

Влияние эналаприла на функцию почек с учетом полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента при гипертензивной нефропатии

К.Ы. Жолдошов², Р.Р. Калиев², А.А. Алдашев¹, А.Б. Будаичева¹, Ч.Р. Султакеева¹, В.М. Айылчиева¹

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова; ²Кыргызская государственная медицинская академия. Бишкек, Кыргызская Республика

Enalapril effects on renal function and ACE gene polymorphism in hypertensive nephropathy

K.Y. Zholdoshev², R.R. Kaliev², A.A. Aldashev¹, A.B. Budaychieva¹, Ch.R. Sultakeeva¹, V.M. Ayylchieva¹

¹Academician Mirsaid Mirrakhimov National Centre of Cardiology and Therapy; ²Kyrgyz State Medical Academy. Bishkek, Kyrgyz Republic

Цель. Изучить влияние эналаприла на суточную протеинурию, почечную функцию, выживаемость больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) и показатели внутривисочечной гемодинамики в зависимости от I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

Материал и методы. Обследованы 83 больных ЭАГ, средний возраст $41,48 \pm 1,25$ лет — основная группа (ОГ). Контрольную группу (ГК) составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с ОГ. Проводились общеклинические исследования, а также определение суточной протеинурии, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), электро- и эхокардиография, ультразвуковое и триплексное сканирование сосудов почек. Генотип гена АПФ исследован методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. У больных ЭАГ носительство D-аллеля гена АПФ, несмотря на регулярный прием ингибитора АПФ (ИАПФ) в течение четырехлетнего наблюдения, привело к развитию гипертензивной нефропатии (ГН) с нарастанием суточной протеинурии с $276,67 \pm 112,13$ до $836,50 \pm 294,50$ мг/сут, особенно у лиц с DD-генотипом. У этих же больных развилась почечная недостаточность (ПН) — в течение 8 лет СКФ снизилась до $36,78 \pm 7,59$ мл/мин, тогда как у носителей I-аллеля гена АПФ почечная функция сохранялась в пределах нормы. 10-летняя выживаемость у пациентов ЭАГ при наличии у них DD-генотипа гена АПФ оказалась достоверно ниже (у всех больных развивалась ПН), чем у носителей I-аллеля гена АПФ. Прием эналаприла у больных ЭАГ — носителей II-генотипа гена АПФ приводит к расширению сосудов и снижению индексов резистентности и пульсации. В то же время у пациентов с DD-генотипом гена АПФ таких изменений не наблюдалось.

Заключение. Носители DD-генотипа гена АПФ при ЭАГ отличаются заметным увеличением суточной протеинурии, снижением СКФ, повышением индексов резистентности и пульсации в сосудах почек и худшим показателем 10-летнего выживания на фоне приема ИАПФ по сравнению с носителями I-аллеля гена АПФ.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, эналаприл, скорость клубочковой фильтрации, суточная протеинурия, выживаемость, полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента.

Aim. To investigate the effects of enalapril on 24-hour proteinuria, renal function, intra-renal hemodynamics and survival, in regard to ACE gene polymorphism I/D, among patients with essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. In total, 83 EAH patients were examined (mean age $41,48 \pm 1,25$ years) as the main group (MG). The control group (CG) included 30 healthy people and was comparable to MG by gender and sex

© Коллектив авторов, 2010
e-mail: kazibek@list.ru;
karys2002@mail.ru
Тел.: 0(996)312625690

[²Жолдошов К.Ы. (*контактное лицо) — аспирант кафедры внутренних болезней 6-курса, ²Калиев Р.Р. — заведующий этой кафедрой, ¹Алдашев А.А. — директор научно-исследовательского института молекулярной биологии и медицины при Центре, ¹Будаичева А.Б. — с.н.с. отделения нефрологии, ¹Султакеева Ч.Р. — врач отделения функциональной диагностики, ¹Айылчиева В.М. — врач отделения функциональной диагностики].

distribution. All participants underwent general clinical examination, assessment of 24-hour proteinuria and glomerular filtration rate (GFR), electrocardiography, echocardiography, renal ultrasound and renal vessel triplex scanning. ACE gene polymorphism was assessed by polymerase chain reaction method.

