

МИКРОАЛЬБУМИУРИЯ КАК РАННИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Зелвеян П.А.^{1,2}, Дгерян Л.Г.³

¹Центр превентивной кардиологии; ²ГЗАО «Национальный институт здравоохранения им. акад. С.Х. Авдалбекяна» Министерства здравоохранения Республики Армения; ³Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Республика Армения

Факт прогрессирования поражения почек при артериальной гипертензии (АГ) является неоспоримым. Микроальбуминурия (МАУ) — достоверный и ценный показатель, характеризующий раннюю стадию поражения почек, предиктор прогрессирования АГ, а также независимый предопределяющий фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти.

При АГ к основным предполагаемым патофизиологическим механизмам возникновения МАУ относятся повышение внутриклубочкового гидростатического давления в почках, наличие структурных изменений и эндотелиальной дисфункции в капиллярах клубочкового фильтра. В тех же условиях в развитии МАУ большое значение имеет также прогрессирование хронического предклинического воспаления, обусловленного АГ, о чем свидетельствует обнаружение положительных корреляционных связей между МАУ и С-реактивным белком, фибриногеном, цитокинами. В связи с этим оценку МАУ как производного показателя сердечно-сосудистого риска следует более широко внедрять в современную клиническую практику для более эффективного ведения и лечения больных с АГ, что и станет основой для уменьшения вероятности возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; ранняя стадия поражения почек; микроальбуминурия.

MICROALBUMINUREA AS AN EARLY INDICATOR OF RENAL LESION IN ARTERIAL HYPERTENSION

Zelveyan P.A., Dgeryan L.G.

Preventive Cardiology Centre; S. Avdalbekyan National Institute of Health; M. Geratsi Erevan State Medical University

Arterial hypertension (AH) is undoubtedly associated with progressive renal dysfunction. Microalbuminuria (MAU) is a reliable indicator of the early stage of renal disease and predictor of AH progress as well as an independent risk factor of cardiovascular mortality and death. The main pathophysiological mechanisms of MAU in AH are enhanced glomerular hydrostatic pressure, structural changes and endothelial dysfunction in glomerular capillaries. Also, an important role is played by AH-related progressive chronic preclinical inflammation as appears from positive correlation between MAU and CRP, fibrinogen, and cytokines. It is concluded that evaluation of MAU as an indicator of cardiovascular risk needs to be widely used in clinical practice for the improvement of AH treatment and the reduction of probability of complications.

Key words: arterial hypertension; early stage of renal disease; microalbuminuria.

Артериальная гипертензия (АГ) в промышленно развитых странах является одним из самых распространенных заболеваний, которым страдает 30—40% взрослого населения [1—3]. Высокая заболеваемость, значительная частота сердечно-сосудистых осложнений, нередко приводящих к инвалидизации и летальному исходу, определяют высокую медико-социальную значимость данной патологии [4, 5].

В настоящее время общепризнана теория единого сердечно-сосудистого континуума, выдвинутая в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald [6], который характеризует непрерывную цепь развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), начиная с факторов риска, таких как АГ, сахарный диабет (СД), дислипидемия, способствующих развитию атеросклероза коронарных артерий и ишемической болезни сердца, ремоделированию миокарда, увеличивающих вероятность аритмических событий и развития хронической сердечной недостаточности и в итоге летального исхода. Исходя из этого, в тактике профилактики и лечения ССЗ важное значение придается раннему выявлению больных с ССЗ и высоким риском смерти, а также возможности раннего антигипертензивного лечения [7].

Результаты многочисленных исследований последних лет подтвердили тесную взаимосвязь ССЗ и болезней почек, их взаимовлияние и взаимоусиление. В контексте сердечно-сосудистого континуума изменения, развивающиеся в почках на фоне АГ, также представляются как непрерывная цепь — почечный континуум: факторы риска — терминальная хроническая почечная недостаточность — летальный исход (см. рисунок). Интерес к изучению кардиоренальных взаимодействий и их роли в патогенезе ССЗ определяется не только детальной расшифровкой значения ряда ключевых нейрогормональных систем, прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой, а также натрий-уретических пептидов, но и, что особенно важно, профилактикой и прогнозом ССЗ и развития почечной дисфункции [8—10]. С этой точки зрения важное значение придается ранней оценке симптомов, характеризующих инициальную стадию поражения почек, обусловленного высоким артериальным давлением (АД) у больных с АГ, важным показателем чего является микроальбуминурия (МАУ) [11, 12].

Наличие МАУ у больных с АГ впервые было описано в 1974 г. Н. Parving и соавт. [13]. При МАУ пределы вы-



Континуум сердечно-сосудистых и почечных поражений

деления альбумина с мочой составляют 30—300 мг/сут, или 20—200 мкг/мин [7].

В современных руководствах по ведению больных с АГ даже клинически незначительные нарушения функции почек представлены как важные показатели стратификации риска, и с этой точки зрения наличие МАУ или снижение скорости клубочковой фильтрации (менее 60 мл/мин на 1,73 м²) считается фактором высокого сердечно-сосудистого риска. При этом даже умеренное повышение уровня креатинина в сыворотке крови (1,3—1,5 мг/дл у мужчин и 1,2—1,4 мг/дл у женщин) и/или МАУ (30—300 мг/сут) являются показателями поражения органов-мишеней у больных с АГ [7].

