

Дисфункция эндотелия и жесткость артериальной стенки: новые мишени при диабетической нефропатии

И.Т. МУРКАМИЛОВ¹, И.С. САБИРОВ², В.В. ФОМИН³, Ф.А. ЮСУПОВ⁴

¹Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан; ²Кыргызско-Российский славянский университет им. Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан; ³ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴Ошский государственный университет, Бишкек, Кыргызстан

Аннотация

В последние годы одним из перспективных направлений в клинической медицине является исследование нарушений функции эндотелия и жесткости артериальной стенки, которые можно отнести к важным прогностическим факторам развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической болезнью почек, в том числе диабетической этиологии. Получены убедительные доказательства, что показатели функции эндотелия и ригидности магистральных артерий могут быть использованы как надежные клинико-инструментальные параметры для оценки эффективности лечебных мероприятий и скорости прогрессирования сердечно-сосудистых нарушений при сахарном диабете 2-го типа. В статье представлены данные о роли дисфункции эндотелия и ригидности артериальной стенки в прогрессировании хронической болезни почек при сахарном диабете 2-го типа, а также обсуждается возможность их коррекции фармакологическими средствами.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция эндотелия, жесткость артериальной стенки.

Endothelial dysfunction and arterial wall stiffness: New targets in diabetic nephropathy

I.T. MURKAMILOV¹, I.S. SABIROV², V.V. FOMIN³, F.A. YUSUPOV⁴

¹I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan; ²B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Osh State University, Bishkek, Kyrgyzstan

In recent years, one of the promising areas in clinical medicine is the study of impaired functions in endothelial function and arterial wall stiffness, which can be referred to as one of the important predictors of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease, including that of diabetic etiology. There is strong evidence that endothelial function and great artery stiffness may be used as reliable clinical and instrumental indicators to evaluate the efficiency of therapeutic measures and the rate of progression of cardiovascular disorders in type 2 diabetes mellitus. The article presents data on the role of endothelial dysfunction and arterial wall stiffness in the progression of chronic kidney disease in type 2 diabetes mellitus and discusses the possibility of their correction with pharmacological agents.

Keywords: chronic kidney disease, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, endothelial dysfunction, arterial wall stiffness.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АТ II — ангиотензин II
АУ — альбуминурия
БРА — блокаторы рецептора АТ II
ДЭ — дисфункция эндотелия
ЖАС — жесткость артериальной стенки
ИБС — ишемическая болезнь сердца

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД-2 — сахарный диабет 2-го типа
СКФ — клубочковая фильтрация
СРПВ — скорость распространения пульсовой волны
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ФР — факторы риска
ХБП — хроническая болезнь почек

Заблеваемость хронической болезнью почек (ХБП), по данным многих отечественных и зарубежных исследователей, с каждым годом непрерывно растет [1, 2]. При этом клинико-эпидемиологические исследования показывают, что в структуре

ХБП весомое место занимает сахарный диабет 2-го типа (СД-2), распространенность которого в последние десятилетия приобретает характер эпидемии [3].

В большинстве случаев смерть больных СД-2 в ассоциации с ХБП наступает не в результате почечной недостаточности, а вследствие сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Полученные данные свидетельствуют, что уже в момент регистрации стойкой гипергликемии более 50% лиц имеют различные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и примерно столько же боль-

Сведения об авторах:

Сабиров Ибрагим Самижонович — проф., д.м.н. зав. каф. терапии №2, по специальности «лечебное дело» КРСУ им. Б.Н. Ельцина, Фомин Виктор Викторович — член-корр. РАН, проф., д.м.н., директор клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова, зав. каф. факультетской терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Юсупов Фурхад Абдулахатович — проф., д.м.н. зав. каф. неврологии, психиатрии и медицинской генетики ОшГУ,

Контактная информация:

Муркамилов Илхом Торобекович — ассистент каф. терапии общей практики с курсом семейной медицины КГМА им. И.К. Ахунбаева, к.м.н.; e-mail: murkamilov.i@mail.ru

ных с терминальными стадиями ХБП также умирают от ССЗ. Поэтому особый интерес у клиницистов и исследователей вызывает изучение функции эндотелия, нарушение которой — дисфункция эндотелия (ДЭ) является самым ранним доклиническим этапом развития таких хронических осложнений СД-2, как атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ) и ХБП. Терапевтические вмешательства именно на стадии ДЭ, которая еще может претерпеть обратное развитие, считается в настоящее время весьма перспективным подходом в борьбе по снижению смертности от ССЗ.

