

**ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГЕРАЦИ**

ГАРЕГИНЯН НАИРА АРАЕВНА

**МИКРОАЛЬБУМИУРИЯ КАК РАННИЙ ФАКТОР РИСКА
РАЗВИТИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА**

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.00.03
"Внутренние болезни"**

**Научный руководитель
доктор мед. наук, проф. А.М. Минасян**

Ереван – 2016

О Г Л А В Л Е Н И Е

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ	
ИССЛЕДОВАНИЯ.....	11
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1.ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ	
МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ.....	14
1.1.1 Микроальбуминурия – маркер диагностики артериальной гипертензии и сахарного диабета.....	14
1.1.2 Патофизиология микроальбуминурии	15
1.1.3 Микроальбуминурия, возраст и пол.....	21
1.1.4 Микроальбуминурия и сахарный диабет.....	22
1.1.5 Микроальбуминурия и риск развития хронической болезни почек.....	25
1.1.6 Микроальбуминурия и артериальная гипертензи.....	25
1.1.7 Микроальбуминурия - индикатор сосудистой проницаемости.....	33
1.2. ВЫЯВЛЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ	
МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ	
.....	33
1.2.1 Выявление микроальбуминурии.....	34
1.2.2 Ведение больных с микроальбуминурией, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.	35
1.3 МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И РИСК	
РАЗВИТИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО	
СИНДРОМА.....	40

1.4.ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА.....	4
9	
1.4.1.Патофизиологические механизмы развития кардиоренального синдрома.....	53
1.4.2. Микроальбуминурия, как фактор риска развития Кардиоренального синдрома.....	55
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	68
3.1.Микроальбуминурия как ранний диагностический маркер кардиоренального синдрома.....	68
3.2 Микроальбуминурия как предвестник развития дисфункции миокарда у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.....	73
3.3 Взаимосвязь микроальбуминурии и функционального состояния почек с сократительной способностью левого желудочка у больных с кардиоренальным синдромом.....	82
3.4 Метаболический синдром, хроническая болезнь почек и ишемическая болезнь сердце с точки зрения микроальбуминурии.....	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	93
ВЫВОДЫ.....	1
03	
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АПФ	ангиотензин превращающий фермент
БАР	блокаторы ангиотензиновых рецепторов
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЗ	инсулинзависимый
ИМ	инфаркт миокарда
ИНЗ	инсулиннезависимый
КДР	конечно-диастолический размер
КРС	кардиоренальный синдром
КСР	конечно-систолический размер
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛПНП	липопротеины низкой плотности

МА	микроальбуминурия
МС	метаболический синдром
МВ-КФК	МВ изофермент креатинфосфокиназы
ММ	масса миокарда
ММП	матриксные металлопротеиназы
МНУП	мозговой натрийуретический пептид
НАДФ	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НК	недостаточность кровообращения
НПВ	нижняя полая вена
НУП	натрийуретический пептид
ОДСН	острая декомпенсированная сердечная недостаточность
ОДХСН	острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОКС	острый коронарный синдром
ОПН	острая почечная недостаточность
ОПП	острое повреждение почек
ОРКС	острый ренокардиальный синдром
ОСН	острая сердечная недостаточность
ОТС	относительная толщина стенки
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПЖ	правый желудочек
ПНУП	предсердный натрийуретический пептид
ПП	правое предсердие
ПТГ	паратиреоидный гормон
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
Рис.	рисунок
САС	симпатоадреналовая система
СД	сахарный диабет

СЖК	свободные жирные кислоты
СКРА	синдром кардиоренальной анемии
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССС	сердечно-сосудистая система
Табл.	таблица
ТЗС	толщина задней стенки
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ТМК	трансмитральный кровоток
ТПН	терминальная почечная недостаточность
ТР	трикуспидальная регургитация
ТСБП	терминальная стадия болезни почек
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФВ	фракция выброса
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
ADHF	acute decompensated heart failure
KIM	kidney injury molecule
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NGAL	neutrophil gelatinase associated lipocalin
NO	nitric oxide
NT-pro-МНУП	N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
NT-pro-ПНУП	N-концевой полипептид натрийуретического пептида
ROS	reactive oxygen species
UAER	urinary albumin excretion rate

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) значительно повышает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, несмотря на то, что за последние два десятилетия кардиоваскулярная смертность в общей популяции значительно снизилась. Традиционные сердечно-сосудистые факторы риска при наличии осложнений, сопутствующих ХБП, способствуют прогрессированию сердечной недостаточности у этой категории больных [Campbell RC, et al., 2009]. Установлена ассоциация между степенью почечной дисфункции, оцениваемой по величине уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровню микроальбуминурии (МА) и риском общей смерти, а также возникновением различных кардиоваскулярных событий, включая инфаркт миокарда (ИМ), внезапную смерть и впервые возникшую сердечную недостаточность (СН) [Soni S, et al. 2009; Hanneke JBN, et al., 2009]. Взаимосвязь между снижением почечной функции и сердечно-сосудистыми осложнениями проявляется, в основном, при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 60 -70 мл/мин/1,73м². При

этом риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается по мере снижения функции почек [USRDS, 2003; Shlipak MG, Massie BM, 2004].

Для обозначения существующей взаимосвязи между ХБП и сердечно-сосудистыми осложнениями, в частности, СН был предложен термин кардиоренальный синдром (КРС), который определяется как расстройство сердца и почек, где острое или хроническое расстройство одного из этих органов приводит к острой или хронической дисфункции другого. Это отражено в классификации КРС, где первые 4 типа характеризуются первичностью и вторичностью нарушений сердца и почек и их хронологией, а пятый тип включает системные заболевания и сахарный диабет (СД) [Ronco C et al., 2010].

Диабетическая нефропатия самое часто встречающееся хроническое заболевание почек в индустриально развитых странах и лидирующая причина терминальной стадии болезни почек (ТСБП) [USRDS, 2007]. Даже в случаях контролируемого диабета, заболевание может привести к ХБП и почечной недостаточности [Molitch ME et al., 2004], а уровень протеинурии является мощным предиктором развития ТСБП [Pavkov ME et al., 2008].

Вдобавок, у диабетиков отмечается частая сердечно-сосудистая заболеваемость, что является основной причиной смерти у 50% больных с СД. Определение диабета, как состояния высокого риска при заболеваниях, поражающих сосуды большого диаметра, основывается на факте повышенного риска развития кардиоваскулярных заболеваний. Рядом исследований отмечено увеличение от 2 до 4 раз риска кардиоваскулярных осложнений у больных с СД 2 типа при сравнении с тем же показателем у больных без диабета [Gottlieb SS et al., 2002]. Широко известно повышение кардиоваскулярного риска как в общей популяции, так и у больных с СД вместе с увеличением количества факторов риска [Voccaro F, Cohen A, 2004].

Важными звеньями патогенеза развития кардиоваскулярных заболеваний при СД являются повышенный оксидативный стресс, гипергликемия, прокоагулянтное состояние и активация воспалительных

процессов. Более того, эндотелиальная дисфункция может привести к одновременному развитию и прогрессированию, как почечной, так и сердечной патологии при диабете. С прогрессированием повреждения сосудов дальнейшая эндотелиальная дисфункция приводит к парадоксальной периферической и коронарной вазоконстрикции с повышением артериального давления (АД), что может спровоцировать ишемию тканей. Вдобавок, при СД отмечена тесная ассоциация между эндотелиальной дисфункцией и МА [Satchell SC, Tooke JE, 2008]. Наличие нефропатии у больных с СД является значительным независимым фактором риска, приводящим к кардиоваскулярным осложнениям и повышенной смертности.

Следовательно, контролирование таких кардиоваскулярных факторов риска, как гипертензия, дислипидемия, а также регуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных с СД 2 типа приведет к значительному понижению риска прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых заболеваний, и, как их следствие, кардиоренального синдрома.

Ряд авторов изучили роль МА, как раннего фактора развития КРС [de Zeeuw D, et al., 2006; Hanneke JBN, et al., 2009] и определили наличие МА, гипертонии, дислипидемии, ожирения, инсулинорезистентности в качестве предикторов кардиоренального метаболического синдрома [Sowers JR, Whaley-Connell A, Hayden MR, 2011]. МА является манифестацией и маркером клубочковой гиперfiltrации и коррелирует с эндотелиальной дисфункцией [Stehouwer CD, Smulders YM, 2006]. В свою очередь, гломерулярная гиперfiltrация является отражением повышенного давления в клубочковых капиллярах и посредником их повреждения [Sowers JR, 2007].

Более того, дисфункция сосудистого эндотелия является связующим звеном между альбуминурией и атеросклерозом у больных с СД 2 типа [Hadi A.R., Suwaidi Al. J., 2007], а недавние исследования у больных с СД 1 типа показали, что биомаркеры эндотелиальной дисфункции ассоциируются со всеми причинами кардиоваскулярной заболеваемости и смертности в условиях нефропатии [Astrup AS, et al., 2008]. Однако, показано, что вазодилатирующая

функция эндотелиальных клеток сохранна при МА, понижается при протеинурии, и полностью теряется при хронической почечной недостаточности (ХПН). Это подтверждает предположение, что уменьшение факторов, поражающих эндотелий при МА, может привести к замедлению прогрессирования дисфункции почек и понижению случаев кардиоваскулярной заболеваемости у больных с СД.

Лица с ХБП предрасположены к развитию атеросклероза, артериосклерозу, развитию сердечной недостаточности. Вместе с тем, ряд патологических факторов, имеющих место при ХБП, таких как анемия, артериальная гипертензия, кальциноз артерий, наличие артериовенозных шунтов способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений. Атеросклероз при ХБП имеет иную, по сравнению с общей популяцией, природу. Несмотря на то, что в обоих случаях наблюдается наличие атероматозных бляшек, при ХБП атеросклеротический процесс осложняется выраженной кальцификацией артерий среднего и крупного калибра [London GM, et al., 2002]. Сосудистые нарушения способствуют повышению систолического артериального давления, прогрессированию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), снижению резерва и перфузии коронарного кровообращения, микроваскулярной недостаточности миокарда. В связи с этим при ведении больных этой категории должны учитываться возможности влияния на факторы риска и патогенеза, гипертензию и гипертрофию, дислипидемию и эндотелиальную дисфункцию, анемию, фосфорно-кальциевый дисбаланс.

Гетерогенная патофизиология КРС делает его лечение сложной задачей. До настоящего времени нет единой, гарантирующей успех, терапии КРС, поскольку анамнез каждого больного, факторы риска развития и сочетанные заболевания диктуют необходимость ранней диагностики КРС, раннего и продолжительного лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и ХБП, что приведет к сохранению функции почек [Mann JF et al., 2001; Koniari K et al. 2011; Kim CS, 2013].

В подавляющем большинстве случаев терапия, проводимая при КРС, ограничивается применением симптоматического лечения без уточнения аспектов, связанных с дополнительными факторами риска, характерными для ХБП и ХСН. Исследования по изучению почечной дисфункции часто не включают оценку сердечно-сосудистого статуса, а в исследованиях больных с сердечно-сосудистой патологией нередко исключаются пациенты с выраженной дисфункцией почек. Понимание патогенетических механизмов и клиническая оценка больных с КРС диктует необходимость изучения взаимосвязи факторов патогенеза ХБП и миокардиальной дисфункции. Исследования в указанном направлении позволят также улучшить фармакотерапевтические подходы при лечении больных с КРС различных типов.

Учитывая вышеизложенное, изучение взаимосвязи между степенью почечной дисфункции и структурно-функциональной характеристикой миокарда, выявление патогенетических механизмов прогрессирования КРС, контролирование кардиоваскулярных факторов риска, а также определение влияния новых фармакотерапевтических подходов лечения этого синдрома является важной клинической задачей внутренних болезней.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить роль микроальбуминурии как раннего фактора риска развития кардиоренального синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией, а также ее влияние на кардиоренальные взаимоотношения и качество жизни у этой категории пациентов.

Задачи исследования:

1. Оценить значение микроальбуминурии как раннего маркера сахарного диабета и артериальной гипертензии.

2. Выявить пороговый уровень микроальбуминурии, который является фактором риска развития кардиоренального синдрома у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

3. Определить взаимосвязь микроальбуминурии и функции почек (скорость клубочковой фильтрации, уровень креатинина и мочевины в крови) у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией.

4. Отметить взаимосвязь микроальбуминурии и сократительной функции миокарда у больных с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа.

5. Выявить взаимосвязь пороговой микроальбуминурии и показателя холестерина у больных с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа.

6. Изучить взаимосвязь между эхокардиографическими показателями ремоделирования левого желудочка, микроальбуминурией и степенью почечной дисфункции у больных с кардиоренальным синдромом.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые определен пороговый уровень микроальбуминурии как фактор риска развития кардиоренального синдрома.

Отмечена особенность ремоделирования миокарда левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией и ее ассоциация с микроальбуминурией.

Выявлена взаимосвязь показателей метаболического синдрома и функции почек у больных с кардиоренальным метаболическим синдромом.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Установлена возможность использования микроальбуминурии в качестве раннего клинического маркера у больных с кардиоренальным синдромом.

Развитие кардиоренального синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией диктует необходимость мониторинга уровня микроальбуминурии и ведения этих больных.

Результаты исследования указывают на обоснованность регуляции липидного обмена статинами у больных с кардиоренальным метаболическим синдромом.

Сочетание компонентов метаболического синдрома с микроальбуминурией делает необходимой коррекцию образа жизни больных с целью замедления развития кардиоренального синдрома.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ НА ПРАКТИКЕ

Вышеприведенные практические выводы и рекомендации внедрены и используются в отделениях терапии, кардиологии, нефрологии МЦ "Сурб Григор Лусаворич", а также на кафедрах терапии и неотложной кардиологии ЕГМУ.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Диссертационная работа апробирована на заседании № 5 научно-координационного совета ЕГМУ от 30.06.2016 г.

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ в республиканских и международных изданиях.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ

Диссертация состоит из введения, четырех глав (“Обзор литературы”, “Материал и методы исследования”, “Результаты собственных исследований”, “Обсуждение результатов”), выводов, практических рекомендаций и библиографии, включающей 244 источника. Объем компьютерного текста составляет 127 страниц, количество иллюстраций 19, таблиц 16.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ

1.1.1. *Микроальбуминурия – маркер диагностики артериальной гипертензии и сахарного диабета*

В последние годы развитие чувствительных методов, специфичных для определения альбумина, ускорило исследование патофизиологических механизмов и клинических особенностей МА. В настоящее время стало понятным, что появление МА является ключевым в развитии сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ). Она отражает наличие генерализованного сосудистого поражения и является предиктором последующей почечной недостаточности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Терапевтические мероприятия, контролирующие СД и АГ, могут снизить уровень МА и улучшить прогноз. Следовательно, выявление и лечение МА в этих группах высокого риска должно быть частью ведения этой категории больных.

Термин "микроальбуминурия" (МА) возник в 1964 году, когда Н. Кеен впервые использовал его для обозначения небольшого количества альбумина в моче у больного с 1 типом сахарного диабета (СД) [Keen H, et al., 1964]. Следующее упоминание МА в литературе было спустя 5 лет, когда Н. Кеен и соавт. (1969) определили МА в рамках перорального теста толерантности к глюкозе. В конце 1970-х годов СЕ. Mogensen и Е. Vittinghus (1975), а также GС. Viberti et al. (1978) оценили эффект инсулинотерапии на провоцируемую физической нагрузкой МА и определили экскрецию альбумина в качестве гликемического контроля. Ряд авторов выявили ассоциацию МА и повреждения органов-мишеней, а также попытались понять физиологию МА, механизмы ее развития и связь с исходом заболевания [Hommel E, et al., 1986; Parving HH, et al., 1988].

В 1982 году для определения небольших повышений скорости экскреции белка, что ниже диагностических возможностей реагентных стрипов или стандартных лабораторных методов исследования [Panayiotou BN, 1994]. Наиболее частой причиной МА является СД и АГ. У больных с МА риск кардиоваскулярной заболеваемости и смертности выше, чем у нормоальбуминурических пациентов, более того, у диабетиков больше риск прогрессирования почечной недостаточности [Halimi JM, et al., 2001]. Появление в последние годы чувствительных специфичных тестов для выявления такого важного прогностического маркера, как альбумин, делает возможным более детальную диагностику и терапию с целью минимизации этих осложнений.

МА – это экскреция альбумина с мочой от 30-300мг/сутки, что оценивается отношением альбумина мочи к креатинину в утренней порции мочи. Для оценки наличия МА американская ассоциация диабета рекомендует относить к положительному тесту случаи выявления МА, по крайней мере, в двух утренних порциях в течение трех месяцев [Sacks DB. et al., 2011].

При определении МА ряд авторов приводили разный пороговый уровень мочевого альбумина [Klausen K, et al., 2004; Danziger J, 2008]. Это является результатом различной природы и чувствительности методов выявления альбумина, порций мочи (ночная или 24 часовая), а также неодинаковой продолжительности исследований по определению уровня альбумина, который коррелирует с последующими осложнениями, такими как почечная недостаточность [Kirby M., 2002].

1.1.2. Патофизиология микроальбуминурии

Нормальная гломерулярная капиллярная мембрана функционирует, как фильтр со средним размером пор 5,5 nm и покрыта отрицательным электрическим зарядом [Marshall SM, 2004]. Прохождение молекул через этот барьер зависит от их размера, конфигурации, заряда, а также

трансклубочкового давления, что обеспечивает фильтрацию. Альбумин – отрицательно заряженная макромолекула (мол. масса 69000 Да, диаметр 3,6 nm) с фракционным клиренсом 0,1% (отношение клиренса альбумина к СКФ) и 95% от этой фильтруемой фракции впоследствии реабсорбируется проксимальными канальцами [Tojo A, Kinugasa S, 2012]. Процесс реабсорбции в норме регулируется почти в максимальном объёме и любое дальнейшее повышение уровня фильтруемого белка приводит к повышению экскреции альбумина [Tojo A, Kinugasa S, 2012].

Исследования у больных с СД отмечают связь повышения МА до высоких цифр с повышением кардиоваскулярного риска и прогрессированием кардиоваскулярной заболеваемости [Agewall S, et al. 1997; Kalaitzidis RG, Bakris GL, 2010] (рис.1). Однако нужно учитывать, что уровень МА может варьировать в течение дня [Sacks DB, et al. 2011], что является следствием колебания повышенного артериального давления, высокого уровня глюкозы, липопротеидов низкой плотности и мочевой кислоты, а также повышенного потребления натрия, курения и уровня физической нагрузки [Ritz E, et al. 2010] (рис. 2). Более того, любое заболевание, сопровождающееся повышением температуры, независимо от этиологии, приводит к увеличению выделения альбумина [Bakris GL, Molitch M, 2014]. Следовательно, МА достаточно изменчива и ее уровень, определяемый в течение короткого периода времени (3-6 месяцев), не может служить предиктором исхода кардиоваскулярного и почечного заболевания.

Нормальный уровень экскреции альбумина с мочой колеблется при изменении положения тела и физической активности, разном уровне АД и различной диете [Kirby M, 2002]. Изо дня в день эти изменения, оцениваемые как коэффициент вариации, высоки (20-60%), как у здоровых, так и у больных с СД и АГ [Dyer AR, et al., 2004]. UAER (urinary albumin excretion rate) и коэффициент его вариации ниже ночью, чем днем [Gansevoort RT, et al., 2006].

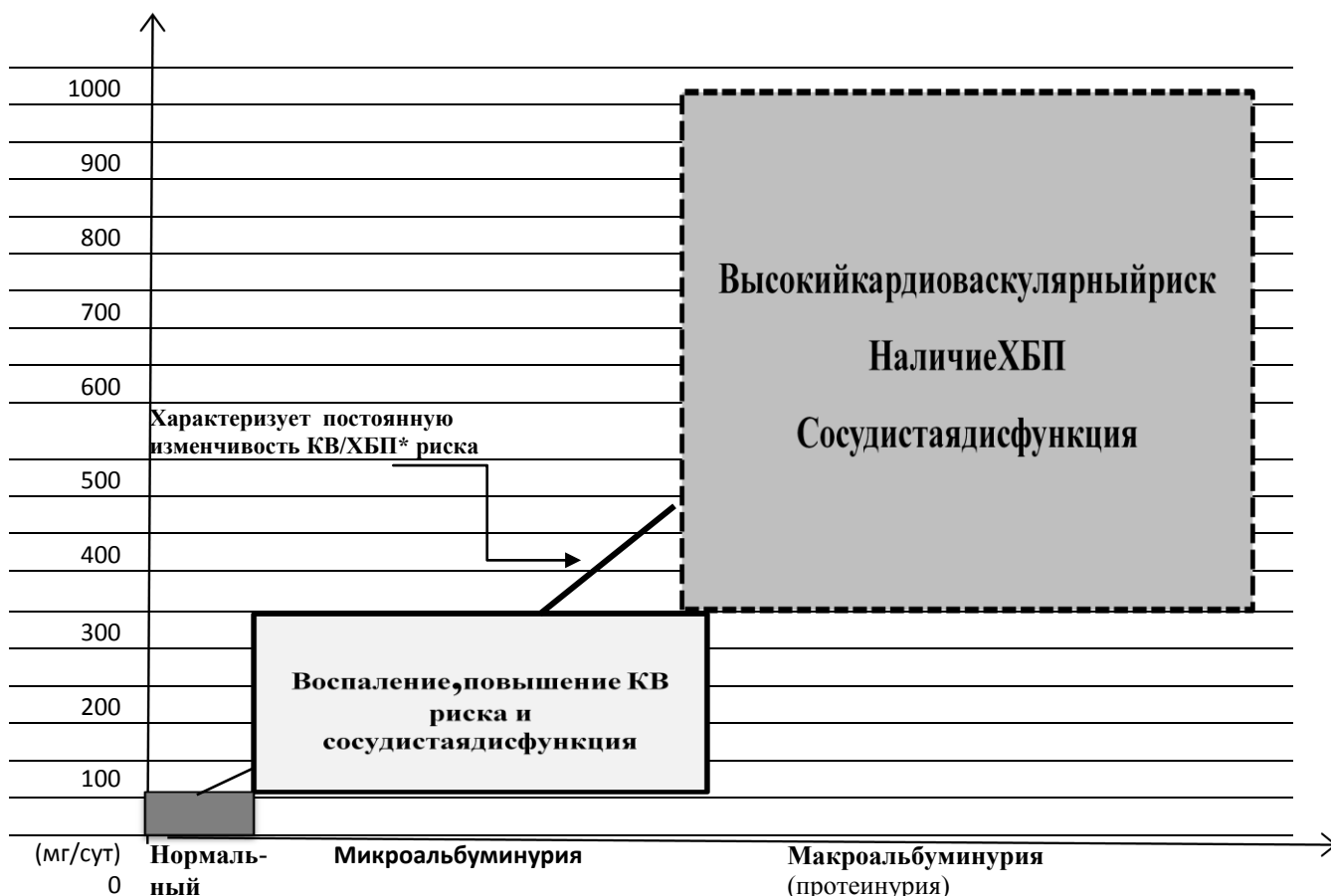


Рис. 1. Альбуминурия и ее ассоциация с кардиоваскулярным риском и наличием почечных заболеваний.

*КВ – кардиоваскулярный, ХБП – хроническая болезнь почек [Bakris GL, Molitch M, 2014].

МА определяется как при инсулин-зависимом (ИЗ), так и при инсулин независимом (ИНЗ) СД. В большинстве случаев ИЗ СД МА появляется через 5 лет от начала СД [Riihimaa PH, et al., 2000], однако при ИНЗ СД период между началом СД и развитием МА менее определен, т.к. диагноз ИНЗ СД ставится позднее. МА является следствием повреждения клубочков. При СД также изменяются некоторые канальцевые функции, но экскреция β_2 микроглобулина (чувствительный индекс возможности проксимальной канальцевой реабсорбции) обычно нормальна у больных с МА (но не у больных с прогрессирующей почечной недостаточностью) [Panayiotou BN, 1994].



*Рис. 2. Спектр заболеваний с МА и ее роль как индикатора воспаления
[Bakris GL, Molitch M, 2014].*

У больных с поражением почек вследствие СД, отмечается потеря электрического заряда базальной мембраны клубочкового капилляра и возможности селекции белковых молекул клубочковым фильтром [Тоjo А, Kinugasa S, 2012]. Это может быть результатом нарушения синтеза сульфата гепарина, основного компонента гликозаминогликанов базальной мембраны, что поддерживает ее отрицательный заряд и размер пор [Тоjo А, et al. 2008]. В экспериментальных исследованиях отмечена внутриклубочковая гипертензия вследствие сосудистых нарушений в клубочке, что ассоциируется с повышением гломерулярной гиперфльтрации [Тоjo А, et al., 2008]. Это гемодинамическое нарушение в дальнейшем осложняется системной гипертензией, что достаточно обычно при СД (особенно при ИНЗ СД) [Panayiotou BN, 1994].

При исследовании механизмов МА изучались изменения проницаемости клубочковых мембран, как определяющего фактора у больных с СД [Viberti GC, et al., 1978; Jensen JS, et al., 1995]. На происхождение и уровень МА воздействуют факторы, многие из которых сочетаются с воспалением (рис. 2).

Ряд авторов поддерживает концепцию о том, что МА напрямую отражает степень воспаления и повреждения сосудов у больных с СД [Jensen JS, et al. 1995; Kalaitzidis RG, Bakris GL 2010; Khosla N, et al. 2006]. Недавние исследования определили также другие факторы, повреждающие клубочковую проницаемость путем изменения цитокинов. Среди них повышение количества гликозилированного альбумина, что понижает уровень клубочкового нефрина и увеличивает сосудистый эндотелиальный фактор роста [Cohen MP, et al. 2005]. Более того, увеличение всасывания натрия [Bakris GL, Smith A 1996] также, как и повышение внутриклубочкового давления вследствие высокого потребления белка или плохо контролируемого АД [Hoogeveen EK, et al. 1998; Estacio RO, et al. 2000], увеличивает клубочковую проницаемость при диабете, а следовательно и уровень МА.

Наличие и тяжесть гипертензии является важным фактором прогноза СД с МА (принимая во внимание прогрессирование почечной недостаточности, наличие ГЛЖ, макроангиопатии и ретинопатии), однако она обычно определяется после, нежели до или в сочетании с повышенной экскрецией альбумина [Sampanis C, Zamboulis C, 2008]. Внутригломерулярная гемодинамика может в дальнейшем ухудшаться вследствие повышенного потребления белков с последующими гистологическими нарушениями, гиперфилтрацией и альбуминурией [Hostetter TH, 2003]. При высоком уровне глюкозы повышается скорость неферментативного гликозилирования структурных и циркулирующих белков, что может привести к изменению барьерных возможностей базальной мембраны клубочков [Panayiotou BN, 1994].

Изолированные микрососуды легче сближаются с гликозилированным альбумином при помощи эндоцитоза и гликозилирования эндотелиальных компонентов, что в дальнейшем усиливает этот захват [Chen S, et al., 2000]. У больных с СД альбумин является гликозилированным и ассоциируется с реактивными радикалами кислорода, что вместе с конечными продуктами гликации и другими клеточными токсинами способствует повреждению

сосудов. Более того, гликозилированные белки, включая альбумин, предпочтительнее подвергаются транспорту через клубочковую мембрану [Тоjo А, Kinugasa S, 2012]. У 80% микроальбуминуричных, инсулин зависимых диабетиков развивается явная нефропатия и клиническая протеинурия в сравнении с 4% тех, у кого определяется нормальная скорость экскреции альбумина. МА предшествует клинической нефропатии как у инсулин зависимых, так и независимых диабетиков [Parving HH, et al., 2002; Lerma EV, Batuman V, 2014].

Гистологические изменения имеют определенный стереотип прогрессирования, хотя и не всегда отражают тяжесть клинического течения. Вначале отмечается растяжение клубочков с увеличением скорости клубочковой фильтрации, размеров почек и UAER, т.е. МА [Lerma EV, Batuman V, 2014]. Прогрессирование в более тяжелую диабетическую нефропатию сочетается с необратимым увеличением и распространением дефектов базальной мембраны и неселективной фильтрацией даже больших нейтральных макромолекул [Mauer M, et al. 2015]. Значительное мезангиальное растяжение сочетается с закрытием клубочков и неуклонным понижением СКФ [Montero RM, et al., 2016].

При наличии такого повреждения эффект прессорных гормонов, таких как ангиотензин II, увеличивается и способствует прогрессированию сосудистого повреждения. Конечным результатом является непосредственное повреждение сосудистых гладкомышечных клеток, эндотелиальных и висцеральных эпителиальных клеток (подоцитов) мембраны стенки капилляров клубочков, а также проксимальных тубулярных клеток и базальной мембраны подоцитов нефрона, что способствует развитию МА [Cohen MP, et al., 2005; Ishibashi Y, et al., 2012; Tourigny A, et al., 2012].

1.1.3. Микроальбуминурия, возраст и пол

Выявлено превалирование МА у 6.3% населения при среднем возрасте, вне зависимости от сосудистых факторов риска, таких как гипертензия и СД [Winocour PH, et al. 1992]. Коррелляция МА и возраста выявляет статистически достоверную прямую зависимость [Ruilopec LM, Segura J. 2006; Chowta NK, et al., 2009]. С возрастом показатель МА повышается, она отмечается у 20% популяции в возрасте от 60-74 лет и у 2% в более молодой возрастной группе [Winocour PH, et al., 1992].

