

Механизмы и факторы развития артериальной гипертензии у больных с различными типами морфологически верифицированного гломерулонефрита (обзор литературы)

Н. В. Теплова, зав. кафедрой клинической фармакологии, д.м.н., проф.¹

Е. М. Евсиков, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 1¹

В. И. Вечорко, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1¹, гл. врач²

Л. В. Корсакова, зав. отделением нефрологии²

Н. Г. Артамонова, ассистент кафедры клинической фармакологии¹

¹Лечебный факультет ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы»

Mechanisms and factors of arterial hypertension development in patients with various types of morphologically verified glomerulonephritis

N. V. Teplova, E. M. Evsikov, V. I. Vechorko, L. V. Korsakova, N. G. Artamonova

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 15 n.a. O. M. Filatov; Moscow, Russia

Резюме

В обзоре литературы приведены научные данные об основных механизмах развития и прогрессирования артериальной гипертензии у больных с гломерулонефритом, в том числе о генетически детерминированных. Конкретизированы механизмы сосудистого повреждения почек при формировании гипертензии с гиперурикемией и ожирением. Обсуждаются морфологические данные, согласно которым в формировании синдрома гипертензии принимают участие не только сосудистые повреждения артериальных структур, но и гиперплазия интактных клубочков и изменения тубулоинтерстиция.

Ключевые слова: гломерулонефрит, артериальная гипертензия, генетические факторы, морфология почек.

Summary

The literature review provides scientific data on the main mechanisms of the development and progression of arterial hypertension in patients with glomerulonephritis, including genetically determined ones. The mechanisms of vascular kidney damage during the formation of hypertension with hyperuricemia and obesity have been specified. Morphological data are discussed according to which not only vascular damage to arterial structures, but also hyperplasia of intact glomeruli and changes in tubulointerstitium are involved in the formation of hypertension syndrome.

Key words: glomerulonephritis, arterial hypertension, genetic factors, renal morphology.

Артериальная гипертензия, на развитие и прогрессирование которой существенно влияют как генетические особенности, так и неблагоприятные условия окружающей среды, является одним из самых значимых факторов риска при прогрессировании гломерулонефрита (ГН) до терминальных стадий хронической болезни почек (ХБП) [1]. Выявление генетических факторов, способствующих развитию гипертензии у пациентов с ХБП, и их коррекция в перспективе могут способствовать улучшению системы профилактики этого осложнения и повысить эффективность лечебных мероприятий.

1. Генетические факторы и механизмы в развитии синдрома артериальной гипертензии у больных гломерулонефритом

Ко многим уже идентифицированным генетическим факторам и заболеваниям, влияющим на риск развития гипертензии при ГН, видимо, можно отнести и врожденную олиgoneфронию (*oligonephronia*). В литературе аномалии числа клубочков *oligonephronia* и *oligomeganephronia* (OMN, OMH) описаны в двух формах: одна без каких-либо ассоциированных аномалий, спорадическая

и одиночная, а другая – с одной или несколькими аномалиями. Сотрудниками Института педиатрии (г. Рим, Италия) описан случай синдрома Вольфа-Хиршхорна (WHS) – редкое хромосомное заболевание, вызванное частичной делецией хромосомы 4 (4p16.3p16.2) у мальчика 9 лет с протеинурией WHS и гипертензией. По лабораторным данным, уровень креатинина сыворотки у него составлял 1,05 мг/дл, СКФ – 65,9 мл/мин/1,73м², холестерин – 280 мг/дл, триглицериды – 125 мг/дл и уровень электролитов были в пределах нормы. В анализе мочи уровень белка 2,72 г/л с соотношением белок/креатинин в моче (UP/UCr соотношение), равным 4,2 и диурезом 1100 мл. При УЗИ почек выявлялось их уменьшение с диффузно гиперэхогенной корой и плохо визуализированными пирамидами. Почечная биопсия выявила олиgoneфронию с очаговым сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС), связанным с начальной тубулоинтерстициальной склеротической атрофией. Ребенок получал терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ингибиторами АПФ) для уменьшения артериального давления (АД), протеинурии, замедления прогрессирования хронического заболевания почек. Авторы резюмируют, что многие случаи OMH связаны с аномалиями

в этой хромосоме. В опубликованных в литературе сериях случаев авторы наблюдали эту связь в 14 из 48 (29,2%) случаев и в 7 из этих 14 случаев – с WHS [2].

Изучение генных полиморфизмов, связанных с атеросклерозом и гипертензией, – новое направление в исследовании патогенеза липидных нарушений, часто диагностируемых при ГН и являющихся одним из маркеров нефротического синдрома [3]. В многоцентровом перекрестном генетическом исследовании больных с иммуноглобулин-А (IgA) нефропатией (IgAN), проведенном сотрудниками отдела гериатрии и нефрологии Университета (г. Осака, Япония) была изучена связь между гипертензией и 28 генными полиморфизмами с частотой минорного генотипа $\geq 10\%$ среди 100 полиморфизмов, связанных с атеросклерозом [4]. В ходе исследования были отобраны 240 пациентов (в возрасте 15–50 лет с протеинурией $\geq 0,25$ г в день) из 429 пациентов, у которых была диагностирована IgAN. Биопсия почки была выполнена между 1990 и 2005 годами и описана в предыдущем исследовании PREDICT-IgAN. В момент проведения биопсии почки гипертензию оценивали как уровень систолического артериального давления (САД) ≥ 140 и (или) диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. и (или) необходимость использования гипотензивных средств. Исследователи оценили связь между гипертензией и 28 полиморфизмами с частотой минорного генотипа $\geq 10\%$ среди 100 полиморфизмов, связанных с атеросклерозом, используя критерий χ^2 в доминантных и рецессивных моделях. Были определены полиморфизмы, связанные с гипертензией, в многомерных моделях логистической регрессии. Артериальная гипертензия в этой выборке была у 36,3%. Из 28 полиморфизмов критерий χ^2 показал, что CD 14 (–159CC против CT/TT) и ACE (DD против DI/II) были достоверно связаны с артериальной гипертензией. Модели многомерной логистической регрессии показали, что CD 14–159CC (против CT/TT, отношение шансов 3,58) и ACE DD (против DI/II, отношение шансов 4,41) были независимо связаны с гипертензией. Сделан вывод, что генетические полиморфизмы CD 14 C–159T и ACE I/D способствовали развитию гипертензии у пациентов с IgAN [4].