Results. In EAH patients, D allele of ACE gene was associated, despite ACE inhibitor therapy during 4 years of the follow-up, with development of hypertensive nephropathy (HN), with an increase in 24-hour proteinuria from $276,67 \pm 112,13$ to $836,50 \pm 294,50$ mg/d, especially in individuals with DD genotype. The same group of patients developed renal failure: in 8 years, GFR decreased to $36,78 \pm 7,59$ ml/min, while in patients with I allele, renal function was intact. Ten-year survival of EAH patients with DD genotype (all individuals developed renal failure) was significantly lower than in individuals with I allele. In EAH patients with II genotype, enalapril therapy resulted in vasodilatation and decreased resistivity and pulsatility indices, while no similar changes were observed in patients with DD genotype.

Conclusion. Despite ACE inhibitor therapy, EAH patients with DD genotype were characterised by increased 24-hour proteinuria, reduced GFR, increased resistivity and pulsatility indices, and worse 10-year survival, compared to patients with I allele.

Key words: Essential arterial hypertension, enalapril, glomerular filtration rate, 24-hour proteinuria, survival, ACE gene polymorphism.

В настоящее время ЭАГ является самым распространенным хроническим заболеванием в мире. Частота ее составляет 27-55 % среди населения разных стран [1]. В Кыргызской Республике ЭАГ диагностируется у 38,4 % лиц > 18 лет [2]. Результаты исследований последних лет убедительно показали, что активное лечение ЭАГ позволяет снизить общую смертность на 30-45 % и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 35-40 %, а также частоту развития инсульта на 40-60 % и инфаркта миокарда (ИМ) на 30-50 % [3,4].

Другой особенностью ЭАГ является неуклонное увеличение в ~ 3 раза за период 1982-1995 гг. частоты развития терминальной стадии заболеваний почек и недостаточности кровообращения (НК). В США и странах Западной Европы ЭАГ является причиной развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) в 15-20 % случаев, а по некоторым данным — до 30 % [5]. В России гипертоническая нефропатия (ГН) приводит к формированию хронической ПН (ХПН) у 18-19 % больных [6].

Традиционные лабораторные методы оценки функционального состояния почек становятся достаточно информативными лишь тогда, когда нефункционирующими оказываются 60-70 % нефронов. В связи с этим разработка методов ранней диагностики и лечения поражения почек при ЭАГ приобретает особую важность. В последние годы серьезное значение придается исследованиям состояния внутрисочечной гемодинамики при заболеваниях почек различного генеза: диабет (СД), гломерулонефрит (ГМН), урологические заболевания. При этом в большинстве научных работ предпочтение отдается изучению лишь угол-независимых доплерометрических параметров: индексов резистентности (RI) и пульсации (PI) [7-9]. Можно встретить единичные работы, посвященные изучению внутрисочечной гемодинамики у больных ЭАГ, причем данные их весьма противоречивы.

Изучение гена АПФ, относящегося к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), у больных гипертонической болезнью (ГБ) привле-

кает особое внимание, т. к. его полиморфизм играет ведущую роль в патогенезе повышения артериального давления (АД) и повреждения почек. Как известно, от типа полиморфизма (insertion/deletion I/D) в интроне 16 гена АПФ в определенной мере зависит концентрация данного фермента в плазме и тканях: лица с DD-генотипом отличаются более высоким содержанием фермента, чем при генотипе II и, следовательно, большим риском ассоциированного с ангиотензином II (АП) тканевого повреждения [10, 11].

В настоящем исследовании изучали влияние эналаприла на суточную протеинурию, почечную функцию, выживаемость больных с ГН и внутрисочечную гемодинамику в зависимости от I/D полиморфизма гена АПФ.

Материал и методы

Обследованы 83 пациента (44 мужчин и 39 женщин) с ЭАГ в возрасте 18-64 лет (средний возраст — $41,48 \pm 1,25$). Длительность АГ составила в среднем $57,10 \pm 6,08$ мес. На момент обследования уровень систолического АД (САД) был равен в среднем $161,0 \pm 3,20$ мм рт.ст., а диастолического (ДАД) — $100,39 \pm 1,85$ мм рт.ст. При распределении по степени АГ, в соответствии с классификацией ВОЗ, 51 больной (61,45 %) имел тяжелую степень (ст.) АГ, а 13 (15,66 %) и 19 (22,89 %) больных 1 и 2 ст., соответственно.

