

Получена: 29 сентября 2017 / Принята: 25 октября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК 616.61 – 008.64

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РИСКА, МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ И ПРИНЦИПОВ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

**Кирилл С. Мильчаков**

**Высшая школа управления здравоохранения  
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.  
Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации  
г. Москва, Российская Федерация**

**Введение:** хроническая болезнь почек (ХБП) является независимым фактором риска развития болезней системы кровообращения и сердечно-сосудистых осложнений. Артериальная гипертония (АГ) вследствие нефрологических заболеваний является наиболее частой причиной симптоматической гипертензии.

**Цель:** проведение систематического поиска научной информации по оценке риска, механизмов развития и принципов лечения артериальной гипертонии при хронической болезни почек.

**Стратегия поиска.** Поиск релевантных научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate), а также с помощью специализированных поисковых систем (Google Scholar) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka, e-library).

Критериями включения послужили исследования, выполненные на людях, опубликованные на английском, русском языках, полнотекстовые версии статей. Предпочтение отдавалось исследованиям высокого методологического качества (мета-анализам, систематическим обзорам и когортным исследованиям), при отсутствии которых в исследование были включены публикации результатов исследований дизайна «случай-контроль» и поперечных исследований].

Ключевыми словами для поиска служили следующие: «хроническая болезнь почек и артериальная гипертония», «хроническая болезнь почек и осложнения», «хроническая болезнь почек и исходы» «лечение артериальной гипертонии и хроническая болезнь почек», “chronic kidney disease and hypertension”, “chronic kidney disease and complications”, “chronic kidney disease and outcomes”, “hypertension and treatment and chronic kidney disease”.

Всего было найдено 217 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 64 статей.

**Результаты:** найденные научные исследования характеризуются наличием достаточного количества систематических обзоров, рандомизированных клинических испытаний, клинических руководств, что дает возможность сделать обоснованные выводы относительно оценки риска, механизмов развития и принципов лечения АГ при ХБП.

**Выводы:** артериальная гипертония является одним из важнейших факторов риска развития хронического почечного повреждения со снижением функции почек. В свою очередь, ХБП любой этиологии в той или иной мере сопровождается развитием АГ, степень тяжести которой напрямую связана с риском развития терминальной почечной недостаточности. Это обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению АГ. Только своевременное выявление и адекватная кардио-нефропротективная терапия способны остановить прогрессирование патологии.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, артериальная гипертония, лечение артериальной гипертонии, chronic kidney disease, hypertension.

## Summary

**MODERN APPROACHES TO RISK ASSESSMENT,  
MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND PRINCIPLES  
OF TREATMENT FOR ARTERIAL HYPERTENSION  
IN CHRONIC KIDNEY DISEASE****Kirill S. Milchakov**

**Graduate School of Health Management, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation**

**Introduction:** chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for the development of circulatory diseases and cardiovascular complications. Hypertension due to nephrology diseases is the most common cause of symptomatic hypertension.

**Aim:** to conduct systematic research of scientific information on risk assessment, development mechanisms and principles of treatment for arterial hypertension in chronic kidney disease.

**Search strategy.** The search for relevant scientific publications was carried out in databases of evidence-based medicine (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate, Google Scholar), and the electronic scientific libraries (CyberLeninka, e-library).

Inclusion criteria were studies carried out in people published in English, Russian, full-text versions of articles. Preference was given to studies of high methodological quality (meta-analyzes, systematic reviews and cohort studies). In case of absence such types of publications the study included the publication of case-control and cross-sectional design.

Key words for search were: "chronic kidney disease and hypertension", "chronic kidney disease and complications", "chronic kidney disease and outcomes", "hypertension and treatment and chronic kidney disease". A total of 217 literary sources were found, of which 64 articles were selected for subsequent analysis.

**Results:** The research findings are characterized by availability of sufficient number of systematic reviews, randomized clinical trials, clinical guidelines, which allows us to make conclusions regarding the risk assessment, development mechanisms and principles of treatment of AH in CKD.

**Conclusions:** hypertension is one of the most important risk factors for the development of chronic renal damage with a decrease in kidney function. In turn, CKD of any etiology accompanied by the development of hypertension, its severity is directly related to the risk of developing terminal renal failure. This necessitates an integrated approach to the treatment of hypertension. Only timely detection and adequate cardiac and nephro-protective therapy can slow down progression of pathology.

**Key words:** *chronic kidney disease, hypertension, treatment of hypertension.*

## Түйіндеме

**БҮЙРЕКТІҢ СОЗЫЛМАЛЫ АУРУЫ КЕЗІНДЕГІ  
АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТОНИЯНЫ ЕМДЕУДІҢ ДАМУ  
МЕХАНИЗМДЕРІ МЕН ПРИНЦИПТЕРІНЕ, ҚАУІПТІЛІГІН  
БАҒАЛАУДЫҢ ЗАМАНАУИ ӘДІСТЕР****Кирилл С. Мильчаков**

**Ресей Федерациясы денсаулық сақтау Министрлігі И.М. Сеченов атынд. Бірінші Москва мемлекеттік медициналық университеті, Москва қ., Ресей Федерациясы.**

**Кіріспе:** Бүйректің созылмалы ауруы (БСА) қан айналымы жүйелері аурулары және жүрек – тамыр асқынулары дамуы қаупінің тәуелсіз факторы болып табылады. Артериалды гипертония (АГ) симптомдық гипертонияның ең жиі себептері нефрологиялық аурулардың салдары болып табылады.

**Мақсаты:** бүйректің созылмалы ауруы кезінде артериалды гипертонияны емдеудегі даму принциптері дамуы қаупі бойынша ғылыми ақпаратты жүйелі іздеуді өткізу.

**Іздеу стратегиясы.** Релевантты ғылыми жарияланымдарды іздеу дәлелді медицина мәліметтері базасында өткізілді (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate), сол сияқты арнайы іздестіру жүйелері көмегімен (Google Scholar) және электронды ғылыми кітапханаларда (CyberLeninka, e-library).

Мақалалардың ағылшын, орыс тілдеріндегі, толық мәтіндік нұсқаларында жарияланған адамдарда орындалған зерттеулер енгізу критерилері болды. жоғары әдістемелік сапа зерттеулеріне ерекшелік берілді (мета-талдауларға, жүйелік шолуларға және когортты зерттеулерге), олар болмаған кезде зерттеулерге «жағдай - бақылау» және көлденең зерттеулер дизайны жарияланымдар нәтижелері енгізілген болатын [1, 2].

Іздестіру үшін негізгі сөздер мыналар: «бүйректің созылмалы ауруы және артериалды гипертония», «бүйректің созылмалы ауруы және асқынулар», «бүйректің созылмалы ауруы және қорытындылары» «артериалды гипертонияны емдеу және бүйректің созылмалы ауруы», “chronic kidney disease and hypertension”, “chronic kidney disease and complications”, “chronic kidney disease and outcomes”, “hypertension and treatment and chronic kidney disease”.