Другое направление генетических исследований при тяжелой АГ у больных гломерулонефритом – изучение состояния гуморальных прессорных систем. Исследование значения генетических факторов регуляции активности симпатико-адреналовой системы почек в развитии злокачественной гипертензии у больных с идиопатической IgA-нефропатией было проведено китайскими нефрологами из отдела нефрологии Пекинского университета (КНР). Целью исследования было выяснить, связаны ли генетические варианты в промоторе хромогранина А (CHGA) со злокачественной гипертензией и функциональным повреждением почек. Хромогранин А (CHGA) является основным белком, совместно хранящимся и совместно высвобождаемым с катехоламинами из секреторных везикул в мозге надпочечников и постганглионарных симпатических аксонов и отражающим активность симпатико-адреналовой системы – выделения катехоламинов в системный кровоток. Повышенный сывороточный CHGA был ранее обнаружен у пациентов не только с гипертензивной болезнью, но и с гипертензивными последствиями, такими

как сердечная или почечная недостаточность. Полиморфизм промотора CHGA был изучен авторами у 39 пациентов со злокачественной гипертензией, вторичной к идиопатической IgA-нефропатии (IgAN-МНТ), у 23 пациентов с первичной злокачественной гипертензией и у 63 лиц контрольной группы [5]. Все пациенты были генотипированы секвенированием. Четыре диплоидных генотипа с незначительными частотами аллелей приблизительно $\geq 10\%$ для отдельных локусов или гаплотипов SNP CHGA сравнивали среди пациентов с IgAN-МНТ, первичной злокачественной гипертензией и нормотензивным контролем. Исследователи установили, что полиморфизмы и гаплотипы промотора CHGA не были связаны с первичной МГТ и IgAN-МГТ. Среди 39 пациентов с IgAN-МНТ, у которых имелись клинические и гистологические данные, пациенты с генотипом –415TT имели более высокий уровень креатинина в сыворотке (Scr), чем пациенты с генотипом –415TC/CC ($636,00 \pm 524,00$ против $277,00 \pm 196,39$ мкмоль/л). Специфическое значение оценки гаплотипа ATC составляло 2,25. Авторы сделали вывод, что его варианты могут играть роль в почечной дисфункции у пациентов с IgAN-МНТ.

2. Метаболические факторы и механизмы в развитии артериальной гипертензии при гломерулонефрите

Как один из наиболее значимых факторов в развитии АГ у больных ГН, не страдающих сахарным диабетом, нефрологи выделяют гиперурикемию. В контролируемом ретроспективном исследовании по оценке морфологических изменений почек у больных ГН, проведенном сотрудниками отделения нефрологии первого госпиталя университета Джилин (г. Ханьхун, КНР) у взрослых больных с IgA-нефропатией было установлено, что тубулоинтерстициальные поражения (ТИЛ) степени III + IV чаще отмечались в группе с гиперурикемией, у 68,3% больных, в то время как изменения ТИЛ II степени чаще выявлялись в группе без гиперурикемии, в 76,6% случаев. Градации повреждения почечной артерии II + III чаще выявлялись в группе с гиперурикемией, которая составила 73,2%, в то время как степень повреждения почечной артерии 0 + I была больше в группе без гиперурикемии в 69,2% случаев. Исследователи выявили достоверные различия между группой с гиперурикемией и группой без гиперурикемии по частоте артериальной гипертензии (63,4 против 38,3%), длительность заболевания ($[18,9 \pm 10,1]$ против $[9,4 \pm 3,9]$ месяца) и индекс массы тела ($[22,8 \pm 3,6]$ против $[15,3 \pm 2,5]$ кг/м²). Авторы пришли к выводу, что уровень мочевой кислоты был связан у таких больных с количеством белка в моче за 24 часа, уровнем артериального давления и функцией почек при нефропатии IgA, а степень тубулоинтерстициальных поражений ТИЛ и степень повреждения почечной артерии были более тяжелыми в группе с гиперурикемией [6].

Для оценки связи гиперурикемии с развитием сосудистых повреждений почек японские нефрологи из отдела кардиоваскулярной медицины и Университета Риукиус (г. Окинава, Япония) исследовали поперечную связь уровней сывороточной мочевой кислоты (UA) с почечным артериальным гиалинозом и утолщением стенки. Параметры артериол были

оценены полуколичественно у 167 пациентов с ХБП (средний возраст 42,4 года; 86 мужчин и 81 женщина), у которых была проведена биопсия почки. Исследователи выявили гиалиноз у 94 (56%) пациентов и утолщение стенки артериол у 119 (71%) пациентов. По мере повышения уровня UA доля гиалиноза и утолщения стенки более высокого уровня (степени II и III) увеличивалась. Частота гипертензии, сахарного диабета и расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² и гиперурикемия (UA $\geq$ 7 мг/дл) были в значительной степени связаны с более высоким риском развития гиалиноза и утолщением стенок более высоких градаций. Авторы считают, что гиперурикемия может быть существенно связана с повреждением почечных артериол у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [7].

Данные современных морфологических исследований почек больных с ГН позволяют считать, что гиперурикемия при IgA-нефропатии и АГ может быть связана не только с ангиопатией, но и повреждением других структур почек. В исследовании китайских нефрологов из отдела нефрологии народного госпиталя г. Гуанчжоу (КНР) было проведено клинко-морфологическое сопоставление с целью определить, повреждение каких внутрпочечных структур связано у пациентов с IgA-нефропатией с развитием синдрома АГ и повышенным уровнем мочевого кислоты. Исследование включало в общей сложности данные 171 пациента с IgA-нефропатией, диагностированной при биопсии, которые были разделены на три группы: нормотензивная с нормальным уровнем мочевого кислоты (группа 1), нормотензивная с повышенным уровнем мочевого кислоты (группа 2) и гипертоническая группа с повышенным уровнем мочевого кислоты (группа 3). Клинко-патологические особенности сравнивались между тремя группами. Исследователями было установлено, что от показателей с 1-й до 3-й группы продолжительность болезни удлинчалась, масса тела увеличивалась, систолическое и диастолическое давление, азот мочевины крови и креатинин сыворотки крови повышались, скорость клубочковой фильтрации снижалась, а белок мочи за 24 часа увеличивался. Уровни апополипротеина А, липопротеина высокой плотности и альбумина снижались, а концентрация апополипротеина В100, триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности увеличивались. Повреждения клубочков, тубулоинтерстициальные поражения и гипертрофия артериол увеличивались в таком же порядке. Мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит был основным патологическим типом в группах 1 и 2, а очаговый сегментарный гломерулонефрит или гломерулонефрит с тотальным склерозированием были основными типами IgA-нефропатии в группе 3. Исследователями сделан вывод, о том, что пациенты с IgA-нефропатией и повышенным уровнем мочевого кислоты отличаются более значительными клинко-патологическими признаками повреждения клубочков, тубулоинтерстиция и гипертрофии артериол, чем пациенты с нормальным уровнем мочевого кислоты, при этом артериальная гипертензия может быть связана с увеличением таких повреждений [8].