Роль ДЭ в прогрессировании ХБП при СД-2. В основе тесной взаимосвязи СД и ХБП могут лежать некоторые общие патогенетические звенья, одним из которых, как полагают, является ДЭ. Данное предположение основано на том, что функциональная целостность эндотелия является необходимым условием для обеспечения органного кровотока и поддержания активности противосвертывающей системы, а, поскольку именно сосудистое русло является первым элементом почечной ткани, который затрагивается патологическим процессом и претерпевает изменения, то и изучение состояния его эндотелия является важным звеном в диагностике поражений почечной ткани [4].

Важная роль ДЭ в развитии ХБП связана и с особенностями органного кровотока почек. Первая особенность заключается в том, что более 30% всей эндотелиальной выстилки сосудов организма локализуется в почках [5, 6], а нефрон имеет хорошее кровоснабжение, через клубочки проходит 1/4 всей крови (плазма фильтруется в клубочках 60 раз в сутки). Кровоток в почках у взрослого человека настолько интенсивен (составляет 1200 мл/мин), что к ней поступает в 100 раз больше крови, чем к мышцам в состоянии покоя. Вторая отличительная черта органного кровотока почки — разделение капилляров на клубочковые и перитубулярные. При этом гораздо более высокое давление свойственно клубочковым капиллярам, где создаются необходимые условия для фильтрации. Согласно данным V. Pollak и соавт. [7], морфологические признаки ДЭ при хроническом течении заболевания почек коррелируют с прогрессирующим падением функции почек, развитием склероза и являются фактором неблагоприятного прогноза.

Многие клинико-лабораторные исследования показали, что при СД-2 с сосудистыми осложнениями имеется различная степень ДЭ. П.А. Герасимчук и соавт. [8] выявили, что у больных с СД и поражением периферических артерий увеличение содержания эндотелина-1 ассоциировалось с ощутимым падением базального уровня оксид азота (NO). Важно отметить, что подобно рода исследования выполнялись у больных СД в сочетании с ХБП на очень поздних стадиях болезни, т.е. когда азотовыделительная функция почек была нарушена. В то же время исследования, касающиеся изменения функции эндотелия и ригидности артериальной стенки у больных СД на начальных стадиях нарушения функции почек малочисленны, а их результаты носят противоречивый характер. По нашему мнению, это связано прежде всего с поздней верификацией диагноза СД-2, а также с отсутствием высокочувствительных лабораторных маркеров ХБП. Кроме того, большинство клинико-эпидемиологических исследований проводилось у лиц с сочетанными заболеваниями. В связи с этим поиск путей торможения прогрессирования патологии почек при СД-2 на самых ранних этапах развития заболевания путем воздействия на сосудистые нарушения на стадии ДЭ, которая еще может претерпеть обратное развитие, считается в настоящее время весьма перспективным направлением в борьбе с эпидемией ХБП вследствие СД-2.

Несомненно, что среди возможных механизмов восстановления поврежденного сосудистого эндотелия циркулирующие прогениторные клетки играют немаловажную роль. Особый интерес вызывает исследование, проведенное под руководством М.В. Шестаковой и соавт. [9], в котором убедительно показано снижение количества циркулирующих прогениторные клетки эндотелия у больных СД 1-го типа с легким и умеренным поражением почек, имеющее взаимосвязь с качеством метаболического контроля. На основании полученных данных авторы работы не исключают глюкозозависимое нарушение репарации эндотелия сосудов, которое может усугублять прогрессирование сосудистых осложнений СД наряду с другими известными

механизмами глюкозотоксичности по отношению к стенке сосудов.

