

9. Adibhatla R. M., Hatcher J. F. Role of lipids in brain injury and diseases. *Future Lipidol.* 2007; 2: 403—22.
10. Bamford J. M., Warlow C. P. Evolution and testing of the lacunar hypothesis. *Stroke.* 1988; 19: 1074—82.
11. Bogousslavsky J. Risk factors stroke prevention. *European Stroke Initiative (EUSI). Cerebrovasc. Dis.* 2000; 10 (Suppl. 3): 12—21.
12. Chamorro A., Sacco R. L., Mohr J. P. et al. Clinical-computed tomographic correlations of lacunar infarction in The Stroke Data Bank. *Stroke.* 1991; 22: 175—81.
13. Chabriat H. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet.* 1995; 346: 934—9.
14. Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet.* 1997; 349 (9066): 1641—9.
15. Donnan G. A. A prospective study of lacunar infarction using computerized tomography. *Neurology.* 1982; 32: 49—56.
16. Donnan G. A., Norrving B., Bamford J. et al. Subcortical infarction: classification and terminology. *Cerebrovasc. Dis.* 1993; 3: 248—51.
17. Donnan G. A. *Subcortical stroke.* Oxford: Oxford University Press; 2002.
18. Fisher C. M. Ataxic hemiparesis. A pathologic study. *Arch. Neurol.* 1978; 35: 126—8.
19. Fisher C. M. Homolateral ataxia and crural paresis: a vascular syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1965; 28: 48—55.
20. Fisher C. M. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology.* 1982; 32: 871—6.
21. Fisher C. M. Lacunar infarcts: a review. *Cerebrovasc. Dis.* 1991; 1: 311—20.
22. Fisher C. M. Pure sensory stroke involving face, arm, and leg. *Neurology.* 1965; 15: 76—80.
23. Fisher C. M. Lacunes: small, deep cerebral infarcts. *Neurology.* 1965; 15: 774—84.
24. Fisher C. M., Curry H. B. Pure motor hemiplegia of vascular origin. *Arch. Neurol.* 1965; 13: 30—44.
25. Gautier J. C. Atherosclerotic lesions and mechanisms of cerebral ischaemia. *Eur. Neurol.* 1978; 17 (Suppl. 1): 27—30.
26. Gan R., Sacco R. L. Testing the validity of the lacunar hypothesis: the Northern Manhattan Stroke Study experience. *Neurology.* 1997; 48: 1204—11.
27. Grau-Olivares M. Neuropsychological abnormalities associated with lacunar infarction. *J. Neurol. Sci.* 2007; 257: 160—5.
28. Giroud M. Natural history of lacunar syndromes. Contribution of the Dijon registry of cerebrovascular complications. *Rev. Neurol. (Paris).* 1991; 147: 566—72.
29. Hackman D. G., Spence J. D. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke. A quantitative modeling study. *Stroke.* 2007; 38: 1881—5.
30. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet.* 1997; 349 (9065): 1569—81.
31. Joutel A. Notch 3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature.* 1996; 383: 707—10.
32. Wada M., Nagasawa H., Kurita K. et al. Cerebral small vessel disease and C-reactive protein: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *Neurol. Sci.* 2008; 264: 43—9.
33. Longstreth W. J. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 1217—25.
34. Mohr J. P. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology.* 1978; 28: 754—62.
35. Mohr J. P. Lacunes. *Stroke.* 1982; 13: 3—11.
36. Mohr J. P., Marti-Vilalta J. L. *Stroke.* Philadelphia: Churchill-Livingstone; 1998.
37. Mori E., Yamadori A., Kudo Y. Ataxic hemiparesis from small capsular hemorrhage. Computed tomography and somatosensory evoked potentials. *Arch. Neurol.* 1984; 41: 1050—3.
38. Mizon J. P., Rosa A. Predominantly crural hemiparesis and ipsilateral ataxia caused by meningioma of the falx cerebri. *Rev. Neurol. (Paris).* 1986; 142: 68—9.
39. Melo T. P. Pure motor stroke: a reappraisal. *Neurology.* 1992; 42: 789—95.
40. Nikolaos I. H. Lacunar syndrome. *Medicine Neurology.* 2011 www.medscape.com.
41. Poirier J., Derouesne C. The concept of cerebral lacunae from 1838 to the present. *Rev. Neurol. (Paris).* 1985; 141: 3—17.
42. Poirier J., Derouesne C. Cerebral lacunae: a proposed new classification. *Clin. Neuropathol.* 1984; 3: 266—8.
43. Rashid R. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke.* 2003; 34: 2741—9.
44. Sanguineti I. Ataxic hemiparesis syndrome: clinical and CT study of 20 new cases and review of the literature. *Italy J. Neurol. Sci.* 1986; 7: 51—9.
45. Schrader J. S. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke.* 2005; 36: 1218—26.
46. Stein R. W. Caudate hemorrhage. *Neurology.* 1984; 34: 1549—54.
47. Tuszyński M. H., Petito C. K., Levy D. E. Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions. *Stroke.* 1989; 20: 990—9.
48. The American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA): Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack 2010. *Stroke.* 2011; 42: 227—276.
49. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc. Dis.* 2008; 25: 457—507.
50. Warlow C. P., Dennis M. S. *Stroke. A practical guide to management.* Oxford: Blackwell Science; 1996: 123—7.

