

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, С.В.Чуб, 2004
УДК [616.12-008.331.1:616.613]-08

О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева, С.В. Чуб

ЛЕГКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

O.B.Kuzmin, M.O.Pugaeva, S.V.Chub

MILD RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION: CLINICAL SIGNS AND DRUG THERAPY

Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: эссенциальная гипертония, легкая дисфункция почек, клинические проявления, лекарственная терапия.

Key words: essential hypertension, mild renal dysfunction, clinical signs, drug therapeutics.

Прогноз жизни больных с эссенциальной гипертонией во многом зависит от повреждения и нарушения функции внутренних органов: сердца, коронарных артерий, церебральных сосудов и почек. В связи с этим особо важное значение приобретает выявление ранних признаков дисфункции этих органов-мишеней, которые имеют не только прогностическое значение, но в значительной степени и определяют подходы к лекарственной терапии этого заболевания. Признаками легкой дисфункции почек являются микроальбуминурия (МА), снижение клиренса креатинина ниже 60–70 мл/мин и/или повышение его содержания в сыворотке крови более 132 мкмоль/л (1,5 мг/л) у мужчин и 124 мкмоль/л (1,4 мкмоль/л) у женщин [1–3]. Длительные контролируемые исследования, выполненные в последнее время, свидетельствуют о том, что МА, и особенно признаки легкой почечной недостаточности не только указывают на опасность дальнейшего прогрессирования гипертонической нефропатии, но и одновременно являются самостоятельными, прогностически неблагоприятными факторами повышенного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, которые необходимо учитывать при проведении антигипертензивной терапии больных с эссенциальной гипертонией.

Микроальбуминурия

МА является самым ранним доклиническим признаком повреждения почек. Она выявляется у 8–15% нелеченных больных с эссенциальной гипертонией [4, 5], хотя эти цифры могут варьировать в зависимости от критериев отбора пациентов, методики определения и оценки ее конечных показателей.

Развитие МА связано с нарушением обработки почками белков, циркулирующих в крови. У здорового человека в течение суток с мочой выделяется 50–80 мг белка, около 25% которого составляет альбумин. Главной причиной такой незначительной потери белка является функциональная избирательность клубочкового фильтра в отношении заряда и размера фильтруемых частиц. Прохождение через этот фильтр отрицательно заряженных молекул альбумина, имеющих диаметр всего около 3,6 нм, затруднено из-за наличия фиксированных отрицательных зарядов на поверхности эндотелия клубочковых капилляров, базальной мембраны и ножек подоцитов. Основная масса альбумина, прошедших клубочковый фильтр, реабсорбируется затем в проксимальных канальцах, где в течение нескольких минут метаболизируется протеолитическими ферментами в клеточных лизосомах и поступает обратно в мочу в виде продуктов пептидного распада, которые не фиксируются лабораторными методами исследования. В итоге почки экскретируют не более 5% профильтровавшихся в клубочках альбумина, который и определяет величину экскреции этого белка с мочой [6]. Первоначально возникающий дефект клубочкового фильтра в виде нарушения способности задерживать отрицательно заряженные молекулы сопровождается селективной потерей альбумина до уровня 200 мг/сут. Дальнейшее нарастание выделения белков с мочой происходит уже в основном за счет снижения способности клеток проксимальных канальцев реабсорбировать и метаболизировать микроглобулины, лизоцим и другие более крупные белки. Величина протеинурии

Таблица 1

Клинические показатели микроальбуминурии и явной протеинурии

Показатель	Единица измерения	Норма	Микроальбуминурия	Явная протеинурия
24-часовая экскреция альбуминов с мочой	мг / сут	< 30	30 -300	> 300
Скорость экскреции альбуминов с мочой	мкг / мин	< 20	20 -200	> 200
Отношение альбумин / креатинин в моче	мг / ммоль	< 3,5	3,5 -35	> 35 ^a
		< 2,5	10 - 25	> 25 ^b

^a - K. Wachtell et al., 2002 [7], ^b - R. Donnelly, R. Rea, 2003 [8].

