

Микроальбуминурия — диагностическое и прогностическое значение при артериальной гипертензии

О.Н. Сигитова, Э.И. Бикмухамметова, Р.А. Надеева

Сигитова О.Н. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики ГОУ ВПО Казанский ГМУ, главный нефролог МЗРТ; Бикмухамметова Э.И. — врач-кардиолог; Надеева Р.А. — ассистент кафедры общей врачебной практики ГОУ ВПО Казанский ГМУ, врач-эндокринолог.

Контактная информация: ул. Кул Гали, д. 20, кв. 7, Казань, Россия, 420141. E-mail: osigit@rambler.ru (Сигитова Ольга Николаевна).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроальбуминурия, нефропатия, прогрессирование, ренопротекция.

Diagnostic and prognostic value of microalbuminuria in hypertension

O.N. Sigitova, E.I. Bikmukhammetova, R.A. Nadeeva

Corresponding author: 20–7 Kul Gali st., Kazan, Russia, 420141. E-mail: osigit@rambler.ru (Sigitova Olga, MD, PhD, Professor, the Manager of General Practice Department at Kazan SMU, the Chief Nephrologist at MHRT).

Key words: hypertension, microalbuminuria, nephropathy, progression, renoprotection.

Статья поступила в редакцию: 09.11.09. и принята к печати: 25.11.09.

Почка является одной из главных мишеней **гипертонического** процесса. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению количества больных с хронической болезнью почек (ХБП) вследствие артериальной гипертензии (АГ). Это связывают также с увеличением продолжительности жизни, благодаря чему имеется достаточно времени, чтобы первичный нефросклероз достиг финальной точки, а также с недостаточной эффективностью антигипертензивной терапии. В свою очередь, прогрессирование ХБП и снижение функции почек увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений [1]. Исследования последних лет позволили предположить, что микроальбуминурия (30–299 мг/сутки) является маркером дисфункции эндотелия почечных сосудов и рассматривается как предиктор поражения почек, развития терминальной почечной недостаточности, сердечно-сосудистых осложнений и кардиоваскулярной смертности [2].

Распространенность микроальбуминурии (МАУ) в общей популяции, по мнению многих авторов, колеблется от 5 до 40 %, составляя в среднем 25 % [3–5]. Частота встречаемости МАУ у амбулаторных больных среднего возраста с АГ, получающих медикаментозную терапию, практически не отличается от таковой в общей популяции. Лишь у нелеченых пациентов и больных старше 60 лет наблюдается более высокая частота МАУ, чем в общей популяции [6].

Имеются данные, указывающие на высокую распространенность МАУ у больных АГ. Согласно предварительным результатам международного исследования i-SEARCH (2007), в котором приняли участие около

22 тыс. больных из 1750 центров, МАУ встречалась у большинства пациентов с АГ — от 53 до 71 %, при этом самые высокие уровни экскреции белка с мочой регистрировались при неконтролируемой АГ. По данным P. Bramlage et al. (2007), МАУ наблюдается у 30–40 % больных АГ, вероятность ее выявления определяется продолжительностью и степенью тяжести гипертензии. О значительно более низкой частоте МАУ у больных гипертонической болезнью сообщают такие исследователи, как R. Pontremoli et al. (1998), обследовавшие преимущественно больных среднего возраста и выявившие МАУ у 6,7 % из 787 больных гипертонической болезнью (ГБ), причем у мужчин и женщин распространенность МАУ была практически одинаковой (6,4 и 7,1 % соответственно).

Выявлена значимая корреляция МАУ с систолическим артериальным давлением (САД), в том числе с его уровнем, вариабельностью, а также с суточным индексом и индексом времени ночного САД. Наиболее высокий уровень МАУ обнаружен у больных АГ, отнесенных к категориям «night-peaker» и «non-dipper», как по уровню САД, так и по уровню диастолического артериального давления (ДАД). В ряде литературных источников отмечено, что клинически значимая альбуминурия наблюдается, как правило, при ДАД более 100 мм рт. ст. [8].

