

© Т.Е.Ничик, И.Г.Каюков, А.М.Есаян, 2006
УДК 616.12-008.331.1+616.633.96]:616.61

Т.Е. Ничик, И.Г. Каюков, А.М. Есаян

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С УМЕРЕННОЙ ПРОТЕИНУРИЕЙ

T.E. Nichik, I.G. Kayukov, A.M. Essaian

MORPHOLOGICAL ALTERATIONS TO THE KIDNEYS IN ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH MILD PROTEINURIA

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнительное описание почечных повреждений, выявленных у пациентов с АГ и умеренной протеинурией, у которых при изучении биоптатов почек был выявлен гипертонический нефроангиосклероз или же мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В разработку включен 81 пациент, у которых показанием к выполнению нефробиопсии служило наличие артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с умеренной протеинурией. Были сформированы две группы сравнения – больные с эссенциальной гипертензией (ЭГ, n=42), у которых по морфологическим данным не было сомнений в наличии нефроангиосклероза, и пациенты с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МзПГН, n=39). Нефробиоптаты исследовались на уровне стандартной световой микроскопии. Дополнительно проводилась полуколичественная оценка ряда признаков повреждений почек. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Пациенты с ЭГ отличались большим возрастом, длительностью АГ и величинами артериального давления (АД). При ЭГ уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) был значимо ниже, чем у пациентов с МзПГН при сравнимых значениях протеинурии. Тяжесть неспецифических гломерулярных, сосудистых и тубулоинтерстициальных повреждений почек у больных с ЭГ также была выше, чем у пациентов с МзПГН. С уровнями АД в обеих группах наиболее четко коррелировали морфологические признаки, отражающие повреждения микроциркуляторного русла почек. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные подтверждают то, что гипертонический нефроангиосклероз нередко сопровождается протеинурией, а тяжесть морфологических изменений в почках при АГ разной природы связана с уровнем АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эссенциальная гипертензия, повреждения почек.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to comparatively describe renal lesions in patients with arterial hypertension (AH) and mild proteinuria who had hypertonic nephroangiosclerosis or mesangial- proliferative glomerulonephritis diagnosed when investigating the kidney biopates. **PATIENTS AND METHODS.** Under study there were 81 patients who had AH in combination with mild proteinuria that was considered as an indication to nephrobiopsy. The patients were divided into two groups of comparison: patients with essential hypertension (EH, n=42) in whom the morphological data had undoubtedly shown nephroangiosclerosis and patients with mesangial-proliferative glomerulonephritis (MPGN, n=39). Nephrobiopates were investigated at the level of standard light microscopy. Additional semi-quantitative assessment of some signs of lesions to the kidneys was made. **RESULTS.** Patients with EH of older age, had longer AH and higher values of arterial pressure (AP). Patients with EH had considerably lower glomerular filtration rate than patients with MPGN with comparable values of proteinuria. The degree of nonspecific glomerular, vascular and tubulointerstitial lesions of the kidneys in patients with EH was also higher than in patients with MPGN. More distinct direct correlation was noted between the levels of AP and morphological signs demonstrating lesions of the microcirculatory bed of the kidneys. **CONCLUSION.** The data obtained confirm that hypertonic nephroangiosclerosis is not infrequently accompanied by proteinuria and the degree of morphological alterations to the kidneys in patients with AH of different nature is associated with the level of AP.

Key words: arterial hypertension, essential hypertension, injury of the kidneys.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) остается ключевым звеном кардиоренального континуума [1]. Именно присутствие АГ во многом определяет тяжесть, течение и прогноз большинства вариантов хронической болезни почек (ХБП) [2]. Однако давно известно, что наличие АГ, в первую очередь эссенциальной гипертензии (ЭГ), само по себе становится причиной тяжелых повреждений почек [3]. Причем если ранее считалось, что поражения по-

чек характерны для тяжелых форм ЭГ, то в настоящее время такие представления существенно пересмотрены [3]. Показано, что даже сравнительно легкое течение ЭГ может стать причиной отчетливых повреждений почечной паренхимы [4,5]. Прижизненная нефробиопсия давно стала одним из основных диагностических методов в современной нефрологии. Ее широкое внедрение дает не только сугубо практические результаты, но имеет и существенное научное значение. Именно анализ