Барлығы 127 әдеби түпнұсқалар табылды, олардан содан кейінгі талдау үшін 64 мақала таңдалды.

**Нәтижелері:** табылған ғылыми зерттеулер жүйелі шолулардың, рандомизирленген клиникалық сынақтардың, клиникалық басшылықтардың жеткілікті санының болуымен сипатталады, ол Бүйректің созылмалы ауруы (БСА) кезінде артериалды гипертонияны емдеудегі даму принциптері дамуы қаупіне қатысты негізделген қорытындылар жасауға мүмкіндік береді

**Қорытындылар:** артериалды гипертония бүйрек қызметінің төмендеуімен бүйректің созылмалы зақымдануының даму қаупі факторларының ең маңыздыларының бірі болып табылады. Өз ретінде БСА кез келген этиологиясы АГ дамуына әкеледі, ауырлық дәрежесі терминалды бүйрек жетіспеушілігінің даму қаупімен тура байланысты. Ол АГ емдеудің кешенді әдісінің қажеттілігімен негізделеді. Тек қана уақытылы анықтау патологияның үдеуін адекватты кардио-нефропротективті терапия ғана тоқтата алады.

**Негізгі сөздер:** бүйректің созылмалы ауруы, артериалды гипертония, артериалды гипертонияны емдеу, chronic kidney disease, hypertension.

### **Библиографическая ссылка:**

Мильчаков К.С. Современные подходы к оценке риска, механизмов развития и принципов лечения артериальной гипертонии при хронической болезни почек // *Наука и Здоровоохранение*. 2017. №5. С. 113-128.

Milchakov K.S. Modern approaches to risk assessment, mechanisms of development and principles of treatment for arterial hypertension in chronic kidney disease. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. 2017, 5, pp. 113-128.

Мильчаков К.С. Бүйректің созылмалы ауруы кезіндегі артериалды гипертонияны емдеудің даму механизмдері мен принциптеріне, қауіптілігін бағалаудың заманауи әдістері // *Ғылым және Денсаулық сақтау*. 2017. №5. Б. 113-128.

### **Введение**

Хроническая болезнь почек (ХБП) характеризуется повышенным риском развития болезней системы кровообращения с тяжелыми исходами сердечно-сосудистой патологии, а также, в свою очередь, является исходом различных заболеваний, таких как диабет, артериальная гипертония и системные

иммунные расстройства [19]. Расходы на лечение осложнений, связанных с ХБП (включая почечную недостаточность), создают проблему для бюджета здравоохранения как развитых стран, так и, особенно, развивающихся государств, в которых зачастую представляется невозможным оказать полноценную медицинскую помощь пациентам

с ХБП, в частности, гемодиализ и трансплантацию почек, из-за высокой стоимости лечения [42, 33].

В то время как стандартизованные по возрасту с поправкой на годы жизни (DALYs) показатели смертности и инвалидности, обусловленные неинфекционными заболеваниями, имеют тенденцию к снижению в последние годы, в отношении ХБП наблюдается увеличение показателей смертности и DALY с огромными вариациями по всему миру, что связано, в основном, с ростом распространенности артериальной гипертонии и сахарного диабета [32].

Установлено, что снижение функции почек ведет к повышению риска развития большинства хронических неинфекционных заболеваний (НИЗ) и высоким затратам, связанным с их лечением, однако ХБП до настоящего времени не включена в списки наиболее социально значимых неинфекционных заболеваний; всего лишь в нескольких странах проводится четкая политика или приняты программы, имеющие своей целью контроль или профилактику ХБП.

Ответ на вопрос, какой показатель считать основным критерием определения риска неблагоприятных исходов при ХБП у людей разных возрастных групп, попыталась дать Рабочая группа по консенсусу креатинина в Австралии и странах Азии. Для стандартизации исследований в области изучения исходов ХБП было предложено использовать оценку СКФ с применением формулы СКД-ЕРІ при помощи on-line калькулятора. Формула включает помимо общепринятых показателей, таких как возраст, вес, пол и количественный уровень креатинина в сыворотке крови, дополнительные критерии по росту, расе, наличию или отсутствию в анамнезе заболеваний почек, а также уровню мочевины (г/л) и альбумина (г/л) в крови пациента. Показатель в норме должен составлять не  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при этом не должны учитываться возрастные изменения, хотя СКФ у пожилых людей зачастую не превышает 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Использование показателя для дозирования лекарственных средств при лечении ХБП должно проводиться с учетом размеров тела, а также характеристик самого

лекарственного препарата. Для препаратов с узким терапевтическим индексом с целью индивидуализации дозирования следует использовать терапевтический контроль лекарственного средства или действительный маркер лекарственного эффекта. Формула СКД-ЕРІ была утверждена как инструмент для оценки СКФ в некоторых популяциях неевропейской национальности, живущих в западных странах [32].

На данный момент становится очевидным факт неочеченности вклада ХБП в сердечно-сосудистый риск и серьезности обособленных исходов этой надзологической группы в плане потерь человеческого капитала. Борьба с ХБП становится логичным продолжением последовательной политики ВОЗ по работе с НИЗ в рамках целей устойчивого развития.

Артериальная гипертония является лидирующим фактором таких социально значимых заболеваний, как нарушения мозгового кровообращения, болезни системы кровообращения и хроническая почечная недостаточность. Хронические болезни почек являются как причиной, так и исходом неконтролируемой гипертензии [3, 4]. Устойчивая артериальная гипертензия, неспособность достичь целевого кровяного давления, несмотря на использование трех или более надлежащим образом назначаемых антигипертензивных препаратов (включая мочегонное средство), является серьезной клинической проблемой у пациентов с хроническим заболеванием почек [24, 50, 62].

Распространенность устойчивой к лечению гипертонии среди больных ХБП принято определять по уровню коэффициента СКФ и отношению альбумин/креатинин. В клиническом исследовании у пациентов с показателями СКФ  $\geq 60$ , 45-59 и  $< 45$  мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> распространенность резистентной гипертонии составляла 15,8%, 24,9% и 33,4% соответственно и 12,1%, 20,8%, 27,7% и 48,3% при отношении альбумин к креатинину  $< 10$ , 10-29, 30-299 и  $\geq 300$  мг/г соответственно. Была установлена ассоциация резистентной гипертонии с мужским полом, черной расой, абдоминальным ожирением, диабетом, перенесенным инфарктом миокарда или инсульта, использованием статинов и у лиц с ХБП [53]. Распространенность резистентной

гипертонии составила 3,2% у пациентов в возрасте до 50 лет, 13,8% в возрасте 50-79 лет и достигла максимума у 17,8% у пациентов старше 80 лет [64].

Высокая стоимость заместительной почечной терапии обуславливает ситуацию, когда только половина больных с ХБП в мире, нуждающихся в трансплантации, могут получить необходимое лечение, около пяти миллионов пациентов стоят в очереди на получение хирургического лечения.