Исследование NHANES III демонстрирует, что уже нормальное повышенное артериальное давление (АД) по классификации JNC 7 (130–139/85–89 мм рт. ст.) предрасполагает к МАУ: вероятность ее у этой категории пациентов увеличивается в 2,13 раза по сравнению со

строго нормотензивными лицами. Увеличение среднего АД на 10 мм рт. ст. повышает риск возникновения МАУ в 1,41 раза, САД — в 1,27 раза, ДАД — в 1,29 раза [9]. В другом крупном исследовании GUBBIO, включавшем 1567 мужчин и женщин в возрасте от 45 до 64 лет, исходно не страдавших сахарным диабетом и не имевших МАУ, риск развития последней увеличивался в 4,95 раза при наличии изолированной систолической АГ и в 1,71 раза при повышении пульсового АД на каждые 15 мм рт. ст. [10].

МАУ является не только ранним маркером поражения почек при заболеваниях с преимущественно клубочковой или интерстициальной локализацией [11–12], но также ассоциирована с ожирением (особенно по центральному типу), курением, синдромом инсулинорезистентности, гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), дисфункцией ЛЖ, повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ), дислипидемией. Из немодифицируемых факторов риска МАУ следует назвать мужской пол и пожилой возраст. При сочетании различных факторов риска, особенно на фоне АГ, вероятность нарушения функции почек еще больше возрастает.

МАУ характеризует неспецифическое воспаление у больных ГБ, на что указывает повышенный уровень СРБ [7, 13–15]. Вместе с тем связь между этими показателями до конца не изучена. В эксперименте показано, что процессы неспецифического воспаления увеличивают проницаемость альбумина через базальную мембрану клубочка в ответ на повышение АД [14]. По данным R. Pedrinelli et al. (2004), у больных АГ с МАУ повышение уровня СРБ встречалось более чем в половине случаев и сочеталось с более высоким уровнем САД, чем у пациентов без МАУ. В крупном исследовании PREVENT IT [17] у больных ГБ установлена позитивная связь уровней СРБ и МАУ, что, вероятно, обусловлено дисфункцией эндотелия клубочков и/или нарушением процессов ауторегуляции внутриклубочкового давления [14]. Установлено, что повышенный уровень СРБ коррелирует с выраженностью МАУ у больных с метаболическим синдромом и АГ [14, 16, 18].

Большой интерес представляют генетические факторы, предрасполагающие к МАУ. По данным Grunfeld V. et al. (1990), средняя скорость экскреции альбуминов с мочой у нормотензивных детей, родители которых страдали АГ, выше, чем у нормотензивных детей, у родителей которых не было АГ. У больных эссенциальной АГ возникновению МАУ может способствовать носительство D-аллеля гена ангиотензинпревращающего фермента и гомозиготного носительства аллеля 460Gly в гене α -аддуктина (ID- и DD-варианты гена) [20]. По результатам другого исследования, носительство генотипа AA полиморфного маркера A (-153) G гена AT2R1 является независимым фактором, влияющим на увеличение риска развития нефропатии [21]. При сахарном диабете тип 2 МАУ возникает чаще при наличии T-аллеля и TT-варианта гена ангиотензиногена [22].

МАУ является ранним маркером поражения почек при АГ, особенно в сочетании с ожирением. Так, в исследовании P. Valensi et al. (1996) изучалась распро-

страненность МАУ у больных, страдающих ожирением. Оказалось, что уровень суточной экскреции альбумина у таких пациентов в среднем был гораздо выше, чем у лиц с нормальной массой тела. И если у больных с ожирением МАУ встречалась в 12,1 % случаев, то при сочетании ожирения с АГ ее распространенность возрастала до 19,2 % [24]. В то же время A. Mimran и J. Ribstein (1993) у больных АГ с ожирением обнаружили МАУ в 35 % случаев, из них лишь у 26 % худых больных с АГ [25–26]. В исследовании GUBBIO при увеличении индекса массы тела (ИМТ) на 4 кг/м² вероятность повышения экскреции альбумина с мочой увеличивалась в 1,83 раза у мужчин и в 1,33 раза у женщин [27].

