

В.И. Подзолков

д.м.н., профессор, начальник управления послевузовского и дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

В.А. Булатов

к.м.н., докторант кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России»

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПОРАЖЕНИИ СЕРДЦА И ПОЧЕК ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ОТ Р. БРАЙТА И Е.М. ТАРЕЕВА ДО НАШИХ ДНЕЙ

Представлена эволюция представлений о патогенезе и подходах к лечению поражения сердца и почек при артериальной гипертонии в рамках единого континуума.

Ключевые слова: артериальная гипертония, органы-мишени, сердце, почка, кардиоренальный континуум, гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия

Evolution of concepts of pathogenesis and treatment of heart and kidney involvement as integrated continuum are described.

Key words: arterial hypertonia, target organ, heart, kidney, cardio-renal continuum, left ventricular hypertrophy, microalbuminuria

В 1939 г. Е.М. Тареев в первом советском учебнике по внутренним болезням под редакцией его учителя проф. М.П. Кончаловского в главе «Гипертоническая болезнь» подчеркивал роль поражения почек и сердца в генезе и эволюции малоизученного на то время заболевания. Е.М. Тареев отметил, что эссенциальная артериальная гипертония (АГ) или гипертоническая болезнь (ГБ), чаще всего «импонирующая» сердечными или почечными симптомами, тем не менее является еще и заболеванием «системы малых сосудов». В качестве аргумента приводился фрагмент выступления на Британском королевском медицинском обществе английских ученых Гелла и Сеттона, которые доложили случай сморщенной почки у больного АГ. Гелл так характеризовал участие сосудов в патологическом процессе: «Узкие

концепции всегда приводят к опасным выводам. Изучающий патологические процессы без достаточной перспективы удовлетворится тем, что вы видите на этом столе. В этом сосуде вы видите колоссально гипертрофированное сердце и резко сморщенную почку. Брайт считал доказанным, что гибель почечной паренхимы является причиной гипертрофии сердца. Я же полагаю, что в этот сосуд следовало бы поместить капилляры всего тела, и, будь это возможным, всего человека с его сердцем и почками, и тогда мы получили бы более правильный взгляд на причину гипертрофии сердца и заболевания почек». Мы знаем теперь вполне определенно, что артериосклеротические изменения при нефроангиосклерозе не ограничиваются одними почками, а обнаруживаются и в других органах резюмировал Е.М. Тареев.

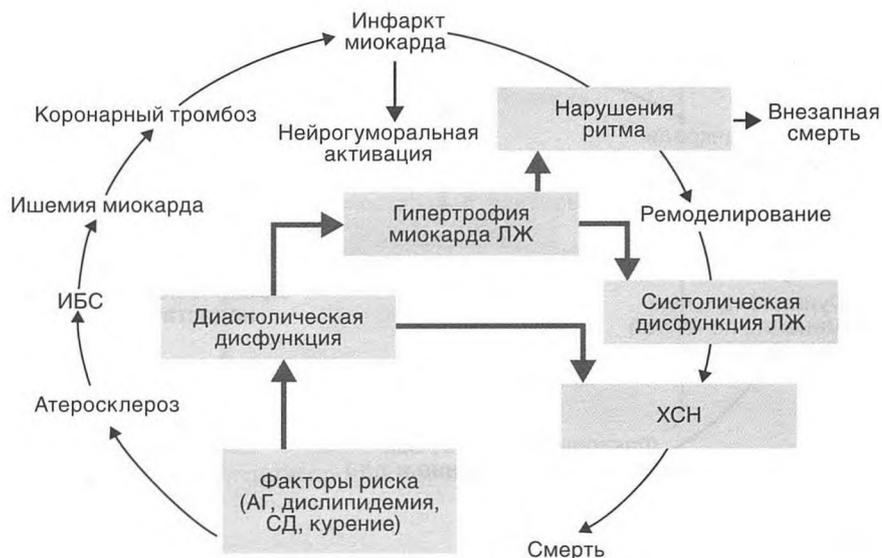


Рис. 1. Сердечно-сосудистый континуум и его «гипертонический каскад»

За последние десятилетия общепризнанной стала концепция сердечно-сосудистого континуума. Все чаще говорят о почечном, или ренальном, континууме. Некоторые авторы описывают гормональный континуум женского здоровья, кардиоренальный и даже кишечный континуум в рамках сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

В настоящей статье рассмотрены изменения, происходящие в основных органах-мишенях артериальной гипертензии (АГ), сердце и почках, в аспекте сердечно-сосудистого и почечного континуума.

