

# Реноваскуларна хипертония

Д-р Любомир Бауренски  
Национална кардиологична болница

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Реноваскуларната хипертония (РВХ) е хипертония, причинена от стеснение на бъбречните артерии.

## ЧЕСТОТА

РВХ се среща при около 1% от хипертониците в неселекционирана популация, като заема второ място по честота сред симптоматичните хипертонии. В селектирани популации честотата може да достигне до 30% и повече.

Въпреки не особено високата честота на този вид хипертония, тя има определено **клинично значение**, което се изразява в:

1. Трудна диагноза
2. Труден контрол и лечение
3. Честа прогресия до исхемична бъбречна недостатъчност
4. По-висока смъртност в сравнение с есенциалната хипертония
5. Възможност за дефинитивно лечение при част от болните

Наличието на стеноза на бъбречна артерия (СБА) не е задължително синоним на РВХ. Не всяка лезия (стеснение) на съдовете е причина за хипертония, особено ако е атероматозна. Есенциалната хипертония (ЕХ) акцелерира развитието на атероми.

Известно е, че при ангиографски и аутопсионни изследвания на пациенти без хипертония или с леко повишено артериално налягане (АН) могат да се установят и тежки СБА. При голяма част от болните с високостепенни бъбречни артериални стенози и хипертония се касае за ЕХ, а не за РВХ. Затова е много важно да се диференцира анатомичната находка на стенозична бъбречна лезия, която незадължително причинява хипертония, от синдрома на РВХ, при който значима СБА е налице и предизвиква бъбречна исхемия, отключваща патофизиологични механизми, водещи до покачване на АН. В крайна сметка диагнозата РВХ може да се потвърди и ретроспективно чрез демонстриране на излекуване или перманентно облекчаване на хипертонията след хирургия или ренална ангиопластика.

## ПАТОЛОГОАНАТОМИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ

Два са основните типове бъбречни лезии, формиращи анатомичната основа на СБА. Това са атеросклеротичната стеноза (плака) на бъбречната артерия – най-честата форма (65-75% от случаите) и фибромускулната дисплазия (25-35%). Останалите причини са изключително редки.

## ПАТОЛОГОАНАТОМИЧНА КЛАСИФИКАЦИЯ НА РВХ

- **Атеросклероза: 65-75%**

- **Фибромускулна дисплазия: 25-35%**

- **Редки форми:**

- \* Артериит (Такаясу)
- \* Ренална артериовенозна фистула
- \* Ренална аневризма
- \* Неврофиброматоза
- \* Тромбоза или емболия на бъбречна артерия
- \* Външна компресия от тумор
- \* Радиационна фиброза

	Атеросклероза	Фибромускулна дисплазия
Пол	Мъже и жени	Жени
Възраст	50-55 г.	20-40 г.
Тотална оклузия	Честа	Рядка
Исхемична атрофия	Честа	Рядка
Хирургична интервенция или РТРА	Посредствени резултати при лечение на АХ, Малко податлива на РТРА	Добри резултати в лечението на АХ, По-податлива на РТРА

Табл. 1. Диференциална диагноза между атеросклеротична стеноза и фибромускулна дисплазия

## АТЕРОСКЛЕРОТИЧНА СТЕНОЗА НА БЪБРЕЧНА АРТЕРИЯ

Засяга предимно възрастни мъже (над 50 г.), не-обичайна е появата ѝ при жени в млада възраст, под 50 г. Типични са придружаващите атероматозни промени на абдоминалната аорта. Лезиите са локализирани предимно проксимално (в 70-80% е налице аортна плака, засягаща остиума на бъбреч-



Фиг. 1. Атеросклероза на бъбречната артерия



Фиг. 2. Фибромускулна дисплазия

ната артерия (БА), т. е. остиална стеноза, която е трудна за дилатация (фиг. 1).

