

Изменения гемодинамики почек и микроальбуминурия у молодых больных артериальной гипертонией

И.Г. Фомина, Е.Н. Гаврилова, Н.Е. Гайдамакина, Т.А. Дьякова, Д.А. Затеищикова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова на базе ГКБ № 61. Москва, Россия

Renal hemodynamics disturbances and microalbuminuria in young patients with arterial hypertension

I.G. Fomina, E.N. Gavrilova, N.E. Gaidamakina, T.A. Dyakova, D.A. Zateyshchikova

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia.

Цель. Выявить первые признаки поражения почек у молодых больных артериальной гипертонией (АГ) < 35 лет в период развития заболевания.

Материал и методы. Обследованы 57 мужчин в возрасте 15-35 лет с АГ I-II ст. Критериями исключения служили симптоматический характер АГ, наличие анамнестических данных о хронических заболеваниях почек и мочевыводящих путей, сахарного диабета. Всем больным была выполнена динамическая ангиосцинтиграфия почек с внутривенным введением Tc99m ДТПА, офтальмоскопия для определения стадии гипертонической ретинопатии. Из 57 обследованных больных 27 было произведено исследование суточной мочи на микроальбуминурию (МАУ).

Результаты. При динамической ангиосцинтиграфии почек у 98% (n=56) больных обнаружены различные нарушения со стороны почечной гемодинамики. У подавляющего большинства 94% (n=53) наблюдалось снижение почечного кровотока в левой и правой почках. Выраженное снижение почечного кровотока в обеих почках до II-III степени (< 420 мл/мин при N 690±60 мл/мин) было обнаружено у 68% (n=39) обследованных пациентов. МАУ из 27 обследованных пациентов была диагностирована у 30% (n=8). Средний уровень ее составил 64,8±15,2 мг/л. При сравнении двух групп впервые было отмечено, что у пациентов с МАУ достоверно чаще встречается снижение почечного кровотока до II-III степеней в левой и в правой почках (< 420 мл/мин при N 690±60 мл/мин).

Заключение. Ремоделирование функции почек у мужчин в возрасте < 35 лет диагностируется на ранних стадиях АГ при относительно непродолжительном анамнезе заболевания, проявляется снижением почечного кровотока, изменением скорости клубочковой фильтрации и развитием МАУ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, молодые больные, ангионевросцинтиграфия, почечный кровоток, микроальбуминурия.

Aim. To identify the first clinical signs of renal pathology in young patients (under 35) with initial stages of arterial hypertension (AH).

Material and methods. Fifty-seven men with Stage I-II AH, aged 15-35, were examined. Exclusion criteria were: secondary AH, chronic renal or urologic pathology, diabetes mellitus in anamnesis. In all participants, renal dynamic angioscintigraphy with DTPA-Tc99m, and ophthalmoscopy, to determine the stage of hypertensive rethiopathy, were performed. In 27 patients, 24-hour microalbuminuria (MAU) was assessed.

Results. Renal dynamic angioscintigraphy with DTPA-Tc99m revealed various renal hemodynamics abnormalities in 98% of the patients (n=56). In most individuals (94%; n=53), renal blood flow was reduced bilaterally. Significant bilateral reduction of renal blood flow, of Stage II-III (<420 ml/min, with norm of 690±60 ml/min), was registered in 39 individuals (68%). MAU was revealed in 8 out of 27 examined patients (30%); its mean level was 64.8±15.2 mg/l. Participants with MAU more often experienced Stage II-III decrease in renal blood flow (<420 ml/min, with norm of 690±60 ml/min).

Conclusion. At early AH stages, young male patients, aged under 35, experienced renal function remodeling, despite short AH duration. The remodeling manifested in renal blood flow decrease, glomerular filtration rate disturbances, and MAU development.

Key words: Arterial hypertension, young patients, angionephrosintigraphy, renal blood flow, microalbuminuria.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 245-45-32

e-mail: tatamedic@mtu-net.ru

Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее широко распространенное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), с которым встречаются врачи различных специальностей во всем мире. По образному определению, данному в первом докладе отечественных экспертов (ДАГ-1, 2000), АГ «является величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности» [4]. В России АГ страдают 30 млн. человек (20% населения): среди мужчин активного возраста (20-54 года) в 17 различных регионах России распространенность АГ колеблется от 25,2% до 44,8%, составляя в среднем 33,6% [2].

