

© В.А.Добронравов, А.В.Смирнов, И.Г.Каюков, 2009
УДК 616.633.962.3

В.А. Добронравов^{1,2}, А.В. Смирнов^{1,2}, И.Г. Каюков^{1,3}

МНОГОГРАННАЯ АЛЬБУМИНУРИЯ: АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ

V.A. Dobronravov, A.V. Smirnov, I.G. Kayukov

MANYSIDED ALBUMINURIA: ASPECTS OF CLINICAL VALUE

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней, ³кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Диагностика хронической болезни почек (ХБП) может базироваться на выявлении любых морфологических и клинических маркеров почечного повреждения в зависимости от клинической ситуации. К рутинным лабораторным маркерам почечного повреждения можно отнести протеинурию, изменения в осадке мочи, данные анализов крови и мочи, изменения при функциональных и визуализирующих методах исследования. В клинической практике при отсутствии любых других признаков хронического повреждения почек уровень альбуминурии является единственным и относительно ранним показателем, позволяющим исключить или подтвердить наличие субклинического течения ХБП, особенно в условиях сохранной скорости клубочковой фильтрации. Повышение отдаленных почечных и сердечно-сосудистых рисков также ассоциируется с наличием микроальбуминурии (30–299 мг/сут). Тем не менее, имеющиеся данные позволяют признать целесообразным снижение верхнего порога нормальных значений мочевого альбумина до 15 мг/сут, а не до 30 мг/сут, как это сейчас общепринято в обычной клинической практике. Обсуждается необходимость использования в клинической практике индексации стадий ХБП в зависимости от уровня альбуминурии/протеинурии, которая в компактной форме позволяет иметь важную информацию для оценки прогноза течения дисфункции почек и планирования соответствующих профилактических мероприятий.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, диагностика, микроальбуминурия.

ABSTRACT

Diagnostics of chronic kidney disease (CKD) can be based on the revealing of any morphological and clinical markers of kidney injury depending on a clinical situation. Proneinuria, changes in the urinary sediment, results of blood and urine analyses, changes observed with the use of functional and visualizing methods of examination could be considered as routine laboratory markers of kidney injury. In clinical practice in the absence of any other signs of chronic kidney injury the severity of albuminuria is the only and comparatively early indicator, allowing to exclude or to confirm the presence of subclinical CKD course, especially in conditions of remaining glomerular filtration rate. The rise of remote renal and cardiovascular risks also associates with microalbuminuria (30–299 mg/days). Nevertheless, the available data allow to consider it expedient to decrease the upper level of normal urinary albumin to 15 mg/day, instead of 30 mg/days as it is now in usual clinical practice. The necessity of use of CKD stages indexation in clinical practice depending on the level of albuminuria/proteinuria is discussed; it allows getting important information in a compact form to estimate the long-term prognosis for the kidney dysfunction and to plan preventive measures.

Key words: chronic kidney disease, diagnostics, microalbuminuria.

Физиологическая база для интерпретации клинического значения альбуминурии

Альбумин – наиболее распространенный протеин плазмы крови, образующийся в печени, синтез которого в значительной степени зависит от его потерь и концентрации. Период полужизни молекулы составляет 2–3 нед, а основные физиологические функции – поддержание баланса онкотического давления и транспорт ионов, а также нераство-

римых в воде соединений, таких как неэстерифицированные жирные кислоты, гормоны и другие низкомолекулярные соединения (в том числе лекарства). Относительно большая молекулярная масса альбумина, составляющая около 67 кД, и отрицательный заряд объясняют достаточно низкий коэффициент его гломерулярной проницаемости [1]. Последний, вместе с тем, по разным данным составляет от 6×10^{-4} до 7×10^{-2} . Это означает, что те или иные количества альбумина всегда попадают в первичный ультрафильтрат и просвет проксимального канальца, где подвергаются реаб-

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус; тел.: (812)-346-39-26; факс: (812)-234-91-91; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

сорбции. Количество реабсорбируемого в норме альбумина может быть весьма существенным – до 1–3 г в сутки [2]. Пептиды и аминокислоты, образующиеся в результате дальнейшей лизосомальной деградации альбумина в эпителиоцитах проксимального канальца, могут быть использованы для процессов весьма интенсивного внутрипочечного синтеза или подвергаются обратному транспорту в циркуляцию [1].