Сердечно-сосудистый и почечный континуум

Сердечно-сосудистый континуум, впервые описанный в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald, представляет собой непрерывную цепь развития ССЗ от факторов риска до гибели пациента [13, 14]. Факторы риска (АГ, дислипидемия, сахарный диабет) способствуют развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), которая может осложниться развитием инфаркта миокарда (ИМ) с возникновением хронической сердечной недостаточности (ХСН), ее прогрессированием до терминальной стадии и последующей гибелью пациента.

Возможны и более короткие пути сердечно-сосудистого континуума, например, ИМ—нарушения сердечного ритма—внезапная смерть. Более того, сердечно-сосудистый континуум может достигнуть своего финала, минуя фазу коронарного атеросклероза и ИБС. Ключевую роль в этом сценарии, который мы предлагаем называть «гипертоническим каскадом», играет гипертоническое поражение сердца (рис. 1).

Одним из ранних проявлений поражения сердца при АГ является диастолическая дисфунк-

ция (ДД), которая иногда предшествует развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [30]. В основе ее развития лежат два основных механизма: нарушение активного расслабления кардиомиоцитов (на ранних этапах) и увеличение жесткости миокарда за счет явлений фиброза (на более поздних) [23, 30]. ДД может иметь самостоятельное значение в развитии ХСН: около 50% больных с ХСН имеют ДД при нормальной систолической функции ЛЖ [4]. Следующим этапом сердечно-сосудистого континуума является развитие систолической дисфункции в результате уменьшения амплитуды и скорости сокращения кардиомиоцитов и миокардиального фиброза. По данным Фрамингемского исследования, ГЛЖ, выявленная при ЭКГ, увеличивает риск ХСН в 15 раз у мужчин и в 12,8 раз у женщин [24].

Еще один «короткий» путь развития сердечно-сосудистого континуума связан с повышенным риском развития нарушений ритма сердца и внезапной смерти у больных с гипертоническим поражением сердца [17].

Взаимоотношения между АГ и почками по-прежнему являются темой дискуссий. Является ли нефрон причиной, «жертвой» и/или «соучастником» в развитии АГ? [36]. Оставив за рамками настоящей статьи эти дискуссии, отметим, что сахарный диабет (СД) и АГ являются, соответственно, первым и вторым по значимости факторами риска развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [43].

Изменения, происходящие в почках, также можно представить в виде континуума (рис. 2). Одним из наиболее ранних проявлений гипертонического поражения почек являются функциональные нарушения почечной гемодинамики с развитием клубочковой гиперперфузии и гипер-



Рис. 2. Почечный континуум

тензии. В условиях их длительного существования развиваются структурные изменения, которые затрагивают почечные клубочки и сосуды. Нефроангиосклероз приводит к уменьшению клубочкового кровотока и ишемии, а также гибели части клубочков. При критическом уменьшении количества функционирующих клубочков развиваются адаптивные изменения в оставшихся нефронах, направленные на поддержание экскреторной функции почек. Однако со временем этот адаптивный механизм становится фактором прогрессии нефропатии. Передача повышенного АД на интактные клубочки, развитие клубочковой гиперперфузии и гипертензии приводят к структурным изменениям, дальнейшему снижению почечной функции с развитием терминальной ХПН и гибелью больного [21, 25, 31].

Почечный континуум может быть представлен в ином виде, с точки зрения клинико-лабораторных маркеров нефропатии, отражающих описанные патофизиологические механизмы: микроальбуминурия—протейнурия—начальная ХПН—терминальная ХПН.

Патоморфология гипертонического поражения сердца и почек

Изменения, происходящие в гипертоническом сердце, затрагивают все его клеточные и неклеточные элементы: кардиомиоциты, межклеточный матрикс (фибробласты, макрофаги, тучные клетки) и коронарные сосуды. Подобным образом поражение почек при АГ характеризуется изменениями в почечных клубочках (гломерулосклероз), интерстиции, а также крупных и мелких сосудах (артерио- и артериолосклероз).