Несмотря на то, что эта проблема изучается уже в течение многих лет, актуальность ее до сих пор не уменьшилась. Малоизученными остаются изменения функции почек в период становления АГ у лиц молодого возраста. Эссенциальная АГ (ЭАГ) на ранних стадиях в большинстве случаев представлена транзиторными повышениями АД, которые могут не проявляться клинически. В то же время известно, что даже небольшое увеличение АД повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и поражения органов-мишеней (ПОМ) (Руководящие принципы по лечению «мягких» форм АГ, меморандум ВОЗ и Международного общества изучения АГ – МОАГ, 1993г).

Известно, что почки являются одним из органов-мишеней, страдающих при АГ. Взаимосвязи между нарушением функции почек при АГ сложные. В период подъема АД они могут усугублять почечную дисфункцию [15,31,33].

Кровоснабжение почек определяется регулируемым сопротивлением артериол и сопротивлением капилляров. В норме при колебаниях АД в пределах 80-160 мм рт.ст. механизмы саморегуляции позволяют почкам поддерживать достаточно постоянные уровни кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [31]. Однако возможности механизмов саморегуляции ограничены. При частом повышении АД мелкие артерии почек, включая афферентные артериолы, подвергаются патологическим изменениям, которые влекут за собой срыв саморегуляции [7,15,31,33].

В первую очередь реагирует эндотелий сосудов [26,30,36,40,46]. Его основной ролью как нейроэндокринного органа в норме является обеспечение адекватной вазодилатации

в соответствии с потребностями в кровоснабжении [26,30,36,40,46]. Медиаторы и нейроромоны действуют через специфические рецепторы, расположенные на поверхности его клеток. Это приводит к усилению синтеза оксида азота (NO) и его дериватов: эндотелиальных факторов релаксации – ЭФР, а также простаглицлина и эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации [1]. При длительном воздействии повреждающих факторов, например таких как АГ, происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия с развитием вазоконстрикции и пролиферации [1], т.е. формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД) [9,14,15]. Вероятно, при ЭАГ ЭД связана с одновременным повреждением в системе L-аргинин–NO и продукцией констрикторных простаглицлинов [8,24]. Главным механизмом, приводящим к ЭД при АГ, является продукция циклогеназозависимых простаглицлинов и свободных радикалов кислорода, которые снижают активность NO [8,17,24,27]. В дальнейшем, на фоне нарушенной релаксации сосудов, происходит гиперплазия гладкомышечных клеток и гиалиновое склерозирование стенок артериол [32,43,44]. Подобные изменения, вероятно, изначально имеют адаптивный характер, т.к. нормальное клубочковое давление теперь наблюдается при более высоких цифрах АД. Однако продолжающееся развитие гиперплазии мышечного слоя с последующим склерозированием приводит к срыву механизмов саморегуляции. Зависимость между системным АД и давлением внутри клубочка приобретает все более линейный характер, что отражает тенденцию к прямой передаче общего давления на клубочек [6,16,33,38].

Увеличение резистентности сосудов почек приводит к прогрессивному снижению почечного кровотока (ПК), а, следовательно, и уменьшению СКФ. Эти изменения вызывают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Повышение уровня ангиотензина II способствует сужению эфферентной артериолы, повышению давления внутри клубочка, увеличению проницаемости клубочкового фильтра.

Таким образом, компенсаторные механизмы, направленные на поддержание постоянной СКФ, служат причиной повышения внутриклубочкового давления, которое, в свою

очередь, повреждает эндотелий и нарушает целостность клубочкового фильтра.

Избирательная проницаемость клубочков обусловлена трехслойным фильтром и сильным полианионным зарядом базальной мембраны и фильтрационных щелей. Одним из основных компонентов базальной мембраны являются глюкозаминогликаны. Некоторые авторы объясняют ухудшение функционирования «электрического фильтра» и увеличение проницаемости снижением синтеза и/или потерей протеогликанов из базальной мембраны, что приводит к усилению фильтрации белка – возникновению микроальбуминурии (МАУ) [19,20,29,47,48,52]. Под МАУ понимают выделение почками альбуминов в концентрации, которая не определяется обычными методами, и составляет от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мкг/мин (таблица 1) [49].