Таблица 2

Частота выявления легкой почечной недостаточности у больных с артериальной гипертензией [18]

Клиническое исследование	Количество больных	C _{cr} < 60 – 70 мл/мин (%)	P _{cr} > 132 мкмоль/л у мужчин и 124 мкмоль/л у женщин (%)
HOT	18790	12,3	2,5
INSIGHT	6321	29,3	3,1
Обследование в 47 госпиталях Испании	3822	24,6	12,1
HOPE	9173	36,4	10,5

C_{cr} - клиренс креатинина, рассчитанный по формуле D.W. Cockcroft, M.H. Gault [19], P_{cr} - концентрация креатинина в сыворотке крови.

поэтому адекватно отражает тяжесть нефропатии, формирующейся при гипертоническом нефросклерозе и других поражениях почек. Для ее оценки, помимо определения 24-часовой экскреции альбумина, сейчас широко применяются упрощенные лабораторные тесты, основанные на изучении содержания белка в первой утренней порции мочи. Результаты этих тестов равнозначны данным, выявляемым при обычном анализе суточной мочи (табл.1).

Между МА и ранними признаками поражения внутренних органов у больных с эссенциальной гипертензией имеется тесная связь. Существование ее впервые было установлено при обследовании относительно небольших групп пациентов, в которых проводились скрининговые исследования МА и сопутствующих ей изменений геометрии и сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) сердца и субклинических проявлений атеросклеротического повреждения коронарных, сонных и бедренных артерий [9, 10]. Аналогичные данные были выявлены и в более масштабном исследовании LIFE, в одном из фрагментов которого анализировались взаимоотношения МА с нарушениями геометрии ЛЖ, известными как факторы риска повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В него были включены 833 пациента с артериальной гипертензией, среди которых у 279 лиц была обнаружена МА, а 49 имели явную протеинурию. При обследовании этих больных выяснилось, что эксцентрическая и концентрическая гипертрофия ЛЖ встречается у 28% лиц с МА и 6,5% пациентов с явной протеинурией, в то время как значения этого показателя в группах сравнения составляли соответственно всего 9% и 1% [11].

Существование связи между МА, гипертрофией ЛЖ и другими ранними проявлениями поражения сердца и сосудов уже предполагает возможность использования ее исходных показателей для прогноза жизни у лиц с артериальной гипертензией. В последнее время это предположение получило прямое подтверждение в длительных контролируемых исследованиях, проведенных для выяснения прогностического значения МА в этой категории больных.

Одним из них стало проспективное исследование MONICA, выполненное на 2085 больных с артериальной гипертензией без первоначальных признаков ишемического повреждения сердца и нарушения функции почек, которое продолжалось около 9 лет и показало, что в группе лиц с МА риск клинических проявлений ИБС возрастает в 3,5 раза и не зависит от пола, возраста, величины АД, содержания липидов в крови, курения или применения статинов в качестве антиатеросклеротических средств [12].

В другом клиническом наблюдении, длившемся 8 лет и включавшем 144 пожилых больных без предшествующих сердечно-сосудистых осложнений, было установлено, что, несмотря на адекватный лекарственный контроль уровня АД, нарушения мозгового кровообращения и другие проявления сердечно-сосудистых осложнений отмечаются у 18% пациентов с МА, в то время как величина этого показателя в группе больных с нормоальбуминурией не превышает 7,2% [13].

Неблагоприятные для прогноза жизни результаты были получены и в полномасштабном исследовании LIFE при 4-летнем наблюдении за динамикой альбуминурии и показателями сердеч-

но-сосудистой заболеваемости и смертности у 8206 больных с гипертрофией ЛЖ, обусловленной артериальной гипертензией диабетического и недиабетического происхождения. Для оценки микроальбуминурии использовалось отношение альбумин / креатинин в моче, с помощью которого МА была выявлена у 23%, а явная протеинурия у 4% всех обследованных лиц. Проведенный в конце наблюдения анализ показал, что в группе больных с гипертензией II-III стадии, несмотря на проводимую антигипертензивную терапию, риск инфаркта миокарда возрастает на 45%, инсульта на 51%, общей смертности на 75,2% и смерти от сердечно-сосудистых причин на 97,7% при каждом 10-кратном приросте величины этого показателя [14].