Наличие МА у больных старшей возрастной группы, как с СД и АГ, так и без этих заболеваний является предиктором более высокого риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [Viazzi F, et al. 2010; Mahfoud F., et al. 2012]. Хотя некоторые исследования отмечают независимую ассоциацию между возрастом и МА [Chowta NK, et al., 2009], большинство ученых это отрицает [Kaplan NM, 1992; Keen H, 1993]. В пожилом возрасте МА чаще, чем другие факторы риска, связана с сосудистыми заболеваниями и смертностью [Bakris GL, Molitch M, 2014].

Анализ принадлежности к разному полу во взаимосвязи с МА не выявил статистической разницы.

NK Chowta, et al. (2009) отметили значительное превалирование МА (37%) у больных с СД, что является предвестником последующего развития диабетической нефропатии. Отмечена статистически достоверная корреляция МА и длительности СД. Следовательно, случаи МА повышаются с возрастом и длительностью СД (таблица 1).

Таблица 1

Характеристика больных с сахарным диабетом [Chowta NK, et al., 2009]

Показатели	Пациенты	Пациенты с микроальбуминурией (n = 37)	Пациенты с нормоальбуминурией (n = 63)	p
Пол (м/ж)	59/41	20/17	39/24	
Средний возраст (лет)	54.18±13.73*	62.49±12.14	49.3±12.25	<0.001
Возраст начала СД (лет)	48.6±10.5	51.7±9.8	46±11.6	<0.001

Наличие МА должно насторожить врача и с целью предотвращения дальнейшего повреждения почек необходимо рекомендовать ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ) и коррекцию факторов риска. У больных с СД должен осуществляться рутинный мониторинг экскреции альбумина.

1.1.4. Микроальбуминурия и сахарный диабет

Патофизиология и клиническое значение МА изучались более широко в отношении СД, особенно инсулинзависимого (ИЗ). Ряд исследований показал, что при ИЗСД с МА вероятность появления клинической протеинурии и прогрессирования в конечную стадию почечной недостаточности, а также развития кардиоваскулярных заболеваний больше, чем при отсутствии МА [Allen KV, Walker JD, 2003]. У больных с ИЗ СД и нефропатией отмечается преждевременная смертность, в основном, вследствие кардио- и цереброваскулярных заболеваний, а в некоторых случаях, из-за уремии [Newman DJ, et al., 2005; Bentata Y, et al., 2016]. Финансовые затраты относительно прогрессирующей почечной недостаточности достаточно высоки и составляют приблизительно 30-40 тыс. долларов в год для каждого диализного больного и 10 тыс. в год, в случае трансплантации [Bryan J, 1993].

Недавние исследования у больных с ИНЗ СД показывают определенную прогностическую ценность МА для явной протеинурии, а также заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта [Parving NH, et al., 2002; Bentata Y, et al., 2016]. Почечная недостаточность менее характерна в случае ИНЗ СД, чем ИЗСД [Halimi S, 2005]. Следовательно, превалирование лиц с ИНЗ СД больше, и основной процент больных, вовлеченных в программу исследований конечной стадии почечной недостаточности, составляют пациенты с ИНЗ СД [Pugh JA, et al., 1993].

В случае как ИЗСД, так и ИНЗ СД, развитие нефропатии ассоциируется с наличием или последующим развитием пролиферативной ретинопатии и нейропатии [Keen H, 1993; Moriya T, et al., 2013]. При диабетической нейропатии МА является значительным прогностическим маркером сердечно-сосудистой смерти [Vinik AI, Ziegler D, 2007]. Заболевания периферических сосудов встречаются достаточно часто и ассоциация МА и сосудистой смертности при СД значительна и не зависит от таких факторов риска, как возраст, АД, курение, продолжительность диабета, уровень гликемии, липиды крови и фибриноген плазмы [Mykkanen L, et al., 1998; Wachtell K, et al., 2003].

В целом превалирование МА в популяции больных с СД отмечается в 7-10%, что при ИЗСД составляет 35-45%, а при ИНЗ СД – менее 20% [Panayiotou VN, 1994]. Это подтверждает тот факт, что МА в этих подгруппах диабетиков является следствием генетического полиморфизма ферментов, вовлеченных в метаболизм компонентов гликозаминогликанов, и что ряд изоэнзимов очень ранимы при плохом контроле диабета [Pourghasem M, et al., 2015]. Определенные факторы риска такие, как мужской пол, раннее начало диабета, плохой длительный контроль глюкозы, курение, наличие родителей диабетиков с альбуминурией, ассоциируются с развитием альбуминурии у больных с СД [Chadban S, et al., 2010].

Гиперинсулинемия вследствие резистентности к инсулину ассоциируется с сердечно-сосудистым риском и большей частотой сердечно-сосудистых

осложнений. Превалирование МА и уровень альбуминурии выше у больных с изолированной нарушенной толерантностью к глюкозе, чем в случаях нарушенного уровня глюкозы натощак [Wang XL, et al., 2005]. Однако, не все исследования подтверждают ассоциацию между резистентностью к инсулину и МА. Solbu MD, et al. (2009) у больных с длительной артериальной гипертензией определили, что повышение МА не является предиктором повышенной резистентности к инсулину, нарушенной секреции инсулина или увеличения количества биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Авторы отметили ассоциацию повышения МА до макроальбуминурии с прогрессированием хронической болезни почек [Solbu MD, et al., 2009].

Несмотря на столь различные данные, высокий уровень инсулина ассоциируется с повышенным сосудистым воспалением, а следовательно с МА, независимо от состояния диабета [Myykanen L, et al., 1998]. Более того, анализ данных DCCT/EDIC исследования не выявил особых изменений относительно наличия МА, как предиктора прогрессирования ХБП. Из 1439 больных с СД 1 типа третья стадия нефропатии (eGFR- estimated glomerular filtration rate, вычисленная скорость клубочковой фильтрации $<60\text{мл/мин/1,73м}^2$) отмечалась у 89, из которых в 38% случаев определялась микро- или нормоальбуминурия, а в 61% – макроальбуминурия ($>300\text{мг/сут}$), что не только является показателем наличия нефропатии, но также прогрессирования ХБП.

DCCT/EDIC исследование определило наличие факторов риска для развития начальной МА (альбумин в моче $>300\text{мг/сут}$) и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) после развития МА [de Boer IH, et al. 2011]. Исследование 1441 больного с 1 типом СД, которые находились на интенсивной или обычной терапии, выявило в группе больных на интенсивной терапии более низкий риск ухудшения функции почек и в 40% случаев регрессию МА до нормоальбуминурии. Эти данные были в дальнейшем подтверждены UK PDS исследователями, которые отметили замедление прогрессирования МА при надлежащем контроле за гипергликемией, что на

33% понизило риск развития МА в течение 12 лет и, следовательно, значительно уменьшило количество пациентов с удвоенным повышением уровня креатинина [Bilous R 2008]. Эти результаты не вызвали удивления, поскольку лучший контроль за гликемией ассоциируется с низким уровнем маркеров воспаления [Rytter E, et al. 2009].

Следовательно, наличие МА в начальной стадии диабета должно быть предостережением для более тщательного гликемического контроля и предупреждения дальнейшего прогрессирования ХБП.

1.1.5. Микроальбуминурия и риск развития хронической болезни почек

Прогрессирование ХБП определяется как снижение скорости клубочковой фильтрации, более ускоренное, чем в норме (понижение на 0,8-1 мл/мин/год), или, как повышение альбуминурии более 300 мг/сут. Повышение альбуминурии отмечается в случае отсутствия или наличия терапии с целью уменьшения установленных факторов риска прогрессирования ХБП (артериальное давление, сахар). Считается, что низкий уровень eGFR и высокий уровень альбуминурии (>300 мг/сут) – являются независимыми предикторами смертности и ускоренного прогрессирования в ТСБП среди больных с 3 стадией ХБП (eGFR < 60 мл/мин/1,73м²) и выше, с большей ассоциацией с ТСБП, чем со смертностью [Astor BC, et al., 2011].

Является ли МА маркером нефропатии представляет из себя повод для дискуссии. Одни авторы отмечают, что МА – это маркер воспаления и высокого кардиоваскулярного риска и не является индикатором почечного заболевания у больных с диабетом [Glassock RJ, 2010], другие же подтверждают гипотезу о низком уровне МА как маркере ХБП независимо от наличия СД [Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, 2010].

Недавние протоколы рекомендуют ежегодную оценку МА у всех больных с СД или ХБП [Sacks DB, et al., 2011]. МА нужно определять также у больных

группы высокого риска: при ожирении и наличии других факторов кардиоваскулярного риска, включая семейный анамнез ХБП. Следовательно, МА должна быть рассмотрена в качестве маркера, который ассоциируется с повышенным кардиоваскулярным риском и с почечными заболеваниями, но наличие только МА не означает установленное почечное заболевание, особенно если eGFR находится в пределах более 60 мл/мин/1,73м². Повышение уровня МА в сочетании с АД и другими кардиоваскулярными факторами риска, является маркером плохого прогноза для прогрессирования ХБП.

Достижение целевого артериального давления (<140/80 мм рт.ст.) и гемоглобина является приоритетным в лечении больных с МА. Последние протоколы американской ассоциации диабета и National Kidney Foundation рекомендуют строгие рекомендации использование средств, которые блокируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов), при лечении больных с уровнем альбумина >300 мг/сут, что не касается пациентов с МА [Wheeler DC, Becker GJ, 2013]. Нужно учитывать, что максимальный антиальбуминурический эффект не может быть достигнут при применении вышеуказанных групп препаратов, если не следовать диете с низким содержанием натрия.

1.1.6. Микроальбуминурия и артериальная гипертензия

Превалирование МА при эссенциальной гипертензии колеблется в пределах от 8-40% [Reboldi G, et al., 2005; Schrader J, et al., 2006; Murai Sh, et al., 2014]. У больных с артериальной гипертензией наличие МА без СД увеличивает риск кардиоваскулярной заболеваемости (болезнь коронарных и периферических артерий) и сосудистую смертность, ассоциированную с гипертензией [Hillege HL, et al., 2002; Sarnak MJ, et al., 2003; Matsushita K, et al., 2010]. Изменение клубочковой гемодинамики и ее влияние на транспорт

альбумина через гломерулярный фильтр является причиной МА при эссенциальной гипертензии [Naidoo DP., 2002]. В этом случае отмечается повышение почечного сосудистого сопротивления и понижение почечного плазмотока, однако СКФ поддерживается преимущественно эфферентной артериоллярной вазоконстрикцией с последующей большей клубочковой фракцией фильтрации [Redon J, et al., 2006].

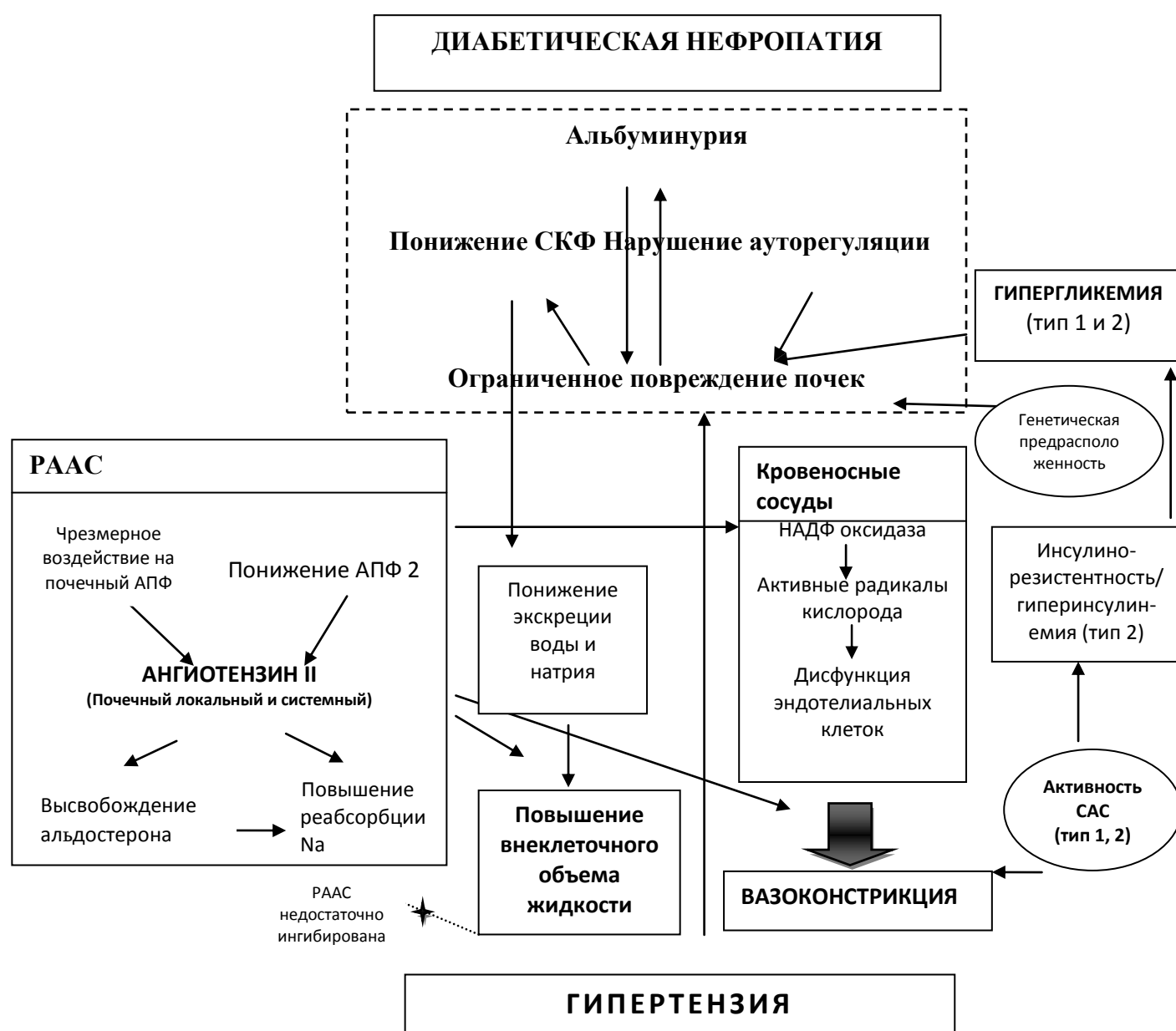


Рис. 3. Патогенез гипертензии при СД и заболеваниях почек.

Ангиотензин II включается в ауторегуляцию СКФ преимущественно констрикцией эфферентных артериол, тем самым повышая разницу транскапиллярного гидравлического давления [Matsushita K, et al., 2010]. Протеинурия, как результат состояний с пониженным почечным плазмотоком и повышенной фильтрационной фракцией, при относительно постоянной СКФ не может быть следствием структурных клубочковых повреждений, по крайней мере, в ранних стадиях диабетической нефропатии [Bahman PT, et al., 2001]. Экспериментальные исследования показывают, что ангиотензин II может привести к неселективному повышению проницаемости клубочковой мембраны по механизму, независимому от его эффектов на гломерулярную гемодинамику [Harrison-Bernard LM, 2009].

Механизм гипертензии при СД и почечных заболеваниях многофакторный и опосредуется повышенной вазоконстрикцией и повышенным объемом внеклеточной жидкости (рис. 3), [Buren PNV, Toto R, 2011]. Начальные нарушения диабетической нефропатии включают локальное поражение почек, опосредованное метаболическим влиянием неконтролируемой гипергликемии при СД 1-го и 2-го типов. Это осуществляется гемодинамическим эффектом повышенной активности РААС системы и нарушенной афферентной артериолярной ауторегуляции. Восприимчивость индивидуума к почечным заболеваниям частично определяется генетической предрасположенностью. С течением времени локальное почечное повреждение приводит к снижению СКФ и альбуминурии.

При понижении СКФ отмечается дальнейшее нарушение экскреции натрия с последующим повышением оксидативного стресса у больных с ХБП, что приводит к дисфункции эндотелиальных клеток и вазоконстрикции. Выявлено повышение активности РААС и ангиотензина (АГ) 2, к чему возможно приводит понижение активности АПФ 2 и повышение активности АПФ. АГ 2 увеличивает прямым воздействием реабсорбцию почечного натрия и опосредованно путем гиперпродукции альдостерона. Системная РААС недостаточно угнетается, несмотря на повышение внеклеточного объема

жидкости. АГ 2 увеличивает вазоконстрикцию посредством повышения оксидативного стресса через НАДФ-оксидазу и через непосредственное соединение с гладкомышечными клетками сосудов.

Наличие повышенной активности симпатической нервной системы при СД 1 и 2 типов, как проявление автономной нейропатии, увеличивает вазоконстрикцию и приводит к нарушению толерантности к глюкозе, что, в свою очередь, ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией (рис. 3).

В качестве другого возможного механизма МА многими исследователями предлагаются необратимые структурные изменения клубочков вследствие нефросклероза при длительной гипертензии [Rutkowski B, et al., 2003; Sharma Rishi, et al., 2014]. При изучении почечных биоптатов выявлена ассоциация тяжести гломерулосклероза с возрастом и с длительностью гипертензии, а протяженность повреждений отмечалась, начиная с ишемии до прогрессирующего склероза [Dasgupta I, et al., 2007]. Экспериментальные модели указывают на склонность оставшихся функционирующих нефронов к гиперфльтрации, что повышает уровень МА и последующее повреждение клубочков [Hostetter TH, 2003].

Ряд авторов подтверждает, что гипертензия способствует расширению клубочков, сегментарному гломерулярному повреждению и протеинурии вследствие потери функционирующих клубочков из-за хронической ишемии. Повышенный уровень UAER отмечался при незначительной, умеренной и тяжелой гипертензии; проявляемость МА зависит от степени системной гипертензии [Kaplan NM, 1992; Mimran A, et al., 1999; Redon J, Pascual JM, 2006] и тяжести поражения целевых органов (индекс массы левого желудочка) [Hemmati R, et al., 2011]. В то время, как ранняя МА отмечается, в основном, вследствие функциональных изменений гемодинамики и может быть обратимой, прогрессирующие структурные изменения постоянны и приводят к клинической протеинурии и постепенному ухудшению функции почек [Murai S, et al., 2014].

Исследование Van Hooft отмечает возможную роль генетической предрасположенности [Van Hooft, et al. 1991] и наличие ранних нарушений почечной гемодинамики (изменение уровня ангиотензина и клубочковая дисрегуляция) у детей гипертензивных родителей. Есть данные о том, что скорость экскреции альбумина выше у нормотензивных потомков гипертензивных пациентов, т.е. у индивидуумов с высокой генетической предрасположенностью к гипертензии [Newman DJ, et al. 2005].

Микроальбуминурия является следствием повышенной потери альбумина из плазмы крови через эндотелий почечных сосудов и потому является маркером развития системной эндотелиальной дисфункции [Stehouwer CDA, et al. 2002; Nieuwdorp M, et al. 2005; Nosadini R, et al. 2005]. В то же время известно, что эндотелиальная дисфункция сама по себе характерна для ранних стадий развития атеросклероза и является достоверным показателем высокого сердечно-сосудистого риска [Pedrinelli R., et al. 2002; Wachtell K., et al. 2003; Karalliedde J., Viberti G. 2004].

Многочисленные экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования указывают на то, что МА является одним из важных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [Hillege HL, et al. 2002; Hanneke JBN, et al. 2009]. В исследовании J.S. Jensen et al. (2000) наличие МА у лиц с артериальной гипертонией (АГ) было достоверным предиктором развития ишемической болезни сердца [Jensen JS, et al. 2000].

Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), особенно концентрическая, также является фактором риска развития кардиоваскулярных осложнений [Borch-Johnsen K, et al. 1999; Poudyal N, et al. 2010]. В одном из исследований LIFE [Wachtell K., et al. 2003] показана четкая ассоциация МА с левожелудочковой гипертрофией независимо от возраста, пола, расы, величины артериального давления (АД), наличия сахарного диабета (СД), курения и уровня креатинина в крови. Подобные данные были получены и Olsen M.H. et al., которые оценивали гипертрофию миокарда с помощью эхокардиографии [Olsen MH, et

al. 2004]. Они отметили соотношение «альбумин/креатинин мочи» в качестве достоверного предиктора развития нефатального инсульта, инфаркта миокарда, а также смерти от сердечно–сосудистых осложнений.

Наблюдается тесная связь между частотой выявления МА и курением [Cirillo M, et al. 1998], ожирением [Valensi P, et al. 1996], синдромом инсулинорезистентности [Myykanen L, et al. 1998], гипертрофией [Wachtell K, et al. 2002] и дисфункцией миокарда левого желудочка [Liu JE, et al. 2003], повышенным уровнем С–реактивного протеина [Jager A, et al. 2002], дислипидемией [Sowers J.R., et al. 2011]. Из немодифицируемых факторов, часто сопутствующих МА, следует назвать мужской пол и пожилой возраст [Volpe M, 2008].

Особенно часто МА выявляется при СД и АГ. Частота обнаружения МА возрастает с увеличением длительности заболевания при СД обоих типов. В крупном британском исследовании UKPDS МА была отмечена у 12% больных при впервые выявленном СД 2-го типа и почти у 30% больных с длительностью заболевания более 12 лет [UKPDS, 1998]. Исследование HOPE показало, что повышение соотношения «альбумин /креатинин мочи» на каждые 0,4 мг/ммоль выше нормы увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений на 5.9%. Тесную взаимосвязь между МА и сердечно-сосудистой заболеваемостью удавалось обнаружить даже при очень низких показателях экскреции белка с мочой [Mann J, et al., 2001]. Klausen et al. (2004) отметили, повышение риска ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистой смерти (причем независимо от наличия АГ, СД и патологии почек) уже при уровне альбуминурии > 4,8 мкг/мин, что значительно меньше общепринятого диагностического порога для МА (20 мкг/мл) [Klausen K, et al., 2004]. По наблюдениям большинства исследователей, среди нелеченных больных с умеренной АГ распространенность МА варьирует от 20 до 40% [Wachtell K, et al., 2002]. Частота обнаружения МА выше у больных с впервые выявленной АГ при неадекватной гипотензивной терапии. В исследовании iSEARCH с участием около 22 тыс. больных МА встречалась у 53-71% пациентов с АГ, при

этом высокий уровень экскреции белка с мочой регистрировался при неконтролируемой АГ [Böhm M, et al., 2007]. А. Mimran и J. Ribstein обнаружили МА у 35% больных с нелеченной АГ и ожирением, и лишь у 26% без ожирения [Mimran A., Ribstein J. 1999].

Poudyal et al., у 62,5% больных с АГ выявили МА, при этом гипертрофия левого желудочка отмечалась в 84,4% случаев [Poudyal N, et al., 2010]. Гипертрофия ЛЖ способствует ишемической болезни сердца, желудочковым аритмиям, внезапной смерти и сердечной недостаточности и коррелирует с МА при СД [Satinder Kaur, et al., 2012]. Основным механизмом, определяющим повреждение почек при АГ является перегрузка давлением, что влияет на почечную микроциркуляцию. При сохранных ауторегуляторных механизмах и весьма выраженных колебаниях среднего АД (от 80 до 160 мм рт.ст.) величина почечного кровотока претерпевает лишь незначительные изменения. Увеличение АД в пределах этого интервала приводит к вазоконстрикции афферентных клубочковых артериол, что поддерживает постоянство почечного кровотока и клубочкового капиллярного давления [Morgado E, Neves PL, 2012]. В случаях повышения АД более 160 мм рт.ст. или при повреждении ауторегуляторных механизмов происходит увеличение клубочкового капиллярного давления. Последнее приводит к механическому повреждению клубочковых капилляров и мезангиальных клеток, что активирует восстановительные реакции, опосредованные ангиотензином II и цитокинами, с последующим развитием гломерулосклероза.

Из вышеизложенного становится понятной роль МА, как раннего предиктора в развитии АГ [Ronco C., et al., 2010] и значение своевременно начатого лечения АГ, что предотвратит дальнейшее негативное взаимовлияние факторов кардиоваскулярного риска и повреждение соответствующих органов-мишеней.

1.1.7. Микроальбуминурия – индикатор сосудистой проницаемости

Исследования у больных с АГ и МА выявили значительное транскапиллярное выделение альбумина [Nannipieri M, et al., 1997; Oliveras A, et al., 2011]. Лабораторные данные показывают, что радиоактивно-меченный альбумин исчезает из циркуляции диабетиков с микро- и макроальбуминурией быстрее нормального [Pourghasem M, et al., 2015]. При длительном течении СД с нормоальбуминурией скорость транскапиллярного выделения альбумина нормальная, а у диабетиков с даже незначительным повышением UAER скорость транскапиллярной утечки альбумина значительно повышается [Deen WM, et al., 2001; Haraldsson B, et al., 2008]. Это подтверждает тот факт, что МА отражает генерализованный процесс сосудистой системы с одновременным поражением клубочков, сосудов ретины, а также интимы крупных сосудов [Agardh CD, et al., 1997].

Сосудистый эндотелий вовлечен в регуляцию сосудистого тонуса и проницаемости, гемостаза, фибринолиза и синтеза факторов роста и компонентов субэндотелиального матрикса. Дисфункция сосудистого эндотелия может объяснить наблюдаемую склонность к атеросклерозу коронарных, церебральных и периферических артерий у больных с МА. Итак, альбумин сам по себе не является патогенным фактором, но представляет из себя измеряемый индикатор генерализованной сосудистой гиперпроницаемости и склонности к атерогенезу [Devesi OS, 2010].

Ряд известных кардиоваскулярных факторов риска часто сочетаются с МА. У диабетиков и у больных, не страдающих СД, выявляется пониженный уровень липопротеидов высокой плотности ЛПВП и аполипопротеина A1, а также повышение триглицеридов [Shoji T, et al., 2001; Jenkins AJ, et al., 2003], что характеризуется резистентностью к инсулину и подразумевает повышенную атерогенность [Abbasi F, et al., 2002]. Более того, при ИЗ СД отмечается повышенная агрегация тромбоцитов с МА [Hekimsoy Z, et al., 2004].

МА также отмечается при острых состояниях, таких как травма, ожог, острый панкреатит или при больших хирургических вмешательствах [Viazzi F, et al. 2006; Cochran A, et al., 2008]. В этих случаях отмечается быстрое повышение скорости экскреции альбумина (в течение 1-4 часов от начала поражения) и пропорциональность степени МА тяжести заболевания или повреждения [Viazzi F, et al., 2006]. То же наблюдается при остром инфаркте миокарда. У большинства больных без отмеченного прежде почечного заболевания, МА исчезает после разрешения причины, вызвавшей ее, в то время, как продолжение выявления МА или вновь ее появление у этих же больных ассоциируется с сепсисом или респираторными осложнениями [Viazzi F, et al. 2006].

Разнообразие острых патологий, способствующих появлению протеинурии, приводит к предположению, что она может отражать транзиторное повышение сосудистой проницаемости, как часть остро-фазового ответа [Viazzi F, et al., 2006]. Действительно, исследования ряда состояний, таких как травма, хирургические вмешательства показали генерализованное повышение микроваскулярной проницаемости [Sonoda A, et al., 2015]. Определенные факторы, способствующие этому ответу не выявлены, хотя и отмечена возможная роль простагландинов [Gaede P, et al., 2003].

1.2. ВЫЯВЛЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ

1.2.1. *Выявление микроальбуминурии*

МА является маркером для определения подгрупп больных с СД, гипертензией и пожилых людей с высоким риском сосудистых осложнений и преждевременной смерти. Рутинный скрининг этих состояний оправдан, если группы высокого риска могут быть выявлены эффективными, доступными и дешевыми тестами, а лечение может исправить течение заболевания.

Всемирная организация здравоохранения и международная ассоциация диабета рекомендуют определение МА в сочетании с контролем метаболизма

и ранним антигипертензивным лечением у всех больных с ИЗ СД в возрасте более 12 лет в течение > 5 лет [Kvens NMJ, et al., 1992; The 1992 WHO Study Group]. Анализ данных этих обследований в США и Великобритании подтверждает дороговизну этих программ, однако они приводят к экономии в стоимости лечения осложнений (диализ и трансплантация) [Borch-lohnsen K, et al., 1993].

Тестирование МА рекомендуется у больных с ИНЗ СД [Pontremoli R, et al., 2002; Sacks DB, et al., 2011] и у пациентов с артериальной гипертензией. Выявление и лечение МА (контроль АД и сахара) может улучшить прогноз и должно быть сигналом для более целенаправленного подхода и коррекции сопутствующих сосудистых факторов риска, таких как курение и липидемия [Kaplan NM, 1992; Segura J, et al., 2004]. Относительно рутинного скрининга у пожилых в общей популяции имеется разное мнение ввиду многочисленности этой популяции [Chapman S, 1994].

1.2.2. Ведение больных с микроальбуминурией, артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа

У больных с МА необходимо детальное обследование общего состояния. Должно быть определено наличие кардиоваскулярных факторов риска, таких как курение, ожирение, малоподвижный образ жизни. Среди других обязательных методов исследования нужно отметить измерение АД, липидов сыворотки и сахара в крови. У диабетиков необходимо определение гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и наличия ретинопатии (что обычно сочетается с диабетической нефропатией), а также адекватный контроль метаболизма, нормализация АД и понижение повышенного потребления белка с пищей.