Впервые МАУ обнаружили в 1963г при обследовании больных сахарным диабетом (СД) с целью выявить первые признаки диабетической нефропатии (ДН) [22]. Вернулись к этому вопросу только в 1982г, когда были опубликованы результаты исследований, в которых обнаружили, что пациенты с СД 1 типа и МАУ имели гораздо выше риск развития прогрессирующей хронической почечной недостаточности (ХПН) и смерти [35,50]. В дальнейшем ряд исследователей обратили внимание на то, что у больных СД с МАУ чаще диагностируется повышенное АД [51]. Первыми предположили связь между МАУ и АГ у пациентов, не страдающих СД, Parving НН, et al. 1974 [34].

В настоящее время установлено, что МАУ сопровождается повышением риска развития ССЗ. Чаще эту связь объясняют присутствием общей ЭД и увеличенной капиллярной проницаемости, которые, например, могут наблюдаться при общевоспалительной реакции организма. МАУ иногда диагностируют при остром панкреатите или бактериальном менингите [12].

Подобная версия подтверждается последними исследованиями, в которых у пациентов с АГ были обнаружены повышенные уровни маркеров повреждения эндотелия – фактор фон Виллебранда и тромбомодулин, и активации коагуляции – активированный фактор VII и фрагменты 1+2 протромбина [12]. Эти уровни у больных АГ, но без МАУ, существенно не отличались от полученных у пациентов с нормальным АД, что свидетельствовало о возникнове-

Таблица 1

Характеристика больных по степени АГ по данным СМАД (n=57)

Степень АГ	I	II
Количество больных	49	8
Процентное соотношение	86%	14%

нии МАУ при АГ на фоне ЭД и гиперкоагуляции [21]. В результате возникло предположение, что одним из связующих звеньев между этими патологическими процессами может быть инсулинорезистентность (ИР) [12].

Несколько проспективных исследований показали, что гиперинсулинемия (ГИ), как проявление ИР, прогнозирует развитие ЭАГ [5,11,13,25,37,42,45,53]. Интересные результаты были получены при 6-летнем наблюдении за 1865 подростками и детьми, позволившие сделать вывод о том, что высокие уровни инсулина, по-видимому, предшествуют формированию потенциально атерогенного профиля, включающего низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП), высокую концентрацию триглицеридов (ТГ) и повышение АД [37]; т.е. ИР и вызванная ею компенсаторная ГИ лежат в основе формирования АГ при метаболическом синдроме (МС) [10,28,41]. Однако не менее важна при ИР роль поражения эндотелия. В эксперименте на животных было показано, что введение инсулина приводит к повышению выработки вазодилаторов и снижению АД, но в условиях ИР происходит обратное: усиливается продукция эндотелием вазоконстрикторов – эндотелина, тромбосана АII, простагландина FII, снижается секреция вазодилаторов – простациклина и NO [3]. ГИ повышает реабсорбцию натрия, увеличивает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы, усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, сужение их просвета, и, следовательно, повышает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). В результате уменьшается почечный кровоток и активизируется РААС и, таким образом, замыкается «порочный круг».

Основываясь на полученных новых результатах исследований, можно говорить о том, что в настоящее время МАУ придают большее значение, чем на первых этапах, когда ее обнаружение означало только появление первых признаков поражения клубочкового аппарата почек. Сейчас МАУ в первую очередь рассма-

тривают как маркер системной ЭД, за которым скрываются серьезные нарушения гомеостаза организма.

Учитывая участвовавшие в последнее время случаи возникновения АГ в молодом и даже подростковом возрастах [6,8,27,39] возникает вопрос о том, как рано развивается ЭД и первые ПОМ при АГ у пациентов молодого возраста. Исследования, посвященные этой проблеме, практически отсутствуют.

Цель настоящего исследования – выявить первые признаки поражения почек у молодых больных < 35 лет в период развития АГ.

Материал и методы

Обследованы 57 мужчин в возрасте 15-35 лет (средний возраст 22,7±4,6) с АГ I-II ст. и риском I-III (таблица 1). Длительность АГ колебалась в пределах от 1 до 7 лет (средняя продолжительность 3,6±1,1). Средний уровень систолического артериального давления (САД) составил 149,35±9,03, диастолического АД (ДАД) 93,48±5,32 мм рт.ст. Верификация диагноза ЭАГ проводилась по данным суточного мониторирования АД (СМАД) и результатам пробы с дозированной физической нагрузкой (ФН), выявившим гипертонический тип реакции АД на ФН.