Таблица 1

**Некоторые клинические характеристики ($\bar{X} \pm m$) пациентов в группах сравнения
(однофакторный дисперсионный анализ)**

Группы	Возраст, г	Масса тела,	Площадь поверхности тела, м ²	Длительность АГ, г	Суточная протеинурия, г
ЭГ	48,4±1,5	75,2±1,7	1,87±0,02	13,6±1,5	1,05±0,18
МзПГН	39,6±2,04	74,9±1,7	1,89±0,02	5,9±0,7	0,78±0,10
F	12,3	0,01	0,37	18,3	1,5
p	0,007	0,8	0,54	0,00005	0,2

Таблица 2

**Распределение пациентов по полу
в группах сравнения**

Группы	М	Ж	Всего
ЭГ	22 (52,38%)	20 (47,62%)	42
МзПГН	23 (58,97%)	16 (41,03%)	39
Всего	45	36	81

$\chi^2=0,3$; $p=0,55$

прижизненных нефробиоптатов дал очень много новых представлений о путях и механизмах повреждений почечной ткани на относительно ранних стадиях различных вариантов ХБП. Однако нефробиопсия чаще выполняется при подозрении на гломерулярные заболевания и гораздо реже в других ситуациях. Наиболее редкими являются описания результатов исследования полученной при жизни почечной ткани у пациентов с нефропатией при ЭГ (гипертоническая нефропатия) [4]. Поэтому понятно, что многие представления о гипертонической нефропатии, в основном, выведены из морфологических наблюдений *post mortem* [6]. Поэтому целью данной работы является сравнительное описание почечных повреждений, выявленных у пациентов с АГ и умеренной протеинурией, у которых при изучении биоптатов почек был выявлен гипертонический нефроангиосклероз или же мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Результаты данной разработки основаны на результатах анализа обследований 81 пациента. Во всех случаях показанием к выполнению нефробиопсии служило наличие АГ в сочетании с умеренной протеинурией. Все больные давали соответствующим образом оформленное информированное согласие на выполнение данной манипуляции. Нефробиоптаты исследовались опытными морфо-

логами на уровне стандартной световой микроскопии. Помимо этого проводилась полуколичественная оценка ряда признаков повреждений почек. В конечном итоге устанавливались следующие морфологические характеристики. Доля (%) склерозированных клубочков в биоптате (по отношению к общему числу клубочков), доля клубочков (%) с перигломерулярным склерозом или утолщением капсулы, доля (%) сморщенных клубочков или клубочков с коллапсом гломерулярных капилляров. Кроме того, в баллах (0-отсутствие – 3 – максимальная выраженность) оценивались атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, эластофиброз артериол и гиалиноз артериол. Как альтернативный признак рассматривалось наличие или отсутствие гиперплазии юкстагломерулярного аппарата (ЮГА; нет-0; есть-1). При этом морфологи до выдачи первичного заключения не информировались о результатах клинико-лабораторного обследования больных.

Основными критериями исключения было наличие клинической картины развернутого нефротического синдрома или протеинурии «нефротического» уровня (более 3,0 г/сут)..

В результате были сформированы две группы сравнения – пациенты с ЭГ (n=42), у которых по морфологическим данным не было сомнений в наличии нефроангиосклероза, и больные с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МзПГН, n=39 – табл. 1 и 2).

Пациенты с ЭГ характеризовались более старшим возрастом и большей длительностью АГ (см. табл. 1). В то же время, достоверных различий групп сравнения по половому составу и уровню суточной протеинурии выявлено не было (см. табл. 1 и 2).