Поступила 25.12.12

© Я. В. БРЫТКОВА, 2013

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1]-07:616.633.96

Я. В. Брыткова

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРОТЕИНУРИИ И МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПОВЫШЕННЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова
Минздрава России, 109044, Москва, Россия

Брыткова Яна Валерьевна (Brytkova Yana Valerevna).

♦ Цель обзора — обобщение результатов отечественных и зарубежных исследований, посвященных определению диагностической ценности протеинурии и микроальбуминурии у беременных с артериальной гипертензией. Изложены физиологические изменения функции почек, происходящие с прогрессированием беременности, затронуты патогенетические аспекты гемодинамических и морфологических изменений в почках при артериальной гипертензии у беременных. Также приведена оценка чувствительности и специфичности различных методик определения протеинурии и микроальбуминурии. В современных публикациях выделены противоположные суждения о роли данных признаков нарушения функции почек у беременных с повышением артериального давления. Большая проработка фактического материала в статье дает возможность оценить роль протеинурии и микроальбуминурии в прогнозе осложнений бере-

менности и перинатальных исходов у пациенток с артериальной гипертензией и подвести к заключению о необходимости дальнейших исследований диагностической значимости развития данных симптомов при беременности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, протеинурия, микроальбуминурия, беременность

Ya. V. Brytkova

THE DIAGNOSTIC VALUE OF PROTEINURIA AND MICROALBUMINURIA IN PREGNANT WOMEN WITH INCREASED ARTERIAL PRESSURE

The A.I. Yevdokimov Moscow state medical stomatologic university, Moscow, Russia

♦ The article presents the summary of results from national and international studies concerning the diagnostic value of proteinuria and microalbuminuria in pregnant women with increased arterial pressure. The physiologic alterations of renal function occurring with progression of pregnancy are described. The pathogenic aspects of hemodynamic and morphologic alterations in kidneys under hypertension of pregnant women are discussed. The evaluation of sensitivity and specificity of different techniques of identification of proteinuria and microalbuminuria is presented. The opposite suggestions concerning the role of mentioned indications of disorders of kidneys functioning in pregnant women with arterial hypertension are presented. The analysis of large factual material made it possible to assess the role of proteinuria and microalbuminuria in prognosis of complications of pregnancy and perinatal outcomes. The conclusion is made about the need of further studies of diagnostic value of development of these symptoms under pregnancy.