Значимость гиперурикемии в развитии таких морфологических изменений почек, как сегментарный гломерулосклероз, канальцевая атрофия / интерстициальный фиброз и интерстициальное воспаление у больных с первичным

IgAN была изучена в одноцентровом ретроспективном когортном исследовании сотрудников отдела нефрологии Университетского госпиталя им. Сунь Ят-сена (г. Гуанчжоу, КНР). Было обследовано 1413 пациентов с доказанным биопсией первичным IgAN. Данные пациентов разделили на шесть групп по уровню протеинурии, исследованной в период забора биоптата (до 0,30 г в сутки, 0,31–0,50; 0,51–1,00; 1,01–2,00; 2,01–3,00 и более 3,00 г в сутки). У пациентов с протеинурией более 0,50 г в сутки имелись значительные различия в клинко-биохимических характеристиках: более высокая частота гипертензии, гипоальбуминемии, гиперурикемии, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, признаки значительного нарушения почечной функции, более высокая доля сегментарного гломерулосклероза, канальцевой атрофии / интерстициального фиброза и интерстициального воспаления. Даже у пациентов с протеинурией 0,31–0,50 г в сутки обнаруживались более высокое содержание мочевого кислоты, более низкий уровень общего сывороточного белка и альбумина, более высокая доля почечных полулуний и признаки глобального гломерулосклероза. Линейный регрессионный анализ множественных факторов риска показал, что между протеинурией и сывороточным альбумином, мочевого кислотой, общим холестерином, триглицеридом, систолическим артериальным давлением, степенью сегментарного гломерулосклероза, пропорциями полулуний и глобальным гломерулосклерозом имелись существенные ассоциации [8].

Считается, что гиперурикемия является независимым фактором риска развития почечной недостаточности при IgA-нефропатии (IgAN). Тем не менее ни одно из опубликованных исследований не оценивало влияния аллопуринола на клинический исход при гиперурикемическом IgAN. Эта задача была поставлена у сотрудников отдела нефрологии госпиталя им. Сен Ют-сена (г. Гуанчжоу, КНР) при проведении ретроспективного когортного исследования у 353 пациентов с IgAN для изучения взаимосвязи между мочевого кислотой (UA) и прогрессированием почечной недостаточности в среднем в течение 5 лет. Затем 40 пациентов с гиперурикемией IgAN были рандомизированы для лечения аллопуринолом 100–300 мг в день или обычной терапии (группа сравнения) в течение 6 месяцев. Конечной точкой исследования были прогрессирование заболевания почек и (или) снижение артериального давления. Согласно результатам исследования, гиперурикемия независимо предсказывала почечную выживаемость через 1, 3 и 5 лет после корректировки на различные исходные оценки скоростей клубочковой фильтрации. В рандомизированном контролируемом исследовании аллопуринол существенно не влиял на показатели, отражающие прогрессирование поражения почек или протеинурию. Дозировка антигипертензивного препарата была снижена в 7 из 9 случаев с гипертензией в группе аллопуринола по сравнению с 0 из 9 случаев в контрольной группе. Уровни UA значимо коррелировали со средним артериальным давлением у нормотензивных пациентов. По мнению авторов, гиперурикемия – важный предсказательный критерий прогрессирования IgAN независимо от исходной оценки скорости клубочковой фильтрации [9]. Авторы сделали вывод о том, что аллопуринол может улучшить контроль артериального давления. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить влияние снижения UA на нефропротекцию у больных IgAN.

Влияние ожирения и избыточного веса на течение IgA-нефропатии и риск развития АГ остается неясным для азиатских групп населения, которому, как правило, свойственна худоба. Целью исследования сотрудников отдела нефрологии медицинского факультета Токийского университета (Япония) было изучение связи между индексом массы тела (ИМТ) и другими метаболическими факторами и влияние их изменений на прогноз у японских пациентов с IgA-нефропатией (IgAN). В общей сложности были исследованы 193 пациента с IgAN, которые были разделены на три группы в равной степени в соответствии с ИМТ: группа L (группа худых, ИМТ: 15,6–20,1 кг/м²), группа M (средняя группа, ИМТ: 20,2–23,0 кг/м²) и группа O (группа ожирения, ИМТ: 23,1–31,9 кг/м²). Исследователями были проанализированы клинические данные, полученные в период проведения почечной биопсии, и проведена оценка прогрессирования заболевания после почечной биопсии. В период биопсии почки – гипертензия, дислипидемия, гиперурикемия и гиперкомplementемия выявлялись чаще в группе с ожирением, были более значительными по сравнению с таковыми в группе L и (или) группе M. Уровни мочевого кислоты, триглицеридов, фракций комплемента C3, C4, холестерина липопротеинов высокой плотности, креатинина сыворотки, систолического артериального давления и диастолического АД достоверно коррелировали с ИМТ. В группе больных с ожирением уменьшение экскреции белка в моче в течении последующих 5 лет наблюдения было значительным и достоверным. При последующем наблюдении показатель ИМТ в каждой группе больных был примерно таким же, как при биопсии почки. Авторы отметили, что у пациентов с агрессивной терапией, такой как стероидная терапия в группе с ожирением, не было выявлено серьезных побочных эффектов, за исключением небольшого повышения общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности [10].

3. Изменение активности прессорных систем и роль электролитных нарушений в развитии синдрома артериальной гипертензии при гломерулопатиях

Водно-электролитные нарушения называются в нефрологических руководствах и рекомендациях основным фактором в механизмах развития артериальной гипертензии у больных при хроническом ГН, устойчивость и тяжесть которой в основном зависит от объема – увеличения объема крови, что не связано с ухудшением функции почек. Считается, что пациенты с хроническим нефритом становятся чувствительными к соли по мере того, как прогрессирует повреждение почек и формируется артериосклероз. Развитие последующей почечной ишемии может вызывать стимуляцию внутрипочечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышение АД [11, 12].

