

Кардиоренальный континуум беременных женщин с артериальной гипертензией

И.Р. Гайсин, Р.М. Валеева, Н.И. Максимов

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Гайсин И.Р. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО ИГМА; Валеева Р.М. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ИГМА; Максимов Н.И. — д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии ИГМА.

Контактная информация: Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунарков, д. 281, Ижевск, Россия, 426034. Тел.: +7 (3412) 68–69–81. E-mail: ilshat_gaisin@udm.ru (Гайсин Ильшат Равилевич).

Резюме

Проведен анализ факторов риска (ФР), начальных стадий, прогрессирования и конечной стадии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек (ХБП) в динамике гестации у 159 женщин с гипертензивными нарушениями в сравнении с данными 32 здоровых беременных. Отдельно исследованы факторы кардиоренального континуума у женщин с различными вариантами гестационной артериальной гипертензии (ГАГ): у 13 — с изолированной клинической АГ (ИКАГ), 11 — с изолированной амбулаторной АГ (ИААГ) и 18 — с АГ, установленной всеми тремя методами (клиническое, амбулаторное и домашнее измерение артериального давления (АД)). По мере увеличения числа методов измерения АД, фиксирующих его повышение у беременных с ГАГ (клиническое АД (АД_{кл.}) при ИКАГ, суточное мониторирование (СМАД) и самоконтроль АД (СКАД) при ИААГ, АД_{кл.}, СМАД и СКАД при «обычной» АГ), росло количество ФР (возраст, семейный анамнез ССЗ и гестоза, курение, гиподинамия и гормональная контрацепция в анамнезе, уровень АД, абдоминальное ожирение, дислипидемия, тревожно-депрессивный синдром, оксидативный стресс, нарушение гликемии натощак, метаболический синдром), а также частота субклинического поражения органов (дестабилизация клеточных мембран, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), утолщение интимы-медии, небольшое повышение уровня сывороточного креатинина, гиперурикемия, эндотелиальная дисфункция, альбуминурия, снижение скорости клубочковой фильтрации). Частота и выраженность ФР и признаков поражения органов-мишеней, а также общий риск сердечно-сосудистых осложнений у здоровых беременных и в подгруппах женщин с ГАГ выстроились в возрастающую последовательность «здоровые — ИКАГ — ИААГ — АГ», то есть в континуум, где каждое звено мало чем отличается от соседнего, но различия между крайними звеньями становятся высокодостоверными. Оценка кардиоренального состояния у всей когорты беременных также позволила сформировать континуум «здоровые беременные — ГАГ — гипертоническая болезнь (ГБ) I стадии — ГБ II стадии — гестоз — сочетанный с ГБ гестоз», по мере удаления от начального звена которого возрастает риск возникновения ССЗ и ХБП с потенциальной опасностью развития сердечно-сосудистых осложнений и хронической почечной недостаточности.

Ключевые слова: кардиоренальный континуум, артериальная гипертензия, беременность.

Cardiorenal continuum in hypertensive pregnancy

I.R. Gaisin, R.M. Valeeva, N.I. Maksimov

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Corresponding author: Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov st., Izhevsk, Russia, 426034. Phone: +7 (3412) 68–69–81. E-mail: ilshat_gaisin@udm.ru (Ilshat R. Gaisin, MD, PhD, Associate Professor at Hospital Therapy Department at Izhevsk State Medical Academy).

Abstract

Risk factors (RF), initial stages, progression, and final stage of both cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease (CKD) were analyzed in a cohort of 159 pregnant women with hypertensive disorders versus a cohort of 32 healthy pregnant controls. Cardiorenal continuum factors were separately investigated in patients with different gestational hypertension (HT) depending on the diagnostic method: 13 with isolated clinic HT (ICHT), 11 — isolated ambulatory HT (IAHT), and 18 — HT found by all three blood pressure (BP) measurement methods (clinic, ambulatory, and home BP). The number of RF (age, family history of CVD and pre-eclampsia, pre-pregnancy history of smoking, lack of physical exercise, and oral contraception, BP levels, abdominal obesity, dyslipidaemia, anxiety and depression, oxidative stress, altered fasting plasma glucose, metabolic syndrome), signs of subclinical organ damage (cell membrane destabilization, left ventricular hypertrophy, intima-media thickening, slight increase in serum creatinine, hyperuricaemia, endothelial dysfunction, albuminuria, low glomerular filtration rate), and total cardiovascular risk progressively increased from the condition of being normotensive at the time of office, home, and 24-hour measurements to the condition of being found hypertensive by one, two and all three BP measurement methods, forming the continuum «healthy pregnant women — ICHT — IAHT — gestational HT».

Assessment of cardiorenal state in all pregnant women allowed to compose the cline «healthy pregnant — gestational HT — stage I essential HT — stage II essential HT — pre-eclampsia — essential HT with superimposed pre-eclampsia» with the growing risk of CVD and CKD and potential danger of cardiovascular events and chronic renal failure.

Key words: cardiorenal continuum, hypertension, pregnancy.

Статья поступила в редакцию: 26.06.09. и принята к печати: 02.09.09.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) беременных является чрезвычайно актуальной медицинской и гуманитарной проблемой, поскольку гипертензивные состояния периода гестации (включая в отечественной интерпретации гестоз, преэклампсию, эклампсию, хроническую и гестационную АГ) остаются одной из главных причин материнской, фетальной и неонатальной заболеваемости и смертности во всем мире, а также негативно влияют на отдаленный прогноз у женщин и дальнейшее физическое и психическое развитие детей [1–10]. До недавнего времени традиционно считалось, что АГ беременности (в том числе гестоз) не имеет какого-либо долгосрочного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы матери, а неблагоприятный ближайший прогноз связан лишь с тяжелой степенью заболевания [11–12]. Однако современные исследования многократно подтвердили роль АГ гестационного периода как фактора риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в последующем [13–16]. С одной стороны, вероятным механизмом этих взаимоотношений является то, что гипертензивные нарушения беременности (в частности, гестоз) и ССЗ имеют несколько общих ФР (ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, болезни почек, курение) [17–20], с другой — АГ во время беременности может индуцировать длительные метаболические и сосудистые нарушения, которые способны повысить общий риск ССЗ на следующих этапах жизни [15, 21–24].