Проведенные в последние годы большие популяционные исследования представили данные о распространенности резистентной гипертензии у 8-12% взрослых пациентов, страдающих артериальной гипертензией, и у 20-35% пациентов с ХБП. Резистентная гипертензия ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой и почечной недостаточности как у пациентов с общей гипертензией, так и у пациентов с ХБП [49, 51].

Целью настоящего исследования явилось проведение систематического поиска научной информации по оценке риска, механизмов развития и принципов лечения артериальной гипертензии при хронической болезни почек.

### Материалы и методы

Поиск релевантных научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate), а также с помощью специализированных поисковых систем (Google Scholar) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka, e-library). Критериями включения послужили исследования, выполненные на людях, опубликованные на английском, русском языках, полнотекстовые версии статей. Предпочтение отдавалось исследованиям высокого методологического качества (мета-анализам, систематическим обзорам и когортным исследованиям), при отсутствии которых в исследование были включены публикации результатов исследований дизайна «случай-контроль» и поперечных исследований [1, 2].

Ключевыми словами для поиска служили следующие: «хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия», «хроническая болезнь почек и осложнения», «хроническая

болезнь почек и исходы» «лечение артериальной гипертензии и хроническая болезнь почек», “chronic kidney disease and hypertension”, “chronic kidney disease and complications”, “chronic kidney disease and outcomes”, “hypertension and treatment and chronic kidney disease”. Всего было найдено 217 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 64 статьи.

Исследование проводилось в рамках выполнения диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Научно-методические аспекты совершенствования стратификации и оценки рисков при реализации вторичной профилактики у пациентов с хронической болезнью почек».

### Результаты

Патофизиологические механизмы АГ, ассоциированной с ХБП, являются мультифакториальными и комплексными [18]. Так, увеличение объема циркулирующей жидкости, повышенная концентрация альдостерона, возросшая активность рецепторов минералокортикоидов, увеличенная резистентность артериальных сосудов и активность симпатической нервной системы являются центральными в патогенезе резистентной гипертензии при ХБП и являются мишенями для медикаментозной терапии.

В систематическом обзоре итальянских ученых (2016), включившем 315 321 участников когортных исследований с периодом прослеживания 6,5 лет, было установлено, что снижение СКФ произошло у 6,6% участников. Наличие предгипертензии и гипертензии повышало риск почечной недостаточности (OR=1,19 и 1,76 соответственно). В свою очередь, увеличение систолического и диастолического АД на 10 мм Hg было связано с более высоким риском снижения СКФ (OR = 1,08 и 1,12 соответственно). Более высокий риск снижения почечной функции наблюдался у людей пожилого возраста (P = 0,03) [26].

Снижение эластичности стенок артериальных сосудов при ХБП ослабляет барорецепторный контроль эфферентной симпатической активности и вагусной

активации. Сниженная чувствительность барорефлекса поддерживает высокую симпатогенную активность в отношении сердца, кровеносных сосудов и почек, что способствует повышению АД. Пациенты с ХБП также показывают недостаточный вазоконстрикторный ответ на разгрузку барорецепторов, что способствует частой ортостатической гипотонии и нестабильности кровообращения. Кроме того, гипоксемия почечной ткани вследствие повреждения почек активирует ЦНС через афферентные нервы, что также способствует высокой симпатической активности. Новые методы лечения резистентной гипертензии, такие как денервация почек и баростимуляция сонной артерии могут быть эффективными у пациентов с хроническим заболеванием почек [10].

Известно, что система эндотелина играет одну из ключевых ролей в поддержании водно-солевого гомеостаза, оказывая влияние как на почечную сосудистую сеть, так и на трубчатые эпителиальные клетки. При резистентной гипертензии определяется дисфункция эндотелиновой системы, особенно в случаях чувствительной к соли гипертензии. Клинические испытания показывают, что антагонисты рецепторов эндотелина имеют большие перспективы в лечении резистентной гипертензии и протеинурической почечной недостаточности [13].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития кардиоренального синдрома при ХБП, включают в себя нейрогуморальные, гемодинамические и связанные с патологией почек механизмы [30]. Последние данные свидетельствуют о том, что активность симпатического нерва играет роль в CRS, но исследование SYMPPLICITY HTN-3 не продемонстрировало снижение артериального давления после денервации почек у пациентов с резистентной гипертензией [56]. Кроме того, развитие резистентной гипертензии связано с активацией фактора роста фибробластов 23 (FGF23), который представляет собой фосфатный гормон [57].

Состояние хронического воспаления у пациентов с ХБП, вызванное

провоспалительными цитокинами, ведет к развитию сосудистой эндотелиальной дисфункции и сосудистой кальцификации с формированием атеросклероза, что дает основание рассматривать воспаление в качестве основного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Фосфатная нагрузка при ХБП запускает взаимодействие между различными факторами, такими как кальций, паратиреоидный гормон, витамин D и фактор роста фибробластов 23, способствуя кальцификации сосудов и, таким образом, является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [58].

Существует хорошо документированная связь между эритропоэз-стимулирующими агентами (ЭПА) и гипертензией при хроническом заболевании почек [7]. Исследования показывают, что механизм для этого является многофакторным. Во-первых, некоторые пациенты с хроническими заболеваниями почек могут иметь ограниченную способность к быстрому увеличению объема эритроцитов из-за снижения скорости клубочковой фильтрации, гипертрофии левого желудочка и снижения артериального давления. Во-вторых, существует вероятность прямого сосудосуживающего действия ЭПА. Эти данные свидетельствуют о необходимости акцентирования внимания клиницистов в отношении гипертензии, вызванной ЭПА, соблюдения осторожности при использовании ЭПА у пациентов с резистентной гипертензией и роста гемоглобина у пациентов с плохо контролируемым артериальным давлением [15].

Оптимальный уровень артериального давления при ХБП остается точкой для обсуждения, согласно результатам проведенных в последние годы клинических исследований. Медикаментозная терапия АД при этом должна быть комбинированной и индивидуализированной с учетом наличия коморбидных состояний, с обязательным включением мероприятий по изменению образа жизни и сокращения употребления поваренной соли [34, 29].

Снижение эффективности терапии резистентной артериальной гипертензии (РАГ) при нефрологических заболеваниях обычно связано с несоблюдением режима лечения,

которое может быть вызвано побочными эффектами препаратов, сложными графиками дозирования, большим количеством принимаемых препаратов, плохими взаимоотношениями между врачом и пациентом, плохим пониманием или признанием необходимости лечения, а также стоимостью медикаментов. В приблизительно 40% случаях недавно диагностированной артериальной гипертензии наблюдается самостоятельное прекращение приема препаратов пациентами в течение года. В этих случаях весьма полезными мерами со стороны врача могут служить постоянный мониторинг терапии и применение скрининга мочи на содержание лекарственных препаратов. Еще одним распространенным препятствием в терапии АГ является плохой офисный метод измерения АД с несоблюдением достаточного отдыха пациента, использованием неправильной манжеты и отсутствием повторного автоматического измерения в спокойной обстановке для исключения АГ «белого халата». Несмотря на улучшение осведомленности о лечении гипертензии, 30-60% пациентов с артериальной гипертензией не достигают целей лечения и остаются под угрозой поражения органов-мишеней. Эта проблема особенно важна для нефрологов, которые часто сталкиваются с резистентной к терапии гипертензией у пациентов с ХБП [8, 17].