Key words: arterial hypertension, proteinuria, microalbuminuria, pregnancy

Функциональные изменения почек при физиологически протекающей беременности

При физиологической беременности в организме женщины происходит ряд изменений, связанных с регуляцией водно-солевого и кислотно-щелочного обмена, общей и внутривисцеральной гемодинамики и состояния мочевыводящих путей. Так, известно, что, начиная с I триместра гестации, вследствие изменений осморегуляции и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы происходят задержка натрия и воды и изменение осморегуляции, выражающиеся в снижении осмолярности плазмы на 10 мосм/л (уровень натрия в сыворотке ниже на 5 мэкв/л). К концу беременности суммарная ретенция жидкости достигает 6—8 л, из которых 1/3 распределяется в организме матери. Избыток натрия и воды накапливается в основном во внесклеточном пространстве, что ведет к образованию так называемых физиологических отеков, часть жидкости остается в сосудистом русле. С прогрессированием беременности развивается аппаратная гиперволемия, не оказывающая влияния на волюморцепторы, но играющая роль в увеличении таких параметров, как объем циркулирующей плазмы (до 50%), минутный объем кровообращения, маточный кровоток, почечный кровоток и клубочковая фильтрация. При этом из-за повышенного синтеза вазодилатирующих факторов (простациклина и оксида азота) в клетках сосудистого эндотелия, несмотря на существующую гиперволемию, артериальное давление (АД) снижается уже с I триместра (в среднем на 5—15 мм рт. ст.). Лишь к началу III триместра отмечается постепенное повышение периферического сосудистого сопротивления и уровень АД возвращается к норме.

Нормальные значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у беременных уже на самых ранних сроках составляют 120—150 мл/мин, поэтому нормальный уровень креатинина сыворотки крови оказывается более низким, чем до беременности (< 0,8 мг/дл). Соответственно показатели, считающиеся нормальными для небеременных (1—1,2 мг/дл), могут во время беременности свидетельствовать о нарушении функции почек, что требует более тщательного обследования. Поскольку увеличение СКФ не сопровождается усилением канальцевой реабсорбции, может развиваться физиологическая протеинурия (до 0,3 г/сут), глюкозурия без изменений концентрации глюкозы в крови, аминокацидурия, бикарбонатурия с появлением стойкой щелочной реакции мочи. Наконец, под влиянием прогестерона происходит дилатация чашечно-лоханочной системы, которая также развивается уже в начале беременности. Начиная со второй половины дополнительным фактором, уже не гормональным, а механическим, становится сдавление мочеточников увеличенной маткой [1—3].

Роль функции почек при повышении артериального давления у беременных

Гемодинамические изменения у беременных пациенток с артериальной гипертензией (АГ) носят системный характер, но клиническая картина прогрессирования сосудистых поражений во многом определяется нарушением кровообращения почек. Однако не только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулярных повреждений, как это

традиционно было принято считать. В крупномасштабных исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) было установлено, что умеренное снижение функции почек отмечается практически у 1/3 пациенток с адекватно контролируемой АГ [4]. Нередко скрытая патология почек впервые дебютирует во время беременности. Заболевания почек могут явиться причиной нарушений в регуляции АД и развития АГ путем различных механизмов. Почки, играющие важную роль в регуляции системного кровообращения, отвечают на закономерные, ежедневные колебания АД. Кроме того, почки вносят свой вклад в ограничение гиперволемии и гиперкинетического синдрома, осуществляя баростатную функцию [5]. Одновременно с этим они регулируют собственный гомеостаз и защиту от гиперперфузии, предупреждают избыточность фильтрации: по механизму ауторегуляции — увеличивая тонус афферентных артериол клубочков. По мере увеличения длительности и частоты эпизодов повышенного АД нарастают структурные изменения стенки вовлеченных сосудов, что приводит к повышению сопротивления кровотока [6]. Морфологически в артериолах и междольковых артериях сначала определяется умеренная гипертрофия средней оболочки (меди). При длительном течении нелеченой АГ гипертрофия меди становится более выраженной и приводит к ригидности артериол. Это способствует беспрепятственной передаче высокого АД на сосуды клубочков, что увеличивает внутриклубочковое давление, которое в недостаточной степени контролируется реакцией афферентных артериол. Повышенное интраглобулярное давление оказывает повреждающее действие на поверхность эндотелиоцитов вследствие увеличения механической нагрузки (происходит нарушение функции эндотелия) и повышения проницаемости базальных мембран капилляров клубочков для липидов и различных белковых компонентов плазмы [7]. В результате нарушаются условия ультрафильтрации, нарастает транскапиллярный градиент и возникает микроальбуминурия (МАУ) [6] — прогностически значимый показатель при гипертонической болезни [8, 9]. В случае преэклампсии возникает неизбежная протеинурия. Повышенная проницаемость способствует пропорциональному повышению концентрации в моче белков с большой молекулярной массой, например трансферрина и глобулинов [10]. У большинства женщин с преэклампсией наблюдается пониженная перфузия почек легкой или средней степени, а также клубочковая фильтрация наряду с соответствующей повышенной концентрацией сывороточного креатинина. Отчасти причиной снижения клубочковой фильтрации оказывается набухание клубочков, сужение просвета гломерулярных капилляров и депонирование фибрина в эндотелиальных клетках (гломерулярно-капиллярный эндотелиоз). Механизмом развития АГ при беременности всегда служила система ренин—ангиотензин—альдостерон. У больных преэклампсией наблюдается повышенная реакция на ангиотензин II [11]. Однако было доказано, что подобная неадекватная вазопрессорная реакция заметно активизируется к началу 22-й недели гестации у пациенток с последующим развитием преэклампсии.