Все больные наблюдались в нефрологическом стационаре и проходили общепринятое в нашей

Таблица 3

Уровни АД (мм рт. ст.) в группах сравнения, однофакторный дисперсионный анализ ($\bar{X} \pm m$)

Группы	АДСmax	АДДmax	САДmax	АДСп	АДДп	САДп	АДСб	АДДб	САДб	АДСв	АДДв	САДв
ЭГ	196±4	110±2	139±2	172±4	101±2	125±2	137±2	87±1	103±1	130±1	82±1	98±1
МзПГН	164±4	97±2	120±2	149±4	93±2	112±2	126±1	81±1	96±1	124±2	79±1	94±1
F	29,1	16,8	26,2	13,1	5,7	10,0	10,4	8,4	10,8	3,5	2,0	3,2
p	0,000001	0,00009	0,000002	0,0005	0,01	0,002	0,001	0,004	0,001	0,06	0,15	0,07

Таблица 4

**Клинико-лабораторные показатели (однофакторный дисперсионный анализ)
в группах сравнения ($\bar{X} \pm m$)**

Группы	Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Мочевина сыворотки, ммоль/л	Неорганический фосфор сыворотки, ммоль/л	Альбумин сыворотки, г/л	Общий холестерин сыворотки, ммоль/л	Относительная плотность мочи	Максимальная относительная плотность мочи (проба Зимницкого)
ЭГ	134±16	7,6±0,8	1,16±0,06	38,6±1,0	5,79±0,27	1008±1	1015±0,7
МзПГН	97±6	6,1±0,4	0,91±0,03	42,1±1,2	5,07±0,18	1014±1	1018±0,9
F	3,9	2,8	10,5	4,7	4,7	16,3	9,1
p	0,04	0,09	0,002	0,03	0,03	0,0001	0,003

Таблица 5

**Результаты ($\bar{X} \pm m$) морфо-морфологических сопоставлений в группах сравнения
(t-критерий Стьюдента для непарных сравнений)**

Группы	Доля полностью склерозированных клубочков (%)	Доля клубочков с перигломерулярным склерозом (%)	Выраженность атрофии канальцев (баллы)	Выраженность фиброза интерстиция (баллы)	Выраженность фиброэластоза интимы артериол (баллы)	Выраженность гиалиноза артериол (баллы)
ГБ	23,4±3,4	11,7±3,7	0,85	1,33	0,52	1,23
ХГН	8,1±2,1	0,00	0,38	0,87	0,13	0,38
t	3,81	3,11	2,67	2,34	2,50	4,24
p	0,0003	0,0026	0,009	0,02	0,01	0,00006

стране обследование. В качестве дополнительного метода оценки функционального состояния почек использовался расчет величины скорости клубочковой фильтрации по краткой формуле MDRD.

Уровни артериального давления (АД) измеря-

лись у пациентов методом Короткова во время их пребывания в стационаре. Поскольку величина данного параметра, естественно, достаточно лабильна, в расчет принимались величины систолического (АДС), диастолического (АДД) и среднего (САД)

АД, измеренные при поступлении больного в лечебное учреждение (АДСп, АДДп, САДп – соответственно), перед проведением нефробиопсии (АДСб, АДД, САДб – соответственно) и при выписке (АДСв, АДДв, САДв – соответственно). Кроме того в анализе использовались анамнестические сведения о максимально известных значениях АД (АДСмах, АДДмах, САДмах – соответственно).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональной ЭВМ с использованием пакета программ «STATISTICA 6,0». Применялись расчет t-критерия Стьюдента для непарных сравнений и коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, однофакторный дисперсионный анализ и оценка таблиц сопряженности по критерию χ^2 .

Таблица 6

**Взаимосвязи между уровнями АД и признаками
повреждений почек в общей когорте испытуемых
(коэффициент ранговой корреляции Спирмена)**