В зависимости от начального ведущего механизма появления МАУ следует говорить либо о клубочковой гиперfiltrации, либо об эндотелиальной дисфункции. Сужение выносящей артериолы в результате прямого воздействия на эндотелий или гиперактивность симпатической системы приводят к повышению внутригломерулярного давления. Второй основной механизм попадания альбуминов в мочу — непосредственное поражение эндотелия сосудов, в результате которого гломерулярный барьер становится проницаем для мелкодисперсной (высокоселективной) фракции белка — альбуминов [28]. Как следствие, происходит усиление процессов фильтрации — гиперfiltrация — и увеличение поступления альбуминов в первичную мочу. Реабсорбция альбуминов в канальцах нефрона при формировании вторичной мочи имеет определенный порог, и при его превышении альбумины появляются в моче как следствие увеличенной профильтрованной фракции и ограниченной возможности реабсорбции.

Обнаружены тесные корреляционные связи между уровнем МАУ и атерогенным потенциалом сыворотки крови (общий холестерин, триглицериды, фибриноген), что позволяет рассматривать МАУ не только как проявление поражения органов-мишеней при АГ, но и как составляющую метаболического синдрома [29]. Увеличение экскреции альбумина с мочой при абдоминальном ожирении рассматривают как последствие «органотоксического» действия гормонов, продуцируемых адипоцитами, главным образом бурими, в том числе индукции ими дисфункции эндотелиоцитов [30–31]. В настоящее время наиболее изучена роль лептина, фактора некроза опухоли α (ФНО α), ангиотензина II (АТII). Лептин — гормон пептидной природы, который у здорового человека, взаимодействуя со специфическими рецепторами в гипоталамусе, приводит к подавлению орексигенных нейропептидов и стимуляции синтеза нескольких факторов, подавляющих аппетит.

У больных ожирением выявляют гиперлептинемия, которая не сопровождается снижением потребления пищи и увеличением затрат энергии, что указывает на формирующуюся резистентность к данному гормону. Лептинорезистентность в свою очередь активизирует перекисное окисление свободных жирных кислот, что стимулирует развитие липотоксических нарушений: инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса. В работах последних лет пока-

зано, что при ожирении лептин может индуцировать продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками и фиброгенез в почечной ткани, стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, опосредованно вызывая гипертрофию клубочков, а, как следствие, появление МАУ [32]. ФНО α , считающийся одним из основных индукторов инсулинорезистентности, наиболее активно образуется в адипоцитах висцеральной жировой ткани. Являясь одним из ключевых провоспалительных факторов, он стимулирует активацию ядерного фактора транскрипции в мезангиальных клетках почек и процессы пролиферации и склероза в почечной ткани [33].

Висцеральная жировая ткань синтезирует и секретирует ангиотензиноген, превращающийся под влиянием ренина и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в АП. Он стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими коллагенов, факторов хемотаксиса и трансформирующего фактора роста β_1 , которые способствуют нарастанию макрофагальной инфильтрации, тубулоинтерстициального воспаления и фиброза и в итоге — прогрессированию гломерулосклероза. Кроме того, АП может непосредственно увеличивать проницаемость базальной мембраны клубочков, таким образом способствуя нарастанию протеинурии.

МАУ является не только маркером поражения почек, она также отражает степень генерализованного поражения микрососудов и степень суммарного риска [7, 20, 34]. Таким образом, МАУ — один из наиболее надежных маркеров высокой вероятности риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и фатальных. Об этом свидетельствует тесная положительная зависимость МАУ от поражения основных органов-мишеней при АГ. Как показывают клинические исследования, уже самые небольшие уровни повышения экскреции альбумина с мочой четко ассоциируются со значительным возрастанием риска кардиоваскулярных событий, в том числе фатальных, а прогрессирующее со временем увеличение уровня МАУ однозначно указывает на ухудшение состояния сосудов и, соответственно, обуславливает дополнительное повышение риска. В связи с этим МАУ признана независимым фактором сердечно-сосудистого риска и наиболее ранним (доклиническим) признаком поражения таких уязвимых органов-мишеней, как почки [24].