Протеинурия

Известно, что у больных АГ с протеинурией и/или повышением содержания креатинина в крови выявлены признаки метаболи-

ческого синдрома, у них значительно чаще развивается диабет и повышается риск развития коронарных событий. У этих пациентов в 2 раза чаще диагностировали ишемическую болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания или заболевания периферических артерий по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний почек, в 10% случаев у них развивалась сердечная недостаточность [12].

Исследователи считают, что появление протеинурии во время беременности зависит от многих факторов: количества беременностей и родов в анамнезе, возраста пациентки. Роль протеинурии в развитии неблагоприятных перинатальных исходов неоднозначна. Так, одни исследователи считают, что АГ с протеинурией однозначно ассоциирована с увеличением количества осложнений у матери и плода, особенно если она появляется на ранних сроках беременности [13]. Другие авторы утверждают, что у беременных с АГ без протеинурии такие же перинатальные исходы, как у практически здоровых женщин. Если к АГ присоединялась протеинурия, отслойка нормально расположенной плаценты возникала в 10% случаев, задержка внутриутробного развития плода — в 33%, уровень перинатальной смертности достигал 24% [14, 17].

Вместе с тем прогностическая роль уровня протеинурии в практической медицине в настоящее время не установлена, пороговая величина, определяющая "выраженную протеинурию", основана на данных, полученных от практически здоровых беременных. Для того чтобы определить верхнюю границу нормы, ранее использовали 95—99-й процентиль практически здоровых беременных. Некоторыми авторами за верхнюю границу нормы приняты величины 300 мг/сут для протеинурии и 20 мг/сут для альбуминурии [15]. Другие авторы считают, что порог протеинурии для беременных должен быть ниже и составлять 200 мг/сут, тем не менее на сегодняшний день в результате разнообразных по своей методологии исследований определен клинический стандарт нормы 300 мг/сут [16]. При этом Кшо и соавт. предположили, что протеинурия у беременных не должна превышать значений, полученных у женщин репродуктивного периода, не страдающих АГ. Также ими был установлен 99-й процентиль на 17—20-й неделе беременности, равный 300 мг/сут, на 33—36-й неделе гестации — 200 мг/сут.

Так, S. Ferrazzani и соавт. [17] обследовали группу из 444 беременных с АГ, накладывающейся преэклампсией или с преэклампсией у пациенток без наличия в анамнезе хронической АГ при значениях протеинурии более 0,3 г/л. Было выяснено, что в случаях ассоциации АГ с протеинурией у пациенток отмечалось достоверное повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, снижение массы тела плода внутриутробно и при рождении, увеличивалось количество преждевременных родов — до 37 нед.

