

УДК 616.61+612.13:616.12-008.331.1+616.379.008.64

**РЕГУЛЯЦИЯ ПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ
И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ****THE REGULATION OF RENAL HEMODYNAMICS IN HYPERTENSIVE
AND DIABETIC NEPHROPATHY****В.В. Коломиец, Н.Ю. Кривонос
V.V. Kolomyets, N.Yu. Kryvonos**Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,
Украина, 83003, Донецк, пр. Ильича, 16M. Gorky Donetsk national medical university,
Ukraine, 83003, Donetsk, Ilyich Av., 16

E-mail: vvkolomyets@i.ua, voloskova81@mail.ru

Аннотация

Изучены механизмы регуляции почечной гемодинамики у 92 больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) в сочетании с сахарным диабетом 2 типа (СД), у 30 больных ЭГ II стадии и у 30 больных СД 2 типа (группы сравнения) путем ультразвукового исследования почечного кровотока (ПК) и функции эндотелия по изменению диаметра плечевой артерии при реактивной гиперемии (ΔДПА РГ). У всех пациентов достигнуто АД ≤130/80 мм рт.ст. У больных основной группы микроальбуминурия (МАУ) превышала (155±12 мг/24 час; p<0.01) уровни в группах сравнения, как и степень эндотелиальной дисфункции, усугубляемой дислипидемией. Между уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ΔДПА РГ (r=-0.513) и ПК (r=+0.367) выявлена корреляционная связь (p<0.05). Величины ПК снижены (741±20, 813±22, 824±23 мл×мин⁻¹×1.73 м⁻²) в большей степени (p<0.05) в основной группе вследствие повышения общего (О) сосудистого сопротивления почек (ССП). У больных ЭГ преобладает эфферентное (Эф) ССП при абсолютных высоких уровнях афферентного (Аф), ЭфССП и ОССП. У больных СД ОССП не отличается от нормы, ЭфССП относительно преобладает над АфССП. У больных основной группы отмечается большее повышение ЭфССП с заметным преобладанием его над АфССП, средняя величина СКФ (86.1±2.3 мл/мин) приближается к нижней границе нормы. У больных ЭГ в сочетании с СД с наличием нефропатии регуляция тонуса афферентных и эфферентных артериол и баланса интрагломерулярных старлинговых сил вследствие дисфункции эндотелия, усугубляемой гипердислипидемией, не обеспечивает защиты почек от ишемии, что ускоряет темпы снижения СКФ.

Abstract

There were studied mechanisms of renal hemodynamics regulation in 92 patients with essential hypertension (EH) in combination with diabetes mellitus type 2 (DM) (the main group), in 30 patients with EH stage II and in 30 patients with DM (comparative groups) renal blood flow (RBF) and endothelial function after the brachial artery diameter change during reactive hyperemia (ΔBAD RH) were investigated with ultrasonography. In all patients blood pressure level ≤130/80 mm Hg was achieved. In the patients of the main group microalbuminuria (MAU) exceeded (155±12 mg/24 h; p<0.01) levels in comparative groups, such as the extent of endothelial dysfunction, exacerbated with dyslipidemia. There were found correlations (p<0.05) between low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level and ΔBAD RH (r=-0.513) and RBF (r=+0.367). Indices of RBF was reduced (741±20, 813±22, 824±23 ml×min⁻¹×1.73 m⁻²) at greater extent (p<0.05) in the main group owing to larger total (T) renal vascular resistance (RVR). In the patients with EH efferent (Ef) RVR prevailed over absolutely high levels of afferent (Af) RVR and TRVR. In patients with DM TRVR was normal, EfRVR dominated over AfRVR. In patients of main group EfRVR pre-



ailed over increased AfRVR, the average level (86.1 ± 2.3 ml/min) of glomerular filtrate rate (GFR) approximated to the low normal level. In patients with EH in combination with DM with nephropathy the regulation of the afferent and efferent arterioles tone and the balance of intraglomerular Starling's forces owing to endothelial dysfunction which was exacerbated with hyperdyslipidemia could not protect the renal ischemia, that accelerated GFR decline.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, почечная гемодинамика, нефропатия, микроальбуминурия, эндотелиальная дисфункция, дислипидемия.

Keywords: essential hypertension, diabetes mellitus type II, renal hemodynamics, nephropathy, microalbuminuria, endothelial dysfunction, dyslipidemia.

Введение

По данным ВОЗ, к 2030 году на планете будет 360 млн больных сахарным диабетом (СД) [Баринов, Сулаева, 2008]. Повсеместное внедрение в лечебную практику новых групп высокоэффективных сахароснижающих препаратов, средств контроля уровня гликемии привело к существенному увеличению продолжительности жизни больных СД 2 типа в развитых странах. Несмотря на достигнутые успехи, проблемы, связанные с СД 2 типа, сохраняются. Лечение больных СД 2 типа остается экономически высоко затратным, особенно в случае поражения почек [Боева и др., 2014; Визир, Березин, 2010; Семидоцкая и др., 2008]. В норме на долю почек приходится почти четверть системного кровотока [Dorrington, Pandit, 2009]. Примечательно, что ренальные артериолы обладают рецепторами для более чем 25 вазоактивных нейротрансмиттеров, гормонов и паракринных факторов, а сами почки синтезируют около 20 биологически активных веществ, способных регулировать сосудистый тонус. Эссенциальная гипертензия (ЭГ) принадлежит к числу наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у больных СД 2 типа, являясь у них одной из важнейших причин развития терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) [Шестакова, 2007]. Решение этой проблемы может базироваться на изучении механизмов прогрессирования ХПН и методах их коррекции. Диабетическая нефропатия развивается у 30–40% больных СД 2 типа [Недогода, 2011]. СД 2 типа повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее известным повреждающим почки фактором является артериальная гипертензия, диагностируемая у 20–30% взрослого населения [Raij, 2008]. У больных СД 2 типа артериальная гипертензия выявляется в четыре раза чаще (80%), чем в общей популяции. При сочетании ЭГ и СД 2 типа риск развития сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 30 раз даже при умеренном повышении артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст., при этом не имеет значения, ЭГ и СД 2 типа – два независимых заболевания или артериальная гипертензия возникла на фоне СД. Исследование MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) убедительно продемонстрировало, что повышение уровня АД более 130/85 мм рт. ст. уже сопровождается увеличением относительного риска развития патологии почек в 2–3 раза [Чукаева и др., 2014]. Самые ранние изменения почечных структур обнаруживаются уже в первые месяцы дебюта СД, и они нарастают по мере длительности течения диабета. Между выраженностью и длительностью артериальной гипертензии и относительным риском развития терминальной стадии ХПН существует четкая взаимосвязь. Неконтролируемая артериальная гипертензия ($>180/100$ мм рт. ст.) повышает риск развития почечной недостаточности в 10–25 раз. В связи с этим очевидна актуальность нефропротекции у больных с сочетанием СД 2 типа и ЭГ, особенно на ранних досклеротических стадиях нефропатии (I – утолщение базальной мембраны клубочка и II – расширение мезангиального матрикса), когда еще возможно приостановить формирование нефросклероза, а может быть, и добиться обратного развития нефропатии [Холодова, Короленко, 2008]. В то же

время механизмы поражения почек у больных с сочетанием ЭГ и СД 2 типа недостаточно понятны. Ряд процессов, происходящих в почках, весьма сходны при ЭГ и СД. Другие существенно отличаются. Так, у больных ЭГ на фоне системной артериальной гипертензии развивается сужение афферентной артериолы почечного клубочка, а при СД выявляется ее дилатация. Что происходит при сочетании этих заболеваний – простое суммирование, сложное взаимодействие, взаимное облегчение?