Схемы лечения истинной резистентной АГ (РАГ) предполагают исключение модифицируемых причин (несоблюдение диеты, наркотики, вторичные эндокринные и почечные причины, а также апноэ во сне). В большинстве случаев, однако, этиология РАГ является многофакторной и лечение включает воздействие на многочисленные мишени: соответствующее изменение образа жизни (сфокусированное на диете, потреблении соли, физических упражнениях, весе), отмене или минимизации употребляемых наркотиков, в том числе алкоголя, а также использование эффективных режимов лечения с включением нескольких препаратов [6, 36].

Хотя основу терапии в случае резистентной гипертензии при ХБП составляют диуретики, патофизиологические и клинические данные указывают на важную роль в лечении

антагонистов альдостерона. Интервенционные методы, такие как денервация почек и активация каротидных барорецепторов, модулируют симпатическую нервную систему и могут считаться эффективными в лечении резистентной гипертензии, хотя у пациентов с ХБП эти способы лечения изучены недостаточно [63].

Медикаментозная терапия должна сочетать тиазидоподобный диуретик, блокатор кальциевых каналов и ингибитор АПФ. Для оптимизации терапии диуретиками целесообразно дополнительное назначение препаратов длительного действия, таких как хлорталидон или индапамид, у больных с ХБП следует рассматривать петлевые диуретики [54, 55].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, такие как спиронолактон в низких дозах (25 мг с увеличением дозы до 50 мг в день) или эплеренон в настоящее время утверждены в качестве препаратов 4-й линии у пациентов с РАГ. Их успех может быть объяснен повышенным уровнем альдостерона, который часто наблюдается при этом состоянии, либо потому, что секреция альдостерона не позволяет осуществить блокаду системы ренин-ангиотензин. Актуальные данные об эффективности спиронолактона при резистентной АГ были получены в рандомизированном исследовании PATHWAY-2 [61], которое включало последовательное назначение пациентам спиронолактона,  $\alpha$ 1-блокатора доксазозина,  $\beta$ -блокатора биспролола и плацебо, каждого препарата в течение 12 недель. Спиронолактон приводил к значительно большему среднему снижению систолического артериального давления по сравнению с плацебо (-10 [-11,7 до -8,74] мм рт.ст.,  $p < 0,001$ ), доксазозином (-5,64 [-69,1 до -4,36],  $p < 0,001$ ) и биспрололом (- 5.98 [-7.45 до -4.51] мм рт.ст.,  $p < 0.0001$ ). Степень снижения АД с помощью спиронолактона была обратно пропорциональна концентрации ренина в плазме, в то время как в отношении биспролола и доксазозина такой ассоциации не наблюдалось, что подтверждает роль задержки натрия, увеличения объема циркулирующей жидкости и низкого уровня ренина в плазме крови больных с РАГ. Так же

было показано, что препарат безопасен и хорошо переносится без большей частоты прекращения приема из-за почечной недостаточности и гиперкалиемии, чем при других методах лечения [60, 14, 21].

Альтернативным перспективным подходом в лечении РАГ является использование антагонистов рецепторов эндотелина (ЭТ). Эти препараты, блокирующие вазоконстрикторное, воспалительное и проатерогенное действия ЭТ-1, также снижают АД и протеинурию при ХБП [22, 59], в настоящее время продолжаются испытания фазы 3 эффективности препаратами у пациентов с диабетической нефропатией.

Другие препараты, такие как  $\beta$ -блокаторы,  $\alpha$ -блокаторы, центрально-действующие агенты, такие как моксонидин или мощные вазодилататоры, включая гидралазин или миноксидил, могут рассматриваться в рамках комбинированного лечения лекарственными средствами в зависимости от клинических обстоятельств. Единственной комбинацией, которая не может быть рекомендована, является сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы с блокатором рецепторов, чувствительных к ангиотензину в случае прогрессирования почечной недостаточности [23, 43, 47, 20].

В качестве нефармакологических методов лечения РАГ, с учетом роли симпатической гиперактивности в процессе развития гипертонии, рассматриваются почечная денервация и барорефлекторная активационная терапия. Однако результаты первого рандомизированного исследования эффективности почечной денервации SYMPPLICITY HNT-3 не подтвердили оптимистических прогнозов, стойкого снижения артериального давления при этом не наблюдалось [12, 11, 48, 31, 25].

Литературные данные позволяют судить о том, что лечение резистентной АГ при ХБП характеризуется необходимостью комплексного подхода с учетом основных патофизиологических механизмов развития заболевания на индивидуальном уровне, с включением сочетанной медикаментозной терапии и немедикаментозных интервенционных методов лечения. Для уточнения эффективности отдельных методов лечения

требуется проведение крупномасштабных клинических исследований.

### Обсуждение результатов

Как и в случае любого хронического неинфекционного заболевания, профилактика ХБП является существенно более эффективной и экономически целесообразной стратегией ведения больного. К сожалению, и этот тип медицинской помощи не может быть доступным для каждого больного ХБП, что обусловлено, прежде всего, низкой выявляемостью патологии на ранних стадиях, когда ее симптомы маскируются проявлениями основного заболевания.

В основе первичной профилактики ХБП лежит раннее определение и минимизация факторов риска, что дает возможность не только замедлить темп прогрессирования снижения почечной функции, но и предотвратить риск сердечно-сосудистых осложнений. Нефропротективное лечение должно назначаться совместно с этиотропной и патогенетической терапией на как можно более ранней стадии ХБП, поскольку ее стоимость в сотни раз ниже, чем диализная терапия. Такая тактика приводит к тому, что стадия, требующая заместительной почечной терапии, отдалается на длительный период, а, следовательно, снижаются расходы, связанные с ней.

В настоящее время хроническая болезнь почек признана мировым медицинским сообществом как независимый фактор риска развития болезней системы кровообращения и сердечно-сосудистых осложнений. Артериальная гипертония вследствие нефрологических заболеваний является наиболее частой причиной симптоматической гипертонии, характеризуется повышением уровня систолического АД (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст. и служит фактором, ускоряющим прогрессирование ХБП [9, 39].

