

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛОЙ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Люсов В.А.^{1*}, Евсиков Е.М.², Теплова Н.В.¹

Кафедра госпитальной терапии №1, РГМУ¹; 15 городская клиническая больница им.О.М.Филатова², Москва

1.1. Вопросы классификации ЗАГ

Формы тяжелого и злокачественного течения артериальной гипертензии (АГ) одним из первых в России выделил в отдельный синдром Е.М.Тареев (1948). Среди наиболее характерных признаков синдрома автор называл высокое АД, отек диска зрительного нерва, быстрое нарастание почечной недостаточности, резистентность к проводимой гипотензивной терапии [1,2].

В зарубежной литературе внимание к этой патологии и осложнению хронической АГ было также существенным и названные критерии злокачественной АГ (ЗАГ) нашли отражение в основных международных классификациях заболевания, опубликованных с середины XX века [3,4,5,6].

Несколько позже, были описаны и такие существенные признаки синдрома ЗАГ, как быстрое развитие сосудистых осложнений, нарушение зрения и геморрагии на глазном дне, симптомы отека мозга и инсульта, прогрессирующая коронарная недостаточность и развитие инфаркта миокарда, лево-желудочковой недостаточности и отека легких, поражение почек по типу фибриноидного некроза и мукоидного набухания междольковых артерий почек [7,8], с прогрессированием изменений в моче, снижением концентрационной функции почек, падением почечного кровотока, нарастанием тяжести почечной недостаточности [2,10] и развитием микроангиопатической гемолитической анемии [9]. При развитии синдрома ЗАГ продолжительность жизни у 50% больных не превышала 6-12 мес.[11,12].

В последующих документах, в том числе в международной классификации АГ, составленной по материалам V отчета объединенного Национального комитета по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного артериального давления США, рекомендованной комитетом экспертов ВОЗ по АГ (1993) для использования в странах мира, очень тяжелая АГ (very severe) – гипертензия IV степени тяжести была отнесена к диапазону величин АД систолического –210 мм рт.ст. и выше, диастолического – 120 мм рт.ст. и более [13].

В европейских рекомендациях последнего пересмотра рабочей группы по лечению АГ-ESH, ESC (2007)[14], основными критериями ЗАГ были назва-

ны: значительное повышение диастолического АД, которое обычно, но не всегда, превышает 140 мм рт.ст., поражение сосудов глаз, проявляющееся кровоизлияниями или экссудатами в сетчатку или отеком соска зрительного нерва [15], нарушение ауторегуляции тонуса сосудистой стенки артерий в результате фибриноидного некроза и пролиферации миоинтимы [16]. Характерным для тяжелой и злокачественной АГ фатальным осложнением также является расширение аорты, чаще в восходящем ее отделе [17].

Злокачественным такой вариант АГ исследователи проблемы называют из-за высокого риска развития сердечно-сосудистых поражений. Детальная оценка степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных, при тяжелой, резистентной к гипотензивному лечению АГ, была предметом отдельного изучения в работах кардиологов Северной Америки. Ими было установлено, что вероятность развития таких осложнений, как стенокардия, инфаркт миокарда, мозга и др., у больных с резистентной АГ в городских популяциях возрастает почти в 3 раза [18] и при этом значительно снижаются показатели выживаемости больных [19].

1.2. Резистентные АГ

Одним из основных признаков и составляющих при тяжелой и злокачественной АГ является резистентность к гипотензивной терапии. Критериями низкой чувствительности к лечению современные международные классификации АГ называют: отсутствие снижения АД менее 140/90 мм рт.ст. при терапии тремя гипотензивными препаратами, включая диуретик, в дозах близких к максимальным [20]. Пациентов, АД которых удается контролировать только с применением комбинации из 4 и более препаратов, также следует считать больными с резистентным течением АГ [21].

В современных российских классификациях АГ последнего периода одновременно были приведены характеристики и резистентной, и злокачественной АГ – первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальных гипертензий, ВНОК и МС ССЗ (ДАГ 1)[22]. Резистентным к проводимой гипотензивной терапии, согласно этим документам, рекомендуется считать такое течение АГ, при котором

снижение систолического АД, на фоне рациональной терапии с использованием адекватных доз трех и более гипотензивных препаратов, составляет меньше 15%, а диастолического – 10% от исходного уровня. Критериями же ЗАГ авторы доклада считают: повышение АД более 220/130 мм рт.ст. в сочетании с ретинопатией III-IV степени по Кейту-Вегенеру, фибриноидный артериолонекроз, выявляемый при микроскопии биоптатов почек. При этом у больных ЗАГ, в большинстве случаев, выявляются: гипертрофия миокарда, нарушения ритма сердца, предрасположенность к фибрилляции желудочков, развитию инфаркта миокарда и нарушению мозгового кровообращения, сердечной недостаточности, протеинурии, почечной недостаточности [22].

По немногочисленным данным литературы, частота резистентных АГ в популяции составляет от 11 до 19%, что в несколько превышает частоту тяжелых АГ и ЗАГ [23,24]. Исследователи вопроса обращают внимание на то обстоятельство, что резистентность к терапии может быть связана как с методологией измерения АД, характером гипотензивной терапии, отношением пациента к выполнению рекомендаций врача, так и с патогенетическими особенностями самой АГ. В первом случае подбор схемы гипотензивного лечения в специализированном стационаре позволяет добиться удовлетворительного контроля АД, и такие случаи трактуются как "псевдорезистентность". Во втором случае даже направленный подбор комбинации гипотензивных средств может не привести к полной нормализации АД и снижению риска развития сосудистых осложнений – так называемая "истинная" резистентность.

Детальный анализ причин "псевдорезистентности" АГ был проведен в исследовании северо-американских авторов [23]. Оценив эффективность лечения у 1281 больного с резистентной АГ, направленных для обследования и подбора гипотензивной терапии в отделение артериальных гипертензий стационара, исследователи установили, что доля больных с "истинной" резистентностью составила в выборке 11% (141 больной), при этом у половины из них (53%), удалось добиться эффективного контроля АД путем оптимизации гипотензивной терапии. Большая часть исследованных больных – 58%, исходно не получали терапию, адекватную тяжести АГ, еще четверть больных (25%) или не принимали гипотензивные средства, или лечились эпизодически. Вторичный характер АГ был выявлен у 64 больных – у 45% больных с "истинной" резистентностью [23].

В другом исследовании, проведенном кардиологами США, было установлено, что доля больных АГ с "истинной" резистентностью к гипотензивной терапии, в выборке из более чем 600 пациентов составила 19,3% [24].