О тесной корреляции МА с динамикой общей смертности свидетельствуют также результаты продолжавшегося 4,3 года исследования HUNT, в котором участвовало 2037 мужчин и 3062 женщины с леченной артериальной гипертензией. Выявление у таких больных МА сопровождалось достоверным увеличением риска смерти от всех причин в 1,6 раза у мужчин и в 1,5 раза у женщин, что указывает на существование половых различий во влиянии МА на прогноз жизни больных с эссенциальной гипертензией [15].

Легкая почечная недостаточность

Клиническими признаками легкой почечной недостаточности являются снижение клиренса креатинина менее 60-70 мл/мин и/или увеличение его уровня в сыворотке крови более 132 мкмоль/л (1,5 мг/дл) у мужчин и 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) у женщин [1-3]. В табл. 2 суммированы данные о частоте ее выявления в популяции больных с артериальной гипертензией, включавшей незначительное количество пациентов с сахарным диабетом, в крупномасштабных исследованиях HOT [1], INSIGHT [16] и обследовании, проведенном в 47 госпиталях Испании [17]. Выявленные цифры достаточно красноречивы, если учесть, что в исследовании HOT участвовали больные, у которых благодаря предшествующей антигипертензивной терапии поддерживался адекватный контроль уровня АД. Для сравнения приведены сведения о числе случаев легкой почечной недостаточности в исследовании HOPE, в которое были включены 9173 в основном нормотензивных лиц, среди которых было около 37% больных сахарным диабетом [3]. Еще более впечатляющими оказались результаты обсервационного исследования PHENOMEN, посвященного верификации предшествующей врачебной оценки функции почек у 8650 больных с леченной и нелеченной артериальной гипертензией.

Если лечащие врачи определили функцию почек как нормальную у 87% пациентов, то их более целенаправленное обследование в течение ближайших 12 месяцев показало, что в действительности 51% из них имеет недостаточность почек разной степени тяжести. У 28% из них была выявлена легкая ($C_{cr} = 60-80$ мл/мин), у 22% – средняя ($C_{cr} = 30-60$ мл/мин) и у 1% – тяжелая ($C_{cr} < 30$ мл/мин) почечная недостаточность [20].

Для легкой почечной недостаточности характерна еще более тесная связь дисфункции почек с ранними признаками поражения сердечно-сосудистой системы и смертностью от сердечно-сосудистых причин. Это было достаточно убедительно продемонстрировано в ряде недавних клинических исследований, проведенных в популяции больных с легкой и умеренной артериальной гипертензией.

В одном из них изучалось соотношение легкой дисфункции почек, оцениваемой по снижению клиренса креатинина ниже 60-70 мл/мин и/или повышению выделения белка с мочой до уровня МА, с частотой выявления у 934 больных с артериальной гипертензией ранних проявлений поражения сердца и сосудов. У 18% из них была обнаружена легкая почечная недостаточность, у 49% – гипертрофия ЛЖ и у 26% – утолщение интимы и меди сонных артерий. В группе из 168 лиц с нарушенной функцией почек отмечалось более значительное увеличение массы ЛЖ с одновременным достоверным приростом толщины интимы и меди каротидных сосудов. Проведенный расчет показал, что у таких больных риск повреждения этих органов-мишеней возрастает на 20% при уменьшении объема клубочковой фильтрации на каждые 10 мл/мин и на 30% при увеличении на 0,2 мг/ммоль логарифма отношения альбумин / креатинин в моче [21].