Сравнение точности моделей прогнозирования смертности от сердечно-сосудистой патологии в целом, смертельных и несмертельных случаев ишемической болезни сердца, инсульта и сердечной недостаточности за 5-летний период, основанных на измерении СКФ,



альбуминурии (отношения альбумин / креатинин), протеинурии и комплексного исследования с включением всех компонентов, показало улучшение дискриминации сердечно-сосудистых исходов при использовании в качестве критерия ACR в большей степени, чем при исследовании СКФ. Этот результат был более очевидным в случае сердечно-сосудистой смертности (статистическая разница С 0,0139 [95% CI 0,011-0,017] в сравнении с 0,007 [0,004-0,009] для СКФ и ХСН (0,019 [0,011-0,029] и 0,011 [0,006- 0,016] соответственно), чем при ИБС (0,005 [0,003-0,007] и 0,004 [0, 002-0, 005] соответственно и инсульта (0,011 [0,006-0,015] в сравнении с 0,004 [0,0004-0,007] соответственно [46].

Обращает на себя внимание факт, что при прогрессировании ХБП со снижением почечной функции САД увеличивается в большей степени, чем ДАД, что связано с ремоделированием и кальцинозом крупных артерий, повышением их резистентности за счет изменений обмена кальция и фосфора, а также негативного влияния уремических продуктов на стенку сосудов. Эти данные позволяют судить о том, что именно повышение САД как основного целевого индикатора, в основном, определяет тяжесть гипертензии при ХБП [40, 46].

Показатели распространенности АГ возрастают прямо пропорционально степени тяжести ХБП и обратно пропорционально степени снижения почечной функции. Если при ХБП 1-2 стадий ХБП частота АГ приблизительно равна 40%, не превышая средние популяционные показатели, то при СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> распространенность гипертензии имеет тенденцию к резкому росту, превышая 75% при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при терминальной почечной недостаточности она достигает 90% [41, 38].

Наиболее тяжелые формы АГ встречаются при поражении почек сосудистого генеза, таких как ишемических повреждениях почек, тромботических осложнениях при различных заболеваниях, при которых гипертония отмечается в 85-90% случаях, при этом степень повышения АД прямо связана с тяжестью ишемического поражения тканей почек и степенью снижения клубочковой

фильтрации. При своевременном и адекватном лечении по мере усиления СКФ АД приходит к нормальным величинам. При дальнейшем же прогрессировании ХБП снижение уровня САД может служить предиктором развития недостаточности левого желудочка за счет снижения контрактильной функции сердечной мышцы [16, 52, 27].

При диабетической нефропатии со стойким снижением СКФ частота распространенности АГ достигает 85%, при этом степень выраженности гипертензии зависит от степени ожирения и соответствующих метаболических нарушений, а также от тяжести почечного повреждения и выраженности атеросклеротических процессов [28].

Хронические гломерулонефриты сопровождаются гипертонией в 65-70% случаев, что может быть связано с наличием острого нефритического синдрома на ранних стадиях развития заболевания, по мере развития нефротического синдрома частота АГ возрастает, обуславливая неблагоприятный прогноз течения основной патологии, хотя четкой корреляции между гипертонией и протеинурией не наблюдается. Наиболее высокая частота АГ наблюдается при экстракапиллярном и мембранопролиферативном гломерулонефритах (около 85%), минимальная – при тубулоинтерстициальном нефрите и амилоидозе почек (20%), при которых гипертония появляется только на поздних стадиях заболевания [35].

Артериальную гипертонию при ХБП необходимо рассматривать в качестве прогностически неблагоприятного фактора, повышающего риск развития терминальной почечной недостаточности и кардиоваскулярных осложнений [44]. Любое, даже невыраженное повышение АД, может привести к гломерулярной гипертонии с последующим повреждением почечного эндотелия, увеличением размеров клубочков, повреждением подоцитов с формированием гломерулосклероза. Если на начальных стадиях ХБП изменения почечного кровотока имеют частично обратимый характер, то по мере прогрессирования нефросклероза присоединяется развитие артериолосклероза с необратимой потерей способности к

регулированию гломерулярного кровообращения и значительному снижению фильтрационной функции почек [37].

Все большее количество литературных данных указывают на то, что различные сопутствующие заболевания, связанные с ХБП, играют существенную роль в снижении качества жизни пациентов. К таким состояниям относят, в первую очередь, артериальную гипертонию и анемию, а также побочные эффекты антигипертензивной терапии. Качество жизни, состояние здоровья и предпочтения пациентов являются исключительно важными составляющими оценки эффективности лечения, особенно в отношении анализа соотношения риск/польза терапевтических вмешательств. Достижение более качественной жизни пациентов наряду с сохранением ими работоспособности и хорошего самочувствия в настоящее время следует рассматривать целью любой программы здравоохранения.

### Заключение

На основании анализа приведенных выше исследований можно судить о том, что артериальная гипертония является одним из важнейших факторов риска развития хронического почечного повреждения со снижением функции почек. В свою очередь, ХБП любой этиологии в той или иной мере сопровождается развитием артериальной гипертонии, степень тяжести которой напрямую связана с риском развития терминальной почечной недостаточности.

Литературные данные свидетельствуют о сложных и мультифакториальных механизмах развития артериальной гипертензии и других кардиоренальных заболеваний при ХБП, зачастую ведущих к формированию резистентности к проводимой терапии. Это обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению АГ. Только своевременное, как можно более раннее выявление и адекватная кардио-нефропротективная терапия способны остановить прогрессирование этих взаимосвязанных процессов.

### Литература:

1. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в

здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015, №2. С. 5-18.

2. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015, №4. С. 5-17.

3. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии. - М., 2008. 37 с.

4. Нефрология. Национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. ГЭОТАР Медиа, М. 2009. 720 с.

5. Панина И.Ю., Петрищев Н.Н., Смирнов А.В. Артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция при ХБП // Артериальная гипертензия. 2006, №12. С.352-357.

6. Швецов М.Ю., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышова Е.С. Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек: методическое руководство для врачей. Саратов, 2011. 46 с.

7. Шутов А.М., Саенко Ю.В. Плеотропные кардиопротективные эффекты эритропоэтина // Нефрология. 2006. Т. 10, №4. С. 18-22.

8. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals // Chronobiol Int. 2013. Vol.30, №3. P.355-410.

9. Arulkumaran N. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. // J. Nephrol. 2010. Т. 23, № 2. С. 189–193.

10. Bakris G. JS ISH-ISH-2 role of the kidney in resistant hypertension: why so resistant to BP control in CKD patients? // J Hypertens. 2016. Vol.34. Suppl 1. ISH Abstract Book. e191.

11. Bauer A., Rizas K.D. Renal denervation for resistant hypertension // N Engl J Med. 2014. Vol.371, №2. P.183-184.

12. Bhatt D.L., Bakris G.L. Renal denervation for resistant hypertension // N Engl J Med. 2014. Vol. 371, №2. P.184.

13. Boesen E.I. Endothelin receptors, renal effects and blood pressure // Curr Opin Pharmacol. 2015. Vol.21. P. 25-34.

14. Boutari C., Stavropoulos K., Imprialos K., Doumas M., Karagiannis A. PATHWAY-2: spironolactone for resistant hypertension // Lancet. 2016. Vol.387(10026). P.1371-1372.