Исследования, проведенные в разные промежутки времени и различающиеся по структуре, методологии, числу обследуемых, выявили разные показатели распространенности МАУ у больных с АГ [14—17]. Тем не менее у больных с АГ в целом наблюдается высокая распространенность МАУ [18—20].

Так, по результатам исследования MAGIC (Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications), в котором участвовали 787 больных в возрасте от 18 до 72 лет, имеющих АГ и не получающих антигипертензивного лечения, частота МАУ (30 мг/сут и более) составила 8% [15].

По результатам другого исследования с участием 1041 больного с АГ I степени (АД 140—159/90—99 мм рт. ст.) в возрасте от 18 до 45 лет, получающего антигипертензивное лечение, частота МАУ составила 6% [16].

По данным С.С. Нагайцевой и соавт. [21], у 1623 жителей Московской области, обращающихся в центры здоровья, частота выявления нормоальбуминурии (менее

10 мг/л) составила 18%, начальное повышение уровня альбумина в моче (11—30 мг/л) выявлено у 40% обследованных, выраженное повышение (31—300 мг/л) — у 41%, очень высокий уровень (более 300 мг/л) — у 1%. По результатам того же исследования у пациентов с АГ частота выявления альбуминурии более 30 мг/л составила 51% [21].

В исследовании LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) из 8029 больных в возрасте от 55 до 80 лет с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) МАУ была обнаружена у 26%. В упомянутом исследовании в отличие от предыдущего больные прекратили прием антигипертензивных препаратов за 2—4 нед до начала исследования, чем и можно объяснить наличие высоких показателей МАУ [17].

В. Agrawal и соавт. [22], обследовав 11 343 больных с АГ без СД (средний возраст 57 лет), выявили, что частота МАУ у мужчин составляла 32%, а у женщин — 28%. Наблюдалась достоверная связь МАУ с возрастом, степенью тяжести и длительностью АГ.

Согласно результатам исследования, проведенного S. Basi и соавт. [23], в возрасте старше 40 лет частота сочетания МАУ и ГЛЖ также выше у мужчин (15 и 4% соответственно). Авторы изучали также взаимосвязь МАУ и ГЛЖ у больных с АГ и СД 2-го типа. Согласно результатам этого когортного исследования, у 59% больных с МАУ была обнаружена также ГЛЖ, что позволяет предположить, что МАУ может являться и важным предиктором оценки риска поражения других органов-мишеней, в частности ГЛЖ.

Результаты ряда других исследований свидетельствуют также о взаимосвязи МАУ с такими поражениями органов-мишеней, обусловленными АГ, как, на-

пример, ГЛЖ, атеросклеротическое изменение сонных артерий. Это обстоятельство позволяет предположить, что МАУ может являться достоверным показателем оценки сердечно-сосудистого риска у больных с АГ [18, 24—26].

T. Wang и соавт. [11] установили, что МАУ, будучи симптомом, характеризующим клубочковую эндотелиальную дисфункцию, может являться даже предиктором прогрессирования АГ.

Более того, у родственников больных с АГ даже при наличии нормального АД обнаружено увеличение экскреции альбумина с мочой, что впоследствии может смениться МАУ. Это обстоятельство дало основание В. Grunfeld и соавт. [27] предположить, что МАУ может являться также предиктором предрасположенности к АГ.

Как уже отмечалось, результаты ряда исследований свидетельствуют о взаимосвязи МАУ с уровнем АД, особенно систолического (САД), а также с недостаточным снижением АД в ночные часы [28—30]. Более того, согласно результатам ряда исследований, высокое САД является предопределяющим фактором МАУ [22, 31, 32].

Примечателен также факт, что как АГ, так и частота МАУ достоверно взаимосвязаны с количеством пищевой соли в рационе. Так, в 2002 г. G. Saito и соавт. [33] изучили связь между употреблением пищевой соли (оценивали посредством определения натрийуреза за 24 ч) и САД и поражением органов-мишеней (индекс массы левого желудочка и МАУ) у 839 не получавших когда-либо лечения больных с АГ в возрасте от 15 до 70 лет с нормальным АД. Результаты исследований показали, что злоупотребление пищевой солью прямо пропорционально показателям САД, МАУ и индексу массы левого желудочка. Так, частота ГЛЖ или МАУ была выше у тех больных с АГ старше 40 лет, у которых натрийурез превысил средний показатель (147 ммоль/сут). Более того, в условиях прибавления избыточной массы тела, инсулинорезистентности и никотиновой зависимости на фоне повышения САД частота МАУ растет [34]. Аналогичное воздействие избыточной массы тела и инсулинорезистентности позволяет предположить, что МАУ может быть связана, в частности, с метаболическим синдромом (МС). Согласно докладу Adult Treatment Panel III, у больных с МС распространенность ГЛЖ и МАУ достоверно выше, чем у больных, у которых МС отсутствовал (30 и 24% для ГЛЖ и 1 и 8% для МАУ соответственно) [35]. Количественные связи МС и МАУ как показателя поражения органа-мишени были подтверждены и в исследовании, проведенном в США, согласно которому частота МАУ возрастала параллельно количественному росту компонентов МС: начиная с 3% (компоненты МС отсутствовали) и заканчивая 9,8% (наличие трех компонентов МС) и 22,1% (в условиях наличия пяти компонентов МС) [36].