Антигипертензивная терапия инсулинзависимого СД снижает МА, замедляет прогрессирование МА до клинической нефропатии, уменьшает экскрецию белка у больных с явной протеинурией и замедляет ожидаемое понижение СКФ у больных с почечной недостаточностью [Estacio RO, et al., 2000;

Deferrari G, et al., 2002]. Исследование 120 больных с ИИЗ СД показало, что антигипертензивное лечение уменьшает экскрецию альбумина и прогрессирование почечного повреждения [Bryan J, 1993] Мониторинг АД является необходимым и раннее лечение, даже при умеренном повышении АД, показано. Следует также учитывать возраст, т.к. многие больные с ИИЗСД молодые и у них давление 160/95 мм рт.ст. является нежелательным. Для пациентов моложе 40 лет предпочтительна величина давления 140/90 мм рт.ст., при возрасте от 40 до 65 и более 65 лет артериальное давление отмечается в пределах 150/95 мм рт. ст. и 160/95 мм рт. ст., соответственно [PACEF North Derbyshire Guideline 2006].

АПФ ингибиторы, кальций антагонисты, бета-адреноблокаторы и диуретики оказывают хороший эффект на МА и нефропатию. Одним из преимуществ АПФ ингибиторов является воздействие на почечную гемодинамику: понижение фильтрационного давления и улучшение функции гломерулярной мембраны [Remuzzi G, et al., 2006; Singh A, Satchell SC, 2011]. Недавние исследования подтверждают способность АПФ ингибиторов понижать скорость экскреции альбумина и прогрессирование МА до клинической протеинурии даже у нормотензивных диабетиков [Viberti GC, et al., 1994].

Бетта блокаторы и тиазиды должны избегаться, учитывая их побочный эффект на сахар крови и уровень липидов, а также симптомы гипогликемии. Ограничение белков с пищей у диабетиков уменьшает МА, явную протеинурию и ожидаемое понижение СКФ [Foote EF, 1995].

Ряд исследований показали, что при СД и артериальной гипертензии адекватный контроль за АД АПФ ингибиторами, кальций-блокаторами может понизить экскрецию альбумина, прогрессирующее повреждение почек и понижение СКФ [Verdecchia P, Reboldi GP, 2004; Thomas MC, Atkins RC, 2006]. Однако лечение больных с артериальной гипертензией приводит к частичному понижению случаев инсульта и выживаемости [Ettehad D, et al., 2015], и необходимость длительных проспективных исследований для определения при

каких обстоятельствах понижение МА приведет к уменьшению случаев конечной стадии почечной недостаточности очевидна.

Количество больных с СД 2 типа возрастает в США, что приводит к превалированию МА и кардиоваскулярного риска. МА является индикатором наличия воспалительного процесса. У больных с АГ с диабетом или без СД увеличение экскреции альбумина ассоциируется с повышением уровня маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункцией и активностью тромбоцитов. МА ассоциируется с высоким риском кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у больных с гипертонией и у пациентов с СД с гипертензией или без АГ. Гипотензивные препараты, которые регулируют РААС могут отсрочить и замедлить прогрессирование МА, а также уменьшить кардиоваскулярную заболеваемость и смертность у больных с СД. При применении препаратов этой группы у больных с МА учитывается величина АД, уровень экскреции альбумина и риск кардиоваскулярной заболеваемости, а также степень понижения АД. Однако необходимы дальнейшие исследования относительно коррекции МА, что может предотвратить развитие КРС, ТСБП или смерть.

Возможности предотвращения прогрессирования ХБП у больных с МС и повышенным АД во многом зависят от своевременного начала антигипертензивной терапии и поддержания целевого уровня АД. При выборе антигипертензивной терапии нужно учитывать несколько механизмов осуществления нефропротективного эффекта [Белобородова А.В. и соавт., 2010]:

- адекватное снижение АД;
- предотвращение развития и/или уменьшение клубочковой гипертензии;
- подавление гипертрофических и пролиферативных процессов в клубочке;
- улучшение эндотелиальной дисфункции;
- уменьшение протеинурии как независимого фактора прогрессирования нефропатии.

При выборе класса антигипертензивных препаратов при МС следует учитывать влияние на метаболизм, присущее различным лекарственным средствам. Так, диуретикам и бета-адреноблокаторам свойственно ухудшение липидного профиля и усугубление инсулинорезистентности, что может при длительном применении повысить риск развития СД и снизить эффективность терапии в предупреждении развития сердечно-сосудистых осложнений [Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов, 2009].

Таблица 2

Воздействие антигипертензивных препаратов на функцию почек
(Белобородова А.В. и соавт., 2010).

	СКФ	ЭПП	ПК	СПС	ВКД	Экскреция альбумина
Диуретики (кроме индапамида)	↓	↓	↓	↑	↑	↑
Бета- адреноблокаторы	→ ↓	→ ↓	→ ↓	→ ↓	0	0
Альфа-адреноблокаторы	→ ↓	→ ↓	→ ↓	↓	0	0
Антагонисты кальция	↑	↑	→ ↓	↓	→ ↓	→ ↓
Ингибиторы АПФ	↓	↑	→ ↓	↓	↓	↓
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	↓	↑	→ ↓	↓	↓	↓

СКФ- скорость клубочковой фильтрации, ЭПП- эффективный почечный плазматок, ПК- почечный кровоток, СПС-сопротивление почечных сосудов, ВКД-внутриклубочковое давление; ↑ увеличение, ↓ уменьшение, →↓ отсутствие эффекта, 0- нет данных; АПФ-ангиотензин превращающий фермент.

Воздействие антигипертензивных препаратов на параметры функционирования почек представлены в табл. 2 [Белобородова А.В. и соавт., 2010].

PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease) исследование является одним из крупных, посвященных возможностям нефропротекции при МА. Частью его было исследование PREVEND-IT, в котором принимали участие 864 пациента с МА – в возрасте от 28 до 75 лет

(средний возраст 50,7 года), рандомизированные в группы, где в течение четырех лет больные принимали фозиноприл 20 мг/сут или плацебо. Уже через три месяца после начала лечения было отмечено уменьшение экскреции альбумина с мочой в группе пациентов, принимавших фозиноприл. Значительных изменений экскреции альбумина с мочой в группе пациентов, принимавших правастатин и плацебо, выявлено не было [Asselbergs FW, et al., 2004; Geluk CA, et al., 2005].

Другим крупным исследованием, доказавшим нефропротективные свойства ингибиторов АПФ, было исследование HOPE (The Heart Outcomes and Prevention Evaluation), где рамиприл достоверно уменьшал частоту развития сердечно-сосудистой заболеваемости, инфаркта миокарда или инсульта, случаи госпитализации в связи с сердечной недостаточностью и реваскуляризацией, как у пациентов с нормальным уровнем креатинина сыворотки крови, так и у пациентов с почечной недостаточностью [Mann JFE, et al., 2004].

У больных с МА или при явной протеинурии предпочтительно лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БАР). Уровень альбуминурии должен определяться в течение лечения, а дозы ингибиторов АПФ и БАР должны титроваться для максимализации положительного влияния на альбуминурию. Возможно, что сочетание ингибиторов АПФ и БАР может представлять дополнительное благотворное воздействие, чем применение этих же препаратов в отдельности [Jacobsen P, et al., 2003]. Вдобавок к ингибиторам АПФ и БАР адекватный контроль артериального давления является важным компонентом лечения.

При повышении артериального давления после лечения максимальными дозами ингибиторов АПФ и/или БАР, дополнительные антигипертензивные препараты должны быть добавлены для поддержания артериального давления в пределах 125/75 мм рт.ст. Наконец, вдобавок к вышеприведенной терапии, применение статинов, ингибиторов ренина может обеспечить дополнительное уменьшение альбуминурии и должно активно изучаться [Epstein M 2006].

Обобщая, можно отметить, что МА ассоциируется с неблагоприятными почечными и КВ осложнениями, и уменьшение альбуминурии терапией АПФ и БАР, гипотензивными и/или другими препаратами может привести к улучшению клинического исхода и предотвратить развитие КРС. Следовательно, врачи должны определять экскрецию альбумина с мочой у больных с СД 2 типа и гипертензией и быть последовательными в лечении этого изменяемого фактора риска, также, как и в случае контроля артериального давления, холестерина и сахара в крови. Данные относительно роли МА как предиктора КРС подтверждают, что она может служить веским клиническим маркером как при кардиоваскулярных, так и почечных патологиях. Возможности определения МА в клинической практике и ее экономическая доступность способствуют внедрению этого исследования в качестве предиктора КВ риска с целью оптимизации диагностики и лечения больных с КРС.

1.3. МИКРОАЛЬБУМИУРИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И РИСК РАЗВИТИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Атеросклероз является хроническим процессом и часто ассоциируется с определенным образом жизни и факторами риска, такими как гипертензия, дислипидемия и инсулинорезистентность. Очевидна важность взаимоотношения этих трех компонентов, тем более, что МА развивается у многих больных с метаболическим синдромом, может коррелировать с ХБП и коронарной болезнью и, следовательно, является важным прогностическим маркером.

В течение последних двух десятилетий во всем мире отмечается превалирование МА [Ford ES, et al., 2002]. У диабетиков MC ассоциируется с повышенным риском МА [Isomaa B., et al., 2001]. В Framingham Offspring Study, UACR повышается при наличии каждого из компонентов MC [Meigs JB, et al., 2001], а МА встречается более часто у больных с тремя компонентами этого синдрома [Palaniappan L., et al., 2003].

Механизмы развития МА при МС не совсем ясны и предполагается, что МА, ХБП и коронарная болезнь разделяют пути патогенеза, связанные с активацией РААС, оксидативным стрессом и воспалением [Gobal F, et al., 2011]. Ангиотензин II через посредство ангиотензин I рецепторов является мощным стимулятором восстановленной NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) оксидазы в различных тканях и циркулирующих клетках, таких как лейкоциты и тромбоциты [Shinozaki K, et al., 2004]. Система NADPH оксидазы является наиболее мощной системой, генерирующей реактивные формы кислорода (ROS – reactive oxygen species) в сосудах. Липопротеины низкой плотности окисляются посредством ROS с формированием окисленных липопротеинов низкой плотности (oxidized-low-density lipoprotein – ox LDL), которые более важны для атерогенеза, чем липопротеиды низкой плотности (ЛПНП). Уровень ox LDL плазмы повышается у больных с АГ, дислипидемией и СД, а также при ХБП и коронарной болезни сердца [Holvoet P, et al., 2001]. Более того, РПК являются мощным провоспалительным фактором, который повреждает эндотелий и способствует агрегации лейкоцитов и тромбоцитов, что подтверждает важное взаимоотношение между оксидативным стрессом и воспалением [Gobal F., et al. 2011].

Ряд исследований отмечает взаимосвязь между МС и ХБП [Chen J, et al. 2004]. NHANES III исследование отметило в 2,6 раз превалирование ХБП среди взрослых с МС [Chen J, et al. 2004]. Ожирение может способствовать развитию фокального сегментарного гломерулосклероза, гломеруломегалии и заболевания почек [Iseki K, et al. 2004]. Weisinger et al., (1974) впервые отметили массивную протеинурию при ожирении. Последующие исследования подтвердили наличие протеинурии и гломеруломегалии у индивидуумов с ожирением [Kambham N, et al., 2001; Praga M., et al., 2001]. Ряд механизмов, предполагающих связь ожирения с ХБП и воздействующих как отдельно, так и в комбинации, включает адаптацию почек к увеличению массы тела с последующим повышением экскреторной нагрузки, обратное всасывание

натрия, резистентность к инсулину, почечную липотоксичность [Hall JE, et al., 2004; Praga M., 2002].

Chagnac et al. [2000] выявили почечную гиперперфузию и повышенную фильтрацию при патологическом ожирении. Понижение резистентности почек с гиперфильтрацией согласуется с тотальной афферентной дилатацией петель и гипертензией гломерулярных капилляров, что, в конечном счете, является классическим механизмом развития гломерулосклероза. Более того, учитывая гломерулярную гипертензию, первым клиническим проявлением почечного заболевания при ожирении является протеинурия [Adelman RD, et al., 2001].

Дислипидемия также, как и МС способствует ХБП, о чем свидетельствуют недавние метаанализы, отмечающие повышение триглицеридов и понижение ЛП высокой плотности в плазме в качестве независимых факторов риска развития ХБП, и рекомендуемые статины для замедления прогрессирования ХБП [Fried LF, et al. 2001].

Одной из форм мультиорганного поражения, ассоциированная с МС, является липотоксичность, которая в проксимальных тубулярных клетках вместе с локальным воспалением является следствием протеинурии [Kamijo A, et al. 2002]. АГ и диабет, являясь компонентами МС, ассоциируются с почечной дисфункцией, а патогенетические механизмы ХБП у гипертоников и больных с СД включают оксидативный стресс и воспаление, опосредованные активацией РААС. Фармакологическое воздействие посредством АПФ ингибиторов и блокаторов ангиотензин 1 рецепторов регулирует чувствительность к инсулину, понижает МА, вдобавок к их кардио и ренопротективному действию [Sharma AM 2004].

МА является также предиктором кардиоваскулярной и общей смертности у больных с сахарным диабетом и без него [Gobal F., et al. 2011]. Ассоциация МА и атеросклероза может быть опосредована повышенным генерализованным трансвакулярным просачиванием альбумина вследствие воздействия гемодинамических факторов и структурных изменений эндотелия [Gobal F., et al. 2011]. Ряд исследователей подтверждает, что взаимосвязь

между МА, ХБП и коронарной болезнью сердца отражает распространенную эндотелиальную дисфункцию, микроваскулярное повреждение и воспаление [Festa A, et al. 2000]. (Рис. 4)

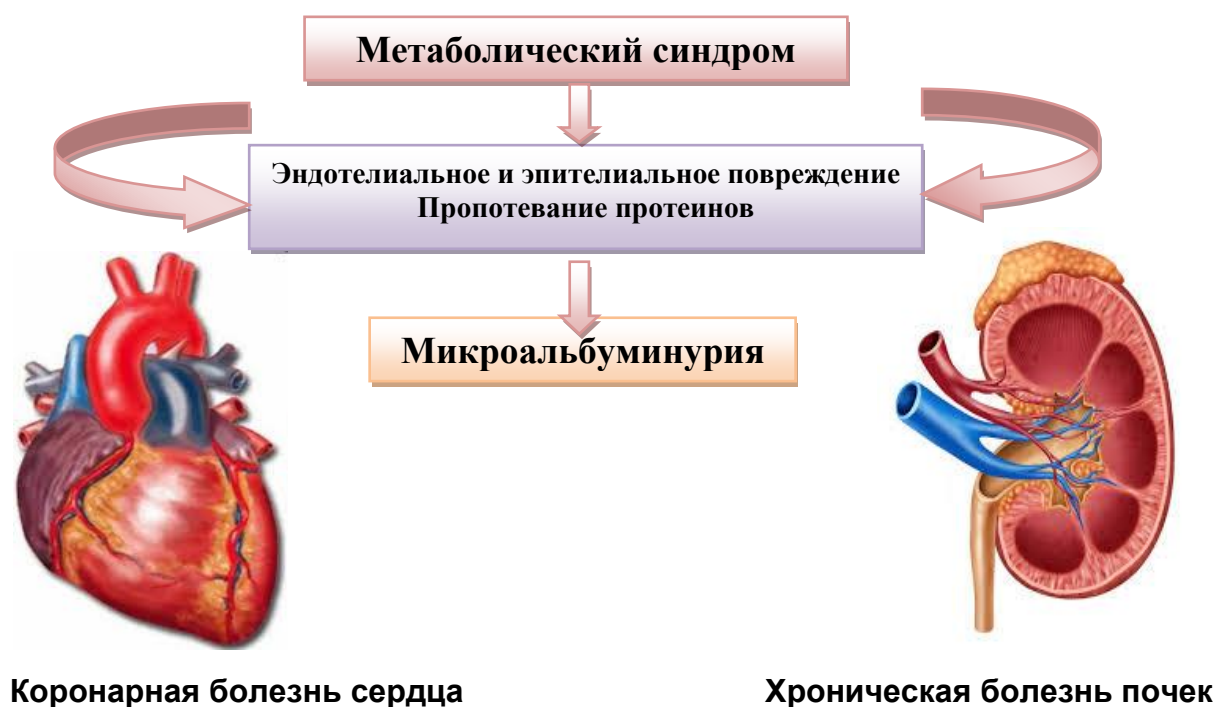


Рис. 4. Взаимодействие метаболического синдрома, коронарной болезни сердца и хронической болезни почек [Gobal F., et al., 2011].

Метаболический синдром ассоциируется с эндотелиальным и эпителиальным повреждением с последующей протеинурией, коронарным атеросклерозом и ХБП. МА развивается вследствие прогрессирующих, субклинических, структурных и функциональных изменений почек и является чувствительным маркером начальной стадии болезни почек [Mogensen CE, 1995, Newman DJ, et al., 2005]. Ассоциация между почечной и кардиоваскулярными (КВ) патологиями при развитой стадии болезни сердца и почек хорошо охарактеризована, в то время, как на ранних стадиях заболевания эта взаимосвязь недостаточно определена [Montalescot G, Collet JP., 2005]. Вдобавок к тому, что МА является ранним признаком поражения почек, она представляется маркером воспаления. Повышенный уровень

биомаркеров низкой степени воспаления (высоко-чувствительный С-реактивный протеин, (hsCRP), интерлейкин-6, фибриноген) и эндотелиальной дисфункции (фактор Виллебранда, молекула адгезии сосудистых клеток, (VCAM-1), межклеточная молекула адгезии (ICAM-1), растворимый Е селектин) является предвестником развития нефропатии у больных с МА и сахарным диабетом (СД) 2 типа в течение двух лет наблюдения [Kalaitzidis R., Bakris G., 2009]. И наоборот, сывороточный уровень трансформирующего фактора роста β и конечных продуктов гликациона не являются предвестниками прогрессирования нефропатии [Persson F, et al., 2008].

Имеются данные о том, что при 2 типе СД наличие МА > 100 мг/сут ассоциируется с более высоким кардиоваскулярным риском и большей вероятностью развития почечных заболеваний. Доказательством этому являются данные многих исследований и метаанализов [Heart Outcomes Prevention Evaluation Study 2000; Mann JF, et al. 2008; Haller H, et al. 2011]. У больных с давним плохо контролируемым диабетом вероятность МА больше, чем в случае отсутствия СД [Hypertension in Diabetes Study 1993; Bilous R. 2008], более того у пациентов с МА риск развития артериальной гипертензии выше, что является фактором, повышающим кардиоваскулярный риск [Perkovic V, et al. 2008].

НОРЕ группа представляет МА в качестве фактора риска кардиоваскулярных заболеваний. Среди более, чем 9000 участников НОРЕ исследования наличие МА повышает относительный риск первичного инфаркта миокарда, инсульта и кардиоваскулярной смерти у больных с и без СД [Gerstein HC, et al. 2001]. В дальнейшем MICRO-НОРЕ исследование подтвердило концепцию о МА как о маркере кардиоваскулярного риска у больных с СД и отметило, при понижении МА улучшение кардиоваскулярного исхода. Результаты этих исследований поддерживают концепцию о МА, как маркере риска при СД, что согласуется с данными о других маркерах воспаления, таких как С - реактивный протеин [Agewall S, et al. 1997; Gerstein HC, et al. 2001].

Из вышеприведенных данных становится понятным, что МА ассоциируется с воспалением. Этой взаимосвязью можно объяснить устоявшуюся ассоциацию между МА и КВ заболеваниями. МА часто выявляется у больных с эссенциальной гипертензией или нарушением толерантности к глюкозе. Недавние исследования предполагают, что она может быть вовлечена в процесс раннего повреждения сосудов и, следовательно, быть использована для предсказания начала и прогрессирования КВ заболевания [Mogensen CE, 1995]. Прямых доказательств относительно того, что МА способствует развитию КВ осложнений нет, однако повышенная трансмиссия белка через гломерулярную базальную мембрану приводит к вовлечению почек в ускорение процесса атеротромбоза.

В 1999 году Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) отметила МА, как компонент метаболического синдрома, что является показателем того, что МА – это предиктор КВ смертности [World Health Organization. Report, 2002]. Определение ВОЗ метаболического синдрома проблематично, поскольку МА часто выявляется у больных с диабетом и является маркером больше диабетической, чем выраженной нефропатии [Shaw DI, et al., 2005]. Несмотря на это, МА является чувствительным и ранним предиктором КВ риска у больных с эссенциальной гипертензией независимо от их диабетического статуса или наличия у них почечного заболевания [Jensen JS, et al., 2000, Pedrinelli R., et al., 2002]. Даже очень низкий уровень МА строго коррелирует с КВ риском [Gerstein HC, et al., 2001, Wachtell K, et al., 2003, Klausen K, et al., 2004, Schmieder RE, et al., 2007].

Third Copenhagen City Heart Study-3 определило уровень МА, ассоциируемый с повышенным риском ишемической болезни сердца и смерти у 2762 обследуемых. Как выявлено в этом исследовании скорость экскреции альбумина более 4.8 мкг/мин ассоциируется с повышенным риском КВ заболеваний и/или сердечно-сосудистой смертности независимо от влияния

диабета, уровня креатинина, гипертензии [Klausen K, et al., 2004] и липидов [Sowers JR, et al., 2011]. Ряд исследований также отмечает, что небольшое повышение МА является показателем ухудшения течения КВ заболеваний, включая эндотелиальную дисфункцию и ускоренный атеросклероз, что ассоциируется со значительным повышением риска повреждения органов – мишеней, больших КВ осложнений и смерти [Gerstein HC, et al., 2001, Wachtell K, et al., 2003]. Клинические данные также показывают, что лечение, направленное на понижение суточной экскреции альбумина с течением времени понижает КВ риск [Ibsen H, et al., 2005].

Гипертензия превалирует и является важным фактором риска КВ заболеваний [Kearney PM, et al., 2005, Lewington S, et al., 2002]. Для сравнения МА присутствует у 30-40% пациентов с гипертензией и коррелирует как с тяжестью, так и с продолжительностью гипертензии [Volpe M, et al., 2003, Bramlage P, et al., 2007]. В 1750 центрах было организовано интернациональное, i-SEARCH исследование для выявления превалирования МА у 22000 гипертензивных больных с или без КВ заболеваний. Предварительные результаты этого исследования указывают на превалирование МА у гипертензивных больных с распространением в разных странах от 53% до 71%, с более высоким уровнем у больных с неконтролируемой гипертензией [Böhm M, et al. 2007].

МА выявляется у больных с диабетом с той же частотой, что и у пациентов с гипертензией. В исследовании Bramlage P, et al. , МА выявлялась приблизительно у 35% больных с диабетом, с большей встречаемостью при сочетании диабета с другими заболеваниями, включая гипертензию и микро и/или макроваскулярные осложнения [Bramlage P, et al., 2007]. Вдобавок к связи с гипертензией и диабетом, МА сама по себе ассоциируется с рядом изменяемых КВ факторов риска и маркеров сердечно-сосудистых заболеваний, что включает ожирение [Valensi P, et al., 1996], курение [Cirillo M, et al., 1998], синдром резистентности к инсулину [Mykkanen L, et al., 1998], гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) [Wachtell K, et al., 2002], дисфункцию левого

желудочка (ЛЖ) [Liu JE, et al., 2003], повышенный уровень С-реактивного белка [Barzilay JI, et al., 2004].

При исследовании 207 пациентов с ожирением без диабета или заболевания почек в 12,1% случаев отмечается высокий уровень экскреции альбумина с мочой (>30 мг/24 ч), что доходит до 19,2% - при сочетании ожирения с гипертензией [Valensi P, et al. 1996]. В исследовании Gomez P, et al. у больных с гипертензией и ожирением выявлено превалирование почечной недостаточности [Gomez P, et al. 2006, Griffin KA, et al., 2008].

Учитывая вышесказанное, была обследована взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и ТСБП в популяции, включающей 100.000 обследуемых [Iseki K, et al., 2004]. Действительно, встречаемость ТСБП значительно повышается с повышением ИМТ при учете возраста, систолического давления и протеинурии [Levey AS, et al., 2010]. Взаимосвязь между ожирением и другими факторами, способствующими развитию почечных заболеваний, была частично разъяснена в ряде других наблюдений, где механизмом, по которому ожирение способствует развитию хронической болезни почек, является связь с патологической гиперфилтрацией [Traп HA, 2006; Tomaszewski M, et al., 2007; Wuerzner G, et al., 2010].

Ряд исследований показывает ассоциацию между МА и риском развития КВ событий. В проспективном исследовании 204 больных с гипертензией без предшествующих КВ осложнений, диабета, почечных и урологических болезней была отмечена роль МА как предиктора ишемической болезни сердца [Jensen JS, et al., 2000]. Было проведено определение ассоциации МА с электрокардиографически выявляемой ГЛЖ независимо от установленных кардиальных факторов риска развития ГЛЖ [Wachtell K, et al., 2002], с использованием данных 8029 больных, вовлеченных в LIFE исследование [Dahlof B, et al., 1997]. У больных отмечалась гипертензия, ГЛЖ и отсутствие явной почечной недостаточности. Ряд анализов показали ассоциацию ГЛЖ с 1,6 раз большим превалированием МА. Это взаимоотношение не зависело от возраста, систолического и диастолического артериального давления, диабета,

пола, расы, уровня креатинина, фактора курения и, следовательно, как отмечают авторы, повреждение сердца и альбуминурия выявляются параллельно [Wachtell K, et al., 2002]. Эти данные подтверждаются результатами LIFE эхокардиографического субисследования 960 пациентов с ГЛЖ и гипертензией, где показано, что МА является маркером КВ риска у больных с или без КВ заболеваний или диабета и значение отношения альбумина мочи к креатинину является важным предиктором КВ смертности, независимо от массы ЛЖ.

Американская Ассоциация Диабета опубликовала протоколы скрининга МА, как часть стандартного ведения больных с СД [Mathiesen ER, et al., 1999]. Отсюда становится понятным, что альбуминурия не только должна определяться у всех больных с СД 2 типа и гипертензией, но должны быть предприняты шаги для подавления альбуминурии с целью предотвращения почечных и КВ осложнений.

Итак, наличие взаимовлияющих кардиальных и почечных факторов риска, включая повышенный вес/ожирение, гипертензию, инсулинорезистентность/ гиперинсулинемию, метаболическую дислипидемию, МА и/или нарушенную функцию почек, представляет кардиоренальный метаболический синдром [Sowers JR, 2007].

Наличие МА является предиктором почечного и КВ риска у больных с СД 2 типа и гипертензией и, как следствие этого, развития КРС. Более того, ряд исследований показали, что понижение уровня альбуминурии уменьшает риск побочных ренальных и КВ осложнений. Патофизиология выше отмеченных изменений недостаточно определена, однако, гипотетически они могут быть связаны с эндотелиальной дисфункцией, воспалением и, возможно, нарушением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Следовательно, альбуминурия является важным фактором риска и должна быть определена у больных с СД 2 типа, как в начале диагностики диабета, так и в последующем [American Diabetes Association, 2005].

1.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным увеличением частоты встречаемости хронической сердечной (ХСН) и хронической почечной (ХПН) недостаточности. Сердечно-сосудистые нарушения, возникающие при хронической почечной недостаточности (ХПН), занимают основное место в ее клинической картине и оказывают существенное влияние на ее прогноз. Уровень кардиальной летальности у лиц с ХПН, по данным ряда авторов, в 10-20 раз выше, чем в общей популяции [Johnson D.W. et al., 2007].

Многие исследователи при описании заболеваемости, смертности и патоморфологии указанных заболеваний, акцентируя внимание на многообразии клинических форм, сложностях диагностики, профилактики и лечения, указывали на эпидемический характер распространенности ХСН и ХПН [Soni S. et al., 2009].

Soni S. et al., (2009) установлена тесная ассоциация между тяжестью почечной дисфункции и возникновением ряда кардиоваскулярных осложнений, включая инфаркт миокарда, внезапную смерть, впервые возникшую сердечную недостаточность (СН). С другой стороны, ХСН, фатальная стадия развития любого сердечно-сосудистого заболевания, часто является ведущей причиной наступления неблагоприятного клинического исхода у пациентов с ХБП, независимо от ее тяжести [Bock J.S., Gottlieb S.S., 2010].

По данным ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) 30% всех госпитализированных больных с острой СН (ОСН) имели ХБП в анамнезе [Adams K.F. et al., 2005], а у 27-40% пациентов, стационарированных по поводу АДHF развилась острая почечная недостаточность (ОПН) [Gottlieb S.S. et al., 2002]. Таким образом, сформировалось представление о существовании взаимосвязи между миокардиальной и почечной функциями, нарушение которых опосредуется различными

патофизиологическими механизмами, с формированием ХСН и ХПН [Adams K.F. et al., 2005]. Такое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого определяется как КРС [Ronco C. et al., 2010].

В 2010 году в результате работы исследователей Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Group была отмечена неоднородность КРС и выделено пять его типов в зависимости от наличия ОСН/ХСН, а также первичности и вторичности возникновения поражения сердца или почек по отношению друг к другу (таблица 3 [Ronco C. et al., 2010]). Предложенная классификация поможет идентифицировать основные патофизиологические механизмы возникновения КРС, сформулировать оптимальные подходы к его лечению и профилактике, а также оценить величину риска наступления неблагоприятного клинического исхода в каждом случае [Ronco C. et al., 2008; Ronco C. et al., 2010].

Острый КРС (1-й тип) это внезапное ухудшение сердечной деятельности, приводящее к острому повреждению почек (ОПП). Развитие ОПП при остром КРС 1-го типа обусловлено, прежде всего, нарушением перфузии почек вследствие снижения сердечного выброса и/или значительного повышения венозного давления [Ronco C. et al., 2010]).