Причины "истинной" резистентности к гипотензивной терапии мало изучены и, в основном, называ-

ются авторами предположительно. Так, эксперты комитета по профессиональному образованию при Совете по исследованиям в области повышенного АД Американской Ассоциации Сердца называют в числе основных причин резистентности вторичные АГ, и, в том числе, связанные с синдромом обструктивного апноэ, ренопаренхиматозными поражениями, первичным гиперальдостеронизмом, стенозами почечных сосудов [21]. Реже среди причин фигурируют феохромоцитома, болезнь Кушинга, гиперпаратиреоз, коарктация аорты, опухоли мозга. Наиболее значимыми причинами псевдорезистентности авторы считают отсутствие приверженности к лечению, перегрузку объемом жидкости, лекарственные причины, сопутствующие заболевания и патологические состояния – в первую очередь, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром.

1.3. Распространенность и причины ЗАГ

Данные о частоте и распространенности тяжелых и злокачественных АГ значительно варьируют в статистике различных исследовательских групп. Так, сотрудники отдела артериальной гипертензии института клинической кардиологии АМН СССР, по результатам обследования 4250 больных с АГ, выявили ЗАГ у 100 пациентов (2,4%), возраст которых превышал 50 лет, из них у 42% было диагностировано реноваскулярное поражение, а у 7% – гипертоническая болезнь. Синдром ЗАГ наиболее часто выявлялся при симптоматических АГ – у 30% больных и редко – у 0,19% больных гипертонической болезнью. Частота синдрома ЗАГ в исследовании была максимальной в группе больных с реноваскулярной АГ – 31% [25].

В ряде клинических исследований было установлено, что частота синдрома ЗАГ существенно различается при вторичных нефрогенных и вазоренальных АГ и зависит от ряда факторов. При хроническом гломерулонефрите, в финальных стадиях прогрессирования, по статистике, приводимой проф. Е.Е. Гогиным и соавт., последняя составляет от 4 до 11,5%, при хроническом пиелонефрите – 15-35%, при вазоренальной АГ – 30% [11,26].

В исследовании Е.М.Евсикова и соавт. из 2894 больных с хронической АГ, которым до госпитализации в стационар с целью уточнения генеза гипертензии был поставлен диагноз гипертоническая болезнь, синдром ЗАГ был выявлен у 45 больных (1,6%). Более чем у 60% больных ЗАГ была связана с ренопаренхиматозными поражениями и вазоренальными заболеваниями [27].

Из вторичных АГ, приводящих к развитию тяжелых форм гипертензии, большинство исследователей называет в порядке убывания частоты: нефрогенные, в том числе паренхиматозные заболевания почек, реноваскулярные причины, эмболии мелких ветвей

почечных артерий, опухоли почек, склеродермию, узелковый периартериит, системную красную волчанку, эндокринные заболевания, в том числе опухоли — феохромоцитому, первичный гиперальдостеронизм и, только в отдельных случаях, синдром ЗАГ связывают с осложненным течением гипертонической болезни [5,6,11,28,29].

По данным экспертов ВНОК, представленным в программном документе ДАГ 1, среди причин ЗАГ преобладают эндокринные опухоли, а на долю больных с феохромоцитомой может приходиться до 40% от всего числа случаев синдрома [22].

К формам тяжелого, резистентного к гипотензивной терапии течения АГ, современные авторы международных и отечественных классификаций относят и все другие типы гипертонических кризов, не обязательно связанные с опухолями хромаффинной ткани [13,20,22].

Возможно, что одной из частых эндокринных причин тяжелого течения АГ является гиперальдостеронизм. Одним из первых детальных исследований по данному вопросу была работа, проведенная клиницистами исследовательской группы Beevers D.G. et al. Ими было установлено, что частота злокачественного течения АГ у больных при первичном гиперальдостеронизме составляет 7,4%, а сосудистых поражений — 30% [30]. Дальнейшее изучение распространенности этого эндокринного заболевания, позволило установить, что он связан с развитием резистентной АГ не менее чем у 20% больных в общей популяции населения США [31].

Сходная статистика была приведена и экспертами ВНОК в документах ДАГ 1 и ДАГ 2. По их данным, при первичном гиперальдостеронизме синдром ЗАГ встречается часто и на его долю приходится не менее 12% всех случаев [22,36].

Распространенной формой синдрома ЗАГ авторы приведенных выше классификаций, считают и гипертонию при беременности [22,36]. Установлено, что АГ осложняет течение беременности у 8-10% женщин. На поздних ее сроках течение АГ может ухудшаться, причем даже уровень АД свыше 170/110 мм рт.ст. является значимым фактором риска развития отека мозга, судорожного синдрома (пре- и эклампсии) и инсульта [32-35].

Причины развития тяжелых АГ редко анализируются в патоморфологических исследованиях. Нам известны единичные исследования такого плана, которые были опубликованы отечественными специалистами. Данные морфологов свидетельствуют о том, что у умерших больных, страдавших при жизни синдромом ЗАГ, чаще всего выявляют такие причины вторичных АГ, как хронический гломерулонефрит и пиелонефрит, стенозирующие поражения почечных артерий, заболевания надпочечников. Значительно реже, только в 0,15% случаев, при синдроме ЗАГ мор-

фологи на аутопсии не находят заболеваний, являющихся причиной вторичных АГ [7,8].

Следовательно, развитие синдрома ЗАГ исследователи связывают с наличием и прогрессированием у больных почечных, реноваскулярных, сосудистых, эндокринных и других хронических и острых заболеваний и поражений, частота и соотношение которых пока точно не известны. Развитие тяжелой или ЗАГ возможно и у больных с первичной АГ, но основные механизмы и причины этих форм заболевания пока не идентифицированы, а статистика их отсутствует.

1.4. Вазоренальные и нефрогенные причины и механизмы в развитии синдрома резистентной и злокачественной артериальной гипертензии

Практически все крупные исследования по проблемам вазоренальных АГ указывают на тесную связь между развитием тяжелых и резистентных к терапии АГ и типом сосудистых поражений, характер которых значительно отличается в различные периоды жизни [37,38]. Полученные данные свидетельствуют о том, что тяжелая вазоренальная АГ у детей чаще обусловлена фибромаскулярной дисплазией почечных артерий [39], которая не менее чем в 10% носит семейный характер [40] и часто имеет двухстороннюю локализацию [37,38].

У пожилых больных наиболее частой причиной реноваскулярных АГ, с резистентным к гипотензивной терапии течением, является атеросклероз аорты и почечных артерий [41,42]. Эти сведения получены североамериканскими и европейскими исследователями по данным ангиографического исследования большого контингента больных АГ. Так, в исследовании Anderson G.H.Jr. et al., проведенном на большой группе больных АГ в возрасте старше 50 лет было установлено, что у 12,7% из 4429 больных с резистентной АГ она носила вторичный характер и у 35% этих пациентов выявлены реноваскулярные ее причины [43].