К менее изученным механизмам прогрессирования нефропатий относится гиперхолестеринемия, патогенная роль которой была неоднократно показана у пациентов с нефротическим синдромом и диабетическим поражением почек [Korkan, Cervenka, – 2009]. Так, у этих больных продемонстрирована тесная связь между уровнем общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), с одной стороны, и появлением микроальбуминурии, с другой [Lin et al., 2010]. Доказано, что назначение таким пациентам ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) не только способствует профилактике атеросклероза, но и замедляет темпы снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [Семидоцкая и др. 2008]. Учитывая выраженный профилактический эффект статинов при гиперхолестеринемии на фоне СД, с одной стороны, а также их способность снижать АД и уменьшать альбуминурию, с другой, вполне обосновано оценить влияние дислипидемии у данной категории больных на деятельность почек. Контроль гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции безусловно снижает риск осложнений, в т. ч. сердечно-сосудистых, приведенные данные свидетельствуют и о нефропротекторной эффективности коррекции этих изменений, однако механизмы развития нефропатии у больных с сочетанием ЭГ и СД остаются недостаточно расшифрованными.

Цель

Цель исследования: изучить состояние почечной гемодинамики у больных ЭГ в сочетании с СД 2 типа и проанализировать механизмы нарушения ее регуляции.

Объекты и методы исследования

Обследовано 92 больных ЭГ II стадии (по классификации ВОЗ) с длительностью 7.8 ± 0.7 года в сочетании с СД 2 типа в стадии компенсации с давностью в среднем 4.3 ± 0.5 года в возрасте от 42 до 66 лет, средний возраст обследованных составил 56.1 ± 1.6 лет. У 30 пациентов диагностирована артериальная гипертензия I степени, у 62 пациентов – II степени. 30 больных ЭГ II стадии I и II степени, с давностью заболевания 7.9 ± 0.8 года в среднем возрасте 52.3 ± 1.7 лет, составили 1 группу сравнения. 2 группу сравнения составили 30 больных СД 2 типа с давностью 4.5 ± 0.6 года в возрасте 53.7 ± 1.5 лет. У всех обследованных больных отсутствовали клинические признаки нефропатии.

Обследованы также 30 практически здоровых добровольцев в среднем возрасте 50.1 ± 1.2 года.

Критериями исключения служили ХПН (уровень креатинина крови более 0.132 ммоль/л), цереброваскулярные заболевания, сердечная недостаточность III–IV ФК, хронические заболевания почек, пищеварительной системы и окклюзивная патология сосудов нижних конечностей.

За 3–4 дня и во время обследования рекомендовали вместе со стандартной диетой № 9 по М.И. Певзнеру умеренное ограничение поваренной соли. У всех больных проводилось стандартное клиническое обследование.



Проводили 2-часовой тест толерантности к глюкозе (ТТГ). Утром не менее чем через 12 часов после еды определяли концентрацию глюкозы в плазме крови. Через 120 мин после перорального приема 75.0 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды, повторно определяли концентрацию глюкозы глюкозооксидазным методом. Нормальными считали уровни глюкозы в плазме крови натощак <5.6 ммоль/л; после ТТГ <7.8 ммоль/л. Нарушенную гликемию натощак диагностировали при ее величине $5.6-6.9$ ммоль/л, нарушенную толерантность к глюкозе – при уровне $7.8-11.0$ ммоль/л. У обследованных больных основной группы уровень гликемии натощак составлял $6.0-15.3$ ммоль/л, в среднем 9.6 ± 1.2 ммоль/л. Уровень гликозилированного гемоглобина колебался в пределах $6.3-11.2\%$, составляя в среднем $8.76 \pm 1.25\%$. У больных СД 2 типа уровень гликемии натощак составлял $6.4-15.1$ ммоль/л, в среднем 9.5 ± 1.2 ммоль/л. Уровень гликозилированного гемоглобина колебался в пределах $6.2-11.0\%$, составляя в среднем $8.57 \pm 1.24\%$.

СКФ определяли с помощью пробы Реберга. Концентрацию креатинина в плазме крови и моче оценивали по методу Н. Роррег на спектрофотометре «СФ-4А».

Центральную и почечную гемодинамику характеризовали с помощью ультразвукового исследования на аппарате ULTIMA PA.

Между периферическим сосудистым сопротивлением и емкостью артерий существует обратное соотношение. Индекс общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС, $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-9}$) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИОПСС} = (\text{СрАД} - 5) / \text{СИ} \times 1328,$$

где СрАД=диастолическое АД (ДАД)-(систолическое АД-ДАД)/3; 5 – величина среднего давления (СрАД) в правом предсердии (мм рт. ст.); 328 – коэффициент для перевода единиц Вуда ($\text{мм рт. ст.} \times \text{мин}^{-1} \times \text{л}^{-1}$) в размерность « $\text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ ».

Величина $1/\text{ИОПСС}$ является мерой артериальной емкости. Величина объема циркулирующей плазмы (ОЦП) \times ИОПСС ($\text{мл} \times \text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-9} \times 10^{-6}$) рассматривается как относительное «наполнение» артерий.

ОЦП оценивали по результатам гликемической пробы.

Гликемическую пробу проводили утром натощак. В капиллярной крови измеряли концентрацию глюкозы (Pgl^0 , мг/дл) и гематокрит. Затем определяли время кровообращения, для чего вводили в локтевую вену 1 мл 25% раствора магния сульфата. Время кровообращения измеряли секундомером как время от введения магния сульфата до появления горького вкуса. Сразу после этого в течение 5 секунд вводили в локтевую вену 10 мл 40% раствора глюкозы. Через время двойного кровообращения (в среднем через 31.2 ± 3.7 с) еще раз определяли концентрацию глюкозы в капиллярной крови (Pgl^1).