Патофизиологические особенности развития МАУ при АГ пока не полностью выяснены и находятся в центре продолжительных исследований. Тем не менее уже известен ряд механизмов, среди которых можно выделить следующие [13, 37—40]:

- повышение внутриклубочкового гидростатического давления в почках, обусловленное повышением системного АД;
- эндотелиальную дисфункцию капилляров клубочкового фильтра, которая сочетается с изменениями проницаемости/селективности базальной мембраны;
- структурные изменения клубочков, артериол;
- недостаточную канальцевую реабсорбцию альбумина.

Очевидно, МАУ является также почечным отражением наследственно обусловленной распространяющейся сосудистой эндотелиальной дисфункции, что и представляет основное связывающее звено взаимоотношения МАУ и высокого риска развития ССЗ [41, 42].

В настоящее время повышение внутриклубочкового гидростатического давления или повышенная проницаемость базальной мембраны клубочков считаются одним из самых вероятных патофизиологических механизмов развития МАУ при АГ [43]. Внутриклубочковое гидростатическое давление регулируется с помощью сосудосуживающих и сосудорасширяющих реакций афферентных и эфферентных артериол клубочков. В норме повышение системного АД сочетается с сужением клубочковых афферентных артериол, что и предотвращает передачу повышенного гидростатического давления к клубочкам и тем самым обеспечивает внутриклубочковое гидростатическое давление в пределах неизменных уровней [44].

Проведен ряд исследований по установлению роли нарушения указанных выше защитных механизмов в развитии поражения почек. Необходимо отметить, что, согласно экспериментальным исследованиям, функция почек быстрее нарушается у сольчувствительных (Na^+) моделей с АГ по сравнению с сольнечувствительными. У крыс со спонтанной АГ в образцах моделей с сольустойчивой АГ поверхностно расположенные нефроны адаптируются к повышению АД за счет увеличения сопротивления почечных афферентных артериол, что, по-видимому, защищает почки от посторонних воздействий АГ [45]. В то же время в образце моделей сольчувствительных крыс в ответ на АГ не наблюдается повышения сопротивления афферентных артериол, что и приводит к повышению давления во внутриклубочковых капиллярах, гломерулосклерозу и вытекающему из этого развитию протеинурии [46]. В исследовании, проведенном V. Campese и соавт. [47], в почках у сольчувствительных больных с АГ также были обнаружены упомянутые гемодинамические отклонения. При злоупотреблении пищевой солью у сольчувствительных пациентов было зарегистрировано снижение скорости внутривисцерального кровотока, увеличение фракции фильтрации, повышение внутриклубочкового давления, в то время как у сольнечувствительных больных, наоборот, зафиксировано повышение скорости внутривисцерального кровотока, уменьшение фракции фильтрации, снижение внутриклубочкового давления. Более того, у сольчувствительных пациентов обнаружены более высокие показатели альбуминурии, более

выраженные при злоупотреблении пищевой солью [48]. Указанные исследования еще раз подтверждают патофизиологическую роль повышения внутривенного гидростатического давления в развитии МАУ.

То, что повышенное системное АД ускоряет прохождение альбумина через клубочковые капилляры почек, было подтверждено также рядом исследований, в которых у большинства обследуемых была зафиксирована положительная взаимосвязь между степенью выраженности МАУ и уровнем АД [13, 49—52].

При АГ эндотелиальная дисфункция, наблюдающаяся в клубочковых капиллярах, сочетается с нарушением селективности/проницаемости базальной мембраны, что также может стать причиной развития МАУ. Повышение проницаемости базальной мембраны клубочковых капилляров для альбумина обусловлено выделением мезангиальными и эндотелиальными клетками таких факторов, как факторы сосудистого эндотелиального роста и эндотелиальной проницаемости [53, 54].

В развитии МАУ фактор сосудистой проницаемости играет важную роль также у больных, страдающих СД и гломерулонефритом. Степень проницаемости сосудов для альбумина можно оценить путем определения частоты капиллярного «просачивания» альбумина. Так, среди больных с инсулинозависимым СД самые высокие уровни упомянутых показателей обнаруживаются у больных с МАУ. Аналогичные высокие показатели обнаружены также у лиц, имеющих инсулинонезависимый СД [55—58].

R. Pedrinelli и соавт. [42] у больных с АГ и МАУ впервые обнаружили самые высокие показатели фактора Виллебранда, который является маркером эндотелиальной дисфункции.

В последующих исследованиях нарушение ионной селективности в базальной мембране клубочковых капилляров было обнаружено даже у здоровых лиц, у которых наблюдалась только МАУ [59].

В работах М.Л. Нанчикеевой и соавт. [60] была выявлена прямая корреляция между показателями МАУ и уровнем экскреции с мочой молекулярных медиаторов — ингибитора активатора плазминогена-1, трансформирующего фактора роста β_1 , сосудистого эндотелиального фактора роста и коллагена IV типа, отражающих эндотелиальную дисфункцию и связанные с ней механизмы фиброангиогенеза — патофизиологической основы ремоделирования микрососудистого русла почки при гипертонической нефропатии.

Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и МАУ при АГ была подтверждена также в ряде других исследований, зафиксировавших положительную корреляционную связь МАУ с гиперактивностью циркулирующего фактора VII, фибриногеном и повреждением эндотелиальных клеток [61, 62]. Более того, в исследовании F. Ayerden Ebinc и соавт. [63] были обнаружены самые высокие показатели сосудистого эндотели-

ального роста у тех пациентов с АГ, у которых также имелась МАУ. В исследовании S. Taddei и соавт. [64], однако, при оценке сосудорасширяющего влияния ацетилхолина у больных с АГ не обнаружено достоверной корреляционной связи между МАУ и эндотелиальной дисфункцией.

В прогрессировании МАУ большая роль отводится также развитию хронического предклинического воспаления, которое, кстати, имеет большое значение и при развитии атеросклероза при АГ [65, 66]. Фактически МАУ может проявляться как опосредованный воспалением сердечно-сосудистый предопределяющий фактор.

К настоящему времени имеются исследования, которые выявили положительную взаимосвязь МАУ с такими факторами воспаления, как С-реактивный белок, фибриноген, цитокины, молекулы сосудисто-клеточной адгезии типа 1 [67—71]. В исследовании PREVENT (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease) отмечена прямо пропорциональная связь между высоким уровнем С-реактивного белка (от 0,2 до 10,0 мг/л) и степенью МАУ [72]. Подобное предклиническое хроническое воспаление может привести также к продолжительному стимулированию синтеза фактора Виллебранда, тем самым еще более усугубив эндотелиальную дисфункцию в клубочковых капиллярах и ускорив выделение альбумина из организма [73, 74].

Таким образом, резюмируя сказанное выше, можно заключить, что аргумент о прогрессировании поражения почек при АГ не вызывает сомнений. Достоверным и ценным показателем, характеризующим раннюю стадию поражения почек, является наличие МАУ. МАУ также является предиктором прогрессирования АГ и независимым предопределяющим фактором риска развития ССЗ и смерти. В основе этого лежат повышение внутрисосудистого сопротивления и, следовательно, внутривенного давления в почках и эндотелиальная дисфункция внутривенных сосудов, а также развитие структурных изменений в почечных артериолах и клубочках, которые наиболее выражены у чувствительных больных с АГ. На частоту МАУ может воздействовать совместное присутствие таких клинических факторов, как АД, особенно уровень САД, злоупотребление пищевой солью в рационе, МС, высокий уровень С-реактивного белка, поэтому определение уровня альбуминурии следует более широко внедрять и изучать у всех больных с АГ наравне с другими факторами риска.

Очевидно, МАУ как производный показатель сердечно-сосудистого риска может быть эффективным средством выявления больных относительно более высокого абсолютного риска, более эффективного ведения и лечения больных с АГ, что и станет основой для уменьшения вероятности возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Сведения об авторах:

Зелвеян Парунак Арутюнович — директор Национального института здравоохранения Минздрава РА; научный руководитель центра превентивной кардиологии, Ереван; e-mail: zelveian@hotmail.com