Известно, что эндотелий активно участвует в процессе локального воспаления, пропуская через стенку сосуда в ткань защитные антитела и лейкоциты. Вместе с тем эндотелий также препятствует образованию тромбов и инициирует процесс свертывания крови при повреждении сосуда. В свете этих данных возникла необходимость переосмыслить значение ДЭ в механизме прогрессирования ХБП. Дискутируется вопрос о возможной ассоциации сниженной функции почек с ростом уровня провоспалительных факторов. По нашему мнению, в почке, которая является «плацдармом» для эндотелиальных клеток, ДЭ возникает намного раньше, чем в других органах. Например, локальная ДЭ, создавая дефицит NO, способствует усилению физиологических эффектов тромбоксана A_2 и серотонина, которые в дальнейшем запускают каскад патофизиологических изменений в тубулоинтерстиции. М. Shlipak и соавт. [10], изучая взаимосвязь почечной недостаточности с факторами воспаления и тромбоза, обнаружили повышение содержания С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина-6, фактора VIIc, фактора VIIIc, плазмин-антиплазминового комплекса и D-димеров в группе пациентов с низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). В экспериментальной работе Y. Zuo и соавт. [11] установили, что при почечной недостаточности происходит резкое накопление холестерина в макрофагах за счет активации ядерного фактора κB и подавления транспортера ABCA1. Все эти перечисленные изменения могут приводить к дестабилизации атеросклеротической бляшки и как следствие развитию грозных ССО.

Функциональная целостность эндотелия — необходимое условие для обеспечения кровотока и поддержания активности противосвертывающей системы. Среди избыточных медиаторов, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является NO, образуемый из L-аргинина в присутствии NO-синтазы [12]. NO — это мощный вазодилататор, который подавляет адгезию и агрегацию циркулирующих тромбоцитов и оказывает антифибротическое действие. Повышение уровня эндотелиальных ингибиторов фермента NO-синтазы в плазме способствует росту артериального давления (АД) путем подавления синтеза сосудистого NO, например при снижении СКФ и увеличении реабсорбции натрия и воды. На тонус сосудистой системы может также влиять повышенная секреция ренина путем снижения антигипертензивного влияния NO и повышения активности сосудистых тромбоцитарных факторов. Кроме того, накопление ингибиторов синтеза NO при ХБП, активируя эндотелий, увеличивает выделение молекул адгезии, что может инициировать развитие АГ и ускорение нефросклероза.

Известны более 15 молекулярно-плазменных маркеров ДЭ. Так, в 2015 г. опубликованы результаты исследований М. Çakağ и соавт. [13], которые показали, что у лиц с впервые выявленным СД без сопутствующих заболеваний уровень селектина E ассоциируется с ДЭ и повышением жесткости артериальной стенки (ЖАС). Механические и химические повреждения, обусловленные перечисленными факторами риска (ФР), ускоряют прогрессирование сосудистых изменений, начальными проявлениями которых являются ДЭ и атеросклероз. В дальнейшем возникают протеинурия, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца и преходящие нарушения мозгового кровообращения, а конечным итогом являются ХБП, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт [14].

Установлено, что прогноз ИБС определяется также степенью нарушений функции почек, а именно альбуминурией и снижением СКФ. Так, показано, что даже умеренные изменения этих показателей повышают риск развития ИБС [15, 16]. Таким образом, нарушения функции почек являются ФР смерти от ССЗ. Фактически, большинство пациентов с нарушением функции почек умирают в результате ССО, а не от почечной недостаточности [17, 18].

Доказано, что неблагоприятное влияние ангиотензина II (АТII) при СД обусловлено не только его сильным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромботической активностью, так как локальная концентрация АТII в несколько раз превышает его содержание в плазме [19]. В

почках АТП вызывает внутриклубочковую гипертензию, способствует склерозу и фиброзу почечной ткани опосредованно через выброс цитокинов и факторов роста. Активация профиброгенных цитокинов у больных СД с патологией почек тесно ассоциирована с ДЭ, определяемой повышенной продукцией в крови адгезивных, ангиогенных, тромбогенных факторов (FW, PAI, VICAM, sICAM, VEGF), а также факторов повреждения эндотелия (ADMA, гомоцистеин). Это придает процессам нарушения свертывающей системы и воспаления взаимно индуцирующий характер, усугубляя повреждения почек. Определена вовлеченность медиаторов воспаления и фиброгенеза в процессы повреждения тубулоинтерстиция у больных СД и ХБП, подтвержденная их отрицательной корреляцией с СКФ и положительной с альбуминурией — основными маркерами дисфункции почек.

Замедление продукции NO или его ускоренное разрушение приводит к вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов, лейкоцитов и пролиферации гладких мышечных клеток [20, 21]. В результате уменьшается кровоснабжение как отдельных органов, так и всего организма, как следствие возникают поражения органов-мишеней и ишемические события [22, 23]. Таким образом, ДЭ является ранним маркером сосудистой патологии, который неизменно приводит к возникновению заболеваний как сосудов, так и почек [24, 25].