Показатель частоты ЗАГ у больных с вазоренальными АГ, видимо, в большой степени зависит от выраженности нарушений почечной гемодинамики и в меньшей — от характера патологии, вызывающей стенозирование и деформацию почечных артерий. Так, Г.Г.Арабидзе и соавт. установили, что стенотическое поражение почечных артерий при синдроме ЗАГ было в 25% случаев связано с атеросклерозом, с фибромаскулярной дисплазией — в 33%, с панартериитом аорты и ее ветвей — в 30% [25].

Методы хирургического лечения вазоренальных гипертензий, в том числе реконструкция, ангиопластика, стентирование почечных артерий, позволяют улучшить течение тяжелых АГ и ЗАГ [44-46]. При фибромаскулярной дисплазии, гипотензивный эффект от реваскуляризации почек методом пластики почечных артерий оказался выше, чем при атеро-

склеротическом стенозе почечных артерий и аорто-артериите Такаясу [44].

Среди наиболее значимых и часто диагностируемых причин развития синдрома ЗАГ после вазоренальных называют нефрогенные. Синдром ЗАГ тесно связан с патологией почек и их сосудов, однако описывается и у больных с интактной функцией и неизменной морфологией почек [7,8,25,47,48].

Самыми частыми нефрогенными АГ, осложняющимися развитием ЗАГ, являются паренхиматозные заболевания почек, реноваскулярные причины, эмболии мелких ветвей почечных артерий, опухоли почек, поражения почек и их сосудов при склеродермии, узелковом периартериите, системной красной волчанке и др. [5,6,11,28,29].

Не только характер почечного поражения, но и выраженность изменений азотовыделительной функции, как проявления почечной недостаточности (ХПН), тесно связаны с риском развития синдрома ЗАГ. В ряде работ была показана связь между тяжестью АГ и характером прогрессирования почечной недостаточности. Bengtsson U. длительно наблюдая 79 больных с хроническим пиелонефритом, отметил быстрое снижение СКФ при наличии у них тяжелой АГ и выраженной ретинопатии [49]. Mogensen С.Е. у больных с диабетической нефропатией отметил, что снижение уровня клубочковой фильтрации за период длительного наблюдения существенно зависело от тяжести АГ и степени компенсации АД [50]. Исследователи из Южной Африки приводят данные о том, что частота развития ЗАГ у больных с терминальной ХПН составляет, в среднем, 16%, а у лиц негроидной расы почти в два раза выше – 35% [10].

Формирование резистентности к многокомпонентной гипотензивной терапии у больных с хронической АГ также может быть связано с выраженностью нарушений азотовыделения почками. Так, по данным многоцентрового исследования ALLHAT, развитие у больных АГ с хроническими паренхиматозными поражениями почек ХПН, при увеличении креатинина свыше 1,5 мг/дл, являлось значительным предиктором формирования резистентности к гипотензивной терапии [51].

В развитии синдрома ЗАГ у больных с конечными стадиями почечных паренхиматозных заболеваний большое значение придается объемному фактору [52-54]. У большинства больных с почечной недостаточностью и синдромом ЗАГ в исследовании Luft F.C. et al., уменьшение внутрисосудистого объема жидкости сопровождалось повышением чувствительности к проводимой гипотензивной терапии, и одновременно, приводило к улучшению азотовыделительной функции почек [52].

Значительное увеличение объема циркулирующей крови было выявлено северо-американскими авторами и у части больных эссенциальной гипертензией

с резистентным к терапии течением АГ. Исследователи констатировали, что расширение объема внутрисосудистой жидкости у таких больных может быть одной из существенных причин формирования резистентности к проводимому гипотензивному лечению и обосновывали целесообразность проведения в таких случаях массивной дегидратационной терапии [54].

Тесную связь между расширением внутрисосудистого объема (ОЦК, сердечный выброс, ОПСС) и устойчивостью к гипотензивной терапии выявили у больных с резистентным течением АГ исследователи из клиники Мейо (США) Taler S.J. et al. При увеличении дозы назначаемого диуретика эта зависимость существенно уменьшалась [55].

Применение способов уменьшения объема внутрисосудистой жидкости, чаще всего диуретической терапии, значительно снижает тяжесть течения ЗАГ. Практически все современные международные методические рекомендации называют использование диуретической терапии в комплексе гипотензивного лечения одним из основных способов преодоления состояния рефрактерности [13,20,22,36]. Обязательное применение диуретиков в аксимальных дозах рассматривается английскими кардиологами как одна из мер преодоления резистентности АГ [23,56].

Большая роль в формировании синдрома ЗАГ при нефрогенных АГ принадлежит и механизмам активации гуморальных прессорных систем почки – в первую очередь, РАС и симпатико-адреналовой системы. Уже в начале 70-х годов XX столетия, когда в клиническую практику для диагностики вазоренальных гипертензий стали широко внедряться ангиографические методы и появилась возможность исследовать уровень ренина в плазме крови, сформировалось представление о ведущей роли активации этой системы в механизмах формирования стойкой и высокой почечной АГ [57-62]. Результаты ряда клинических работ подтвердили значение активации РАС почек в развитии устойчивой периферической вазоконстрикции и формировании высокой АГ при различных типах стенотических изменений почечных артерий [25,63,64].

Изменение активности РАС почек было отмечено и у больных с нефрогенными АГ, осложненными злокачественным гипертензивным синдромом. Авторы цитируемого выше исследования – Г.Г. Арабидзе и соавт. – установили, что при синдроме ЗАГ нефрогенного происхождения имеет место снижение почечного кровотока, повышение суммарной секреции ренина почками и увеличение концентрации альдостерона в крови, взятой из правого предсердия. В группе больных с синдромом ЗАГ неустановленного генеза с первичной АГ эти изменения не были выраженными [25,71].

Данные о роли и активности РАС при нефрогенных и вазоренальных АГ послужили теоретическим

основанием для создания класса гипотензивных препаратов, подавляющих активность этой системы, в том числе конкурентных антагонистов ангиотензина – саралазина [65], ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов [66-69]. Широкое внедрение в клиническую практику названных классов гипотензивных препаратов ряд исследователей вопроса считает одной из причин уменьшения, к настоящему времени, распространенности как тяжелых, злокачественных, так и резистентных к терапии форм АГ [22,70].

Значимость альдостеронового механизма в развитии синдрома ЗАГ при нефрогенных АГ до настоящего времени уточняется. Большинство исследований, проведенных у больных с синдромом ЗАГ различного генеза, выявило тенденцию к увеличению плазменной концентрации гормона и мочевого выведения основных его метаболитов [25,62,72-75], что позволило Laragh J.H. et al. сформулировать концепцию о гиперфункции и однонаправленном участии почечно-надпочечниковой гормональной системы в патогенезе АГ при синдроме ЗАГ [61].

В немногочисленных работах у больных с ЗАГ оценивались не только активность гормональной функции надпочечников, но и визуальные признаки их увеличения. В исследовании В.В.Селезнева частота обнаружения ультразвуковых признаков гиперплазии надпочечников составляла у больных с нефроптозом, осложненным синдромом ЗАГ, 42%, а с нефроптозом и стабильной АГ – только 9% [76]. То есть, развитие тяжелой АГ было существенно связано у этих больных с изменениями размеров и структуры этих эндокринных образований.

