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1212–1217.
2. Zager P.G., Nikolic J., Brown R.H. et al. «U» curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 561–569.
3. Mailloux L.U., Haley W.E. Hypertension in the ESRD patients: Pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 705–719.
4. Nichols W.W., O'Rourke M.F. (1998). *Vascular impedance*. In McDonald's blood/low in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, (4th edn.), Edward Arnold, London.
5. Raine A.E.G., Margreiter R., Brunner F.P. et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplantation* 1992; 7 (Suppl. 2), 7–35.
6. USRD: US Renal Data System. Annual Report. Bethesda, MD, The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl. 1), S 81–88.
7. Roig E., Betriu A., Castaner A. et al. Disabling angina pectoris with normal coronary arteries in patients undergoing hemodialysis. *Am J Med* 1981; 71: 437–44.
8. Rostand R.G., Kirk K.A., Rutsky E.A. (1984). Dialysis ischemic heart disease: Insight from coronary angiography. *Kidney Int*, 25, 653–59.
9. Virmani R., Avolio A.P., Mergner W.J. et al. Effects of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. *Am J Pathol* 1991; 139: 1119–29.
10. Ross R. (1993). The pathogenesis of arteriosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362, 801–9.
11. Gibbons G.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med*, 1994; 330, 1431–38.
12. Barenbrock M., Spieker C., Laske V. et al. Studies of the vessel wall properties in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45, 1397–400.
13. London G.M., Guerin A.P., Marchais S.J. et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600–8.
14. London G.M., Druce T.B. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678–95.
15. O'Rourke M.F. (1982). *Arterial function in health and disease*. Churchill Livingstone, Edinburgh.
16. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E. Jr, Epstein S. et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22–7.
17. Kubo S.H., Rector T.S., Bank A.J., Williams R.E., Heifetz F.M. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1589–96.
18. Egashira K., Horooka Y., Kai H., Sugimachi M., Suzuki S., Inou T. et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519–24.
19. Williams S.B., Cusco J.A., Roddy M.A., Johnstone M.T., Creager M.A. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Col Cardiol* 1996; 27: 567–74.
20. Boutouyrie P., Laurent S., Girerd X., Benetos A., Lacolley P., Abergel E. et al. Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25 (part 1), 651–59.
21. Girerd X., London G., Boutouyrie P., Mourad J.J., Laurent S., Safar M. Remodelling of radial artery and chronic increase in shear stress. *Hypertension* 1996; 27 (Part 2), 799–803.
22. Safar M.E., London G.M. The arterial system in human hypertension. In *Textbook of Hypertension*, (ed. J.D. Swales), pp. 85–102, Blackwell Scientific, London, 1994.
23. O'Rourke M.F. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26: 2–9.
24. Benetos A., Safar M., Rudnicchi A., Smulyan H., Richard J.L., Ducimetiere P. et al. Pulse pressure; a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30, 1410–15.
25. Mitchell G.F., Moya L.M., Braunwald E., Rouleau J.-L., Bernstein V., Geltman E.M. et al. (1997). Sphygmomanometrically determined pulse

pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997; 96, 4254–60.

26. O'Rourke MF, Kelly RP. Wave reflections in systemic circulation and its implications in ventricular function. *J Hypertens* 1993; 11; 327–37.

27. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Ruba BJ, Reuderink P, Murgu JP. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985; 72; 1257–69.

28. Watanabe H, Obtsuka S, Kakibana M, Ugishita Y. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Col Cardiol* 1993; 21; 1497–506.

29. Chang KC, Tseng YZ, Kuo TS, Chen HI. Impaired left ventricular relaxation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Clinical science* 1994; 87; 641–47.

30. Avolio AO, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 1983; 68; 50–8.

31. Feldman SA, Glagov S. Transmedial collagen and elastin gradient in human aortas: reversal with age. *Atherosclerosis* 1971; 13; 385–94.

32. Rossi A, Bonfante L, Giacomini A, Calabro A, Rossi G, Sailer A. et al. Carotid artery lesions in patients with nondiabetic chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27; 58–66.

33. Pascazio L, Bianco F, Giorgini A, Galli G, Curri G, Panzetta G. Echo color doppler imaging of carotid vessels in hemodialysis patients: evidence of high levels of atherosclerotic lesions. *Am J Kidney Dis* 1996; 28; 713–20.

34. Savage T, Clarke AL, Giles M, Tomson C.R.V., Raine A.E.G. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13, 2004–12.

35. Manske CL, Wilson RF, Wang Y, Thomas W. Prevalence of, and risk factors for, angiographically determined CAD in type I-diabetic patients with nephropathy. *Arch IntMed* 1992; 152: 2450–2455.

36. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH. et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262–269.

37. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.