Кардиоваскулярные риски начинают расти, по крайней мере, с уровня МАУ более 4,8 мкг/мин. В исследовании HOPE выявлено, что повышение соотношения альбумин/креатинин в моче на каждые 0,4 мг/ммоль выше нормы увеличивает риск серьезных сердечно-сосудистых событий на 5,9 %. Поэтому в настоящее время предлагается градация на оптимальную МАУ (менее 10 мг/сут.), нормомикроальбуминурию (10–20 мг/сут.) и нормально повышенную МАУ (20–30 мг/сут.). Вероятно, идеальным является минимальный уровень альбуминурии или ее отсутствие [8].

Прицельный поиск МАУ — один из наиболее достоверных способов предсказания острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта и сердечно-сосудистой

смерти. Так, обследование на наличие МАУ 2085 лиц без ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета, хронических заболеваний почек и инфекций мочевыводящих путей через 10 лет наблюдения показало, что повышение мочевой экскреции альбумина увеличивает риск ИБС в 2,3 раза ($p = 0,002$) [35]. При наличии МАУ у больных острым инфарктом миокарда почти в 5 раз возрастает частота отека легкого и почти в 4 раза — желудочковых аритмий, а смертность — почти в 10 раз [36]. Аналогичные результаты были получены и при оценке прогностического значения МАУ при мозговых инсультах. Смертность пациентов с МАУ более чем в 7 раз превосходила таковую у больных без повышения экскреции альбумина с мочой [37]. По данным исследования MONICA, вероятность развития ИБС при наличии МАУ в 2,4 раза выше, чем при нормоальбуминурии. В субисследовании LIFE [38] было показано, что повышенная экскреция белка с мочой четко ассоциирована с гипертрофией ЛЖ, причем независимо от возраста, пола, расы, уровня АД, наличия сахарного диабета, приверженности к курению, содержания креатинина в сыворотке крови.

Важность раннего выявления патологии почек и своевременного начала ренопротективной терапии диктует необходимость проведения скрининговых исследований. Одним из таких методов является анализ мочи на МАУ. Для выявления МАУ используют качественный (с использованием тест-полосок на наличие МАУ) и количественный (для количественного содержания альбуминов) методы. Диагностическую значимость имеет неоднократное определение МАУ, не менее чем в двух из трех последовательных анализах мочи, выполненных за 3–6 месяцев [39].

Нефропротективный эффект препаратов разных групп

Важность снижения экскреции белка с мочой определяется значимостью протеинурии как нефротоксического агента, вызывающего повреждение почечного интерстиция и прогрессирование нефросклероза. Сравнительный анализ эффективности различных антигипертензивных препаратов в отношении МАУ [40] показал, что ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) эналаприл значительно эффективнее снижает уровень МАУ, чем антагонист кальция нифедипин, бета-адреноблокатор атенолол или просто диуретики в качестве средств монотерапии АГ.

По данным двойных слепых сравнительных исследований, ингибиторы АПФ в большей степени влияли на экскрецию белка с мочой, чем другие антигипертензивные средства, хотя их антигипертензивный эффект был одинаковым [41], а, следовательно, ингибиторы АПФ оказывают ренопротективное действие у всех пациентов, независимо от антигипертензивного эффекта.

Уменьшение альбуминурии достигают при стойком поддержании целевых величин АД с помощью любых классов антигипертензивных препаратов, но в первую очередь благодаря применению блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — ингибиторов

АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Ингибиторы АПФ оказывают выраженное нефропротективное действие у больных с АГ, проявляющееся уменьшением протеинурии и замедлением снижения скорости клубочковой фильтрации, а также более поздними морфологическими изменениями. Основной механизм защиты почек при лечении ингибиторами АПФ — снижение гидростатического давления в клубочках, обусловленное уменьшением тонуса эфферентной артериолы. Это предотвращает гиперфильтрацию белка и появление морфологических изменений, обусловленных внутриклубочковой гипертензией.