Критериями исключения служили симптоматический характер АГ, анамнестические данные о наличии хронических заболеваний почек и мочевыводящих путей, СД.

Общеклиническое обследование больных включало в себя изучение анамнеза, физикальное обследование. Всем больным выполнены клинический анализ крови, анализ мочи, а также электрокардиография (ЭКГ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) почек.

АД измеряли непрямым методом Короткова после 15-минутного отдыха в положении сидя, использовали среднее значение из двух последовательных измерений, проводимых с 3-минутным интервалом. При оценке АГ учитывали результаты измерений АД, проводимых в течение нескольких дней. Критериями АГ служили среднее значение САД >140 мм рт.ст. и/или ДАД >90 мм рт.ст. до приема антигипертензивных препаратов.

При антропометрическом обследовании определяли рост, массу тела (МТ), с последующим определением индекса массы тела – ИМТ (индекс Кетле). Изучали содержание общего холестерина (ОХС), ТГ, ЛВП, и показатели углеводного обмена с проведением теста толерантности к глюкозе (ТТГ).

Все больные были осмотрены окулистом для определения стадии гипертонической ретинопатии в соответствии с классификацией по Краснову М.Л. (1948).

Динамическая ангиосцинтиграфия почек с внутри-

Таблица 2

Распределение больных в зависимости от степени АГ

Степень АГ	Больные без МАУ, %	Больные с МАУ, %
I	87%	85%
II	13%	15%

венным введением Тс99m ДТПА по болюсной технике и записью задней проекции выполнялась в положении больного сидя с использованием гамма-камеры.

Из 57 обследованных больных 27 произведено исследование суточной мочи на МАУ.

Полученные данные анализировались с помощью статистического пакета Statistika 6.0.

Результаты и обсуждение

В обследованной группе у 53% (n=30) пациентов семейный анамнез отягощен по гипертонической болезни (ГБ) со стороны матери и у 40% (n=23) со стороны отца. Оба родителя страдали ГБ у 19% (n=11) молодых людей.

При динамической ангиосцинтиграфии почек у 98% (n=56) больных обнаружены различные нарушения со стороны почечной гемодинамики. У подавляющего большинства 94% (n=53) наблюдалось снижение почечного кровотока в левой и правой почках. Выраженное снижение почечного кровотока в обеих почках до II-III степени < 420 мл/мин при N 690±60 мл/мин было обнаружено у 68% (n=39) обследованных пациентов. Отличия между показателями правой и левой почек были статистически недостоверны.

МАУ диагностирована у 30% (n=8) из 27 обследованных пациентов. Средний уровень ее составил 64,8±15,2 мг/л. Проведен анализ распространенности различной степени поражения почек у пациентов без и с МАУ.

При сравнении двух групп впервые отметили, что у пациентов с МАУ достоверно чаще имеет место снижение почечного кровотока до II-III степени в левой и правой почках (< 420 мл/мин при N 690±60 мл/мин) (таблицы 3-5). По степени АГ достоверные отличия между группами отсутствовали (таблица 2).

Таблица 3

Почечный кровоток левой почки у больных без МАУ (n=19)

Степень нарушения почечного кровотока	-III 0-209 мл/мин	-II 210-419 мл/мин	-I 420-629 мл/мин	норма 630-749 мл/мин	≥750 мл/мин
Количество больных, n	4	4	8	2	1
Процентное отношение	21%	21%	42%	11%	5%

Таблица 4

Почечный кровоток правой почки у больных без МАУ (n=19)

Степень нарушения почечного кровотока	-III 0-209 мл/мин	-II 210-419 мл/мин	-I 420-629 мл/мин	норма 630-749 мл/мин	≥750 мл/мин
Количество больных, n	5	5	7	1	1
Процентное отношение	26%	26%	38%	5%	5%

Таблица 5

Почечный кровоток левой (Л) и правой (П) почек у больных с МАУ (n=8)

Степень нарушения почечного кровотока	0-209 мл/мин		210-419 мл/мин		420-629 мл/мин	норма 630-749 мл/мин	≥750 мл/мин
	Л	П	Л	П			
Количество больных	5	5	3	3	-	-	-
Процентное отношение	63%	63%	37%	37%	-	-	-

Таким образом, у всех больных с МАУ впервые было выявлено значительное снижение почечного кровотока по данным динамической ангиоэнцефалографии, тогда как у пациентов без МАУ чаще наблюдали уменьшение почечного кровотока до I-II степени, а также его нормальный уровень или увеличение (рисунок 1).