Развитие представлений о роли почечно-надпочечниковой гормональной системы в патогенезе тяжелых форм АГ и синдрома ЗАГ позволили специалистам предложить хирургическую тактику удаления и частичной резекции надпочечников у части больных с неконтролируемым течением АГ и высоким уровнем экскреции альдостерона с мочой [77-80]. Авторы, однако, не получили достаточно убедительных данных о выраженном гипотензивном эффекте подобных вмешательств. Доля “хороших” результатов у прооперированных больных не превышала 15-25%.

Другим обсуждаемым в литературе нефрогенным механизмом патогенеза синдрома ЗАГ является уменьшение продукции в почках депрессорных веществ – простагландинов и кининов. Исследования этого плана при синдроме ЗАГ практически отсутствуют, но в отдельных работах было показано, что более тяжелые формы АГ характеризуются снижением суточной экскреции с мочой калликрейна, уменьшением концентрации в плазме периферической крови простагландиноподобных субстанций серий А и Е, увеличением уровня простагландина F и возрастанием коэффициента ПГФ/ПГЕ [81-83].

У больных с кризовым течением АГ уровень простагландинов в плазме крови вне криза не отличался от группы больных со сходной тяжестью течения АГ, а в период криза наблюдалось резкое возрастание уровня ПГЕ, со снижением коэффициента ПГФ/ПГЕ, что авторы связывают со стимуляцией синтеза этого класса простагландинов в почках, в условиях значительного повышения активности симпатико-адреналовой системы [84].

Таким образом, нефрогенный и вазоренальный факторы рассматриваются в научной литературе как одни из самых значимых в развитии синдрома ЗАГ, а среди конкретных механизмов утяжеления течения АГ и развития резистентности к гипотензивной терапии называются объем-(натрий)-зависимый и гуморальный, связанные с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатико-адреналовой (САС) систем почек и надпочечников. Однако до настоящего времени нет четких представлений по вопросу, чем отличаются механизмы утяжеления и перехода в злокачественное течение АГ при нефрогенных, вазоренальных и первичных гипертензиях.

1.5. Эндокринные причины и факторы развития синдрома злокачественной артериальной гипертензии

По статистическим данным экспертов ВНОК, эндокринные заболевания преобладают среди причин вторичных АГ у больных с синдромом ЗАГ. Так, у 40% из них выявляется феохромоцитома, у 30% – реноваскулярная гипертензия, у 12% – первичный гиперальдостеронизм, у 10% – паренхиматозные заболевания почек [22]. Феохромоцитома, возможно, является одной из самых частых причин высокого АД у больных с кризовым (приступообразным) его повышением [22,85-87].

В 10-15% случаев феохромоцитомы гипертензия носит постоянный, а не кризовый характер, что создает дополнительные сложности в дифференциальной диагностике. Более того, у части больных с наличием таких опухолей описаны формы гипотензивных кризов, продолжающиеся до нескольких дней [88]. Установлено, что частота эпизодов стойкого повышения и степень вариабельности АД в наибольшей степени зависят от уровня продукции опухолью норадреналина [92].

Патогенез АГ при феохромоцитоме сравнительно хорошо изучен. Нормотензивные варианты заболевания бывают связаны с дофаминсекретирующей, чаще семейной, опухолью. Опосредуемый активацией альфа-адренорецепторов спазм периферических сосудов приводит к значительному повышению общего периферического сопротивления кровотоку, а активация бета-адренорецепторов – к учащению сердечного ритма и возрастанию сердечного выброса [89]. Если опухоль секретирует преимущественно

адреналин, то АГ может сменяться периодами артериальной гипотонии с обмороками на фоне уменьшения объема внутрисосудистого пространства, что исследователи связывают с последующей вазодилатацией, обусловленной гиперактивацией бета-адренорецепторов. Эти особенности гипертензивных механизмов при феохромоцитоме обуславливают нестабильность АД, плохой контроль его лекарственными средствами, в том числе возможные парадоксальные реакции – повышение АД на введение ряда гипотензивных средств – таких, как бета-адреноблокаторы, гидралазин, гуанетидин и ганглиоблокаторы [88,90,91].

В общей популяции больных АГ распространенность феохромоцитомы составляет 0,1 -0,6% [92]. У 95% больных диагностируется повышение АД, а у 50% отмечается тяжелое течение АГ [93].

По данным итальянского 20-летнего динамического наблюдения за 284 пациентами с опухолями хромаффинной ткани, кризовое течение заболевания имело место у 60% больных. После выполнения хирургического вмешательства по удалению измененных надпочечников и опухолей вненадпочечниковой локализации, тяжесть АГ значительно уменьшилась у 27% из них, и стал возможен контроль АД при гипотензивной терапии, а у 14% больных тяжесть АГ осталась сравнимой с дооперационным периодом [94].

В формировании устойчивости к гипотензивному эффекту препаратов таких групп, как антиадренэргические, вазодилататоры и диуретики, у части больных с АГ, осложненной СД 2 типа, может иметь значение и такая эндокринная патология, как первичный гиперальдостеронизм с гипокалиемией. Частота этого эндокринного нарушения, по данным Umpierrez G.E. et al., может составлять почти 15% [95].

Предполагается, что у большей части больных в США резистентность АГ может быть связана с гиперальдостеронизмом. Обследовав 88 больных с резистентной АГ, направленных в клинику Университета Алабамы в Бирмингеме, американские исследователи выявили снижение АРП и высокую экспрессию альдостерона за 24 часа низкосолевой диеты у 20% больных [31].

В Сиэтле (штат Вашингтон, США), гиперальдостеронизм был выявлен у 17% больных с резистентной АГ [98].

Частота случаев гиперальдостеронизма может значительно увеличиваться у больных с тяжелой АГ. Так, в исследовании L.Mosso et al., среди 609 больных ЭГ частота выявления первичного гиперальдостеронизма составляла при I степени тяжести АГ 2%, а при III степени была в несколько раз выше – 13,2% [99].

“Гипертензивные” эффекты при гиперальдостеронизме ученые во многом объясняют негеномной индукцией гормоном процессов фосфорилирова-

ния цГМФ и повышением уровня внутриклеточного кальция в гладких мышцах сосудов [96]. При гиперальдостеронизме также уменьшается NO-опосредованная вазодилатация за счет снижения чувствительности эндотелиоцитов к оксиду азота [97].

Продуцирующая альдостерон опухоль или гиперплазия коры надпочечников – синдром Конна (первичный гиперальдостеронизм) чаще описывается авторами как заболевание, протекающее с умеренной АГ [101-105]. Однако в целом ряде работ были описаны наблюдения за больными с этим синдромом, страдавшими тяжелой АГ и синдромом ЗАГ [17,29,31,79,106].