### ФИБРОМУСКУЛНА ДИСПАЗИЯ

Фибромускулната дисплазия (ФМД) е заболяване, което може да поразява както интимата, така и медията, и адвенцията на съда. Засяга предимно млади жени, понякога в детска възраст. Етиологията е неизвестна. Освен артериите на бъбрека, могат да се увредят и други артерии – каротиди, коронарии. Типично е засягането на дисталните 2/3 на БА (фиг. 2).

Съществуват 4 типа фиброзна болест на бъбречните артерии (фибромускулна дисплазия): медиална фиброплазия, перимедиална фиброплазия, интимална фиброплазия и медиална хиперплазия. Те имат различни анатомични особености и различна еволюция и прогноза.

Лезия	Честота (%)	Риск от прогресия	Заплаха за бъбречната функция
Интимална фиброплазия и медиална хиперплазия	10%	++++	++++
Перимедиална фиброплазия	10-25%	++++	++++
Медиална фиброплазия	70-85%	++	-

Табл. 2. Честота и естествена еволюция на различните форми на фибромускулна дисплазия

### Медиална фиброплазия

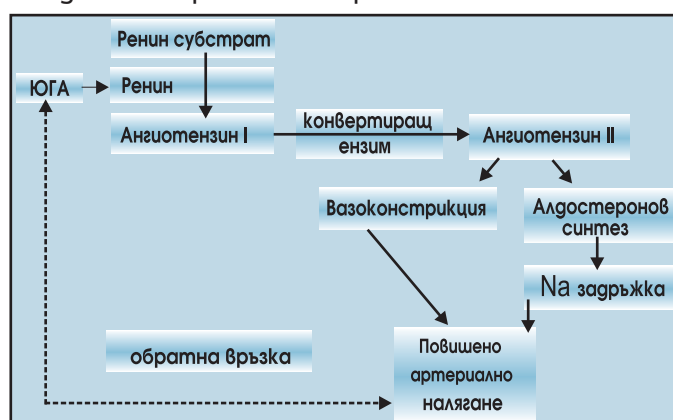
Това е най-честата форма на дисплазия на БА (70-85% от всички случаи). Среща се почти изключително при млади жени на възраст 25-50 г. Анатомично се засягат предимно дисталните части на главните БА, стенозите често са билатерални и често се разпространяват към клоновете на БА. Ангиографски лезията има характерен вид – мултиплени стеснения на съда се редуват с аневризмални участъци (т. нар. „наниз от мъниста“).

Стенозата при медиална фиброплазия рядко прогресира (1/3 от случаите) и рядко се стига до пълна оклузия или исхемична атрофия на засегнатия бъбрек. Интервенцията се предприема за облекчаване на хипертонията.

Другите форми на ФМД се срещат по-рядко, но по-често прогресират до пълна оклузия на съда и бъбречна атрофия. Перимедиалната фиброплазия е характерна предимно за млади жени, а интималната фиброплазия за детска и юношеска възраст.

### ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА РВХ

Още през 1934 г. Голдблат демонстрира експериментален модел на хипертония, при който оклузията на БА създава исхемия, която тригерира освобождаване на ренин и вторично покачване на АН.

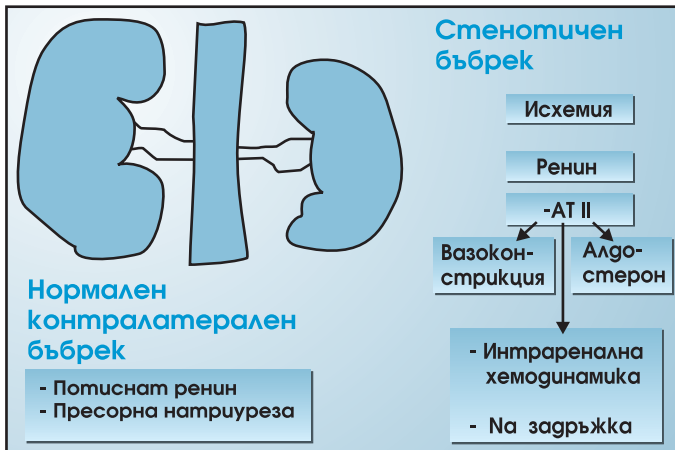


Фиг. 3. Роля на ренин-ангиотензин-алдостероновата система в патогенезата на хипертонията