Хронический КРС (2-й тип) характеризуется наличием хронической кардиальной патологии, приводящей к прогрессированию ХБП вследствие длительной гипоперфузии почек. Характерно повышение продукции вазоконстрикторов (адреналина, ангиотензина, эндотелина) и изменение количества высвобождения эндогенных вазодилататоров (натрийуретических пептидов, оксида азота). Почечная дисфункция широко распространена среди пациентов с ХСН (45–63,6%) и является негативным прогностическим фактором в отношении развития систолической и

диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), а также сердечно-сосудистой смерти [Campbell RC, et al., 2009].

Таблица 3

Дефиниция основных типов кардиоренального синдрома

[Ronco C, McCullough P, Anker S., et al., 2010]

Тип КРС	Характеристика
Острый КРС (1-й тип)	ОСН, приводящая к формированию ОПН
Хронический КРС (2-й тип)	ХСН, приводящая к формированию ХПН
Острый ренокардиальный синдром (3-й тип)	ОПН, приводящая к формированию ОСН
Хронический ренокардиальный синдром (4-й тип)	ХПН, приводящая к формированию ХСН
Вторичный КРС (5-й тип)	Системные состояния, приводящие к формированию ХСН/почечной дисфункции (ОПН, ХПН/ХБП)

Примечание:

ОСН – острая сердечная недостаточность,

ХСН – хроническая сердечная недостаточность,

ОПН – острая почечная недостаточность,

ХПН – хроническая почечная недостаточность,

ХБП – хроническая болезнь почек.

Острый ренокардиальный синдром (3-й тип) представляет собой первичное, внезапное нарушение функции почек (при остром гломерулонефрите или пиелонефрите, остром канальцевом некрозе, которое приводит к острому нарушению функции сердца (СН, аритмиям, ишемии). ОПН влияет на функциональное состояние сердца посредством перегрузки

жидкостью (развитие ОН), гиперкалиемии (аритмии, остановка сердца), уремической интоксикации (развитие перикардита) [Ronco C, et al., 2010].

Хронический ренокардиальный синдром (4-й тип) – это ситуация, когда первичное хроническое поражение почек (хроническая гломерулярная болезнь и аутосомно-доминантная болезнь почек) приводит к нарушению функции сердца (гипертрофии желудочков, диастолической дисфункции) и/или повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений [Ronco C. et al., 2008].

В последние годы растет распространенность хронических нефропатий во всем мире. Основной причиной поражения почек являются сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертензия, заметную роль играют атеросклероз, ХСН и ожирение, то есть заболевания, распространенность которых в последние десятилетия резко возросла. У больных с недиализной ХБП частота сердечно-сосудистой патологии, общая и кардиальная летальность коррелирует с тяжестью почечной дисфункции.

Недавними исследованиями у больных с ХБП выявляется в 10-20 раз более высокий риск кардиальной смертности в сравнении с такой же по возрасту и полу контрольной группой [Ronco C, et al., 2009]. Ряд авторов отмечает ассоциацию ранних стадий ХБП с воспалением, что с течением времени повышает риск кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, более выраженный, чем риск прогрессирования в ТСБП [Sarnak MJ, et al., 2003].

Учитывая значительность 4-го типа КРС, важно выявить потенциальные механизмы, ответственные за увеличение числа кардиоваскулярных заболеваний, ХСН и аритмий. Необходимо понять, как прогрессирующее повреждение почек приводит к поражению сердца через ряд механизмов и факторов риска, как традиционных, так и нетрадиционных, достигая наивысшей степени у больных с ТСБП, находящихся на гемодиализе, что само по себе является уникальным фактором риска [Ronco C, House AA, Haapio M, 2008].

Вторичный КРС (5-й тип) характеризуется наличием сочетанной почечной и кардиальной патологии вследствие острых или хронических системных расстройств, при этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого. Примерами таких состояний являются сепсис, диабет, амилоидоз, системная красная волчанка, саркоидоз.

1.4.1. Патофизиологические механизмы развития кардиоренального синдрома

А. Guyton представил нормальные кардиоренальные взаимоотношения в виде гемодинамической модели, где почки осуществляют контроль объема внеклеточной жидкости путем регуляции процессов экскреции и реабсорбции натрия, а сердце контролирует системную гемодинамику [Bongartz L.G. et al., 2005]. РААС, эндотелий-зависимые факторы и их антагонисты – натрийуретические пептиды и калликреин-кининовая система являются центральными звеньями этой модели. При поражении сердца или почек происходит активация РААС и симпатической нервной системы, развиваются эндотелиальная дисфункция и хроническое системное воспаление с формированием порочного круга, с ускоренным снижением функциональной способности каждого из органов, ремоделированием миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности.

Концепция КРС основана на существовании взаимно влияющих патогенетических факторов, синергичность которых, опосредуемая вовлечением в патологический процесс генетических, гемодинамических, метаболических, структурно-функциональных факторов, нейрогуморальной и провоспалительной активацией, нарушениями липидного и минерального обмена, привела к появлению термина «кардиоренальный синдром» [Bongartz L.G. et al., 2005]. В качестве предрасполагающих факторов КРС обычно рассматривают артериальную гипертензию, анемию, гипер- и дислипидемию, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, метаболический

синдром/ожирение, ХБП, реноваскулярные заболевания [Soni S. et al., 2009; Ronco C. et al., 2010].

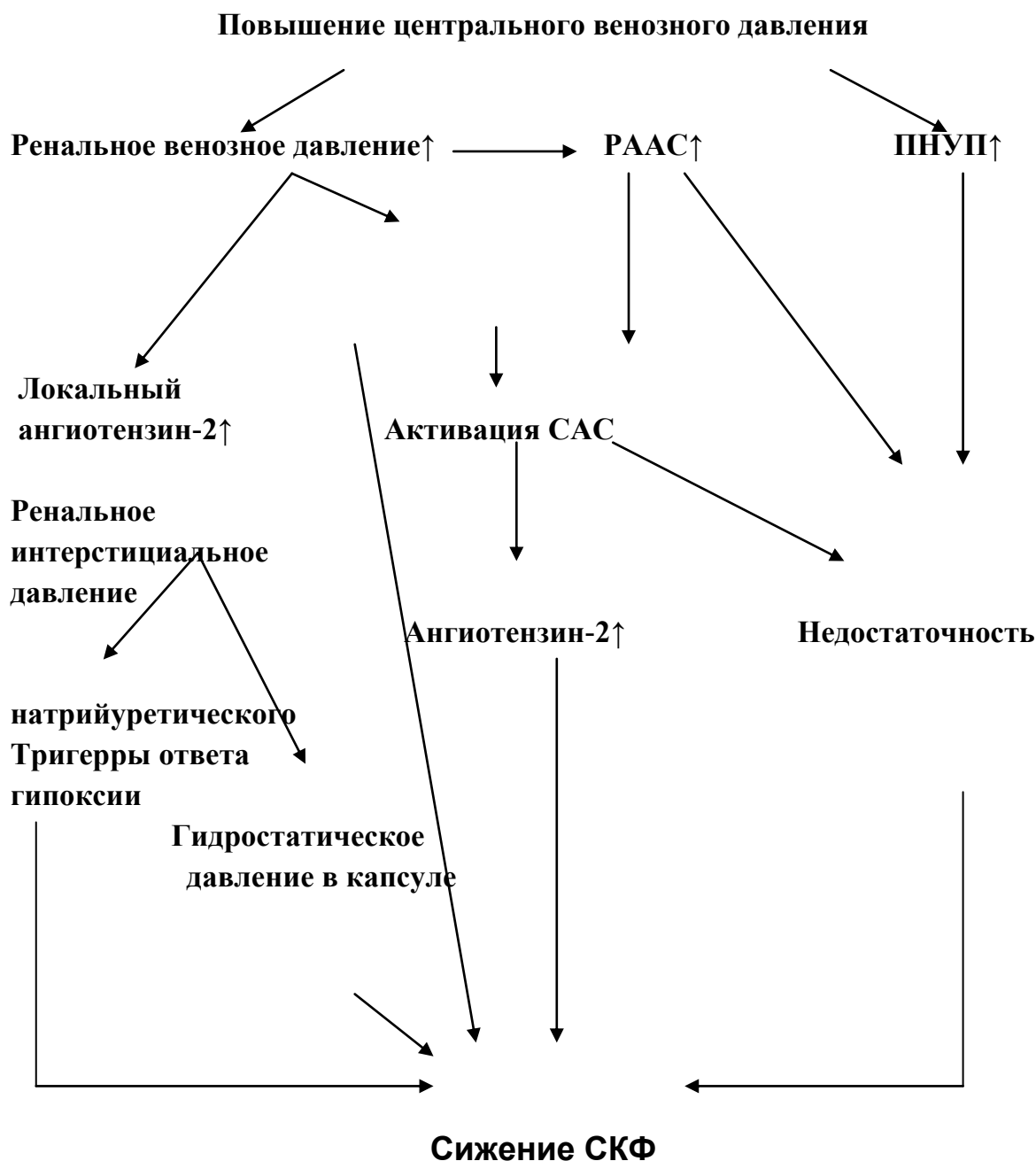


Рис. 5. Основные патофизиологические механизмы кардиоренального синдрома (K. Damman, G. Navis, T.D.J. Smilde et al., 2007, Минасян А. М. и соавт., 2013)

К основным механизма, способствующим формированию КРС, рассматривают повышение центрального венозного давления, снижение перфузии почек, внутрпочечную гипертензию, недостаточность эндогенных механизмов, обеспечивающих эффективный салурез и натрийурез (система натрийуретических пептидов), эндотелиальную дисфункцию, системную провоспалительную и нейрогуморальную активацию, прооксидантный стресс и некоторые другие факторы (рис. 5) [Damman K. et al., 2007].

Обобщая, можно отметить, что все пять типов КРС характеризуются общностью патофизиологических механизмов взаимодействия сердца и почек. Вместе с тем имеются отличительные особенности, как предрасполагающие к формированию КРС, так и ускоряющие патогенетические процессы, лежащие в его основе, что позволяет относить эту категорию больных к тому или иному типу этого синдрома. Выявление патофизиологических особенностей взаимодействия сердца и почек при различных типах КРС, является начальным этапом в понимании сути каждого из них и является существенным как в истолковании механизмов развития, так и для организации будущих исследований в этом направлении.

В целом, можно заключить, что появившаяся недавно целостная концепция КРС, его классификация на типы с определением особенностей каждого, будет способствовать проведению специально спланированных исследований для выявления клинических особенностей, диагностических маркеров, характерных для каждого вида, с целью профилактики развития и ведения этой категории больных.

1.4.2. Микроальбуминурия, как фактор риска развития кардиоренального синдрома

Гипертония, дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность и микроальбуминурия (МА – скорость экскреции альбумина 30-300 мг/сут) являются факторами риска развития кардиоренального метаболического

синдрома [Sowers JR et al., 2011] (Рис. 6). Более того, АГ, дислипидемия и сахарный диабет (СД) вместе взятые приводят к дисфункции эндотелия и прогрессу атеросклероза [Schiffrin EL et al., 2007]. Отсюда становится понятным значение МА, как раннего предиктора в развитии кардиоренального синдрома (КРС) [Ronco C. et al., 2010].

Отмечено существенное влияние МА на кардиоваскулярную смертность и инфаркт миокарда (ИМ), как у диабетиков, так и у больных, не страдающих СД [Mann JFE et al., 2004]. Hillege et al. (2002) указали на значение МА, как фактора риска кардиоваскулярной (КВ) и не КВ смертности в общей популяции. Авторы зарегистрировали МА у 22,5%, умерших от КВ осложнений, и у 16% пациентов смерть не была связана с КВ патологией [Hillege HL et al., 2002]. Отсюда следует, что МА превосходит по значимости остальные классические КВ факторы риска, коррелирует с КВ осложнениями и является их предиктором [Schiffrin EL et al., 2007].

Эндотелиальная дисфункция является одним из начальных механизмов развития атеросклероза и, при вовлечении артерий малого и большого диаметра, присутствует при заболеваниях почек. МА является маркером клубочковой гиперfiltrации, коррелирует с эндотелиальной дисфункцией и является ее манифестацией [Stehouwer CD et al., 2006].



Рис. 6. Кардиоренальный метаболический синдром [Sowers JR, et al. 2011].

Нарушением функции эндотелия, воспалением, дислипидемией в сочетании с прогрессирующим заболеванием почек, можно объяснить акселерацию атеросклероза и превалирование ишемической болезни сердца (ИБС) и СС осложнений при ХБП [Ruggenenti P. et al., 2012].

Ruggenenti P, et al. (2012) выявили взаимосвязь альбуминурии и КВ осложнений у больных со 2 типом СД, АГ и с нормальным уровнем альбумина в моче. Все больные получали ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ). У 16% обследуемых отмечались ИМ, инсульт, случаи коронарной реваскуляризации и госпитализация по поводу декомпенсированной сердечной недостаточности. BENEDICT и ряд других исследований имеют практическое значение, поскольку выявили, что альбуминурия может быть уменьшена воздействием на инсулинорезис-

тентность, регуляцией веса, понижением артериального давления и уровня сахара, а также воздействием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что в итоге предотвратит или замедлит повреждение органов-мишеней [Brouwers FP et al., 2011].

МА связана с повышенным риском КВ заболеваемости и смертности [Gerstein HC et al., 2001; Hanneke J.B.H. Beijers et al., 2009], повышается с возрастом больных и ассоциируется в 20% случаев с АГ и в 30% с СД [Hillege HL et al., 2002]. Она является маркером микроангиопатии и ранней манифестацией СД. Постоянная гипергликемия приводит к гиперфльтрации и активации цитокинов, что приводит к повреждению клубочков, эндотелиальной дисфункции и повышению сосудистой проницаемости с дальнейшим изменением таких кардиоваскулярных факторов риска, как фибриноген, липопротеин А и масса левого желудочка (ЛЖ) [Khan TM et al., 2005; Song KN et al., 2005].

Гипертрофия ЛЖ способствует ИБС, желудочковым аритмиям, внезапной смерти и сердечной недостаточности и коррелирует с МА при СД [Satinder K. et al., 2012]. Что касается липопротеина А, то он синтезируется в печени в ответ на микрофиссуры в эндотелии сосудистой стенки и соединяется с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), образуя атеросклеротическую бляшку в ответ на сосудистые повреждения и является более атерогенным, чем ЛПНП [Siekmeier R. et al., 2008].

Отсюда становится понятной актуальность исследования Douglas et al., где широко дискутируется вопрос влияния статинов на снижение уровня альбуминурии [Douglas K. et al., 2006]. Метаанализ 15 исследований (1384 больных) доказал, что статины снижают альбуминурию на 2% при микроальбуминурии < 30 г/дл и на 48% при ее уровне 30-300г/дл [Douglas K. et al., 2006]. Последнее позволило предложить включить измерение МА в список стандартных исследований у больных с СД 2 типа, поскольку любой уровень МА является фактором риска кардиоваскулярных осложнений.

Учитывая вышеприведенные литературные данные, становится понятной необходимость исследований для выявления уровня альбуминурии, выше которого больные с КРС нуждаются в кардиопротективной терапии статинами и ингибиторами ангиотензин превращающего фермента. Такой терапевтический подход позволит уменьшить роль МА, как фактора риска в развитии КРС.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью изучения роли микроальбуминурии как раннего фактора риска развития КРС нами обследовано 120 больных (40 мужчин и 80 женщин) с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца (ИБС), проходивших стационарное лечение в отделении общей терапии медицинского центра "Сурб Григор Лусаворич" за период с 2012-2015 гг.. Из них 74 больных страдали СД 2 типа. Из 120 обследуемых ИБС выявлена у 97. Средний возраст обследуемых составлял 60.3 ± 7.9 лет. Все больные проходили клиническое и параклиническое обследование, включая:

- оценку объективного статуса,
- общий и биохимический анализы крови,
- общий анализ мочи,
- микроальбуминурию (МА) (с помощью диагностических тест-полосок),
- определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ),
- электрокардиографию (ЭКГ),
- эхокардиографию (ЭхоКГ),
- рентген-исследование органов грудной клетки,
- ультразвуковое исследование внутренних органов.

Для оценки роли МА как раннего диагностического маркера КРС у вышеуказанного контингента больных изучалась взаимосвязь между ЭхоКГ показателями ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), уровнем МА и степенью почечной дисфункции (уровень мочевины, креатинина и СКФ).

Для оценки структурно-функциональной перестройки ЛЖ при различных уровнях МА методом эхокардиографии было обследовано 120 больных с артериальной гипертензией I (33 больных), II (47 больных) и III стадиями (40 больных), из которых сахарный диабет отмечался у 74 пациентов.

Исходя из уровня МА, все 120 больных были разделены на 2 группы: в I группе (50 больных) МА определялась до 20 мкг/мл, во II группе (70 больных) больше 20 мкг/мл. Оценивалось влияние степени МА на конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, толщину задней стенки (ТЗС) и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ.

Для сравнения параклинических (МА, мочевины, креатинина, СКФ) и структурно-функциональных показателей миокарда у больных с АГ и СД 2 типа и без него больные были разделены на 2 группы: I группа 74 больных с СД 2 типа, а II группа 46 больных без него.

У 120 обследуемых проводился корреляционный анализ взаимосвязи показателей МА, индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, ФВ ЛЖ и функциональной способности почек (СКФ, уровень креатинина).

Методы исследования

Оценка функции почек проводилась по определению уровня креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта–Голта [Cirillo M, 2010]:

$$\text{СКФ} = \frac{(140 - \text{Возраст}) * \text{Вес (кг)} * 88}{\text{Креатинин (мкмоль/л)} * 72} \times A$$

A для мужчин – 1,04, для женщин – 1,23.

Уровень креатинина определялся на аппарате StatFax 1904+ с помощью кинетического метода.

Стандартная трансторакальная ЭхоКГ проводилась на аппаратах ALOKA 4000 и Philips 7500 с помощью фазового датчика, с частотой 2.5 MHz. Определялись линейные и объемные параметры камер сердца, систолический и диастолический показатели функции ЛЖ:

- конечно-диастолический размер (КДР) левого и правого желудочков,

- толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и
- толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ в конце диастолы,
- Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывали по методу Симпсона согласно рекомендациям Американского Общества Эхокардиографии [Lang RM, et al. 2005].

Гипертрофию ЛЖ диагностировали при индексе массы миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) 125 г/м² и более у мужчин, и 110 г/м² и более у женщин. Для оценки геометрии ЛЖ рассчитывали относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ

$$\text{ОТСЛЖ} = \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} / \text{КДРЛЖ}.$$

Нормальной геометрией ЛЖ считали ОТС < 0.45 при нормальном индексе ММ ЛЖ. Концентрическое ремоделирование диагностировали при ОТС > 0,45 и нормальном индексе ММ ЛЖ, концентрическую гипертрофию ЛЖ определяли при ОТС > 0.45 и повышенном индексе ММ ЛЖ (>120 г/м²), эксцентрическую гипертрофию ЛЖ – при ОТС < 0.45 и увеличенном индексе ММ ЛЖ (>120 г/м²). Массу миокарда ЛЖ определяли по формуле Devereux R (1986)

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \cdot ((\text{ТМЖП}_\text{д} + \text{ТЗС}_\text{лжд} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3) - 13,6$$

Индекс массы миокарда ЛЖ (г/м²) рассчитывали по формуле: ИММЛЖ = ММЛЖ/S, где S – площадь поверхности тела (м²).

Стадии АГ расценивали по классификации JNC-7 (2003) (табл. 4).

Таблица 4

Классификация АГ по степени повышения АД согласно JNC-7(2003)

Артериальное давление	Систолическое АД (мм рт.ст.)	Диастолическое АД (мм рт.ст.)
Нормальное	<130	<85
Высокое нормальное	130-139	85-89
I степень гипертензии (мягкая)	140-159	90-99
II степень гипертензии (умеренная)	160-179	100-109
III степень гипертензии (тяжелая)	>180	>110

Вес и индекс массы тела определялся по электронным весам Omron HBF- 510. Индекс массы тела (ИМТ) определялся по формуле

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Вес (кг)}}{\text{Рост (м)}^2}$$

В соответствии с рекомендациями ВОЗ разработана следующая интерпретация показателей ИМТ (табл. 5)

Таблица 5

Показатели индекса массы тела

Индекс массы тела (кг/м ²)	Соответствие между массой человека и его ростом
18,5–24,99	Норма
25–30	Избыточная масса тела (предожирение)
30–35	Ожирение первой степени
35–40	Ожирение второй степени
40 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

Уровень холестерина определялся по колориметрическому методу (нормальный уровень холестерина <5.2 ммоль/л).

Исходя из классификации ХБП 1 стадия подразумевает состояния, при которых отмечается нормальная или несколько повышенная СКФ (≥ 90 мл/мин/1.73м²) при незначительных изменениях мочи, что позволяет относить больных с АГ, СД к хроническому КРС, учитывая проявления сочетанного поражения как сердца, так и почек [KDOQI 2007] (таблица 6).

Таблица 6

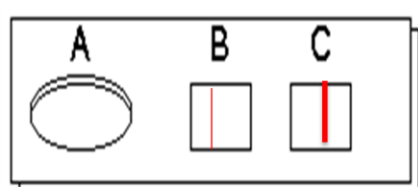
Стадии хронической болезни почек [KDOQI 2007]

Стадия	Описание
Стадия 1	Признаки поражения почек, в том числе изменения мочи и/или данные методов визуализации, при нормальной или повышенной СКФ (≥ 90 мл/мин/1.73м ²)
Стадия 2	Признаки поражения почек при СКФ, составляющей 60-89 мл/мин/1.73м ²
Стадия 3	СКФ 30-59 мл/мин/1.73м ²
Стадия 4	СКФ 15-29 мл/мин/1.73м ²
Стадия 5	Терминальная почечная недостаточность - СКФ < 15 мл/мин/1.73м ²

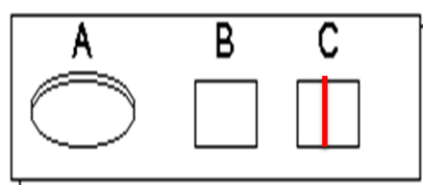
Определение МА. В основе скринингового экспресс-теста для определения альбумина в моче лежит конкуренция человеческого альбумина, конъюгированного с красителем, и свободного альбумина, присутствующего в моче человека, за связывание с иммобилизованными в тестовой зоне кассеты, поликлональными мышинными антителами к человеческому альбумину.

В случае присутствия альбумина в пробе мочи он конкурирует с окрашенным конъюгированным альбумином, присутствующим в стартовой зоне тестовой кассеты, за ограниченное количество мышиных антител, иммобилизованных в тестовой зоне мембраны.

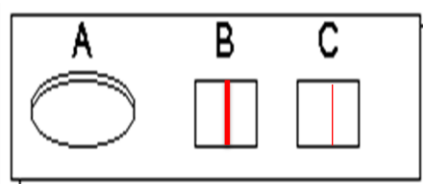
Достаточно высокий уровень альбумина в пробе мочи будет ослаблять или даже подавлять образование окрашенной полосы в тестовой области. Если альбумина в моче нет, в тестовой области появляется хорошо видимая полоса.



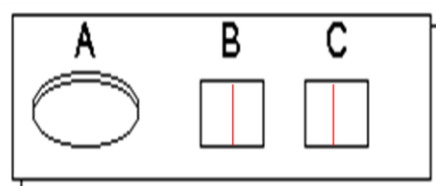
Положительный: Интенсивность цвета контрольной полосы (C) больше интенсивности цвета тестовой полосы (B) - концентрация альбумина > 20 мкг/мл.



Положительный: При отсутствии окрашивания тестовой полосы (B) уровень МА соответствовал 30-65 мкг/мл



Отрицательный: Интенсивность цвета тестовой полосы (B) больше интенсивности цвета контрольной полосы (C) - концентрация альбумина < 10 мкг/мл.



Пограничный: Интенсивность цвета контрольной полосы (C) и тестовой полосы (B) одинаковы - концентрация альбумина - 10 - 20 мкг/мл.

Рис. 7. Интерпретация результатов теста

Исследовалась утренняя моча с визуальным наблюдением результатов теста через 5-10 минут после внесения пробы. Тест считался положительным, если интенсивность цвета контрольной полосы отмечалась больше интенсивности цвета тестовой полосы (концентрация альбумина превышает 20

мкг/мл). При равной интенсивности цвета контрольной и тестовой полосы тест определялся как пограничный, что соответствует концентрации альбумина от 10 до 20 мкг/мл. Отрицательным тест считался при большей интенсивности цвета тестовой, чем контрольной полосы (концентрация альбумина ниже 10 мкг/мл) (рис. 7).

Экспресс тест на выявлении МА является полуколичественным и для статистической обработки необходимо усреднение полученных данных;

- к результатам 10 мкг/мл относились случаи, выявляющие МА в количестве <10 мкг/мл
- к МА равной 15 мкг/мл приписывались результаты тестов от 10-15 мкг/мл, что считалось пограничной МА.
- к тестам, выявляющим МА > 20 мкг/мл приписывались случаи, где МА равнялась 20 мкг/мл,
- случаи МА от 16 мкг/мл до 65 мкг/мл усредненно относились к 30 мкг/мл.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Методы:

Статистическая обработка полученных данных производилась по программе **SPSS 16.0 for Windows** (SPSS 16.0 Inc., NJ, USA) с определением стандартного отклонения. Все количественные показатели были представлены в среднем значении ($M \pm St.Dev$). Показатели между двумя группами оценивались с помощью **t-теста Стьюдента**. Статистически значимым считался показатель **$p < 0.05$** .

При оценке корреляционной взаимосвязи между показателями применялся метод **Пирсона** с определением коэффициента корреляции **r**. Он представляет собой безразмерную величину, которая изменяется от -1 до +1.

При независимом варьировании переменных, когда связь между ними отсутствует, $r=0$.

Чем сильнее связь, тем больше величина коэффициента корреляции. Статистически значимым считался показатель **$p<0.05$** .

При этом положительные значения r указывают на положительную (прямую) связь (т.е. при увеличении значений одной переменной возрастают значения и другой переменной), а отрицательные – на отрицательную (обратную) связь (при возрастании одной переменной другая уменьшается).

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Микроальбуминурия как ранний диагностический маркер кардиоренального синдрома

Современная диагностика острой/хронической СН (ХСН) и острой почечной недостаточности/хронической болезни почек (ХБП) достаточно хорошо разработана и представлена в соответствующих клинических рекомендациях [Nickolas TL, et al. 2008; Soni S., et al. 2009]. В то же время раннее распознавание и отбор пациентов с высоким риском формирования кардиоренального синдрома представляет более серьезный интерес [Vasan RS, 2006; Smith GL, et al. 2006].

Для диагностики СН и почечной дисфункции актуальны и находят широкое применение биологические маркеры, использование которых может быть применимо для идентификации патофизиологической стадии КРС, оценки величины риска, прогноза и исхода, а также мониторингирования эффективности лечения [Vasan RS 2006]. Маркерами, отражающими функциональную способность почек и обладающими хорошей предсказующей ценностью являются креатинин плазмы/мочи, скорость клубочковой фильтрации и альбуминурия [Nickolas TL, et al. 2008].

В то же время становится понятной роль МА, как наиболее доступного метода выявления ранних повреждений клубочковых капилляров вследствие эндотелиальной дисфункции и начальной стадии воспаления. Ряд исследователей изучили связь низких уровней МА (<30мкг/мл) с дальнейшим риском развития ХСН, хронической почечной недостаточности (ХПН) [Gerstein HC, et al. 2001; Klausen K, et al. 2004; Danziger J 2008], отметив по мере возрастания уровня МА повышение риска развития КРС.

В последние годы возрос интерес к изучению кардиоренальных взаимодействий при сахарном диабете (СД) 2 типа [Ruggenenti P., et al. 2012]. Однако мало изучена роль МА как предиктора развития дальнейших кардиоваскулярных осложнений и ее прогностическая значимость. В целом можно заключить, что появившаяся недавно целостная концепция кардиоренального синдрома диктует проведение специально спланированных исследований с целью оптимизации диагностической и лечебной помощи таким пациентам.

Нами определялась МА у 120 больных с артериальной гипертензией, из которых сахарный диабет отмечался у 74 пациентов. У больных с I стадией АГ (I группа – 33 больных) уровень МА < 10 мкг/мл отмечался в 9.1 % случаев, у больных со II стадией АГ (II группа - 47 больных) этот уровень МА отмечался в 10.6% случаев, а у больных с III стадией АГ (III группа - 40 больных) - в 8 % случаев (табл. 8). МА в пределах 15-20 мкг/мл в I группе отмечалась в 48.5 % случаев, во II группе - в 21.3% случаев, а в III группе больных в 20.5% случаев. МА > 20 мкг/мл отмечалась у 12.1% больных I группы, у 44.7 % пациентов II группы и у 27.5% больных III группы, а МА от 30-65 мкг/мл отмечалась у 30.3% больных I группы, у 23.4 % больных II группы и у 42% больных III группы (рис. 8, табл.7).