Роль нарушений водно-натриевого обмена в развитии синдрома ЗАГ при гиперальдостеронизме до настоящего времени не уточнена. Авторы, изучавшие характер таких нарушений, не выявили у больных с первичными и вторичными его вариантами расширения внутриклеточного объема жидкости и увеличения содержания общего обменного натрия в организме, то есть не установили признаков связи гипертензии с объем-(натрий)-зависимым механизмом [31,103,107].

Характер повышения АД при первичном гиперальдостеронизме может быть также связан с почечными механизмами при альдостерон-зависимом повреждении структур почек. Так, в работе Бобушевой Г.С. была установлена связь между тяжестью АГ и степенью поражения канальцевого аппарата почек у больных с гиперальдостеронизмом. Автором было проведено морфологическое изучение состояния канальцевого аппарата почек у больных с различными вариантами гиперальдостеронизма и отмечено, что синдром АГ развивался и прогрессировал однонаправленно с увеличением выраженности дистрофических изменений эпителия почечных канальцев и ухудшением концентрационной функции почек [108].

В своих работах Conn J.W. et al. также обнаруживали у больных с первичным гиперальдостеронизмом признаки нарушения канальцевых функций почек, не менее чем в 80% случаев [105,106]. Сходные данные были получены при длительном изучении проблемы гиперальдостеронизма И.К.Шхвацабая, Н.М.Чихладзе [103].

У больных с резистентным течением АГ и гиперальдостеронизмом, при попытках оптимизации комбинированной гипотензивной терапии, исследователями было отмечено, что назначение антагонистов минералокортикоидного рецептора существенно потенцирует эффект проводимой комбинированной гипотензивной терапии. Дополнительное снижение АД при назначении 12,5-50 мг спиронолактона в группе из 76 больных составило, в исследовании Nishizaka M.K. et al., в среднем 25 мм рт.ст. – систоли-

ческое и 12 мм рт.ст. – диастолическое. Выраженность гипотензивного эффекта при этом не зависела от суточного уровня экскреции альдостерона, активности ренина в плазме и соотношения ренин/альдостерон [109].

Среди значимых для развития синдрома ЗАГ форм эндокринной патологии исследователи проблемы также называют синдром Кушинга. При этом заболевании АГ выявляется очень часто – у 70-90% больных [110]. По данным итальянских авторов, не менее чем 17 % больных с АГ при синдроме Кушинга страдают тяжелой ее формой [114]. По сравнению с группой больных первичной АГ, при синдроме Кушинга с гипертензией поражения органов мишеней, в том числе признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, встречаются более часто [115].

В качестве основных механизмов развития АГ при этом синдроме обсуждаются такие, как неспецифическая стимуляция минералокортикоидного рецептора кортизолом, сочетание эндокринных нарушений с синдромом апноэ во сне, с инсулинорезистентностью [111,112], сахарным диабетом, метаболическим синдромом, ожирением, дислипидемией [113].

Тесную связь гормональных изменений при синдроме Кушинга с АГ подтверждают результаты хирургического лечения. Удаление опухоли, продуцирующей кортизол или АКТГ, приводит к снижению АД. Хороший эффект оказывает и лечение антагонистами минералокортикоидного рецептора – спиронолактоном, эплереноном [112].

Другое эндокринное заболевание – сахарный диабет, по данным экспертов Американского кардиологического колледжа, является одной из наиболее существенных причин смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и за счет более частого развития тяжелых и злокачественных форм АГ. При сочетании СД с избыточной массой тела и висцеральным ожирением риск сердечно-сосудистых осложнений резко увеличивается, что наблюдается уже в группах населения 30-39 летнего возраста [116].

Нарушения углеводного обмена – сахарный диабет и инсулинорезистентность – являются, по данным многочисленных исследований, фактором, значительно снижающим чувствительность к гипотензивной терапии. По данным многоцентрового исследования ALLHAT, сахарный диабет является предиктором плохого ответа на гипотензивную терапию [51]. При сахарном диабете и АГ для достижения целевого АД требуется назначение от 2,8 до 4,2 гипотензивных препаратов, что связывают с наличием у больных инсулинорезистентности [117,118].

В патогенезе синдрома ЗАГ при СД рассматриваются как наиболее значимые факторы – развитие нефроангиосклероза, стенозирование почечных артерий и инфраренального отдела аорты, дисфункция

эндотелия мелких сосудов, дислипидемия, повышение вязкости крови [65,119-124], формирование канальцевой дисфункции и связанные с ней нарушения динамики выведения натрия из организма [125]. Не менее чем у 15% больных с диабетической нефропатией не удастся достичь нормализации (целевого АД) АД при приеме 3 и более гипотензивных препаратов [118,122].

При исключении случаев АГ тяжелого течения, связанных с вазоренальными поражениями, нарушения углеводного обмена, видимо, могут выявляться чаще, чем другие виды эндокринных нарушений. Так, в исследовании Martell N. et al. у 50 больных с резистентной АГ был предварительно исключен стеноз почечных артерий. В этой группе авторы выявили: 7 случаев первичного гиперальдостеронизма без гипокалиемии, у двух – феохромоцитому, у 6 – феномен “белого халата”, у 35 других отсутствовало снижение АД на комбинацию из 3-х гипотензивных препаратов, в том числе диуретика, и имелась инсулинорезистентность [100].

Таким образом, к настоящему времени достоверно установлена роль целого ряда эндокринных заболеваний и синдромов в формировании тяжелых и злокачественных форм АГ, в том числе, феохромоцитомы, болезни и синдрома Кушинга, сахарного диабета. Идентифицировано несколько типов эндокринных механизмов, принимающих участие в остром и хроническом повышении АД до высоких значений и развитии осложнений ЗАГ. В то же время значение многих форм эндокринной патологии в развитии синдрома тяжелой АГ нуждается в уточнении.

1.6. Значение васкулярных факторов в развитии синдрома резистентной и злокачественной артериальной гипертензии

Развитие резистентных, тяжелых и злокачественных форм АГ в литературе, чаще всего, связывается с системными васкулитами – такими, как узелковый периартериит, системная красная волчанка, склеродермия [22], с неспецифическим аортоартериитом (болезнь Такаюсу) [126], реноваскулярными стенозирующими поражениями [11,64,127], с региональными повреждениями и аномалиями развития крупных сосудов – коарктацией и сужением аорты [128,129]. В отечественных и зарубежных рекомендациях последнего периода в этом перечне появились еще две васкулярные причины: анти-фосфолипидный синдром (АФЛС) и сахарный диабет (СД) [36,116].