Интересные результаты были получены при измерении СКФ. Несмотря на выраженное

снижение почечного кровотока у больных АГ с МАУ в большинстве случаев СКФ оставалась в пределах нормы. Однако у пациентов без МАУ в 37% (n=7) случаев наблюдалась гиперфльтрация (рисунок 2), которая вероятно, является компенсаторной реакцией РААС на ухудшение кровоснабжения почек. Поскольку у мужчин с МАУ отсутствует гиперфльтрация, можно предположить, что у них произошло прогрессирование патологического процесса и СКФ сни-

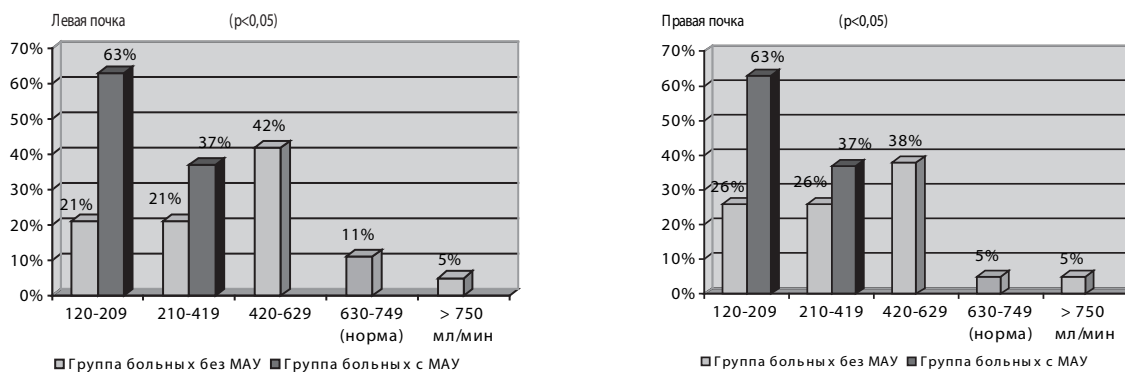


Рис. 1 Сравнение показателей почечного кровотока у больных без и с МАУ.

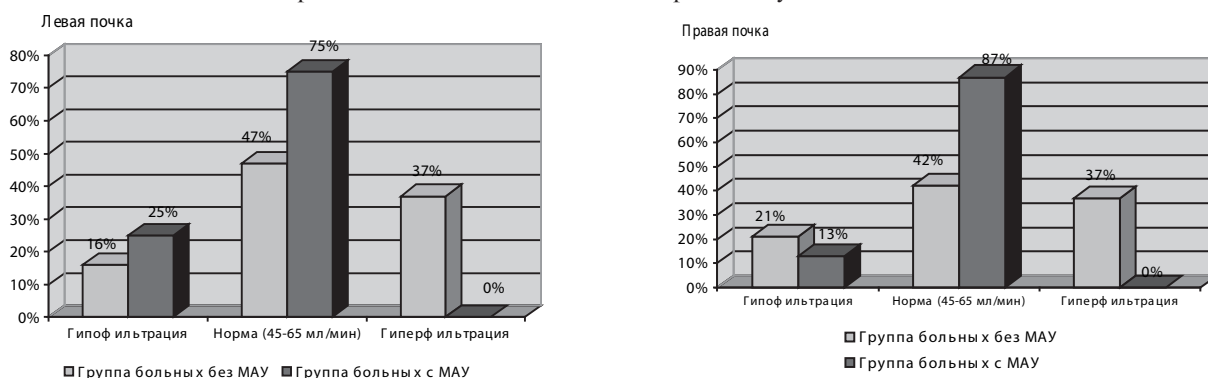


Рис. 2 Сравнение показателей скорости клубочковой фильтрации у больных без и с МАУ. (По данным динамической ангиосцинтиграфии почек).

зилась. Нормальные показатели СКФ у пациентов с МАУ, скорее всего, являются первым проявлением формирующихся морфо-функциональных изменений артериальной системы и клубочкового аппарата, то есть ремоделирования сосудов почек.