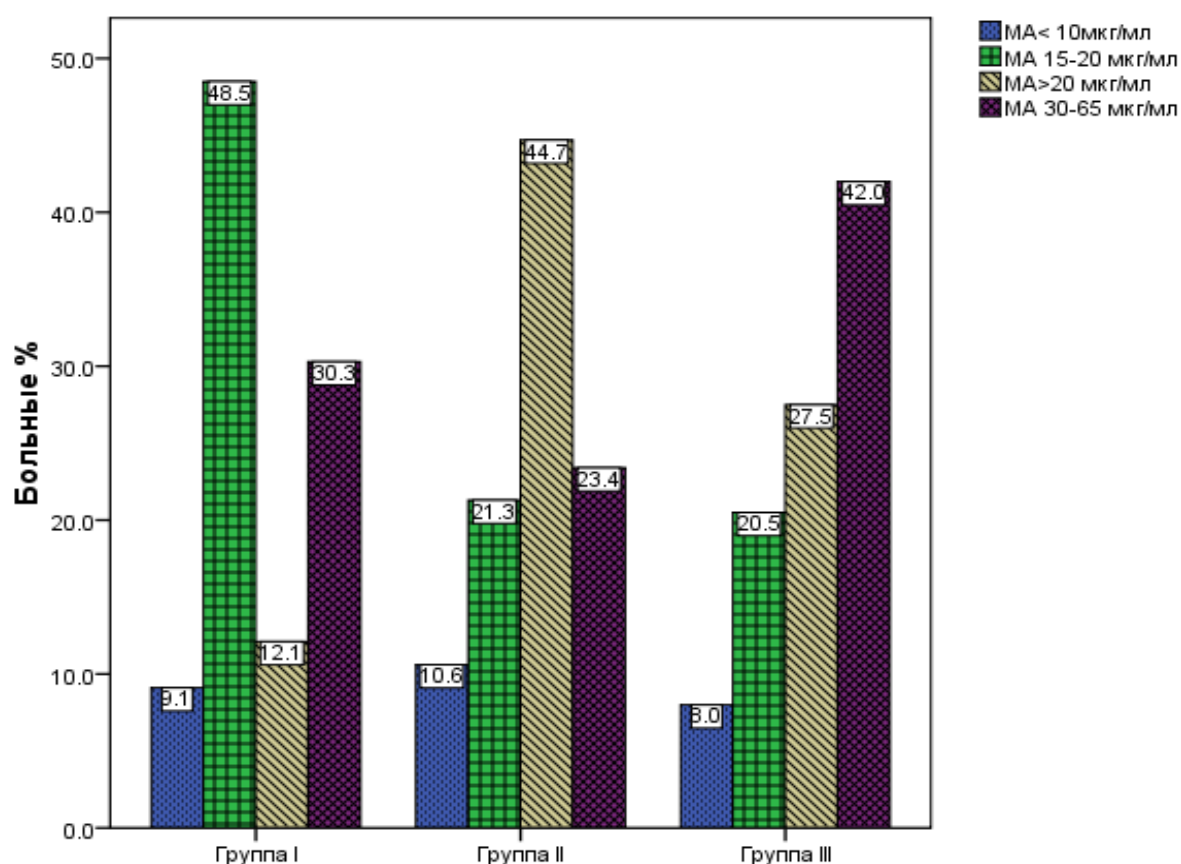


Рис. 8. Уровень микроальбуминурии у больных с I, II и III стадиями АГ и СД 2 типа

I группа-больные с АГ I стадии;

II группа-больные с АГ II стадии;

III группа- больные с АГ III стадии.

Таблица 7

Уровень микроальбуминурии у больных с I, II и III стадиями АГ и СД 2 типа (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

Уровень МА	I группа (33 больных с АГ I стадии)	II группа (47 больных с АГ II стадии)	III группа (40 больных с АГ III стадии)
< 10 мкг/мл	9.1%	10.6%	8%
15-20 мкг/мл	48.5%*	21.3%*	20.5%
> 20 мкг/мл	12.1%**	44.7%**	27.5%
30-65 мкг/мл	30.3%	23.4%*	42%*

Исходя из вышесказанного, выявляется с увеличением стадии АГ достоверное повышение уровня МА, что может явиться предиктором дальнейшего прогрессирования кардиоренальных взаимоотношений, а, следовательно, развития КРС.

Учитывая роль МА как фактора риска развития КРС и дальнейших клинических проявлений этого синдрома мы исследовали больных(120), разделив их на 2 группы: I группа – больные (50) с уровнем МА до 20 мкг/мл, II группа больные (70) с уровнем МА ≥ 20 мкг/мл. Средний возраст обследуемых составлял 60.3 ± 7.9 лет.

Как видно из таблицы 8, у большинства больных II группы с более высокой МА отмечается одышка, боль в области сердца, тахикардия и периферические отеки. Средний уровень АД определяется в пределах 160/90 мм рт.ст. У больных I группы МА определялась < 20 мкг/мл, что соответствовало менее выраженным клиническим проявлениям (табл. 8). Следовательно, ранние клинические проявления КРС чаще отмечаются при более высокой МА.

Таблица 8

*Микроальбуминурия как фактор риска развития
ранних клинических симптомов кардиоренального синдрома*

Симптомы	I группа (n=50)	II группа (n=70)
Одышка	47	54
Боль в области сердца	34	41
Тахикардия	30	43
Периферические отеки	28	39
Среднее артериальное давление	150/90	160/90

I группа: больные с уровнем МА до 20 мкг/мл

II группа: больные с уровнем МА ≥ 20 мкг/мл

Для изучения взаимосвязи между показателями ремоделирования миокарда (КДР ЛЖ, ФВ ЛЖ, ТЗС и ТМЖП) левого желудочка и функцией почек (СКФ, креатинин) больные также были разделены на 2 группы исходя из уровня МА. Уровень креатинина в I группе больных определялся в пределах 86.1 ± 12.8 мкмоль/л (норма 115 мкмоль/л), а СКФ – 89.4 ± 17.3 мл/мин/1,73м² (норма 90-120 мл/мин/1,73м²) (табл. 9). Во II группе пациентов – уровень креатинина составлял 88.3 ± 11.6 мкмоль/л, а СКФ – 83.7 ± 19.3 мл/мин/1,73м² (табл. 9). Вышесказанное позволяет указать на тенденцию к снижению функциональной способности почек с увеличением уровня МА.

Таблица 9

Взаимосвязь степени МА, показателей функции почек и сократительной способности ЛЖ у больных с КРС ($p < 0.05$, ** $p < 0.01$)*

Параметры	I группа (50 больных)	II группа (70 больных)
Возраст	59.7 ± 7.4	60.8 ± 8.3
КДР ЛЖ (N- 3.8-5.6 см)	$5.18 \pm 0.33^*$	$5.29 \pm 0.48^*$
ФВ ЛЖ (N-53% >)	$49.5 \pm 2.9^{**}$	$46.2 \pm 4.2^{**}$
ТЗС ЛЖ (0.8-1.1 см)	$1.16 \pm 0.08^*$	$1.21 \pm 0.09^*$
ТМЖП (0.7-1.1 см)	$1.26 \pm 0.10^*$	$1.31 \pm 0.11^*$
Креатинин (мкмоль/л)	86.1 ± 12.8	88.3 ± 11.6
СКФ (мл/мин/1,73м ²)	89.4 ± 17.3	83.7 ± 19.3
ИММ ЛЖ	135.9 ± 24.1	$156.7 \pm 29.1^*$

I группа: больные с уровнем МА до 20 мкг/мл

II группа: больные с уровнем МА ≥ 20 мкг/мл

Как видно из таблицы 9, показатели КДР ЛЖ, ФВ ЛЖ, ТЗС и ТМЖП достоверно сопоставимы с уровнем МА. Степень МА существенно влияет на геометрию ЛЖ и ФВ ЛЖ – при возрастании МА ≥ 20 мкг/мл отмечается увеличение КДР ЛЖ, ТЗС ЛЖ и ТМЖП и уменьшение ФВ ЛЖ. В I группе – КДР

ЛЖ – 5.18 ± 0.33 см, ТЗС ЛЖ – 1.16 ± 0.08 см, ТМЖП – 1.26 ± 0.10 см, во II группе – КДР ЛЖ – 5.29 ± 0.48 см, ТЗС ЛЖ – 1.21 ± 0.09 см, ТМЖП – 1.31 ± 0.11 см, $p < 0.05$). Что касается ФВ ЛЖ, то она уменьшается с возрастанием МА (в I группе – $49.5 \pm 2.9\%$, во II группе – $46.2 \pm 4.2\%$, $p < 0.01$).

Исходя из полученных данных, отмечаем у больных с уровнем МА ≥ 20 мкг/мл увеличение КДР ЛЖ, ТЗС ЛЖ и ТМЖП, что свидетельствует об умеренной концентрической гипертрофии ЛЖ, а снижение ФВ ЛЖ отражает его систолическую дисфункцию. Отсюда следует, что преклинический уровень МА может явиться предиктором кардиоваскулярных проявлений у больных с артериальной гипертензией в сочетании с СД и без него. Данные HOPE исследования указывают на любой уровень альбуминурии как на фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений [Gerstein HC, et al. 2001]. Более того, Tsoufis et al. (2009) выявили ассоциацию между МА и неблагоприятным типом геометрии ЛЖ у больных с артериальной гипертензией.

Вышесказанное позволяет заключить, что МА, возможно, является преклиническим маркером дисфункции сердца и почек у больных с артериальной гипертензией и СД 2 типа. Следовательно, терапия, способствующая нормализации МА, может отражать тенденцию к понижению кардиоваскулярных событий и ассоциироваться с благоприятным клиническим исходом с замедлением прогрессирования КРС у этих больных.

3.2. Микроальбуминурия как предвестник развития дисфункции миокарда у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

МА ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [Hanneke J.B.H. Beijers, et al. 2009], увеличивается с возрастом больных и сочетается в 20% случаев с артериальной гипертензией и в 30% – с сахарным диабетом [Hillege HL et al.

2002; Volpe M, et al. 2003]. Изучена роль микроальбуминурии, как раннего предвестника кардиоренального синдрома [Jee SH, et al. 2005] и определено наличие МА, гипертензии, дислипидемии, ожирения, инсулинорезистентности в качестве предикторов кардиоренального метаболического синдрома [Sowers JR 2007]. Однако не определен тот уровень микроальбуминурии, при котором она может быть маркером дисфункции миокарда у больных с артериальной гипертензией (АГ) и с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Артериальная гипертензия является проблемой, охватывающей $\frac{1}{4}$ взрослого населения планеты [Kearney PM, et al. 2005]. В развитых и развивающихся странах случаи гипертензии возрастают с увеличением возраста и веса больных. По данным ВОЗ из 16,7 млн смертных случаев 3,9 млн выпадает на долю гипертензии и ее осложнений [WHO 2002]. При изучении взаимосвязи МА и ГЛЖ (особенно концентрической) у больных с АГ выявлено почти в 20 раз повышение риска ГЛЖ и кардиоваскулярных осложнений при наличии МА [WHO 2002].

P. Ruggenent, et al. [2002] изучали взаимосвязь альбуминурии и кардиоваскулярных осложнений у 1208 гипертензивных, нормоальбуминурических больных со 2 типом СД (BENEDICT исследование). Все больные получали ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ) и находились под контролем 9,2 года. У 15,6% пациентов отмечались инфаркт миокарда, инсульт, случаи коронарной и периферической артериальной реваскуляризации и госпитализация по поводу декомпенсированной сердечной недостаточности, в 24% случаев исход был фатальный. Вышесказанное позволило авторам отметить незначительную альбуминурию как независимый предиктор кардиоваскулярных осложнений. BENEDICT [2002] и ряд других исследований имеют практическое значение, поскольку альбуминурия может быть уменьшена воздействием на инсулинорезистентность, регуляцией веса, артериального давления и уровня сахара, а также воздействием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

[Parving HN, et al. 2001], что в итоге предотвратит или замедлит повреждение органов-мишеней [Brouwers FP, et al. 2011].

Ряд авторов [Gajurel RM, Sayami A, 2013] также подтверждает, что МА является предиктором высокого кардиоваскулярного риска как у потенциально здоровых, так и у нелеченных больных с эссенциальной гипертензией. Следовательно, у всех больных с установленным диагнозом АГ рекомендуется проводить ЭхоКГ и определять МА для оценки общего риска, скрининга и ранней диагностики ожидаемых осложнений. Благодаря низкой стоимости и доступности определение МА является диагностическим маркером первой линии для выявления больных с артериальной гипертензией, находящихся в группе высокого риска.

Учитывая роль МА, как предиктора развития артериальной гипертензии и дальнейших кардиоваскулярных осложнений, мы определяли микроальбуминурию и сократительную функцию ЛЖ, а также их взаимосвязь у больных с АГ и СД 2 типа. Нами изучались структурно-функциональные параметры ЛЖ - КДР ЛЖ, ФВ ЛЖ у больных с АГ (I, II и III стадии) и с СД 2 типа методом ЭхоКГ. Определялся уровень МА у того же контингента больных, и исследовалась взаимосвязь показателей дисфункции ЛЖ с МА и клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности у этой категории пациентов.

МА определялась у 74 больных с АГ и СД 2 типа. Средний возраст больных составлял 59.5 ± 7.8 лет. Больные были разделены на три группы: в первую группу был включен 21 больной с I стадией АГ и СД 2 типа, вторую группу составили 25 больных с АГ II стадии и СД 2 типа, в третью группу вошли 28 больных с АГ III стадии и СД 2 типа.

У больных I группы МА отмечалась в пределах 19.3 ± 7.4 мкг/мл, во II группе она составила 20.4 ± 6.6 мкг /мл, а в III – 22.7 ± 7.4 мкг/мл (рис. 9, табл. 10). В этих же группах КДР, ТЗС и ФВ ЛЖ составили 5.15 см/ 1.17 см /48.2% , 5.32 см / 1.22 см/47.6%, 5.25 см/ 1.19 см/46.9% соответственно (табл. 10). Как видно из табл. 10 и рис. 9, 10, при повышении уровня МА отмечается ухудшение

систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ снижается) и изменение показателей, характеризующих степень гипертрофии ЛЖ (КДР, ТЗС).

Таблица 10

Взаимосвязь степени МА и перестройки ЛЖ у больных с АГ и СД 2
типа (KPC) (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

	Группа I	Группа II	Группа III
МА (мкг/мл)	19.3 ± 7.4	20.4 ± 6.6	22.7 ± 7.4*
КДР ЛЖ (N=3.8-5.6 см)	5.15 ± 0.38	5.32 ± 0.45	5.25 ± 0.34
ТЗС ЛЖ (N=0.8-1.1 см)	1.17 ± 0.06	1.22 ± 0.08	1.19 ± 0.09
ФВ ЛЖ (>53%)	48.2 ± 3.7	47.6 ± 4.2	46.9 ± 4.2*

I группа-больные с АГ I стадии;

II группа-больные с АГ II стадии;

III группа- больные с АГ III стадии.

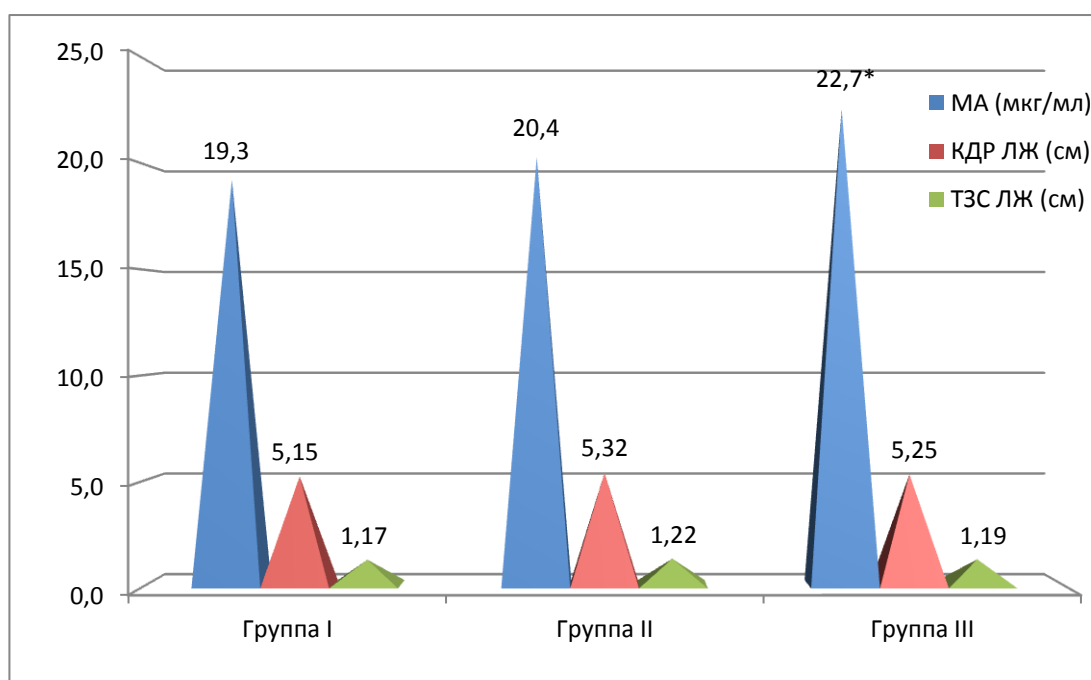


Рис. 9. Взаимосвязь МА с КДРЛЖ и ТЗСЛЖ у больных с АГ и СД 2 типа (КРС)
(* $p<0.05$).

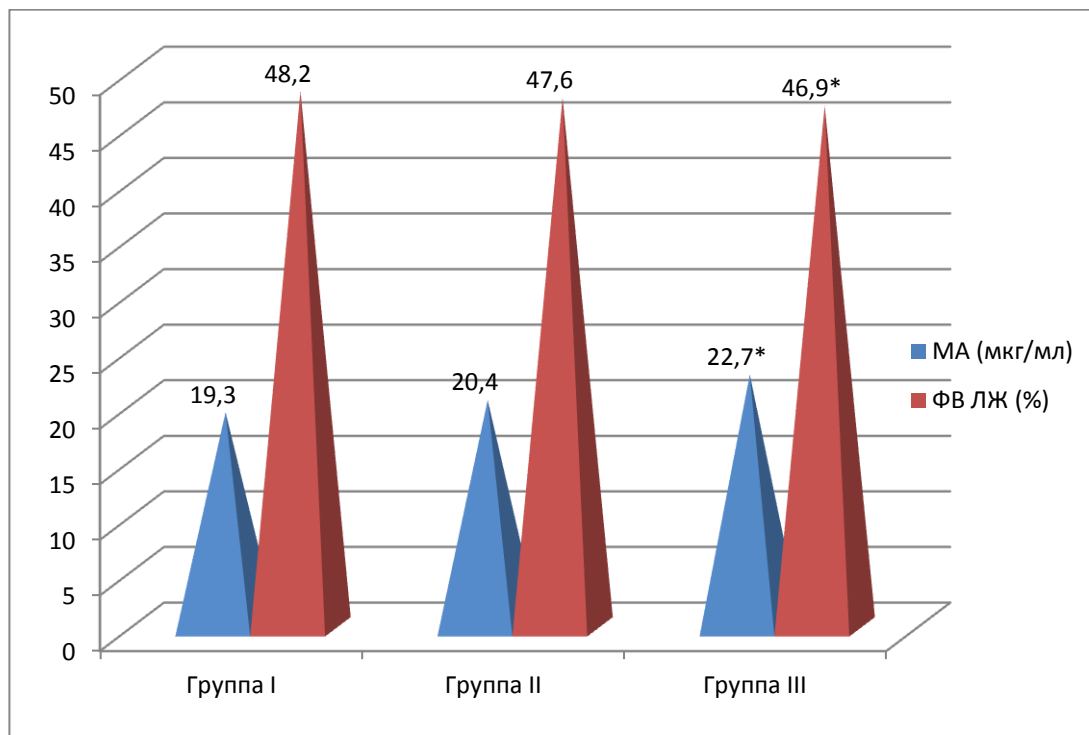


Рис. 10. Взаимосвязь МА с фракцией выброса ЛЖ у больных с АГ и СД 2
(КРС) типа (* $p<0.05$)

Таким образом, у больных с более высоким уровнем МА выявлялись нарушения функции ЛЖ с пониженной фракцией выброса и концентрической гипертрофией ЛЖ.

Резюмируя можно отметить, что МА не только ассоциируется с увеличением массы миокарда ЛЖ, но также связана с преклиническим нарушением систолической функции ЛЖ. Выявленное нами взаимодействие повышенного артериального давления, увеличенной массы ЛЖ, изменения его геометрии и нарушения функции, увеличивает роль МА как раннего и надежного маркера, преклинических, структурных и функциональных изменений сердца. Ассоциация альбуминурии и кардиоваскулярного риска

проявляется в течение продолжительного времени, однако не отмечен пороговый уровень МА, определяющий больных с высоким риском и тех, кто защищен от сердечно-сосудистых заболеваний. Этот возрастающий риск значительно уменьшается при ранней терапии АПФ-ингибиторами [Ruggenenti P, et al. 2012].

Тщательный контроль сердечно-сосудистого риска является предопределяющим для дорогостоящего терапевтического подхода при ведении больных с АГ и СД 2 типа [Pontremoli R, et al. 2004]. Знание сочетанных факторов риска СД 2 типа и АГ, определение поражения органов-мишеней или, связанных с ними клинических состояний, является важным для ведения этой категории больных. Необходимость дальнейших исследований для определения уровня альбуминурии, выше которого кардиопротективная терапия оказывает ощутимый эффект в этой популяции больных, очевидна.

При сравнении параклинических (МА, мочевины, креатинина, СКФ) и структурно-функциональных показателей миокарда у больных с АГ и СД 2 типа и без него можно отметить при наличии СД их значительное изменение (табл. 11): выявляется более высокий ИМТ и уровень МА. В I группе больных отмечается тенденция к понижению функции почек (таблица 11).

Таблица 11

Характеристика и параклинические данные больных с КРС ($p < 0.05$)*

Параметры	I группа (n=74)	II группа (n=46)
Возраст	59.5 ± 7.8	61.6 ± 8
ИМТ (кг/м²)	30.1 ± 4.1*	28.7 ± 3.6*
Ср. АД (мм рт.ст.)	170/90	160/90
Мочевина (мкмоль/л)	6.1 ± 1.7	5.9 ± 1.5
Креатинина (мкмоль/л)	87.6 ± 12.1*	84.5 ± 12.2*
СКФ (мл/мин/1,73м²)	84.1 ± 19.3	87.5 ± 17.4

I группа: больные с АГ и СД

II группа: больные с АГ без СД

Таблица 12

Структурно- функциональные показатели миокарда у больных с КРС

(* $p < 0.05$)

	I группа (n=74)	II группа (n=46)
КДР ЛЖ (N=3.8-5.6 см)	5.24 ± 0.39	5.27 ± 0.48
ТМЖП (N=0.7-1.1 см)	1.29 ± 0.11*	1.21 ± 0.11*
ТЗС ЛЖ (N=0.8-1.1 см)	1.20 ± 0,09	1.18 ± 0.09
ОТС (N< 0.45)	0.48 ± 0.04*	0.47 ± 0.04*
ИММ (г/м ²)	148.02 ± 23.3	142.8 ± 28.1
ФВ ЛЖ (N- 53% >)	46.2 ± 3.7	48.2 ± 4.5*

I группа: больные с АГ и СД

II группа: больные с АГ без СД

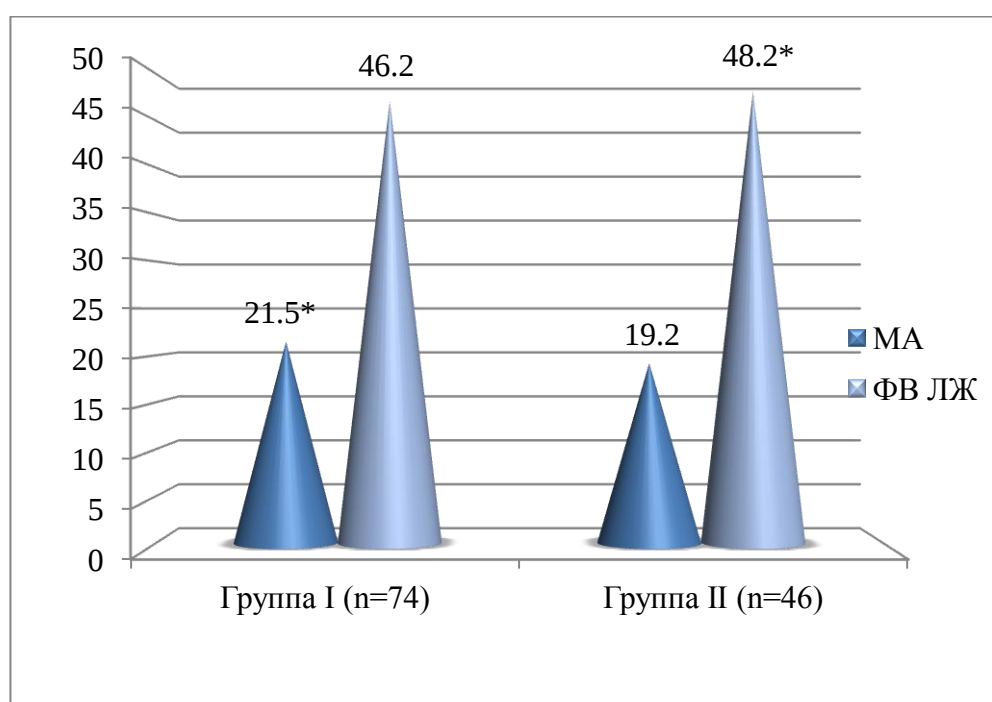


Рис. 11. Взаимосвязь МА с фракцией выброса ЛЖ у больных с КРС

Изучение взаимосвязи степени МА с ФВ ЛЖ у больных с КРС выявляет при более высокой МА меньшие значения ФВ ЛЖ, что свидетельствует о большей вероятности ремоделирования миокарда ЛЖ при прогрессировании МА, особенно, если учесть изменение показателей структурно-геометрической перестройки ЛЖ, с тенденцией к их достоверному увеличению (табл.12, рис.11).

Вышесказанное свидетельствует о том, что одновременное наличие нескольких факторов риска развития КРС, таких как АГ, СД и МА, может способствовать ремоделированию миокарда ЛЖ, изменению функции почек, а следовательно увеличить риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений и ухудшить прогноз у этого контингента больных.

Нами проводился также корреляционный анализ взаимосвязи между рядом показателей структурно-геометрической перестройки ЛЖ (КДР ЛЖ, ТЗС ЛЖ, ОТС ЛЖ, ФВ ЛЖ) и уровнем МА у больных с АГ и СД 2 типа (рис. 12, 13) имеется положительная корреляция между уровнем МА и ТЗС ЛЖ (коэффициент корреляции Пирсона - $r=0.4$, $p<0.01$), тогда как с КДР ЛЖ не имеется достоверной корреляции, что характеризуется концентрической гипертрофией ЛЖ, которая протекает без увеличения его конечно-диастолического размера, а в ряде случаев и с уменьшением КДР ЛЖ (рис. 13).

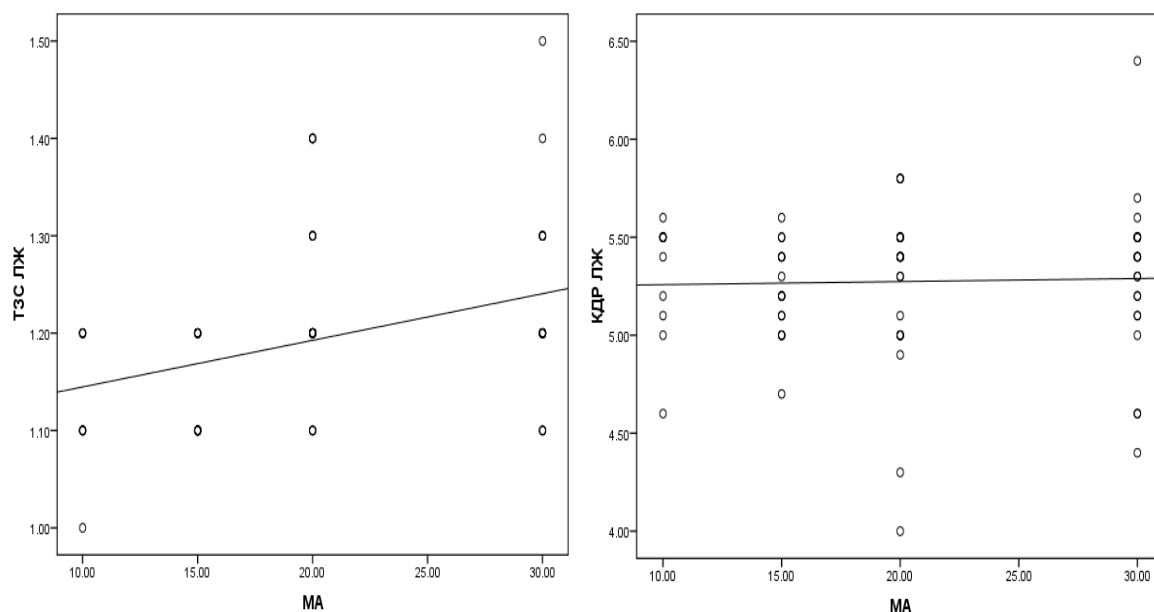


Рис. 12. Взаимосвязь между величиной ТЗС ЛЖ, КДР ЛЖ и уровнем МА у больных с КРС

При анализе взаимосвязи между показателями ФВ ЛЖ и МА у того же контингента больных наблюдается корреляция обратной направленности (коэффициент корреляции Пирсона - $r = -0.39$, $p < 0.01$): при повышении уровня МА ФВ ЛЖ заметно уменьшается. Установлена также положительная взаимосвязь между ОТС ЛЖ и МА (коэффициент корреляции Пирсона - $r = 0.3$, $p < 0.05$) (рис. 13).