Основные функциональные элементы сердца, кардиомиоциты (КМЦ), увеличиваются в диаметре и длине. Их число и количество клеточных слоев,

как правило, не изменяются. Увеличение размеров КМЦ происходит за счет активизации синтетической функции клеток и накопления белка, а также увеличения числа внутриклеточных органелл. Наряду с процессами гипертрофии КМЦ происходит их прогрессирующая гибель вследствие апоптоза, в результате число мышечных клеток миокарда может необратимо уменьшаться [2, 29].

Гипертрофия КМЦ сопровождается изменениями межклеточного матрикса — происходит сдвиг динамического равновесия между процессами синтеза и деградации коллагена, в результате чего увеличивается доля межклеточного матрикса и развивается фиброз. Именно фиброз (интерстициальный и периваскулярный в случае АГ) является отличительной чертой патологической дезадаптивной гипертрофии [46].

Существенные изменения претерпевают и коронарные сосуды — как крупные артерии, так и мелкие интрамуральные сосуды. В результате снижения резерва коронарного кровотока ГЛЖ может сочетаться с ишемией миокарда даже в отсутствие атеросклероза коронарных артерий. В крупных артериях происходит пролиферация эндотелиальных и гладкомышечных клеток интимы, гиперплазия и/или гипертрофия гладкомышечных клеток меди, а также фиброз. В результате нарушается способность сосудов к дилатации в ответ на нейрогуморальные стимулы и увеличивается соотношение стенки к просвету сосуда, что способствует развитию ишемии миокарда. Изменения в системе микроциркуляции характеризуются уменьшением плотности микросудистой сети миокарда (рарефикация), в результате чего ухудшается кровоснабжение сердечной мышцы, и увеличивается диффузионное расстояние между капиллярами и клетками [32, 38].

Для гипертонического поражения почек характерны фокальные изменения клубочков с форми-

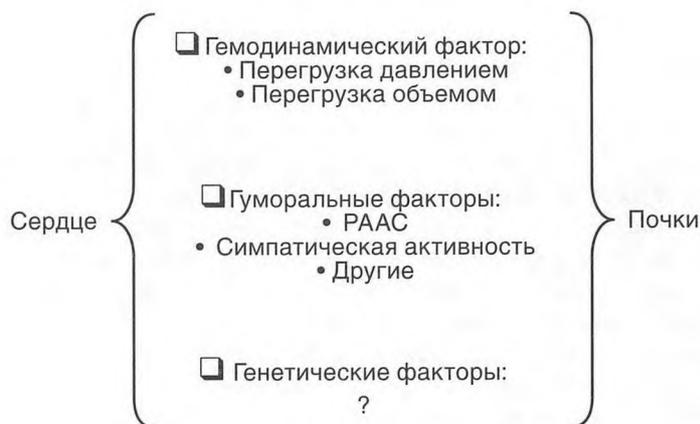


Рис. 3. Факторы, участвующие в развитии и прогрессировании поражения сердца и почек

рованием гетерогенности популяции нефронов — нормальные клубочки чередуются с ишемизированными, коллабировавшими, атрофированными и гипертрофированными. В пораженных клубочках обнаруживаются утолщение и сморщивание стенок капилляров, а также разрушение базальной мембраны [9, 42].

Наиболее выраженные изменения обнаруживаются в почечных сосудах. Специфичным сосудистым признаком нефросклероза является поражение средних и мелких артерий (артериосклероз). В них обнаруживаются гипертрофия мышечного слоя, утолщение и фиброз интимы за счет отложений гиалина, утолщение и расщепление внутренней эластической мембраны. В результате утолщается стенка сосуда и уменьшается его просвет [25, 36, 47].

Существенные изменения также обнаруживаются в интерстиции почек. Наиболее характерны развитие фиброза, скопление воспалительных клеток, появление зон канальцевой атрофии, чередующихся с зонами гипертрофии канальцев [25, 36].

Механизмы развития гипертонического поражения сердца и почек

Среди механизмов, вовлеченных в развитие гипертонического поражения сердца и почек, можно выделить гемодинамические и негемодинамические. Последние включают нейрогуморальные и генетические (рис. 3).