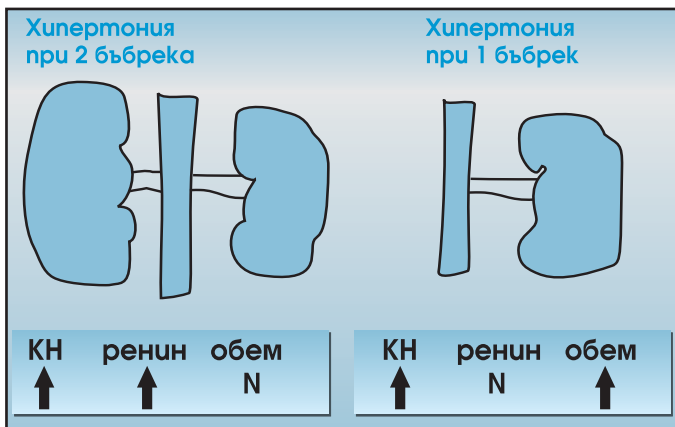
Главният патофизиологичен механизъм на РВХ включва активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) и зависи от наличие или отсъствието на контралатерален бъбрек. Унилатералната ренална исхемия иницира хиперсекреция на ренин, който активира конверсията на ангиотензин I в ангиотензин II и усилява отделянето на алдостерон. Резултатът е ангиотензин-медирана вазоконстрикция и алдостерон-индуцирана натриево и водно задръжка.

При едностранна СБА (т. е. наличие на контралатерален бъбрек без стеноза) рениновата продукция е повишена в исхемичния бъбрек, но потисната в незасегнатия здрав бъбрек. В резултат се стига до пресорна диуреза и хипертонията се поддържа от високите нива на ангиотензин II. При липса на контралатерален здрав бъбрек (т. е. СБА на единствен бъбрек или сигнификантни двустранни СБА) патофизиологичният механизъм е по-различен. В този случай не може да се постигне пресорна натриуреза, която да компенсира алдостерон-индуцираната натриево и водно задръжка, получава се обемно обременяване, което допринася за покачване на АН и супресия на продукцията на ренин.

Така могат схематично да се диференцират 2 модела на РВХ – хипертония при 2 бъбрека и хипертония при 1 бъбрек.



Фиг. 4. Патопфизиология на реновасалната хипертония



Фиг. 5. Клиника и диагноза на реновасалната хипертония

**КЛИНИЧНИ БЕЛЕЗИ НА РВХ**

- Начало на хипертонията <30 или >55 г.
- Внезапно начало на тежка хипертония
- Акцелериране на преди това добре контролирана АХ
- Рефрактерност на адекватно лечение с 3 или повече медикамента
- Малигнена хипертония
- Акцелерираща ретинопатия
- Систолно-диастолен абдоминален шум
- Рецидивиращ белодробен оток
- Наличие на генерализирана атеросклероза
- ОБН след прием на АСЕ-инхибитор или АТII-рецепторен блокер

Обичайно се касае за тежка, резистентна на лечение с 3 и повече медикамента или акцелерираща АХ в млада възраст <30 г. (предимно жени с ФМД) или начало на тежка АХ във възрастта >55 г. (предимно мъже с атеросклеротична форма на РВХ). Пациент с дълга анамнеза за лека АХ, лесно контролирана с 1-2 лекарства, които особено в по-напреднала възраст развива тежка и рефрактерна хипертония, вероятно има атеросклеротична СБА, която допринася за влошаване на давността на ЕХ.