Дерян Лусине Гагиковна — ассистент кафедры фармакологии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basu S., Millett C. Social epidemiology of hypertension in middle-income countries: determinants of prevalence, diagnosis, treatment, and control in the WHO SAGE study. *Hypertension*. 2013; 62(1): 18—26.
2. Zhang J., Huang Q., Yu M. et al. Prevalence, awareness, medication, control, and risk factors associated with hypertension in bai ethnic group in rural China: the yunnan minority eye study. *PLoS One*. 2013; 12; 8(8): e70886. doi: 10.1371.
3. Miura K., Nagai M., Ohkubo T. Epidemiology of hypertension in Japan. *Circ. J.* 2013; 23: 77(9): 2226—31.
4. Hastie C., Jeemon P., Coleman H. et al. Long-term and ultra long-term blood pressure variability during follow-up and mortality in 14 522 patients with hypertension. *Hypertension*. 2013; 62(4): 698—705.
5. Takashima N., Ohkubo T., Miura K. et al. Long-term risk of BP values above normal for cardiovascular mortality: A 24-year observation of Japanese aged 30 to 92 years. *J. Hypertens.* 2012; 30: 2299—306.
6. Dzau V., Braunwald E. The cardiovascular continuum. *Am. Heart. J.* 1991; 121: 1244—63.
7. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281—357.
8. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Терапевтический архив*. 2004; 6: 39—46.
9. Веснина Ж.В., Арсеньева Ю.А. Кардиоренальный синдром: Современные взгляды на проблему взаимосвязи заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы. *Клиническая медицина*. 2012; 7: 8—13.
10. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*. 2005; 9(3): 7—15.
11. Wang T., Evans J., Meigs J. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation*. 2005; 111: 1370—6.
12. Преображенский Д.В., Маревич А.В., Романова Н.Е. и др. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение. *Русский кардиологический журнал*. 2000; 3: 79—86.
13. Parving H., Mogensen C., Jensen H., Evrin P. Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet*. 1974; 1: 1190—2.
14. Tanaka S., Takase H., Dohi Y., Kimura G. The prevalence and characteristics of microalbuminuria in the general population: a cross-sectional study. *BMC Res. Notes*. 2013; 6(1): 256.
15. Pontremoli R., Sofia A., Ravera M. et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study: Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications. *Hypertension*. 1997; 30: 1135—43.
16. Palatini P., Mormino P., Mos L. et al. Microalbuminuria, renal function and development of sustained hypertension: a longitudinal study in the early stage of hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 23: 175—82.
17. Wachtell K., Olsen M., Dahlöf B. et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 405—12.
18. Nah D., Lee C., Bae J. et al. Subclinical renal insufficiency range of estimated glomerular filtration rate and microalbuminuria are independently associated with increased arterial stiffness in never treated hypertensives. *Korean Circ. J.* 2013; 43(4): 255—60.
19. Reboldi G., Gentile G., Angeli F., Verdecchia P. Microalbuminuria and hypertension. *Minerva Med.* 2005; 96(4): 261—75.
20. Verdecchia P., Reboldi G. Hypertension and microalbuminuria: the new detrimental duo. *Blood Press.* 2004; 13(4): 198—211.
21. Нагайцева С.С., Шалягин Ю.Д., Швецов М.Ю. и др. Оценка альбуминурии методом тест-полосок с целью раннего выявления хронической болезни почек у лиц с разной степенью риска (опыт центров здоровья Московской области). *Терапевтический архив*. 2013; 6: 38—43.
22. Agrawal B., Berger A., Wolf K., Luft F. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J. Hypertens.* 1996; 14: 223—8.
23. Basi S., Fesler P., Mimran A. et al. Microalbuminuria in type 2 diabetes and hypertension. *Diabet. Care*. 2008; 31(2): S194—201.
24. Monfared A., Salari A., Mirbolok F. et al. Left ventricular hypertrophy and microalbuminuria in patients with essential hypertension. *Iran J. Kidney Dis.* 2013; 7(3): 192—7.
25. Moubarak M., Jabbour H., Smayra V. et al. Cardiorenal syndrome in hypertensive rats: microalbuminuria, inflammation and ventricular hypertrophy. *Physiol. Res.* 2012; 61(1): 13—24.
26. Pontremoli R., Ravera M., Bezante G. et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J. Hypertens.* 1999; 17: 993—1000.
27. Grunfeld B., Perelstein E., Simsoló R. et al. Renal functional reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. *Hypertension*. 1990; 15: 257—61.
28. 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; 58: 1211—8.
29. Gilbert R., Phillips P., Jerums G. Relationship between ambulatory blood pressure and albuminuria in normal subjects. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 959—62.
30. Pedrinelli R. Microalbuminuria in hypertension. *Nephron*. 1996; 73: 499—505.
31. Agewall S., Fagerberg B. Risk factors that predict development of microalbuminuria in treated hypertensive men. The Risk Intervention Study Group. *Angiology*. 1996; 47: 963—72.
32. Goetz F., Jacobs D., Chavers B. et al. Risk factors for kidney damage in the adult population of Wadena, Minnesota. A prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 91—102.
33. Cailar G., Ribstein J., Mimran A. Dietary sodium and target organ damage in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 222—9.
34. Mimran A., Ribstein J., Cailar G., Halimi J. Albuminuria in normals and essential hypertension. *J. Diabet. Complicat.* 1994; 8: 150—6.
35. Valerio C., Catini E., Leonetti G. et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1991—8.
36. Chen J., Muntner P., Hamm L. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 167—74.
37. Singh A., Satchell S. Microalbuminuria: causes and implications. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26(11): 1957—65.
38. Ljungman S. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1990; 3: 956—60.
39. Ruilope L., Alcazar J., Rodicio J. Renal consequences of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 1992; 10 (Suppl. 7): S85—90.
40. Cottone S., Cerasola G. Microalbuminuria fractional clearance and early renal permselectivity changes in essential hypertension. *Am. J. Nephrol.* 1992; 12: 326—9.
41. Eleftheriadis T., Antoniadis G., Pissas G. et al. The renal endothelium in diabetic nephropathy. *Ren. Fail.* 2013; 35(4): 592—9.
42. Pedrinelli R., Giampietro O., Carmassi F. et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet*. 1994; 344: 14—8.
43. Haraldsson B., Nystrom J., Deen W. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol. Rev.* 2008; 88(2): 451—87.
44. Hostetter T., Olson J., Rennke H. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potential adverse response to renal ablation. *Am. J. Physiol.* 1981; 241: F85—93.
45. Raji L., Azar S., Keane W. Role of hypertension in progressive glomerular immune injury. *Hypertension*. 1985; 7: 398—404.
46. Azar S., Limas C., Iwai J. et al. Single nephron dynamics during high Na⁺ intake and early hypertension in Dahl rats. *Jpn. Heart. J.* 1979; 20 (Suppl. 1): 138—40.
47. Campese V., Parise M., Karubian F. et al. Abnormal renal hemodynamics in black salt-sensitive patients with hypertension. *Hypertension*. 1991; 18: 805—12.

48. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D. et al. Microalbuminuria in salt-sensitive patients: a marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension*. 1994; 23: 195—9.
49. Gerber L., Shmukler C., Alderman M. Differences in albumin excretion rate between normotensive and hypertensive, white and non-white subjects. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 373—7.
50. Redon J., Pascual J., Miralles A. et al. Microalbuminuria in essential hypertension. *Med. Clin. (Barc)*. 1991; 96: 525—9.
51. Hoegholm A., Bang L., Kristensen K. et al. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension and normotension. *Hypertension*. 1994; 24: 101—5.
52. Abraham P., Mascioli A., Launer C. et al. Urinary albumin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretions in mild hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 965—74.
53. Malek A., Gibbons G., Dzau V. et al. Fluid shear stress differentially modulates expression of genes encoding basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor B chain in vascular endothelium. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 2013—21.
54. Shweiki D., Itin A., Soffer D. et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*. 1992; 359: 843—5.
55. Heslen J., Branellec A., Pilatte Y. et al. Differentiation from vascular permeability factor and IL-2 in lymphocyte supernatants from patients with minimal change nephrotic syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 1991; 86: 157—62.
56. Nrgaard K., Jensen T., Feldt-Rasmussen B. Transcapillary escape rate of albumin in hypertensive patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1993; 36: 57—61.
57. Feldt-Rasmussen B. Increased transcapillary escape of albumin in Type I (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia*. 1986; 29: 282—6.
58. Nannipieri M., Rizzo L., Rapuano A. et al. Increased transcapillary escape of albumin in microalbuminuric type II diabetic patients. *Diabet. Care*. 1995; 18: 1—9.
59. Jensen J., Borch-Johnsen K., Deckert T. et al. Reduced glomerular size and charge-selectivity in clinically healthy individuals with microalbuminuria. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25: 608—14.
60. Нанчикеева М.Л., Козловская Л.В., Фомин В.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование внутрипочечных сосудов как основа формирования гипертонической нефропатии. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2009; (5): 84—94.
61. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al. Factor VII hyperactivity and endothelial cell damage are found in elderly hypertensives only when concomitant with microalbuminuria. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 455—61.
62. Yudkin J. Hyperinsulinaemia, insulin resistance, microalbuminuria and the risk of coronary heart disease. *Ann. Med.* 1996; 28: 433—8.
63. Ayerden Ebinc F., Haksun E., Ulver D. et al. The relationship between vascular endothelial growth factor (VEGF) and microalbuminuria in patients with essential hypertension. *Intern. Med.* 2008; 47(17): 1511—6.
64. Taddei S., Virdis A., Mattei P. et al. Lack of correlation between microalbuminuria and endothelial function in essential hypertensive patients. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1003—8.
65. Whicher J., Biasucci L., Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999; 37: 495—503.
66. Gosling P. Microalbuminuria and cardiovascular risk: a word of caution. *J. Hum. Hypertens.* 1998; 12: 211—3.
67. Kubisz P., Chudý P., Stasko J. et al. Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2010; 47(2): 119—24.
68. Shin D., Seung K., Yoon H. et al. Microalbuminuria is independently associated with arterial stiffness and vascular inflammation but not with carotid intima-media thickness in patients with newly diagnosed type 2 diabetes or essential hypertension. *J. Korean Med. Sci.* 2013; 28(2): 252—60.
69. Mennen L., Balkau B., Royer B. et al. Microalbuminuria and markers of the atherosclerotic process: the D.E.S.I.R. study. *Atherosclerosis*. 2001; 154: 163—9.
70. Laviades C., Varo N., Diez J. Transforming growth factor in hypertensives with cardiorenal damage. *Hypertension*. 2000; 36: 517—22.
71. De Caterina R., Basta G., Lazzzerini G. et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 2646—54.
72. Stuveling E., Bakker S., Hillege H. et al. C-reactive protein modifies the relationship between blood pressure and microalbuminuria. *Hypertension*. 2004; 43: 791—6.
73. Liu J., Yang J., Sun N. Association of microalbuminuria and von Willebrand factor with metabolic syndrome in hypertensive patients. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2007; 39(6): 587—90.
74. Mannucci P. Von Willebrand factor: a marker of endothelial damage? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 1359—62.