По мнению итальянских исследователей P. Ruggerenti и G. Remuzzi (1999), ингибиторы АПФ, наряду с улучшением локальной (почечной) гемодинамики, оказывают прямое действие на мембрану клубочковых капилляров. Оно заключается в снижении проницаемости мембраны для альбумина и других крупных молекул благодаря уменьшению размеров неселективных пор, имеющихся (предположительно) в базальной мембране. Это способствует улучшению селективной проницаемости мембраны и уменьшению протеинурии. Указанный эффект не зависит от градиента гидравлического давления в капиллярах, а дополняет антипротеинурическое действие, обусловленное уменьшением гидравлического градиента на фоне терапии ингибиторами АПФ.

Способность препаратов, устраняющих гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижать экскрецию альбумина с мочой косвенно подтверждает ведущую роль ангиотензина II в провокации дисфункции эндотелиоцитов, во многом определяющей поражение органов-мишеней в развитии потенциально фатальных осложнений [1]. Кроме того, как доказано для диабетической нефропатии, стадия МАУ потенциально обратима, в отличие от стадии протеинурии, которая свидетельствует о гломерулосклерозе 60–70 % клубочков и является необратимой [8].

В статье M. Volpe (2008) отмечается, что блокаторы рецепторов ангиотензина II также демонстрируют весомые доказательства того, что их применение оказывает нефропротективный эффект вне зависимости от снижения АД. Это четко показано, например, для ирбесартана, телмисартана, валсартана, кандесартана, лозартана. Поэтому, судя по имеющимся в настоящее время доказательным данным, использование блокаторов рецепторов ангиотензина II в случае МАУ также оправдано, как и применение ингибиторов АПФ, тем более что оба класса препаратов имеют большое значение для лечения АГ и связанной с ней патологии почек [24].

Однако в исследовании ADVANCE (2007) назначение индапамида-ретард при диабете привело к достоверному снижению ($p \leq 0,001$) появления новых случаев микро- и макроальбуминурии (-31 %), регрессу макроальбуминурии до МАУ и нормоальбуминурии (16 %). Более того, по результатам исследования ONTARGET (2008), при прямом сравнении рамиприла с телмисартаном было получено снижение новых случаев диабета у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, на 12 %, то есть ингиби-

торы АПФ предпочтительны в сравнении с блокаторами рецепторов к АТII.

Антагонисты кальция широко используются для лечения АГ у больных с заболеваниями почек. Они хорошо понижают АД, не оказывают неблагоприятного влияния на функцию почек и метаболизм натрия, не требуют коррекции дозы, так как метаболизируются в печени. Недигидропиридиновые антагонисты кальция способствуют снижению внутриклубочкового гидростатического давления и уменьшению пассажа белка через базальную мембрану. Это предопределяет их более выраженное, по сравнению с дигидропиридинами, нефропротекторное действие. Дигидропиридиновые производные, как правило, не уменьшают внутриклубочковое давление. Однако нефропротекторное действие недигидропиридиновых антагонистов кальция не так очевидно, как действие ингибиторов АПФ и блокаторов АТI-рецепторов. Тем не менее у большого количества пациентов с заболеваниями почек и АГ для достижения целевого уровня АД требуется комбинированная антигипертензивная терапия, и препаратом второго выбора у таких больных являются прежде всего недигидропиридиновые антагонисты кальция, которые добавляются к блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Несмотря на разнообразие комбинированных препаратов для лечения АГ, в России доступна только одна комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и недигидропиридинового антагониста кальция — трандолаприл/верапамил СР (препарат Тарка, Эбботт). Особенностью трандолаприла, входящего в состав препарата Тарка, является минимальное почечное выведение среди препаратов класса ингибиторов АПФ. На 70 % трандолаприл выводится через печень, снижая потребность в коррекции дозы у пациентов с нарушенной функцией почек. Кроме того, трандолаприл обладает максимальным соотношением остаточного эффекта к максимальному и, по данным исследования THOR [43], позволяет контролировать АД даже при однократном пропуске дозы. Будучи высоколипофильным, препарат хорошо блокирует тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, обеспечивая нефропротекцию не только на гемодинамическом уровне, но и предотвращая пролиферативные процессы, ведущие в дальнейшем к гломерулярному склерозу. Верапамил СР, как недигидропиридиновый антагонист кальция, расширяет и приводящую, и отводящую артериолы клубочка, предотвращая повышение внутриклубочкового давления, вызванное расширением только приводящей артериолы, как, например, при использовании дигидропиридиновых антагонистов кальция. Снижение МАУ на фоне применения комбинации трандолаприл/верапамил доказано в ряде работ. Особого упоминания заслуживает исследование BENEDICT [44], в котором доказана способность замедлять скорость развития протеинурии на фоне как монотерапии трандолаприлом или верапамилом, так и комбинации этих препаратов. Результаты, полученные в исследовании BENEDICT, до сих пор остаются эталонными. Ни одна другая комбинация, в том числе