Общезвестно, что ДЭ отражает нарушение синтеза и влияния вазоактивных гормонов на сторону преобладания вазоконстрикторов — эндотелина и АТП [26], которым придается большое значение в генезе сосудистых изменений при СД-2. При этом АТП проявляет также негемодинамические эффекты, являясь мощным индуктором факторов роста и стимулируя синтез гладкими мышечными клетками сосудов профиброзирующих факторов, что приводит к ремоделированию сосудистой стенки, развитию тубулоинтерстициального и клубочкового фиброза почек.

Весьма важными дополнительными тестами наряду с традиционными методами ранней диагностики поврежденных почек у больных СД представляются измерения экскреции ретинолеязывающего белка, β_2 -микроглобулина и нефрина. Однако перечисленные, относительно новые маркеры ХБП, слишком труднодоступны для общеврачебной практики ввиду дороговизны исследований [27].

Одними из наиболее ранних лабораторных предикторов поражения почек при СД признаны падение СКФ и альбуминурия (АУ). При этом очень важно рассматривать АУ как предвестник не только ХБП, но и ССЗ. С этой точки зрения АУ является показателем к скринингу возможного ССЗ и проведения агрессивной терапии, направленной на сокращение ФР развития ССО. К. Greive и соавт. [28] показали, что АУ является результатом повреждения всего нефрона, а нарушение канальцевой реабсорбции — основной компонент увеличения АУ. Таким образом, согласно современным представлениям АУ — это проявление генерализованной ДЭ сосудов, что может объяснять не только патологию почек, но и известную взаимосвязь АУ и ССО. Персистирующая АУ при ХБП имеет двойное патофизиологическое значение: во-первых, усугубляется тяжесть ДЭ с развитием структурно-функциональных изменений в артериальной системе, во-вторых, токсический эффект фильтрующихся белков плазмы, активация эпителиальных клеток канальцев цитокинами, секретруемых в клубочках, снижение перитубулярного кровотока — все это приводит к нарастанию ишемии тубулоинтерстиция, создавая перегрузку функционирующих канальцев. Вместе с тем прогрессирующий интерстициальный фиброз может повышать резистентность пре- и постгломерулярных артериол, что усугубляет внутриклубочковую гиперфильтрацию. Прогрессирующий канальцевый стеноз в рамках фибротических изменений определяет повышение внутриканальцевого давления, что приводит к замедлению СКФ, а их обструкция — к снижению числа функционирующих нефронов. В недавно проведенном исследовании О.Н. Василькова и соавт. [29] продемонстрировали, что у больных СД-2 и ХБП на развитие структурных и функциональных изменений магистральных артерий, помимо АГ и дислипидемии, также влияет замедление СКФ.

Роль ЖАС в развитии ХБП при СД. В последние годы в качестве независимого ФР развития ССЗ признана ЖАС [30, 31], в

прогрессирование которой весомый вклад вносят нарушения функции эндотелия. ЖАС повышается уже на самых начальных этапах нарушения углеводного обмена, когда изменения в биологическом действии инсулина еще не сопровождаются повышением уровня глюкозы в крови [32]. В настоящее время значительное внимание уделяется оценке скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), которая зависит от эластичности сосудистой стенки и возрастает с увеличением ЖАС [33]. Нарушения эластических свойств сосудистой стенки являются одними из основных ФР развития ССО, а также маркером эффективности терапевтического воздействия [4, 6, 7]. Надо отметить, что АГ является одним из основных модифицируемых факторов повышения ЖАС [8]. Итак, ЖАС — это взаимообобщающий показатель, определяемый не только структурными элементами сосудистой стенки и давлением крови, но и регуляторными механизмами, среди которых ДЭ и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играют ключевую роль [34]. Кроме того, в единичных исследованиях показана связь ЖАС с прогрессированием дисфункции почек, оцениваемой по уровню гомоцистеина [35] и высокочувствительного С-реактивного белка [36]. В работе Т. Higai и соавт. [37] с помощью селективной ангиографии установлено, что ЖАС может служить предиктором множественного атеросклеротического поражения коронарных артерий сердца. Наличие положительной взаимосвязи жесткости аорты с толщиной комплекса интима—медиа и количеством сосудов, пораженных атеросклеротической бляшкой, у лиц преклонного возраста получено также в другом исследовании [38]. В сравнительном исследовании Е. Kimoto и соавт. [39] показано, что у лиц с СД и ХБП увеличение ригидности артерий является независимым предиктором смерти от ССЗ, при этом особое значение придается повышенной жесткости аорты, чем других артериальных регионов. Кроме того, в данной работе продемонстрирована отрицательная взаимосвязь СКФ и СРПВ. Обсуждая прогностическое значение ригидности артерий у больных СД и ХБП следует отметить, что поиски в этом направлении продолжаются и наибольшие усилия прикладываются для амбулаторного мониторинга ЖАС [40]. Одним из клинических проявлений поражения почек при СД служит АГ, частота развития и тяжесть которой тесно коррелируют с остаточной функцией почек. Так, при СД с СКФ менее 20 мл/мин АГ встречается практически у каждого второго пациента. Наличие прямой связи преимущественно систолического АД с повышением ЖАС доказано в исследовании N. Van Popele и соавт. [38]. В другом одномоментном исследовании показано, что среди пациентов с СД-2 и ХБП ригидность артерий ассоциируется с возрастом, наличием СД, уровнями систолического АД, мочевой кислоты и кальция [41]. Ассоциация АГ с повышением ригидности артерий убедительно показана и в исследовании О.А. Кравцовой и соавт. [42].