Известно, что структурное ремоделирование вызывает уменьшение напряжения сосудистой стенки, которое возникает при резком спазме сосуда и сокращении тока крови. Соответственно продолжительное снижение у молодых больных почечного кровотока на фоне ЭД и повышенного сосудистого тонуса, инициирует патологические процессы, которые приводят к сужению диаметра сосуда, увеличению резистентности стенки, а на уровне клубочка — потере селективности гломерулярного фильтра [18,23].

Полученные результаты позволяют прийти к выводу, что ремоделирование сосудов у молодых мужчин в возрасте < 35 лет возникает достаточно рано при непродолжительном анамнезе повышения АД в течение от 1 до 7 лет, даже при нестабильном и умеренном повышении АД до 149,35±9,03/93,48±5,32 мм рт.ст. Если на этом этапе заболевание не диагностируется, то, по видимому, создаются предпосылки к развитию необратимых изменений, затрагивающих клубочковый аппарат, с нарушением гломеруляр-

ного фильтра и появлением МАУ. Эта проблема требует дальнейших исследований для ранней диагностики поражения почек и предупреждения развития МАУ, изменений почечного кровотока и СКФ. Вероятно, уже сейчас можно говорить о целесообразности раннего назначения антигипертензивной терапии, предпочтительно ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

Выводы

- У мужчин с АГ в возрасте < 35 лет ремоделирование функции почек диагностируется в среднем возрасте 22,7±4,6, при длительности существования АГ в течение 3,6±1,1 и проявляется в 94% снижением почечного кровотока.
- У 37% больных АГ наблюдаются гиперфльтрация и гипофльтрация в 16% в левой и в 21% в правой почках.
- У мужчин молодого возраста с АГ, осложненной МАУ, имеют место достоверно более низкие показатели почечного кровотока в обеих почках.
- При изучении функции почек у больных АГ с МАУ обнаружена тенденция к снижению СКФ.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Cons med* 2001; 3(2): 61-5.
2. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева А.В., и др. Распространенность артериальной гипертонии и ее связь со смертностью и факторами риска среди мужского населения в городах разных регионов. *Кардиология* 2001; 4: 39-42.
3. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Шикина Н.Ю., Чазова И.Е. Артериальная гипертония и ожирение. *Артер гиперт* 2001; 2: 14-6.
4. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной Гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1), «Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации». *Клин фарм тер* 2000; 9(3): 5-30.
5. Allemann Y, Horber FF, Colombo M, et al. Insulin sensitivity and body fat distribution in normotensive offspring of hypertensive parents. *Lancet* 1993; 341: 327-31.
6. Bidani AK, Griffin KA, Plott W, Schwartz MM. Renal ablation acutely transforms 'benign' hypertension to 'malignant' nephrosclerosis in hypertensive rats. *Hypertension* 1994; 24: 309-16.
7. Pepine CJ, Celermajer DS, Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. *University of Florida* 1998.
8. Fabris B, Chen B, Pupic V, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl 2): S6-13.
9. Ferrari R, Bachetti T, Guardigli G, et al. Bradykinin and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2000; 2(Suppl H): H 14-9.
10. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991; 91: 589-96.
11. Facchini F, Chen Y-DI, Clinkingbeard C, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 694-9.
12. Mancia G, Chalmers J, Juliris S, et al. *Manual of Hypertension*. London. Churchill Livingstone 2002; 706p.
13. Reaven G. What Is Primary: Hypertension or Insulin Resistance? *J Clin Hypertens* 2003; 5(4): 269-74.
14. Gardiner SM, Compton AM, Bennet T, et al. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide. *Hypertension* 1990; 15: 486-92.
15. Hayashi K, Epstein M, Saruta T. Altered myogenic responsiveness of the renal microvasculature in experimental hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 1387-401.