ОЦП (мл/кг массы тела) рассчитывали по формуле:

$$\text{ОЦП} = 4000 \times (1 - \text{Hct}) / 100 \times (\text{Pgl}^1 - \text{Pgl}^0) \times \text{масса тела},$$

где 4000 – количество введенной глюкозы (мг); 100 – коэффициент перевода децилитров в мл. Уровень глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом. Гематокрит (Hct) определяли микрометодом в модификации И. Тодорова.

Почечный кровоток (ПК) ($\text{мл} \times \text{с}^{-1} \times 1.73 \text{ м}^2$) определяли измерением объемного кровотока в прямом сегменте правой и левой главных почечных артерий датчиком со сменной частотой 2.0–5.0 МГц. Доказано, что величина ПК, полученная доплерографическим методом, совпадает с полученной с помощью клиренс-тестов [Rivolta et al., 2000].

Сосудистую резистентность почек – общее сосудистое сопротивление почек (ОССП), афферентное сосудистое сопротивление почек (АфССП), эфферентное сосудистое сопротивление почек (ЭфССП) – оценивали по расчетным формулам D.M. Gomez

[Шюк, 1981]. И хотя они основаны на определенных допущениях, специальные исследования доказали корректность их использования в клинических условиях. К тому же свои выводы мы основывали не столько на абсолютных величинах показателей, сколько на их межгрупповых сопоставлениях.

Концентрацию альбумина в моче исследовали в порции из суточного объема мочи. Использовали иммуноферментный метод (набор фирмы «ORGenTec GmbH», Германия). Микроальбуминурию (МАУ) диагностировали, если величина экскреции альбуминов находилась в пределах от 30 до 300 мг/24 час [7].

Липидный спектр крови изучали натошак колориметрическим методом. В плазме крови определяли общий холестерин (ОХС) методом Илька (реакция Либермана – Бурхарда); ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – энзиматическим методом (после оседания преципитатов ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеидов очень низкой плотности); ТГ – по цветной реакции с ацетилацетоном, а также рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $КА = (ОХС - ХС ЛПВП) : ХС ЛПВП$. КА считали патологическим при значении ≥ 4.0 усл. ед.

Атерогенную дислипидемию диагностировали при наличии хотя бы 1 из признаков: $ОХС \geq 4.5$ ммоль/л; $ХС ЛПНП \geq 2.5$ ммоль/л; $ХС ЛПВП \leq 1.0$ ммоль/л у мужчин и ≤ 1.3 ммоль/л у женщин; $ТГ \geq 1.7$ ммоль/л.

Офисный уровень АД определяли сфигмоманометрическим методом.

Синтез оксида азота (NO) оценивали по степени дисфункции эндотелия, по концентрации метаболитов оксида азота нитритов (NOx) в сыворотке крови и их суточной экскреции с мочой (ENOx, мкмоль/24 ч).

Дисфункцию эндотелия сосудов оценивали доплерографически по изменению диаметра плечевой артерии (ДДПА) на фоне реактивной гиперемии (РГ) на аппарате ULTIMA PA. Концентрацию NOx в крови и моче определяли с реактивом Грисса на спектрофотометре «Specord 200 PC» (Analytik Jena).

Все пациенты получали лизиноприл и амлодипин в индивидуальных дозах, позволявших достичь целевого уровня АД ($\leq 130/80$ мм рт. ст.).

Полученные в исследовании результаты обработаны статистически на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel – 2010 и «Statistica 6.0». Для оценки взаимозависимости использовали коэффициент корреляции Пирсона. Вероятность полученных результатов оценивали на уровне значимости не менее 95% ($p < 0.05$).

Результаты и их обсуждение

У всех обследованных больных офисный уровень АД не превышал целевого уровня – 130/80 мм рт. ст. Повышенная (более 30 мг/24 час) экскреция альбумина с мочой отмечалась у всех больных всех трех обследованных групп. Величина почечной экскреции альбумина колебалась от 35 до 195 мг/24 час. Средняя экскреция альбумина в моче в основной группе обследованных больных достоверно превышала уровни в обеих группах сравнения (табл.). МАУ отмечается, как минимум, у 30–40% больных ЭГ, а по данным исследования i-SEARCH – у 53–71% больных. При СД 2 типа МАУ выявляется в 15–40% случаев, в среднем в 33% случаев. При сочетании СД 2 типа с ЭГ частота МАУ возрастает незначительно – до 35–39% [Недогода, 2011]. Определение МАУ, т.е. высоко-селективной экскреции белка с мочой в количестве 30–300 мг/24 часа, признано наиболее ранним методом диагностики нефропатии.

Сразу при установлении диагноза СД 2 типа рекомендовано проводить исследование мочи на МАУ. Поскольку СД 2 типа нередко диагностируется спустя 5–10 лет от его истинного начала, большинство больных могут иметь ряд сопутствующих патологий (ЭГ,



ожирение, атеросклероз сосудов почек, нарушения пуринового обмена и др.), которые способствуют повреждению почек [Шестакова и др., 2011].

Таблица
Table

Липидный спектр крови, функция эндотелия, почечная гемодинамика и микроальбуминурия у больных эссенциальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа (M±m)
Lipid blood spectrum, endothelial function, renal hemodynamics and microalbuminuria in the patients with essential hypertension and diabetes mellitus type II

Показатели	Больные ЭГ и СД 2 типа, n=92	Больные ЭГ, n=30	Больные СД 2 типа, n=30
СрАД, мм рт.ст.	120.2±5.5	120.1±5.4	119.8±6.2
ОХС, ммоль/л	6.11±0.12	5.83±0.15	5.95±0.13
ХС ЛПНП, ммоль/л	3.87±0.06***	3.53±0.10	3.57±0.09
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.07±0.05***	1.31±0.08	1.26±0.07
ТГ, ммоль/л	2.36±0.09	2.18±0.08	2.35±0.08
КА	4.43±0.19***	3.45±0.14	3.57±0.15
НОх, мкмоль/л	24.2±1.3***	41.1±2.2	49.1±2.1
ДПА, мм	5.03±0.17	4.95±0.19	4.96±0.16
ΔДПА при РГ, %	+5.3±0.3***	+7.1±0.5	+7.5±0.4
ЕНОх, мкмоль/24 ч	46.3±1.4***	59.7±1.9	61.2±1.8
СИ, л×мин ⁻¹ ×м ⁻²	2.87±0.14	2.92±0.15	3.01±0.17
СКФ, мл/мин	86.1±2.3**	92.2±2.6	113.2±2.4
ФФ, %	20.2±0.4***	23.0±0.5	27.1±0.6
ПК, мл×мин ⁻¹ ×1,73 м ⁻²	741±20***	813±22	824±23
ОССП, дин×с×см ⁻⁵	7775±168***	6769±130	6254±116
АфССП, дин×с×см ⁻⁵	2792±31**	2840±28	2333±37
% АфССП от ОССП	35.9	34.5	37.3
ЭфССП, дин×с×см ⁻⁵	4983±58***	4436±52	3921±32
% ЭфССП от ОССП	64.1	65.5	62.7
ЭфССП /АфССП	1.78	1.56	1.68
МАУ, мг/24 час	155±12***	113±10	85±17

Примечание. 1 * – достоверно по сравнению с показателем у больных ЭГ (p<0.05), 2 ** – достоверно по сравнению с показателем у больных СД (p<0.05).