К критериям АФЛС относят полиорганный васкулит с поражением сердца, кожи, мозга, почек, суставов, антителами и иммунными комплексами, тропными к кардиолипину и родственным ему фосфолипидам [130]. Более чем у половины больных с этим заболеванием, в том числе молодого возраста (20-30 лет), развивается артериальная гипертензия, причем

тяжелого течения, с склонностью к кризам и трансформации в синдром ЗАГ [131-133]. Существенными компонентами в развитии АГ при этом синдроме являются периферические тромбозы, в том числе невоспалительный гломерулотромбоз (у 78% больных) [132,133]. При микроскопии почечных сосудов закономерно выявляются фибриновые тромбы в капиллярных петлях клубочков и признаки реканализации тромбов. В мелких сосудах различных органов и систем морфологами выявляются признаки гиперплазии и фиброза интимы, предположительно связанные с тромбоцитарно-эндотелиальным повреждением [70].

Патогенез синдрома ЗАГ при сосудистых гипертензиях пока детально изучен только при такой форме, как вазоренальная АГ со стенозом почечной артерии. Так, в целом ряде исследований было показано, что тяжесть АГ и резистентность к гипотензивной терапии в первые 1-2 года формирования стеноза практически полностью зависит от выраженности активации ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой систем почек и надпочечников [75,134-136]. Синдром АГ имеет хороший прогноз после хирургической коррекции [63,64,127,137]. Устранение ренин-ангиотензинового механизма злокачественной вазоренальной гипертензии с помощью радикального хирургического лечения или при применении ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов позволяет добиться эффективного контроля уровня АД не менее чем у 80-85% больных [134].

При более продолжительных сроках существования стеноза в сосудистой системе почки на стороне поражения закономерно выявляются вторичные морфологические изменения, которые, видимо, и формируют прессорные механизмы поддержания высокого АД [63,138]. Возможно, по этой причине операции устранения рестеноза и нефрэктомии дают у таких больных примерно сходный гипотензивный эффект. Так, по данным К.Г.Стронг, Д.К.Хант, при наличии одностороннего стеноза почечной артерии операция, приводившая к рестенозу, была эффективной у 87%, а нефрэктомия – у 72%, соответственно [64].

Механизмы развития и патогенез тяжелой гипертензии у больных с коарктацией аорты в настоящее время недостаточно изучены. Достоверно установлено, что основная роль в ее развитии принадлежит левому желудочку сердца, степень гипертрофии которого тесно коррелирует с уровнем АД [128]. Однако, существенная роль в этом процессе принадлежит и сосудам сопротивления, расположенным как выше места сужения аорты, так и ниже его. В случаях хирургической коррекции коарктации у пациентов старше 15 лет, частота гипертензивных реакций на нагрузку и клинически распознаваемой АГ сохра-

няется на уровне 40%, что исследователи связывают с повышенной сосудистой реактивностью и развитием сосудистого ремоделирования [70].

В основе сосудистой гиперреактивности у больных АГ с васкулярными невоспалительными поражениями, в том числе с коарктацией аорты, существенная роль принадлежит гормонам и медиаторам, синтезируемым эндотелием сосудов. По современным представлениям, к ним относятся оксид азота (NO), простаглицлин (PGI_2), эндотелий-продуцируемый контрактильный фактор (EDCF) [139]. Предполагается, что снижение их продукции сосудистым эндотелием лежит в основе нарушения релаксации сосудов сопротивления при введении вазодилатирующих веществ [140].

Воздействие названных соединений на сократимый миозин гладкомышечной клетки сосуда осуществляется через электролитные механизмы – кальциевый и водородно-натриевый [141]. Воздействие простаглицлина на сосудистую стенку осуществляется через передаточное звено (мессенджер) – циклический аденозин-монофосфат (цАМФ), а оксида азота – через циклический гуанозин-монофосфат (цГМФ) [139,142,143]. Перспективным представляется определение экскреции цГМФ с мочой, как информативного критерия уровня продукции оксида азота эндотелиальными клетками в целом организме [139,144,145].

Патогенез резистентной и злокачественной АГ при сосудистых гипертензиях иммуно-воспалительного генеза связывают с наличием таких факторов, как поражение мелких почечных сосудов [146], активация ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой системы почек и надпочечников [147], уменьшение продукции почечных простаглицлинов депрессорных серий E, A и кининов [155,156], расширение внутрисосудистого объема при нарастании почечной недостаточности и азотемии [150].

Таким образом, механизмы развития тяжелой АГ при повреждениях и заболеваниях почечных артерий в настоящее время, в основном, установлены и разработаны методы лечения. В то же время патогенез целого ряда тяжелых гипертензий, связанных с васкулярными факторами, остается плохо изученным, а заболевания трудно поддаются коррекции с помощью имеющегося арсенала гипотензивных средств.

1.7. Причины и механизмы перехода тяжелой АГ в злокачественную

Причины прогрессирования и трансформации АГ в злокачественное, резистентное к гипотензивной терапии, течение при вторичных АГ, в том числе нефрогенных, вазоренальных, эндокринных и др. мало изучены и в литературе, в основном, называются предположительно. При первичной АГ (эссенци-

альной, гипертонической болезни) они практически неизвестны.

При изучении этих причин у больных с паренхиматозными заболеваниями почек было установлено, что относительно доброкачественное течение АГ может утяжеляться, вследствие присоединения фибриноидного некроза артериол и мукоидного отека междольковых артерий почек [8,48,146]. Эти нарушения приводят к быстрому развитию патологического мочевого синдрома, снижению СКФ [151], уменьшению концентрационной способности почек и почечного кровотока, к прогрессирующей почечной недостаточности [2]. Основными механизмами повышения АД при этом могут быть: нарушения азотовыведения, расширение объема внеклеточной и внутрисосудистой жидкости, активация почечных прессорных гуморальных систем, в том числе РААС и САС, снижение синтеза почечных простагландинов и кининов, задержка натрия и гипокалиемия [150,152].

Действительно, в ряде клинических исследований было продемонстрировано, что при утяжелении течения АГ и развитии медикаментозной резистентности закономерно выявляется нарастание активности почечного поражения, в том числе сопровождающегося протеинурией [153,154].

Значимым фактором в патогенезе «озлокачествления» нефрогенных АГ могут быть декомпенсированные нарушения углеводного обмена. В отдельных клинических работах было показано, что при паренхиматозных почечных поражениях развитие нечувствительности к многокомпонентной гипотензивной терапии совпадало с нарастанием инсулинорезистентности. В клиническом исследовании Saalen MG. et al., отметили, что не менее чем у 15% больных с диабетической нефропатией не удавалось достичь нормализации (целевого уровня АД) при приеме 3 и более гипотензивных препаратов [122]. В другом сообщении такого плана исследователи подсчитали, что при АГ и сахарном диабете для достижения целевого АД необходимо было назначение от 2,8 до 4,2 гипотензивных препаратов, что связали с наличием у исследованных больных состояния инсулинорезистентности [155].

На характер течения АГ при вазоренальной гипертензии и развитие тяжелых и злокачественных ее форм, возможно, влияет увеличение степени стенозирования почечных артерий, в то же время известно, что тяжелая АГ часто развивается при стенозировании не основной, а дополнительной артерии [156].