Все пациенты получали ИАПФ — эналаприл, в дозе от 5 мг/сут. до 40 мг/сут. в зависимости от уровня АД. При недостижении целевого уровня АД, < 140/90 мм рт.ст., к лечению добавляли препараты из групп β -адреноблокаторов (β -АБ), антагонистов кальциевых каналов (АК) и/или диуретиков (Д). Больные находились под наблюдением в течение 8 лет.

В ГК вошли 30 практически здоровых лиц в возрасте 20-67 лет, сопоставимых по полу и возрасту с больными ОГ (таблица 1).

Обследование пациентов включало: общеклинические анализы крови и мочи; пробу Нечипоренко; биохимические исследования сыворотки крови с измерением концентрации общего белка и его фракций, электролитов, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевого (МК), общего холестерина (ОХС), трансаминаз; изучение показателей, отражающих функциональное состояние почек:

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ЭАГ и ГК

Показатель	Больные ОГ — ЭАГ (n=83)	ГК (n=30)	p
Соотношение муж: жен, (%)	44: 39 (53 %/47 %)	16: 14 (53 %/47 %)	нд
Возраст (лет)	41,48 ± 1,25	37,97 ± 2,89	нд
САД (мм рт.ст.)	161,0 ± 3,20	121,33 ± 2,57	<0,0001
ДАД (мм рт.ст.)	100,39 ± 1,85	77,20 ± 1,55	<0,0001
ЧСС (уд./мин)	74,87 ± 0,94	72,30 ± 1,28	нд
Давность АГ (мес.)	57,10 ± 6,08	—	

Примечание: нд — отличия недостоверны; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Сравнительная оценка исходных значений суточной протеинурии и СКФ у больных ЭАГ с разными генотипами гена АПФ

Параметры	Генотипы гена АПФ	ГК (n=30)	ОГ (n=83)	p
Суточная протеинурия, мг/сут.	II	72,57 ± 4,58	133,67 ± 48,93	нд
	ID	60,89 ± 13,45	185,43 ± 43,51	нд
	DD	57,25 ± 16,75	276,67 ± 112,13	нд
СКФ, мл/мин	II	102,22 ± 15,63	100,72 ± 8,50	нд
	ID	121,77 ± 9,17	112,98 ± 5,58	нд
	DD	109,16 ± 2,24	96,82 ± 10,75	нд

Примечание: нд — отличия недостоверны.

микроальбуминурия (МАУ) с помощью стандартной тест-полоски, суточная протеинурия и экскреция МК, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), определенная по пробе Реберга-Тареева и/или рассчитанная по формуле Кокрофта-Гольта; электрокардиографию (ЭКГ); эхокардиографию (ЭхоКГ); ультразвуковое (УЗИ) исследование и триплексное сканирование сосудов почек.

Критериями исключения пациентов из исследования служили: вторичная АГ, СД, гемодинамически значимые нарушения ритма, СН II-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и печеночная патология.

УЗИ почек проводили на сканерах Acuson Sequoia 512 (Япония) с применением конвексных и фазированных датчиков с частотами 2,5-5,0 МГц. Комплексное обследование осуществлялось в режиме триплексного сканирования с использованием импульсно-волновой доплерографии, режимов цветового и энергетического кодирования. Изучались магистральные и интра-ренальные почечные артерии (междольевые, дуговые и междольковые) в проекции трех сегментов обеих почек. Определялись RI и PI, рассчитываемые автоматически по стандартным формулам. Исследование основных почечных сосудов проводили с целью исключения их стеноза, аномалий количества и топографии. Пациентов с подозрением на реноваскулярную гипертензию (РВГ) исключали из исследования.