В настоящее время известно, что хроническая болезнь почек (ХБП) также имеет общие ФР с ССЗ: низкая масса тела при рождении, пожилой возраст, низкий социально-экономический статус, АГ, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, метаболический синдром, гиперурикемия, гипергомоцистемия, курение [25–28]. Сходство многофакторной этиологии и патогенетических механизмов ССЗ и ХБП (дисфункция эндотелия, активация ренин-ангиотензиновой системы, оксидативный стресс, системный воспалительный ответ), параллелизм между формированием и прогрессированием коронарного и некоронарного атеросклероза и гломерулосклероза с повышением риска развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, а также наличие интегральных терапевтических подходов позволили сформировать концепцию кардиоренального континуума [25, 29–32]. Целью нашего проспективного когортного исследования явилась оценка параметров сердечно-сосудистого и почечного континуумов у беременных женщин с различными клиническими вариантами АГ.

Материалы и методы

Анализ ФР, начальных стадий, прогрессирования и конечной стадии ССЗ и ХБП проведен в конце I, II и в

III триместрах гестации у 38 беременных, страдающих гипертонической болезнью (ГБ) I стадии, у 35 беременных женщин с ГБ II стадии, у 42 женщин с гестационной АГ (ГАГ), у 32 больных гестозом и у 32 — гестозом, сочетанным с ГБ, в сравнении с данными 32 практически здоровых беременных. Клинические варианты АГ диагностировались согласно рекомендациям Рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов по высокому артериальному давлению (АД) при беременности [2].

Липидный и аполиппротеиновый (апо-) спектр сыворотки крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Cobas Mira» фирмы «Hoffman-La Roche» (Швейцария) с помощью наборов фирмы «Human» (ФРГ). Стабильность клеточных мембран оценивали по оригинальной методике перекисного гемолиза эритроцитов [33], интегральный показатель оксидативного стресса — методом активированной хемилюминесценции, подробно описанным нами ранее [34]. Уровни глюкозы в венозной крови определяли глюкоксидазным/пероксидазным методом, сывороточного креатинина — кинетическим методом и мочевой кислоты — с помощью ферментативного колориметрического теста на анализаторе «Cobas Mira» с использованием реактивов фирмы «Human». Пробы крови брали свободным истечением из локтевой вены утром натощак через 12–14 часов после приема пищи.

Антропометрические данные женщин учитывали исходно в прекоцепционном периоде или с вычетом прибавки веса в течение беременности. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: масса тела (кг)/рост² (м²). За нормальный вес принимали общепринятые значения ИМТ 18,5–24,9 кг/м², избыточную ИМТ диагностировали при ИМТ 25–29,9 кг/м², критерием ожирения был ИМТ ≥ 30 кг/м². В зависимости от типа распределения жировой ткани выделяли абдоминальное ожирение (АО) при окружности талии (ОТ) > 88 см [7] и отношении ОТ / ОБ (окружность бедер) $\geq 0,8$. Совокупность не менее трех из пяти рекомендованных в 2002 г. Американской Национальной образовательной программой по холестерину NCEP [35] и в 2007 г. Европейскими обществами гипертензии и кардиологии ESH и ESC [7] признаков — АО, глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, АД $> 130/85$ мм рт. ст., уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) $< 1,2$ ммоль/л и триглицеридов (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л — свидетельствовала о наличии у женщин метаболического синдрома (МС).

Микроальбуминурию (МАУ) оценивали путем количественного определения суточной экскреции альбумина с мочой иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе «Cobas Mira» с помощью реактивов фирмы «Horiba ABX Pentra» (Франция). Поскольку расчеты клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта или

скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD у беременных женщин дают ненадежные результаты [26–27, 36], СКФ измеряли в пробе Реберга-Тареева по 24-часовому клиренсу эндогенного креатинина.

Для СМАД использовали аппарат «BPLab» («Петр Телегин», Н. Новгород). Регистрацию параметров осуществляли в условиях свободного двигательного режима в течение 26 час. с интервалом 20 мин. в утренний период с 7 до 10 час., с интервалом 30 мин. — с 10 до 22 час. и с интервалом 60 мин. — с 22 до 7 час. с последующим исключением из обработки первых 3–4 измерений как показателей адаптационных реакций женщин на исследование. Границы ночного периода корректировали по дневникам больных. При такой частоте измерений исследование значительно легче переносится беременными, чем при «стандартном» интервале 15 мин. днем и 30 мин. ночью, и при этом не приводит к статистически значимым изменениям показателей СМАД [37]. Расшифровку и анализ данных СМАД проводили с помощью специальной компьютерной программы, предлагаемой изготовителем. Беременные также вели дневник, фиксируя динамику самоконтроля (АД) СКАД.