16. Horing C, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of ACE inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115-8.
17. Jean-Baptiste Michel NO (Nitric oxide) and Cardiovascular Homeostasis 1999 Menarini Internat Ind Farmaceut Riunite s.r.l. Paris.
18. Kamiya A, Togawa T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol* 1980; 239: H14-21.
19. Kanwar YS, Farquar MG. Presence of heparan sulfate in the glomerular basement membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 1303-7.
20. Kanwar YS, Linker A, Farquhar MG. Increased permeability of the glomerular basement membrane to ferritin after removal of glycosaminoglycans (heparan sulfate) by enzyme digestion. *J Cell Biol* 1980; 86: 680-93.
21. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1114-20.
22. Keen H, Chouveraskis C. An immunoassay method for urinary albumin at low concentration. *Lancet* 1963; 11: 913-4.
23. Langille BL, O'Donnell F. Reduction in arterial diameter produced by chronic decreased in blood flow are endothelium-dependent. *Science* 1986; 231: 405-7.
24. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1762-7.
25. Lissner L, Bengtsson C, Lapidus L, et al. Fasting insulin in relation to subsequent blood pressure changes and hypertension in women. *Hypertension* 1992; 20: 797-801.
26. Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang ZH. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension* 1992; 19(2): 117-30.
27. Lyons D, Webster J, Benjamin N. The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intrarterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 1047-53.
28. Marigliano A, Tedde R, Sechi LA, et al. Insulinemia and blood pressure: relationships in patients with primary and secondary hypertension, and with or without glucose metabolism impairment. *Am J Hypertens* 1990; 3: 521-6.
29. McAuliffe AV, Fisher EJ, McLennan SV, et al. Urinary glycosaminoglycan excretion in NIDDM subjects: its relationship to albuminuria. *Diabet Med* 1996; 13: 758-63.
30. Navar LG. Renal autoregulation: perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am J Physiol* 1978; 234: F357-70.
31. De Leeuw PW, Birkenhager WH. Поражение почек при гипертонической болезни и воздействие лечения (Renal involvement in essential hypertension and treatment effects). *PMЖ* 1996; 4(1).
32. Palmer BF. Impaired renal autoregulation: implications for the genesis of hypertension and hypertension-induced renal injury. *Am J Med Sci* 2001; 321: 388-400.
33. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
34. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA, Evrin PE. Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974; 1: 1190-2.
35. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, et al. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol* 1982; 100: 550-5.
36. Pelayo JC, Westcott JY. Impaired autoregulation of glomerular capillary hydrostatic pressure in the rat remnant nephron. *J Clin Invest* 1991; 88: 101-5.
37. Raitakari OT, Porkka KVK, Rönkä T, et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. *Diabetologia* 1995; 38: 1042-50.
38. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension* 1998; 31(pt 2): 335-41.
39. Sharma A, Sinaiko A. Systemic Hypertension. In: *Heart Disease in Infants, Children, Adolescents Including the Fetus, and Young Adults*./Ed. Emmanouilides GC, et al. Baltimore, Williams a. Wilkins 1995; 2: 1641-59.
40. Schnermann J. Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. *Am J Physiol* 1998; 274: R263-79.
41. Shamiss A, Carroll J, Rosenthal T. Insulin resistance in secondary hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 26-8.
42. Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risk factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. *J Hypertens* 1991; 9: 217-23.
43. Sommers SC, Relman AS, Smithwick RM. Histoic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension. *Am J Pathol* 1958; 34: 685-715.
44. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 929-33.
45. Taittonen L, Uhari M, Nuutinen M, et al. Insulin and blood pressure among healthy children. *Cardiovascular risk in young Finns*. *Am J Hypertens* 1996; 9: 194-9.
46. Vanboutte PM, Boulanger CM, Illiano SC, et al. Endothelium-dependent effects of converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc pharmacol* 1993; 22(Suppl 5): S10-6.
47. Van Den Born J, Van Den Heuvel LPWJ, Bakker MAH, et al. Distribution of GBM heparan sulfate proteoglycan core protein and side chains in human glomerular diseases. *Kidney Int* 1993; 43: 454-63.
48. Vernier RL, Klein DJ, Sisson SP, et al. Heparan sulfate-rich anionic sites in the human glomerular basement membrane: decreased concentration in congenital nephritic syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 1001-9.
49. Viberti G, Thomas S. Should we screen for microalbuminuria in essential hypertension? *Amer J Kidney Dis* 1999; 34(6): 992-6.
50. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1: 1430-2.
51. Wiseman M, Viberti GC, Mackintosh D, et al. Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984; 26: 401-5.
52. Yavuz D, Toprak A, Budak Y, et al. Urinary Glycosaminoglycan Excretion in Newly Diagnosed Essential Hypertensive Patients. *Clin Chem* 2000; 46: 299-301.
53. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Bari-la factory revisited. *Metabolism* 1999; 48: 989-94.

Поступила 10/06-2004