Гемодинамический механизм

Гемодинамический механизм является одним из наиболее значимых в развитии гипертонического поражения сердца. Ряд исследователей считает, что механическое растяжение клеток миокарда приводит к усилению синтеза белка и экспрессии некоторых генов роста. В качестве механорецепторов рассматриваются трансмембранные белки семейства интегринов, перенос механического стимула в биохимические реакции, очевидно,

происходит с помощью протеинкиназных путей. Другие исследователи не признают, что перегрузка ЛЖ может непосредственно стимулировать синтез белка, и полагают, что этот процесс происходит с обязательным участием нейрогуморальных механизмов, в первую очередь локальной (тканевой) ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелинов и симпато-адреналовой системы (САС) [29, 48].

Гемодинамические механизмы также играют существенную роль в развитии и прогрессировании гипертонического поражения почек. Можно выделить 2 принципиальных механизма: 1) клубочковая ишемия и 2) клубочковая гипертензия. 1-й механизм («традиционный») заключается в развитии структурных изменений почечных сосудов с сужением их просвета и появлением клубочковой ишемии. 2-й механизм связан с повышенным внутриклубочковым давлением. Длительное повышение АД в сочетании с наследственно обусловленным нарушением ауторегуляции тонуса клубочковых артериол приводит к развитию хронической клубочковой гиперперфузии и гипертензии. В этих условиях развиваются структурные изменения клубочков (гломерулосклероз). Гибель или значительное нарушение функции части нефронов приводит к становлению компенсаторных механизмов с целью поддержания экскреторной функции почек: повышению системного АД и дилатации афферентных артериол интактных нефронов. Однако с течением времени гиперфльтрация приводит к структурным изменениям этих нефронов и дальнейшему усугублению ХПН [21, 31].

Негемодинамические механизмы

Целый ряд негемодинамических механизмов участвует в развитии и прогрессировании поражения сердца и почек.

Пожалуй, наибольшее внимание уделяется РААС. Активация локальной РААС сердца посредством

протеинкиназных механизмов вызывает пролиферативную активность в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках периферических сосудов. Ангиотензин II (АП II), а также альдостерон, стимулируют синтез белков межклеточного матрикса фибробластами и подавляют активность металлопротеиназ, ответственных за их деградацию [3, 27].

Активация РААС в почках приводит к развитию клубочковой гипертензии в результате констрикции эфферентной артериолы, нарушению проницаемости стенки клубочковых капилляров, контракции мезангиальных клеток, ведущей к уменьшению площади фильтрационной поверхности, активации факторов роста и высвобождению цитокинов, а также усилению перекисного окисления липидов [19, 37].

Определенное значение в развитии гипертензивных изменений в сердце и почках имеет САС. Экспериментальные результаты указывают на то, что активация САС сопровождается кардиотрофическими явлениями и может способствовать развитию ГЛЖ. По некоторым данным, катехоламины могут вызывать некроз миоцитов, а также оказывать влияние на межклеточный матрикс: индуцировать факторы роста фибробластов и разрушать коллагеновую сеть. На уровне почек увеличение симпатической активности приводит к нарушению почечной гемодинамики посредством α_1 -обусловленной вазоконстрикции, увеличению высвобождения ренина из юкстагломерулярных клеток, усилению реабсорбции натрия. Однако значение САС в прогрессировании ГЛЖ и нефропатии полностью не установлено и требует дальнейшего изучения [12, 15, 26].

Определенное значение в развитии изменений сердца и почек могут иметь и другие факторы, такие как соматотропный гормон, инсулин и инсулиноподобный фактор, паратгормон, эндотелин-1 и другие вазоактивные эндотелиальные факторы.

Продолжается изучение роли *генетических факторов* в эволюции органов-мишеней АГ. Однако результаты исследований нередко оказываются противоречивыми. Наибольшее число исследований было посвящено изучению полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В ряде исследований было показано, что I/D полиморфизм связан с ГЛЖ. Между тем данные, полученные в первых работах, в последующем были поставлены под сомнение более крупными исследованиями. Метаанализ, проведенный J.A. Staessen et al., включивший в общей сложности 3285 пациентов, дал неубедительные результаты [40]. В некоторых работах показано, что генотип DD взаимосвязан с более быстрыми темпами снижения почечной функции у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией [1].