По данным наблюдательных исследований, применение антигипертензивных агентов сопровождается улучшением параметров ЖАС [43]. Это может быть результатом как снижения АД, так и подавления продукции коллагена, эластана и блокирования рецепторов сосудистой стенки к митогенным и биологически активным субстратам.

В недавно проведенном проспективном исследовании [44] показано, что с замедлением СКФ существенно увеличивается ЖАС у больных СД и ХБП. Однако в этом исследовании в группе пациентов с СД и ХБП достоверно чаще встречались также случаи коронарной болезни сердца и мозговых инсультов. При этом исходно обследованные группы по показателям гемодинамики, возрасту, массе тела были сопоставимы. В то же время пациенты с СД и ХБП имели более низкие уровни гемоглобина, СКФ и более высокое пульсовое АД. На основании этого можно сделать вывод, что на стадии выраженного снижения функции почек при СД-2, осложненном ХБП, на развитие ЖАС влияют не только сниженные уровни СКФ, но и другие потенциальные почечные факторы, в том числе анемический синдром. Поэтому раннее развитие анемии при ХБП диабетической этиологии сопровождается увеличением протеинурии и окислительного стресса, которые еще в большей степени повышают ригидность артерий в сочетании с ДЭ и развитием ССЗ. Напротив, коррекция анемии позитивно влияет на азотовыде-

лительную функцию почек и достоверно замедляет прогрессирование ССЗ.

М. Adel и соавт. [45] на основании обследования лиц с метаболическим синдромом с помощью трансторакальной эхокардиографии и вазореактивной пробы на плечевой артерии обнаружили достоверное увеличение жесткости аорты и ДЭ по сравнению с контрольной группой. Однако азотовыделительная функция почек у этих пациентов оставалась сохранной.

Имеются данные, что применение эндотелина-1 у здоровых людей с увеличением его уровня в плазме крови до такового при терминальной стадии ХБП связано со значительным увеличением СРПВ, центрального систолического и пульсового давления [46].

В.М. Гусева и соавт. [47] продемонстрировали самостоятельную роль СКФ в развитии ЖАС, оцененную по СРПВ и индексу аугментации. Результаты данной работы показали, что более низкая СКФ ассоциируется с возрастанием СРПВ. Необходимо отметить, что объектом этого исследования являлись пациенты старшего возраста с ХБП, АГ и ИБС. В другом исследовании [48], проведенном у больных ХБП на этапе лечения гемодиализом, также установлено, что увеличение СРПВ связано с заметным нарушением функции эндотелия, а также канальцевого и клубочкового аппарата почек.

Восстановление функции эндотелия, помимо прочих хорошо известных благоприятных последствий, может уменьшить ЖАС за счет сосудорасширяющего, противовоспалительного и антипролиферативного действия NO.