REFERENCES

1. Basu S., Millett C. Social epidemiology of hypertension in middle-income countries: determinants of prevalence, diagnosis, treatment, and control in the WHO SAGE study. *Hypertension*. 2013; 62(1): 18—26.
2. Zhang J., Huang Q., Yu M. et al. Prevalence, awareness, medication, control, and risk factors associated with hypertension in bai ethnic group in rural China: the yunnan minority eye study. *PLoS One*. 2013; 12; 8(8): e70886.doi: 10.1371.
3. Miura K., Nagai M., Ohkubo T. Epidemiology of hypertension in Japan. *Circ. J.* 2013; 23: 77(9): 2226—31.
4. Hastie C., Jeemon P., Coleman H. et al. Long-term and ultra long-term blood pressure variability during follow-up and mortality in 14 522 patients with hypertension. *Hypertension*. 2013; 62(4): 698—705.
5. Takashima N., Ohkubo T., Miura K. et al. Long-term risk of BP values above normal for cardiovascular mortality: A 24-year observation of Japanese aged 30 to 92 years. *J. Hypertens.* 2012; 30: 2299—306.
6. Dzau V., Braunwald E. The cardiovascular continuum. *Am. Heart. J.* 1991; 121: 1244—63.
7. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281—357.
8. Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava Zh.D. et al. Cardiorenal interaction: clinical significance and role in pathogenesis of diseases of cardiovascular system and kidneys. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004; 6: 39—46 (in Russian).
9. Vesnina Zh. V., Arsenyeva Y.A. Cardiorenal syndrome: Modern views on the problem of the relationship of diseases of the kidneys and the cardiovascular system. *Klinicheskaya meditsina*. 2012; 7: 8—13 (in Russian).
10. Smirnov A.V., Dobronravov VA, Kayukov I.G. Cardiorenal continuum: pathogenetic basis of preventive Nephrology. *Nephrologia*. 2005; 9(3): 7—15 (in Russian).
11. Wang T., Evans J., Meigs J. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation*. 2005; 111: 1370—6.
12. Preobrazhensky D.V., Marevich A.V., Romanova N.E. et al. Microalbuminuria: diagnostic, clinical and prognostic significance. *Russkiy kardiologicheskii zhurnal*. 2000; 3: 79—86 (in Russian).
13. Parving H., Mogensen C., Jensen H., Evrin P. Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet*. 1974; 1: 1190—2.
14. Tanaka S., Takase H., Dohi Y., Kimura G. The prevalence and characteristics of microalbuminuria in the general population: a cross-sectional study. *BMC Res. Notes*. 2013; 6(1): 256.
15. Pontremoli R., Sofia A., Ravera M. et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study: Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications. *Hypertension*. 1997; 30: 1135—43.
16. Palatini P., Mormino P., Mos L. et al. Microalbuminuria, renal function and development of sustained hypertension: a longitudinal study in the early stage of hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 23: 175—82.
17. Wachtell K., Olsen M., Dahlof B. et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 405—12.
18. Nah D., Lee C., Bae J. et al. Subclinical renal insufficiency range of estimated glomerular filtration rate and microalbuminuria are independently associated with increased arterial stiffness in never treated hypertensives. *Korean Circ. J.* 2013; 43(4): 255—60.
19. Reboldi G., Gentile G., Angeli F., Verdecchia P. Microalbuminuria and hypertension. *Minerva Med.* 2005; 96(4): 261—75.
20. Verdecchia P., Reboldi G. Hypertension and microalbuminuria: the new detrimental duo. *Blood Press*. 2004; 13(4): 198—211.
21. Nagaytseva S.S., Shalyagin Yu D., Shvetsov M.Yu. et al. Atlas and other Assessment albuminuria method of test strips for the early detection of chronic kidney disease in individuals with varying degrees of risk (the experience of the health centers of Moscow region). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 6: 38—43 (in Russian).