Изучена взаимосвязь между ГЛЖ и полиморфизмом генов, кодирующих другие компоненты РААС. Не было получено убедительных данных

в пользу значимости полиморфизма гена ренина, противоречивые результаты дали исследования мутаций гена ангиотензиногена (M235T-полиморфизм и T174M-полиморфизм). Не полностью установлена и требует дальнейшего изучения роль A1166C-полиморфизма гена AT₁-рецептора и G1675A-полиморфизма AT₂-рецептора. В нескольких работах была показана взаимосвязь между полиморфизмом M235T гена ангиотензина и развитием нефропатии. E. Coll et al. показали, что полиморфизм A1166C гена AT₁-рецептора связан с предрасположенностью к более быстрому прогрессированию ХПН [11], однако в других работах подобной взаимосвязи обнаружено не было.

Продолжается изучение значения полиморфизма генов альдостерон-синтазы, β_2 -адренорецепторов, протеина G, NO-синтазы в развитии поражения органов-мишеней АГ [1].

Взаимосвязь между сердечно-сосудистым и почечным континуумом. Интегральные маркеры поражения органов-мишеней артериальной гипертензии

Существует тесная взаимосвязь между сердечно-сосудистым и почечным континуумом (рис. 4). Именно поэтому некоторые авторы прибегают к термину «кардиоренальный континуум», который, на наш взгляд, не вполне оправдан.

ССЗ являются основной причиной смерти у пациентов с ХПН. К сердечно-сосудистым факторам риска, обычным для общей популяции (распространенность которых даже выше у данной категории пациентов), добавляются гемодинамические и метаболические особенности, характерные для ХПН (перегрузка объемом, анемия, гиперпаратиреоз, электролитные нарушения, окислительный стресс) [20]. В то же время нарушения почечной функции играют важную роль в патогенезе ХСН [34]. Уже на ранних стадиях ХСН отмечаются нарушения функции почек со снижением функционального почечного резерва [22, 45]. По мере эволюции заболевания прогрессирует уменьшение почечного плазмотока и СКФ. По некоторым данным, показатели нарушенной функции почек являются более важными предикторами сердечно-сосудистой смертности, чем параметры сердечной деятельности [16].

О тесной взаимосвязи между сердечно-сосудистым и почечным континуумом свидетельствует существование целого ряда клинико-лабораторных показателей, являющихся интегральными маркерами поражения сердца и почек, а также других органов-мишеней.

Гипертрофия левого желудочка является доказанным прогностическим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Распространенность ГЛЖ в 3–4 раза выше у паци-