Правомерен вопрос: является ли обнаруженная МАУ следствием гипертензии или диабета? Поскольку у больных всех обследованных групп выявлена МАУ, длительность каждого из заболеваний, как и его выраженность, примерно одинакова во всех обследованных группах, а у больных с ЭГ достигнут целевой уровень АД, по-видимому, МАУ обязана своим происхождением и ЭГ, и СД 2 типа. Корреляционный анализ показал у обследованных больных более тесную связь МАУ с длительностью СД 2 типа (r=+0.65; p<0.01), чем с длительностью ЭГ (r=+0.53; p<0.01). Аналогичные данные приводились и в исследовании других авторов [Семидоцкая и др. 2008]. МАУ появляется вследствие повышения проницаемости базальной мембраны клубочков для альбуминов. МАУ является доказанным маркером развития системной эндотелиальной дисфункции, что подтверждается более выраженным поражением на ее фоне органов-мишеней и фактически отражает эндотелиальную дисфункцию почечных сосудов.

МАУ является отражением структурного повреждения почек и свидетельствует о повышенном риске прогрессирующего снижения их функции. Было также доказано, что МАУ может служить и предиктором развития нефросклероза, причём необязательно ги-



пертензивной природы. Остается лишь решить вопрос о вкладе каждого из заболеваний и механизмах ее возникновения.

При исследовании функции сосудистого эндотелия отличий исходного диаметра ПА не наблюдалось ни в одной из обследованных групп и индивидуальные показатели колебались в небольшом диапазоне. В пробе с РГ у больных всех групп диаметр ПА достоверно увеличивался, хотя индивидуальные показатели изменений диаметра ПА значительно отличались, в том числе у части больных выявлялась парадоксальная констрикция сосуда. Ни у больных ЭГ, ни у больных СД достаточной (>10%) вазодилатации в условиях РГ не произошло ни в одном случае. У больных основной группы степень эндотелийзависимой вазодилатации была достоверно меньшей (почти в 1.5 раза), чем в группах сравнения. В основной группе у 8 больных (25.0%) наблюдалась парадоксальная реакция на РГ, в то время как в группах сравнения такая реакция отмечена лишь у 3 больных (10.0%). Общей реакцией всех типов сосудов на артериальную гипертензию является дисфункция их эндотелия, обусловленная уменьшением синтеза NO. Синтез NO регулируется NO-синтазой (NOS). В каталитически активной форме NOS состоит из двух идентичных субъединиц, связанных с молекулами кальмодулина. В таком состоянии энзима метаболит L-аргинина связан с перемещением электронов и отсутствует их связь с образованием активной формы кислорода.

Полученные нами результаты свидетельствуют, по-видимому, о том, что функция эндотелия не связана напрямую с патогенезом артериальной гипертензии и повреждается вторично. И при ЭГ, и при СД имеются факторы, подавляющие синтез NO, вследствие чего уменьшается эндотелийзависимая вазодилатация ПА. Одним из таких факторов может быть гиперволемиа, влияющая на синтез NO путем изменения «напряжения сдвига», в т. ч. относительная гиперволемиа, обусловленная относительным переполнением артериальной системы вследствие несоответствия емкости сосудистого русла и объема внутрисосудистой жидкости. Задержка жидкости вообще довольно характерна для сахарного диабета. Она возникает еще при относительно сохранной функции почек и лишь ничтожной гипоальбуминемии. Действительно, относительное наполнение артерий у больных СД ($5.4 \pm 0.3 \text{ мл} \times \text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-9} \times 10^{-6}$) было даже выше ($p < 0.05$), чем у больных ЭГ ($4.5 \pm 0.2 \text{ мл} \times \text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-9} \times 10^{-6}$), и не отличалось от показателя в основной группе ($5.6 \pm 0.3 \text{ мл} \times \text{дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-9} \times 10^{-6}$). Избыточная прессорная и объемная нагрузка на сосудистую систему ассоциируется с ее глобальным структурно-функциональным ремоделированием. В этих условиях сосуды большого калибра подвергаются атеро- и особенно артериосклеротическим изменениям, связанным с нарушением эндотелийзависимой дилатации и эластических свойств артерий.

Определение концентрации метаболитов NO выявило ее снижение в плазме крови и их экскреции с мочой у больных всех трех групп. Сниженная концентрация метаболита NO в плазме крови, недостаточная дилатация плечевой артерии на фоне РГ свидетельствуют о дисфункции эндотелия сосудов у больных всех обследованных групп. Однако у больных с сочетанной патологией степень дисфункции эндотелия выражена в большей степени. Это относится и к показателям почечной экскреции нитритов, что может косвенно отражать дисфункцию почечного эндотелия, роль которой в развитии нефропатии трудно переоценить [Rajj, 2008].

На эндотелиальную функцию негативное влияние оказывает дислипидемия.

Оценка состояния липидного обмена выявила существенную дислипидемию у обследованных больных. Уровни ОХС во всех обследованных группах колебались почти в одном диапазоне. В основной группе диапазон колебаний показателей ОХС составил 4.72–7.80 ммоль/л, в группе больных ЭГ – 4.69–7.73 ммоль/л, в группе больных СД – 4.65–7.69 ммоль/л. Средние уровни ОХС и его фракционного состава у пациентов трех обследованных групп представлены в таблице. Из таблицы видно, что средние уровни ОХС во всех группах также достоверно не отличались. Однако обращает на себя внима-



ние тот факт, что средние величины ОХС существенно превышают его рекомендованный уровень 4.5 ммоль/л. В нашем случае такими факторами риска являются ЭГ и СД. Анализ индивидуальных показателей ОХС свидетельствует о том, что даже и минимальное содержание ОХС (4.65 ммоль/л) у обследованных пациентов превышало этот рекомендованный уровень. Следовательно, у пациентов всех групп имелись нарушения липидного обмена в виде гиперхолестеринемии.