Коррелируемые показатели	r_s	t	p
АДСмах - Доля полностью склерозированных клубочков	0,36	3,45	0,0009
АДСмах - Доля клубочков с перигломерулярным склерозом	0,289	2,62	0,014
АДСмах - Выраженность фиброза интерстиция	0,27	2,47	0,016
АДСмах - Выраженность гиалиноза артериол	0,42	3,97	0,0002
АДДмах - Доля полностью склерозированных клубочков	0,27	2,51	0,014
АДДмах - Доля клубочков с перигломерулярным склерозом	0,29	2,63	0,01
АДДмах - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,310	2,81	0,006
АДДмах - Выраженность гиалиноза артериол	0,39	3,67	0,0005
АДСп - Доля полностью склерозированных клубочков	0,31	2,894	0,005
АДСп - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,26	2,37	0,02
АДСп - Выраженность гиалиноза артериол	0,36	3,29	0,002
АДСп - Доля полностью склерозированных клубочков	0,25	2,28	0,025
АДДп - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,23	2,07	0,042
АДДп - Выраженность гиалиноза артериол	0,36	3,30	0,001
САДп - Доля полностью склерозированных клубочков	0,30	2,78	0,007
САДп - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,27	2,49	0,01
САДп - Выраженность гиалиноза артериол	0,39	3,68	0,0004
АДСб - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,27	2,47	0,01
АДСб - Выраженность гиалиноза артериол	0,29	2,63	0,01
АДДп - Выраженность атрофии канальцев	-0,30	-2,75	0,007
АДДп - Выраженность гиалиноза артериол	0,266	2,37	0,025
САДб - Выраженность атрофии канальцев	-0,26	-2,33	0,02
САДб - Выраженность гиалиноза артериол	0,29	2,63	0,01
САДб - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,38	3,62	0,0005
АДСв - Выраженность гиалиноза артериол	0,34	3,12	0,003
АДДв - Выраженность гиалиноза артериол	0,30	2,67	0,009
САДв - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,34	3,17	0,002
САДв - Выраженность гиалиноза	0,35	3,26	0,002

**Взаимосвязи между уровнями АД и признаками
повреждений почек у пациентов с ЭГ
(коэффициент ранговой корреляции Спирмена)**

Коррелируемые показатели	r_s	t	p
АДСмах - Выраженность атрофии канальцев	-0,33	-2,19	0,03
АДСп - Выраженность атрофии канальцев	-0,411	-2,84	0,007
САДп - Выраженность атрофии канальцев	-0,37	-2,52	0,015
САДб - Выраженность атрофии канальцев	-0,34	-2,25	0,029
АДСб - Выраженность атрофии канальцев	-0,48	-3,38	0,0017
АДСв - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,41	2,82	0,007
АДДв - Выраженность гиалиноза артериол	0,32	2,09	0,043
САДв - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,37	2,47	0,02
САДб - Выраженность гиалиноза артериол	0,368	2,35	0,02

Таблица 7 во всей группе обследованных существует довольно много значимых связей между теми или иными признаками повреждений почечной паренхимы и величинами АД, измеренными в разное время. Большинство выявленных взаимосвязей согласуется с тезисом о том, что уровень АД ассоциируется с большей тяжестью повреждения почек (табл. 6).

Следует, однако, обратить внимание на интересный факт.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За рядом исключений значения изученных показателей АД у пациентов с ЭГ оказались выше, чем у пациентов с МзПГН (табл. 3). Стоит обратить внимание, что к моменту выписки величины АД уменьшались, в среднем приближаясь к рекомендованным в настоящее время целевым уровням (см. табл. 3). При этом межгрупповые различия в величинах этих параметров практически нивелировались (см. табл. 3).

Представители первой группы (ЭГ), также отличались от больных МзПГН достоверно большими уровнями сывороточного креатинина, неорганического фосфора и общего холестерина и меньшими средними значениями концентрации альбумина в сыворотке крови и относительной плотности мочи (табл. 4).

Выраженность большинства изученных морфологических признаков у пациентов с ЭГ также оказалась значимо больше, чем у больных с МзПГН. При этом стоит обратить внимание, что при МзПГН отсутствовали изменения в виде перигломерулярного склероза или утолщения боуеновой капсулы (табл. 5).

Результаты корреляционного анализа (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) показали, что

Выраженность атрофии канальцев обратно коррелировала с исследованными уровнями АД. Любопытно, что эта же тенденция сохранялась и при корреляционном анализе группы пациентов с ЭГ, несмотря на то, что у них прослеживались и позитивные связи между уровнями АД и выраженностью ряда других морфологических признаков.