15. Boyle S.M., Berns J.S. Erythropoietin and resistant hypertension in CKD // *Semin Nephrol.* 2014. Vol.34, №5. P.540-549.
16. Böhlke M, Barcellos F.C. From the 1990s to CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) trial results and beyond: does stenting have a role in ischemic nephropathy? // *Am J Kidney Dis.* 2015. Vol. 65, №4. P.611-22.
17. Braam B., Taler S.J., Rahman M., Fillaus J.A., Greco B.A., Forman J.P., Reisin E., Cohen D.L., Saklayen M.G., Hedayati S.S. Recognition and Management of Resistant Hypertension // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017. Vol.12, №3. P.524-535.
18. Campese V.M. Pathophysiology of resistant hypertension in chronic kidney disease // *Semin Nephrol.* 2014.Vol.34, №5.P.571-576.
19. *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium*, Matsushita K., van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis // *Lancet.* 2010. Vol. 375. P. 2073-2081.
20. Constantine G.R., Ranasinghe P., Weerasingha P. et al. Addition of Propranolol in Resistant Arterial hypertension Treatment (APROPRIATE study): study protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial // *Trials.* 2017. Vol.18, №1- P.124.
21. Dale A., Hartley P., Goldacre B.; COMPare project team. PATHWAY-2: spironolactone for resistant hypertension // *Lancet.* 2016. Vol.387(10026). P.1372-1373.
22. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E. et al. Endothelin // *Pharmacol Rev.* 2016. Vol.68, №2.P.357-418.
23. Digne-Malcolm H., Frise M.C., Dorrington K.L. How Do Antihypertensive Drugs Work? Insights from Studies of the Renal Regulation of Arterial Blood Pressure // *Front Physiol.* 2016. Vol.29, №7. P.320.
24. Drexler Y.R., Bomback A.S. Definition, identification and treatment of resistant hypertension in chronic kidney disease patients // *Nephrol Dial Transplant.* 2014. Vol. 29, №7. P.1327-1335.
25. Ewen S., Böhm M., Mahfoud F. Long-Term Follow-Up of Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension: Another Piece of the Puzzle? // *Hypertension.* 2017. Vol.69, №5. P.782-784.
26. Garofalo C., Borrelli S., Pacilio M., Minutolo R., Chiodini P., De Nicola L., Conte G. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies // *Am J Kidney Dis.* 2016. Vol. 67, №1. P.89-97.
27. Gheewala P.A., Zaidi S.T., Jose M.D., Bereznicki L., Peterson G.M., Castolino R.L. Effectiveness of targeted screening for chronic kidney disease in the community setting: a systematic review // *J Nephrol.* 2017 [Epub ahead of print]
28. Fox C.S. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. // *Lancet.* 2012. T. 380, № 9854. P.1662–1673.
29. Hamrahian S.M. Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease // *Can J Cardiol.* 2017. Vol.33, №5. P. 557-576
30. Hamrahian S.M., Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease // *Adv Exp Med Biol.* - 2016. P. 307-325.
31. Hering D., Trzebski A., Narkiewicz K. Recent advances in the pathophysiology of arterial hypertension: potential implications for clinical practice // *Pol Arch Intern Med.* 2017. Vol.127, №3. P.195-204.
32. Jager K.J., Fraser S.D.S. The ascending rank of chronic kidney disease in the global burden of disease study // *Nephrol Dial Transplant.* 2017. Vol.32(suppl 2).ii121-ii128.
33. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives // *Lancet.* 2013. Vol. 382. P. 260–272.
34. Judd E., Calhoun D.A. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines // *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015. Vol.22, №2. P.116-122.
35. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease* // *Kidney Inter. (Suppl.).* 2012., № 2. P. 177-205
36. Kulenthiran S., Ewen S., Böhm M., Mahfoud F. Hypertension up to date: SPRINT to

SPYRAL // Clin Res Cardiol. 2017 Mar 22.P.475-484.

37. Kuznik A., Mardekian J., Tarasenko L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data, 2001-2010. // BMC Nephrol. 2013.T. 14, № 1. C.132

38. Qaseem A. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. // Ann. Intern. Med. 2013. T. 159, № 12. C. 835–47.

39. Quack I., Westenfeld R. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with kidney disease // Dtsch Med Wochenschr. 2016. Vol.141, №24. P.1771-1776.

40. Leem J., Lee I.K. Mechanisms of Vascular Calcification: The Pivotal Role of Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4 // Endocrinol Metab (Seoul). 2016. Vol. 31, №1. P.52-61.

41. Liu X., Liu X., Huang W., Leo S., Li Y., Liu M., Yuan H. Evening -versus morning- dosing drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension: a systematic review // Kidney Blood Press Res. 2014. Vol.39, №5. P.427-440.

42. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V., et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review // Lancet. 2015. Vol. 385. P. 1975–1982.

43. McGaughey T.J., Fletcher E.A., Shah S.A. Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis // Am J Hypertens. 2016. Vol.29, №4.-P.448-457.

44. Mahmoodi B.K. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis // Lancet. 2012. T. 380, № 9854. C. 1649–61

45. Matsushita K., van der Velde M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 2073–2081.

46. Matsushita K., Coresh J., Sang Y., Chalmers J., Fox C., et al. CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of

individual participant data // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol.3, №7. P.514-525.

47. Namas W., Koistinen J., Paana T., Karjalainen P.P. Renal sympathetic denervation for treatment of patients with heart failure: summary of the available evidence // Ann Med. 2017. Vol. 10. P.1-12.

48. Raman V.K., Tsioufis C., Doumas M., Papademetriou V. Renal Denervation Therapy for Drug-Resistant Hypertension: Does It Still Work? //Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2017. Vol.19, №5. P.39.

49. Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Zebekakis P.E. Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population // Semin Nephrol. 2014. Vol.34, №5. P.483-491.

50. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J., Reynolds K., Calhoun D.A., Kalantar-Zadeh K., Jacobsen S.J. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension // Kidney Int. 2015. Vol.88, №3. P.622-632.

51. Sternlicht H., Bakris G.L. The Kidney in Hypertension // Med Clin North. 2017. Vol. 101, №1. P. 207-217.

52. Sukkar L., Hong D., Wong M.G., Badve S.V., Rogers K., Perkovic V., Walsh M., Yu X., Hillis G.S., Gallagher M., Jardine M. Effects of ischaemic conditioning on major clinical outcomes in people undergoing invasive procedures: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2016.Vol. 355. P.5599.

53. Tanner R.M., Calhoun D.A., Bell E.K., Irvin M.R., Lackland D.T., Oparil S., Warnock D., Muntner P. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD // Clin J Am Soc Nephrol. 2013. Vol.8, №9. P.1583-1590.