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПРОТЕИНУРИИ

Препарат/комбинация	Исследование	Снижение протеинурии *
Тарка	Bakris et al. [45]	62 %
Кандесартан + Лизиноприл	CALM [46]	50 %
Валсартан	MARVAL [47]	42 %
Лизиноприл	CALM [46]	39 %
Эналаприл	NESTOR [48]	39 %
Индапамид СР	NESTOR [48]	35 %
Телмисартан	AMADEO [49]	29,8 %
Кандесартан	CALM [46]	24 %
Рамиприл	MICRO-HOPE [50]	22 %
Лосартан	AMADEO [49]	21,4 %
Алискирен	AVOID [51]	20 %
Амлодипин	MARVAL [47]	2 %

Примечание: * — методы оценки динамики протеинурии в различных исследованиях отличались.

комбинация ингибитора АПФ и блокатора рецепторов АТII, в клинических исследованиях не продемонстрировала снижения прогрессирования МАУ на 61 % (табл. 1). В связи с этим очевидно, что комбинация Тарка является одной из наиболее оптимальных фиксированных комбинаций для лечения АГ у больных, имеющих МАУ или поражение органов-мишеней.

Данных о влиянии бета-адреноблокаторов на прогрессирование поражения почек очень мало. Считают, что нефропротекторное действие бета-адреноблокаторов не выходит за рамки эффекта, обусловленного снижением АД. Большинство из них не улучшает почечный плазмоток и клубочковую фильтрацию, а могут даже ухудшать их, что обусловлено вазоконстрикцией почечных артериол.

Диуретики, по данным большинства экспериментальных и клинических исследований, не оказывают существенного нефропротекторного действия. Напротив, монотерапия диуретиками может ускорять снижение функции почек, несмотря на наличие антигипертензивного эффекта.

Приведенные данные дают право полагать, что регулярные тесты исследования уровня экскреции белка с мочой целесообразны для более широких слоев населения. Причем это должно быть количественное определение альбумина в моче, для того чтобы оценить не только наличие риска, но и его степень, а также прогрессирование поражения почек и, соответственно, увеличение сердечно-сосудистого риска. Это позволит как можно раньше (на стадии, когда отсутствуют какие-либо клинические проявления заболевания) диагностировать начальные стадии заболевания, начать необходимое лечение и замедлить или даже предотвратить прогрессирование патологии. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТII, в отличие от других групп гипотензивных препаратов, оказывают ренопротективное действие у всех пациентов, независимо от антигипертензивного эффекта, препаратами второго ряда являются недигидропиридиновые антагонисты кальция.

Литература

1. Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Альбуминурия — маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений // Клинич. Нефрология. — 2009. — № 1. — С. 5–10.