В этой связи, очевидно, что главными условиями существенного превышения «физиологического» уровня альбуминурии могут быть: структурные нарушения гломерулярного фильтра, а также снижение способности проксимальных канальцев к транспорту и обработке альбумина (а так же и других белков).

Таким образом, уровень экскреции альбумина/белка с мочой является важным физиологическим показателем и клиническим симптомом, отражающим функцию проксимальных отделов нефрона – состояние проницаемости гломерулярного барьера и реабсорбционной емкости проксимальных канальцев.

Альбуминурия – рутинный маркер субклинического развития хронической болезни почек

Диагностика хронической болезни почек (ХБП) может базироваться на выявлении любых морфологических и клинических маркеров почечного повреждения в зависимости от клинической ситуации [3]. К рутинным лабораторным маркерам почечного повреждения можно отнести протеинурию, изменения в осадке мочи, данные анализов крови и мочи, изменения при функциональных и визуализирующих методах исследования, характерные для нарушения тех или иных парциальных функций почек.

Вместе с тем, опытному клиницисту-нефрологу хорошо известно, что для ранних («преклинических») стадий хронической дисфункции почек, соответствующих в основном 1–2, а иногда и 3 стадиям ХБП, в действующей классификации NKF [3]) характерно бессимптомное или малосимптомное течение. Явные клинические изменения (в том числе протеинурия), так же как и изменения картины органа при его визуализации, как правило, указывают на далеко зашедший, необратимый процесс [4,5]. В рутинной клинической практике при отсутствии любых других признаков хронического повреждения почек уровень альбуминурии является единственным и относительно ранним показателем, позволяющим исключить или подтвердить наличие субклинического течения ХБП, особенно в условиях сохранной СКФ.

В особенности это касается медленно развивающихся почечных процессов, таких как поражения почек на фоне системной сосудистой патологии [6–9] и принципиально важно, поскольку вторичная профилактика прогрессирования ХБП наиболее эффективна на ее ранних стадиях. В этих случаях детекция микроальбуминурии (МАУ) – мочевого экскреции альбумина (МЭА) в диапазоне от 30 до 299 мг/сут – намного превосходит по чувствительности обычные биохимические способы оценки протеинурии и на месяцы/годы опережает ее появление.

Таким образом, при отсутствии клинически явной протеинурии исследование мочи на альбумин позволяет определять относительно ранние стадии хронического поражения почек.

Альбуминурия как почечный прогностический индекс

Значение суточной протеинурии, имеющее предикторную роль в отношении почечного прогноза, составляет $> 0,5$ г [10], что обычно соответствует макроальбуминурии (МЭА > 300 мг в сутки). К настоящему времени хорошо известно, что эти показатели отчетливо связаны с повышенным риском прогрессирующего снижения функции органа у пациентов с повреждениями почек различной этиологии [11–15]. В частности, это касается развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) у больных с системной артериальной гипертензией [13,16] и сахарным диабетом [17–19]. Однако увеличение отдаленных почечных рисков также ассоциируется и с наличием МАУ (30–299 мг/сут), что впервые в клинической нефрологии было продемонстрировано для больных сахарным диабетом в отношении развития тяжелой нефропатии [20,21]. Связь почечных рисков, в том числе и развития ТПН, с МАУ впоследствии подтверждена для общей популяции крупными проспективными исследованиями, выполненными в Японии [13] и Нидерландах [22].

Альбуминурия как важный фактор прогноза сердечно-сосудистых рисков

С 80-х годов прошлого столетия известно, что макроальбуминурия/протеинурия также оказывают существенное влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, что продемонстрировано рядом популяционных исследований, включая Фремингемское [23,24]. Одновременная связь протеинурии как с ренальными, так и с кардиоваскулярными рисками определенно подтверждена в крупных проспективных наблюдениях популяции больных сахарным диабетом RENAAL и IDNT [19,25,26].

В последние годы, в результате исследования PREVEND, также получены убедительные дока-

зательства того, что даже небольшое увеличение МЭА, соответствующее микроальбуминурии, приводит к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции [27,28]. Эти данные позднее нашли подтверждение в популяционных исследованиях HUNT и EPIC [29,30]. Они также напрямую касаются таких распространенных категорий, как больные с артериальной гипертензией, атеросклерозом и сахарным диабетом [31–35]. Более того, в настоящее время обсуждается вопрос о включении микроальбуминурии во Фремингемскую шкалу сердечно-сосудистых рисков как отдельного параметра, поскольку ее прогностическое влияние сохраняется независимо от действия других факторов риска [36].

