

© А.М.Есаян, 2008
УДК 616.12-008.331.1+616.61

А.М.Есаян¹

ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ С НЕФРОПАТИЕЙ. НАСКОЛЬКО ЭТО АКТУАЛЬНО В НАШИ ДНИ?

A.M. Essaian

ESSENTIAL HYPERTENSION WITH NEPHROPATHY, HOW ACTUAL IS IT NOWADAYS?

¹Кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены данные крупных проспективных и ретроспективных исследований о распространенности эссенциальной гипертензии с развитием нефропатии в мире, основанные на результатах длительных наблюдений за большими выборками. Представлены основные механизмы участия почек в развитии эссенциальной гипертензии, а также гистологические изменения, возникающие в почечной ткани при данной патологии.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, почки, гипертонический нефроангиосклероз.

ABSTRACT

The review includes data of outstanding prospective and retrospective researches on the spread of with the development of nephropathy in the world, based on the results of prolonged observations of the large samplings. Main mechanisms of participation of the kidneys in the development of essential hypertension are presented, as well as histological alterations appearing in the renal tissue with the given pathology.

Key words: essential hypertension, kidneys, hypertonic nephroangiosclerosis.

Эпидемиология артериальной гипертензии с нефропатией

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором поражения почек и прогрессирования почечной недостаточности [1, 2, 3]. В высокоразвитых странах Европы и Северной Америки, наряду с диабетической нефропатией, одной из основных причин терминальной почечной недостаточности (ТПН) является АГ. Пациенты с этими заболеваниями вместе составляют около 60% больных, получающих диализную терапию [4, 5]. Причем, начиная с 80-х годов, имеется явная тенденция к росту числа пациентов с данными заболеваниями, получающими заместительную почечную терапию (ЗПТ) [6]. Например, в период с 1983 по 1987 гг. с США рост числа пациентов с АГ, достигших ТПН, составил 150% от общего количества больных с другими почечными заболеваниями, нуждающимися в ЗПТ [7]. Это контрастировало с трендами в отношении двух важнейших осложнений АГ: инфаркта миокарда и инсульта, частота которых за тот же период снизилась на

25%. Такое снижение, хотя бы отчасти, объясняется эффективными мероприятиями по контролю АД среди населения [8, 9].

Е.Р. Caetano и соавт. [3] также приводят данные ежегодного отчета USRDS за 2000 г., [6] согласно которым АГ вместе с сахарным диабетом и старением, являются основной причиной ежегодного 7–11% прироста числа диализных пациентов в США за последние два десятилетия. Так, в период с 1981 по 1990 гг. у 23% пациентов, принятых на диализное лечение, причиной ТПН являлась АГ, а с 1990 по 1995 гг. таких пациентов было уже 28% (36,8% – среди афро-американцев и 26% – среди белых). Сопоставимые показатели (21%) были представлены в Латиноамериканском регистре диализа и трансплантации [10] и Министерством здравоохранения Бразилии (22%) [11]. Несколько ниже оказались цифры, представленные в Европейском регистре (12%) [12]. Однако вариации распространенности ТПН среди разных европейских стран довольно существенны. Например, во Франции этот показатель достигал 21%, в Италии – 27% [12].

Значительно меньше частота ТПН при АГ по данным Национального регистра Японии (6%) [12]. Однако интересно, что в США АГ, как причина

Есаян А.М. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа; тел./факс: 8(812)-234-91-91; E-mail: esaian@spmu.rssi.ru

ТПН, была отмечена у 24% лиц азиатского происхождения, получавших диализную терапию в период с 1991 по 1995 гг. [13], что указывает на первостепенную значимость факторов окружающей среды на развитие нефропатии при АГ.

По данным Регистра Российского диализного общества больные с АГ, получающие лечение программным гемодиализом, по частоте занимают лишь седьмое место [14]. Однако высокая распространенность АГ в популяции россиян (39,2% – среди мужчин и 41,1% – среди женщин), позволяет предположить, что (как это ни парадоксально звучит) по мере повышения эффективности кардиологической помощи будет увеличиваться число пациентов с АГ, доживающих до ТПН и нуждающихся в почечной заместительной терапии.