Во всех группах наблюдалось повышение среднего уровня атерогенного ХС ЛПНП, который в основной группе на 0.30 ммоль/л превышал уровень в группе сравнения ($p < 0.05$). Поскольку рекомендованный уровень ХС ЛПНП менее 2.5 ммоль/л, то следует признать, что все больные трех групп имели повышенный уровень ХС ЛПНП, так как минимальный уровень ХС ЛПНП (3.09 ммоль/л) превышал 3.00 ммоль/л. Уровень антиатерогенного ХС ЛПВП в основной группе на 0.24 ммоль/л ниже ($p < 0.05$), чем в группе сравнения. Если учесть то, что рекомендованный уровень ХС ЛПВП для женщин, по числу преобладавших над мужчинами, должен быть выше 1.3 ммоль/л, следует признать, что уровень антиатерогенного ХС ЛПВП у больных основной группы был значительно ниже желаемого. Коэффициент атерогенности у больных основной группы значительно превышал ($p < 0.05$) средний показатель у больных групп сравнения. Таким образом, у больных ЭГ в сочетании с СД отмечен худший липидный спектр крови, характеризующийся преобладанием атерогенной фракции ХС ЛПНП и меньшим уровнем ХС ЛПВП, по сравнению со спектром у больных ЭГ или СД, также характеризовавшимся преобладанием атерогенной фракции ХС ЛПНП.

Гипердислипидемия снижает биодоступность NO [Березин, 2013]. Даун регуляция гуанозинтрифосфат-циклогидролазы – главный механизм, ответственный за снижение биодоступности оксида азота в сосудах человека. В качестве ключевого медиатора индукции дисфункции эндотелия рассматривается асимметричный диметиларгинин. Гипердислипидемия подавляет активность эндотелиальной (eNOS), снижая экспрессию caveолина-1 в клетках эндотелия. Экспрессия генов eNOS снижается в клетках человека путем ингибирования Rho-киназы, полиаденилирования информационной рибонуклеиновой кислоты (РНК) eNOS, снижая активность РНК-полимеразы II. Таким образом, при гиперхолестеринемии повышается уровень циркулирующего асимметричного диметиларгинина. Гипердислипидемия рассматривается в настоящее время как один из факторов прогрессирования диабетической нефропатии. Повышенная экскреция липидов действует на структуры почки подобно действию альбуминов и протеинов. Такие последствия связаны с недостаточной интенсивностью ангиогенеза в сочетании с повреждением эндотелия и эндотелиальной дисфункцией. Артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия активируют пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, увеличивая толщину и жесткость сосудистой стенки и центральное давление в аорте.

Гиперхолестеринемия может быть одной из причин эндотелиальной дисфункции. Между величиной дилатации плечевой артерии на фоне РГ и концентрацией ХС ЛПНП выявлена достоверная корреляционная связь ($r = -0.513$ ($p < 0.05$)). Выявленную нами взаимосвязь между показателями липидного обмена и экскрецией продуктов метаболизма NO можно объяснить следующим образом. При гиперхолестеринемии изменяется внутриклеточный окислительный потенциал, в результате чего нарушается восстановление биоптерина и снижается его биологическая активность. В этих условиях eNOS синтезирует не только NO, но и повышенные количества пероксида, что приводит к избыточному образованию пероксинитрита, способного индуцировать окисление ЛПНП, в которых резко возрастает содержание лизофосфатидилхолина, что приводит к абсолютному либо относительному дефициту NO.

Значение ЛПНП в угнетении биологической активности NO отчасти иллюстрируют и наши данные, демонстрирующие тесную корреляцию между величинами почечной экскреции нитритов и ХС ЛПНП.



Показано, что при ЭГ и СД имеет место и развитие хронического системного воспаления, и его развитие непосредственно в сосудистой стенке. Активность воспаления возрастала у больных с поражением органов мишеней и прямо коррелировала с выраженностью гипертрофии левого желудочка и степенью снижения фильтрационной функции почек. Системный воспалительный процесс рассматривают как вероятный активный медиатор повреждения почек. Содержание С-реактивного белка в крови при ЭГ достоверно коррелирует с систолическим АД, соотношением ТГ/ХС ЛПВП, концентрацией ЛПНП и ЛПОНП [Коваленко и др., 2012].

Таким образом, повреждающему действию дислипидемии в патогенезе диабетической нефропатии отводится не последняя роль.

Анализ МАУ у больных с нормальными и повышенными показателями ХС ЛПНП выявил ее достоверное различие у больных всех трех обследованных групп. МАУ в подгруппе с нормальным (менее 3.00 ммоль/л) уровнем ХС ЛПНП ниже ($p < 0.05$) у больных основной группы на 26.9%, у больных ЭГ – на 25.6%, у больных СД – на 27.3%,

Сопоставление показателей липидного спектра крови и МАУ обнаружило слабую, но достоверную положительную связь: коэффициент корреляции между ХС ЛПНП, с одной стороны, и МАУ, с другой, $r = +0.355$ ($p < 0.05$) и между ОХС и МАУ – $r = +0.327$ ($p < 0.05$).

Для доказательства закономерности выявленной взаимосвязи между параметрами липидного обмена и МАУ необходимо установить механизм, благодаря которому изменения в липидном обмене могут привести к появлению МАУ. Хотя происхождение этого феномена до сих пор остаётся во многом неясным, в настоящее время существует убедительная и логически стройная концепция, объясняющая механизм МАУ на основе полученных экспериментальных и клинических фактов. Согласно этой гипотезе, МАУ является следствием гломерулярно-капиллярной гипертензии, которая способствует повышению проницаемости базальной мембраны клубочка. Клетки эндотелия взаимодействуют с окисленными ЛПНП, поддаются влиянию высокого гидростатического давления.

В результате в капсулу Боумана фильтруется избыточное количество альбумина, который частично попадает в окончательную мочу и обуславливает появление МАУ. При этом часть аномально фильтрующегося белка остаётся внутри мембранных структур клубочка, разрушая их и индуцируя тем самым гломерулосклероз. Повышенная же концентрация альбумина в ультрафильтрате приводит к интенсивной его реабсорбции проксимальным канальцем нефрона. Вследствие этого формируется феномен протеинурического ремоделирования тубулоинтерстиция [Баринов, Сулаева, 2008].

У больных ЭГ ПК меньше ($p < 0.05$) нормальных показателей (800–1200 мл/(мин \times 1.73 м²). У обследованных контрольной группы ПК колебался от 800 до 1141 мл/(мин \times 1.73 м²), составляя в среднем 955.3 ± 29.9 мл/(мин \times 1.73 м²). Средние величины ПК представлены в таблице и указывают на их достоверное снижение у больных всех трех групп. Одновременно нормальный сердечный индекс (СИ), присущий обследованным больным, указывал на то, что в почечные артерии поставлялся адекватный объем крови. Снижение в этих условиях ПК свидетельствует о повышении сосудистого сопротивления почек как причины их ишемии. Сопоставление показателей липидного спектра крови и величин ПК обнаружило слабую, но достоверную положительную связь: коэффициент корреляции между ХС ЛПНП, с одной стороны, и ПК, с другой, составил $r = +0.367$ ($p < 0.05$), а также между ПК и МАУ – $r = +0.313$ ($p < 0.05$).