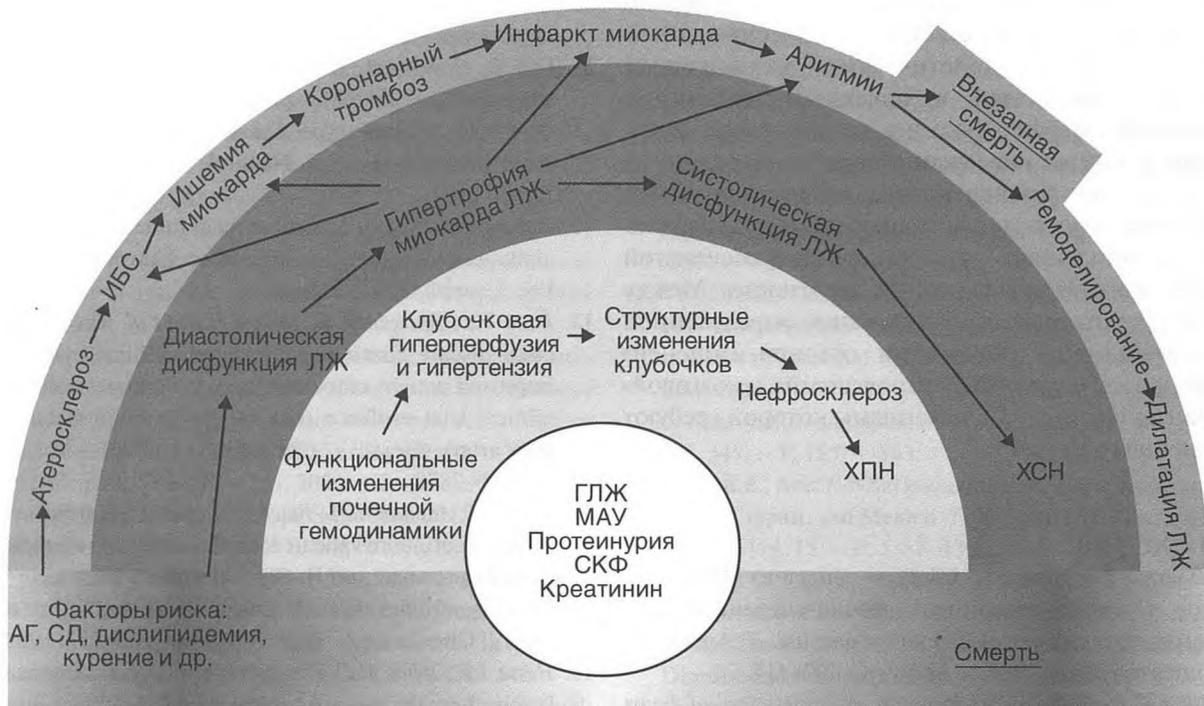


Рис. 4. Взаимосвязь между сердечно-сосудистым и почечным континуумом

ентов с ХПН, чем с нормальной функцией почек при сопоставимом уровне АД [33]. Более чем $2/3$ пациентов с ГЛЖ, находящихся на диализе, умирают от сердечной недостаточности или внезапной смерти, а 5-летняя смертность возрастает с 23 до 52%, если индекс массы миокарда ЛЖ превышает 125 г/м^2 [39].

Протеинурия является самым сильным предиктором прогрессирования диабетической и недиабетической нефропатии и развития терминальной ХПН [33, 41]. Кроме того, протеинурия является маркером повышенного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Впервые этот факт был установлен во Фрамингемском исследовании и впоследствии подтвержден в ряде других работ [7, 18].

Данные, полученные в ходе крупных исследований, показывают, что повышенный **уровень креатинина крови** является мощным независимым сердечно-сосудистым фактором риска. Так, в исследовании НОТ уровень креатинина оказался наиболее значимым фактором риска смертности в сравнении с другими показателями [49]. Большое значение как предикторов сердечно-сосудистого риска имеют также **клиренс креатинина и СКФ**.

Микроальбуминурия (МАУ), субклиническая экскреция альбумина, взаимосвязана с прогрессированием нефропатии и расценивается как маркер функциональных нарушений почечной гемодинамики и ранних структурных изменений [5, 6, 10, 35, 44]. Более того, иногда МАУ обнаруживает у здоровых лиц и предшествует развитию АГ. МАУ достоверно

взаимосвязана с сердечно-сосудистыми факторами риска (инсулинорезистентностью, гиперлипидемией, избыточной массой тела и др.) у пациентов с АГ и даже здоровых лиц. МАУ коррелирует с уровнем АД и обратно коррелирует со степенью ночного снижения АД. У пациентов с МАУ чаще выявляют ГЛЖ, концентрическую геометрию ЛЖ. Более того, наличие МАУ, гиперперфузии и гиперфильтрации взаимосвязано с ранними проявлениями систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [5]. Нами была обнаружена непрерывная взаимосвязь между массой миокарда ЛЖ и уровнем экскреции альбумина у пациентов без ГЛЖ и МАУ с недавно выявленной АГ [8]. Показано также наличие взаимосвязи между МАУ и ССЗ, такими как ИБС, ИМ, систолическая дисфункция и ХСН, однако она относительно слаба.

Согласно одной из гипотез, МАУ является почечным выражением генерализованной сосудистой, или эндотелиальной дисфункции. В действительности эндотелиальная дисфункция является общим механизмом развития ССЗ и одним из ранних этапов атерогенеза [28]. Являясь универсальным процессом в сосудистой системе, затрагивая в том числе капилляры клубочков, эндотелиальная дисфункция может объяснить взаимосвязь между МАУ, сердечно-сосудистыми факторами риска и сердечно-сосудистой заболеваемостью.