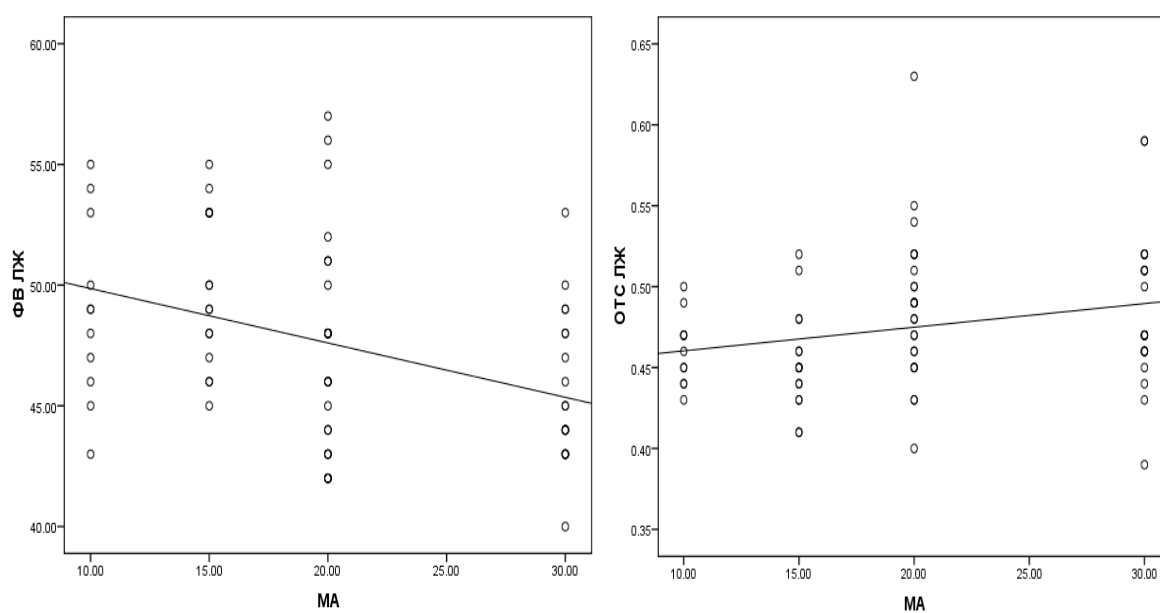


Рис. 13. Взаимосвязь между величиной ФВ ЛЖ, ОТС ЛЖ и уровнем МА у больных с АГ и СД 2 типа.

Таким образом, ремоделирование ЛЖ у больных с СД 2 типа и АГ проявляется концентрической гипертрофией ЛЖ без его дилатации. Полученные результаты могут свидетельствовать о значимой роли МА, как предвестника развития дисфункции миокарда у этой категории больных.

3.3. Взаимосвязь микроальбуминурии и функционального состояния почек с сократительной способностью левого желудочка у больных с кардиоренальным синдромом (2 и 4 типы)

Хроническая болезнь почек (ХБП) отмечается у 10-16% взрослого населения Азии, США, Австралии и Европы и является глобальной проблемой здравоохранения [Levey AS, et al. 2010]. Она повышает риск общей смертности и кардиоваскулярных заболеваний, а также возможность прогрессирования до терминальной почечной недостаточности [Sarnak MJ, et al. 2003; Levey AS, et al. 2010]. Согласно рекомендациям KDOQI протоколов 2002г., ХБП определяется как поражение почек, оцениваемое потерей альбумина и снижением уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что лежит в основе ее подразделения на стадии [KDOQI 2002].

В исследованиях последних лет описывается связь СКФ и альбуминурии с клиническим исходом у обследуемых в общей популяции, что дает возможность представить пороговые величины СКФ (<60 мл/мин/1.73м²) и МА, являющиеся факторами риска, повышающими смертность [Coresh J, et al.

2007]. Изолированная МА без понижения СКФ, без изменения осадка мочи или наличия заболеваний с изменением структуры почек является единственным маркером для диагностики ХБП, что выявляется по данным NHANES (The National Health and Nutrition Examination Survey) исследования (1999-2004) у 90% больных с первой стадией ХБП и у 87% - со второй стадией [Coresh J, et al. 2007]. В другом крупномасштабном исследовании (65.589 больных) показана в 27 раз большая вероятность прогрессирования ХБП в терминальную стадию при СКФ > 60 мл/мин/1.73м² и наличии МА, что при значениях СКФ < 60 мл/мин и МА возрастает до 80 раз. Данные эпидемиологических исследований с обследованием более 65 тыс. больных поддерживают точку зрения о МА, как о “биомаркере” неблагоприятного исхода даже у пациентов с нормальной функцией почек [Glassock RJ 2010]. Это позволяет заключить, что понятие МА должно включаться в перечень биомаркеров, обозначающих как риск развития, так и прогрессирования ренальной дисфункции.

Ремоделирование миокарда при ХБП развивается в связи с влиянием ряда факторов: перегрузка давлением и объемом, анемия, воздействие ряда прессорных гормонов [Sisakian AS, et al. 2005]. Ряд показателей, определяющих степень почечной дисфункции (СКФ, креатинин), может иметь определенную роль в нарушении гемодинамики и прогрессировании сердечной недостаточности. Исходя из вышесказанного мы изучили взаимосвязь между ЭхоКГ показателями ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), уровнем МА и степенью почечной дисфункции у больных с КРС 2 и 4 типов.

Больные (n=120) были разделены на 2 группы исходя из уровня МА: у больных I группы (n=50) МА отмечалась в пределах 14.7 ± 4.45 мкг/мл, во II группе (n=70) она составила 24.8 ± 5.03 мкг/мл. В I группе больных уровень креатинина и СКФ составили 86.1 ± 12.8 мкмоль/л и 89.4 ± 17.3 мл/мин/1.73м², а во II группе - 88.3 ± 11.6 мкмоль/л и 83.7 ± 19.3 мл/мин/1.73м², соответственно. Следовательно, чем выше уровень МА, тем больше показатель креатинина и меньше СКФ, т.е. отмечаются начальные проявления нарушения функции почек (табл. 13).

Таблица 13

Функция почек и показатели структурно-функциональной перестройки

ЛЖ у больных с КРС (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

Параметры	I группа (50 больных)	II группа (70 больных)
Возраст	59.7 ± 7.4	60.8 ± 8.3
МА (мкг/мл)	14.7 ± 4.45	24.8 ± 5.03*
КДР ЛЖ (3.8-5.6 см)	5.18 ± 0.33*	5.29 ± 0.48*
ОТС ЛЖ	0,47±0,03	0,48±0,04
ТЗС ЛЖ (0.8-1.1 см)	1.16 ± 0.08**	1.21 ± 0.09**
ТМЖП (0.7-1.1 см)	1.26 ± 0.10*	1.31 ± 0.11*
ФВ ЛЖ (53% >)	49.5 ± 2.9**	46.2 ± 4.2**
Креатинин (мкмоль/л)	86.1 ± 12.8	88.3 ± 11.6
СКФ (мл/мин/1,73м ²)	89.4 ± 17.3	83.7 ± 19.3
ИММ ЛЖ	135.9 ± 24.1	156.7 ± 29.1*

I группа: больные с уровнем МА до 20 мкг/мл

II группа: больные с уровнем МА ≥ 20мкг/мл

У больных I группы КДР, ТЗС, ОТС, ФВ и ИММ ЛЖ отмечались в пределах $5,18 \pm 0,33 \text{ см} / 1,16 \pm 0,08 \text{ см} / 0,47 \pm 0,03 / 49,5 \pm 2,9\% / 135,9 \pm 24,1 \text{ г/м}^2$, а во II группе – $5,29 \pm 0,48 \text{ см} / 1,21 \pm 0,09 \text{ см} / 0,48 \pm 0,04 / 46,2 \pm 4,2\% / 156,7 \pm 29,1 \text{ г/м}^2$, соответственно (табл.13).

Сравнительная характеристика основных структурно-функциональных показателей миокарда по данным ЭхоКГ исследования у больных с хроническим КРС выявляет у обследуемых II группы (МА- 24.8 ± 5.03 мкг/мл) больший КДР ЛЖ ($5,29 \pm 0,48$ см) и более выраженное снижение ФВ ЛЖ ($46.2 \pm 4.2\%$). Степень ГЛЖ также значительна (ТЗС ЛЖ $-1,21 \pm 0,09$ см) у больных II группы ($1,16 \pm 0,08 \text{ см}$), чем тот же показатель у больных I группы (табл. 13). Корреляционный анализ выявил прямую пропорциональную зависимость между уровнем МА и ОТС ЛЖ, КДР ЛЖ и ИММ ЛЖ соответственно $r=0,2, r=0,3, r=0,3$ ($p<0,05$) и обратную – между ФВ ЛЖ и МА ($r=(-0,44)$) умеренная корреляция $p<0,05$ (рис. 14, 15).

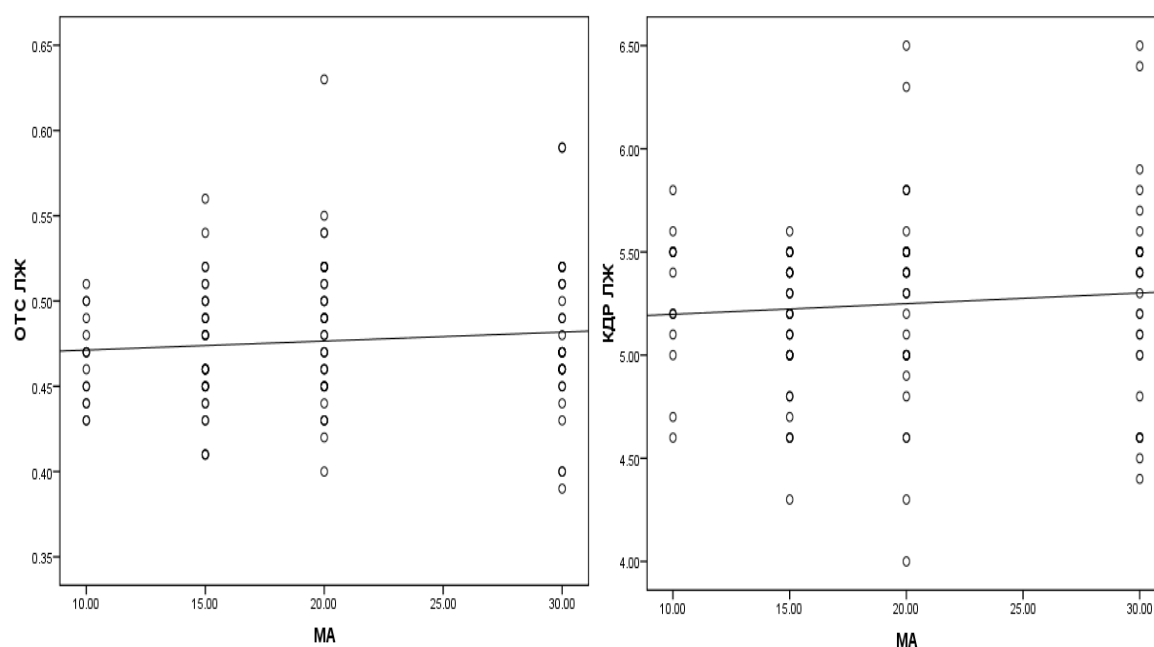


Рис. 14. Взаимосвязь между величиной КДР ЛЖ, ОТС ЛЖ и уровнем МА у больных с КРС

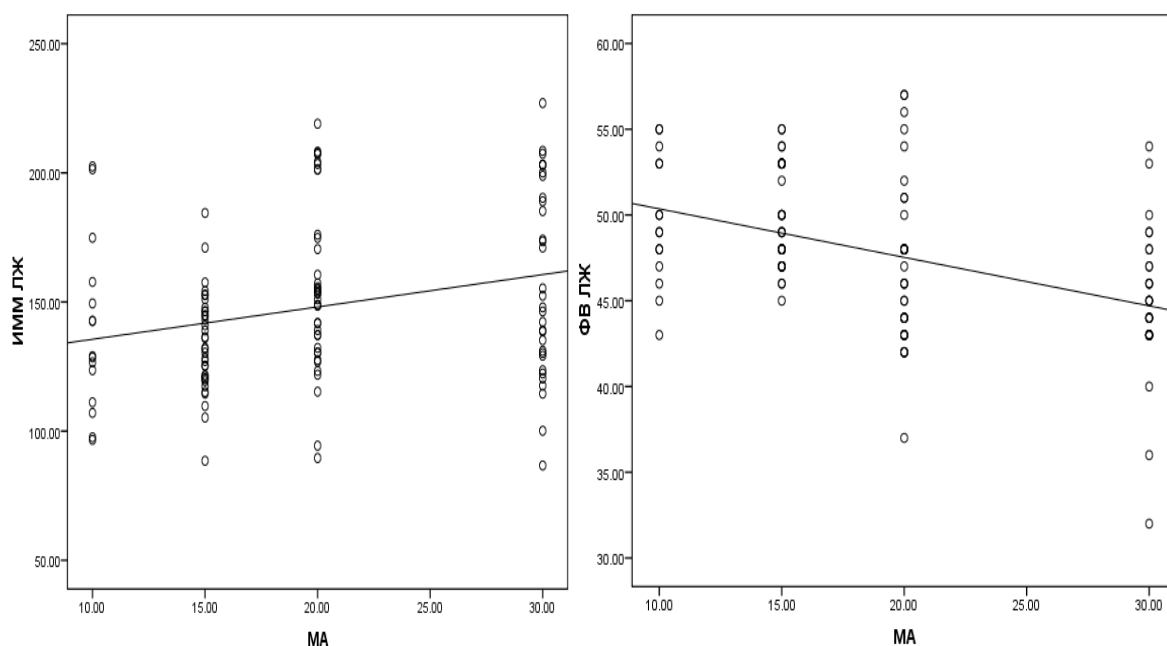


Рис. 15. Взаимосвязь между величиной ИММ ЛЖ, ФВ ЛЖ и уровнем МА у больных с КРС

Резюмируя можно отметить, что более высокий или пороговый уровень МА сопровождается повышением уровня креатинина и уменьшением СКФ, ассоциируется с увеличением массы миокарда ЛЖ и связан с преклиническим нарушением систолической функции ЛЖ. Выявленное нами взаимодействие повышенного артериального давления, увеличенной массы миокарда ЛЖ, изменения его геометрии и нарушения функции увеличивает роль МА как раннего и надежного маркера кардиальных, преклинических, структурных и функциональных изменений миокарда.

Данные ряда исследований указывают на уровни СКФ и альбуминурии, используемые для определения и разделения ХБП на стадии, учитывая осложнения, степень риска и оценку эффективности ведения этих больных. Полученные нами результаты позволяют отметить уровень МА (24.8 ± 5.03 мкг/мл), при котором определяется большая вероятность нарушения сократительной функции ЛЖ, что даст возможность более раннего предсказания и предотвращения прогрессирования ХБП, а следовательно и КРС.

Результаты по изучению взаимосвязи между показателями ремоделирования миокарда левого желудочка и функцией почек указывают на сохранение систолической функции ЛЖ на начальных стадиях почечной дисфункции, что имеет, по нашему мнению, компенсаторный характер. Однако, прогрессирование дисфункции почек сопровождается нарушением данной тенденции. Изучение ряда структурных показателей ЛЖ при снижении функции почек выявило развитие выраженной концентрической гипертрофии ЛЖ без увеличения его КДР, что характерно для концентрического ремоделирования ЛЖ, с развитием гиперкинетического типа кровообращения с целью сохранения минутного объема кровотока при невыраженном нарушении почечной функции при ХБП. Выявленные механизмы ремоделирования миокарда при хроническом КРС могут явиться основой для ранней диагностики недостаточности кровообращения, а также направленной и патогенетически оправданной фармакотерапии у этой категории больных.

3.4. Метаболический синдром и хроническая болезнь почек с точки зрения микроальбуминурии

Метаболический синдром (МС) включает совокупность различных метаболических нарушений, которые ассоциируются с кардиоваскулярными заболеваниями, инсультом и различными причинами смерти в общей популяции [Ford ES, et al. 2003; Chen J et al. 2004]. Компонентами МС являются ожирение, дислипидемия (высокое значение триглицеридов и низкий уровень липопротеидов высокой плотности), повышенное АД, нарушение толерантности к глюкозе. Определение МС представляется разными организациями (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (2001), the International Diabetes Federation (IDF) (2011), World Health Organization (WHO)) по-разному, однако, обычными составляющими формулировки этого синдрома являются резистентность к инсулину и ожирение.

С увеличением количества пациентов с сидячим образом жизни и высокого до 30% ожирения в разных по возрасту и полу обследуемых группах

превалирование МС доходит до 34%. Количество больных с ХБП увеличивается в США в течение того же промежутка времени [USRDS 2008]. Предыдущие исследования отметили независимую ассоциацию между МС и МА или протеинурией и ХБП [Chen J, et al. 2004; Kurella M, et al. 2005; Lucove J, et al. 2008]. Обобщая, можно отметить, что риск развития ХБП и протеинурии с МС и его компонентами различен в этих исследованиях – в одних выявляется позитивная взаимосвязь, а в небольшом количестве случаев – статистически незначительная ассоциация [Kurella M, et al. 2005; Kitiyakara C, et al. 2007; Tozawa M, et al. 2007]. Более того, СД и АГ являются лидирующей причиной развития как ХБП, так и ТСБП. Поскольку нарушение толерантности к глюкозе и повышение АД включены в определение МС, исследование ассоциации между компонентами МС и развитием ХБП является важным.

Исходя из вышесказанного мы изучили взаимосвязь между пороговой МА и показателем холестерина у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Для изучения проявления МА в рамках кардиоренального метаболического синдрома обследуемые (n=120) были разделены на 2 группы исходя из уровня МА: у больных I группы (n=50) МА отмечалась в пределах 14.7 ± 4.45 мг/мл, во II группе (n=70) она составила 24.8 ± 5.03 мг/мл. В I группе больных уровень креатинина и СКФ составили 86.1 ± 12.8 мкмоль/л и 89.4 ± 17.3 мл/мин/1.73м², а во II группе: 88.3 ± 11.6 мкмоль/л и 83.7 ± 19.3 мл/мин/1.73м², соответственно. Уровень холестерина у больных I группы составлял 5.51 ± 1.17 ммоль/л, а у больных II группы 5.63 ± 1.33 ммоль/л. ИМТ у обследуемых определялся в пределах 29.7 ± 3.8 кг/м² (I группа) и 29.6 ± 4.13 кг/м² (II группа) (Табл. 14). Анализ сравнения уровня МА и показателя холестерина не выявил статистической достоверности, что позволило отметить отсутствие необходимости для коррекции липидного обмена статинами при выявлении любой МА в рамках МС.

Таблица 14

*Взаимосвязь между МА, ИМТ и уровнем холестерина и показателей функции почек у больных с кардиоренальным метаболическим синдромом (*p<0,05)*

	I группа 50 больных	II группа 70 больных
ИМТ (кг/м ²)	29.7±3.8	29.6±4.13
Холестерин (ммоль/л)	5.51±1.17	5.63±1.33
Креатинин (мкмоль/л)	86.1 ± 12.8	88.3 ± 11.6
СКФ (мл/мин/1,73м ²)	89.4 ± 17.3	83.7 ± 19.3

I группа: больные с уровнем МА до 20 мкг/мл

II группа: больные с уровнем МА ≥ 20мкг/мл

Нами также изучалась взаимосвязь между МА и уровнем холестерина, исходя из наличия или отсутствия СД 2 типа. Больные (120) были разделены на 2 группы: в I группе (74 больных) отмечался СД 2 типа, во II группе больных СД 2 типа отсутствовал.

Как видно из таблицы 15 МА у больных I группы уровень МА < 10 мкг/мл отмечался в 6.7 % случаев, у больных II группы этот уровень МА отмечался в 8.7% случаев, МА в пределах 15-20 мкг/мл в I группе отмечалась в 21.6 % случаев, во II группе - в 41.3% случаев. МА > 20 мкг/мл отмечалась у 31.1% больных I группы и у 28.2 % пациентов II группы, а МА от 30-65 мкг/мл отмечалась у 40.6% больных I группы, у 21.6 % больных II группы (рис. 16, табл. 15). Таким образом, при наличии СД 2 типа уровень МА повышается, что может явиться предиктором дальнейшего прогрессирования кардиоренальных взаимоотношений, а, следовательно, развития КРС.

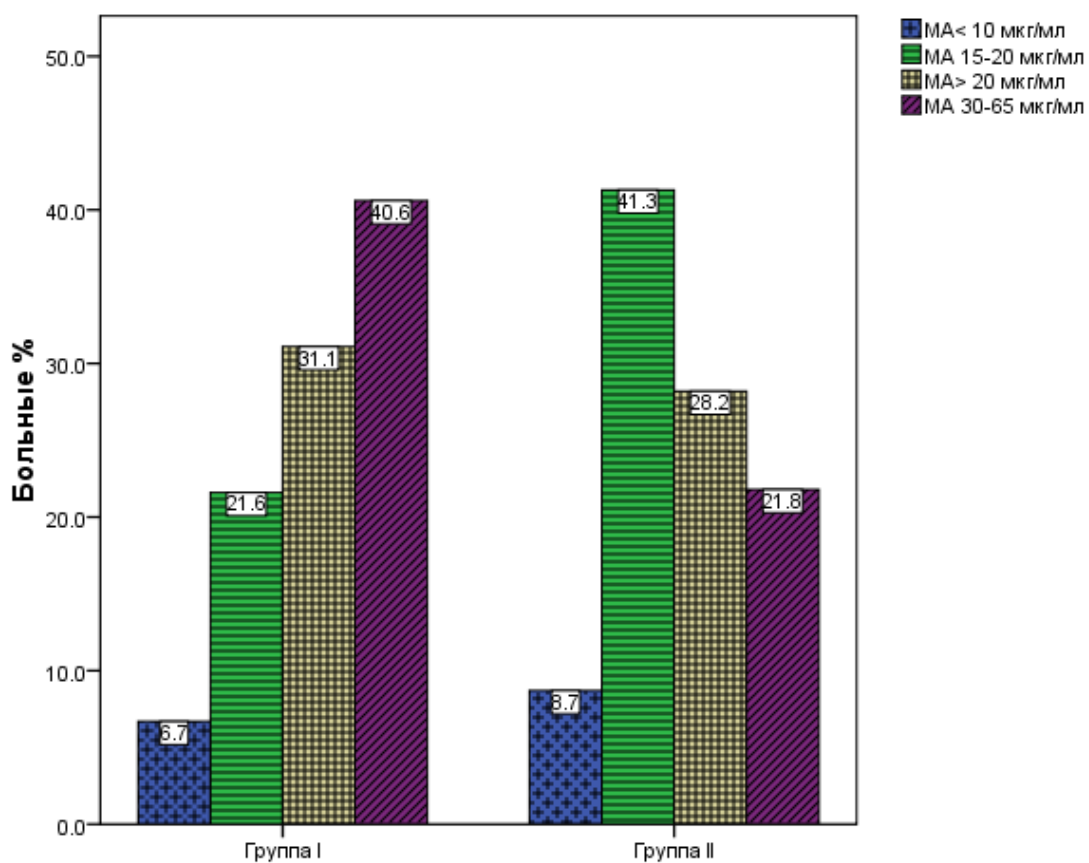


Рис. 16. Уровень микроальбуминурии у больных с КРС

I группа: больные с АГ и СД

II группа: больные с АГ без СД

Таблица 15

Уровень микроальбуминурии у больных с КРС (* $p < 0,05$)

Уровень МА	I группа 74 больных с АГ и СД	II группа 46 больных с АГ без СД
< 10 мкг/мл	6.7%	8.7%
15-20 мкг/мл	21.6%*	41.3%*
> 20 мкг/мл	31.1%	28.2%

30-65 мкг/мл	40.6%*	21.6%
--------------	--------	-------

У больных I группы при более высоком уровне МА (21.5 ± 7.2 мкг/мл) отмечалось увеличение ИМТ (30.1 ± 4.1 кг/м²) и уровня холестерина (5.7 ± 1.27 ммоль/л), по сравнению с теми же данными у больных II группы (МА: 24.8 ± 5.03 мкг/мл, ИМТ: 28.7 ± 3.6 кг/м², холестерин: 5.5 ± 1.26 ммоль/л) (табл. 16).

Таблица 16

Взаимосвязь между МА, ИМТ и уровнем холестерина у больных с кардиоренальным метаболическим синдромом ($p < 0.05$)*

	I группа 74 больных	II группа 46 больных
МА (мкг/мл)	$21.5 \pm 7.2^*$	19.2 ± 6.4
ИМТ (кг/м ²)	$30.1 \pm 4.1^*$	28.7 ± 3.6
Холестерин (ммоль/л)	5.7 ± 1.27	5.5 ± 1.26

I группа: больные с АГ и СД

II группа: больные с АГ без СД

Более того, отмечена положительная корреляция между уровнем МА и ИМТ а также МА и показателями холестерина, и у больных с КРС (коэффициент корреляции - $r=0.2$ / $p < 0.05$ /). (рис.17, 18). Во II группе статистической зависимости не выявлено.

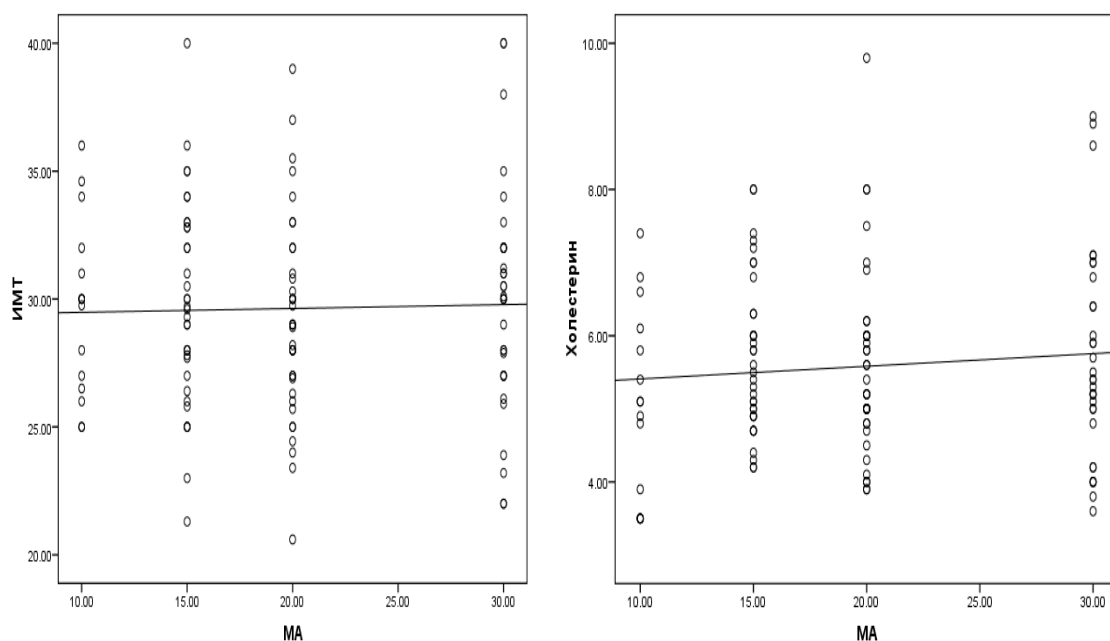


Рис. 17. Взаимосвязь между ИМТ, показателем холестерина и уровнем МА у больных с КРС

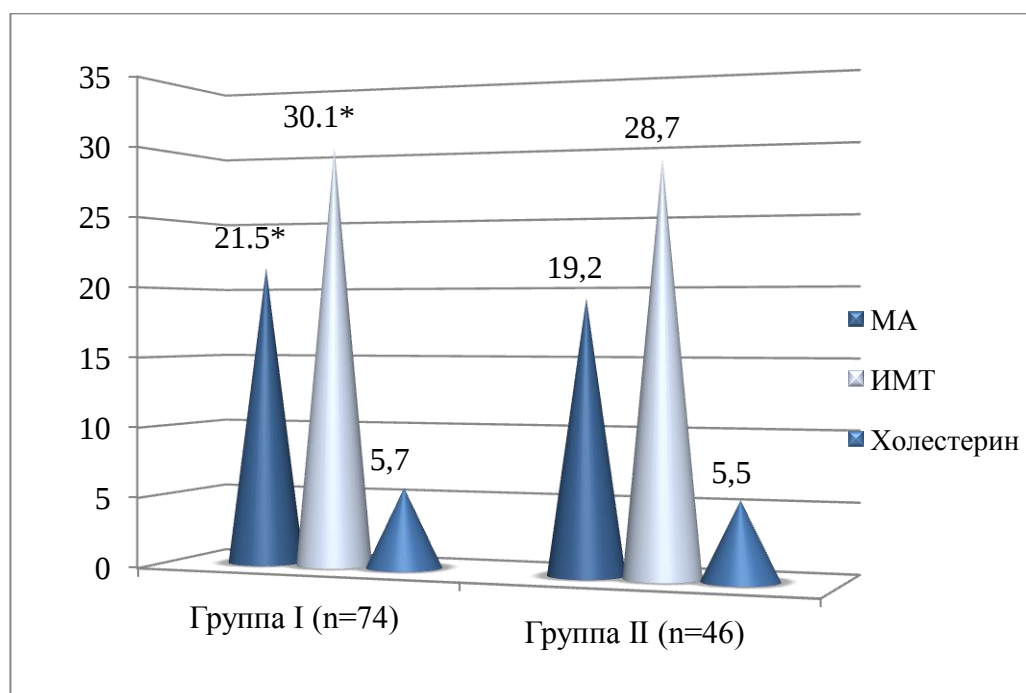


Рис. 18. Взаимосвязь МА с ИМТ и холестерином у больных с КРС (* $p < 0.05$)

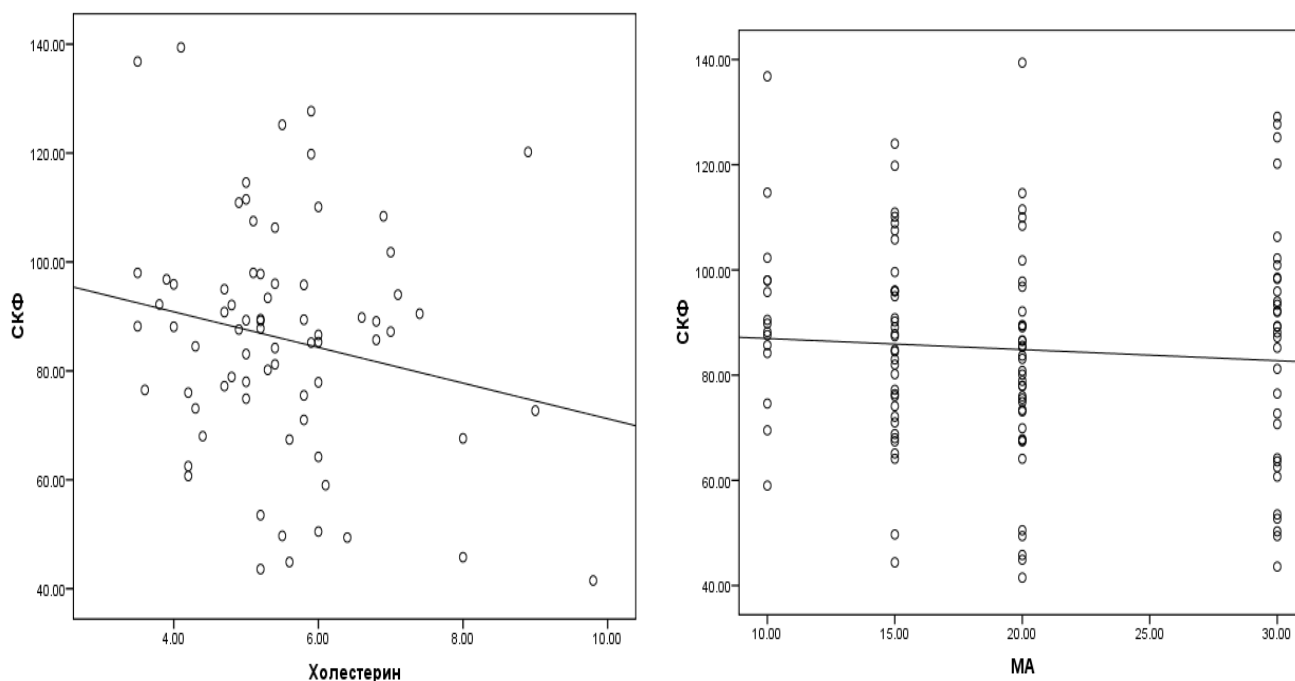


Рис. 19. Взаимосвязь между СКФ, показателем холестерина и уровнем МА у больных с КРС

Исследование также выявило высокий риск дальнейшей почечной дисфункции при ожирении. У больных I группы проводилось также сравнение ИМТ, показателей холестерина и функции почек (СКФ, креатинин), что выявило обратную корреляцию, т.е. при увеличении ИМТ и холестерина отмечается повышение креатинина и понижение СКФ. Показана обратная пропорциональная зависимость между СКФ и значением холестерина ($r = -0.9$, $p < 0.05$), а также СКФ и уровнем МА ($r = -0.1$) у больных с КРС, что свидетельствует об увеличении риска ухудшения функции почек при прогрессировании МА (рис. 19).