Снижение ПК обусловлено повышением ОССП. Наиболее высоко оно у больных основной группы, несколько ниже у больных ЭГ и значительно ниже у больных СД. Отмечалась тесная положительная корреляция между системным АД и афферентным сопротивлением ($r = 0.673$, $p < 0.01$). Как правило, отмечалось увеличение и афферентного и эфферентного сопротивления.



У здоровых обследованных ОССП составило в среднем 5953 ± 108 дин \times с \times см $^{-5}$. Аfferентное сосудистое сопротивление (3051 ± 68 дин \times с \times см $^{-5}$) почти не отличалось от эfferентного (2903 ± 41 дин \times с \times см $^{-5}$). Доля аfferентного сопротивления в ОССП составляла 51.2%, эfferентного – 48.8%. Соотношение эfferентного и аfferентного сопротивления составило 0.95. Следовательно, компенсация аfferентного тонуса эfferентным была совершенной. На это совершенство указывала и чрезвычайно тесная корреляционная связь между аfferентным и эfferентным тонусом ($r=0.933$, $p<0.001$). В норме ренальная перфузия стабилизируется двумя механизмами. Один из них основан на феномене Бейлисса: гладкие мышцы сосудов многих органов в ответ на растяжение васкулярной стенки повышают свой тонус, и наоборот [Вандер, 2000]. При этом почки являются единственным органом, где выраженность этой реакции достаточна для обеспечения постоянства кровотока. Вторым механизмом получил название тубуло-гломерулярной обратной связи, суть которой в следующем: падение почечного перфузионного давления в конечном счете приводит к снижению клубочковой фильтрации, что обуславливает уменьшение скорости тока жидкости и растворенного в ней хлорида натрия в канальцах, в частности в области «плотного пятна». Следовательно, в единицу времени его клетки будут реабсорбировать меньшее количество хлора, а недозагрузка связывающих хлор сайтов Na^+ , Cl^- -котранспортера ингибирует высвобождение аденозина, вызывающего констрикцию аfferентной артериолы. В результате снижения концентрации аденозина приносящий сосуд дилатируется, и кровоток становится более адекватным. Повышение почечного перфузионного давления обуславливает обратную направленность указанных реакций. В условиях эффективного фильтрационного давления в гломерулах обеспечивается нормальная СКФ, поскольку она определяется произведением фильтрационного давления в гломерулах на коэффициент ультрафильтрации.

Анализ соотношения аfferентного и эfferентного звеньев сосудистого сопротивления показал, что у больных ЭГ преобладает повышение эfferентного сопротивления при абсолютных более высоких по сравнению с показателями у здоровых обследованных уровнях аfferентного, эfferентного и общего сопротивления почечных сосудов. При артериальной гипертензии возможно нарушение ауторегуляции ПК. На начальном этапе развития ЭГ все «драматические» события развиваются из-за увеличения почечного сосудистого сопротивления на участке сосудистого русла почки: аfferентная артериола – капиллярная сеть клубочка – эfferентная артериола. ЭГ в целом присуще увеличение эффективного ОЦП. Если при объяснении механизмов редукции почечного кровотока (ПК) в условиях ЭГ в качестве отправной точки использовать барорецепторное звено кровообращения, становится ясно, что «интересы» почки вступают в противоречие с «интересами» организма в целом. Так, из уравнения Лапласа, служащего математической моделью феномена Бейлисса, следует, что напряжение сосудистой стенки, являющееся эквивалентом испытываемого ею давления, определяется радиусом сосуда и трансмуральным давлением (которое, в свою очередь, является разностью между давлением внутри артерии и давлением на артерию извне, т. е. тканевым давлением). Чтобы напряжение сосудистой стенки сохранялось на заданном уровне, должна происходить вазодилатация, вместо которой, однако, наблюдается сужение аfferентного сосуда.

В этих условиях тубуло-гломерулярная обратная связь – второй компонент ауторегуляции ПК – могла бы нивелировать возникающий рост сосудистого сопротивления. Действительно, уменьшение СКФ, соответствующее этому снижению фильтрационного заряда хлорида натрия при его повышенной реабсорбции в проксимальном отделе канальца должны приводить к увеличению плотности свободных от хлора сайтов Na^+ , Cl^- -котранспортера люминальной мембраны эпителия «плотного пятна», а следовательно, к уменьшению высвобождения аденозина и адекватному расширению аfferентной артериолы, чего тем не менее при ЭГ, в том числе у наших больных, не происходит. При ЭГ характерна активация почечной ренин-ангиотензиновой системы. Ангиотензин II оказывает большее констрикторное воздействие на выносящую артериолу. Поскольку эффектив-

ность внутрипочечной вазодилатации при этом оказывается недостаточной из-за снижения синтеза NO, избыточная констрикция эфферентной артериолы приводит к гиперфльтрации клубочка, повышению пролиферации мезангия и фибробластов, продукции коллагена, что сопровождается развитием гломерулосклероза.

У больных СД ОССП достоверно меньше ($p < 0.05$), чем у больных ЭГ и ЭГ в сочетании с СД и почти не отличается ($p > 0.05$) от ОССП у здоровых людей. Анализ относительного вклада отдельных компонентов ренального сопротивления показал преобладание эфферентного сопротивления над афферентным, т.е. наличие дискоординации сосудистого тонуса клубочка. Учитывая, что абсолютная его величина невелика, а абсолютная величина афферентного сопротивления еще ниже, вероятнее предположить снижение афферентного сопротивления у этих больных. Действительно, и в других исследованиях отмечалось паралитическое расширение афферентной артериолы при СД [Недогода, 2011]. Гликемия вследствие прямой глюкоксичности повреждает структуры клубочка, а в результате других метаболических расстройств, обусловленных СД, способствует гликозилированию белков базальной мембраны клубочка, повреждению эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток и мезангия и развитию гломерулосклероза [Визир, Березин, 2010].

У больных с сочетанием ЭГ и СД отмечается еще более значительное повышение эфферентного сопротивления, чем у больных ЭГ, с заметным преобладанием его над афферентным, т.е. с непропорционально большим спазмом выносящей артериолы, по-видимому, вследствие сочетания перечисленных для каждого из заболеваний механизмов.

Как видно из таблицы, ПК наиболее низкий у больных с сочетанной патологией. По-видимому, основной вклад в это снижение вносит ЭГ, поскольку именно ЭГ обеспечивает значительное повышение ОССП за счет сужения как приносящих, так и выносящих артериол.

Как при ЭГ, так и при СД отмечается повышение активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [Недогода, 2011]. При СД выявлена сверхвысокая активность локальной РАС с 1000-кратным превышением концентрации АП его содержания в плазме [Navar et al., 1999]. В почках АП вызывает внутриклубочковую гипертензию, влияет на интрагломерулярные мезангиальные клетки, которые определяют величину площади поверхности клубочковых капилляров, активирует сократительные элементы мезангиальных клеток, что ведет к уменьшению площади фильтрующей поверхности и в последующем обуславливает падение СКФ.