22. Agrawal B., Berger A., Wolf K., Luft F. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J. Hypertens.* 1996; 14: 223—8.
23. Basi S., Fesler P., Mimran A. et al. Microalbuminuria in type 2 diabetes and hypertension. *Diabet. Care.* 2008; 31(2): S194—201.
24. Monfared A., Salari A., Mirbolok F. et al. Left ventricular hypertrophy and microalbuminuria in patients with essential hypertension. *Iran J. Kidney Dis.* 2013; 7(3): 192—7.
25. Moubarak M., Jabbour H., Smayra V. et al. Cardiorenal syndrome in hypertensive rats: microalbuminuria, inflammation and ventricular hypertrophy. *Physiol. Res.* 2012; 61(1): 13—24.
26. Pontremoli R., Ravera M., Bezante G. et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J. Hypertens.* 1999; 17: 993—1000.
27. Grunfeld B., Perelstein E., Simsolo R. et al. Renal functional reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. *Hypertension.* 1990; 15: 257—61.
28. 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; 58: 1211—8.
29. Gilbert R., Phillips P., Jerums G. Relationship between ambulatory blood pressure and albuminuria in normal subjects. *Am. J. Hypertens.* 1991; 4: 959—62.
30. Pedrinelli R. Microalbuminuria in hypertension. *Nephron.* 1996; 73: 499—505.
31. Agewall S., Fagerberg B. Risk factors that predict development of microalbuminuria in treated hypertensive men. The Risk Intervention Study Group. *Angiology.* 1996; 47: 963—72.
32. Goetz F., Jacobs D., Chavers B. et al. Risk factors for kidney damage in the adult population of Wadena, Minnesota. A prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 91—102.
33. Cailar G., Ribstein J., Mimran A. Dietary sodium and target organ damage in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 222—9.
34. Mimran A., Ribstein J., Cailar G., Halimi J. Albuminuria in normals and essential hypertension. *J. Diabet. Complicat.* 1994; 8: 150—6.
35. Valerio C., Catini E., Leonetti G. et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1991—8.
36. Chen J., Muntner P., Hamm L. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 167—74.
37. Singh A., Satchell S. Microalbuminuria: causes and implications. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26(11): 1957—65.
38. Ljungman S. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1990; 3: 956—60.
39. Ruilope L., Alcazar J., Rodicio J. Renal consequences of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 1992; 10 (Suppl. 7): S85—90.
40. Cottone S., Cerasola G. Microalbuminuria fractional clearance and early renal permselectivity changes in essential hypertension. *Am. J. Nephrol.* 1992; 12: 326—9.
41. Eleftheriadis T., Antoniadi G., Pissas G. et al. The renal endothelium in diabetic nephropathy. *Ren. Fail.* 2013; 35(4): 592—9.
42. Pedrinelli R., Giampietro O., Carmassi F. et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet.* 1994; 344: 14—8.
43. Haraldsson B., Nystrom J., Deen W. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol. Rev.* 2008; 88(2): 451—87.
44. Hostetter T., Olson J., Rennke H. et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potential adverse response to renal ablation. *Am. J. Physiol.* 1981; 241: F85—93.
45. Raij L., Azar S., Keane W. Role of hypertension in progressive glomerular immune injury. *Hypertension.* 1985; 7: 398—404.
46. Azar S., Limas C., Iwai J. et al. Single nephron dynamics during high Na⁺ intake and early hypertension in Dahl rats. *Jpn. Heart. J.* 1979; 20 (Suppl. 1): 138—40.
47. Campese V., Parise M., Karubian F. et al. Abnormal renal hemodynamics in black salt-sensitive patients with hypertension. *Hypertension.* 1991; 18: 805—12.
48. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D. et al. Microalbuminuria in salt-sensitive patients: a marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 1994; 23: 195—9.
49. Gerber L., Shmukler C., Alderman M. Differences in albumin excretion rate between normotensive and hypertensive, white and non-white subjects. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 373—7.
50. Redon J., Pascual J., Miralles A. et al. Microalbuminuria in essential hypertension. *Med. Clin. (Barc).* 1991; 96: 525—9.
51. Hoegholm A., Bang L., Kristensen K. et al. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension and normotension. *Hypertension.* 1994; 24: 101—5.
52. Abraham P., Mascioli A., Launer C. et al. Urinary albumin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretions in mild hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 965—74.
53. Malek A., Gibbons G., Dzau V. et al. Fluid shear stress differentially modulates expression of genes encoding basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor B chain in vascular endothelium. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 2013—21.
54. Shweiki D., Itin A., Soffer D. et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature.* 1992; 359: 843—5.
55. Heslen J., Branellec A., Pilatte Y. et al. Differentiation between vascular permeability factor and IL-2 in lymphocyte supernatants from patients with minimal change nephrotic syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 1991; 86: 157—62.
56. Nrgaard K., Jensen T., Feldt-Rasmussen B. Transcapillary escape rate of albumin in hypertensive patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1993; 36: 57—61.
57. Feldt-Rasmussen B. Increased transcapillary escape of albumin in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia.* 1986; 29: 282—6.
58. Nannipieri M., Rizzo L., Rapuano A. et al. Increased transcapillary escape of albumin in microalbuminuric type II diabetic patients. *Diabet. Care.* 1995; 18: 1—9.
59. Jensen J., Borch-Johnsen K., Deckert T. et al. Reduced glomerular size and charge-selectivity in clinically healthy individuals with microalbuminuria. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25: 608—14.
60. Nanchikeeva M.L., Kozlovskaya L.V., Fomin V.V. et al. Endothelial dysfunction and remodeling внутривисцеральных vessels as a basis for the formation of hypertensive nephropathy. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2009; 5: 84—94 (in Russian).
61. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al. Factor VII hyperactivity and endothelial cell damage are found in elderly hypertensives only when concomitant with microalbuminuria. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 455—61.
62. Yudkin J. Hyperinsulinaemia, insulin resistance, microalbuminuria and the risk of coronary heart disease. *Ann. Med.* 1996; 28: 433—8.
63. Ayerden Ebinc F., Haksun E., Ulver D. et al. The relationship between vascular endothelial growth factor (VEGF) and microalbuminuria in patients with essential hypertension. *Intern. Med.* 2008; 47(17): 1511—6.
64. Taddei S., Virdis A., Mattei P. et al. Lack of correlation between microalbuminuria and endothelial function in essential hypertensive patients. *J. Hypertens.* 1995; 13: 1003—8.
65. Whicher J., Biasucci L., Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999; 37: 495—503.
66. Gosling P. Microalbuminuria and cardiovascular risk: a word of caution. *J. Hum. Hypertens.* 1998; 12: 211—3.
67. Kubisz P., Chudý P., Stasko J. et al. Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2010; 47(2): 119—24.
68. Shin D., Seung K., Yoon H. et al. Microalbuminuria is independently associated with arterial stiffness and vascular inflammation but not with carotid intima-media thickness in patients with newly diagnosed type 2 diabetes or essential hypertension. *J. Korean Med. Sci.* 2013; 28(2): 252—60.
69. Mennen L., Balkau B., Royer B. et al. Microalbuminuria and markers of the atherosclerotic process: the D.E.S.I.R. study. *Atherosclerosis.* 2001; 154: 163—9.
70. Laviades C., Varo N., Diez J. Transforming growth factor in hypertensives with cardiorenal damage. *Hypertension.* 2000; 36: 517—22.
71. De Caterina R., Basta G., Lazzarini G. et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 2646—54.
72. Staveling E., Bakker S., Hillege H. et al. C-reactive protein modifies the relationship between blood pressure and microalbuminuria. *Hypertension.* 2004; 43: 791—6.
73. Liu J., Yang J., Sun N. Association of microalbuminuria and von Willebrand factor with metabolic syndrome in hypertensive patients. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2007; 39(6): 587—90.
74. Mannucci P. Von Willebrand factor: a marker of endothelial damage? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 1359—62.

Поступила 23.10.13
Received 23.10.13