Со времен Franz Volhard [15] было известно, что у больных с АГ может развиваться почечная недостаточность. Во времена, когда антигипертензивные препараты еще не были доступны, у пациентов с ЭГ нередко развивалась почечная недостаточность [16]. Однако позднее такой неблагоприятный исход стали объяснять развитием т.н. злокачественной гипертензии. С внедрением эффективных антигипертензивных препаратов злокачественная гипертензия стала встречаться намного реже. В то же время в исследованиях, при которых убедительно была показана эффективность антигипертензивной терапии в отношении сердечно-сосудистой патологии у больных с АГ, крайне редко изучались почечные функции. В связи с этим многие авторы считают, что нет документированных доказательств того, что у пациентов с умеренным повышением АД, нормальным уровнем креатинина крови и отсутствием протеинурии в последующем развивалась бы почечная недостаточность [17].

Тем не менее, результаты исследований VA [7] и MRFIT [18] показали, что через десять лет пациенты, исходно не имевшие признаков почечного заболевания, но с более высокими цифрами АД, зафиксированными при первичном осмотре, имели существенно больший шанс развития ТПН.

У жителей г. Окинава (Япония), наблюдавшихся в течение 18 лет, было констатируется, что частота развития ТПН прямо коррелировала с базальным уровнем АД [19]. В исследовании, продолжавшемся 12 лет, C.S. Fox et al. [20] также показали, что риск развития почечной недостаточности у лиц с АГ был на 76% выше, чем у нормотоников.

В популяционном исследовании, проведенном в Китае в течение 10 лет (с 1990 по 2000 гг.), начало почечной заместительной терапии или смерти

от осложнений ТПН имело место у 380 из 158 365 лиц (30,7 случаев на 100 000 населения в год) [21]. Причем, отмечена достоверная прямая зависимость между частотой развития ТПН и уровнем АД. Так, относительные риски развития ТПН при предгипертензии, АГ I и II стадий составляли 1.30 (0.98–1.74), 1.47 (1.06–2.06) и 2.60 (1.89–3.57), соответственно ($P < 0.001$ для каждого тренда). Интересно, что систолическое АД являлось более строгим предиктором развития ТПН, чем диастолическое или пульсовое давление.

Однако все эти исследования имели один существенный недостаток – отсутствовали достоверные сведения о наличии или отсутствии исходно почечного заболевания у лиц, у которых в последующем развилась терминальная почечная недостаточность. Кроме того, в процессе наблюдения за пациентами отсутствовали сведения о функциональном состоянии почек исходно и в динамике.

Поистине прорывом в данном направлении явилась работа C.Y. Hsu и соавт. [22]. Последние ретроспективно проанализировали данные о 316675 добровольцах – участниках Multiphasic Health Testing Service Program в период между 1964 и 1985 гг. В исследование были включены только лица со скоростью клубочковой фильтрации > 60 мл/мин и отсутствием протеинурии и гематурии. Всем участникам измерялись АД, концентрация креатинина в сыворотке, производилось исследование мочи тест-полосками 3–4 раза за время наблюдения. К 31 декабря 2000 года у 1149 участников программы была выявлена терминальная почечная недостаточность. Казалось бы, относительно редко возникавшее осложнение, тем не менее, строго коррелировало с исходным уровнем АД. Корреляция между АД и риском развития терминальной почечной недостаточности с поправкой на возраст прослеживалась во всех подгруппах, хотя абсолютный риск развития данного осложнения варьировался в широких пределах. Так, у лиц с АД $< 120/80$ мм рт.ст. частота развития терминальной почечной недостаточности (с учетом возраста) была равна 2,8 на 100 000 населения в год для белых и 14 – для лиц черной расы. Закономерность сохранялась даже при учете таких факторов, как возраст, пол, раса, курение, сахарный диабет, вес и инфаркт миокарда в анамнезе. В то же время относительный риск развития ТПН возрастал в 1,6 раза у лиц с АД в пределах 120-129/80-89 мм рт.ст., в 1,98 раза – при АД 140-159/90-99 мм рт.ст., в 3,86 раза – при АД в пределах 160-179/100-109 мм рт.ст. и в 4,2 раза – у лиц с АД, превышавшем 210/120 мм рт.ст. Таким образом, даже умеренное повы-