Физикалната находка при РВХ често е неспецифична, може да липсва. Физикални белези, които правят диагнозата много вероятна, са:

- Рецидивиращ белодробен оток или необясними епизоди на застойна сърдечна недостатъчност
- Напреднали фундоскопски промени (ретинопатия, хеморагии)
- Абдоминален шум

Ясен абдоминален шум е налице при по-малко от половината случаи. Систолен абдоминален шум се чува при 10% от пациентите с ЕХ. Невинни шумове има често при по-млади индивиди. Систолно-диастолен абдоминален шум в комбинация с тежка хипертония насочва към диагнозата РВХ.

Диагнозата на РВХ е трудна. Предложени са множество диагностични тестове, като нито един от тях не осигурява стопроцентова диагноза.

**ДИАГНОСТИЧНИ ТЕСТОВЕ ПРИ РВХ:**

- Дуплекс ултрасонография
- Радионуклидна ренография
- Каптоприлова ренография
- Каптоприлов тест с ренин
- Интравенозна пиелография – rapid sequence
- Магнитен резонанс
- Интравенозна дигитална субтракционна ангиография
- Спирална КТ ангиография
- CO<sub>2</sub> ангиография
- Разделен ренин от бъбречните вени
- Конвенционална (контрастна) ангиография

**Лабораторни показатели**, които насочват към диагнозата, не са задължително налице. Това могат да бъдат хипокалиемията, хиперренинемията, повишеният серумен креатинин, протеинурията. Тези показатели са неспецифични.

**Плазмена ренинова активност (ПРА)**

Базовата ПРА е повишена в 50-80% при РВХ. Тя обаче се влияе от приема на натрий и медикаменти (АСЕ-инхибитори, нестероидни противовоспалителни).

**Каптоприловият тест с ренин** (изследване на ренин от периферна вена преди и 1 час след прием на 25-50 мг каптоприл) в миналото бе масово използван като скрининг за РВХ (сега се прилага все по-рядко и е почти изоставен, поради ниската си чувствителност и специфичност).

**Разделно изследване на ренин от двете бъбречни вени**

Измерването на нивото на ренина в бъбречните вени сравнява освобождаването на ренин от всеки от бъбреците и се използва като предиктор за потенциалния успех от хирургична реваскуларизация. Повишена ренинова секреция от ischemичния бъбрек, сравнена с контралатералния, т. е. разлика от 1,5 пъти и повече, се смята за позитивен тест и предсказва евентуален успех от реваску-

ларизацията по отношение на благоприятно повлияване на повишеното АН. Методът по-скоро не се препоръчва като скрининг, а за потвърждение на клиничното значение на налична СБА. Да се има предвид, че при по-малко от 10% от здравите лица също може да има разлика в рениновата секреция между двата бъбрека  $>1,5$ .

#### Изотопна ренография след каптоприл

Представлява динамична гама-камерна сцинтиграфия с изотоп ( $^{99}\text{Tc}$ , ДТРА, МАG-3 или гр.) преди и след еднократен прием на 25-50 мг каптоприл. При РВХ се наблюдава едностранно влошаване на функционалните бъбречни показатели – скорост на гломерулната филтрация и бъбречен кръвоток. Критериите за положителен тест са:

1. Намалено релативно включване (uptake) на изотопа, като единият от бъбреците е с  $<40\%$  от общата гломерулна филтрация и
2. Забавен пик на включване (uptake) на изотопа  $>10-11$  мин. (нормално 3-6 мин.)

Методът има 80-95% чувствителност и специфичност. Подобна на каптоприловата сцинтиграфия е **изотопната ренография след аспири**, за която се съобщават данни за още по-висока сензитивност и специфичност.

#### Доплер ултрасонография

Duplex Doppler сонографията е атрактивна техника, която все повече се използва като неинвазивен скрининг тест за откриване на РВХ. Предимства на този метод са относително ниска цена, липса на контрастно обременяване и възможност да бъде използван при всички пациенти, независимо от бъбречната функция. Доплер ултразвуковото изследване дава анатомична и функционална оценка на БА. Директното визуализиране на главните БА (В mode) се комбинира с измерване (Доплер) на интравеналните налягания и скорости.