Ультразвуковые исследования (УЗИ) сердца и сосудов осуществлялись на аппаратах «Siemens Acuson CV 70» (ФРГ–США) и «Acuson 128 XP/10с» (США) мультичастотным (Р 4–2 МГц) и линейным (L 7 МГц) датчиками с регистрацией изображения на жестких магнитооптических дисках. Измеряли конечный размер левого желудочка (ЛЖ) в диастолу (КДР, мм), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗС_д, мм) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП_д, мм) в диастолу. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) вычисляли по скорректированной формуле Американского общества эхокардиографии (American Society of Echocardiography) $ММЛЖ = 0,832 \times ((0,1 \times (ТМЖП_{д} + КДР + ТЗС_{д}))^3 - (0,1 \times КДР)^3) + 0,6$ и индексировали к площади поверхности тела (ППТ, м²) с вычетом прибавки в течение беременности при ИМТ ≤ 25 кг/м² или на ППТ идеальной фигуры при ИМТ > 25 кг/м² ($ППТ_{ид.} = 0,216 \times \text{рост}^{2,7} + 0,83$) [38]. Об увеличении ИММЛЖ судили при значениях > 80 г/м², о гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) — при ИММЛЖ > 110 г/м² [7].

Морфофункциональная характеристика сосудов включала оценку диаметра плечевой артерии (dПА), эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и толщины интимы-медии (ТИМ) общей сонной артерии. ЭЗВД изучали по приросту dПА в пробе с реактивной гиперемией через 60 секунд после снятия манжеточной компрессии:

ЭЗВД менее 10 % свидетельствовала о вазомоторной эндотелиальной дисфункции [39–40].

Для комплексной оценки тревожно-депрессивного синдрома использовалась психологическая экспресс-диагностика [41].

В исследование не были включены беременные с сахарным диабетом, другими эндокринными заболеваниями, ожирением II, III степени, семейными гиперлипидемиями и женщины с многоплодной беременностью. Проведение работы было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программы «SPSS 13.0» (SPSS Inc., США). После проверки характера распределения данные представлены в виде средних (M) с ошибкой репрезентативности (m) и относительных (P) величин. Для установления достоверности различий между группами сопоставления использовали критерии Стьюдента (t), Манна-Уитни (U), Пирсона (χ²), при множественных сравнениях — критерии t с поправкой Бонферрони, χ². Оценку и силу связи между явлениями или признаками проводили с помощью коэффициентов парной корреляции Пирсона (r) или ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считали достоверными при вероятности ошибок p < 0,05; при p < 0,1 отмечали тенденцию к отличию сравниваемых величин.

Результаты и их обсуждение

Проведение СМАД и СКАД с соблюдением методологических основ [42–43] позволило диагностировать у 57 (35,9 %) беременных с АГ особые гипертензионные состояния — изолированную клиническую и амбулаторную АГ (ИКАГ, ИААГ). В таблице 1 представлена частота распространенности среди беременных с гипертензивными нарушениями ИКАГ и ИААГ, выявление которых основывалось на рекомендациях ESH, ESC [7]. Среди больных со II стадией ГБ повышение АД фиксировалось как в клинических, так и в амбулаторных условиях. У беременных с ГАГ и ГБ без поражения органов-мишеней ИКАГ и ИААГ встречались более чем в 57 % случаев: при ГАГ примерно с одинаковой частотой, а при ГБ I стадии ИКАГ отмечалась несколько чаще, чем ИААГ. Большая распространенность ИКАГ и ИААГ среди беременных с ГБ I стадии и ГАГ неудивительна: эти феномены чаще наблюдаются при АГ I-й степени у женщин, у некурящих, при недавнем выявлении гипер-

Таблица 1

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИЗОЛИРОВАННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ И ИЗОЛИРОВАННОЙ АМБУЛАТОРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ (% , n)

Группы	ИКАГ	ИААГ	Всего ИКАГ + ИААГ	p ИКАГ–ИААГ
ГБ I стадии, n = 38	36,8 % (14)	21,1 % (8)	57,9 % (22)	< 0,1
ГБ II стадии, n = 35	0	0	0	-
Гестационная АГ, n = 42	31,0 % (13)	26,1 % (11)	57,1 % (24)	> 0,05
Гестоз, n = 32	9,4 % (3)	31,2 % (10)	40,6 % (13)	< 0,05
Сочетанный гестоз, n = 32	3,1 % (1)	9,4 % (3)	12,5 % (4)	> 0,05

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИКАГ — изолированная клиническая артериальная гипертензия; ИААГ — изолированная амбулаторная артериальная гипертензия; ГБ — гипертоническая болезнь.

ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО КОНТИНУУМА ПРИ GESTАЦИОННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЖЕНЩИН В КОНЦЕ II ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Показатель	Клинические варианты АГ			p		
	ИКАГ	ИААГ	АГ	ИКАГ- ИААГ	ИКАГ- АГ	ИААГ- АГ
Число больных (%)	13 (31,0)	11 (26,1)	18 (42,9)	нд	нд	нд
Возраст, лет	22,8 ± 0,6	25,3 ± 0,7 ^{2*}	27,5 ± 0,5 ^{4*}	< 0,1	< 0,01	< 0,1
Анамнез курения, % (n)	0	18,2 (2)	33,3 (6) ^{2*}	нд	< 0,05	нд
Стабильность мембран, с	175,5 ± 3,8 [*]	166,8 ± 4,1 ^{3*}	159,4 ± 3,2 ^{4*}	нд	< 0,05	нд
Оксидативный стресс, имп./с	145,1 ± 3,5	148,9 ± 3,8	151,5 ± 2,8 ^{2*}	нд	нд	нд
ХС, ммоль/л	5,78 ± 0,13	5,91 ± 0,12 ^{2*}	6,02 ± 0,12 ^{3*}	нд	нд	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	3,29 ± 0,08 ^{2*}	3,35 ± 0,09 ^{2*}	3,50 ± 0,09 ^{3*}	нд	нд	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,62 ± 0,05 [*]	1,56 ± 0,05 ^{2*}	1,48 ± 0,04 ^{3*}	нд	< 0,1	нд
ТГ, ммоль/л	1,68 ± 0,06	1,74 ± 0,06 [*]	1,89 ± 0,05 ^{2*}	нд	< 0,1	нд
Апо-В / Апо-А1	0,78 ± 0,03 ^{2*}	0,87 ± 0,04 ^{3*}	0,92 ± 0,04 ^{4*}	нд	< 0,1	нд
Глюкоза, ммоль/л	5,21 ± 0,07 [*]	5,32 ± 0,11 ^{2*}	5,45 ± 0,10 ^{3*}	нд	нд	нд
Мочевая кислота, мкмоль/л	294,5 ± 4,4 ^{2*}	306,2 ± 4,8 ^{3*}	318,3 ± 5,1 ^{3*}	нд	< 0,05	нд
Абдоминальное ожирение, % (n)	0	27,3 (3) ^{3*}	55,5 (10) ^{3*}	< 0,05	< 0,01	< 0,1
Метаболический синдром, % (n)	30,8 (4) ^{2*}	63,6 (7) ^{3*}	100,0 (18) ^{4*}	< 0,1	< 0,05	< 0,1
Наследственность по ССЗ, % (n)	30,8 (4)	63,6 (7) ^{2*}	61,1 (11) ^{2*}	< 0,05	< 0,1	нд
Наследственность по гестозу, % (n)	0	36,4 (4) ^{2*}	27,8 (5)	< 0,01	< 0,05	нд
Развитие гестоза, % (n)	0	9,1 (1)	16,7 (3)	нд	нд	нд
Тревожно-депрессивный синдром, % (n)	7,7 (1)	27,3 (3) [*]	27,8 (5) [*]	нд	нд	нд
ИММЛЖ, г/м ²	68,5 ± 2,0	74,8 ± 2,4	87,5 ± 2,4 ^{2*}	нд	< 0,001	< 0,05
ТИМ, мм	0,55 ± 0,02	0,59 ± 0,02 ^{2*}	0,60 ± 0,01 ^{4*}	нд	< 0,1	нд
Креатинин, мкмоль/л	55,3 ± 2,8	58,8 ± 2,4 [*]	64,8 ± 2,2 ^{2*}	нд	< 0,05	нд
СКФ, мл/мин.	110,9 ± 3,0 ^{2*}	108,4 ± 3,2 ^{2*}	100,5 ± 3,5 ^{3*}	нд	< 0,1	нд
Альбуминурия, мг/сут./	22,8 ± 0,8	24,3 ± 0,9	27,5 ± 0,6 ^{2*}	нд	< 0,01	< 0,1
Общий сердечно-сосудистый риск	2,63 ± 0,11 ^{4*}	2,82 ± 0,12 ^{4*}	3,0 ± 0 ^{4*}	нд	< 0,05	нд

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИКАГ — изолированная клиническая АГ; ИААГ — изолированная амбулаторная АГ; ХС — холестерин; ЛНП — липопротеиды низкой плотности; ЛВП — липопротеиды высокой плотности; ТГ — триглицериды; апо- — аполипопротеины; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ТИМ — толщина комплекса интима-медиа; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; * — при сравнении с соответствующим показателем в контрольной группе $p < 0,1$; ^{2*} — $p < 0,05$; ^{3*} — $p < 0,01$; ^{4*} — $p < 0,001$; нд — недостоверность различий.

тензии [44]. У 13 (40,6 %) женщин с «чистым» гестозом гипертензионный синдром носил характер ИКАГ или ИААГ, причем изолированное повышение амбулаторного АД фиксировалось у них чаще, чем ИКАГ. У 4 (12,5 %) больных сочетанным гестозом АГ была также обнаружена изолированно либо в больничных, либо в домашних условиях.

ИКАГ (или «гипертензия белого халата») была диагностирована, таким образом, у 30 (18,9 %) беременных с АГ, ИААГ (или скрытая, маскированная АГ) — у 27 (17,0 %; $p > 0,05$), что несколько ниже, чем у небеременных женщин с диагностированной АГ, но подтверждает мнение об одинаковой их распространенности [45] и подчеркивает практическую важность СМАД и СКАД в выявлении как ГБ в период гестации (четырнадцать (19,2 %) женщинам диагноз ГБ был впервые установлен в I половине настоящей беременности), так и в диагностике гестационной гипертензии и гестоза тогда, когда нет очевидного повышения АД в клинических условиях (АД_{кл.}).

Как показали проведенные исследования [43–45], показатели СМАД и СКАД по сравнению с результатами АД_{кл.} более тесно коррелируют с ФР, признаками поражения сердца, почек, сосудов и долгосрочным прогнозом. Поскольку беременность сопровождается физиологическим гестационным кардиоваскулярным ремоделированием и гиперлипидемией, и на показатели ГЛЖ, ТИМ, липидного профиля, МС и другие влияют срок гестации, а также факт развития гестоза [14–22],

мы сочли методологически целесообразным проведение сравнительной оценки сердечно-сосудистого и почечного континуумов в зависимости от способа выявления АГ в группе больных ГАГ в конце II триместра гестации (табл. 2).

Анализ этих данных позволяет утверждать, что по мере увеличения числа использованных методов измерения АД, фиксирующих его повышение у беременных с ГАГ (АД_{кл.} при ИКАГ, СМАД и СКАД при ИААГ, АД_{кл.}, СМАД и СКАД при явной АГ), как правило, возрастало количество ФР (курение в анамнезе, гиперлипидемия, нарушение гликемии натощак, абдоминальное ожирение, семейный анамнез ССЗ и гестоза, тревожно-депрессивный синдром), а также частота субклинического поражения органов (определяемого по наличию ГЛЖ, утолщению стенки сонной артерии, уровню сывороточного креатинина, мочевой кислоты, фильтрационной функции почек, альбуминурии). Общий риск сердечно-сосудистых осложнений при этом в группе больных ИААГ статистически не отличался от такового при «обычной» АГ, что согласуется с результатами других исследований [46–47].