шение АД в определенных ситуациях сопряжено с повышенным риском развития ТПН при отсутствии исходного почечного заболевания.

Почки и артериальная гипертензия

Еще в 1856 году T.Ludwig [23] высказал предположение о роли почек в патогенезе АГ на основании того, что АГ и сосудистая патология часто сочетаются с хронической Брайтовой болезнью.

Однако позже F.Mahomed [24] опубликовал данные о пациентах, которые имели АГ при отсутствии клинически подтвержденного почечного заболевания. Он же предложил использовать термин «эссенциальная» гипертензия при отсутствии признаков поражения почек.

Тем не менее, согласно современным представлениям, почки играют ключевую роль в патогенезе и «эссенциальной» гипертензии [25, 26].

Развитие почечной недостаточности при АГ обусловлено такими механизмами, как нарушение почечной ауторегуляции, приводящей к расширению афферентной артериолы и, тем самым, развитию внутрисосудистой гипертензии/гиперфльтрации, и гипертонический нефроангиосклероз [27].

В патогенезе АГ участвуют несколько факторов: нарушение насосной функции сердца, повышение резистентности сосудов и почечные механизмы регуляции объема плазмы и концентрации в ней электролитов. Увеличение частоты сердечных сокращений и ударного объема приводит к нарастанию сердечного выброса и может вызвать временное повышение АД, в частности, у лиц относительно молодого возраста. Эндотелиальная дисфункция сосудов может явиться причиной снижения выброса эндотелиальных сосудорасширяющих факторов, таких как оксид азота, простациклин эндотелиального гиперполяризующего фактора или повышенного синтеза сосудосуживающих факторов, таких как эндотелин-1 и тромбоксан A_2 . Кроме того, повышение активности сигнальных каналов сокращения гладкомышечных клеток сосудистой стенки (напр., Ca^{++} , протеинкиназа C и т.д.) могут усилить вазоконстрикцию. Подавление сосудорасширяющих факторов и нарастание вазоконстрикции с возрастом приводят к значимому увеличению периферического сосудистого сопротивления и повышению АД. Изменение почечной регуляции водного баланса приводит к задержке соли и воды, гипертонии и увеличению сердечного выброса. С другой стороны при активации ренин-ангиотензиновой системы в плазме нарастает концентрация ангиотензина II, приводя в конечном итоге к системной вазоконстрикции или, локально, – повышению тонуса сосудов почек с ретенцией соли и

воды. Указанные изменения сердечного выброса, сосудистого тонуса или почечных функций изредка возникают в отдельности, и в этих случаях АД повышается умеренно. Однако чаще имеет место сочетание вышеуказанных нарушений, приводящее к более выраженному и стабильному повышению АД.

J.G.G. Borst и A.Borst-de Geuss [28], а затем Guyton A.C. и соавт. [29] высказали предположение о существовании физиологического дефекта почек по экскреции натрия у лиц с АГ. У здоровых людей для выведения избыточного количества натрия из организма требуется краткосрочное повышение уровня АД. Однако у гипертоников, в отличие от нормотоников, для выведения того же количества натрия требуется большее и более длительное повышение АД [29]. По мнению A.C. Guyton [30] повышение АД при повреждении почек обусловлено нарушением соотношения АД/натрийурез (так называемая «почечная функциональная кривая»). Поскольку вклад соотношения АД/натрийурез превалирует над всеми другими регуляторными системами, то согласно данной концепции почечный транспорт натрия должен быть определяющим в регуляции АД. Это не означает, конечно, что АГ – это заболевание почек, однако указывает на то, что почечная дисфункция, а именно нарушение соотношения АД/натрийурез, является неперенным условием развития АГ. Данная гипотеза была подтверждена экспериментально [30].