В исследовании HOT, продолжавшемся 3,8 года, участвовало 18 790 лиц с артериальной гипертензией, которые были разделены на две группы сравнения с учетом исходного уровня клубочковой фильтрации и содержания креатинина в крови. Всем больным проводилась антигипертензивная терапия антагонистом кальция фелодипином, к которому при необходимости достижения целевого значения АД добавлялись ингибиторы АПФ, I-адреноблокаторы и диуретики. Несмотря на адекватный контроль уровня АД ($< 140/85$ мм рт. ст.), между группами пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек были обнаружены существенные различия как в частоте сердечно-сосудистых осложнений, так и в показателях сердечно-сосудистой и общей смертности (табл. 3). Наиболее неблагоприятным признаком дисфункции почек у больных оказалось повышенное (> 132 мкмоль/л) содержание в крови

Таблица 3

Влияние исходного уровня скорости клубочковой фильтрации и концентрации креатинина в сыворотке крови на частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность больных с артериальной гипертензией в исследовании HOT [1]

Показатель	C _{cr} мл/мин		Относительный риск	P _{cr} мкмоль/л		Относительный риск
	> 60 n = 15770	< 60 n = 2821		≤ 132 n = 18128	≥ 132 n = 470	
Инфаркт миокарда и другие сердечно-сосудистые осложнения	8,5 ^a	16,0	1,58 ^b	9,2	27,0	2,05 ^b
Сердечно-сосудистая смертность	3,2	7,3	1,80 ^b	3,5	16,4	3,24 ^b
Общая смертность	7,1	14,9	1,65 ^b	7,8	29,3	2,86 ^b

C_{cr} - клиренс креатинина, P_{cr} - концентрация креатинина в сыворотке крови, ^a - число случаев на 1000 больных в год, ^b - p < 0,001.

креатинина, при котором риск смерти от сердечно-сосудистых причин и общей смертности увеличивается соответственно в 3,24 и 2,86 раза [1].

В исследовании Syst-Eur trial, включавшем 4695 пожилых лиц с изолированной систолической гипертензией, оценивалось влияние скрытой дисфункции почек на исходы болезни за 2-летний период наблюдения. Больные были рандомизированы по величине концентрации креатинина в крови на 5 групп со средними значениями этого показателя от 68,9 до 115,4 мкмоль/л и по уровню протеинурии на 3 группы, состоявшие из пациентов с нормальбуминурией, МА и явной протеинурией. Динамическое наблюдение за этими группами больных показало, что по мере нарастания содержания креатинина в крови происходит постепенное увеличение, а затем резкий и достоверный прирост сердечно-сосудистой и общей смертности. Так, если при концентрации креатинина в крови 96,1 мкмоль/л смертность от сердечно-сосудистых причин и общая смертность составили 25 и 49 случаев на 1000 больных в год, то при его содержании 115,4 мкмоль/л величина этих показателей достоверно возросла соответственно в 2,0 и 1,86 раза. Достаточно чувствительным индикатором повышенного риска оказалась также потеря белка с мочой, превышающая его нормальные величины. Если сердечно-сосудистая и общая смертность в контрольной группе из 4222 лиц к концу наблюдения была 2,8 и 5,5%, то в группе из 433 пациентов с МА и явной протеинурией ее значения составили соответственно 5,5% и 10,8% [22].

В связи с этим становится очевидным, что легкая дисфункция почек, клинически проявляющаяся в МА, снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 60-70 мл/мин и/или превышении верхней границы физиологических колебаний концентрации креатинина в крови, является у больных с эссенциальной гипертензией не только признаком формирующейся