В обзоре корейских нефрологов из отдела нефрологии Сеульского университета (Корея) суммированы основные современные представления о механизмах АГ при ГН. Согласно этим сведениям хронический гломерулонефрит (GN), который включает в себя очаговый сегментарный гломерулосклероз и пролиферативные формы ГН, такие как IgA-нефропатия, увеличивает риск развития гипертензии. Гиперактивность симпатической нервной системы, как и повышение активности РААС, также способствует формированию гипертензии при хронической АГ [13].

Концепция о решающем значении повышенной чувствительности к избытку соли в диете в развитии АГ при ГН была исследована в работах японских нефрологов из центра нефрологии и гипертензии генерального госпиталя г. Осаки (Япония). Ранее в клинических исследованиях было доказано, что артериальное давление у пациентов с IgA-нефропатией становится чувствительным к соли по мере прогрессирования повреждения почек, что повышенные уровни ангиотензиногена в моче у таких пациентов тесно связаны с повышенной экспрессией ангиотензиногена в почечной ткани и уровнями ангиотензина II. Продолжая изучение взаимосвязи между ангиотензиногеном в моче и солевой чувствительностью артериального давления у пациентов с IgA-нефропатией, авторы исследовали 41 пациента с IgA-нефропатией в условиях различного солевого режима, при котором пациент потреблял обычную солевую диету (12 г в сутки NaCl) в течение недели и малосолевую диету (5 г в сутки NaCl) в течение недели в случайном порядке. Индекс чувствительности к соли рассчитывали как обратную величину наклона кривой «давление – натрийурез», построенной путем связывания двух точек данных, полученных во время потребления каждой диеты. Активность РАС оценивали по изменениям активности мочевого ангиотензиногена. Исследователи установили, что соотношение креатинина было значительно выше у пациентов, которые придерживались обычной солевой диеты, по сравнению с диетой с низким содержанием соли. Авторы сделали вывод, что несоответствующее увеличение внутрипочечного ангиотензиногена, вызванное высоким потреблением соли и прогрессированием почечных повреждений, способствует развитию чувствительного к соли типа гипертензии у пациентов с IgA-нефропатией [14].

Основная роль активации РАС в развитии АГ при ГН не подвергается в настоящее время нефрологами и кардиологами сомнению, а в проводимых исследованиях на новом методическом уровне разрабатываются методы мониторинга ее состояния. В работе авторов из центра нефрологии Университета Нового Орлеана (США) было показано, что иммунореактивность интратенального ангиотензиногена (АГТ) была значительно повышена у пациентов с IgA-нефропатией. Исследователи разработали прямой иммуноферментный тест для измерения АГТ в плазме и моче (UAGT) у людей. Для проверки гипотезы, что уровни UAGT повышены у пациентов с хроническим гломерулонефритом, авторы проанализировали результаты исследования 100 образцов мочи от 70 пациентов с хроническим гломерулонефритом (26 от пациентов с нефропатией IgA, 24 от больных пурпурным нефритом, 8 – с волчаночным нефритом, 7 – с очаговым сегментарным гломерулосклерозом и 5 – с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом без IgA). Данные 30 пациентов с нормальным АД служили контролем. В исследовании было установлено, что отношение UAGT/креатинин (UAGT/UCr) положительно коррелировало с диастолическим артериальным давлением, соотношением альбумин/креатинин в моче, соотношением белок/креатинин в моче и латентной эритроцитурией. Отношение UAGT/UCr было значительно увеличено у пациентов с хроническим гломерулонефритом, не получавших блокаторы ренин-ангиотензиновой системы

(РАС), по сравнению с контрольными пациентами. У пациентов с гломерулонефритом, получавших блокаторы РАС, отмечалось заметное снижение этого показателя. Результаты указывают на то, что UAGT увеличиваются у пациентов с хроническим гломерулонефритом, а лечение блокаторами RAS снижает активность UAGT. Авторы сделали вывод, о том, что эффективность блокады RAS для снижения активности внутрипочечного RAS может быть подтверждена измерением UAGT у пациентов с хроническим гломерулонефритом [15].

Сходное по методическим подходам исследование активности РАС у нормотензивных больных с нефропатией IgA было проведено нефрологами из Университета Хамамацу (Япония). Авторы исследовали взаимосвязь между экскрецией ангиотензиногена в моче (U-AGT), которая отражает внутрипочечную активность РАС, и структурным повреждением почек. Оценивались гиперцеллюлярность эндокапиллярных и мезангиальных клеток, уровни артериолярного гиалиноза и атеросклероза и глобальный процент гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза у пациентов с нефропатией IgA (в возрасте $39,2 \pm 13,6$ года, 10 мужчин и 17 женщин, расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] составляла $74,0 \pm 17,3$ мл/мин/1,73 м², экскреция белка с мочой – $0,58 \pm 0,50$ г в сутки, экскреция U-AGT – $64,9 \pm 100,6$ мкг в сутки). Выраженность артериосклероза имела значительную положительную связь с уровнями экскреции U-AGT в дневное и ночное время. В отличие от этого, уровни гиперцеллюлярности эндокапиллярных и мезангиальных клеток и артериолярный гиалиноз, а также глобальный процент гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза не коррелировали с уровнями экскреции U-AGT в дневное и ночное время. Уровни экскреции U-AGT в дневное и ночное время были выше у пациентов с артериосклеротическими изменениями, чем у пациентов без них. Множественный линейный регрессионный анализ показал, что уровни артериосклероза имели значительную положительную связь с уровнями экскреции U-AGT ночью, после поправки на возраст, пол, индекс массы тела и СКФ. Однако, когда уровень диастолического АД был добавлен в анализ в качестве независимой переменной, связь между экскрецией U-AGT ночью и артериосклерозом перестала быть значимой. Исследователями сделан вывод, что у пациентов с нормотензивной нефропатией IgA внутрипочечная активация RAS ночью, с развитием ночной гипертонии, может быть связана с артериосклерозом почечных сосудов [16].