Критериите за положителен тест за реновазално заболяване са:

- Пикова систолна скорост в БА  $>180-200$  см/сек и
- Отношение на скоростта БА/аорта  $>3,5$

Методът има 85-90% сензитивност и 95% специфичност за откриване на сигнификантна СБА.

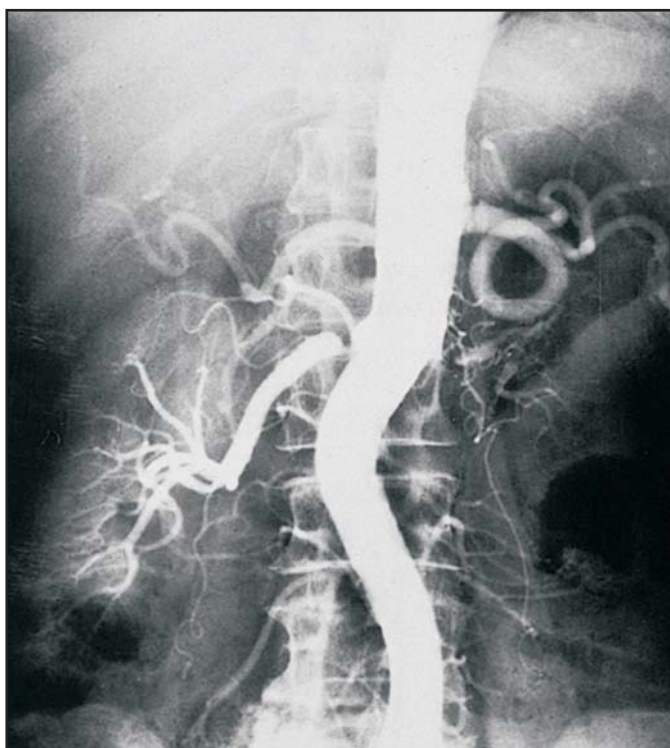
Доплер ултразвуковата оценка на бъбречния индекс на резистентност (крайна диастолна скорост /максимална систолна скорост  $\times 100$ ) може да бъде използвана за класиране на пациентите като потенциални респондери или нон-респондери към интервенция. Индекс на резистентност  $>80\%$  предполага ниска вероятност, че корекцията на стенозата ще доведе до подобрене на хипертонията и бъбречната функция.

Техниката може да открие както унилатерални, така и билатерални СБА и може да бъде използвана за установяване на рекурентни стенози при пациенти, които преди това са претърпели ангиопластика или хирургия.

Недостатък на метода е голямата продължителност на изследването. При 10-20% от пациен-



Фиг. 6. Ядрено-магнитен резонанс



Фиг. 7. Ангиография на бъбречна артерия

тите възникват технически трудности, които правят невъзможно извършването му (обезитас, наличие на газове в червата). Освен това успехът на методиката зависи много от опита на изследвателя.

#### Магнитен резонанс

Триразмерната магнитно-резонансна ангиография с гадолиний, контраст с много ниска токсичност, има сензитивност 96-100% и специфичност 71-96% за откриване на СБА  $>50\%$ . Методът обаче е субоптимален за установяване на хемодинамично значими лезии на дистални, интравенални и акцесорни БА.

Противопоказания за извършване на изследването са клаустрофобия и наличие на метален имплант (пейсмейкър или хирургичен клип).

**Ангиография**

Конвенционалната бъбречна ангиография остава стандарт в диагнозата на РВХ.

Поради това, че интраартериалната дигитална субтракционна ангиография (ДСА) изисква по-малко радиоконтраст (25-50 мл) от конвенционалната (100 мл), тя може да се предпочете при пациенти с нарушена бъбречна функция. СБА 70% и повече или 50% с постстенотична дилатация се смята за хемодинамично значима.

Интравенозната ДСА е по-малко инвазивен метод, но се нуждае от повече контраст и е с по-ниска чувствителност и специфичност, затова не се препоръчва в диагностиката.

Дигиталната ангиография с CO<sub>2</sub> е алтернатива на йод-контрастната при бъбречна недостатъчност.