Таким образом, можно проследить существенные сходства морфологических изменений в сердце и почках в процессе развития сердечно-сосудистого и почечного континуума. Возникновение и прогрес-

сирование изменений в сердце и почках во многом обусловлены сходными гемодинамическими, нейрогуморальными и генетическими механизмами. Сердечно-сосудистый и почечный континуум развиваются параллельно и в тесной взаимосвязи. Ранние маркеры вовлечения сердца коррелируют с начальными проявлениями вовлечения почек, на более поздних этапах взаимосвязи прослеживаются на ином уровне — уровне сердечно-сосудистой и почечной заболеваемости и смертности. Между тем нельзя отрицать существование определенной избирательности поражения органов-мишеней» (в частности «сердечный», «почечный», «мозговой» варианты течения АГ), механизмы которой требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни // Артериал. гипертензия. — 2002. — № 8. — С. 107–114.
2. Adler C.P. Polyploidization and augmentation of heart muscle cells during normal cardiac growth and in cardiac hypertrophy // The Development and Regenerative Potential of Cardiac Muscle / Eds J.O. Oberpriller, J.C. Oberpriller, A. Mauro. — Edition Chur: Harwood Academic Publishers, 1991. — P. 227–252.
3. Agabiti-Rosei E., Muiesan M.L. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues // Blood Press. — 2001. — Vol. 10. — P. 288–298.
4. Banerjee P., Clark A.L., Nikitin N., Cleland J.G. Diastolic heart failure. Paroxysmal or chronic? // Eur. J. Heart Fail. — 2004. — Vol. 6. — P. 427–431.
5. Bianchi S., Bigazzi R., Campese V.M. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications // Am. J. Kidney Dis. — 1999. — Vol. 34. — P. 973–995.
6. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D. et al. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension // J. Hypertens. — 1998. — Vol. 16. — P. 1325–1333.
7. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 366–372.
8. Bulatov V.A., Stenehjem A., Os I. Left ventricular mass assessed by electrocardiography and albumin excretion rate as a continuum in untreated essential hypertension // J. Hypertens. — 2001. — Vol. 19. — P. 1473–1478.
9. Caetano E.R., Zatz R., Saldanha L.B., Praxedes J.N. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure // Hypertension. — 2001. — Vol. 38. — P. 171–176.
10. Campese V.M., Bianchi S., Bigazzi R. Is microalbuminuria a predictor of cardiovascular and renal disease in patients with essential hypertension? // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 2000. — Vol. 9. — P. 143–147.
11. Coll E., Campos B., Gonzalez-Nunez D. et al. Association between the A1166C polymorphism of the angiotensin II receptor type 1 and progression of chronic renal insufficiency // J. Nephrol. — 2003. — Vol. 16. — P. 357–364.
12. DiBona G.F. Neural control of renal function: role of renal alpha adrenoceptors // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1985. — Vol. 7, suppl. 8. — P. S18–23.
13. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 2850–2870.
14. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 2871–2891.
15. Hesse I.F., Johns E.J. The subtype of alpha-adrenoceptor involved in the neural control of renal tubular sodium reabsorption in the rabbit // J. Physiol. — 1984. — Vol. 352. — P. 527–538.
16. Hillege H.L., Girbes A.R., de Kam P.J. et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure // Circulation. — 2000. — Vol. 102. — P. 203–210.
17. Kannel W.B. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy // Am. J. Med. — 1983. — Vol. 75. — P. 4–11.
18. Kannel W.B., Stampfer M.J., Castelli W.P., Verter J. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study // Am. Heart J. — 1984. — Vol. 108. — P. 1347–1352.
19. Leehey D.J., Singh A.K., Alavi N., Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy // Kidney Int. Suppl. — 2000. — Vol. 77. — P. S93–98.
20. Locatelli F., Marcelli D., Conte F. et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. Registro Lombardo Dialisi e Trapianto // Nephrol. Dial. Transplant. — 2000. — Vol. 15, suppl. 5. — P. 69–80.
21. Luke R.G. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — Vol. 14. — P. 2271–2278.
22. Magri P., Rao M.A., Cangianiello S. et al. Early impairment of renal hemodynamic reserve in patients with asymptomatic heart failure is restored by angiotensin II antagonism // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 2849–2854.
23. Mayet J., Foale R.A. Changes in left ventricular function in cardiac hypertrophy // Left Ventricular Hypertrophy / Ed. D.J. Sheridan. — London: Churchill, 1998. — P. 93–99.
24. McMurray J.J.V., Stewart S. The burden of heart failure // Eur. Heart J. Suppl. — 2003. — Vol. 5. — P. I3–I13.
25. Meyrier A., Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 11. — P. 2116–2120.