2. Семидоцкая Ж.Д., Оспанова Т.С., Бездетко Т.В. и др. Микроальбуминурия — предиктор и маркер нефропатии // Вестн. ХНМУ. — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 221–222.

3. Bennet P.H., Haffne S., Kasiske B.L. et al. Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus: recommendations to the Scientific Advisory Board of the Kidney Foundation from an ad hoc committee of the Council of Diabetes Mellitus of the National Kidney Foundation // Am. J. Kidney Dis. — 1995. — Vol. 25, № 1. — P. 107–112.

4. Garg A.X., Kiberd B.A., Clark W.F. et al. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III // Kidney Int. — 2002. — Vol. 61, № 6. — P. 2165–2175.

5. Jones C.A., Francis M.E., Eberhardt M.S. et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey // Am. J. Kidney Dis. — 2002. — Vol. 39, № 3. — P. 445–459.

6. Преображенский Д.В., Маревич А.В., Романова Н.Е. и др. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение // Рос. кардиол. журн. — 2000. — № 3. — С. 79–86.

7. Pontremolli R., Nicoletta R., Viazzi F. et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension // Am. J. Hypertens. — 1998. — Vol. 11, № 4, Pt. 1. — P. 430–438.

8. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. — Москва: Универсум Паблшинг, 2000. — 239 с.

9. Knight E.L., Kramer H.M., Curhan G.C. High-normal blood pressure and microalbuminuria // Am. J. Kidney Dis. — 2003. — Vol. 41, № 3. — P. 588–595.

10. Cirillo M., Stellato D., Laurenzi M. et al. Pulse pressure and isolated systolic hypertension: association with microalbuminuria. The GUBBIO Study Collaborative Research Group // Kidney Int. — 2000. — Vol. 58, № 3, suppl. 3. — P. 1211–1218.

11. Лепева Т.В., Длин В.В., Казанская И.В. и др. Микроальбуминурия при рефлюкс-нефропатии у детей // Нефрология и диализ. — 2009. — № 1. — С. 31–34.

12. de Ferranti S., Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions // Clin. Chem. Acta. — 2002. — Vol. 317, № 1–2. — P. 1–15.

13. Nakamura M., Onoda T., Itai K. et al. Association between serum C-reactive protein levels and microalbuminuria: a population based cross sectional study in northern Iwate, Japan // Intern. Med. — 2004. — Vol. 43, № 10. — P. 919–925.

14. Staveling E.M., Hillege H.L., Bakker J.L. et al. C-reactive protein and microalbuminuria differ in their associations with various domains of vascular disease // Atherosclerosis. — 2004. — Vol. 172, № 1. — P. 107–114.

15. Tsioufis C., Dimitriadis K., Chatzis D. et al. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension // Am. J. Cardiol. — 2005. — Vol. 96, № 7. — P. 946–951.

16. Pedrinelli R., Penno G., Pucci L. et al. Inflammatory microalbuminuria, metabolic abnormalities and cardiovascular risk in non-diabetic hypertensive men // Hypertension. — 2004. — Vol. 22 (suppl. 2). — P. 95.