**АЛГОРИТЪМ ЗА ДИАГНОСТИКА НА РВХ**

На този етап не съществува неинвазивен точен и сигурен тест (скрининг), който, ако е негативен, изключва СБА. Затова клиничната картина (т. нар. индекс на клинична вероятност) остава главен критерий за оценка (диагностичен план).

Когато клиниката на пациента подсказва с голяма вероятност наличие на СБА и няма риск за бъбреците от контраста, може да се пристъпи директно към ангиография – конвенционална или артериална ДСА.

При умерена вероятност за наличие на СБА се препоръчва извършване на някои от неинвазивните методи - ренография с каптоприл, дуплекс сонография, компютърна томография, магнитен резонанс. Негативен тест показва, че СБА е малко вероятна, а позитивният е показание за последваща артериография.

**УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ РВХ**

Усложненията при това заболяване са многобройни и тежки. Те включват:

*Ранна смърт*

*Хипертонична сърдечна болест*

*Застойна сърдечна недостатъчност*

*Съдови увреждания*

*Бъбречни увреждания*

*Бъбречна недостатъчност*

*Мозъчен удар*

*Загуба на зрение*

**ЛЕЧЕНИЕ НА РВХ**

**Главните цели** при лечението на РВХ са:

- Контрол на АН
  - Превенция на таргетните органи увреждания
  - Превенция на загубата на бъбречна функция
- Възможностите за лечение** на РВХ включват:
- Фармакологична антихипертензивна терапия
  - Перкутанна транслуминална ренална ангиопластика (ПТРА)
  - Стентване на БА
  - Хирургична реваскуларизация

**Избор на лечение**

Факторите, влияещи на избора на лечението, са: типът бъбречно заболяване (ФМД или атеросклероза) и заплахата за бъбречната функция, възрастта на пациента, тежестта на хипертонията, общото здравословно състояние и коморбидитет. Колкото по-млада е възрастта и по-тежката хипертонията, толкова по-силна е нагласата към интервенция – ангиопластика или хирургия. При наличие на атеросклеротично бъбречно артериално заболяване вероятността за излекуване на хипертонията е малка.

**Основни принципи в лечението**

Медикаментозната антихипертензивна терапия е показана при всички пациенти с РВХ. Оптималният контрол на АН е от есенциално значение.



Фиг. 6. Алгоритъм за диагностика на РВХ

Лезия	Успешна ПТРА (%)	Успешна хирургична реваскуларизация (%)
Неостиална (20%)	80 - 90	90
Остиална (80%)	25 - 30	90

Табл. 3. Хирургична реваскуларизация/ПТРА при атеросклеротична бъбречна стеноза

Лезия	Успешна ПТРА (%)	Успешна хирургична реваскуларизация (%)
Главна бъбречна артерия (50%)	80 - 90	90
Клонове (50%)	/	90

Табл. 4. Хирургична реваскуларизация/ПТРА при ФМД

Спирането на мютлюнопушенето е съществено за намаление на сърдечно-съдовия риск. Антилипемичната терапия може да спре прогресията на атеросклеротичната плака.

При 1/3 от пациентите може да прогресира и да доведе до исхемична нефропатия.

Нормализирането на АН от друга страна може да предизвика намаляване на бъбречната перфузия и така, въпреки добрия контрол на налягането, да се стигне до влошаване на бъбречната функция.

Дефинитивна терапия за подлежащото заболяване (СБА) се има предвид за предотвратяване на развитието на исхемична нефропатия. Както перкутанната интервенция, така и хирургията на БА носят определена клинична полза. Все още остава открит въпросът дали хирургичната реваскуларизация превъзхожда медикаментозното лечение.

#### ПТРА и стентирание на БА

Интервенционното лечение на РВХ е с най-добър ефект при болни с ФМД (50-80% успех), по-лоши са резултатите при атеросклеротична лезия (8-20%).

Рестеноза след ангиопластика се наблюдава при 8-30% от случаите. Рестеноза след повторна процедура - при 10%.