4. Роль изменений структуры и морфологии почек у больных ГН в развитии АГ

Термин «гипертонический нефросклероз» традиционно используется в специальной литературе для описания клинического синдрома, характеризующегося длительной гипертонической болезнью, гипертонической ретинопатией, гипертрофией левого желудочка, минимальной протеинурией и прогрессирующей почечной недостаточностью. До настоящего времени частота этого типа поражения почек у больных ГН не была точно оценена, а при отсутствии биопсии почки диагноз «гипертонический нефросклероз» является диагнозом исключения [17].

Частота морфологических признаков первичной сосудистой гипертонии при различных гистологических видах ГН была исследована морфологами и нефрологами отдела нефрологии Каирского университета (Египет) в большом клинико-морфологическом исследовании. Исследователи ретроспективно изучили данные 735 пациентов, у которых была выполнена биопсия почки в университетских больницах Айн-Шамс в период с января 2008 года по декабрь 2010 года. Распространенность сосудистых гипертонических изменений изучалась с точки зрения клинической картины и клубочковой патологии. Соотношение мужчин и женщин составляло 1:1, а средний возраст – 27 ± 17 лет. Никаких изменений, характерных для первичной сосудистой гипертонии, не было обнаружено в 44,5% биопсий, в то время как легкие, умеренные и тяжелые изменения были обнаружены в 28,0, 22,0 и 4,2% случаев соответственно. Злокачественные гипертонические изменения наблюдались в 1,2% биопсий. Волчаночный нефрит был наиболее распространенной этиологией, представляющей 18,9% всех случаев, с признаками вторичного очагового (фокального) сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) (13,5%), с признаками мембранопротрофического гломерулонефрита (13,3%) и мембранозного гломерулонефрита (8,2%). Изменения, характерные для артериальной гипертонии от умеренной до тяжелой, чаще встречались при биопсии, имеющей характеристики ФСГС, по сравнению с другими видами гломерулопатий. Гипертонический нефросклероз, как единственная причина почечной недостаточности, выявлялся только в 1,6% случаев. Существенные ассоциации были обнаружены между степенью сосудистых гипертонических изменений почек и степенью гипертонии. Пациенты с тяжелыми сосудистыми гипертоническими изменениями были значительно старше и имели более высокий уровень креатинина в сыворотке по сравнению с больными других групп. Авторы делают вывод, что наличие в анамнезе артериальной гипертонии и степень ее тяжести существенно связаны с выраженностью сосудистых гипертонических изменений в биоптатах почки. Характерные для артериальной гипертонии изменения, от умеренной до тяжелой степени, чаще встречаются при биопсии почек с картиной ФСГС, чем при других типах гломерулопатий [18].

При осложнении ГН артериальной гипертонией описываются различные типы поражений почечных артерий – утолщение артериальных фиброзных тканей интимы, артериолярный гиалин, набухание артериолярных эндотелиоцитов, инфильтрация артериолярных воспалительных клеток и артериолярный тромбоз, связь которых с патогенезом АГ не до конца ясна [19]. В клинико-морфологическом исследовании больных с IgA-нефропатией, выполненном сотрудниками китайского отдела нефрологии госпиталя Зенгджоу (КНР) был изучен характер внутрипочечных артериальных поражений и проведена оценка его прогностического значения у пациентов с IgAN. Первичной конечной точкой исследования было снижение на 50% расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или развитие терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН). Различные типы поражений почечных артерий (утолщение артериальных фиброзных тканей интимы,

артериоларный гиалин, набухание артериоларных эндотелиоцитов, инфильтрация артериоларных воспалительных клеток и артериоларный тромбоз), выявленные у 1 683 пациентов с IgAN, были рассмотрены и реклассифицированы с использованием полуколичественной системы подсчета. Изучена их корреляция с клиническими особенностями заболевания, с патологическими симптомами и почечными исходами. Распространенность внутривисцеральных артериальных поражений была у пациентов с IgAN высокой – до 72,2 %. Из них у 978 (58,1 %) пациентов было выявлено артериальное фиброзное утолщение интимы, у 350 (20,8 %) пациентов – артериоларный гиалиноз, у 432 (25,7 %) пациентов – отек артериоларных эндотелиоцитов, у 356 (21,2 %) пациентов – признаки артериоларной инфильтрации воспалительными клетками и 43 (2,6 %) пациента – признаки артериоларного тромбоза. Артериальное фиброзное утолщение интимы и артериоларный гиалиноз были тесно связаны с более высоким средним артериальным давлением и снижением СКФ, но не были связаны с уровнем протеинурии, оцененной во время выполнения биопсии почки. Напротив, набухание артериоларных эндотелиоцитов и артериоларный тромбоз коррелировали с более тяжелой протеинурией, а также более высоким средним артериальным давлением и снижением СКФ. Во время наблюдения пациенты с сосудистыми поражениями получали более высокие дозы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и меньше глюкокортикоидов и имели худшие почечные исходы. Данное исследование демонстрирует высокую распространенность сосудистых поражений, в том числе хронических и острых артериальных патологических изменений, у пациентов с IgAN. Наличие сосудистых поражений почек было связано с более высоким средним артериальным давлением, снижением СКФ и более плохими почечными исходами, на которые можно влиять введением в терапию блокаторов рецепторов РАС [20].

В литературе, посвященной изменению морфологии почек у больных с гломерулопатиями и сахарным диабетом, в малой степени отражены вопросы целостности нефрона, состояния канальцевого аппарата и собирательных трубочек, которые определяют объем экскреторной функции органа и могут быть связаны с уровнем АД и риском прогрессирования гипертонии. В морфологическом исследовании сотрудников отделения нефрологии и диализа госпиталя св. Марии г. Эболи (Италия) была поставлена цель оценить целостность нефрона при наиболее распространенных формах гломерулопатий, сопоставить новые полуавтоматические, количественные характеристики биопсии почек (например, фрактальный анализ) с клиническими и гематологическими параметрами, используя схему поперечного сечения, используя слайд-изображения 67 биопсий пациентов с диагнозами «диабетическая нефропатия», «гипертоническая нефропатия», «очаговый сегментарный гломерулосклероз» (ФСГС) и «IgA-нефропатия». Изображения были полуавтоматически определены количественно в среде ImageJ, чтобы получить информацию о плотности клубочков, плотности собирательных трубочек, числе канальцев и фрактальном размере просвета трубочек в коре (индекс сложности

трубчатых структур). У каждого пациента были оценены клинико-биохимические данные, включая уровень мочевой кислоты и СКФ, при определении уровней креатинина в крови и моче. По результатам исследования, линейная связь между СКФ и плотностью клубочков в препарате наблюдалась при гипертонии и ФСГС, но не при диабетической нефропатии, и наоборот, рСКФ коррелировал с плотностью канальцев при разных условиях окраски клубочков. Более того, плотность канальцев линейно коррелировала с уровнями мочевой кислоты при различных патологических состояниях. Фрактальный размер просвета канальцев коррелировал с уровнем СКФ, но только у пациентов с АГ. Уровень артериального давления не коррелировал ни с одним из протестированных морфологических показателей. Авторы предложили использование фрактальной размерности в качестве нового морфологического критерия целостности нефрона у больных с ГН [21].