17. Diercks G.F., Janssen W.M., van Boven A.J. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhyper-

- cholesterolemic subjects with microalbuminuria (the Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]) // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 86, № 6. — P. 635–638.
18. Pedrinelli R., Dell’Omo G., Di Bello V. et al. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24, № 12. — P. 2414–2419.
19. Grunfeld B., Perelstein E., Simolo B. et al. Renal function reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive patients // *Hypertension.* — 1990. — Vol. 15, № 3. — P. 257–261.
20. Pontremoli R., Sofia A., Tirota A. et al. The deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1996. — Vol. 7, № 12. — P. 2550–2558.
21. Мишушкина Л.О., Бражник В.А., Носиков В.В., Загейщиков Д.А. Генетические аспекты развития микроальбуминурии у больных гипертонической болезнью // *Кардиология.* — 2008. — № 11. — С. 29–35.
22. Young R.P., Chan J.C., Critchley J.A. et al. Angiotensinogen T235 and ACE insertion/deletion polymorphisms associated with albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* — 1998. — Vol. 21, № 3. — P. 431–437.
23. Valensi P., Assayag M., Busby M. et al. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension // *Int. J. Obesity.* — 1996. — Vol. 20, № 6. — P. 574–579.
24. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice // *Int. J. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 62, № 1. — P. 97–108.
25. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353, № 9153. — P. 611–616.
26. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion. The Ohasama Study // *Hypertension.* — 1998. — № 32, № 2. — P. 255–259.
27. Cirillo M., Senigalliesi L., Laurenzi M. et al. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: the Gubbio Population Study // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158, № 17. — P. 1933–1939.
28. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога // *Здоровье Украины.* — 2008. — № 21/1. — С. 18–19.
29. Кобалава Ж.Д. Новое в лечении артериальной гипертензий // *Практикующий врач.* — 2001. — № 2. — С. 1–10.
30. Сагинова Е.А., Федорова Е.А., Фомин В.В. и др. Формирование поражения почек у больных ожирением // *Терапевт. арх.* — 2005. — № 5. — С. 36–41.
31. Shankar S.S., Steinberg H.O. Obesity and endothelial dysfunction // *Semin. Vasc. Med.* — 2005. — Vol. 5, № 1. — P. 56–64.
32. Gunter W., Sheldon C., Han D.C. et al. Leptin and renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 2002. — Vol. 39. — P. 1–11.
33. Baud L., Fouquieray B., Amrani P.C. Tumor necrosis factor alpha and mesangial cells // *Kidney Int.* — 1992. — Vol. 41, № 3. — P. 600–603.
34. Haffner S.M., Stem M.P., Gruber K.K. et al. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors on nondiabetic subjects // *Arteriosclerosis.* — 1990. — Vol. 10, № 5. — P. 727–731.
35. Borch-Johnsen K., Feldt-Rasmussen B., Strandgaard S. et al. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999. — Vol. 19, № 8. — P. 1992–1997.
36. Lekatsas I., Koulouris S., Triantafyllou K. et al. Prognostic significance of microalbuminuria in non-diabetic patients with acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 106, № 2. — P. 218–223.
37. Szczudlik A., Turaj W., Slowik A., Strojny J. Microalbuminuria and hyperthermia independently predict long-term mortality in acute ischemic stroke patient // *Acta. Neurol. Scand.* — 2003. — Vol. 107, № 2. — P. 96–101.
38. Wachtell K., Ibsen H., Olsen M.H. et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 139, № 11. — P. 901–906.
39. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2008 // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31, suppl. 1. — P. 12–54.
40. Maschio G., Alberti D., Janin G. et al. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334, № 15. — P. 939–945.
41. Моисеев В.С. Ингибиторы АПФ и нефропатия // *Клинич. фармакология и терапия.* — 1997. — Т. 4, № 6. — С. 67–69.
42. Ruggenenti P., Schieppati A., Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357, № 9268. — P. 1601–1608.
43. Conzales R.F. et al. Duration of Trandolapril antihypertensive effects after 24 and 48 hours from the last dose THOR study // *Clin. Drug Invest.* — 1999. — Vol. 17, № 1. — P. 43–50.
44. Ruggenenti P., Fassi A., Ilieva A.P. et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351, № 19. — P. 1941–1951.
45. Bakris G., Weir M.R., DeQuattro V., McMahon F.G. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 54, № 4. — P. 1283–1289.
46. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study // *Brit. Med. J.* — 2000. — Vol. 321, № 7274. — P. 1440–1444.
47. Viberti G., Wheeldon N.M.; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106, № 6. — P. 672–678.
48. Marre M., Puig J.G., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22, № 8. — P. 1613–1622.
49. Bakris G., Burgess E., Weir M. et al. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 74, № 3. — P. 364–369.
50. Gerstein H.C. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2002. — Vol. 18, suppl. 3. — P. S82–85.
51. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, № 23. — P. 2433–2446.