Быстрая трансформация относительно доброкачественного течения АГ в тяжелое, неуправляемое, теоретически возможна у больных с частыми гипертоническими кризами симпатико-адреналового типа, в том числе при хромоаффинамах. Согласно концепции Е.Е. Гогина, формирование синдрома ЗАГ может происходить и по механизмам, сходным с теми, кото-

рые лежат в основе развития гипертонических кризов [70]. То и другое состояние имеют сходные клиникопатогенетические признаки – гипертензивная энцефалопатия, отек соска зрительного нерва, тяжелая ретинопатия, микроангиопатия с гемолизом, нефроартериолосклероз с нарастающей недостаточностью экскреторной функции почек, вторичная кардиомиопатия с прогрессирующей недостаточностью кровообращения [9,157].

Одним из механизмов развития тяжелой АГ у больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий является поражение рецепторной зоны барорефлекса в области бифуркации сонных артерий. Предполагается, что резистентная к гипотензивной терапии систолическая АГ в значительной мере связана с дисфункцией барорецептора, контролирующего объем крови, притекающей по сонным артериям к мозгу. Активное воздействие на функцию барорецептора, с целью повышения его активности, у больных с резистентной АГ было предпринято в нескольких исследованиях последнего периода. До вживления электрического стимулятора в область каротидного синуса [158] больным с тяжелой, резистентной АГ, у них имелась потребность в терапии 6 классами гипотензивных препаратов. При проведении стимуляции у них удалось снизить систолическое АД, в среднем, на 40 мм рт.ст.) [159,160].

Регуляция сердечно-сосудистой деятельности барорецептором реализуется через центральное звено, локализующееся в ядрах продолговатого мозга человека. В эксперименте повреждение вещества мозга в области ядра солитарного тракта (ЯСТ) приводило к неконтролируемому повышению АД и быстрой гибели животных при явлениях левожелудочковой недостаточности и развитии отека легких [161].

Тяжесть гипертензии, вызванной повреждением ЯСТ, в значительной степени определяется возможностью этого ядра реагировать на стимулирующее влияние симпатических импульсов из артериальных барорецепторов [162].

Предполагается, что поражение участков ствола головного мозга в зоне локализации ядра сосудодвигательного центра (n.tr.solitary, ЯСТ), может еще больше ухудшать течение тяжелой АГ у больных с острым инсультом и приводить к снижению чувствительности к гипотензивной терапии [11]. Однако, статистика с оценкой частоты ЗАГ у больных со стволовыми инсультами в литературе практически отсутствует.

Также широко обсуждаются в международных рекомендациях и возможное влияние на формирование тяжелых АГ и ЗАГ приема медикаментозных средств – в первую очередь, нестероидных противовоспалительных препаратов. В целом ряде исследований было отмечено, что в комбинации с другими патогенетическими механизмами и факторами, мно-

гие лекарственные препараты и пищевые продукты способны ухудшить течение АГ.В этих материалах, чаще всего, упоминаются нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы ЦОГ, амфетамины, контрацептивы, алкоголь, препараты, подавляющие аппетит, лакрица, эфедра [14,20,21].

По мнению экспертов комитета по последипломному образованию Американской Ассоциации сердца, резистентная АГ остается малоизученной специфической проблемой. Изучение причин и закономерностей тяжелого течения этих гипертензий осложняется высоким сердечно-сосудистым риском, который не позволяет, даже временно, отменять многокомпонентную гипотензивную терапию, ограничивает методические подходы к обследованию и лимитирует продолжительность таких исследований. Выяснение причин этих форм заболевания затрудняется сочетанием с целым рядом других форм патоло-

гии – таких, как сахарный диабет, хронические паренхиматозные болезни почек, синдром сонного апноэ, атеросклероз и др.[21].

Таким образом, в настоящее время в развитии синдрома ЗАГ установлена роль целого ряда заболеваний и причин вторичных АГ, однако механизмы их трансформации из относительно медленного и доброкачественного процесса в злокачественный, в неуправляемое, резистентное к гипотензивной терапии течение, остаются до настоящего времени мало изученными. Еще более сложными для понимания причин развития синдрома ЗАГ остаются формы заболевания у тех больных, у которых не удается выявить значительных и классифицируемых нарушений функции почек, органов мочевыведения, заболеваний аорты и ее ветвей, опухолей и гиперфункции эндокринных органов, то есть у той части больных, которым по результатам дифференциальной диагностики выставляется диагноз первичной АГ.