Уменьшение числа действующих нефронов, связанную с ним гипертрофию интактных нефронов, развитие синдрома гиперфильтрации и изменение чувствительности к поваренной соли нефрологи оценивают как основной механизм формирования синдрома АГ при всех типах гломерулопатий. Синдром гиперфильтрации, как отражение процесса функциональной перегрузки интактных клубочков и их компенсаторной гиперфункции при ГН, традиционно связывается с формированием АГ и плохим прогнозом заболевания, однако этот механизм не был ранее детально изучен при проведении клинико-гистологических сопоставлений [12, 19, 22]. В клинико-морфологическом исследовании почек у больных с сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС, FSGS) при идиопатическом мембранозном гломерулонефрите (ИМГН, IMGN), выполненном сотрудниками отдела патологии Института медицинских исследований г. Нью Дели (Индия) были изучены данные биопсии почек 23 пациентов с IMGN с признаками FSGS. Они были сопоставлены с данными исследования биоптатов 35 пациентов, страдавших только IMGN, в сравнении с клиническими и лабораторными характеристиками. Оценивались световые микроскопические данные и стереологические параметры (площадь поперечного сечения клубочков и предполагаемый объем клубочков). По результатам исследования, в группе пациентов с ИМГН-ФСГС частота гипертонии была значительно выше. Средняя 24-часовая экскреция белка с мочой была выше в группе с IMGN-FSGS ($7,40 \pm 1,36$ г) по сравнению с пациентами с IMGN ($3,85 \pm 0,70$ г). При световой микроскопии биоптатов почки у больных IMGN-FSGS чаще выявлялись мезангиальная гиперцеллюлярность и более обширное тубуло-интерстициальное поражение, чем у больных только с одним IMGN. Стереологический анализ показал, что несклерозированные клубочки при биопсии у больных IMGN-FSGS имели более высокую среднюю площадь поперечного сечения по сравнению с клубочками в случае только с IMGN. Результаты исследования объективно подтверждают расширение клубочков в несклерозированных участках почек у больных IMGN с FSGS. Этот признак может свидетельствовать о возможном развитии синдрома гиперфильтрации при ФСГС, что является плохим прогностическим фактором при IMGN [23].

Не только сосудистые и гломерулярные поражения при ГН могут быть причиной формирования синдрома АГ. Согласно вновь полученным данным по изучению гистологических изменений почек, в этом процессе существенная роль может принадлежать изменениям интерстиция и канальцев. Единичные пока исследования с оценкой морфологии почек у больных с гломерулонефритом и ХБП были посвящены выяснению значимости тубулоинтерстициального повреждения почек (ТИД) в развитии АГ и терминальной ХБП. В работе итальянских нефрологов из Фонда ренальных заболеваний в г. Милане (Италия) оценивалась связь между ТИД, артериальным гиалинозом и артериальной гипертензией у 132 пациентов с IgA-нефропатией (IgAN) и 79 пациентами с идиопатической мембранной нефропатией (IMN). При биопсии почки с тубулоинтерстициальным повреждением и артериальным гиалинозом оценивались полуколичественно. Было измерено соотношение белок/креатинин в моче (P/C), фракционное выведение (FE $\alpha 1m$) $\alpha 1$ -микроглобулина, соотношение β -NAG/креатинин в моче (NAG/C/eGFR) и структура SDS-PAGE в моче. Авторы установили, что у больных с IgAN показатель артериального гиалиноза (АН) коррелирует с показателем ТИД, FE $\alpha 1m$ и NAG/C/eGFR но не с P/C. Пациенты с АГ или без него отличались наличием признаков глобального гломерулосклероза (GGS), выраженностью тубулоинтерстициального повреждения, объемом выведения альфа-1-микроглобулина (FE $\alpha 1m$), но не величиной соотношения белок/креатинин в моче (P/C). У больных с IMN выраженность артериального гиалиноза АН коррелировала со степенью тубулоинтерстициального повреждения и экскрецией альфа-1-микроглобулина. Пациенты с АГ или без него отличались по показателям распространенности гломерулосклероза и экскреции микроглобулина с мочой. Авторы делают вывод, что при различных вариантах гломерулонефрита общий путь прогрессирования до терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) – это тубулоинтерстициальное повреждение (ТИД), основными детерминантами которого являются протеинурия и гипоксия, обусловленные гемодинамическими и сосудистыми изменениями, которые снижают интерстициальный кровоток. Артериальный гиалиноз и артериальную гипертензию можно считать суррогатными маркерами интерстициальной гипоксии. Артериальный гиалиноз и артериальная гипертензия, связанные с тубулоинтерстициальным повреждением и глобальным гломерулосклерозом, – это факторы, которые уменьшают площадь интерстициального капиллярного русла и объем кровотока, они могут рассматриваться как надежные суррогатные маркеры органной гипоксии [24].