Основополагающие работы, в первую очередь L.K.Dahl и M.Heine [31] и других исследователей [32, 33], показали, что у нормотензивных крыс может развиваться АГ при пересадке им почки от генетически гипертонических крыс. У лиц черной расы артериальное давление обычно нормализуется после трансплантации почки от донора-нормотоника [34].

Таким образом, АГ не развивается, если почки сохраняют способность адекватно реагировать на изменения системного АД, и лишены «нефизиологических» факторов, влияющих на канальцевый транспорт натрия. В условиях избыточного поступления натрия в организм в здоровых почках развивается натрийурез и, тем самым, цифры АД быстро нормализуются. При АГ эта закономерность нарушена.

Были представлены очевидные доказательства данной гипотезы [26]. Однако патогенез его не совсем ясен. По мнению ряда исследователей причиной ограниченных возможностей почек по выведению натрия является врожденное уменьшенное количество нефронов [35, 36]. R. Lifton [37]

высказал предположение, что АГ может быть вызвана генетическими дефектами в экспрессии или регуляции вазоактивных медиаторов или транспортных молекул, участвующих в экскреции натрия.

В дополнение к полемике вокруг комплекса почечных механизмов, продолжают существовать противоречия относительно роли потребления натрия в патогенезе АГ. У некоторых групп, таких как лица черной расы и пожилые, АД повышается в ответ на чрезмерное потребление натрия (состояние, именуемое «соль-чувствительность») [38]. Однако соль-чувствительность существенно реже выявляется у молодых людей с АГ [39].

На основании этих данных ряд исследователей полагает, что дефекты экскреции натрия, лежащие в основе развития АГ, гетерогенны или же, возможно, играют роль иные, внепочечные, механизмы.

С другой стороны, АГ сама по себе является причиной повреждения почек и, когда она возникает как следствие ренальной патологии, то становится важнейшим фактором риска развития и прогрессирования почечной недостаточности. Иначе говоря, возникает порочный круг, приводящий, с одной стороны, к прогрессивному снижению функции почек, с другой – к возникновению сердечно-сосудистых осложнений [2, 27, 40].

Показано, что при пересадке почки от донора с АГ нормотензивным реципиентам у последних повышается АД [41]. Наоборот, больные с гипертоническим нефроангиосклерозом, приведшим к терминальной почечной недостаточности, получающие почку от донора с нормальным АД, после трансплантации не нуждаются в антигипертензивной терапии [34].

У ближайших родственников пациентов с первичным гломерулонефритом или диабетической нефропатией уровень АД выше и АГ встречается чаще [42, 43].

Несомненно, заболевания почек вызывают АГ. Однако появляется все больше фактов, указывающих на то, что генетическая предрасположенность к гипертонии увеличивает риск развития почечного заболевания [42]. Так, уровень АД выше у родителей пациентов с гломерулонефритом по сравнению с контрольной группой здоровых детей. Такая же закономерность справедлива в отношении больных с диабетической нефропатией [42, 43]. При этом у гипертоников, родители которых страдали сахарным диабетом с диабетической нефропатией, АГ была натрий-зависимой, в отличие от потомков диабетиков без нефропатии [44].

На основании собственных элегантных исследований A.W. Cowley, Jr и соавт. [26] представили

гемодинамический механизм патогенеза АГ, который включает в себя снижение кровотока в мозговом слое почек, вызывающего локальную тканевую ишемию. Имеются также доказательства того, что в патогенезе АГ играют роль альтерация внутрипочечной экспрессии вазоактивных медиаторов, включая те, которые являются частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [45], оксид азота (NO) и медуллин [46].