Таким образом, альбуминурия является одним из центральных моментов во взаимосвязях и взаимообусловленности почечной и сердечно-сосудистой дисфункций, впервые подробно рассмотренных авторами несколько лет назад как «кардиоренальный континуум» [37]. Детальное изучение патофизиологических механизмов ассоциации альбуминурии с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, вероятно, в ближайшем будущем позволит получить новые мишени для терапевтических интервенций [38–40].

Какой уровень альбуминурии следует считать патологическим?

Физиологические вариации МЭА в норме, т.е. при сохранной проницаемости гломерулярного фильтра, весьма существенны – 0,1–15 мкг/мин и объясняются значительным числом влияющих на нее факторов, опосредующих процессы клубочковой фильтрации и тубулярной реабсорбции (почечный кровоток/плазматок, интрагломерулярное давление, фильтрационная нагрузка канальцев). Этим, в существенной степени, объясняется известное влияние на уровень альбуминурии изменений ОЦК, системного АД, активности автономной нервной системы, физической нагрузки, потребления белка, беременности. Все эти факторы сохраняют свое влияние на МЭА и в патологических условиях – при изменениях, приводящих к существенным нарушениям клубочковой проницаемости и тубулярной дисфункции [1].

Широкой диапазон физиологических колебаний МЭА с учетом клинической важности этого показателя требует четкого ответа на вопрос – где находится верхний порог «нормальности» альбуминурии, и где начинаются ее патологические значения. Длительное время таким порогом нормальных значений мочевой экскреции альбумина считали 30 мг/сут, полученных на основании исследований больных с сахарным диабетом типа 1 и впослед-

ствии априорно перенесенных на другие типы ренальной дисфункции [20,21]. Однако в последние годы появились весьма убедительные доказательства того, что уровень экскреции альбумина с мочой должен быть значительно ниже принятой границы нормы. Так, оказалось, что при альбуминурии в диапазоне 15–29 мг/сут вероятность появления развития артериальной гипертензии и диабета *de novo* при длительном проспективном наблюдении общей популяции в полтора-два раза больше, чем у людей с величиной экскреции альбумина с мочой менее 15 мг/сутки [27,28,36]. Значения АД значительно выше у лиц с МЭА 15–29 мг в сравнении с МЭА <15 мг [41]. В целом ряде исследований и на разных популяциях пациентов показано, что МЭА в этом (или даже более низком диапазоне – так называемая «lowgrade» МАУ), также ассоциируется с нарастанием риска развития кардиоваскулярных заболеваний, включая ИБС, и сопровождается повышением уровня общей смертности [33, 42–46].

Приведенные данные позволяют признать целесообразным снижение верхнего порога нормальных значений мочевого альбумина до 15 мг/сут, а не до 30 мг/сут, как это сейчас общепринято в обычной клинической практике.

Альбуминурия как цель лечебных интервенций

Последние годы накапливается все больше данных о том, что не только явная протеинурия/макроальбуминурия [18, 47–51], но так же и микроальбуминурия [52–54] должна рассматриваться не только как маркер дисфункции почек и ее тяжести, но и как модифицируемый фактор риска, а следовательно, как терапевтическая мишень при диабете и недиабетических нефропатиях [55–59]. Более того, адекватная терапия имеет значение для первичной профилактики развития патологической альбуминурии, а следовательно, и дисфункции почек [60–63], что так же, как и в случае явной протеинурии, сопровождается и снижением частоты почечных и кардиоваскулярных осложнений [64,65]. Наконец, медикаментозная коррекция МАУ *per se* может не только приводить к снижению смертности [66], но и давать существенный экономический эффект [67,68].

Альбуминурия – необходимый классификационный индекс хронической болезни почек

Текущая классификация стадий ХБП, используемая 7 лет, дала значительный толчок развитию нефрологии, однако не лишена недостатков, которые к настоящему времени стали очевидны, подвергается критике даже со стороны бывших ее

Индексация стадий ХБП по уровню альбуминурии

Стадии ХБП	1	2	3		4	5
			А	Б		
СКФ, мл/мин	>90	60–89	45–59	30–44	15–29	<15
Клиническая характеристика дисфункции почек	Преклиническая ХБП		Умеренная	Выраженная	Тяжелая	ТПН
Индекс прогрессирования	«Н» – нормоальбуминурия (<15 мг/сут) «М» – микроальбуминурия (15–299 мг/сут) «П» – макроальбуминурия (альбуминурия ≥ 300 мг/сут, или явная протеинурия ≥ 500 мг /сут)					–