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) была выделена из лимфоцитов венозной крови с помощью набора для экстракции ДНК Nucleon BACC3 kit ("Amersham Pharmacia Biotech", Швеция). Анализ I/D-полиморфизма гена АПФ проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с употреблением пары олигонуклеотидных праймеров 5' - C T G G A G A C C A C T C C C A T C C T T - 3' и 5' - T G G C C A T C A C A T T C G T C A G A T - 3'. В результате ПЦР-амплификации синтезировались фрагменты ДНК, содержащие в себе вставку (I-аллель) или не содержащие ее (D-аллель), размером ~490 п.н. и ~190 п.н. соответственно.

Полученные ПЦР-продукты были разделены с помощью горизонтального электрофореза в 2 % агарозном геле, содержащем бромистый этидий. Сканирование геля, визуализация и анализ результатов электрофореза производились на имидж-денситометре Fluor-S MultiImager ("Bio-Rad", USA).

При статистической обработке результатов исследования использовали t-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде $X \pm m$. При проверке статистических гипотез нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $< 0,05$. Все статистические процедуры осуществлялись с поддержкой пакетов прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., USA).

Результаты и обсуждение

Для изучения ассоциации I/D полиморфизма гена АПФ с изменением почечной функции и выживаемости, все пациенты с ЭАГ были разделены на три подгруппы: носители II-генотипа (n=19), средний возраст $42,37 \pm 2,27$ лет составили I подгруппу; ID-генотипа (n=50), средний возраст $41,06 \pm 1,58$ лет — II подгруппу; и DD-генотипа (n=14), средний возраст $41,79 \pm 3,90$ лет — III подгруппу. Исходно у всех больных почечная функция была сохранной, т. е. СКФ > 90 мл/мин (таблица 2).

Сравнительная оценка исходных средних значений суточной протеинурии в ОГ и ГК с различными генотипами гена АПФ приведена в таблице 2.

Из представленных данных следует, что, несмотря на сохранную функцию почек, у больных ЭАГ исходно отмечалась тенденция к высокой суточной протеинурии, особенно в подгруппах с D-аллелем гена АПФ.

В течение первых двух лет наблюдения исходные показатели суточного выделения белка с мочой

Таблица 3

PI (отн. ед.) у больных ЭАГ с разными генотипами гена АПФ исходно и через 5 лет

Уровень почечных артерий	Полиморфизм гена АПФ	Больные ЭАГ		p
		Исходно	через 5 лет	
Междольевые артерии	II	1,11 ± 0,03	1,13 ± 0,03	нд
	ID	1,16 ± 0,02	1,20 ± 0,02	нд
	DD	1,15 ± 0,03	1,19 ± 0,06	нд
Дуговые артерии	II	0,95 ± 0,03	0,90 ± 0,04	нд
	ID	1,04 ± 0,02	1,03 ± 0,03	нд
	DD	1,03 ± 0,04	1,02 ± 0,05	нд
Междольковые артерии	II	0,75 ± 0,04	0,55 ± 0,03	<0,05
	ID	0,78 ± 0,02	0,76 ± 0,04	нд
	DD	0,78 ± 0,03	0,85 ± 0,02	нд

Примечание: нд — отличия недостоверны

у больных с DD-генотипом гена АПФ ($276,67 \pm 112,13$ мг/сут.) значительно снизились ($154,40 \pm 97,28$ мг/сут.), приблизившись к таковым параметрам для подгруппы с II-генотипом (рисунок 1). Однако затем, несмотря на регулярный прием эналаприла, протеинурия вновь стала расти, и достигла $719,50 \pm 507,50$ мг/сут. к концу 4 года наблюдения, а в течение последующих четырех лет выросла до еще больших значений ($836,50 \pm 294,50$ мг/сут.). В то же время в подгруппе с ID-генотипом уровень белка в суточной моче на промежуточной точке (конец 4 года мониторинга) снизился с $273,88 \pm 129,89$ мг/сут. до $92,71 \pm 14,37$ мг/сут. ($p_{ID-DD}=0,0244$), а в итоге (конец 8 года) вновь поднялся, достигнув $389,0 \pm 174,36$ мг/сут. ($p>0,05$).