нефропатии, но и прогностически неблагоприятным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и повышенной смертности. Эти положения нашли отражение в последних рекомендациях по ведению больных с артериальной гипертензией, опубликованных в 2003 г. Эксперты, подготовившие 7-й доклад Объединенного комитета по профилактике, распознаванию, оценке и лечению повышенного АД (США), включили МА и скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин в перечень основных факторов сердечно-сосудистого риска наряду с высоким АД, курением, дислипидемией, возрастом, ожирением, сахарным диабетом и другими [23]. В европейских рекомендациях по ведению гипертензии МА (30-300 мг/сут, отношение альбумин / креатинин в моче ≥ 2,5 мг/ммоль для мужчин или ≥ 3,5 мг/ммоль для женщин) и содержание креатинина в крови более 115 мкмоль/л (1,3 мг/дл) у мужчин и 106 мкмоль/л (1,2 мг/дл) у женщин рассматриваются как неблагоприятные факторы, способные ухудшить прогноз жизни больных с артериальной гипертензией. Выявление у таких больных явной протеинурии (> 300 мг/сут) и/или концентрации креатинина в крови выше 132 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин рассценивается уже как проявление хронического почечного заболевания, имеющего высокий риск сердечно-сосудистой смертности и требующего дополнительной лекарственной коррекции [24].

Механизмы связи легкой дисфункции почек с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности

Выяснение этого вопроса прямо связано с определением роли почек в механизмах сердечно-сосудистого континуума (непрерывного развития сердечно-сосудистых заболеваний), патогенетической основой которого является нарастающий нейрогуморальный дисбаланс, проявляющийся в

преобладании избыточной активности симпатической (СНС), ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и других сосудосуживающих нейрогуморальных систем, регулирующих сердечно-сосудистый гомеостаз организма. Почки являются при этом одним из основных органов-мишеней, которые наряду с сердцем и сосудами непосредственно вовлекаются в патогенез сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и других заболеваний сердечно-сосудистой системы [25–27].

В повреждении сердца и других органов при эссенциальной гипертензии ведущее значение имеют системная гипертензия и дисбаланс нейрогуморальных систем, которые ведут к их структурно-функциональной перестройке, проявляющейся первоначально в гипертрофии ЛЖ и других ранних клинических симптомах. Избыточная активность локальной почечной РАС у таких больных уже на ранних этапах заболевания вызывает увеличение давления в клубочковых капиллярах, которое выявляется еще до повышения системного АД [28]. Внутриклубочковая гипертензия сопровождается механическим повреждением фенестрированного эндотелия, подоцитов, покрывающих наружную поверхность базальной мембраны, и мезангиальных клеток клубочков. В результате в подоцитах угнетается синтез ДНК и развиваются процессы апоптоза, снижающие количество этих клеток в структуре клубочкового фильтра [29]. Одновременно в мезангиальных клетках возрастает продукция аутокринно действующих хемокинов и факторов роста, включая MCP-1 и TGF- β_1 , которые ускоряют процессы их пролиферации и избыточной аккумуляции мезангиального матрикса [30]. Ближайшим следствием этих процессов является нарушение проницаемости клубочкового фильтра для макромолекул с увеличением потери с мочой альбуминов и других плазменных белков. В связи с этим МА, так же как и другие ранние признаки повреждения органов-мишеней, можно рассматривать у больных с эссенциальной гипертензией как клинические проявления неблагоприятного сочетания выраженного нейрогуморального дисбаланса с повышенным АД, которое ускоряет развитие фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений. Связующим звеном между МА и повышенным сердечно-сосудистым риском у таких больных может быть избыточная продукция VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), который не только увеличивает проницаемость стенки сосудов, способствуя геморагическим и атеросклеротическим процессам, но и повышает в почках проницаемость клубочкового фильтра [31].

Дальнейшее прогрессирование гипертонической нефропатии ведет к появлению признаков почечной недостаточности, которая уже сама по себе оказывает неблагоприятное влияние на нейрогуморальный статус больных, способствуя повышению АД и увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых причин. Сейчас установлено, что почки являются не только объектом воздействия СНС, но и сенсорным органом, который с помощью афферентной импульсации изменяет функциональную активность ее центральных структур. Благодаря этому по мере нарастания почечной недостаточности в почках снижается чувствительность хемотипических рецепторов, контролирующих состав и гидростатическое давление интерстициальной жидкости, которая сопровождается рефлекторным усилением симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему и почки, осложняющим течение основного заболевания [32, 33].