В то же время в некоторых исследованиях показана прямо пропорциональная связь между повышением протеинурии и возникновением неблагоприятных перинатальных исходов. E. Page и соавт. [18] в проспективном исследовании с участием почти 13 000 беременных выяснили, что "выраженная протеинурия" была ассоциирована с увеличением уровня мертворождаемости, задержкой внутриутробного развития плода, а также с увеличением неонатальной заболеваемости при наличии АГ. А при регрессионном анализе была показана отрицательная корреляция ($R = -0,21$; $p < 0,05$) между протеинурией и относительной массой новорожденного. Однако авторы не указывают на то, что порог протеинурии 300 мг/сут можно расценивать как предиктор перинатальных исходов [16].

J. Waugh и соавт. [19] в исследованиях пытались определить пороговые значения протеинурии у женщин с АГ, которые могут быть полезны в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов. Их данные подтверждаются результатами исследований E. Schiff и соавт. [20]. В своем проспективном исследовании с участием 197 женщин, у которых исследовали суточную мочу, авторы обнаружили, что пороговое значение 300 мг/сут не является предиктором неблагоприятного исхода. Они рассматривали несколько неблагоприятных параметров, общих для преэклампсии (наличие тяжелой АГ, масса тела новорожденного менее 10%, преждевременные роды и изменения в биохимическом анализе крови: повышение активности печеночных ферментов и/или креатинина сыворотки крови и наличие тромбоцитопении). Это исследование показало, что при наличии протеинурии перинатальный риск увеличивается, а предиктором неблагоприятных исходов беременности является пороговое значение протеинурии 500 мг/сут.

Кроме того, представляет трудность интерпретация понятия "следы белка в моче" в общем анализе мочи. Снижение порогового значения протеинурии до 15 мг/дл (0,15 г/л) или "следов белка" могло бы способствовать выявлению выраженной протеинурии впоследствии и, таким образом, снизить количество ложноотрицательных результатов и повысить специфичность и чувствительность тестов. Было доказано, что при использовании любой методики исследования мочи, если тест следовой протеинурии расценивали как положительный, то чувствительность методики повышалась (71% против 51%), но специфичность значительно снижалась (46% против 78%) и в результате снижалась прогностическая ценность методики (52% против 64% для визуального тестирования и 63% против 78% для автоматизированного теста).

Таким образом, следует подчеркнуть, что на сегодняшний день существуют разные взгляды на оценку пороговых значений протеинурии и корреляции между уровнем протеинурии и осложнениями беременности, а также перинатальными исходами [18, 21—24].

Микроальбуминурия

В последнее время все большее значение приобретает исследование МАУ, которую многие авторы расценивают как маркер начального периода почечной дисфункции и важный фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и в том числе как прогностически значимый показатель при наличии гипертонической болезни [8, 9].

Как указывалось ранее, нарушение функции эндотелия является одним из центральных звеньев патогенеза почечного поражения, особенно на его ранних этапах, характеризующихся сохранной или умеренно сниженной СКФ. В ряде работ подчеркнута, что МАУ — один из наиболее надежных маркеров дисфункции эндотелиоцитов, который отражает высокую вероятность не только ухудшения функции почек, но и сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных [25, 27]. Указывая на ранние стадии поражения почек, например при гипертонической болезни, МАУ одновременно свидетельствует о максимальной вероятности хронической сердечной недостаточности, острого инфаркта миокарда и мозгового инсульта. В свою очередь при уже развившихся сердечно-сосудистых осложнениях МАУ отражает неблагоприятный ближайший и отдаленный прогноз [26]. Как утверждают некоторые исследователи, вовлечение органов-мишеней эссенциальной АГ — миокарда и сосудистой стенки — как правило, происходит параллельно с нарастанием дисфункции эндотелия, локально-почечным признаком которой можно считать увеличение экскреции альбумина с мочой [27].

Известно, что этап МАУ является составной частью раннего периода дисфункции почек, когда привычные и широко применяемые в практике тесты (уровень креатинина сыворотки крови, СКФ, уровень протеинурии и др.) практически не изменены и не позволяют судить о выраженности почечной патологии. Альбумин одним из первых появляется в конечной моче при различных нарушениях почечных структур, а его концентрация прямо пропорциональна степени поражения почек. Также известно, что МАУ начинает регистрироваться практически одновременно с выявлением эндотелиальной дисфункции, являясь предиктором развития преэклампсии и усугубления сосудистой патологии [28]. Таким образом, очевидна ценность определения МАУ при комплексной оценке течения АГ у беременных.