Таким образом, понятно, что АГ – это комплексная патология и, по-видимому, не может быть объяснена одной единственной причиной.

Крайне интересны исследования R.J. Johnson и соавт. [47], показавших возможность развития соль-чувствительной АГ у крыс как результат приобретенных субтильных (незаметных) повреждений почек, вызванных, в частности, инфузией раствора ангиотензина II. Через 2 недели после инфузии ангиотензина II в биоптатах животных были выявлены участки склероза интерстиция и гиперцеллюлярность, а также утолщение стенок афферентных артериол. При этом, в отличие от контрольных животных с нормальным потреблением поваренной соли, у крыс, содержащихся на диете с повышенным содержанием натрия (4%), развивалась стойкая АГ.

Стимулом к проведению указанных экспериментов явилась известная гипотеза H. Goldblatt [48]. Последний предположил, что причиной АГ может быть первичная патология почек на уровне микрососудистого русла.

Действительно, по данным аутопсий [49] и биопсий [50, 51, 52] артериолосклероз прегломерулярных артерий и туболоинтерстициальных изменений документировался практически у 100% пациентов с АГ. Более того, АГ намного более тесно коррелировала с наличием артериолосклероза почечных сосудов (с частотой 98%), чем с артериолосклерозом сосудов других органов (частота менее 30%) [53].

Морфологические изменения почек у больных с артериальной гипертонией и умеренной протеинурией

До настоящего времени остается открытым вопрос о роли выраженности сосудистой патологии в прогрессировании заболеваний почек. Более того, в рутинной практике преобладает тенденция – останавливаться на диагнозе доброкачественного нефроангиосклероза без выполнения нефробиопсии у больных с АГ и умеренной протеинурией.

Примечательна полемика, возникающая между P.Kincaid-Smith [54] и R.Zatz [54] в 14 томе журнала «Nephrology Dialysis Transplantation» за 1999 г.,

где в ответ на публикацию обзора Е.Р.Саetano и соавт. [55], Р. Kincaid-Smyth приводит собственные данные за 1972 г. [56]. В те времена перед трансплантацией почек обычно выполнялась двухсторонняя нефрэктомия. В связи с этим автор имела возможность проводить гистологическое исследование ткани удаленных почек. Оказалось, что только у двух из 130 пациентов с симптомами злокачественной гипертензии, были выявлены признаки выраженного нефроангиосклероза. В обоих случаях причиной злокачественной гипертензии была субокклюзия почечных сосудов. У двух других больных с высокой АГ и ТПН был выявлен кортикальный некроз. Автор иронично замечает, что у нее «...50-летний опыт работы в нефрологии, но она по-прежнему ждет своего первого пациента с нефроангиосклерозом при умеренной АГ, приведшей к развитию почечной недостаточности» [54].

Однако R.Zatz [54] вполне аргументировано замечает, что в те времена подходы к антигипертензивной терапии были далеки от современных стандартов, поэтому многие пациенты имели значительный шанс погибнуть от сердечно-сосудистых осложнений, не доживая до ТПН. Косвенным подтверждением этому являются результаты исследования ALLAT [57], где было показано, что у гипертоников старше 55 лет в течение шести лет наблюдения темпы прогрессирования хронического сердечного заболевания были существенно выше, чем ХБП (15.4% и 6.0%, соответственно).

Кроме того, в исследовании Р.Kincaid-Smyth [56] выборка была представлена пациентами, которым была произведена трансплантация почки, куда, скорее всего, не попали пожилые больные. У последних более вероятен диагноз гипертонического нефроангиосклероза и они, скорее всего, погибли бы от ТПН. На основании собственных данных и данных многочисленных публикаций автор заключает, что гипертонический нефроангиосклероз является самостоятельной причиной ТПН. Однако он дает себе отчет в том, что структура причин ТПН постоянно меняется во времени, а также в зависимости от географических и социально-экономических факторов. Поэтому новые исследования, основанные на изучении биоптатов почек, крайне востребованы, и они могут пролить свет на многие вопросы и противоречия в данной чрезвычайно актуальной проблеме современной нефрологии и кардиологии.