Таким образом, повреждение почек при эссенциальной гипертензии способствует более значительному нарушению нейрогуморального баланса, которое ускоряет процессы развития сердечно-сосудистых осложнений и повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин. В связи с этим следует говорить о существовании кардиоренального континуума, обеспечивающего патогенетическое взаимодействие сердца, сосудов и почек в ходе непрерывного развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Особенности антигипертензивной терапии больных с легкой дисфункцией почек

Выявление ранних признаков повреждения почек указывает на необходимость их дополнительной лекарственной коррекции для снижения риска прогрессирования почечной недостаточности, развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза жизни больных. Подобный подход к лечению эссенциальной гипертензии представляется вполне оправданным, так как применение антигипертензивных средств без учета их влияния на почки не всегда приводит к желаемым результатам. Главными целями нефропротективной терапии являются при этом устранение внутриклубочковой гипертензии и ослабление неблагоприятного влияния на почки дисбаланса нейрогуморальных систем, который может существенно отличаться у пациентов с солерезистентной и солечувствительной формами заболевания [27].

Для достижения первой цели необходим прежде всего строгий контроль уровня АД, который в значительной степени определяет выраженность

нефропротективного действия проводимой лекарственной терапии. Если целевым уровнем для большинства пациентов с артериальной гипертензией является АД менее 140/90 мм рт. ст., то у больных с явными признаками легкой почечной недостаточности его необходимо снижать ниже 130/80 мм рт. ст., а при наличии протеинурии более 1 г/сут – менее 125/75 мм рт. ст. Практически всем больным требуется комбинация антигипертензивных средств, при которой в качестве препарата второго ряда обычно рекомендуется тиазидный диуретик, хотя могут быть использованы и другие лекарственные средства, включая блокаторы кальциевых каналов. Петлевые диуретики назначают, если уровень креатинина в крови превышает 176 мкмоль/л (2 мг/дл) [23, 24].

Важным условием эффективной нефропротекции у больных с эссенциальной гипертензией является также подавление избыточной активности почечной РАС, которая непосредственно участвует в развитии и прогрессировании гипертонической нефропатии при всех формах заболевания. В связи с этим в комбинацию препаратов обязательно должны включаться ингибиторы АПФ, которые обладают выраженными нефропротективными свойствами и способны при длительном применении эффективно снижать МА, явную протеинурию и другие проявления почечной недостаточности не только у гипертензивных больных с сахарным диабетом I типа, но и у пациентов с гипертоническим нефросклерозом [34–36].

Современные рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией, имеющих поражение почек, основаны главным образом на данных, полученных в популяции гипертензивных больных с диабетической нефропатией. Между тем механизм формирования гипертонической нефропатии имеет ряд существенных отличий, включая явную неоднородность нейрогуморального статуса у пациентов с солерезистентным и солечувствительным фенотипами заболевания. Поэтому у больных с эссенциальной гипертензией необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки нефропротективных свойств различных групп нейрогуморальных модуляторов и определения новых подходов к лекарственной коррекции легкой почечной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in the hypertensive subjects of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (2): 218-225
2. Ruilope LM, Palmer C, de Leeuw P et al. Evaluation of different parameters of renal function as a predictors of primary outcome in the INSIGHT study. *J Hypertens* 2001; 12 [Suppl 2]: 223