Частота и выраженность ФР и признаков поражения органов-мишеней в контрольной группе и в подгруппах женщин с ГАГ также выстроились в возрастающую последовательность «здоровые беременные — ИКАГ — ИААГ — АГ», то есть в континуум, где каждое звено мало чем отличается от соседнего, но различия между крайними звеньями становятся высокодостоверными.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у всей когорты беременных, проведенная нами ранее [21–22], также позволила сформировать континуум «здоровые беременные — ГАГ — ГБ I стадии — ГБ II стадии — гестоз — сочетанный с ГБ гестоз», по мере удаления от начального звена которого возрастает риск возникновения ССЗ с потенциальной опасностью развития сердечно-сосудистых осложнений.

В таблице 3 представлены результаты мониторинга параметров, отражающих повреждение почек (альбуминурия) и состояние фильтрационной функции почек (креатининемия, СКФ) в динамике во время беременности у женщин с гипертензивными нарушениями в сравнении с данными контрольной группы.

У практически здоровых женщин в ходе беременности наблюдалось снижение уровня креатинина сыворотки крови ко II–III триместру на 11–14 % от уровня I триместра ($p < 0,01$), что могло быть связано как с физиологической гемодилюцией, так и с увеличением клиренса креатинина на 5–8 % ($p < 0,01$). Суточная альбуминурия возросла на 50 % к III триместру гестации ($p < 0,001$), по-видимому, также из-за гиперфильтрации, но ни в одном случае не достигала уровня МАУ.

Параметры функционального состояния почек у беременных с гипертензивными нарушениями существенно отличались от показателей контрольной группы, прогрессивно ухудшаясь в очередном нозологическом континууме: ГАГ — ГБ I стадии — ГБ II стадии — гестоз — сочетанный с ГБ гестоз. Известно, что маркеры почечного поражения (повышение мочевого экскреции альбумина, в том числе МАУ, снижение СКФ, гиперкреатининемия) отражают высокую вероятность как необратимого ухудшения почечной функции, так и сердечно-сосудистых осложнений и являются интегральными маркерами неблагоприятного прогноза в общей популяции [25–32, 36, 48]. У женщин с впервые возникшей АГ во II половине беременности без протеинурии

(ГАГ) в некоторых случаях отмечалось незначительное снижение СКФ < 90 мл/мин. (по градации KDIGO, 2005; KDOQI, 2007, [26–27]) и МАУ (альбуминурия 30–300 мг/сут.), что свидетельствовало о раннем повреждении почек как органа-мишени у этих больных. Беременные с ГБ I стадии, в отличие от больных ГБ II стадии, по нозологическому определению не имели формальных признаков субклинического поражения почек, определяемых как уровень креатинина 107–124 мкмоль/л, СКФ < 60 мл/мин. и наличие МАУ [7]. Однако существование высокодостоверных различий даже этих «нормальных» показателей ренальной функции на протяжении всего гестационного периода от соответствующих параметров группы здоровых беременных позволяет предполагать наличие повреждений почек у женщин с любой стадией хронической АГ. Как было показано в анализе Фрамингемского эпидемиологического исследования, экскреция альбумина с мочой даже ниже общепринятых пороговых значений МАУ является предиктором сердечно-сосудистых осложнений, на основании чего авторы вместо термина МАУ предлагают использовать понятие «альбуминурия низкой степени», как более корректное и не указывающее ошибочно лишь на минимальное повреждение почек [48].

Структурно-функциональные нарушения почек той или иной степени выраженности (от МАУ и отсутствия гиперфильтрации до ренопаренхиматозного поражения с протеинурией и почечной недостаточностью) имели место у всех 100 % женщин с развившимся «чистым» или сочетанным с ГБ гестозом, что требовало проведения соответствующей симптоматической и патогенетической терапии.

Учитывая в ряде случаев раннее начало гестоза и длительное его течение при пролонгировании беременности, диагностическим критериям ХБП (любое поражение почек длительностью более 3 месяцев, которое проявляется в виде структурных или функциональных нарушений их деятельности со снижением или без сни-

Таблица 3

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Срок гестации	Группы беременных	Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин.	Альбуминурия, мг/сут.
Конец I триместра	ГБ I стадии, n = 38	68,4 ± 0,8 ^{3*}	109,3 ± 1,2 ^{3*}	22,8 ± 0,4 ^{3*}
	ГБ II стадии, n = 35	78,5 ± 1,2 ^{4*}	94,5 ± 1,3 ^{4*}	29,4 ± 0,5 ^{4*}
	Здоровые, n = 32	62,4 ± 1,2	118,7 ± 1,8	18,4 ± 0,4
Конец II триместра	ГБ I стадии, n = 38	60,9 ± 0,7 ^{3*}	108,4 ± 1,7 ^{3*}	24,5 ± 0,4 ^{4*}
	ГБ II стадии, n = 35	63,5 ± 0,8 ^{4*}	99,3 ± 1,5 ^{4*}	32,1 ± 0,6 ^{4*}
	ГАГ, n = 42	60,2 ± 1,4 ^{2*}	107,3 ± 1,9 ^{3*}	22,4 ± 0,6 ^{3*}
	Гестоз, n = 11	94,2 ± 2,1 ^{4*}	87,5 ± 2,9 ^{4*}	321,2 ± 10,5 ^{4*}
	Сочетанный гестоз, n = 10	99,3 ± 2,2 ^{4*}	83,2 ± 3,2 ^{4*}	353,2 ± 12,2 ^{4*}
	Здоровые, n = 32	55,3 ± 1,0	124,4 ± 2,4	18,6 ± 0,4
III триместр	ГБ I стадии, n = 36	58,2 ± 0,8 ^{3*}	105,5 ± 1,5 ^{4*}	22,9 ± 0,5 ^{4*}
	ГБ II стадии, n = 21	62,7 ± 1,1 ^{3*}	92,4 ± 2,1 ^{4*}	32,9 ± 0,8 ^{4*}
	ГАГ, n = 38	56,9 ± 1,3 [*]	110,2 ± 1,8 ^{4*}	21,8 ± 0,5 ^{3*}
	Гестоз, n = 32	89,4 ± 1,5 ^{4*}	82,2 ± 2,0 ^{4*}	363,1 ± 10,2 ^{4*}
	Сочетанный гестоз, n = 32	93,1 ± 1,8 ^{4*}	78,3 ± 1,9 ^{4*}	384,5 ± 8,2 ^{4*}
	Здоровые, n = 32	53,5 ± 1,1	128,0 ± 1,8	18,9 ± 0,5