разработчиков их экспертной группы NKF и требуют коррекции [69]. По крайней мере, отчасти эти недостатки обусловлены тем, что классификация ХБП основывается только на значениях СКФ. Вместе с тем, накопленные и приведенные в этой публикации данные о многогранной роли альбуминурии как раннего маркера ренальной дисфункции, прогностического фактора, а также цели для лечебных интервенций делают очевидным необходимость широкого практического применения этого показателя для более точной первичной стратификации пациентов с ХБП и последующего планирования превентивных мероприятий.

Дополнительными и весьма вескими основаниями для одновременного использования и СКФ, и альбуминурии в классификации ХБП являются опубликованные в 2009 г. данные крупного популяционного проспективного исследования, проведенного в Норвегии, которое показало, что оба этих показателя независимо и с хорошей точностью определяют прогноз развития ТПН [70]. Как показывает клинический опыт, одновременное применение СКФ и альбуминурии позволяет избежать формальных неточностей при идентификации больных с ренальной дисфункцией, например, при сахарном диабете, а значит, и в планировании ренопротекции [71]. Это становится особенно существенным в диапазонах относительно высоких значений СКФ (>60 мл/мин), когда точность ее расчетного определения оставляет желать лучшего, а альбуминурия становится единственным реальным показателем, связанным с почечными и сердечно-сосудистыми рисками.

Принимая во внимание изложенное, авторы в одном из проектов модификации классификации ХБП, опубликованном еще в 2008 г., предложили введение в клиническую практику индексации каждой стадии ХБП (кроме пятой) в зависимости от уровня альбуминурии/протеинурии, которая позволяет в компактной форме иметь важную информацию для оценки прогноза течения дисфункции почек и планирования лечебно-профилактических мероприятий (таблица) [72].

В практическом плане индекс «н» в классификации ХБП указывает на относительно низкие риски прогрессирования дисфункции почек и сердечно-сосудистой патологии (отсутствие дополнительных рисков прогрессирования дисфункции почек и сердечно-сосудистой патологии). Индекс «м» у больного с ХБП указывает на существенное увеличение риска сердечно-сосудистых событий при относительно низком, хотя и отчетливом, риске прогрессирования дисфункции почек. Индекс «п» (прогрессирование) указывает на высокую вероятность прогрессирования и почечной, и кардиоваскулярной патологии.

Необходимость развития такого подхода к оценке выраженности и прогноза ренальной дисфункции ХБП находит подтверждение в недавних выступлениях на международных форумах и соответствующих публикациях [73,74] и, очевидно, в скором времени получит конкретную форму и широкое признание не только за рубежом, но и в практике отечественной нефрологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Winocour P, Marshall S. *Microalbuminuria*. Cambridge University Press, Cambridge (UK), 1998, 1–10
2. Russo L, Bakris G, Comper W. Renal handling of albumin: A critical review of basic concepts and perspective. *Am J Kidney Dis* 2002 39: 899–919
3. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002: S1–S266
4. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 237–246
5. Jaar BC, Khatib R, Plantinga L, Boulware LE, Powe N: Principles of screening of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:601–609
6. Stuveling EM, Bakker SJ, Hilleg HX et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 497–508
7. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; 77(6): 20–27
8. Halimi JM, Forhan A, Balkan B et al. Ig microalbuminuria an integrated risk marker for cardiovascular disease and insulin resistance in both men and women? *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 139–146
9. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol*

2002; 13: 1663–1672

10. Saweirs WWM, Goddard J. What are the best treatment for early chronic disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [suppl 9]: ix31–ix39

11. Williams PS, Fass G, Bone JM. Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *Q J Med* 1988 67: 343–354

12. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney Int* 1990 38: 384–394

13. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003 63: 1468–1474

14. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001 60: 1131–1140

15. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al. Progression of chronic kidney disease: The role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann Int Med* 2003 139: 244–252

16. Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R. Is microalbuminuria a predictor of cardiovascular and renal disease in patients with essential hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000 9: 143–147

17. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL Study. *Kidney Int* 2003 63: 1499–1507

18. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309–2320

19. Hunsicker LG, Atkins RC. Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Kidney Int* 2004; 66 [suppl 92]: 99–101

20. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984 310: 356–360

21. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987 31: 673–689

22. Verhave JC, Ganesvoort RT, Hillege HL et al. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int* 2004; 66 [suppl 92]: 18–21

23. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: The Framingham study. *Am Heart J* 1984 108: 1347–1352

24. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Elmfeldt D et al. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: Results from the primary preventive trial in Goteborg, Sweden. *J Hypertens* 1985 3: 167–176

25. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004 110: 921–927

26. Anavekar NS, Gans DJ, Berl T et al. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: A case for albuminuria. *Kidney Int* 2004 66 [suppl 92]: 50–55

27. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001 249: 519–526

28. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in the general population. *Circulation* 2002 106: 1777–1782

29. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: A 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003 42: 466–473

30. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R et al. Microalbuminuria

independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Int J Epidemiol* 2004 33: 189–198

31. Mann JF, Yi QL, Gerstein HC. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. *Kidney Int* 2004; 66 [suppl 92]: 59–62

32. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Ann Intern Med* 2003 139: 901–906

33. Toto RD. Proteinuria and hypertensive nephrosclerosis in African-Americans. *Kidney Int* 66 [suppl 92]: 102–104

34. Weir MR. Microalbuminuria in type 2 diabetes: An important, overlooked cardiovascular risk factor. *J Clin Hypertens* 2004 6: 134–143

35. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Med Intern* 1997 157: 1413–1418

36. Asselbergs FW, Hillege HL, van Gilst WH. Framingham score and microalbuminuria: Combined future targets for primary prevention? *Kidney Int* 66 [suppl 92]: 111–114

37. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7–15

38. Pedrinelli R, Dell'omo G, Penno G, Mariani M et al. Non-diabetic microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Vasc Med* 2001 6: 257–264

39. Russo LM, Osicka TM, Brammar GC et al. Renal processing of albumin in diabetes and hypertension in rats. Possible role of TGF-1. *Am J Nephrol* 2003 23: 61–70

40. Russo LM, Osicka TM, Bonnet F et al. Albuminuria in hypertension is linked to altered lysosomal activity and TGF-beta1 expression. *Hypertension* 2002 39: 281–286

41. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; 77(6): 20–27

42. Schmieder RE, Schrader J, Zidek W et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? *Clin Res Cardiol* 2007; 96(5): 247–257

43. Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005; 46(1): 33–37

44. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion: an independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1992–1997

45. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110: 32–35

46. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study: The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 466–473

47. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 1252–1256

48. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857–1863

49. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis*

2005; 45: 281–287

50. Romundstad S, Holmen J, Hallan H, Kvenild K, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals: does sex matter? The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Circulation* 2003; 108: 2783–2789

51. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG et. al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:617–624

52. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106: 672–678

53. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878

54. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68:1190–1198

55. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939–946

56. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–2431

57. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754–762

58. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 809–817

59. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007 18(5): 1540–1546

60. Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual JM. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2002; 39:794–798

61. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 [suppl 2]: B54–B64

62. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. for the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1941–1951

63. Ruggenenti P, Perna A, Ganeva M, Ene-lordache B, Remuzzi G. BENEDICT Study Group. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(12): 3472–3481

64. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68: 1190–1198

65. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45:198–202

66. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110:2809–2816

67. Athobari J, Asselbergs FW, Boersma C et al. PREVEND IT Study Group. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent fosinopril treatment to prevent cardiovascular events: a pharmaco-economic analysis linked to the PREVEND study and the PREVEND Intervention Trial. *Clin Ther* 2006; 28: 432–444

68. Postma MJ, Boersma C, Gansevoort RT. Pharmacoeconomics in nephrology: considerations on cost-effectiveness of screening for albuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(4): 1103–1106

69. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH. Staging of chronic kidney disease: Time for a course correction. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 844–846

70. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S. et al. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(5): 1069–1077

71. Трофименко ИИ, Добронравов ВА, Быстрова НН и др. Распространенности снижения скорости клубочковой фильтрации у больных сахарным диабетом. *Тер арх* 2008; (6): 48–52

72. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Рекомендации научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых. «Левша», СПб., 2008; 3–51

73. Gansevoort RT, de Jong PE. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 465–468

74. Ikin TA. CKD classification: Time to move beyond KDOQI. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(5): 929–930

Поступила в редакцию 10.06.2009 г.

Принята в печать 13.07.2009 г.