3. Mann JFE, Gerstein HC, Poque J et al. Renal insufficiency as predictor of cardio-vascular outcomes and impact of ramipril: The HOPE randomization trial. *Ann Intern Med* 2001; 134 (8): 629-636
4. Palatini P, Graniero GR, Mormino P et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension. Results from Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study (HARVEST). *Am J Hypertens* 1996; 9 (4): 334-341
5. 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 Complication. *Hypertension* 1997; 30 (5): 1135-1143
6. Osicka TM, Comper WD. Protein degradation during renal passage in normal kidney is inhibited in experimental albuminuria. *Clin Sci* 1997; 93 (1): 65-72
7. Wachtell K, Olsen MH, Dahlöf B et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hypertens* 2001; 20 (3): 353-355
8. Donnelly R, Rea R. Microalbuminuria: how informative and reliable are individual measurements? *J Hypertens* 2003; 21 (7): 1229-1233
9. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens* 1999; 17 (7): 993-1000
10. Terpstra WF, May JF, Smit AJ et al. Microalbuminuria is related to marked end organ damage in previously untreated elderly hypertensive patients. *Blood Press* 2002; 11 (2): 84-90
11. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH et al. Urine albumin / creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention for Endpoint Reduction. *Am Heart J* 2002; 143 (2): 319-326
12. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35 (4): 898-903
13. Nakamura S, Kawano Y, Inenaga I et al. Microalbuminuria and cardiovascular events in elderly hypertensive patients without previous cardiovascular implications. *Hypertens Res* 2003; 26 (8): 603-608
14. 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 (11): 901-906
15. Romundstad S, Holmen J, Hallan H et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals: does sex matter? The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Circulation* 2003; 108 (22): 2783-2789
16. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356 (9228): 366-372
17. Luque V, Garsia-Robles R, Tamargo J, Ruilope LM. Blood pressure control in hospital located hypertension units [Abstract]. *Hypertension* 2001; 37: 1030.
18. Ruilope LM. The kidney as a sensor of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 [Suppl 3]: S165-S168
19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16 (1): 31-41
20. Vounier-Vehier C, Amah G, Duquenoy S et al. Is assessment of kidney involvement in patients with essential hypertension satisfactory? General medical observation results of national study (PHENOMEN). *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96 (7-8): 792-799
21. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D et al. Mild renal dysfunction and cardiovascular risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 [Suppl 1]: S88-S90
22. de Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur Trial. *J Am*

Soc Nephrol 2002; 13 (9): 2213-2222

23. Chobanian A, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42 (6): 1206-1252

24. Guidelines Committee. 2003 European Society of hypertension / European Society of cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (6): 1011-1053

25. Кузьмин ОБ, Пугаева МО. Дисфункция почки при хронической сердечной недостаточности: теоретические и клинические аспекты. *Нефрология* 2003; 7 (2): 31-37

26. Кузьмин ОБ. Дисфункция почек при сердечной недостаточности и ее лекарственная коррекция. Медицина, М., 2003; 152

27. Кузьмин ОБ, Пугаева МО. Нейрогуморальный дисбаланс как причина дисфункции почек при первичной артериальной гипертензии. *Нефрология* 2004; 8 (1): 19-25

28. Simons JL, Provoost AP, Anderson S et al. Modulation of glomerular hypertension defines susceptibility to progressive glomerular injury. *Kidney Int* 1994; 46 (3): 396-404

29. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K et al. Activation of local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int* 2004; 65 (1): 30-39

30. Gruden G, Zonca S, Hayward A et al. Mechanical stretch induced fibronectin and TGF- β_1 in human mesangial cells is p38 mitogen-activated protein kinase dependent. *Diabetes* 2000; 49 (4): 655-661

31. Asselbergs FW, de Boer RA, Diercks GF et al. Vascular endothelial growth factor: the link between cardiovascular risk factors and microalbuminuria? *Int J Cardiol* 2004; 93 (2-3): 211-215

32. Ciriello J, de Oliveira CV. Renal afferents and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (2): 136-142

33. Augustyniak RA, Tuncel M, Zhang W et al. Sympathetic overactivity as a cause of hypertension in chronic renal failure. *J Hypertens* 2002; 20 (1): 3-9

34. Арутюнов ГП, Чернявская ТК, Лукичева ТИ. Микроальбуминурия: клинические аспекты и пути медикаментозной коррекции. *Клин фарм тер* 1999; 8 (3): 23-28

35. Douglas J G, Agodoa L. ACE inhibition is effective and renoprotective in hypertensive nephrosclerosis: the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial. *Kidney Int* 2003; 83 (Suppl): S74-S76

36. Ruilope LM. New European guidelines for the management of hypertension: what is relevant for the nephrologists? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (3): 524-528

Поступила в редакцию 17.04.2004 г.