При СД механизмы патогенного действия АП обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью.

Повышению активности РАС способствуют следующие механизмы.

Процессы компенсации направлены на восстановление соответствия между уровнем давления в чувствительных зонах и ОЦП. Поэтому барорецепторы почек инициируют возникновение целой гаммы нейрогуморальных реакций, которые, значительно перевешивая потенциал ренальных ауторегуляторных сил, приводят к констрикции и афферентных, и эфферентных сосудов, что сопровождается соответствующим снижением ПК. Выработка ренина повышается при спадении стенки афферентных артериол (миогенный механизм ауторегуляции в таком случае ведет к расширению приносящей артериолы). Уменьшение концентрации хлора в области «плотного пятна» – следствие падения СКФ на фоне кортикальной ишемии – приводит к росту высвобождения ренина (процесс, реципрокный по отношению к синтезу аденозина). Высокий тонус симпатических нервов – также сопутствует снижению ПК при ЭГ. Эти воздействия стимулируют юкстагломерулярный аппарат, вырабатывающий ренин, влияние которого значительно усугубляет ишемию почечной ткани. Развивающаяся вазоконстрикция снижает ПК, а тем самым увеличивает один из наиболее мощных факторов высвобождения ренина – гипоксию почек. Та-



ким образом, возникает «порочный круг», когда избыток АП индуцирует кортикальную ишемию, а последняя увеличивает синтез АП. Существенно уменьшается почечный плазмоток, что закономерно увеличивает фильтрационную фракцию, а следовательно, повышает интрагломерулярное онкотическое давление, ухудшая тем самым клубочковую фильтрацию.

При этом не выявлено сколько-нибудь существенных изменений клубочковой фильтрации у больных трех обследованных групп, т. е. вопреки явной ишемии почек ожидаемого снижения СКФ не произошло. Однако при сравнении СКФ больных трех групп видно, что у больных основной группы средняя величина СКФ приближается к нижней границе ее нормальных значений, незначительно ниже среднего уровня больных ЭГ ($p > 0.05$) и заметно ниже средней величины больных СД ($p < 0.05$), несмотря на то что тяжесть и длительность каждого из заболеваний не отличается во всех трех группах. У обследованных больных средняя СКФ была в пределах показателей СКФ у здоровых людей (80–120 мл/мин), несмотря на то что ПК у больных ЭГ в сочетании с СД был достоверно ниже, чем у больных ЭГ или СД, что, по-видимому, обусловлено большим повышением у них почечного сосудистого сопротивления. Хотя между клубочковой фильтрацией и ПК прослеживается весьма тесная связь, изменения СКФ отстают от снижения ПК. Поскольку сбалансированной дилатации клубочковых артериол с сохранением гломерулярной изобарии у обследованных нами больных не происходило, компенсация фильтрационной функции почек как у больных ЭГ, так и у больных СД была достигнута за счет дисбаланса старлинговых сил внутри клубочка. Это наглядно иллюстрируется изменением ($p < 0.001$) показателя ФФ, то есть той доли плазмы крови, которая фильтруется в гломерулах. Из таблицы видно, что показатель ФФ у больных ЭГ достоверно выше, несмотря на то что большая величина СКФ у них не достигает статистической достоверности. У больных СД величина СКФ достоверно выше, чем у больных других групп, как и ФФ. По-видимому, у этих больных вследствие относительного повышения ОЦП и относительной дилатации афферентных артериол увеличивается перфузионное и гидростатическое давление в клубочках, а следовательно, поддерживается более высокий уровень СКФ по сравнению с больными с системной гипертензией. Хотя величина СКФ у больных СД не достигала уровня гиперфильтрации, отмеченная тенденция соответствует феномену гиперфильтрации и внутриклубочковой гипертензии, выраженность которых на данном этапе течения заболевания значительно снизилась. Полученные данные позволяют глубже понять механизмы нарушения почечной гемодинамики при ЭГ, СД 2 типа и в случае их сочетанного течения и эффективность рекомендуемой этим больным терапии, в частности поддержания АД на более низком целевом уровне ($\leq 130/80$ мм рт. ст.), чем у больных ЭГ без СД 2 типа. Ускорение снижения СКФ у больных ЭГ в сочетании с СД обосновывает предложение о дальнейшем снижении рекомендуемых целевых уровней АД по мере течения болезни, поскольку тонус афферентной артериолы контролируется системным АД.

Заключение

Таким образом, и первая, прегломерулярная (тонус афферентных артериол), и вторая, постгломерулярная (тонус эфферентных артериол), и третья, интрагломерулярная (дисбаланс старлинговых сил внутри клубочка) линии защиты почек от ишемии (и уменьшения СКФ) у больных ЭГ в сочетании с СД с наличием нефропатии с МАУ неэффективны. ПК у больных ЭГ в сочетании с СД 2 типа значительно снижен за счет повышения внутрипочечного сосудистого сопротивления преимущественно эфферентного, что обусловлено его абсолютным возрастанием под влиянием ЭГ и относительным – под влиянием сахарного диабета. Основной вклад в снижение ПК вносит ЭГ, обеспечивая значительное повышение ОССП за счет сужения как приносящих, так и выносящих артериол.

Чрезмерное повышение ЭфССП, ОССП и снижение ПК отмечено у больных всех трех групп, несмотря на разнонаправленные изменения тонуса афферентных артериол при ЭГ (повышение) и СД 2 типа (снижение). У больных с сочетанной патологией ОССП возрастает в большей степени, а ПК в большей степени снижается, что ускоряет падение СКФ.

У больных ЭГ в сочетании с сахарным диабетом II типа отмечена гипердислипидемия с повышением плазменной концентрации ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и коэффициента атерогенности и снижением плазменной концентрации антиатерогенной фракции ХС ЛПВП. Повышение сосудистого сопротивления почек связано с дисфункцией системного и почечного эндотелия, обусловленной снижением эндотелиального синтеза NO, которое ассоциируется с гипердислипидемией.

Список литературы

References

1. Баринов Э.Ф., О.Н. Сулаева.2008. Молекулярные механизмы функционирования канальцев почек при сахарном диабете: выбор новой стратегии профилактики и лечения диабетической нефропатии. *Нефрология*, 12 (2):29–35.

Varinov E.F., O.N. Sulaeva.2008. Molekulyarnye mekhanizmy funktsionirovaniya kanal'tsev pochetk pri sakharnom diabete: vybor novoy strategii profilaktiki i lecheniya diabeticheskoy nefropatii [Molecular mechanisms funktsionirovaniya renal tubules in diabetes: the choice of a new strategy for the prevention and treatment of diabetic nephropathy]. *Nefrologiya*, 12 (2):29–35. (in Russian)

2. Березин А.Е. 2013. Глобальная васкулярная протекция у пациентов с артериальной гипертензией и гиперлипидемией. *Укр. мед. часопис*, 96 (4):53–58.