54. Tataru A.P., Barry A.R. A Systematic Review of Add-on Pharmacologic Therapy in the Treatment of Resistant Hypertension // Am J Cardiovasc Drugs. 2017 Mar 27. P.311-318

55. Thomopoulos C., Katsimagklis G., Archontakis S., Skalis G., Makris T. Optimizing the management of uncontrolled hypertension: what do triple fixed- dose drug combinations add? // Curr Vasc Pharmacol. 2017. P. 37-46.

56. Tsioufis C., Dimitriadis K., Kordalis A., Doumas M., Konstantinidis D., Kalos T., Mahfoud F., Papademetriou V., Tousoulis D. Renal denervation therapy: Can it contribute to better

blood pressure control in hypertension? // *Curr Vasc Pharmacol*. 2017. P. 145-158.

57. Tsuruya K., Eriguchi M. Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015. Vol.24, №2. P.154-162.

58. Tsuruya K., Eriguchi M., Yamada S., Hirakata H., Kitazono T. Cardiorenal Syndrome in End-Stage Kidney Disease // *Blood Purif*. 2015. Vol.40, №4. P.337-343.

59. Weber M.A., Black H., Bakris G., Krum H., et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2009. Vol. 374(9699). P.1423-1431.

60. Widimský J. PATHWAY-2 Study: spironolactone vs placebo, bisoprolol and doxazosin to determine optimal treatment of resistant hypertension. Spironolactone high effective in lowering blood pressure in drug resistant hypertension // *Vnitř Lek*. 2015. Vol.61, №12. P.1067-1071.

61. Williams B., MacDonald T.M., Morant S.V., Brown M.J. PATHWAY-2: spironolactone for resistant hypertension - Authors' reply // *Lancet*. 2016. Vol.387(10026). P.1373-1374.

62. Wolley M.J., Stowasser M. Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: a Dangerous Liaison // *Curr Hypertens Rep*. 2016. Vol.18, №5. P.36.

63. Vemulapalli S., Tyson C.C., Svetkey L.P. Apparent treatment-resistant hypertension and chronic kidney disease: another cardiovascular-renal syndrome? // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014. Vol. 21, №6. P.489-499.

64. Verdalles Ú., Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Quiroga B., Galan I., Verde E., Perez de Jose A., Luño J. Prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension and chronic kidney disease // *Nefrologia*. 2016. Vol.36, №5. P.523-529.

#### References:

1. Grzhibovskiy A.M., Ivanov S.V. Poperechnye (odnomomentnye) issledovaniya v zdravookhraneni [Cross-sectional (one-stage) studies in public health]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science and Healthcare]. 2015, №2. pp. 5-18.

2. Grzhibovskiy A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Issledovaniya tipa «sluchay-

kontrol'» v zdravookhraneni [Case-control studies in health care]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science and Healthcare]. 2015, №4. pp. 5-17.

3. Natsional'nye rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu arterial'noy gipertonii [National recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of hypertension] .- M., 2008. 37 p.

4. Nefrologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Nephrology. National guideline] / Pod red. N.A. Mukhina. GEOTAR Media, M. 2009. 720 p.

5. Panina I.Yu., Petrishchev N.N., Smirnov A.V. Arterial'naya gipertenziya i endotelial'naya disfunktsiya pri KhBP [Arterial hypertension and endothelial dysfunction in CKD]. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension]. 2006, №12. pp.352-357.

6. Shvetsov M.Yu., Bobkova I.N., Kolina I.B., Kamyshova E.S. *Sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya khronicheskoy bolezni pochek: metodicheskoe rukovodstvo dlya vrachey* [Modern principles of diagnosis and treatment of chronic kidney disease: a methodical guide for doctors]. Saratov, 2011. 46 p.

7. Shutov A.M., Saenko Yu.V. Pleotropnye kardioprotektivnye efekty eritropoetina [Pleiotropic cardioprotective effects of erythropoietin]. *Nefrologiya* [Nephrology]. 2006. T. 10, №4. S. 18-22.

8. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int*. 2013. Vol.30, №3. P.355-410.

9. Arulkumaran N. Pulse pressure and progression of chronic kidney disease. *J. Nephrol*. 2010. T. 23, № 2. pp. 189–193.

10. Bakris G. JS ISH-ISH-2 role of the kidney in resistant hypertension: why so resistant to BP control in CKD patients? *J Hypertens*. 2016. Vol.34. Suppl 1. ISH Abstract Book. e191.

11. Bauer A., Rizas K.D. Renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014. Vol.371, №2. P.183-184.

12. Bhatt D.L., Bakris G.L. Renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014. Vol. 371, №2. P.184.

13. Boesen E.I. Endothelin receptors, renal effects and blood pressure. *Curr Opin Pharmacol*. 2015. Vol.21. P. 25-34.

14. Boutari C., Stavropoulos K., Imprialos K., Doumas M., Karagiannis A. PATHWAY-2: spironolactone for resistant hypertension. *Lancet*. 2016. Vol.387(10026). P.1371-1372.
15. Boyle S.M., Berns J.S. Erythropoietin and resistant hypertension in CKD. *Semin Nephrol*. 2014. Vol.34, №5. P.540-549.
16. Böhlke M, Barcellos FC. From the 1990s to CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) trial results and beyond: does stenting have a role in ischemic nephropathy? *Am J Kidney Dis*. 2015. Vol. 65, №4. P.611-22.
17. Braam B., Taler S.J., Rahman M., Fillaus J.A., Greco B.A., Forman J.P., Reisin E., Cohen D.L., Saklayen M.G., Hedayati S.S. Recognition and Management of Resistant Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017. Vol.12, №3. P.524-535.
18. Campese V.M. Pathophysiology of resistant hypertension in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2014.Vol.34, №5.P.571-576.
19. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K., van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 2073-2081.
20. Constantine G.R., Ranasinghe P., Weeratunga P., et al. Addition of Propranolol in Resistant Arterial hypertension Treatment (APROPRIATE study): study protocol for a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Trials*. 2017. Vol.18, №1- P.124.
21. Dale A., Hartley P., Goldacre B.; COMPare project team. PATHWAY-2: spironolactone for resistant hypertension. *Lancet*. 2016. Vol.387(10026). P.1372-1373.
22. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E. et al. Endothelin. *Pharmacol Rev*. 2016. Vol.68, №2.P.357-418.
23. Digne-Malcolm H., Frise M.C., Dorrington K.L. How Do Antihypertensive Drugs Work? Insights from Studies of the Renal Regulation of Arterial Blood Pressure. *Front Physiol*. 2016. Vol.29, №7. P.320.
24. Drexler Y.R., Bomback A.S. Definition, identification and treatment of resistant hypertension in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2014. Vol. 29, №7. P.1327-1335.
25. Ewen S., Böhm M., Mahfoud F. Long-Term Follow-Up of Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension: Another Piece of the Puzzle? *Hypertension*. 2017. Vol.69, №5. P.782-784.
26. Garofalo C., Borrelli S., Pacilio M., Minutolo R., Chiodini P., De Nicola L., Conte G. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis*. 2016. Vol. 67, №1. P.89-97.
27. Gheewala P.A., Zaidi S.T., Jose M.D., Bereznicki L., Peterson G.M., Castolino R.L. Effectiveness of targeted screening for chronic kidney disease in the community setting: a systematic review. *J Nephrol*. 2017 [Epub ahead of print]
28. Fox C.S. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012. T. 380, № 9854. P.1662–1673.
29. Hamrahian S.M. Management of Hypertension in Patients with Chronic Kidney Disease. *Can J Cardiol*. 2017. Vol.33, №5. P. 557-576
30. Hamrahian S.M, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2016. P. 307-325.
31. Hering D., Trzebski A., Narkiewicz K. Recent advances in the pathophysiology of arterial hypertension: potential implications for clinical practice. *Pol Arch Intern Med*. 2017. Vol.127, №3. P.195-204.
32. Jager K.J., Fraser S.D.S. The ascending rank of chronic kidney disease in the global burden of disease study. *Nephrol Dial Transplant*. 2017. Vol.32 (suppl 2). ii121-ii128.
33. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K., et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013. Vol. 382. P. 260–272.
34. Judd E., Calhoun D.A. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015. Vol.22, №2. P.116-122.
35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. (Suppl.)*. 2012., № 2. P. 177-205