Больные с ЭГ в среднем достоверно уступали пациентам с МзПГН по величине СКФ (рисунок). Попытки поиска корреляций между уровнем СКФ и тяжестью повреждений почечной ткани дали, в общем, не очень много. В объединенной выборке пациентов наблюдались обратные взаимоотношения между величиной СКФ и рядом изученных морфологических параметров (табл. 9). Примерно аналогичный характер корреляций выявлялся и в группе пациентов с МзПГН (табл. 10). Однако в этой группе не обнаружена связь между уровнем СКФ и долей полностью склерозированных клубочков в биоптате (см. табл. 10). У пациентов с ЭГ вообще выявлена только одна значимая обратная корреляция: между величиной СКФ и долей клубочков с перигломерулярным склерозом или утолщением капсулы ($r_s = -0,47$; $t = 3,24$; $p = 0,0025$) в нефробиоптате.

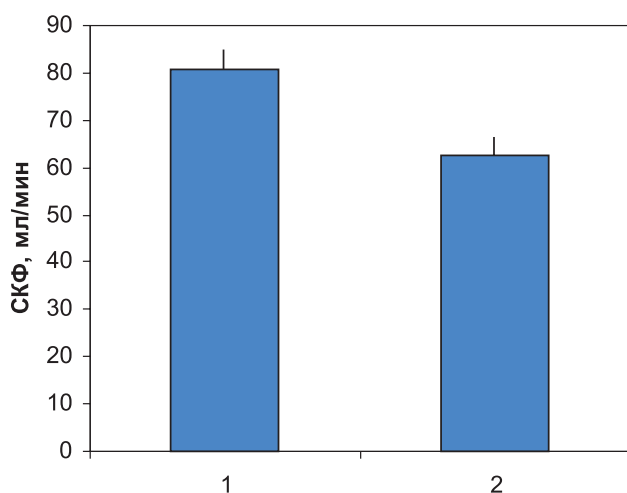
ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования, по-видимому, требуют дальнейшего более детального анализа, в частности, с использованием многомерных методов статистики. Однако даже сравнительно простые приемы статистической обработки, примененные в данном сообщении, позволяют прийти к ряду интересных, на наш взгляд, заключений. Во-первых, результаты работы свидетельствуют

**Взаимосвязи между уровнями АД и признаками
повреждений почек у пациентов с МзПГН
(коэффициент ранговой корреляции Спирмена)**

Коррелируемые показатели	r_s	t	p
АДСмах - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,33	2,14	0,04
АДСмах - Выраженность гиалиноза артериол	0,48	3,32	0,002
АДДмах - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,324	2,05	0,05
АДСп - Выраженность гиалиноза артериол	0,36	2,33	0,025
АДДп - Выраженность гиалиноза артериол	0,48	3,32	0,002
САДп - Выраженность гиалиноза артериол	0,42	2,80	0,008
АДСб - Выраженность гиалиноза артериол	0,49	3,36	0,002
АДДб - Выраженность гиалиноза артериол	0,38	2,44	0,019
САДб - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	0,33	2,08	0,04
САДб - Выраженность гиалиноза артериол	0,48	3,24	0,0025

Таблица 8



Уровни СКФ у обследованных больных (1-МзПГН; 2-ЭГ; $p=0,004$).

о том, что наличие умеренной протеинурии в сочетании с АГ (по сути, хронический нефритический синдром) далеко не всегда признак первичного гломерулярного заболевания, что согласуется с данными В.Е. Виксе и соавт. [4]. Как показали полученные данные, одной из причин наличия таких клинико-лабораторных признаков может быть ЭГ.

К сожалению, на практике об этом нередко забывают, что может привести не только к неверному диагнозу, но (что более опасно) к выбору неправильной тактики лечения, направленного на терапию первичного гломерулярного заболевания. Поэтому во всех спорных случаях пациентам с наличием АГ и мочевого синдрома необходимо выполнение диагностической нефробиопсии. Во-вторых, представленные результаты укрепляют тезис о том, что при ЭГ, даже при сравнительно умеренной ее тяжести, могут развиваться доволь-