Примечание: ГБ — гипертензивная болезнь; ГАГ — гестационная артериальная гипертензия; * — при сравнении с соответствующим показателем в контрольной группе здоровых $p < 0,1$; ^{2*} — $p < 0,05$; ^{3*} — $p < 0,01$; ^{4*} — $p < 0,001$.

жения СКФ, или снижение СКФ < 60 мл/мин./1,73 м² в течение 3 и более месяцев при наличии или отсутствии других признаков поражения почек [26–28, 36]) соответствовали лабораторно-инструментальные данные 25 % больных гестозом (из восьми беременных у двух установлена 1-я, у пяти — 2-я и у одной — 3-я стадия ХБП) и 31,3 % больных сочетанным гестозом (из 10 беременных у четырех — 1-я и у шести — 2-я и стадия ХБП). У беременных с ГАГ, а также с ГБ I, II стадий ХБП выявлена не была. Принимая во внимание тот факт, что любое из упоминавшихся нарушений почечной функции является важным предиктором хронической почечной недостаточности (ХПН), соответствующей 3–5 стадиям ХБП, будущих сердечно-сосудистых событий и смерти [26, 27], женщины, перенесшие во время беременности гестоз (реконвалесценты гестоза), должны относиться к группе высокого риска осложнений и находиться под диспансерным наблюдением терапевта (кардиолога, нефролога) для динамического контроля кардиоренальных показателей, проведения профилактических, в том числе нефропротективных, мероприятий и раннего начала лечения выявленной патологии.

Корреляционный анализ данных первичного обследования установил наличие прямой связи уровня креатинина сыворотки крови у беременных с АГ с возрастом женщин ($r = 0,22$; $p < 0,01$), длительностью ГБ ($r = 0,38$; $p < 0,001$), развитием гестоза ($rs = 0,42$; $p < 0,001$), уровнем систолического АД (САД)_{кл.} ($r = 0,48$; $p < 0,001$), диастолического (ДАД)_{кл.} ($r = 0,56$; $p < 0,001$), САД_{день} ($r = 0,51$; $p < 0,001$), ДАД_{день} ($r = 0,62$; $p < 0,001$), САД_{ночь} ($r = 0,53$; $p < 0,001$), ДАД_{ночь} ($r = 0,66$; $p < 0,001$); и обрат-

ной связи — с массой тела детей при рождении ($r = -0,58$; $p < 0,001$) и оценкой новорожденных по шкале Апгар на первой минуте жизни ($r = -0,35$; $p < 0,001$).

Уровень альбуминурии коррелировал с ИМТ беременных ($r = 0,55$; $p < 0,001$), АО ($rs = 0,78$; $p < 0,001$), анамнезом курения ($rs = 0,63$; $p < 0,001$), приема комбинированных оральных контрацептивов ($rs = 0,32$; $p < 0,001$), отношением апо-B/апо-AI ($r = 0,62$; $p < 0,001$), уровнем глюкозы ($r = 0,51$; $p < 0,001$), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) ($r = 0,44$; $p < 0,001$), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) ($r = 0,56$; $p < 0,001$), ХС ЛВП ($r = -0,62$; $p < 0,001$), ТГ ($r = 0,51$; $p < 0,001$), липопротеина (а) (ЛП (а)) ($r = 0,68$; $p < 0,001$), индексом времени (ИВ) САД_{24ч.} ($r = 0,35$; $p < 0,001$), ИВ ДАД_{24ч.} ($r = 0,38$; $p < 0,001$), ИММЛЖ ($r = 0,63$; $p < 0,001$), фактом развития гестоза ($rs = 0,85$; $p < 0,001$), уровнем оксидативного стресса ($r = 0,78$; $p < 0,001$), стабильностью клеточных мембран ($r = -0,75$; $p < 0,001$), ЭЗВД ($r = -0,74$; $p < 0,001$). Считается, что экскреция альбумина с мочой является последствием нарушений межклеточных взаимодействий в капиллярных петлях почечных клубочков, связанных с глобальной дисфункцией гломерулярных эндотелиоцитов, их апоптозом и образованием внутриэндотелиальных щелей [29, 31–32]. При этом, как доказывает связь высокой силы альбуминурии с ЭЗВД, расстройство функции эндотелия носит не только «локально-почечный», но и генерализованный характер. Повреждающее действие на эндотелиоциты оказывают повышение внутриклубочкового давления при АГ, перекиси и свободные кислородные радикалы, образующиеся особенно интенсивно при гестозе и у

Рисунок. Кардиоренальный континуум у женщин с артериальной гипертензией во время беременности



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; МС — метаболический синдром; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЛЖ — левый желудочек; ГЛЖ — гипертрофия ЛЖ.