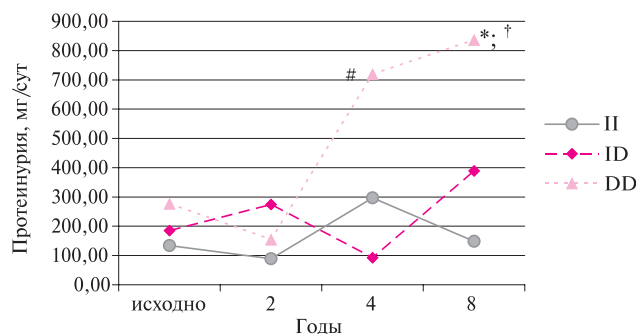
В отличие от других подгрупп, у пациентов с II-генотипом гена АПФ в конце наблюдения сохранялась умеренная протеинурия, которая составила лишь $148,75 \pm 47,59$ мг/сут. ($p_{II-DD}=0,0239$).

Показатели фильтрационной функции почек у больных всех трех подгрупп первые 2 года наблюдения были сохранными (рисунок 2). Однако уже к 4 году наблюдения у пациентов с DD-генотипом гена АПФ, наряду с увеличением протеинурии, отмечалось ухудшение почечной функции (СКФ в среднем составила $53,82 \pm 11,48$ мл/мин), тогда как в подгруппе с ID-генотипом СКФ, наоборот, повы-

силась до $128,22 \pm 11,93$ мл/мин ($p_{ID-DD}=0,0161$, $p_{II-ID}=0,0454$). В дальнейшем ухудшение фильтрационной функции почек у носителей DD-генотипа гена АПФ продолжалось, и к концу 8 года СКФ составила лишь $36,78 \pm 7,59$ мл/мин, что достоверно отличалось от исходных и аналогичных результатов других подгрупп. В то же время, у контингентов с I-аллелем подобные изменения в ренальной функции отсутствовали.

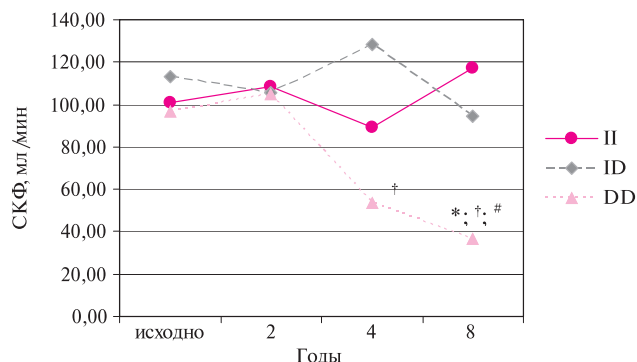
Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о частом повреждении почек у больных ЭАГ с DD-генотипом гена АПФ, что согласуется с литературными данными. Отдельные исследователи [7,12] сообщают о более частом распространении при АГ поражений органов-мишеней (ПОМ) у носителей D-аллеля гена АПФ.

Анализ выживаемости больных с ГН с учетом снижения СКФ < 90 мл/мин в зависимости от полиморфизма гена АПФ показал следующие результаты: 5-летняя выживаемость в подгруппе пациентов с II-генотипом гена АПФ достигала 91,91 %, а 10-летняя — 82,0 % (рисунок 3). В то же время ни у одного больного из II гетерозиготной ID подгруппы не развилась ПН в течение первых 5 лет, и у 75,0 % — 10 лет. У носителей же DD-генотипа за 5 лет выживаемость не превысила 76,92 % ($p>0,05$), а за 10 лет у всех больных развилась ПН ($p<0,02$). Результаты настоящего исследования соответствуют литературным данным. Недавно



Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с исходными данными; # $p_{ID-DD}<0,05$; † $p_{II-DD}<0,05$.

Рис. 1 Изменение суточной протеинурии у больных ЭАГ с разными генотипами гена АПФ на фоне приема эналаприла.



Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с исходными данными; □ $p_{II-ID}<0,05$; # $p_{II-DD}<0,01$; † $p_{ID-DD}<0,05$.

Рис. 2 Изменение СКФ у больных ЭАГ с разными генотипами гена АПФ на фоне приема эналаприла.