По-неуспешни са резултатите при билатерални СБА, като при тях се предпочитат хирургичното лечение.

Стентиранието на БА намалява риска от рестеноза и подобрява крайните резултати.

Особено осезаема е ползата при остиални стенози, при рестеноза след ПТРА и при усложнения след ПТРА като дисекация на съда. Първичното стентирание на БА е с висок процент на успех и много нисък процент на усложнения.

При пациенти с дифузна атеросклероза както хирургичното, така и интервенционното лечение са с относително висок риск; медикаментозната терапия вероятно е за предпочитане.

#### Хирургична реваскуларизация при РВХ

Подлежащата дианоза е главна детерминанта за успеха на хирургията.

При атеросклеротична СБА благоприятен резултат от оперативната реваскуларизация има в 80-90% от случаите. Периперативната смъртност е <5%.

Потенциален проблем могат да бъдат холестеролови емболии. При ФМД успехът се постига в

80%, усложненията са малко, но тези резултати не са по-добри от ангиопластиката, при по-нисък процент усложнения, смъртност, цена и по-малко неудобство.

Успехът при лечението на РВХ може да се разглежда в два аспекта – като „технически“ успех и като „клиничен“ успех. След интервенция за технически успех се смята проходимост на съда с остатъчна рестеноза <50%. За хирургичната намеса технически успех е демонстрирането на добър кръвоток към реваскуларизирания бъбрек по време на хирургията или чрез изотопна ренография непосредствено след операцията. Рядко се прилага постоперативна ангиография.

Клиничният успех може да се дефинира като овладяване или подобрене на АХ и подобряване на бъбречната функция. Не е задължително да има едновременно „технически“ и „клиничен“ успех. Може да е налице технически успех без подобрене на бъбречната функция.

#### Медикаментозно лечение на РВХ

Медикаментозното лечение на РВХ е показано при всички пациенти. Обикновено се налага комбинирана терапия. В съображение влизат всички групи антихипертензивни медикаменти: бета-блокери, калциеви антагонисти, диуретици, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), ангиотензин-рецепторни блокери. Да се има предвид, че АСЕ-инхибиторите могат да влошат бъбречната перфузия. Те са противопоказани при двустранни бъбречни стенози и стеноза на единствена бъбречна артерия. При влошена бъбречна функция дозата трябва да се намали.

#### Книгопис

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report *JAMA* 2003, May 21; 289 (19), 2560-72
2. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW, Studies on experimental hypertension. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934, 59: 347-381
3. Working Group on Renovascular Hypertension, Detection, Evaluation and Treatment of Renovascular Hypertension. Final Report. *Arch. Intern. Med.* 1987, 147: 820-829
4. Olin JW, Pledmonte MR, Young JR et al. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1995, 122: 833-838
5. Rabbia C, Valpreda S: Duplex scan sonography of renal artery stenosis. *Int Angiol* 2003 Jun 22 (2) 101-15
6. Hirsch AT, Hascal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease, a Collaborative Report. *Circulation* 2006 Mar 21, 113 (11) e 463-654
7. Kaplan NM: Renal vascular hypertension In: Clinical Hypertension 7th ed Baltimore MD Lippincott, Williams and Wilkins, 1998: 301-21
8. Bloch MJ, Basile J, Clinical insights into the diagnosis and management of renovascular disease. An evidence based review. *Minerva Med* 2004 Oct, 95 (5) 357-73
9. Pohl MA: Renovascular hypertension. An Internist's point of view. In hypertension Edited by Panzi HA, Flamenbaum W. Mt Kisco NY: Futura Publishing Co Inc; 1989: 367 - 393
10. Mann SJ, Pickering TG: Detection of renovascular hypertension: state of the art 1992, *Ann Intern Med* 1992, 117: 845-853
11. Nally JV, Olin JW, Lammert MD: Advances in noninvasive screening for renovascular hypertension disease *Cleve Clin J Med* 1994, 61: 328-336