Литература

1. Тареев Е.М. Гипертоническая болезнь. – М., 1948.
2. Тареев Е.М. Злокачественная гипертоническая болезнь. В кн. Основы нефрологии/ Под ред. Е.М. Тареева. – М., 1972. – Т.1. – С.418-460.
3. WHO, Technical Report Series, N168, 1959.
4. WHO, Technical Report Series, N231, 1962.
5. Артериальная гипертензия. ВОЗ. Серия технических докладов. – №628. – Женева. 1978. – Москва. – 1980.
6. Артериальная гипертензия. Доклад комитета экспертов ВОЗ. Женева. – 1985.
7. Вихерт А.М., Коздoba О.А., Спивак Г.Л. Синдром злокачественной гипертензии//Клин. медицина. – 1978. – №1. – С.54-59.
8. Вихерт А.М., Коздoba О.А. Морфологические аспекты злокачественной артериальной гипертензии (по данным операционной и пункционной биопсии почек. В сб. Артериальная гипертензия. Материалы советско-американского симпозиума. – Сочи. – 1978. – М. – 1980. – С.292-300.
9. Gavras H., Brown WC., Brown JJ. et al. Microangiopathic haemolytic anaemia and the development of the malignant phase of hypertension // Circ. Res. – 1971. – N.25, N1. – С.23-33.
10. Milne FJ., James SH., Veriava Y. Malignant hypertension and its renal complications in black South Africans//S.Afr. Med. J. – 1989. – V.76, N4. – С.164-167.
11. Гогин Е.Е., Сененко А.Н., Тюрин Е.И. Гипертоническая болезнь. Классификация, клиника, диагностика, варианты течения. Злокачественный гипертензивный синдром//В кн. Артериальные гипертензии. – Ленинград. Медицина. – 1983. – Гл.23. – С.222-231.
12. Kincaid-Smith P., McMichael J., Murphy EA. The clinical cause and pathology of hypertension with papilloedema//Quart. J. Med. 1958;27:117-154.
13. Guidelines Subcommittee. 1993. Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization// Am. Heart J. – 1993. – N11. – С.905-918.
14. Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008, №1-2, Приложение, стр.2-76.
15. Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy/ In. Swales JD. editor. Textbook of Hypertension. London. Blackwell Scientific Publication. 1994; pp. 1233-1248.
16. Giese J. Acute hypertensive vascular disease. 2. Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique//Acta Pathol Microbiol Scand. 1964;62:497-515.
17. Eggebrecht H., Schermund A., von Birgelen C. et al. Resistant hypertension in patient with chronic aortic dissection// J. Hum. Hypertension. 2005;19(3):227-231.
18. Pierdomenico S.D., Lappenna D., Bucci A. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder masked, false resistant, and true resistant hypertension//Am J. Hypertension. 2005, 18(11);1422-1428.
19. Pierdomenico S.D., Lappenna D., Di Tommaso R. Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true nonresponder hypertension//Blood Pres. Monit. 2006., 11(6);303-307.
20. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. VI отчет объединенного Национального комитета по профилактике, диагностике и лечению повышенного артериального давления. 1997. Материалы VI отчета Национального комитета США, JNC-VI, 1997//Клиническая фармакология и терапия. – 1999. – №3. – С.18-22
21. Резистентная артериальная гипертензия: диагностика, тактика и лечение. Научный доклад Профессионального комитета по профессиональному образованию при Совете по исследованиям в области повышенного артериального давления// Артериальная гипертензия. СПб. 2008; т.14, №3, с.187-202.
22. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии, ВНОК и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1). М., Изд. «Русский врач». – 2000. – С.62-65.
23. Garg J.P., Elliott W.J., Folker A. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts.// Am. J. Hypertens. 2005;18(5 pt.1);619-626.
24. Brown M.A., Buddie M.L., Martin A. Is resistant hypertension really resistant?// Am. J. Hypertens. 2001;14(12);1263-1269.
25. Арабидзе Г.Г., Л.С. Матвеева, А.И. Куценко и др. Синдром злокачественной артериальной гипертензии (раздельная почечная гемодинамика и ренин-ангиотензиновая система). В кн. Артериальная гипертензия. Материалы советско-американского симпозиума. Сочи. – 1978. – М. – 1980. – С.282-291.
26. Гогин Е.Е. Участие почек в гипертонической болезни. В кн. Гипертоническая болезнь. – М., 1997. – Гл.9. – С.142-160.
27. Евсиков Е.М., В.А. Люсов, О.А. Байкова и др. Основные причины развития «гипертонической болезни». В кн. Актуальные вопросы клинической медицины. К 20-летию 15 ГКБ г. Москвы. Москва. 2001. С.100-116.
28. Арабидзе Г.Г. Симптоматические артериальные гипертензии (гипертензии). В кн. Руководство по кардиологии /Под ред. акад. Е.И. Чазова. – М. – 1992. – Гл. «Болезни сердца и сосудов». – С.65-101.
29. Ратнер Н.А., Палеева Ф.М., Серебровская Ю.А. Симптоматическая гипертензия при первичном альдостеронизме и ее диагностика// Тер. архив. – 1975. – №10. – С.38-43.
30. Beevers DG., Brown JJ., Ferriss JB. Renal abnormalities and vascular complications in primary hyperaldosteronism. Evidence on tertiary hyperaldosteronism// Quart. J. Med. – 1976. – V.45, N.179. – P.401-410.

31. Calhoun D.A., Nuschizaka M.K., Zaman M.A. et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension// Hypertension. 2002;40(6):892-896.
32. Fisher K.A., Luger A., Spargo B.H. et al. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and late prognosis//Medicine.-1981.-V.60.-P.267-287.
33. Van Assche F.A., Spitz B., Vansteelant L. Severe systemic hypertension during pregnancy//Amer.J. Cardiol.-1989.-V.63, N.5.-С.823-830.
34. Рогов В.А., Зозуля О.В., Тареева И.Е. Значение динамики протеинурии и АД для выявления позднего токсикоза у беременных//Тер. архив.-1995.-№5.-С.24-27.
35. Елисеев О.М. Артериальная гипертензия при беременности//Тер. архив.-1979.-№8.-С.134-139.
36. Рекомендации ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (проект второго пересмотра)// Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2004.-№3.-С.105-120.
37. Slovut D.P., Olin J.W. Fibromuscular dysplasia//N.Engl.J. Med.-2004.350;1862-1871.
38. Lascher T.F., Keller H.M., Imhof H.E. Fibromuscular hyperplasia: extension of the disease and therapeutic outcome: results of the University Hospital Zurich Cooperative Study of Fibromuscular Hyperplasia// Nephron;1986;44:109-114.
39. Broekhuizen-de Gast H.S., Tiel-van Buul M.M., Van Beek E.J. Severe hypertension in children with renovascular disease// С Kaneko K., Someya T., Ohtaki R. et al. Congenital fibromuscular dysplasia involving multivessels in an infant with fatal outcome //Eur.J. Pediatr.2004.163(4-5);241-244.
41. Alcazar J.M., Marin R., Gomez-Campedra F. et al. Clinical characteristics of ischemic renal disease// Nephrol. Dial. Transplant.2001;16;74-77.
42. Фомин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю. и др. Артериальная гипертензия при ишемической болезни почек: клинические особенности и течение// Тер. архив.2005;6;27-31.
43. Anderson G.H. Jr., Blakeman N., Stretten D.H. The effects of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutive referred patients// J. Hypertens.1994;12;609-615.
44. Airolidi F., Palatresi S., Marana I. et al. Angioplasty atherosclerotic and fibromuscular renal artery stenosis: time course and predicting factors of the effects on renal function.// Am.J. Hypertens.2000;13(11);1210-1217.
45. Alhadad A., Mattiasson I., Ivancev R. et al. Revascularisation of renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: effects on blood pressure during 7-year follow-up are influenced by duration of hypertension and branch artery stenosis// J. Hum. Hypertens.2005;19(10);761-767.
46. Beseth B.D., Quinones-Baldrich W.J. Renal artery aneurysm secondary to fibromuscular dysplasia in young patients// Ann. Vas. Surg.2005;19(5);605-608.
47. Арабидзе Г.Г., Соколова Р.И., Титов В.Н. и др. Диагностика гипертензивной болезни (исследование биоптатов почек и микроальбуминурии)// Тер. архив.-1989.-№9.-С.8-12.
48. Вихерт А.М., Соколова Р.И. Патологическая анатомия гипертензивной болезни. В кн: Руководство по кардиологии /Под ред. акад. Е.И. Чазова.-М.-1982.-Т.1.-С.495-506.
49. Bengtsson U. Long term pattern in chronic pyelonephritis//Contr. Nephrol.-1979.-V.13.-С.31-36.
50. Mogensen C.E. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment// Scand.J. Clin. Lab. Invest.-1976.-V.36.-P.383-388.

С остальными источниками (51-162) можно ознакомиться в редакции РКЖ.

Поступила 12/05-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: cardio-15@yandex.ru

[Люсов В.А. (*контактное лицо) – профессор, заведующий кафедрой, Евсиков Е.М. – профессор кафедры, Теплова Н.В. – ассистент кафедры].