курительниц, дислипидемия, избыток ЛП (а), ТГ, глюкозы, инсулинорезистентность.

Изучение характера корреляционных отношений результирующей — фильтрационной — функции почек у беременных выявило наличие сильной обратной связи СКФ с гестозом ($r_s = -0,73$; $p < 0,001$), уровнем мочевой кислоты ($r = -0,71$; $p < 0,001$), ИМТ ($r = -0,78$; $p < 0,001$), АО ($r_s = -0,83$; $p < 0,001$). Известно, что ожирение, особенно абдоминальное, — самостоятельный ФР необратимого ухудшения функции почек [49]: повышение ИМТ на 10 % обуславливает увеличение вероятности стойкого уменьшения СКФ в 1,27 раза [50]. В патогенезе нефропатии, ассоциированной с ожирением, решающее значение имеют адипокины — лептин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), резистин, разобщающие белки 1-го и 2-го типов [28, 51]. Гиперурикемия как показатель нарушения пуринового обмена, хотя и не относится к общепринятым признакам МС, является независимой детерминантой АГ, гестоза, нефроангиосклероза, стойкого снижения СКФ [7] и может рассматриваться как один из наиболее распространенных в популяции ФР развития ХБП [28].

Таким образом, взаимообусловленность, взаимозависимость и выраженность патологических процессов сердечно-сосудистой системы и структурно-функциональных изменений почек у беременных женщин с АГ, в том числе с гестозом, клиническая предсказуемость конечных результатов позволяют рассматривать кардиоренальные взаимоотношения у них как непрерывную цепь событий, составляющих своеобразный треугольник, — кардиоренальный континуум (рис.), вершиной которого являются ХПН и сердечно-сосудистые осложнения. Геморрагический инсульт развился у одной больной с эклампсией на фоне ГБ (3,1 % или 0,6 % общей когорты), ХПН диагностирована у одной женщины с гестозом (также 3,1 % или 0,6 % общей когорты). Сердечная недостаточность I, II ФК определена у всех беременных с ГБ II стадии и сочетанным с ГБ гестозом, у 29 (76,3 %) — с ГБ I стадии и у 18 (42,9 %) больных ГАГ.

Заключение

Оценка кардиоренального состояния у беременных с гипертензивными состояниями позволяет сформировать континуум «здоровые женщины — гестационная артериальная гипертензия — гипертоническая болезнь I стадии — гипертоническая болезнь II стадии — гестоз — сочетанный с гипертонической болезнью гестоз», по мере удаления от начального звена которого возрастает риск возникновения ССЗ и ХБП с потенциальной опасностью развития сердечно-сосудистых осложнений и ХПН. Следовательно, реконвалесценты любого гестоза (как и женщины со II стадией ГБ) относятся к группе высокого риска осложнений и должны находиться под диспансерным наблюдением терапевта (кардиолога, нефролога) для динамического контроля кардиоренальных показателей, проведения профилактических, в том числе нефропротективных, мероприятий и раннего начала лечения выявленной патологии.

Частота и выраженность факторов риска и признаков субклинического поражения органов, а также общий риск сердечно-сосудистых осложнений у здоровых беременных и у женщин с различными вариантами диагностики гестационной АГ (клиническое, амбулаторное и домашнее измерение АД) выстраиваются в возрастающую последовательность (континуум) «здоровые беременные — изолированная клиническая АГ — изолированная амбулаторная АГ — АГ», где каждое звено мало чем отличается от соседнего, но различия между крайними звеньями становятся высокодостоверными.

Литература

1. Баранова Е.И. Артериальная гипертензия у беременных // Артериальная гипертензия. — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 7–15.
2. Доклад Рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по высокому артериальному давлению при беременности // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 1. — С. 7–21.
3. Серов В.Н. Пути снижения акушерской патологии // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 8–12.
4. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 176 с.
5. Roberts J.M., Pearson G.D., Cutler J.A. et al. Summary of the NHLBI Working Group on research on hypertension during pregnancy // Hypertens. Pregnancy. — 2003. — Vol. 22, № 2. — P. 109–127.
6. Oakley C., Child A., Lung B. et al. The Task Force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // Eur. Heart J. — 2003. — Vol. 24. — P. 761–781.
7. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28, № 12. — P. 1462–1536.
8. Magee L.A. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy // Drug Safety. — 2001. — Vol. 24, № 6. — P. 457–474.
9. Leeman L., Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy // Am. Family Physician. — 2008. — Vol. 78, № 1. — P. 93–100.
10. Barker D.J.P. The long-term outcome of retarded fetal growth // Clin. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 40, № 4. — P. 853–863.
11. Department of Health. Why mothers die. Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1994–1996. — London: HMSO, 1998.
12. Magee L.A., Ornstein M.P., von Dadelszen P. Clinical review: management of mild to moderate pregnancy hypertension // Br. Med. J. — 1999. — Vol. 318, № 7194. — P. 1332–1338.
13. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J. et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study // Br. Med. J. — 2003. — Vol. 326, № 7394. — P. 845–851.
14. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В., Мишина И.Е., Разгуляева Н.Ф. Артериальная гипертензия в период беременности // Артериальная гипертензия. — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 16–21.
15. Баранова Е.И., Большакова О.О. Прогностическое значение высокого артериального давления в период беременности // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 1. — С. 22–26.
16. Craici I.M., Wagner S.J., Hayman S.R., Garovic V.D. Pre-eclamptic pregnancies: an opportunity to identify women at risk for future cardiovascular disease // Women's Health. — 2008. — Vol. 4, № 2. — P. 133–135.
17. Sibai B.M., Dekker G., Kupfermine M. Pre-eclampsia // Lancet. — 2005. — Vol. 365, № 9461. — P. 785–799.
18. Wagner S.J., Barac S., Garovic V.D. Hypertensive pregnancy disorders: current concepts // J. Clin. Hypertens. — 2007. — Vol. 9, № 7. — P. 560–566.
19. Belo L., Santos-Silva A., Quintanilha A., Rebelo I. Similarities between pre-eclampsia and atherosclerosis: a protective effect of physical exercise? // Curr. Med. Chem. — 2008. — Vol. 15, № 22. — P. 2223–2229.