Таблица 4

RI (отн. ед.) у больных ЭАГ с разными генотипами гена АПФ исходно и через 5 лет

Уровень почечных артерий	Полиморфизм гена АПФ	Больные ЭАГ		p
		исходно	через 5 лет	
Междольевые артерии	II	0,63 ± 0,01	0,63 ± 0,01	нд
	ID	0,64 ± 0	0,64 ± 0	нд
	DD	0,65 ± 0,01	0,67 ± 0,01	нд
Дуговые артерии	II	0,60 ± 0,01	0,59 ± 0,01	нд
	ID	0,61 ± 0,01	0,60 ± 0,01	нд
	DD	0,62 ± 0,01	0,64 ± 0,02	нд
Междольковые артерии	II	0,54 ± 0,01	0,50 ± 0	<0,05
	ID	0,55 ± 0,01	0,53 ± 0,01	<0,05
	DD	0,56 ± 0,01	0,58 ± 0,02	нд

Примечание: нд — отличия недостоверны

закончено крупное, рандомизированное исследование ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [13], которое объединило результаты 733 научных центров из 40 стран. Суммарное количество исследованных лиц достигло 25620, из них 8576 человек принимали рамиприл в дозе 10 мг/сут., 8542 — телмисартан 80 мг/сут. и 8502 — оба препарата (комбинированно) в течение > 5 лет. В итоге, несмотря на снижение АД и улучшение показателей сердечно-сосудистой системы у 10,2 % больных из первой группы функция почек понизилась, а в 0,6 % случаев потребовался гемодиализ.

Наблюдаемое резкое ухудшение показателя 10-летней выживаемости у носителей DD-генотипа гена АПФ, по-видимому, объясняется влиянием массивной персистирующей протеинурии (рисунок 1). Неблагоприятный эффект протеинурии нефротического уровня и длительного ее персистирования на почечную выживаемость был убедительно продемонстрирован и в других исследованиях [14,15]. Об увеличении числа пациентов с нарушенной почечной функцией по мере развития у них синдрома АГ свидетельствуют данные другого исследования [16]. Показано, что длительно существующая внутриклубочковая гипертензия вследствие повышенного АД постепенно приводит к склерозированию почечной ткани и развитию ПН [17].

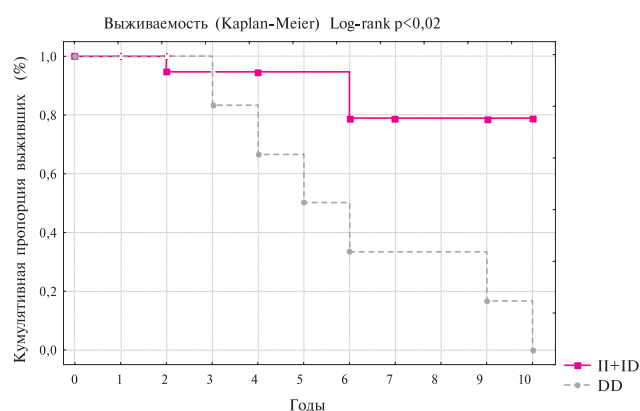


Рис. 3 Выживаемость больных ЭАГ с разными генотипами гена АПФ.

Сравнительные характеристики PI и RI почечных сосудов у больных ЭАГ с различными генотипами гена АПФ в динамике (на фоне приема эналаприла) представлены в таблицах 3 и 4.

На фоне приема эналаприла в течение 5 лет значение PI изменилось лишь у гомозигот с II-генотипом гена АПФ: с уменьшением калибра почечных сосудов, т. е. на уровне междольковых артерий, показатель PI снижался по сравнению с исходными данными и имел самые низкие величины — $0,55 \pm 0,03$ vs $0,75 \pm 0,04$ отн.ед. ($p < 0,05$).

У больных с D-аллелем гена АПФ прием эналаприла в течение 5 лет не привел к таким изменениям.

Изменения аналогичного характера отмечались и при изучении RI почечных сосудов (таблица 4): у лиц с I-аллелем гена АПФ показатель RI на уровне более крупных сосудов (междольковых и дуговых артерий) в течение 5 лет не изменился по сравнению с его исходными значениями, а в более мелких сосудах (на уровне междольковых артерий), напротив, снизился: у носителей II-генотипа гена АПФ RI от $0,54 \pm 0,01$ до $0,50 \pm 0$ отн.ед. ($p < 0,05$) и у пациентов с ID-генотипом от $0,55 \pm 0,01$ до $0,53 \pm 0,01$ отн.ед. ($p < 0,05$).