Оценка значимости различных гистологических вариантов повреждения почек, в том числе подтипов сегментарного склероза (ФСГС), в формировании клинической картины ГН и развитии артериальной гипертензии у больных с IgAN нашла также отражение в большом клинико-патологическом проспективном исследовании бразильских нефрологов из Университета Триангуло Минейро (Бразилия). Авторами были проанализированы данные биопсии почек 103 пациентов с верифицированным IgAN. Использовались принципы классификации повреждения почек по обновленной

Оксфордской классификации 2017 года с одновременной классификационной оценкой очагов ФСГС. В анализе были использованы кривые ROC, одномерные и многомерные логистические регрессии. При использовании оценки морфологических изменений по Оксфордской классификации было отмечено, что большинство пациентов с IgAN имели признаки мезангиальной гиперцеллюлярности менее чем в половине клубочков (M0), признаки сегментарного гломерулосклероза (S1), интерстициального фиброза и канальцевой атрофии – более чем в половине случаев (T2), и не имели признаков эндокапиллярной гиперцеллюлярности (E0) и полулуний (C0). При анализе клинико-лабораторных и морфологических взаимосвязей было установлено, что наличие артериальной гипертензии увеличивало вероятность возникновения мезангиальной гиперцеллюлярности I степени (M1) в 2,54 раза. На каждую единицу повышенного креатинина в 2,6 раза увеличивался риск развития эндокапиллярной гиперцеллюлярности (E1). Признаки сегментарного гломерулосклероза (S1) соотносились с уровнем протеинурии с чувствительностью 75,0% и специфичностью 90,9%. Для каждой единицы увеличения СКФ вероятность выявления T2 снижалась на 6,0% по сравнению с интерстициальным фиброзом градации T0. Наличию гипертензии соответствовала вероятность изменения структуры почек типа T2 в пять раз больше, чем при T0. Для каждой единицы увеличения концентрации креатинина в 2,8 раза возрастал риск выявления гломерулосклероза с полулуниями (C1). Уровень креатинина с высокой чувствительностью 75,8% и специфичностью 75,0% позволял прогнозирование изменений типа C1, и наоборот, для каждой единицы СКФ вероятность морфологических изменений с полулуниями уменьшалась на 4,0%. Другими клиническими признаками, связанными с гломерулосклерозом, являлись гипертензия и протеинурия. Для оценки роли морфологических изменений, используемых для классификации подтипов ФСГС и их связи с клиническими признаками IgAN, пациентов разделили на группы с сегментарным склерозом S0 и S1. По данным такого сопоставления было выявлено, что протеинурия была единственным клиническим параметром, который значительно различался в группах соответственно, в группе S0 – 0,30 (0,00–2,10) и 1,6 (0,02–16,20) г в сутки в группе S1. Подтипами ФСГС, связанными с протеинурией, были клеточный и перихилярный (воротный). Гистологические подтипы фокально-сегментарного гломерулосклероза, классически связанные с подоцитопатиями, у больных IgAN не коррелировали с основными перечисленными клиническими симптомами заболевания. Авторы сделали вывод, что гистологические изменения почек у больных с IgAN, имеющие классификационные признаки ФСГС, но не связанные конкретно с подоцитопатиями, также могут быть связаны с клиническими проявлениями заболевания, влияющими на прогрессирование заболевания почек [25].

Роль ожирения в развитии АГ при очаговом сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС) и IgA-нефропатии (IgAN) была изучена в двух современных морфологических исследованиях. По данным нефрологов из лаборатории электронной микроскопии Медицинского факультета г. Туниса (Тунис), связанная с ожирением и артериальной

гипертензией, гломерулопатия (ORG), является вторичной формой очагового сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), возникающей у пациентов с ожирением с индексом массы тела выше 30 кг/м². Заболевание чаще проявляется протеинурией нефротического диапазона без полного нефротического синдрома и прогрессирующей почечной недостаточности. Характерные морфологические особенности данной патологии включают гломеруломегалию, преобладание перигиллярного (воротного) варианта ФСГС и относительно легкое слияние висцеральных эпителиальных клеток с подоцитами. Концепция истощения подоцитов, как движущей силы образования рубцов в клубочках при ФСГС, связанном с ожирением, хорошо документирована. Основные механизмы этого варианта ГН, вероятно, частично связаны с окислительным стрессом, нарушением целостности щелевой диафрагмы и клеточной адгезией, обусловленной главным образом воздействием ангиотензина II и трансформирующего фактора роста β , а также влиянием опосредованной гипертензии, механической нагрузкой на фильтрующие структуры почечного клубочка [26].

Таким образом, конкретными механизмами развития АГ у больных ГН могут быть генетические, в том числе связанные с олигонефронией, уменьшением действующей паренхимы почек под влиянием повреждающих агентов, в том числе гиперурикемии. Развитие нефросклероза и изменение структуры почечных сосудов у больных с гломерулопатией могут реализовать гипертензивные механизмы изменения солевой чувствительности и увеличения внутрипочечной активности ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой систем. Новые методы диагностики активизации внутрипочечных прессорных гуморальных систем, в том числе определение уровня мочевого ангиотензина, видимо, могут расширить спектр показаний к назначению терапии ингибиторами АПФ для предупреждения почечных повреждений и прогрессирования гипертензии и воспалительных процессов [12, 19, 27]. В то же время данные, полученные нефрологами в клинико-морфологических исследованиях, свидетельствуют о наибольшей значимости острых сосудистых изменений с изменением геометрии эндотелия почечных артерий и тромбозами артериол, которые сочетаются с повышением АД, активацией почечной ренин-ангиотензиновой системы, развитием тяжелой протеинурии, снижением скорости клубочковой фильтрации и прогрессированием до терминальных стадий ХБП и в меньшей значимости – процессами, характеризующимися фиброзом интимы и гиалинозом артерий почек [12, 28]. Возможно, что с формированием синдрома артериальной гипертензии также связаны процессы компенсаторной гипертрофии неповрежденных, интактных клубочков, с их дисфункцией и процессами истощения подоцитов, а также тубулоинтерстициальное повреждение почек с атрофией канальцев. Эти предварительные результаты нуждаются в подтверждении при проведении дальнейших клинических и гистологических исследований.

Для цитирования: Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Вечорко В.И., Корсакова Л.В., Артамонова Н.Г. Механизмы и факторы развития артериальной гипертензии у больных с различными типами морфологически верифицированного гломерулонефрита (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020; (36): 20–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-36-20-27>.