Однако ряд проведенных в этом направлении работ свидетельствует о высокой чувствительности, но низкой положительной прогностической значимости (88,9 и 22,2% соответственно) МАУ как единственного показателя прогноза развития преэклампсии [29]. С другой стороны, любопытным является исследование, проведенное в 2011 г., в котором обследовали пациенток через 5 лет после беременности, осложнившейся преэклампсией в III триместре. Было выявлено, что у этих женщин анамнез преэклампсии тесно связан с последующим развитием АГ и появлением МАУ. В течение последующих 5 лет после родов среди этих пациенток увеличилось число лиц с АГ, отмечено также значительное возрастание скорости развития АГ и появление МАУ в отличие от пациенток, у которых не было преэклампсии при беременности. Авторы также делают вывод о том, что преэклампсия является тревожным признаком АГ и хронических заболеваний почек в долгосрочной перспективе [30].

В недавних исследованиях выявлена значимая корреляция МАУ с систолическим АД, в том числе в зависимости от его

уровня ($r = 0,84$), варибельности ($r = 0,72$), а также с суточным индексом и индексом времени ночного систолического АД. Наиболее высокий уровень МАУ обнаружен у больных АГ, отнесенных к категориям night-peaker и non-dipper по уровню как систолического, так и диастолического АД. В ряде работ отмечено, что клинически значимая альбуминурия наблюдается, как правило, при диастолическом АД более 100 мм рт. ст. [31, 32].

Ряд авторов подчеркивают, что роль МАУ при скрининге во время беременности остается неясной и необходимы дальнейшие исследования для определения места МАУ в прогнозировании и диагностике преэклампсии. Наконец, значение персистирующей МАУ более 6 нед после родов тоже неясно. Необходимы дополнительные исследования, определяющие роль и прогноз выявляемой МАУ у беременных и родильниц с АГ, и детальная оценка любого независимого вклада МАУ в повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у этих женщин [33].