Классическое определение эссенциальной гипертензии – это АГ, возникающая при отсутствии установленных причин вторичной АГ [58]. Однако имеются четкие клинические, гистологические и гемодинамические критерии, характеризующие

ЭГ. Эссенциальная гипертензия чаще встречается у лиц с избыточным весом, метаболическим синдромом, гиперурикемией [59] или при гиперактивной симпатической нервной системе [60]. Имеет также значение отягощенный семейный анамнез, принадлежность к черной расе, хроническая интоксикация свинцом, а также малый вес при рождении [60].

Гистологически при развитии нефроангиосклероза выявляется артериолосклероз преимущественно с вовлечением афферентных артериол клубочков [61, 62]. Характерными проявлениями являются медиальная гипертрофия интерлобулярных и дуговых артерий, которая может прогрессировать до фиброэластоза и сопровождаться неоинтимальной гиперплазией. Афферентные артериолы обычно утолщены и/или гиалинизированы и в них имеются субэндотелиальные депозиты гомогенного эозинофильного материала [63, 64]. Указанные изменения обнаруживаются у большинства пациентов с АГ (>95%). Однако у некоторых из них, при умеренной выраженности или на ранних стадиях АГ, имеются только минимальные проявления поражения артериол. [50, 51, 63]. В то же время признаки спазма артериол, как правило, присутствуют всегда [62]. Более тяжелая или же длительно текущая АГ обычно проявляется более выраженным артериолосклерозом [63]. При злокачественной АГ в сосудах может отмечаться выраженная концентрическая гипертрофия или фибриноидный некроз [64]. О значительном (гемодинамически обусловленном) вовлечении в процесс гломерулярных сосудов свидетельствует повышенная резистентность афферентной артериолы [65] в сочетании с существенным снижением почечного плазматочка при относительной сохранности СКФ [66].

Вазоконстрикция сосудов кортикального слоя сочетается с относительной сохранностью кровотока в более глубоких слоях почечной паренхимы [67].

Кроме сосудистых изменений, при биопсии и аутопсии выявляется также частичное вовлечение в процесс канальцев в виде ишемии, часто сочетающееся с умеренной инфильтрацией провоспалительными клетками [62]. Клубочки могут быть ишемизированы с явлениями коллапса капиллярных петель. Однако у части пациентов с ЭГ могут быть обнаружены увеличенные в размерах гломерулы в сочетании с сегментарным склерозом, наподобие фокального гломерулосклероза [68]. Для обозначения такого типа повреждений А.Bohle и М.Ratschek [69] предложили термин «декомпенсированный гломерулосклероз».

Ранние работы, выполненные до внедрения в клиническую практику эффективной антигипертензивной терапии, свидетельствовали о том, что у 35 – 65% пациентов с ЭГ возникала протеинурия, у трети из которых развивалась почечная недостаточность, и 6-10% погибали от уремии [16, 70]. При этом смертность и развитие ТПН тесно коррелировали с тяжестью артериолосклероза почечных сосудов [71].