Обобщая, можно отметить, что риск нарушения функции почек повышается вместе с увеличением компонентов МС. Результаты наших исследований подтверждают необходимость раннего выявления индивидуумов с совокупностью метаболических факторов риска с последующей модификацией образа жизни с целью замедления развития ХБП.

ГЛАВА 4.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хроническая болезнь почек значительно повышает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Традиционные сердечно-сосудистые факторы риска при наличии осложнений, сопутствующих хронической болезни почек, способствуют прогрессированию сердечной недостаточности у этой категории больных [Campbell RC et al., 2009]. Установлена ассоциация между степенью почечной дисфункции, оцениваемой по величине уменьшения скорости клубочковой фильтрации, уровню микроальбуминурии и риском общей смерти, а также возникновением различных кардиоваскулярных событий, включая инфаркт миокарда, внезапную смерть и впервые возникшую сердечную недостаточность [Soni S et al., 2009; Hanneke JBN et al., 2009]. Для обозначения существующей взаимосвязи между хронической болезнью почек и сердечно-сосудистыми осложнениями, в частности, сердечной недостаточностью был предложен термин кардиоренальный синдром, который объединяет несколько этиопатогенетически обусловленных типов этого синдрома [Ronco C et al., 2010].

В клинической повседневной практике кардиоваскулярная патология остается, зачастую, недооцененной и нелеченной у больных с хронической болезнью почек. Результаты клинических исследований по применению ряда сердечно-сосудистых препаратов, доказавших свою эффективность в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности, противоречивы у больных с хронической болезнью почек [Jain P et al., 2003, Koniari K et al., 2011]. Диабетическая нефропатия самое часто встречающееся хроническое заболевание почек и лидирующая причина терминальной стадии болезни почек [USRDS, 2007], а уровень протеинурии является мощным предиктором развития терминальной стадии болезни почек [Pavkov ME et al., 2008].

Результаты исследований G. Currie, C. Delles (2013) показывают, что риск кардиоваскулярной смертности значительно повышается даже при

наличии незначительной протеинурии, которая не считается патологической и гипоальбуминемии [Currie G, Delles C, 2013]. Следует отметить, что экскреция протеинов отражает не только наличие субклинического почечного заболевания, но и генерализованной эндотелиальной дисфункции. Протеинурия способствует также активации ряда тромбогенных факторов, которые могут играть неблагоприятную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений.

Наличие нефропатии у больных с сахарным диабетом является значительным независимым фактором риска, приводящим к кардиоваскулярным осложнениям и повышенной смертности. Важными звеньями патогенеза развития кардиоваскулярных заболеваний при сахарном диабете являются повышенный оксидативный стресс, гипергликемия, прокоагулянтное состояние и активация воспалительных процессов. Более того, эндотелиальная дисфункция может привести к одновременному развитию и прогрессированию, как почечной, так и сердечной патологии при диабете.

Проведенное нами исследование имело цель изучить роль микроальбуминурии как раннего фактора риска развития кардиоренального синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией. В настоящее время стало понятным, что появление микроальбуминурии является ключевым в развитии сахарного диабета и артериальной гипертензии. Она отражает наличие генерализованного сосудистого поражения и является предиктором последующей почечной недостаточности, сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти.

По нашему мнению повышенная экскреция протеинов и следующая за ней гипоальбуминемия провоцируют прогрессирование различных типов кардиоренального синдрома что, несомненно, приводит к декомпенсации нарушения кровообращения, развитию гиперволемии и связанных с ней симптомов, способствуют ремоделированию миокарда у больных с кардиоренальным синдромом.

Определение микроальбуминурии, является наиболее доступным методом выявления ранних повреждений клубочковых капилляров вследствие эндотелиальной дисфункции и начальной стадии воспаления. Ряд исследователей изучили связь низких уровней микроальбуминурии (<30 мг/дл) с дальнейшим риском развития хронической сердечной и почечной недостаточности, отметив, по мере возрастания уровня микроальбуминурии, повышение риска развития кардиоренального синдрома [Gerstein HC et al., 2001; Klausen K et al., 2004; Danziger J, 2008].

Учитывая роль микроальбуминурии как предиктора развития кардиоренального синдрома и дальнейших кардиоваскулярных осложнений, мы исследовали структурно-функциональную перестройку левого желудочка у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа при различных уровнях микроальбуминурии методом эхокардиографии. При уровне микроальбуминурии ≥ 20 мкг/мл отмечалось увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка, толщины задней стенки левого желудочка и толщины межжелудочковой перегородки, что свидетельствует об умеренной концентрической гипертрофии левого желудочка, а снижение фракции выброса левого желудочка отражает его систолическую дисфункцию. Отсюда следует, что преклинический уровень микроальбуминурии может явиться предиктором кардиоваскулярных проявлений у больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом и без него. У больных с более высоким уровнем микроальбуминурии выявлялись выраженные нарушения функции левого желудочка с пониженной фракцией выброса и выраженной концентрической гипертрофией левого желудочка.

Резюмируя можно отметить, что микроальбуминурия не только ассоциируется с увеличением массы миокарда левого желудочка, но также связана с преклиническим нарушением систолической функции левого желудочка. Выявленное нами взаимодействие повышенного артериального давления, увеличенной массы левого желудочка, изменения его геометрии и нарушения функции, увеличивает роль микроальбуминурии как раннего и

надежного маркера кардиальных, преклинических, структурных и функциональных изменений миокарда.

Ассоциация альбуминурии и кардиоваскулярного риска проявляется в течение продолжительного времени, однако не отмечен пороговый уровень микроальбуминурии, определяющий больных с высоким риском и тех, кто защищен от кардиоваскулярных заболеваний. Этот возрастающий риск значительно уменьшается при ранней терапии ингибиторами ангиотензин превращающего фермента [Ruggenenti P et al., 2012]. С другой стороны, тщательный контроль кардиоваскулярного риска является предопределяющим для дорогостоящего терапевтического подхода при ведении больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа [Pontremoli R et al., 2004]. Отсюда следует, что знание сочетанных факторов риска сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии, определение поражения органов-мишеней или, связанных с ними клинических состояний, является важным для ведения этой категории больных, а терапия, способствующая нормализации микроальбуминурии может отражать тенденцию к понижению кардиоваскулярных событий и ассоциироваться с благоприятным клиническим исходом.

Данные HOPE-исследования указывают на любой уровень альбуминурии как на фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений [Gerstein HC et al., 2001]. Более того, Tsoufis et al., [2009] выявили ассоциацию между микроальбуминурией и неблагоприятным типом геометрии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией. Вышесказанное позволяет заключить, что микроальбуминурия, возможно, является маркером преклинической диастолической дисфункции у больных с артериальной гипертензией, что диктует необходимость дальнейших исследований для определения уровня альбуминурии, выше которого кардиопротективная терапия оказывает ощутимый эффект в этой популяции больных.

Исходя из классификации хронической болезни почек, I стадия подразумевает состояния, при которых отмечается нормальная или несколько повышенная скорость клубочковой фильтрации (≥ 90 мл/мин) при

незначительных изменениях мочи, что позволяет относить больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа к хроническому кардиоренальному синдрому, учитывая проявления сочетанного поражения как сердца, так и почек [KDOQI, 2007]. В результате наших исследований у обследуемых больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа выявлена нормальная функция почек

Помимо исследования воздействия традиционных факторов риска на прогресси-рование почечной дисфункции, важным является изучение патофизиологических механизмов влияния степени почечной дисфункции на состояние сердечно-сосудистой системы. Учитывая именно это обстоятельство, нами проводился корреляционный анализ взаимосвязи между рядом показателей структурно-геометрической перестройки левого желудочка и уровнем микроальбуминурии у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

Отмечена положительная корреляция между уровнем микроальбуминурии и толщиной задней стенки левого желудочка, тогда как с конечно-диастолическим размером левого желудочка не имеется достоверной корреляции, что характеризуется концентрической гипертрофией левого желудочка, которая протекает без увеличения его конечно-диастолического размера, а в ряде случаев и с уменьшением конечно-диастолического размерелевого желудочка. Таким образом, ремоделирование левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией проявляется концентрической гипертрофией левого желудочка без его дилатации, что свидетельствует о значимой роли микроальбуминурии, как предвестника развития дисфункции миокарда у этой категории больных.

Ремоделирование миокарда при хронической болезни почек развивается в связи с влиянием ряда факторов: перегрузка давлением и объемом, анемия, воздействие ряда прессорных гормонов [Ezekowitz J.A. et al., 2003; Sisakian AS et al., 2005]. Отсюда следует, что ряд показателей, определяющих степень почечной дисфункции (скорость клубочковой фильтрации, креатинин), может

иметь определенную роль в нарушении гемодинамики и прогрессировании сердечной недостаточности.

Исходя из вышесказанного, мы изучили взаимосвязь между эхокардиографическими показателями ремоделирования левого желудочка, уровнем микроальбуминурии и степенью почечной дисфункции у больных с кардиоренальным синдромом 2 и 4 типов. В результате наших исследований выявлено, что более высокий или пороговый уровень микроальбуминурии сопровождается повышением показателя креатинина и уменьшением скорости клубочковой фильтрации, ассоциируется с увеличением массы миокарда левого желудочка и связан с преклиническим нарушением систолической функции левого желудочка.

Данные ряда исследований указывают на уровни скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии, используемые для определения и разделения хронической болезни почек на стадии, учитывая осложнения, степень риска и оценку эффективности ведения этих больных [Perre MS et al., 2004]. Полученные нами результаты позволяют отметить уровень микроальбуминурии (24.8 ± 5.03 мкг/мл), при котором определяется большая вероятность нарушения сократительной функции левого желудочка, что сделает возможным более раннее предсказание и предотвращение прогрессирования хронической болезни почек, а следовательно и кардиоренального синдрома.

Результаты наших исследований по изучению взаимосвязи между показателями ремоделирования миокарда левого желудочка и функцией почек указывают на сохранение систолической функции левого желудочка на начальных стадиях почечной дисфункции, что имеет, по нашему мнению, компенсаторный характер. С другой стороны, прогрессирование дисфункции почек сопровождается нарушением данной тенденции. Более того, изучение ряда структурных показателей левого желудочка при снижении функции почек выявило развитие выраженной концентрической гипертрофии левого желудочка без увеличения его кончено-диастолического размера, что

характерно для концентрического ремоделирования левого желудочка, с развитием гиперкинетического типа кровообращения с целью сохранения минутного объема кровотока при невыраженном нарушении почечной функции при хронической болезни почек. Следовательно, выявленные механизмы ремоделирования миокарда при кардиоренальном синдроме 2 типа могут явиться основой для ранней диагностики недостаточности кровообращения, а также направленной и патогенетически оправданной фармакотерапии у этой категории больных.

Нами также была поставлена задача оценить новые подходы фармакотерапии, позволяющей влиять на ряд факторов риска и патофизиологических механизмов прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у больных с кардиоренальным метаболическим синдромом. Метаболический синдром – это многокомпонентный фактор высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Все факторы, объединенные в этот симптомокомплекс: артериальная гипертензия, ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемия вызывают патофизиологические и метаболические нарушения, микро- и макрососудистые изменения, которые повреждают "органы-мишени" и ухудшают клиническое течение и прогноз заболеваний, повышают сердечно-сосудистую и общую смертность.

С другой стороны сахарный диабет и артериальная гипертензия являются лидирующей причиной как развития хронической болезни почек, так и его прогрессирования до терминальной стадии. Как было отмечено выше нарушение толерантности к глюкозе и повышение артериального давления включены в определение метаболического синдрома, что делает важным исследование ассоциации между остальными компонентами метаболического синдрома и развитием хронической болезни почек. Выяснение патогенетических механизмов развития этих состояний, которые представляют основные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, является перспективным и может способствовать выбору профилактических и лечебных мероприятий.

Исходя из вышесказанного, мы изучили взаимосвязь между пороговой микроальбуминурией и показателем холестерина у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, что не выявило статистической достоверности и позволило отметить отсутствие необходимости при выявлении любой микроальбуминурии в рамках метаболического синдрома для коррекции липидного обмена статинами. В то же время корреляционный анализ выявил при увеличении индекса массы тела и холестерина повышение креатинина и понижение скорости клубочковой фильтрации, что свидетельствует о высоком риске развития почечной дисфункции при ожирении.

До настоящего времени многочисленные исследования относительно фармакотерапии кардиоренального метаболического синдрома были направлены на предотвращение и коррекцию таких факторов риска, имеющих место при этом синдроме, как артериальная гипертензия, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, дислипидемия .

Проведенные исследования по изучению влияния длительной терапии эритропоэтином на ремоделирование миокарда у больных с кардиоренальным синдромом показали, помимо благоприятного воздействия на анемию, положительное инотропное действие на миокард со снижением степени гипертрофии левого желудочка [Минасян А.М., 2013].

Как известно, больные с хронической болезнью почек входят в группу очень высокого сердечно-сосудистого риска. Среди методов профилактики и лечения кардиоренального синдрома, наряду с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторов, антианемических препаратов и диуретиков, актуальны и рекомендуются рядом рандомизированных исследований статины – препараты, которые регулируют функциональное состояние, как сердца, так и почек.

Терапия ингибиторами 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А редуктазы у этого контингента больных замедляет прогрессирование повреждения почек, а в ряде случаев, приводит к его обратному развитию.

Улучшение почечной функции выражается снижением уровня креатинина и повышением скорости клубочковой фильтрации, что обусловлено их влиянием на эндотелиальную функцию, а не регуляцией липидного обмена [Минасян А.М., и соавт. 2013].

Целесообразность применения гиполипидемических препаратов у больных с хронической болезнью почек с нарушениями липидного обмена определяется необходимостью замедления как атерогенеза, так и прогрессирования фиброза почек. Убедительно показано, что гиперлипидемия ухудшает прогноз любого заболевания почек, а гиполипидемическая терапия способствует сохранению их функции. Кроме того, в последнее время обращено внимание на то, что гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и низкие уровни липопротеидов высокой плотности являются независимыми предикторами снижения функции почек в общей популяции условно здоровых людей.

Вероятность развития хронической болезни почек возрастает при сочетании нескольких факторов риска, а ее прогрессирование вплоть до развития терминальной стадии почечной недостаточности более вероятно при избыточной массе тела и ожирении. Назначение статинов при хронических прогрессирующих нефропатиях обосновано результатами экспериментальных и клинических исследований, которые свидетельствуют о том, что присоединение статинов к препаратам, обладающим нефропротективным действием, повышает их эффективность. Следовательно, дополнительная фармакотерапия статинами у больных с кардиоренальным синдромом способствует повышению скорости клубочковой фильтрации, а также невыраженному, но статистически достоверному снижению уровня креатинина в плазме крови, что, по видимому, является следствием улучшения клубочковой функции почек [Минасян А.М. и соавт. 2014].

Обобщая, можно отметить, что риск нарушения функции почек повышается вместе с увеличением компонентов метаболического синдрома. Результаты наших исследований подтверждают необходимость раннего

выявления индивидуумов с совокупностью метаболических факторов риска с последующей модификацией образа жизни с целью замедления развития хронической болезни почек.

Учитывая вышеизложенное, заключаем, что микроальбуминурия ассоциируется с неблагоприятными почечными и кардиоваскулярными осложнениями, и изучение взаимосвязи между степенью почечной дисфункции и структурно-функциональной характеристикой миокарда, выявление патогенетических механизмов прогрессирования кардиоренального синдрома, контролирование кардиоваскулярных факторов риска, а также определение влияния новых фармакотерапевтических подходов лечения этого синдрома является важной клинической задачей внутренних болезней.

Следовательно, врачи должны определять экскрецию альбумина с мочой у больных с сахарным диабетом 2 типа и гипертензией и быть последовательными в лечении этого изменяемого фактора риска, также, как и в случае контроля артериального давления, уровня холестерина и сахара в крови. Данные относительно роли микроальбуминурии как предиктора кардиоренального синдрома подтверждают, что она может служить веским клиническим маркером как при кардиоваскулярных, так и почечных патологиях. Возможности определения микроальбуминурии в клинической практике и ее экономическая доступность способствуют внедрению этого исследования в качестве предиктора кардиоваскулярного риска с целью оптимизации диагностики и лечения больных с кардиоренальным синдромом.

ВЫВОДЫ

1. Определено значение микроальбуминурии как раннего фактора риска развития кардиоренального синдрома.
2. У больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа определен пороговый уровень микроальбуминурии (>20 мкг/мл), который является клиническим маркером развития кардиоренального синдрома.
3. Выявлена обратная зависимость между уровнем микроальбуминурии и функцией почек (скорость клубочковой фильтрации, уровень креатинина в крови) у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией.
4. Установлена отрицательная корреляция между микроальбуминурией и сократительной функцией миокарда у больных с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа.
5. Отмечена положительная взаимосвязь микроальбуминурии и показателя холестерина у больных с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа.
6. У больных с кардиоренальным синдромом наблюдается положительная корреляция между эхокардиографическими показателями ремоделирования левого желудочка, микроальбуминурией и степенью почечной дисфункции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Установлен пороговый уровень микроальбуминурии (>20 мкг/мл) у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа, что позволяет рекомендовать его в качестве раннего клинического маркера развития кардиоренального синдрома.

2. Полученные данные относительно взаимосвязи микроальбуминурии, функции почек (скорость клубочковой фильтрации, уровень креатинина в крови) и сократительной функции миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией указывают на клинико-патогенетическую значимость этого процесса, что позволит прогнозировать развитие кардиоренального синдрома.

3. Выявленные механизмы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией и их взаимосвязь с микроальбуминурией диктуют необходимость новых подходов мониторинга и ведения этих больных.

4. Отмеченные взаимоотношения между показателями метаболического синдрома и функцией почек, позволяют рекомендовать коррекцию липидного обмена статинами у больных с кардиоренальным метаболическим синдромом.

5. Раннее выявление индивидуумов с большим количеством компонентов метаболического синдрома позволит корректировать образ жизни пациентов с последующим замедлением развития хронической болезни почек, а, следовательно кардиоренального синдрома.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белобородова А.В., Морозова Т.Е., Шилов Е.М., Андрущишина Т.Б. Метаболический синдром и поражение почек; рациональный выбор фармакотерапии. // Лечащий врач выпуск #02/10 <http://www.lvrach.ru/2010/02/12156210/>, Москва 2010.
2. Минасян А.М., Гарегинян Н.А. Микроальбуминурия как ранний диагностический маркер кардиоренального синдрома. // Кровь. Научно-практический журнал. –Ереван, 2014. – №1 (17). – С. 56-59.
3. Минасян А.М., Гарегинян Н.А., Маркосян К.В., Абраамян А.Г. Микроальбуминурия, как ранний фактор риска развития кардиоренального синдрома. // Кровь. Научно-практический журнал. – Ереван, 2013. – №1 (15). – С. 12-15.
4. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностики и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №8 (6). Приложение 6.
5. Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. // J Am Coll Cardiol. 2002 Sep 4;40(5):937-43.
6. Adams K.F. Jr, Fonarow G.C., Emerman C.L., LeJemtel T.H., et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) // Am. Heart J. 2005; 149: 209-216.
7. Adelman RD, Restaino IG, Alon US, Blowey DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents.// J Pediatr 2001;138:481–5.
8. Agardh CD, Agardh E, Torffvit O. The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 diabetes mellitus: a 5 year follow-up study of 442 adult patients in routine care. // Diabetes Res Clin Pract. 1997 Mar;35(2-3):113-21.

9. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Risk Factor Intervention Study Group. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. // Am J Cardiol 1997;80:164–169.
10. Allen KV, Walker JD. Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes. // Diabetes Care. 2003 Aug;26(8):2389-91.
11. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. // Diabetes Care. 2005; 28(Suppl. 1):S4–S36.
12. Asselbergs FW, Dierks GFH., Hillege HL et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. // Circulation. 2004;№110:2809–2816.
13. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. // Kidney Int 2011;79:1331–1340.
14. Astrup AS, Tarnow L, Pietraszek L. et al. Markers of endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetic patients with or without diabetic nephropathy followed for 10 years: association with mortality and decline of glomerular filtration rate. // Diabetes Care. 2008; 31:1170-1176.
15. Bahman P. Tabaei, Abdul S. Al-Kassab, Liza L. Ilag et al. Does Microalbuminuria Predict Diabetic Nephropathy? // Diabetes Care September 2001;24(9):1560-1566.
16. Bakris GL, Molitch M. Microalbuminuria as a risk predictor in diabetes: the continuing saga. // Diabetes Care. 2014;37(3):867-75.
17. Bakris GL, Smith A. Effects of sodium intake on albumin excretion in patients with diabetic nephropathy treated with long-acting calcium antagonists. // Ann Intern Med 1996;125:201–204.
18. Barzilay JI, Peterson D, Cushman M et al. The relationship of cardiovascular risk factors to microalbuminuria in older adults with or without diabetes mellitus or hypertension: the cardiovascular health study. // Am J Kidney Dis 2004;44:25-34.
19. Bentata Y, Karimi I, Benabdellah N, El Alaoui F et al. Albuminuria in type 2 diabetes mellitus: from remission to progression. // Ren Fail. 2016 Jan;29:1-3.

20. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? // *Diabet Med* 2008;25 (Suppl. 2):25-29.
21. Boccara F, Cohen A. Interplay of diabetes and coronary heart disease on cardiovascular mortality. // *Heart*. 2004;90(12):1371-1373. doi:10.1136/hrt.2004.035766.
22. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation*. 2010 Jun 15;121(23):2592-600.
23. Böhm M, Thoenes M, Danchin N et al. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. // *J Hypertens*. 2007; 25: 2317-24.
24. Bongartz L.G., Cramer M.J., Doevendans P.A. et al. The severe cardiorenal syndrome: Guyton revisited // *Eur. Heart. J.* – 2005. – 26. – 11-17.
25. Borch-Johnsen K, Wenzel H, Viberti GC, et al. Is screening and intervention for microalbuminuria worthwhile in patients with insulin-dependent diabetes? // *Br Med J*. 1993; 306:1722-1725.
26. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1992–1997.
27. Bramlage P, Pittrow D, Lehnert H et al. Frequency of albuminuria in primary care: a cross-sectional study.// *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:107-113.
28. Brouwers FP, Asselbergs FW, Hillege HL, et al. Long-term effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria: Ten years of follow-up of Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial (PREVEND IT). *Am Heart J*. 2011 Jun;161(6):1171-8.
29. Bryan J. Annual checks save kidneys. // *Health Care Manage*. 1993;1(7):38.
30. Buren Peter N Van and Toto Robert. Hypertension in Diabetic Nephropathy: Epidemiology, Mechanisms, and Management. // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011 Jan; 18(1): 28–41.
31. Campbell RC, Sui S, Filippatos G et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2009;24:186-193.

32. Chadban S, Howell M, Twigg S et al. Assessment of kidney function in type 2 diabetes. // NEPHROLOGY 2010;15:S146–S161.
33. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafer U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. // Am J Physiol Renal Physiol 2000;278:F817–22.
34. Chapman S. Screening for microalbuminuria. // Care of the Elderly (suppl): Ace inhibitors and vascular disease. 1994;13-15.
35. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. // Ann Intern Med 2004;140:167–74.
36. Chen S, Cohen MP and Ziyadeh FN. Amadori-glycated albumin in diabetic nephropathy: Pathophysiologic connections. // Kidney International. 2000;58:S40–S44.
37. Chowta NK, Pant P, Chowta MN. Microalbuminuria in diabetes mellitus: Association with age, sex, weight, and creatinine clearance. Indian J Nephrol. 2009 Apr;19(2):53-6.
38. Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M et al. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels, and smoking: the Gubbio Population Study. // Arch Intern Med 1998;158:1933-9.
39. Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. // J Nephrol. 2010 Mar-Apr;23(2):125-32.
40. Cochran A, Dong L, Edelman LS, et al. Microalbuminuria in acute burn injury. // J Burn Care Res. 2008 Jan-Feb;29(1):176-9.
41. Cohen MP, Chen S, Ziyadeh FN, et al. Evidence linking glycated albumin to altered glomerular nephrin and VEGF expression, proteinuria, and diabetic nephropathy. // Kidney Int 2005;68:1554–1561.
42. Currie G, Delles C. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2013 Dec 21;7:13-24.
43. Dahlof B, Devereux R, de Faire U et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE study group. // Am J Hypertens 1997;10(7 part 1):705-13.
44. Damman K., Navis G., Smilde T.D.J. et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients with cardiac dysfunction // Eur. J. Heart Failure. 2007; 9(9): 872-878

45. Danziger J. Importance of low-grade albuminuria. // Mayo Clin Proc. 2008 Jul;83(7):806-12.
46. Dasgupta I. et al. "Benign " Hypertensive Nephrosclerosis. // QJM. 2007;100 ;113-119.
47. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. // Arch Intern Med 2011;171:412–420.
48. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. J Am Soc Nephrol. 2006 Aug;17(8):2100-5. Epub 2006 Jul 6.
49. Deen WM, Lazzara MJ, Myers BD. Structural determinants of glomerular permeability. // Am J Physiol Renal Physiol. 2001;281:F579–96. [PubMed]
50. Deferrari G, Ravera M, Deferrari L, Vettoretti S, Ratto E, Parodi D. Renal and cardiovascular protection in type 2 diabetes mellitus: angiotensin II receptor blockers. // J Am Soc Nephrol. 2002 Nov;13 Suppl 3:S224-9.
51. Deveci Onur Sinan. The Relationship between Microalbuminuria and the Presence and Extent of Coronary Atherosclerosis. // ANGIOLOGY February 2010;61(2):184-191.
52. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. // Am J Cardiol. 1986 Feb 15;57(6):450-8.
53. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. Ann Intern Med 2006; 145: 117–24.
54. Dyer AR, Greenland P, Elliott P, Daviglus ML, Claeys G, et al. INTERMAP Research Group. Evaluation of measures of urinary albumin excretion in epidemiologic studies. // Am J Epidemiol. 2004 Dec 1;160(11):1122-31.
55. Epstein M. Adding spironolactone to conventional antihypertensives reduces albuminuria in patients with diabetic nephropathy. // Nat Clin Pract Nephrol 2:310–311, 2006 CrossRefMedline.

56. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and 2 type diabetes. // *Diabetes Care* 2000;23(Suppl. 2):B54–B64.
57. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. // *Lancet*. 2015 Dec 23. pii: S0140-6736(15)01225-8.
58. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). // *JAMA* 285;2486–2497:2001.
59. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. // *Kidney Int* 2000;58:1703–10.
60. Foote EF. Prevention and treatment of diabetic nephropathy. // *Am J Health Syst Pharm*. 1995 Aug 15;52(16):1781-92. Review.
61. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. // *JAMA* 2002;287:356–9.
62. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. // *Kidney Int* 2001;59:260–9.
63. Gaede P, Hansen HP, Parving HH, Pedersen O. Impact of low-dose acetylsalicylic acid on kidney function in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. // *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Mar;18(3):539-42.
64. Gajurel RM, Sayami A. Microalbuminuria as a Marker of Preclinical Diastolic Dysfunction in Newly Diagnosed and Never-Treated Essential Hypertension. *Journal of Institute of Medicine*, April, 2013; 35:3-8
65. Gansevoort RT, Brinkman J, Bakker SJ, De Jong PE, de Zeeuw D. Evaluation of measures of urinary albumin excretion. // *Am J Epidemiol*. 2006 Oct 15;164(8):725-7. Epub 2006 Aug 25.
66. Geluk CA, Asselbergs FW, Hillege HL. et al. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: a substudy of the

- PREVEND Intervention Trial. // European Heart Journal. 2005;№26 (13):1314–1320.
67. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. // JAMA 2001;286:421–426.
 68. Glasscock RJ. Debate: CON position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? // Am J Nephrol 2010;31:462–465; discussion 466–467.
 69. Gopal Freij, Deshmukh Abhishek, Shah Sudhir, Mehta Jawahar L.. Triad of Metabolic Syndrome, Chronic Kidney Disease, and Coronary Heart Disease with a Focus on Microalbuminuria. Death by Overeating. // J Am Coll Cardiol. 2011;57(23):2303-2308.
 70. Gomez P, Ruilope LM, Barrios V et al. Prevalence of renal insufficiency in individuals with hypertension and obesity/overweight: the FATH Study. // J Am Soc Nephrol 2006;17 (12 Suppl. 3):S194-200.
 71. Gottlieb S.S., Brater D.C., Thomas I., et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. // Circulation. 2002;105:1348-1353.
 72. Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. // Am J Physiol Renal Physiol. 2008;294:F685–F696.
 73. Hadi AR Hadi and Jassim Al Suwaidi. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. // Vasc Health Risk Manag. 2007 Dec;3(6):853–876.
 74. Haibing Chen, Zhi Zheng, Yan Huang, Kaifeng Guo, Junxi Lu, et al. A Microalbuminuria Threshold to Predict the Risk for the Development of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. // PLoS One. 2012; 7(5): e36718.
 75. Halimi JM, Forhan A, Balkau B, Novak M, Wilpart E, Tichet J, Marre M; D.E.S.I.R. Study Group. Is microalbuminuria an integrated risk marker for cardiovascular disease and insulin resistance in both men and women? // J Cardiovasc Risk. 2001 Jun;8(3):139-46.
 76. Halimi S. Primary cardiorenal prevention in patients with type-2 diabetes. The Roadmap study. // Presse Med. 2005 Oct 22;34(18):1300-2. Review. French.
 77. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? // Adv Ren Replace Ther 2004;11:41–54.

78. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr., et al.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. // *N Engl J Med* 2011;364: 907–917.
79. Hanneke J.B.H. Beijers, Isabel Ferreira, Bert Bravenboer et al. Microalbuminuria and Cardiovascular Autonomic Dysfunction Are Independently Associated With Cardiovascular Mortality: Evidence for Distinct Pathways. The Hoorn Study. // *Diabetes Care*. 2009 September; 32(9):1698–1703.
80. Haraldsson B, Nystrom J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. // *Physiol Rev*. 2008;88:451–87. [PubMed]
81. Harrison-Bernard Lisa M. The renal renin-angiotensin system. // *Advances in Physiology Education* Published 1 December 2009; Vol. 33 no. 4, 270-274.
82. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. // *Lancet* 2000;355:253–259.
83. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandoğan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. // *J Diabetes Complications*. 2004 May-Jun;18(3):173-6.
84. Hemmati R, Gharipour M, Shemirani H, Khosravi A, Khosravi E. Urine albumin to creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in patients with essential hypertension. // *Am Heart Hosp J*. 2011 Winter;9(2):90-4.
85. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE, Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. // *Circulation*. 2002 Oct 1; 106(14):1777-82.
86. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:844–8.
87. Hommel E, Mathiesen E, Edsberg B, Bahnsen M, Parving HH. Acute reduction of arterial blood pressure reduces urinary albumin excretion in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with incipient nephropathy. // *Diabetologia* 1986; 29:211–215 care.

88. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, et al. Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: the Hoorn Study. // *Kidney Int* 1998;54:203–209.
89. Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis // *Seminars in nephrology*. – WB Saunders, 2003. – T. 23. – №. 2. – C. 194-199.
90. Hypertension in Diabetes Study (HDS). Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. // *J Hypertens* 1993;11:319–325.
91. 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.
92. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. // *Kidney Int* 2004;65:1870–6.
93. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Metformin inhibits advanced glycation end products (AGEs)-induced renal tubular cell injury by suppressing reactive oxygen species generation via reducing receptor for AGEs (RAGE) expression. // *Horm Metab Res* 2012;44:891–895.
94. Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. // *Diabetologia* 2001;44:1148–54.
95. Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR, Parving HH: Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. // *J Am Soc Nephrol* 14:992–999, 2003. Abstract/FREE Full Text.
96. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al: C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:593–598.
97. Jee SH, Boulware LE, Guallar E, et al: Direct, progressive association of cardiovascular risk factors with incident proteinuria: results from the Korea Medical Insurance Corporation (KMIC) study. // *Arch Intern Med* 2005;165:2299–2304.

98. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, Otvos JD, Lackland DT, McGee D, Garvey WT, Klein RL; DCCT/EDIC Research Group. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. // *Kidney Int.* 2003 Sep;64(3):817-28.
99. Jensen Jan Skov, Bo Feldt-Rasmussen, Svend Strandgaard, et al. Arterial Hypertension, Microalbuminuria, and Risk of Ischemic Heart Disease. // *Hypertension.* 2000;35:898-903.
100. Jensen JS, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. // *Clin Sci (Lond)* 1995;88:629–633.
101. Johnson D.W., Craven A.M., Isbel N.M.. Modification of cardiovascular risk in hemodialysis patients: an evidence-based review. *Hemodial Int*, 11 (2007), pp. 1–14.
102. Kalaitzidis R, Bakris G. The Role of Overweight and Obesity in the Cardiorenal Syndrome The Role of Overweight and Obesity in the Cardiorenal Syndrome Pathogenesis and Treatment of Microalbuminuria in Patients With Diabetes: The Road Ahead. // *The Journal of Clinical Hypertension.* Nov 2009; Volume 11, Issue 11, pages 636–643.
103. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Serum creatinine vs. albuminuria as biomarkers for the estimation of cardiovascular risk. // *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:604–611.
104. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498–509.
105. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, et al. Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. // *Kidney Int* 2002;62:1628–37.
106. Kaplan NM. Microalbuminuria: a risk factor for vascular and renal complications of hypertension. // *Am J Med* 1992; 92(suppl4B): 413s - 418s
107. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. // *Am J Hypertens* 2004; 17: 986-93.
108. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. // *Lancet* 2005; 365: 217-23.
109. Keen H, Chlouverakis C, Fuller J, Jarrett RJ. The consomitants of raised blood sugar: studies in newly-detected hyperglycaemics. II. Urinary

- albumin excretion, blood pressure and their relation to blood sugar levels. // *Guys Hosp Rep* 1969;118: 247–254.
110. Keen H, Chlouverakis C. Urinary albumin excretion and diabetes mellitus. // *Lancet* 1964;2:1155–1156.
 111. Keen H. Microalbuminuria: marker of risk of diabetic complications. // *Care of the Elderly* 1993;5(11):398-402.
 112. Khan T.M., Marwat M.A., Khan P., Wazir F., Rehman A. Plasma fibrinogen levels in diabetics with complications – a prospective study. *Gomal. J. Med. Sci.*, 2005, 3(2), p. 48-50.
 113. Khosla N, Sarafidis PA, Bakris GL. Microalbuminuria. // *Clin Lab Med* 2006;26: 635–653, vi–vii
 114. Kim CS. Pharmacologic Management of the Cardio-renal Syndrome. // *Electrolyte Blood Press.* 2013 Jun;11(1):17-23.
 115. Kirby Mike. Screening for microalbuminuria. // *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* March 2002 vol. 2 no. 2 106-109.
 116. Kitiyakara C, Yamwong S, Cheepudomwit S, Domrongkitchaiporn S, Unkurapinun N, Pakpeankitvatana V, Sritara P. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a southeast Asian cohort. // *Kidney Int*71: 693–700, 2007 [PubMed].
 117. 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 Jul 6;110(1):32-5. Epub 2004 Jun 21.
 118. Koniari K., Marinos Nikolaou, Ioannis Paraskevaïdis, and John Parissis. Therapeutic options for the management of the cardiorenal syndrome. // *International Journal of Nephrology.* Volume 2011 (2011), Article ID 194910, 10 pages.
 119. Kurella M, Lo JC, Chertow GM.: Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. // *J Am Soc Nephrol* 16: 2134–2140, 2005 [PubMed].
 120. Kvens HMJ, Porta M, Keen H: Diabetes care and research in Europe: the St. Vincent declaration action programme. Implementation document. // *G Ital Diabetologia* 1992; 12(suppl 2): 1-56.

121. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. Debate: PRO position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? // *Am J Nephrol* 2010;31:458–461; discussion 468.
122. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, et al.; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. // *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.
123. Lerma Edgar V., Batuman Vecihi. Diabetes and Kidney Disease. – 256 page. Springer NY 2014.
124. Levey AS, Kramer H. Obesity, glomerular hyperfiltration, and the surface area correction. // *Am J Kidney Dis*. 2010;56:255–258. [PubMed].
125. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. // *Lancet* 2002;360:1903-13.
126. Liu JE, Robbins DC, Palmieri V et al. Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. // *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2022-8.
127. London G. M., Marchais S. J., Guerin A. P., Metivier F. Impairment of arterial function in chronic renal disease: prognostic impact and therapeutic approach. // *Nephrol Dial. Transplant*. 2002;17 (suppl. II):13–15.
128. Lucove J, Vupputuri S, Heiss G, North K, Russell M.: Metabolic syndrome and the development of CKD in American Indians: The Strong Heart Study. // *Am J Kidney Dis* 51: 21–28, 2008 [PubMed].
129. Mahfoud F, Ukena C, Pöss J, Bramlage P, Volpe M, Thoenes M, Schmieder R, Böhm M. Microalbuminuria independently correlates to cardiovascular comorbidity burden in patients with hypertension. // *Clin Res Cardiol*. 2012 Sep;101(9):761-6.
130. Mann J, Gerstein H, Pogue J, Bosch J, Yusuf S; for the HOPE Investigators: Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes

- and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. // *Ann Intern Med* 134: 629–636, 2001.
131. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al.; ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, doubleblind, controlled trial. // *Lancet* 2008;372:547–553.
 132. Mann JFE, Yi QL, Gerstein HC. Albuminuria as a predictor of cardiovascular and renal outcomes in people with known atherosclerotic cardiovascular disease. // *Kidney Int.* 2004; 66: S59–S62.
 133. Marshall SM. Recent advances in diabetic nephropathy. *Postgrad Med J.* 2004 Nov;80(949):624-33.
<http://pmj.bmj.com/content/80/949/624.full.pdf+html>
 134. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP et al. Randomised controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. // *BMJ* 1999; 319: 24-5.
 135. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. // *Lancet.* 2010 Jun 12; 375(9731):2073-81.
 136. Matthew R. Weir. Microalbuminuria and Cardiovascular Disease. // *CJASN* May 2007 vol. 2 no. 3581-590.
 137. MauerM, CaramoriML, Fioretto P, Najafian B. Glomerular structural–functional relationship models of diabetic nephropathy are robust in type 1 diabetic patients. // *Nephrol. Dial. Transplant.* (2015)30 (6): 918-923.
 138. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, et al., for the Framingham Offspring Study. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham Offspring Study. // *Diabetes Care* 2001;24:1403–10.
 139. Mimran A, Ribstein J, Du Cailar G. Microalbuminuria in essential hypertension. // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1999 May;8(3):359-63.

140. Mogensen CE, Vittinghus E. Urinary albumin excretion during exercise in juvenile diabetes. A provocation test for early abnormalities. // Scand J Clin Lab Invest. 1975 Jul; 35(4): 295-300.
141. Mogensen CE. Microalbuminuria in prediction and prevention of diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus patients. // J Diabetes Complicat 1995;9: 337-49.
142. Molitch M.E., DeFronzo R.A., Franz M. J., et al. Nephropathy in diabetes. // Diabetes care. 2004; 27: S79-S83
143. Montalescot G, Collet JP. Preserving cardiac function in the hypertensive patient: why renal parameters hold the key. // Eur Heart J 2005; 26: 2616-22.
144. Montero R. M., Covic A., Gnudi L., Goldsmith D. Diabetic nephropathy: What does the future hold? // Int Urol Nephrol. 2016; 48: 99–113.
145. Morgado Elsa and Pedro Leão Neves. Hypertension and Chronic Kidney Disease: Cause and Consequence – Therapeutic Considerations. Antihypertensive Drugs. Published online 28, March, 2012.
146. Moriya T, Tanaka Sh, Kawasaki R, et al., for the Japan Diabetes Complications Study Group. Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan Diabetes Complications Study. // Diabetes Care. 2013 September; 36(9): 2803–2809. Published online 2013 August 13.
147. Murai S, Tanaka S, Dohi Y, Kimura G, Ohte N. The prevalence, characteristics, and clinical significance of abnormal albuminuria in patients with hypertension. // Sci Rep. 2014 Jan 24; 4:3884. Epub 2014 Jan 24.
148. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE et al. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. // Diabetes 1998; 47: 793-800.
149. Naidoo DP. The link between microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease in diabetes. // Cardiovasc J S Afr. 2002 Jul-Aug;13(4):194-9.
150. Nannipieri M, Penno G, Rizzo L, Pucci L, Bandinelli S, et al. Transcapillary escape rate of albumin in type II diabetic patients. The relationship with microalbuminuria and hypertension. // Diabetes Care. 1997 Jun;20(6):1019-26.

151. Newman DJ, Mattock MB, Dawney AB et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. // Health Technol Assess 2005; 9: iii-vi, xiii-163.
152. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. // Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008 Mar;17(2):127-32.
153. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, et al: The endothelial glycocalix: A potential barrier between health and vascular disease. // Curr Opin Lipidol 16: 507–511, 2005.
154. Nosadini R, Velussi M, Brocco E, et al: Altered transcapillary escape of albumin and microalbuminuria reflects two different pathogenetic mechanisms. // Diabetes 54: 228–233, 2005
155. Oliveras A, Armario P, Martell-Clarós N, Ruilope LM, de la Sierra A. Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertensives. Spanish Society of Hypertension-Resistant Hypertension Registry. // Hypertension. 2011 Mar; 57(3):556-60. Epub 2011 Jan 10.
156. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN et al. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. // J Hum Hypertens 2004; 18: 453-9.
157. PACEF North Derbyshire Guideline – Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care. – Produced: November 2006 Review date: November 2009.
158. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. // Am J Hypertens 2003;16:952–8.
159. Panayiotou B N. Microalbuminuria: Pathogenesis, Prognosis and Management. // The Journal of international medical research 22:4 pg 181-201. Jul 1994.
160. Parving HH, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen CE. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? // Diabetes Care. 2002 Feb;25(2):406-7.
161. Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. // Kidney Int. 2001 Jul;60(1):228-34.

162. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. // Br Med J (Clin Res Ed) 1988;296: 156–160
163. Pavkov M.E., Knowler J.T.W.C., Hanson R.L., et al Predictive power of sequential measures of albuminuria for progression to ESRD or death in Pima Indians with type 2 diabetes. // Am J Kidney Dis 2008; 51:759-766.
164. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V et al. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. // J Hum Hypertens 2002; 16: 79-89.
165. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. // PLoS Med 2008;5:e207.
166. Persson F, Rossing P, Hovind P, et al. Endothelial dysfunction and inflammation predict development of diabetic nephropathy in the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA 2) study. // Scand J Clin Lab Invest. 2008;68:731–738.
167. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, Viazzi F, Vettoretti S, Ratto E, Parodi D, Tomolillo C, Deferrari G. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. // J Am Soc Nephrol. 2002 Nov;13 Suppl 3:S169-72.
168. Poudyal N, Rana K J, Srivastav B, Karki B, Basnet B. Frequency of Microalbuminuria in Hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. // PMJN Postgraduate Medical Journal of NAMS. Number 2 | Jul-Dec 2010.
169. Pourghasem M, Shafi H, Babazadeh Z. Histological changes of kidney in diabetic nephropathy. // Caspian Journal of Internal Medicine. 2015;6(3):120-127.
170. Praga M, Hernandez E, Morales E, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. // Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1790–8.
171. Praga M. Obesity – a neglected culprit in renal disease. // Nephrol Dial Transplant 2002;17:1157–9.

172. Pugh JA, Medina R, Ramirez M. Comparison of the course to end-stage renal disease of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic nephropathy. // *Diabetologia*. 1993 Oct;36(10):1094-8.
173. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Microalbuminuria and hypertension. // *Minerva Med*. 2005 Aug;96(4):261-75.
174. Redon J, Morales-Olivas F, Galgo A, Brito MA, et al.; MAGAL Group. Urinary albumin excretion and glomerular filtration rate across the spectrum of glucose abnormalities in essential hypertension. // *J Am Soc Nephrol*. 2006 Dec;17(12 Suppl 3):S236-45.
175. Redon J, Pascual JM: Development of microalbuminuria in essential hypertension. // *Curr Hypertens Rep* 8 : 171 –177, 2006
176. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and Treatment of Diabetic Renal Disease in Type 2 Diabetes: The BENEDICT Study. // *JASN* April 2006 vol. 17 no. 4 suppl 2 S90-S97.
177. Riihimäki PH, Knip M, Hirvelä H, Tapanainen P. Metabolic characteristics and urine albumin excretion rate in relation to pubertal maturation in Type 1 diabetes. // *Diabetes Metab Res Rev*. 2000 Jul-Aug;16(4):269-75.
178. Ritz E, Viberti GC, Ruilope LM, et al. Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. // *Diabetologia* 2010;53:49–57.
179. Ronco C, Chionh CY, Haapio M, Anavekar NS, House A, Bellomo R: The cardiorenal syndrome. // *Blood Purif* 2009; 27:114-126.
180. Ronco C, House AA, Haapio M: Cardiorenal and renocardiac syndromes: the need for a comprehensive classification and consensus. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:310-311.
181. Ronco C., McCullough P., Anker S.D., et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. // *Eur Heart J* 2010;31:703–11.
182. Ronco C., McCullough P., Stefan D. Anker et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. // *Eur Heart J*. 2010 March; 31(6): 703–711.

183. Ruggenenti Piero, Esteban Porrini, Nicola Motterlini, et al. Measurable Urinary Albumin Predicts Cardiovascular Risk among Normoalbuminuric Patients with Type 2 Diabetes. // J Am Soc Nephrol 23: 1717–1724, 2012.
184. Ruilope LM, Segura J. Predictors of the evolution of microalbuminuria. // Hypertension. 2006;48:832–3.
185. Rutkowski B., Tylicki, L. and Debska-Slizien, A. Pathogenetic and Epidemiological Aspects of Hypertensive Nephropathy. // Polskie Archiwum Medycyn Wewnetrznej, (2003) 110, 1167-1171.
186. Rytter E, Vessby B, Asgard R, et al. Glycaemic status in relation to oxidative stress and inflammation in well-controlled type 2 diabetes subjects. // Br J Nutr 2009; 101:1423–1426.
187. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al.; National Academy of Clinical Biochemistry. Position statement executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. // Diabetes Care 2011;34:1419–1423.
188. Sampanis C, Zamboulis C. Arterial hypertension in diabetes mellitus: from theory to clinical practice. // Hippokratia. 2008 Apr-Jun;12(2):74–80.
189. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. // Circulation. 2003 Oct 28; 108(17):2154-69.
190. Satchell SC, Tooke JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? // Diabetologia. 2008;51(5):714-725.
191. Satinder Kaur, Parminder Singh, Verma Indu, Gaurav Singla. Fibrinogen, Lp(a), Microalbuminuria and Left Ventricular Mass Index: Cardiovascular Disease Risk factors in Diabetes Indian. // Journal of Clinical Biochemistry. January 2012, Volume 27, Issue 1, pp 94-96.
192. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. Circulation. 2007 Jul 3;116(1):85-97.

193. Schmieder RE, Schrader J, Zidek W et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? // Clin Res Cardiol 2007; 96: 247-57.
194. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Züchner C, Venneklaas U, Schrandt G, Schnieders M, Rangoonwala B, Berger J, Dominiak P, Zidek W, MARPLE Study Group Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study)*. // J Hypertens. 2006 Mar; 24(3):541-8.
195. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. // Kidney Int Suppl. 2004 Nov;(92):S45-9.
196. Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity and hypertension? // Hypertension 2004;44:12–9.
197. Sharma Rishi, Kamalakar Surineni, McCarthy Ellen, et al. Proteinuria in Hypertensive Nephropathy: A Review. // Open Journal of Nephrology, 2014, 4, 92-99.
198. Shaw DI, Hall WL, Williams CM. Metabolic syndrome: what is it and what are the implications? // Proc Nutr Soc 2005;64:349-57.
199. Shinozaki K, Ayajiki K, Nishio Y, Sugaya T, Atsunori K, Okamura T. Evidence for a causal role of the renin-angiotensin system in vascular dysfunction associated with insulin resistance. // Hypertension 2004;43:255–62.
200. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. // Circulation. 2004 Sep 21;110(12):1514-7.
201. Shoji T, Ishimura E, Inaba M, Tabata T, Nishizawa Y. Atherogenic lipoproteins in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis. 2001 Oct;38(4 Suppl 1):S30-3.
202. Singh Anurag and Satchell Simon C. Microalbuminuria: causes and implications // Pediatr Nephrol. 2011 Nov;26(11):1957–1965.
203. Sisakian AS, Sarkisian TsM, Petrosian ZA, Mkrtchian LG. Myocardial remodeling in chronic renal failure patients on hemodialysis]. Klin Med (Mosk). 2005;83(8):68-71. Russian.

204. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. // J Am Coll Cardiol. 2006;47:1987–1996.
205. Solbu MD, Jenssen TG, Eriksen BO, Toft I. Changes in insulin sensitivity, renal function, and markers of endothelial dysfunction in hypertension and the impact of microalbuminuria: a 13-year follow-up study. // Metabolism 2009;58:408–415.
206. Song Ki Ho, Ko Seung Hyun, Kim Hyung Wook et al. Prospective study of lipoprotein(a) as a risk factor for deteriorating renal function in type 2 diabetic patients with overt proteinuria. Diabetes Care, 2005, 28(7), p. 1718-1723.
207. Soni S., Fahuan Y., Ronco C., Cruz D.N. Cardiorenal syndrome: biomarkers linking kidney damage with heart failure // Biomarkers Med. 2009; 3(5), 549-560.
208. Sonoda A, Ohnishi S, Nakao S, Iwashita Y, Hashimoto N, et al. Factors affecting serum albumin in the perioperative period of colorectal surgery: a retrospective study. // BMC Res Notes. 2015 Nov 3; 8:638. Epub 2015 Nov 3.
209. Sowers JR, Whaley-Connell A, Hayden MR. The Role of Overweight and Obesity in the Cardiorenal Syndrome. // Cardiorenal Med. 2011 Jan;1(1):5-12. Epub 2011 Jan 17.
210. Sowers JR. Metabolic risk factors and renal disease. // Kidney Int 2007; 71:719-720.
211. Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. // J Am Soc Nephrol. 2006 Aug;17(8):2106-11. Epub 2006 Jul 6.
212. Stehouwer CDA, Gall MA, Twisk JWR, et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction and chronic, low-grade inflammation in type 2 diabetes: Progressive, interrelated and independently associated with death. // Diabetes 51:1157–1165,2002.
213. The 1992 WHO Study Group on Prevention of Diabetes. WHO Tech. Report No. 12.

214. The International Diabetes Federation consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at:<http://www.idf.org/webdata/docs/IDFMetaDefFinal.pdf> Accessed July 11, 2011.
215. Thomas MC, Atkins RC. Blood pressure lowering for the prevention and treatment of diabetic kidney disease. *Drugs*. 2006;66(17):2213-34.
216. Tojo A, Onozato ML, Kitiyakara C et al. Glomerular albumin filtration through podocyte cell body in puromycin aminonucleoside nephrotic rat. *Medical Molecular Morphology*, vol. 41, no. 2, pp. 92–98, 2008.
217. Tojo Akihiro and Kinugasa Satoshi. Mechanisms of Glomerular Albumin Filtration and Tubular Reabsorption. *International Journal of Nephrology*, vol. 2012, Article ID 481520, 9 pages, 2012. doi:10.1155/2012/481520.
218. Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, McClure J, Crawford L, et al. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk. // *Kidney Int*. 2007;71:816–821. [PubMed].
219. Tourigny A, Charbonneau F, Xing P, et al. CYP24A1 exacerbated activity during diabetes contributes to kidney tubular apoptosis via caspase-3 increased expression and activation. // *PLoS ONE* 2012; 7:e48652.
220. Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, Chinen S, Kohagura K, Kinjo K, Takishita S, Iseki K.: Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. // *Hypertens Res* 30: 937–943, 2007 [PubMed].
221. Tran HA. Reversible obesity-related glomerulopathy following weight reduction. // *Med J Aust*. 2006;184:367. [PubMed].
222. Tsioufis C., Vezali E., Tsiachris T., Dimitriadis K. et al. Left ventricular hypertrophy versus kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6 years follow-up study. // *J. Hypertens.*, 2009, 27:744–752.
223. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). // *BMJ*. 1998;317:703–713.
224. United States Renal Data System, USRDS. Annual data report. Bethesda, MD, 2007. <http://www.kidney.niddk.nih.gov> [accessed 15.10.09]
225. USRDS: The United States Renal Data System.// *Am J Kidney Dis*.2003; 42 (Suppl. 5): 1-230

226. Valensi P, Assayag M, Busby M et al. Microalbuminuria in obese patients with or without hypertension. // *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 574-9.
227. Van Hooft MS, Schalekamp ADH, Hofman A: Renal haemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in normotensive subjects with hypertensive and normal parents. // *N Eng J Med* 1991; 324: 1305-1311.
228. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. // *Circulation*. 2006 May 16;113(19):2335-62.
229. Verdecchia P, Reboldi GP. Hypertension and microalbuminuria: the new detrimental duo. // *Blood Press*. 2004; 13(4):198-211.
230. Viazzi F, Leoncini G, Conti N, Tomolillo C, Giachero G, Vercelli M, Deferrari G, Pontremoli R. Microalbuminuria is a predictor of chronic renal insufficiency in patients without diabetes and with hypertension: the MAGIC study. // *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun;5(6):1099-106.
231. Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, Vaccaro V, Tomolillo C, et al. Microalbuminuria, blood pressure load, and systemic vascular permeability in primary hypertension. // *Am J Hypertens*. 2006 Nov;19(11):1183-9.
232. Viberti GC, Jarrett RJ, McCartney M, Keen H. Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise in diabetic subjects. // *Diabetologia* 1978;14:293–300.
233. Viberti GC, Mogensen CE, Groop LC, et al. for the European Microalbuminuria Captopril Study Group: Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. // *JAMA* 1994; 271(4): 275-279.
234. Vinik Aaron I., Ziegler Dan. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine*. // *Circulation*. 2007;115:387-397.
235. Volpe M, Cosentino F, Ruilope LM. Is it time to measure microalbuminuria in hypertension? // *J Hypertens* 2003;21:1213-20.
236. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: Recommendations for clinical practice. *Int J Clin Pract* 2008, 62 (1): 97–108.
237. 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: 901-6.

238. Wachtell K, Olsen MH, Dahlof B et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. // J Hypertens 2002; 20: 405-12.
239. Wang XL, Lu JM, Pan CY, Tian H, Li CL. A comparison of urinary albumin excretion rate and microalbuminuria in various glucose tolerance subjects. Diabet Med 2005;22:332–335.
240. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge FL, Swenson RS. The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. // Ann Intern Med 1974;81:440–7.
241. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? // Kidney Int 2013;83:377–383.
242. Winocour PH, Harland JO, Millar JP, Laker MF, Alberti KG. Microalbuminuria and associated cardiovascular risk factors in the community. // Atherosclerosis. 1992 Mar;93(1-2):71-81.
243. World Health Organization. The World Health Report: Reducing Risks, Promoting Healthy Life, 2002. <http://www.who.int/whr/2002> (accessed April 2007).
244. Wuerzner G, Pruijm M, Maillard M, Bovet P, Renaud C, Burnier M, Bochud M. Marked association between obesity and glomerular hyperfiltration: a cross-sectional study in an African population. // Am J Kidney Dis. 2010;56:303–312.