Список литературы

1. Люсов В.А., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Этиология и факторы развития и прогрессирования тяжелой и злокачественной артериальной гипертензии. *Русский кардиологический журнал*. 2009; 4 (14): 6–16.
2. Gatto A, Ferrara P, Leoni C, Onesimo R, Zollino M, Emma F, Zampino G. Oligonephronia and Wolf-Hirschhorn syndrome: A further observation. *Am J Med Genet A*. 2018 Feb; 176 (2): 409–414.
3. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012; 7: 24–28.
4. Shinzawa M, Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Obi Y, Namba T, Kitamura H, Kaneko T, Okada N, Iwatani H, Yamauchi A, Tsubakihara Y, Imai E, Isaka Y, Rakugi H. Gene polymorphisms contributing to hypertension in immunoglobulin A nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Apr; 16 (2): 250–8.
5. Yu L, Jiang L, Zhou XJ, Zhu L, Zhang H. Common genetic variants in the chromogranin a promoter are associated with renal injury in IgA nephropathy patients with malignant hypertension. *Ren Fail*. 2010 Jan; 32 (1): 41–6.
6. Cui MJ, Zhang BH, Xiao QF, Zhu FL, Wang HY. The relationship between hyperuricemia and clinic pathology of IgA nephropathy.
7. Kohagura K, Kochi M, Miyagi T, Kinjo T, Maehara Y, Nagahama K, Sakima A, Iseki K, Ohya Y. An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study. *Hypertens Res*. 2013 Jan; 36 (1): 43–49.
8. Ai Z, Xu R, Liu W, Zhou Q, Li B, Huang F, Yu X, Yang Q. Clinicopathologic features of IgA nephropathy patients with different levels of proteinuria. *Clin Nephrol*. 2016 Jul; 86 (7): 35–41.
9. Shi Y, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W, Mao H, Yang Q, Johnson RJ, Yu X. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res*. 2012; 35 (3): 153–60.
10. Shimamoto M, Ohsawa I, Suzuki H, Hisada A, Nagamachi S, Honda D, Inoshita H, Shimizu Y, Horikoshi S, Tomino Y. Impact of Body Mass Index on Progression of IgA Nephropathy Among Japanese Patients. *J Clin Lab Anal*. 2015 Sep; 29 (5): 353–60.
11. Нефрология: национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 720 с. (Серия «Национальные руководства»). ISBN 978–5–9704–1174–2.
12. Теплова Н.В., Люсов В.А., Оганов П.Г., Евсиков Е.М., Шарипов Р.А. Нефрогенные факторы формирования резистентности к антигипертензивной терапии у больных первичной артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 6 (11): 590–594.
13. Ihm CG. Hypertension in Chronic Glomerulonephritis. *Electrolyte Blood Press*. 2015 Dec; 13 (2): 41–5.
14. Konishi Y, Nishiyama A, Morikawa T, Kitabuchi A, Shibata M, Hamada M, Kishida M, Hironi H, Kiyomoto H, Miyashita T, Mori N, Urushihara M, Kabori H, Imanishi M. Relationship between urinary angiotensinogen and salt sensitivity of blood pressure in patients with IgA nephropathy. *Hypertension*. 2011 Aug; 58 (2): 205–11.
15. Urushihara M, Kondo S, Kagami S, Kabori H. Urinary angiotensinogen accurately reflects intrarenal Renin-Angiotensin system activity. *Am J Nephrol*. 2010; 31 (4): 318–25.
16. Ohashi N, Isobe S, Matsuyama T, Ishigaki S, Tsuji N, Fujikura T, Tsuji T, Kato A, Yasuda H. Night-time activation of the intrarenal renin-angiotensin system due to nocturnal hypertension is associated with renal arteriosclerosis in normotensive IgA nephropathy patients. *Hypertens Res*. 2018 May; 41 (5): 334–341.
17. Евсиков Е.М., Теплова Н.В., Шарипов Р.А., Хорченко А.В. Изменение функции и структуры почек у больных первичной злокачественной гипертензией. *Лечебное дело*. 2012; 4: 116–121.
18. Baki AH, Soliman Y, Seif El. Histopathological Association between Vascular Hypertensive Changes and Different Types of Glomerulopathies. *Arab J Nephrol Transplant*. 2014 Jan; 7 (1): 21–6.
19. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Блокатор ангиотензиновых рецепторов Валсартан (Диован) в клинической практике. *РМЖ*. 2005; 14: 944.
20. Zhang Y, Sun L, Zhou S, Xu Q, Xu Q, Liu D, Liu L, Hu R, Quan S, Xing G. Intrarenal Arterial Lesions Are Associated with Higher Blood Pressure, Reduced Renal Function and Poorer Renal Outcomes in Patients with IgA Nephropathy. *Kidney Blood Press Res*. 2018; 43 (2): 639–6.
21. Nigro M, Viggiano D, Ragone V, Trabace T, di Palma A, Rossini M, Capasso G, Gesualdo L, Gigliotti GA cross-sectional study on the relationship between histopathological data and quantitative morphological indices from kidney biopsies in different glomerular diseases. *BMC Nephrol*. 2018 Mar 14; 19 (1): 62.
22. Путилина М.В., Солдатов М.А. Церебральные инсульты в старческом возрасте. Особенности клинической картины, течение, лечение. *Врач*. 2006; 5: 29–34.
23. Gupta R, Sharma A, Mahanta PJ, Jacob TG, Agarwal SK, Roy TS, Dinda AK. Focal segmental glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis: a clinicopathological and stereological study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Feb; 25 (2): 444–9.
24. Bazzi C I, Stivali G, Rachele G, Rizza V, Casellato D, Nangaku T, Tsuji T, Kato A, Yasuda H. Night-time activation of the intrarenal renin-angiotensin system due to nocturnal hypertension is associated with renal arteriosclerosis in normotensive IgA nephropathy patients. *Hypertens Res*. 2018 May; 41 (5): 334–341.
25. Monteiro MLGDR, Vieira MR, Pereira LHM, Araújo LS, Silva CA, Araújo LB, Rocha LP, Reis MAD, Machado JR. Oxford classification of primary IgA Nephropathy from clinical laboratory data. Focus on the role of segmental glomerulosclerosis subtypes. *Pathol Res Pract*. 2019; 215 (10): 152533.
26. Darouich S, Goucha R, Jaafoura MH, Zekri S, Ben Maiz H, Kheder A. Clinicopathological characteristics of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Ultrastruct Pathol*. 2011 Aug; 35 (4): 176–82.
27. Метельская В.А., Оганов П.Г., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Связь между уровнем оксида азота в сыворотке периферической крови и характером патологии сердечно-сосудистой системы и внутренних органов у больных первичной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2011; 16 (4): 23–31.
28. Путилина М.В., Теплова Н.В. Алгоритмы рациональной терапии при хронической ишемии головного мозга. *Клинические рекомендации. Жур. Нервные болезни*. 2019; 1: 11–16.

For citation: Teplova N.V., Evsikov E.M., Vechorko V.I., Korsakova L.V., Artamonova N.G. Mechanisms and factors of arterial hypertension development in patients with various types of morphologically verified glomerulonephritis. *Medical alphabet*. 2020; (36): 20–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-36-20-27>.