Таким образом, у пациентов с длительно текущей ЭГ, особенно при неадекватном контроле АД, чаще, чем предполагалось ранее, развивается прогрессирующая нефропатия, которая проявляется характерными гистологическими изменениями почечной паренхимы. В ряде случаев для уточнения диагноза, по-видимому, необходимо выполнить нефробиопсию. Это позволит избежать нередких диагностических ошибок, таких как часто и необоснованно выставляемые диагнозы «хронический пиелонефрит» или «хронический гломерулонефрит» и выбрать правильную лечебную тактику.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7–14
- Есаян АМ. Антигипертензивная терапия и прогрессирование почечной недостаточности. *Consilium Medicum* 2001; (10): 38–43
- Caetano ERSP, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 171–176
- Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1–12
- Chobanian A, Bakris GL, Black HR et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572
- United States Renal Data System. *USRDS 2000 Annual Data Report* 2000
- Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 587–594
- MacMahon S, Cutler JA, Stamler J. Antihypertensive drug treatment: potential, expected and observed effects on stroke and on coronary heart disease. *Hypertension* 1989; 13 [Suppl 1]: 45–50
- National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on hypertension and chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1280–1287
- Mazzuchi N, Schwedt E, Fernandez JM et al. Latin American Registry of dialysis and renal transplantation: 1993 annual dialysis data report. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2521–2527
- Ministry of Health. Assistance to patients with chronic renal disease. *Brasilia, Brazil* 1997.
- D'Amico G. Comparability of different registries of renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 (1): 113–118
- Agodoa LY, Eggers PW. Renal replacement therapy in the United States: data from United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 119–133
- Бикбов БТ, Томилина НА. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2003 гг. *Нефрология и диализ* 2005; (3): 204–265
- Volhard F, Fahr T. Die Bright'sche Nierenkrankheit. *Berlin, Julius Springer Verlag* 1914
- Perera GA. Hypertensive vascular disease; description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1: 33–42
- Beevers DG, Lip GY. Does non-malignant essential hypertension cause renal damage? A clinician's view. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 695–699
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13–18
- Iseki K. The Okinawa Screening Program. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (Suppl): S127–S130
- Fox CS, Larson MG, Leip EP et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844–850
- Reynolds K, Gu D, Muntner P et al. A Population-Based, Prospective Study of Blood Pressure and Risk for End-Stage Renal Disease in China. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1928–1935
- Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J et al. Elevated Blood Pressure and Risk of End-stage Renal Disease in Subjects Without Baseline Kidney Disease. *Arch Intern Med* 2005; 165 (4): 923–928
- Ludwig T. Über den Zusammenhang von Herz-und Nierenkrankheiten. *Berlin, Germany: August Hirschwald* 1856
- Mahomed FA. On chronic Bright's disease and its essential symptoms. *Lancet* 1879; 76 (1): 46–57
- Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL and Carlos Romero J. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994; 23 (1): 3–9
- Cowley AW Jr, Roman RJ. The role of the kidney in hypertension. *JAMA* 1996; 275 (20): 1581–1589
- Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage. *Hypertension* 2004; 44: 595–602
- Borst JGG, Borst-de Geuss A. Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. *Lancet* 1963; 30 (1): 677–682
- Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52 (4): 584–594
- Guyton AC. Renal function curve: A key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertens* 1987; 10: 1–6
- Dahl LK, Heine M. Primary role of renal homographs in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ Res* 1975; 36 (5): 692–696
- Fox U, Bianchi G. The primary role of the kidney in causing blood pressure difference between the Milan hypertensive strain (MHS) and normotensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1976; 3 [Suppl. 3]: 71–74
- Kawabe K, Watanabe TX, Shiono K, Sokabe H. Influence on blood pressure of renal isografts between spontaneously hypertensive and normotensive rats, utilizing F1 hybrids. *Jpn Heart J* 1978; 19 (7): 886–894
- Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983; 309: 1009–1014
- Keller G, Zimmer G, Mall G et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101–108
- Brenner BM, Garsia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more of the other? *Am J Hypertens* 1988; 1: 335–347
- Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; 272: 676–680
- Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27 (part 2): 481–939
- Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1996; 275: 1590–1597

40. Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998; 2 (1): 7–14
41. Guidi E, Bianchi G, Rivolta E et al. Hypertension in man with a kidney transplant: Role of familial versus other factors. *Nephron* 1985; 41: 14–21
42. Schmid M, Meyer S, Wegner R, Ritz E. Increased genetic risk of hypertension in glomerulonephritis? *J Hypertens* 1990; 8: 573–577
43. Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P et al. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 439–444
44. Strojek K, Grzeszczak W, Morawin E et al. Nephropathy of type II diabetes: Evidence for hereditary factors? *Kidney Int* 1997; 51: 1602–1607
45. Sealey JE. Plasma renin activity and plasma prorenin assays. *Clin Chem* 1991; 37: 1811–1819
46. Mattson DL, Maeda CY, Bachman TD, Cowley AW Jr. Inducible Nitric Oxide Synthase and Blood Pressure. *Hypertension* 1998; 31: 15–24
47. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF et al. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346 (12): 913–923
48. Goldblatt H. The renal origin of hypertension. *Physiol Rev* 1947; 27: 120–132
49. Moritz AR, Oldt MR. Arteriolar sclerosis in hypertensive and nonhypertensive individuals. *Am J Pathol* 1937; 13: 679–728
50. Серов ВВ, Яргин СВ. Морфо- и патогенез нефросклероза: клинико-морфологический анализ. *Тер архив* 1986; 58 (8): 4–9
51. Мационис АЭ, Батюшин ММ, Повилайтите ПЕ, Литвинов АС. Морфологический анализ патологических изменений в почках в зависимости от длительности артериальной гипертензии. *Нефрология* 2007; 11 (3): 55–59
52. Sommers SC, Relman AC, Smithwick RH. Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension. *Am J Pathol* 1958; 34: 685–715
53. Moritz AR, Oldt MR. Arteriolar sclerosis in hypertensive and nonhypertensive individuals. *Am J Pathol* 1937; 13: 679–728
54. Kincaid-Smith P. Clinical diagnosis of hypertensive nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2255–2256
55. Caetano EP, Zatz R, Praxedes JN. The clinical diagnosis of hypertensive nephrosclerosis – how reliable is it? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 288–290
56. Kincaid-Smith P. The prevention of renal failure. In: Villarreal H, ed. Proceedings of the Fifth International Congress of Nephrology Mexico. S. Karger, Basel 1972: 100–118
57. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial – ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997
58. Luke RH. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2271–2278
59. Мухин НА, Балкаров ИМ, Соничев ДГ, Лебедева МВ. Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. *Тер архив* 1999; 71 (6): 23–29
60. Kanellis J, Nakagawa T, Herrera-Acosta J et al. A single pathway for the development of essential hypertension. *Cardiol Rev* 2003; 11: 180–196
61. Kimmelsteil P, Wilson C. Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis. A clinical and pathological study. *Am J Pathol* 1936; 12: 45–81
62. Sommers SC, Relman AC, Smithwick RH. Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension. *Am J Pathol* 1958; 34: 685–715
63. Sommers SC, Melamed J. Renal pathology of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 583–587
64. Jones DB. Arterial and glomerular lesions associated with severe hypertension. *Lab Invest* 1974; 31: 303–313
65. Gymez DM. Evaluation of renal resistances, with special reference to changes in essential hypertension. *J Clin Invest* 1951; 30: 1143–1155
66. Goldring W, Chasis H, Ranges HA, Smith HW. Effective renal blood flow and functional excretory mass in essential hypertension. *J Clin Invest* 1938; 17: 505–509
67. de Leeuw PW, Birkenhdger AM. The renal circulation in essential hypertension. *J Hypertens* 1983; 1: 321–331
68. Bohle A, Wehrmann M, Greschniok A, Junghaus R. Renal morphology in essential hypertension: Analysis of 1177 unselected cases. *Kidney Int* 1998; 54 [Suppl 67]: S205–S206
69. Bohle A, Ratschek M. The compensated and the decompensated form of benign nephrosclerosis. *Path Res Pract* 1982; 174: 357–367
70. Rasmussen H, Boe J. The prognosis of essential hypertension, with remarks respecting the indications for operative treatment. *Acta Med Scand* 1945; 120: 12–31
71. Talbott JH, Castleman B, Smithwick RH et al. Renal biopsy studies correlated with renal clearance observations in hypertensive patients treated by radical sympathectomy. *J Clin Invest* 1943; 22: 387–394

Поступила в редакцию 17.03.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.