38. Bonithon-Kopp C, Touboul P.-J., Berr C, Leroux C. et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The vascular aging (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16; 310–316.

39. Vincenti F, Amend WJ, Abele J, Feduska NJ, Salvatierra O. Jr. The role of hypertension in hemodialysis-associated atherosclerosis. *Am J Med* 1980; 68, 363–69.

40. Parfrey PS, Foley RN, Hamett JD, Kent MG, Murray D.C., Barre PE. (1996). Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int*, 49, 1428–34.

41. Lindner A, Charra B, Sberard D, Scribner B.M. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290, 697–702.

42. Joki N, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12, 718–23.

43. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T. et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48, 820–26.

44. Joannides R, Bakkali EH, Le Roy F, Rivault O, Godin M, Moore N. et al. Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12, 2623–28.

45. Mourad JJ, Girerd X, Boutouyrie P, Laurent S, Safar ME, London GM. Increased stiffness of radial artery wall material in end-stage renal disease. *Hypertension* 1997; 30, 1425–30.

46. Barenbrock M, Hausberg M, Kosch M, Kisters K, Hoeks AP.G., Rahm K.-H. Effect of hyperparathyroidism on arterial distensibility in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1998; 54, 210–15.

47. Demuth K, Blacher J, Guerin AP, Benoit M.-O., Moatti N, Safar ME. et al. Endothelin and cardiovascular remodelling in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13, 375–83.

48. London GM, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Advances in Renal Replacement Therapy* 1997; 4;

194–211.

49. Ibels LS, Alfrey AL, Huffer WE, Craswell P.W., Anderson J.T., Well R. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1979; 66, 790–96.

50. Meema HE, Oreopoulos D.G. Morphology, progression, and regression of arterial and periarterial calcifications in patients with end-stage renal disease. *Radiology* 1986; 158, 671–77.

51. Amann K, Neusub R, Ritz E, Izzyniec T, Wiest G, Mall G. Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia. *Am J Hypertension*, 1995; 8; 409–17.

52. Amann K, Wolf B, Nichols C, Tomig J, Schwartz U, Zeier M. et al. Aortic changes in experimental renal failure: Hyperplasia or hypertrophy of smooth muscle cells? *Hypertension* 1997; 29, 770–75.

53. Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Metivier F, London GM. Arterial remodeling and cardiovascular function in end-stage renal disease. In *Advances in Nephrology*, Vol. 27, (ed. J.P. Grinfeld, J.F. Bach, H. Kreis, M.H. Maxwell), pp. 105–109. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, 1998.

54. Yoshizumi M, Kuribara H, Sugiyama T, Takaku F, Yanagisawa M, Masaki T. et al. Hemodynamic shear stress stimulates endothelin products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49; 1304–13.

55. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin Ch, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49; 1304–13.

56. Bostom AG, Latbrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52, 10–20.

57. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cbeung ASP, Chan LT, Sun YY. et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997; 96; 2542–44.

58. London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F. et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990; 37, 137–42.

59. Saito Y, Shirai K, Uchino J, Okazawa M, Hattori Y, Yoshida T. et al. Effect of nifedipine administration on pulse wave velocity (PWV) of chronic hemodialysis patients 2-year trial. *Cardiovasc Drug Ther* 1990; 4, 987–90.

60. Burdick L, Periti M, Salvaggio A, Bertoli S, Mangiarotti R, Castagnone D. et al. Relation between carotid artery atherosclerosis and time on dialysis. A non-invasive study in vivo. *Clinical Nephrology* 1994; 42, 121–26.

61. Nishizawa Y, Shoji T, Kawagishi T, Morii H. Atherosclerosis in uremia: possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int* 1997; 52, (Suppl. 2), S90–92.

62. London GM, Guerin AP, Marchais SJ. Hemodynamic overload in end-stage renal disease. *Seminars in Dialysis* 1999; 12, 77–83.

63. Marchais SJ, Guerin AP, Pannier BM, Levy BI, Safar ME, London GM. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia: influence of body size. *Hypertension* 1993; 22, 876–83.

64. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99; 2434–2439.

65. Marchais S, Guerin A, Safar M, London G. Arterial compliance in uremia. *J Hypertension* 1989; 7 (Suppl. 6), S 84–85.

66. Girerd X, Giannattasio C, Moulin C, Safar M, Mancina G, Laurent S. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients. *J Am Col Cardiol* 1998; 31, 1063–73.

67. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Safar ME, Fabiani F. et al. Salt and water retention and calcium blockade in uremia. *Circulation* 1990; 82, 105–13.

68. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease: Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90; 2786–96.

69. London GM, Pannier B, Vicaut E, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. et al. Antihypertensive effects and arterial haemodynamic alterations during angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertension* 1996; 14, 1139–46.