Berezin A.E. 2013. Global'naya vaskulyarnaya protektsiya u patsientov s arterial'noy gipertenziey i giperlipidemiey [Global vascular patronage in patients with hypertension and hyperlipidemia]. *Ukr. med. chasopis*, 96 (4):53–58. (in Russian)

3. Боева О.В., Сайфутдинова Р.И., Царева В.А. 2014 Оценка нефропротективного эффекта комбинированной гиполипидемической терапии при СД 2 типа. *Атеросклероз и дислипидемии*, 1: 36–39.

Boeva O.V., Sayfutdinova R.I., Tsareva V.A. 2014 Otsenka nefroprotektivnogo effekta kombinirovannoy gipolipidemicheskoy terapii pri SD 2 tipa [Evaluation nephroprotective combined effect of lipid-lowering therapy in type-2 diabetes]. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 1: 36–39. (in Russian)

4. Вандер А. 2000. Физиология почек. Пер. с англ. Под ред. акад. Ю.В. Наточина. СПб., Питер, 256.

Vander A. 2000. Fiziologiya pochetk [Renal physiology]. Sankt-Peterburg., Piter, 256. (Vander A. 1995. Renal physiology. New York, McGraw-Hill, 256.)

5. Визир В.А., Березин А.Е. 2010. Диабетическая нефропатия и реноваскулярные исходы артериальной гипертензии. Роль хронической блокады ренин-ангиотензиновой системы. *Артериальная гипертензия*, 11(3): 11–19.

Vizir V.A., Berezin A.E. 2010. Diabeticheskaya nefropatiya i renovaskulyarnye iskhody arterial'noy gipertenzii. Rol' khronicheskoy blokady renin-angiotenzinovy sistemy [Diabetic nephropathy and renovascular hypertension outcomes. The role of chronic blockade of the renin-angiotensin system]. *Arterial'naya gipertenziya*, 11(3): 11–19. (in Russian)

6. Коваленко В.Н. 2012. Нарушение метаболизма как фактор патогенеза гипертонической болезни и ее клинических исходов. *Терапевтический архив*, 11: 51–58.

Kovalenko V.N. 2012. Narushenie metabolizma kak faktor patogeneza gipertonicheskoy bolezni i ee klinicheskikh iskhodov [Metabolic disorders as a factor in the pathogenesis of hypertension and its clinical outcomes]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 11: 51–58. (in Russian)

7. Недогода С.В. 2011. Нефропротекция при сахарном диабете 2 типа: уроки исследования ADVANSE. *ФАРМАТЕКА*, 14: 40–43.

Nedogoda S.V. 2011. Nefroproteksiya pri sakharnom diabete 2 tipa: uroki issledovaniya ADVANSE [Nefroproteksiya with type 2 diabetes: lessons from research ADVANSE]. *FARMATEKA*, 14:40-43. (in Russian)

8. Семидоцкая Ж.Д., Осланова Т.С. 2008. Микроальбуминурия-предиктор и маркер нефропатии. *Вестник ВНМУ*, 12(1): 221.



- Semidotskaya Zh.D., Oslanova T.S. 2008. Mikroal'buminuriya-prediktor i marker nefropatii [Microalbuminuria-predictor and marker nephropathy]. Vestnik VNMU, 12(1): 221. (in Russian)
9. Холодова Е.А., Короленко Г.Г. 2008. Место статинов в лечении диабетической нефропатии. Медицинская панорама, 5:48–50.
- Kholodova E.A., Korolenko G.G. 2008. Mesto statinov v lechenii diabeticheskoy nefropatii [The place of statin in treatment of a diabetic nephropathy]. Meditsinskaya panorama, 5:48–50. (in Russian)
10. Чукаева И.И., Спирыкина Я.Г., Грибанов В.П. 2014. Нефропротекция у пациентов с артериальной гипертензией – возможности полнодозовых фиксированных комбинаций. Кардиология. Эндокринология РМЖ, 23:1699–1703.
- Chukaeva I.I., Spiryakina Ya.G., Gribanov V.P. 2014. Nefroprotektsiya u patsientov s arterial'noy gipertenziyey – vozmozhnosti polnodozovykh fiksirovannykh kombinatsiy [Nefroprotektion at patients with arterial hypertension – possibilities of the full-dose fixed combinations]. Kardiologiya. Endokrinologiya RMZh, 23:1699–1703. (in Russian)
11. Шестакова М.В. 2007. Диабетическая нефропатия: стратегия нефропротекции. Международный эндокринологический журнал, 2(8):18–23.
- Shestakova M.V. 2007. Diabeticheskaya nefropatiya: strategiya nefroprotektsii [Diabetic nephropathy: strategy of a nefroprotektion]. Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal, 2(8):18–23. (in Russian)
12. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. 2011. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. Сахарный диабет, 1: 81–81.
- Shestakova M.V., Shamkhalova M.Sh., Yarek-Martynova I.Y. 2011. Sakharnyy diabet i khronicheskaya bolezny' pochek: dostizheniya, nereshennyye problemy i perspektivy lecheniya [Diabetes mellitus and chronic illness of kidneys: achievements, unresolved problems and prospects of treatment]. Sakharnyy diabet, 1: 81–81. (in Russian)
13. Шюк О. 1981. Функциональное исследование почек. П., Авиценум, 344.
- Shyuk O. 1981. Funktsional'noe issledovanie pochek [Renal functional investigation]. Praga, Avitsenum, 344. (in Russian)
14. Dorrington K.L., Pandit J.J., 2009. The obligatory role of the kidney in long-term arterial blood pressure control: extending Guyton's model of the circulation. Anaesthesia, 64(11): 1218–1228.
15. Kopkan L., Cervenka L. 2009. Renal interaction of renin-angiotensin system, nitric oxide and superoxide anion: implications in the pathophysiology of salt-sensitivity and hypertension. Physiol. Res. Vol. 2, 55–67.
16. Lin J., Hu B., Curhan G.C. 2010. Association of diet with albuminuria and kidney function decline. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5(5): 836–843.
17. Navar L.G., Harrison-Bernard L.M., Imig J.D. et al. 1999. Intrarenal angiotensin II generation and renal effects of ATI receptor blockade. J. Am. Soc. Nephrol. 10: 266–272.
18. Raj L. 2008. Nitric oxide and cardiovascular and renal effects. Osteoarthritis Cartilage. 16(2): 21–26.
19. Rivolta R., Cardinale L., Lovaria A., Palo F.Q., 2000. Variability of renal echo-Doppler measurements in healthy adults. J. Nephrol, 13(2): 110–115.