ЛИТЕРАТУРА

1. Козловская Н. Л. Почки и беременность. В кн.: Шилов Е. М., ред. Нефрология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007: 480—91.
2. Рогов В. А., Гордовская Н. Б. Почки и беременность. В кн.: Тареева И. Е., ред. Нефрология. М.: Медицина; 2000: 464—84.
3. Steadon S., Ashman N., Chesser A., Cunningham J., eds. Pregnancy and the kidney. In: Oxford handbook of nephrology and hypertension. Oxford: Oxford University Press; 2006: 565—91.
4. Тутов В. Н., Тарасов А. В., Арабидзе Г. Г. Сопоставление селективной микропротеинурии с гистоморфологией почек больных с артериальной гипертензией. Кардиология. 1988; 3: 105—6.
5. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol. Rev.* 1982; 62: 347—504.
6. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь. М.: Медицина; 1997.
7. Meyer T. W., Anderson S., Remke H. C., Brenner B. M. Reversing glomerular hypertension stabilizes established, glomerular injury. *Kidney Int.* 1987; 31: 752—9.
8. Преображенский Д. В., Маревич А. В., Романова Н. Е. и др. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть первая). Русский кардиологический журнал. 2000; 3: 79—86.
9. Кобалава Ж. Д. Новое в лечении артериальной гипертензии. Практикующий врач. 2001; 2: 1—10.
10. National High Blood Pressure Education Programme Working Group, report on high blood pressure in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 1689—712.
11. de Jong C. L. D., Dekker G. A., Sibai B. M. The renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia. *Hypertension and pregnancy. Clin. Perinatol.* 1991; 18: 683—711.
12. Cosin-Aguilar J., Hernández-Martínez A., Aristegui-Urrestarazu R. et al. Researches CORONARIA study. Coronary disease risk and prevalence of heart disease in primary care patients with hypertension and renal disease. *Rev. Esp. Cardiol.* 2006; 59 (10): 1026—32.
13. Imbasciati E., Ponticelli C. Pregnancy and renal disease: predictors for fetal and maternal outcome. *Am. J. Nephrol.* 1991; 11: 353—62.
14. Бауров С. С. Оптимизация тактики ведения беременных с различными формами артериальной гипертензии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008.
15. Chesley L. C. Superimposed preeclampsia or eclampsia. In: Chesley L. C., ed. Hypertensive disorders in Pregnancy. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978.
16. Sibae B. M., Abdella T. N., Anderson G. D. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet. Gynaecol.* 1983; 61: 571—6.
17. Ferrazzani S., Caruso A., De Carolis S., Martino I. V., Mancuso S. Proteinuria and outcome of 444 pregnancies complicated by hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 366—71.
18. Page E. W., Christianson R. Influence of blood pressure changes with and without proteinuria upon outcome of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976; 126: 821—9.
19. Waugh J. J. S., Bell S. C., Kilby M. D., Lambert P., Shennan A., Halligan A. Urine protein estimation in hypertensive pregnancy: Which thresholds and laboratory assay best predicts clinical outcome. *Hypertens. Pregnancy.* 2005; 24 (3): 291—302.
20. Schiff E., Friedman S. A., Kao L., Sibai B. M. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe pre-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 175: 1313—6.
21. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Commissioned by the National Institute for clinical excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. RCOG Press; August, 2010.
22. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Commissioned by the National Institute for clinical excellence. Antenatal Care: routine care for the healthy pregnant woman. RCOG Press; October, 2003.
23. North R. A., Taylor R. S., Schellenberg J. C. Evaluation of a definition of pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1999; 106: 767—74.
24. Waugh J., Bell S. C., Kilby M. D., Blackwell C. N., Seed P., Shennan A. H. et al. Bedside urine albumin creatinine ratio testing in hypertensive pregnancy. *Hypertens. Pregnancy.* 2002; 21 (Suppl. 1): 103.
25. Draisma A., Dorresteijn M. J., Bouw M. P., van der Hoeven J. G., Pickkers P. The role of cytokines and inducible nitric oxide synthase in endotoxemia-induced endothelial dysfunction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010; 55 (6): 595—600.
26. Dobre D., Nimade S., de Zeeuw D. Albuminuria in heart failure: what do we really know? *Curr. Opin. Cardiol.* 2009; 24 (2): 148—54.
27. Beyer-Westendorf J., Seitz W., Jabs N., Bramlage P., Kuhlisch E., Julius U., Bornstein S. R., Schellong S. M. Nitric oxide and endothelin after lipid apheresis a pilot study. *Atherosclerosis.* 2009; 10 (5): 70—3.
28. Klausen K., Scharling H., Jensen J. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular diseases. *Intern. Med.* 2006; 260 (3): 231—7.
29. Salako B. L., Olayemi O., Odukogbe A. T., Adedapo K. S., Aimakhu C. O., Alu F. E., Ola B. Microalbuminuria in pregnancy as a predictor of preeclampsia and eclampsia. *West Afr. J. Med.* 2003; 22 (4): 295—300.
30. Shahbazian N., Shahbazian H., Ehsanpour A. et al. Hypertension and microalbuminuria 5 years after pregnancies complicated by preeclampsia. *Iran. J. Kidney Dis.* 2011; 5 (5): 324—7.
31. Eriey C., Haefele U., Haune N. et al. Microalbuminuria in essential hypertension. *Hypertension.* 2000; 21: 810—5.
32. Pereira A. C., Gersgorin H. C., Paula T. A. et al. Perinatal outcome in the different clinical forms of hypertension during pregnancy. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2006; 52 (6): 390—4.
33. Cote A., von Dadelszen P., Moutquin J., Ardilouze J., Magee L. A. Microalbuminuria and the hypertensive disorders of pregnancy. *Cur. Hypertens. Rev.* 2010; 6 (1): 8—19.

Поступила 25.12.12