20. Voigt M., Straube S., Zygmunt M. et al. Obesity and pregnancy — a risk profile // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* — 2008. — Vol. 212, № 6. — P. 201–205.
21. Гайсин И.Р., Максимов Н.И. Ремоделирование сердца и сосудов у беременных с артериальной гипертензией // *Морфол. ведомости.* — 2008. — Т. 3–4. — С. 165–169.
22. Гайсин И.Р., Максимов Н.И., Исакова А.С. и др. Особенности липидного обмена при артериальной гипертензии у беременных женщин // *Пермский мед. журнал.* — 2009. — Т. 26, № 2. — С. 62–71.
23. Paradisi G., Biaggi A., Savone R. et al. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91, № 4. — P. 1233–1238.
24. Karthikeyan V.J., Lip G.Y.H. Hypertension in pregnancy: pathophysiology and management strategies // *Cur. Pharm. Design.* — 2007. — Vol. 13, № 25. — P. 2567–2579.
25. Sarnak M.J., Levey A.S. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm // *Am. J. Kidney Dis.* — 2000. — Vol. 35, № 4. — P. 117–131.
26. Moe S., Drueke T., Cunningham J. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 67. — P. 2089–2100.
27. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI). Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 2007. — Vol. 49 (suppl. 2). — P. S1–S180.
28. Шилов Е.М., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек // *Терапевт. арх.* — 2007. — Т. 79, № 6. — С. 75–78.
29. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // *Вестн. РАМН.* — 2003. — № 11. — С. 50–55.
30. Rabelink T.J. Cardiovascular risk in patients with renal disease: treating the risk or treating the risk factor? // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19, № 1. — P. 23–26.
31. Смирнов А.В., Добронравов А.В., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // *Нефрология.* — 2005. — Т. 9, № 3. — С. 7–15.
32. El Nahas A.M., Bello A.K. Chronic kidney disease: the global challenge // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365, № 9456. — P. 331–340.
33. Патент 2102766 РФ. Способ определения устойчивости эритроцитов к перекисному гемолизу / Лещинский Л.А., Валеева Р.М., Воронцов А.М. — № 95110269; Заявлено 16.05.1995.
34. Логачева И.В., Лещинский Л.А., Колесникова М.Ю., Гайсин И.Р. К оценке метаболических, иммунных и функциональных нарушений при острой коронарной недостаточности // *Российск. кардиол. журн.* — 2002. — № 4. — С. 23–27.
35. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106, № 25. — P. 3143–3421.
36. Кобалава Ж.Д., Виллевалде С.В., Моисеев В.С. Значение различных методов оценки функционального состояния почек для стратификации сердечно-сосудистого риска // *Кардиология.* — 2007. — Т. 47, № 12. — С. 74–80.
37. Рогоза А.Н., Агальцов М.В., Сергеева М.В. Суточное мониторирование артериального давления: варианты врачебных заключений и комментарии. — Н. Новгород: ДЕКОН, 2005. — 64 с.
38. Салтыкова М.М., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В. и др. Проблема индексации массы миокарда левого желудочка на размеры тела у пациентов с избыточной массой тела // *Терапевт. арх.* — 2006. — Т. 78, № 9. — С. 92–95.
39. Celermajer D.S., Corretti T.C., Anderson T.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39, № 2. — P. 257–265.
40. Марцинкевич Г.И., Коваленко И.А., Соколов А.А., Ким В.Н. Сопоставление результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия // *Терапевт. арх.* — 2002. — Т. 74, № 4. — С. 16–18.
41. Зайцев В.П., Новиков И.Д., Джагинов Е.А., Храмулашвили В.В. Методика психологической экспресс-диагностики у больных, перенесших инфаркт миокарда // *Бюл. ВКНЦ АМН СССР.* — 1989. — Т. 12, № 1. — С. 67–72.
42. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Самостоятельное мониторирование артериального давления в амбулаторных условиях // *Клинич. медицина.* — 2002. — Т. 80, № 8. — С. 8–13.
43. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R. et al. European Society of hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on home blood pressure monitoring // *J. Hypertens.* — 2008. — Vol. 26, № 6. — P. 1505–1526.
44. O'Brien E., Asmar R., Beilin L. et al. European Society of hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21, № 5. — P. 821–848.
45. Mancia G., Facchetti R., Bombelli M. et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 47, № 5. — P. 846–853.
46. Ohkubo T., Kikuya M., Metoki H. et al. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 46, № 3. — P. 508–515.
47. Hansen T.W., Jeppesen J., Rasmussen S. et al. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study // *Am. J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 19, № 3. — P. 243–250.
48. Arnlov J., Evans J.C., Meigs J.B. et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112, № 7. — P. 969–975.
49. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Iribarren C. et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 36, № 1. — P. 163–174.
50. Gelber R.P., Kurth T., Kausz A.T. et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men // *Am. J. Kidney Dis.* — 2005. — Vol. 46, № 5. — P. 871–880.
51. Shankar S.S., Steinberg H.O. Obesity and endothelial dysfunction // *Semin. Vasc. Med.* — 2005. — Vol. 5, № 1. — P. 56–64.