но существенные изменения в почках. Причем выраженность морфологических изменений в почечной ткани, как свидетельствуют представленные выше данные, может оказаться больше, чем даже при некоторых первично-почечных заболеваниях (см. табл. 5). Это, в свою очередь, может привести и к большему нарушению почечной функции, что и наблюдалось у обследованных нами больных (см. рисунок и табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при гипертонической нефропатии и при других вариантах заболеваний почек тяжесть морфологических изменений в паренхиме органа ассоциируется с высокими уровнями АД. Еще в 1992 г. J.M. Harvey и соавт. [7] также обнаружили существенные изменения в паренхиме почек у больных с ЭГ, проявлявшиеся сегментарным склерозом, преимущественно в области полюса клубочка. Такая картина характерна для состояния перегрузки объемом – внутриклубочковой гипертензии/гиперфльтрации. Косвенным подтверждением этого, по-видимому являлись более крупные размеры клубочков по сравнению с нормотензивными пациентами. Это позволило авторам высказать предположение о том, что АГ вызывает увеличение размеров клубочков, протеинурию, сегментарные повреждения клубочков вследствие уменьшения массы действующих нефронов в условиях ишемии почечной паренхимы. Однако, как показали наши данные, нарастание АД связано не только с безвозвратной потерей части нефронов, но признаками повреждений микроциркуляторного русла почек. Не исключено также, что связи между почечными повреждениями и величинами АД при гипертонической нефропатии все же менее строгие, чем

при первично-почечной патологии, в частности МзПГН. Понятно, что для подтверждения данного тезиса хотелось бы иметь больше групп сравнения, состоящих из пациентов с разными нефропатиями. Нельзя обойти вниманием и уже отмеченный выше факт: выраженность атрофии канальцев обратно коррелировала с исследованными уровнями АД. Любопытно, что эта же тенденция сохранялась и при корреляционном анализе группы пациентов с ЭГ, несмотря на то, что у них прослеживались и позитивные связи между уровнями АД и выраженностью ряда других

Взаимосвязи между уровнями СКФ и признаками повреждений почек в общей когорте испытуемых (коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

Таблица 9

Коррелируемые показатели	r_s	t	p
СКФ - Доля полностью склерозированных клубочков	-0,42	-4,09	0,0001
СКФ - Доля клубочков с перигломерулярным склерозом	-0,41	-3,99	0,00015
СКФ - Выраженность интерстициального фиброза	-0,30	-2,77	0,007
СКФ - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	-0,29	-2,59	0,01
СКФ - Выраженность гиалиноза артериол	-0,30	-2,75	0,007

Взаимосвязи между уровнями СКФ и признаками повреждений почек у пациентов с МзПГН (коэффициент ранговой корреляции Спирмена)

Таблица 10

Коррелируемые показатели	r_s	t	p
СКФ - Доля полностью склерозированных клубочков	-0,39	-2,61	0,01
СКФ - Выраженность интерстициального фиброза	-0,41	-2,76	0,009
СКФ - Выраженность фиброэластоза интимы артериол	-0,35	-2,30	0,03
СКФ - Выраженность гиалиноза артериол	-0,35	-2,26	0,03

морфологических признаков. Причины этого парадокса остаются для нас неясными. Не исключено, что он может быть следствием особенностей использованного методического подхода к полуколичественной оценке нефробиоптатов и нуждается в дальнейшей тщательной проверке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с длительным течением ЭГ в почечной паренхиме развиваются достаточно серьезные морфологические изменения, отличающиеся от таковых при первичном гломерулярном заболевании и сопутствующей АГ. При этом у таких пациентов возможно наличие протеинурии, превышающей 1 г/сут., что часто является поводом для постановки диагноза гломерулярного заболевания со всеми вытекающими отсюда последствиями. Это позволяет рекомендовать выполнение нефробиопсии пациентам с умеренной протеинурией и АГ в первую очередь при рассмот-

рении вопроса о начале специфической иммуносупрессивной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
2. Levey AS, Greene T, Beck GJ et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426-2439
3. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:207-221
4. Vikse BE, Aasarud K, Bostad L, Iversen BM. Clinical prognostic factors in biopsy-proven benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 517-523
5. Iseki K. The Okinawa Screening Program. *J Am Soc Nephrol* 2003; [Suppl 14]: S127-S130
6. Keller G, Zimmer G, Mall G et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101-108
7. Harvey JM, Howie AJ, Lee SJ et al. Renal biopsy findings in hypertensive patients with proteinuria. *Lancet* 1992; 12, 340(8833):1435-1436

Поступила в редакцию 20.09.2006 г.