Полученные данные дают основание полагать, что при ЭАГ и наличии D-аллеля гена АПФ склеротические изменения более выражены на уровне мелких сосудов: возрастают RI и PI в мелких почечных артериях.

Согласно литературным данным [7,17,18] прогрессирование ХПН неизбежно сопряжено с изменениями внутривисцеральных артериол и капилляров, а также тубулоинтерстициального компонента, что приводит к повышению периферического и почечного циркуляторного сопротивлений.

Выводы

У больных ЭАГ носительство D-аллеля гена АПФ, несмотря на регулярный прием ИАПФ, часто приводит, особенно у гомозиготных по D-аллелю (DD-генотип) лиц, к прогрессированию ГН с нарастанием суточной протеинурии.

Показатель 10-летней выживаемости у пациентов с ЭАГ при наличии у них DD-генотипа

гена АПФ заметно хуже по сравнению с носителями I-аллеля гена АПФ. Прием эналаприла у этих пациентов ухудшает показатель выживаемости.

Прием эналаприла больными ЭАГ — носителями II-генотипа гена АПФ способствует расширению

более мелких почечных сосудов и снижению RI и PI.

Назначение эналаприла больным с ГН — носителям DD-генотипа гена АПФ может привести к ухудшению функции почек, и не является целесообразным.

Литература

1. Свищенко Е.П. Гипертоническая болезнь: реальность проблемы и перспективы ее решения в XXI столетии. *Здоровье Украины* 2007; 12(1): 39-40.
2. Полупанов А.Г., Халматов А.Н., Ческидова Н.Б., Романова Т.А. Эпидемиология артериальной гипертензии у сельских жителей Кыргызстана. *Центр-Азиат мед ж* 2006; XII (6): 328-31.
3. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 291: 97-104.
4. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-12.
5. US Renal Data System annual data report. Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(2): 34-47.
6. Белоусов Ю.Б. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. *Тер архив* 1997; 69: 12-5.
7. Нанчикеева М.Л., Кононович Ю.К., Буланов М.Н. и др. Значение ультразвуковой диагностики для оценки поражения органов-мишеней и определения тактики ведения пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. *Ультразвук функц диагн* 2008; 3: 74-83.
8. Конечная Е.Я., Нанчикеева М.Л., Гладкая А.А. и др. Значение показателей внутривисочечной гемодинамики у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. *Ультразвук функц диагн* 2001; 2: 83-9.
9. Буланов М.Н., Нанчикеева М.Л., Конечная Е.Я. и др. Показатели внутривисочечной гемодинамики как маркеры доклинической стадии гипертонической нефропатии. *Ультразвук функц диагн* 2002; 2: 18-23.
10. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343-6.
11. Tiret L, Rigat B, Visvikis S, et al. Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin-converting enzyme ACE gene controls plasma levels. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 197-205.
12. Redon J, Chaves FJ, Liao Y, et al. Influence of the I/D Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene on the Outcome of Microalbuminuria in Essential Hypertension. *Hypertension* 2000; 35(1 Pt 2): 490-5.
13. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358, 10(15): 1547-59.
14. Мухин Н.А. Хронические прогрессирующие заболевания почек и современная нефропротективная стратегия — обоснование, возможности и перспективы. *Центр-Азиат мед ж* 2004; X (5): 14-20.
15. Ruggenti P, Perna A, Zoccali C, et al. Chronic proteinuric nephropathies. Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients: differences between women and men in relation to the ACE gene polymorphism. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (Gisen). *J Am Soc Nephrol* 2000; V. 11(1): 88-96.
16. Zitta S, Stoschitzky K, Zweiker R, et al. Dynamic renal function testing by compartmental analysis: assessment of renal functional reserve in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2000; V.(15): 1162-9.
17. Ничик Т.Е., Каюков И.Г., Есаян А.М. Морфологические изменения почек при артериальной гипертензии в сочетании с умеренной протеинурией. *Нефрология* 2006; 10(4): 66-71.
18. Makino Y, Ogawa M, Ueda S, et al. Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with various renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1992; 34(2): 207-12.

Поступила 22/01-2009