26. *Osborn J.L., Holdaas H., Thames M.D., DiBona G.F.* Renal adrenoceptor mediation of antinatriuretic and renin secretion responses to low frequency renal nerve stimulation in the dog // *Circ. Res.* — 1983. — Vol. 53. — P. 298–305.
27. *Paul M., Ganten D.* The molecular basis of cardiovascular hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 19, suppl. 5. — P. S51–58.
28. *Pedrinelli R.* Microalbuminuria in essential hypertension. A marker of systemic vascular damage? // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1997. — Vol. 12. — P. 379–381.
29. *Phillips R.A., Diamond J.A.* Left ventricular hypertrophy, congestive heart failure, and coronary flow reserve abnormalities in hypertension // *Hypertension: a Companion to Brenner and Rector's The Kidney* / Eds S. Oparil, M.A. Weber. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2000. — P. 244–277.
30. *Phillips R.A., Goldman M.E., Ardeljan M. et al.* Determinants of abnormal left ventricular filling in early hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1989. — Vol. 14. — P. 979–985.
31. *Ritz E., Orth S., Weinreich T., Wagner J.* Systemic hypertension versus intraglomerular hypertension in progression // *Kidney Int.* — 1994. — Vol. 45. — P. 438–442.
32. *Rizzoni D., Castellano M., Porteri E. et al.* Effects of low and high doses of fosinopril on the structure and function of resistance arteries // *Hypertension.* — 1995. — Vol. 26. — P. 118–123.
33. *Ruggenti P., Perna A., Mosconi L. et al.* Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. «Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia» (GISEN) // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 53. — P. 1209–1216.
34. *Ruilope L.M.* Kidney dysfunction: a sensitive predictor of cardiovascular risk // *Am. J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 14. — P. 213S–217S.
35. *Ruilope L.M.* The kidney as a sensor of cardiovascular risk in essential hypertension // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13, suppl. 3. — P. S165–168.
36. *Ruilope L.M., Campo C., Rodriguez-Artalejo F. et al.* Blood pressure and renal function: therapeutic implications // *J. Hypertens.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1259–1263.
37. *Sharma A.M.* Renal involvement in hypertensive cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* — 2003. — Vol. 5. — P. F12–F18.
38. *Sheridan D.J., Kingsbury M.P.* Mechanisms of reduced coronary reserve in cardiac hypertrophy // *Left Ventricular Hypertrophy.* 1st ed. / Ed. D.J. Sheridan. — London: Churchill, 1998. — P. 135–143.
39. *Silberberg J.S., Barre P.E., Prichard S.S., Sniderman A.D.* Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease // *Kidney Int.* — 1989. — Vol. 36. — P. 286–290.
40. *Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G. et al.* The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk // *J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 15. — P. 1579–1671.
41. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 1857–1863.
42. *Tracy R.E., Ishii T.* What is «nephrosclerosis»? Lessons from the US, Japan, and Mexico // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2000. — Vol. 15. — P. 1357–1366.
43. *USRDS: U.S. Renal Data System. USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States.* National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. — Bethesda, 2002.
44. *Viberti G.C., Hill R.D., Jarrett R.J. et al.* Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus // *Lancet.* — 1982. — Vol. 1. — P. 1430–1432.
45. *Volpe M., Magri P., Rao M.A. et al.* Intrarenal determinants of sodium retention in mild heart failure: effects of angiotensin-converting enzyme inhibition // *Hypertension.* — 1997. — Vol. 30. — P. 168–176.
46. *Weber K.T., Sun Y., Dhalla A.K.* Extracellular matrix and fibrosis in cardiac hypertrophy // *Left Ventricular Hypertrophy.* 1st ed. / Ed. D.J. Sheridan. — London: Churchill, 1998. — P. 37–44.
47. *Weisstuch J.M., Dworkin L.D.* Does essential hypertension cause end-stage renal disease? // *Kidney Int. Suppl.* — 1992. — Vol. 36. — P. S33–37.
48. *Yamazaki T., Komuro I., Yazaki Y.* Triggers for cardiac hypertrophy // *Left Ventricular Hypertrophy.* 1st ed. / Ed. D.J. Sheridan. — London: Churchill, 1998. — P. 71–76.
49. *Zanchetti A., Hansson L., Dahlof B. et al.* Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19. — P. 1149–1159.