36. Kulenthiran S., Ewen S., Böhm M., Mahfoud F. Hypertension up to date: SPRINT to SPYRAL. *Clin Res Cardiol.* 2017 Mar 22. P.475-484.
37. Kuznik A., Mardekian J., Tarasenko L. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data, 2001-2010. *BMC Nephrol.* 2013. T. 14, № 1. C.132
38. Qaseem A. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2013. T. 159, № 12. pp. 835–47.
39. Quack I., Westenfeld R. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with kidney disease. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016. Vol.141, №24. P.1771-1776.
40. Leem J., Lee I.K. Mechanisms of Vascular Calcification: The Pivotal Role of Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016. Vol. 31, №1. P.52-61.
41. Liu X., Liu X., Huang W., Leo S., Li Y., Liu M., Yuan H. Evening -versus morning- dosing drug therapy for chronic kidney disease patients with hypertension: a systematic review. *Kidney Blood Press Res.* 2014. Vol.39, №5. P.427-440.
42. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V., et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015. Vol. 385. P. 1975–1982.
43. McGaughey T.J., Fletcher E.A., Shah S.A. Impact of Antihypertensive Agents on Central Systolic Blood Pressure and Augmentation Index: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens.* 2016. Vol.29, №4.-P.448-457.
44. Mahmoodi B.K. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* 2012. T. 380, № 9854. pp. 1649–61
45. Matsushita K., van der Velde M, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010. Vol. 375. P. 2073–2081.
46. Matsushita K., Coresh J., Sang Y., Chalmers J., Fox C., et al. CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. Vol.3, №7. P.514-525.
47. Namas W., Koistinen J., Paana T., Karjalainen P.P. Renal sympathetic denervation for treatment of patients with heart failure: summary of the available evidence. *Ann Med.* 2017. Vol. 10. P.1-12.
48. Raman V.K., Tsioufis C., Dumas M., Papademetriou V. Renal Denervation Therapy for Drug-Resistant Hypertension: Does It Still Work? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017. Vol.19, №5. P.39.
49. Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Zebekakis P.E. Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population. *Semin Nephrol.* 2014. Vol.34, №5. P.483-491.
50. Sim J.J., Bhandari S.K., Shi J., Reynolds K., Calhoun D.A., Kalantar-Zadeh K., Jacobsen S.J. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int.* 2015. Vol.88, №3. P.622-632.
51. Sternlicht H., Bakris G.L. The Kidney in Hypertension. *Med Clin North.* 2017. Vol. 101, №1. P. 207-217.
52. Sukkar L., Hong D., Wong M.G., Badve S.V., Rogers K., Perkovic V., Walsh M., Yu X., Hillis G.S., Gallagher M., Jardine M. Effects of ischaemic conditioning on major clinical outcomes in people undergoing invasive procedures: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016.Vol. 355. P.5599.
53. Tanner R.M., Calhoun D.A., Bell E.K., Irvin M.R., Lackland D.T., Oparil S., Warnock D., Muntner P. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013. Vol.8, №9. P.1583-1590.
54. Tataru A.P., Barry A.R. A Systematic Review of Add-on Pharmacologic Therapy in the Treatment of Resistant Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017 Mar 27. P.311-318
55. Thomopoulos C., Katsimagklis G., Archontakis S., Skalis G., Makris T. Optimizing the management of uncontrolled hypertension: what do triple fixed- dose drug combinations add? *Curr Vasc Pharmacol.* 2017. P. 37-46.
56. Tsioufis C., Dimitriadis K., Kordalis A., Dumas M., Konstantinidis D., Kalos T., Mahfoud

F., Papademetriou V., Tousoulis D. Renal denervation therapy: Can it contribute to better blood pressure control in hypertension? *Curr Vasc Pharmacol*. 2017. P. 145-158.

57. Tsuruya K., Eriguchi M. Cardiorenal syndrome in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015. Vol.24, №2. P.154-162.

58. Tsuruya K., Eriguchi M., Yamada S., Hirakata H., Kitazono T. Cardiorenal Syndrome in End-Stage Kidney Disease. *Blood Purif*. 2015. Vol.40, №4. P.337-343.

59. Weber M.A., Black H., Bakris G., Krum H., et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009. Vol.374 (9699). P.1423-1431.

60. Widimský J. PATHWAY-2 Study: spironolactone vs placebo, bisoprolol and doxazosin to determine optimal treatment of resistant hypertension. Spironolactone high effective in lowering blood pressure in drug

resistant hypertension. *Vnitř Lek*. 2015. Vol.61, №12. P.1067-1071.

61. Williams B., MacDonald T.M., Morant S.V., Brown M.J. PATHWAY-2: spironolactone for resistant hypertension - Authors' reply. *Lancet*. 2016. Vol. 387 (10026). P.1373-1374.

62. Wolley M.J., Stowasser M. Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: a Dangerous Liaison. *Curr Hypertens Rep*. 2016. Vol.18, №5. P.36.

63. Vemulapalli S., Tyson C.C., Svetkey L.P. Apparent treatment-resistant hypertension and chronic kidney disease: another cardiovascular-renal syndrome? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014. Vol. 21, №6. P.489-499.

64. Verdalles Ú., Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Quiroga B., Galan I., Verde E., Perez de Jose A., Luño J. Prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension and chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2016. Vol.36, №5. P.523-529.

#### **Контактная информация:**

**Мильчаков Кирилл Сергеевич.** Высшая школа управления здравоохранения. Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Почтовый адрес:** Российская Федерация, г. Москва, 119261 Ломоносовский Проспект 3 корпус 2 кв. 25

**E-mail:** info@lit-review.ru

**Телефон:** +79854619293