Коррекция ДЭ и ЖАС при ХБП и СД-2. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях изучались фармакологические способы коррекции ДЭ [49–51]. Так, в экспериментальных работах на животных показано, что эффекторы РААС, в частности высокое содержание альдостерона, ассоциируется с повышением ЖАС независимо от гемодинамических факторов [52]. В то же время чрезмерная активация рецепторов альдостерона сопровождается ДЭ. Примечательно, что использование эплеренона — селективного антагониста альдостерона заметно тормозит ускорение ЖАС. Вместе с тем альдостерон увеличивает число рецепторов АПФ в сосудистой стенке, индуцируя ее фиброз и кальцификацию. Другой неселективный ингибитор альдостерона — спиронолактон не только снижает внутримиеокардиальное и внутриаортальное давление, но и блокирует аккумуляцию коллагена и эластина в сосудистой стенке, уменьшает степень протенирии и замедляет фиброз в миокарде [53]. В связи с этим ингибиторы альдостерона остаются основными средствами в лечении больных СД-2 и дисфункцией почек. Существующие сообщения об уменьшении ЖАС при длительном приеме спиронолактона в сочетании с сартанами и/или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у больных ХБП III стадии [54]. В то же время в ряде исследований показано, что добавление к стандартной терапии спиронолактона позитивно влияет на состояние сердечно-сосудистой системы у больных ХБП V стадии [55]. В этом направлении представляет интерес исследование, выполненное в 5 центрах Японии [56]. В нем пациенты, получающие лечение диализом, рандомизированы на группы приема спиронолактона (основная группа) и без нее (контрольная группа). Больные основной группы наряду с традиционной органопротективной терапией на протяжении более 8 мес принимали спиронолактон в небольших дозах ежедневно. За пациентами велось проспективное наблюдение в течение 3 лет. По итогам этой работы сделан вывод, что применение антагонистов альдостерона достоверно сокращает число фатальных ССО у диализных больных.

Недавно получены данные об экспрессии подоцитами рецептора проренина, что предполагает прямое модулирующее действие этого компонента РААС на подоциты [57, 58]. Показана возможность рецептора проренина связываться с проренином и ренином. Эти данные открывают новые перспективы для воздействия на дисфункцию подоцитов с помощью ингибиторов ренина. Показано, что прямой ингибитор ренина алискирен может подавлять продукцию АПФ подоцитами не только через традиционный сигнальный путь с прорениновым рецептором, но и посредством внеклеточной сигнализированной протеинкиназы. Из-

вестно, что эндотелины, синтезируемые клетками эндотелия, оказывают сильное сосудосуживающее действие и индуцируют развитие ССЗ. Получены данные о короткодействующих антагонистах рецепторов эндотелина у пациентов с ХБП, уменьшающих степень протенирии и ЖАС независимо от степени снижения АД [59].

Огромное практическое значение имеют результаты исследования Т.И. Романцовой и соавт. [60], показавших, что у больных СД-2 применение метформина в дозе 1700 мг на протяжении 3 мес положительно влияет на биодоступность NO. Правда, в этом исследовании пациенты с нарушением функции почек исключались из группы ввиду ограничения использования метформина при низкой СКФ. Коррекция дисфункции эндотелия с использованием метформина у больных СД-2 и ХБП следует начать как можно раньше и в более адекватных дозах.

Общезвестно, что вазопротективный эффект любого лекарственного препарата проявляется при длительном применении в фиксированной дозе. Так, в одномоментном аналитическом исследовании установлено, что из 745 больных СД-2 из разных регионов России около 37,2% получали лечение метформин и глибенкламидом, т.е. на фиксированную комбинацию препаратов. При этом 61,6% пациентов, получавших метформин и глибенкламид, и 44,6% принимавших глибенкламид и метформин раздельно, сообщили о регулярном приеме лекарственных средств [61].

И.Н. Каграманян и соавт. [62] показали, что добавление к стандартной терапии адекватных доз симвастатина у больных с мозговым инсультом не только способствует улучшению клинического статуса и липидного состава крови пациентов, но и достоверно уменьшает количество циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия, при этом улучшая азотовыделительную функцию почек (в данном исследовании исходно среди обследованных были больные со сниженной СКФ). Исследователи из Японии продемонстрировали влияние трех представителей блокаторов рецепторов АПФ (БРА) кандесартана, телмисартана и лозартана на уровень АД и ЖАС у пациентов с АГ и СД-2. Процент изменения ЖАС достоверно различался в пользу кандесартана по сравнению с двумя другими БРА. Следовательно, согласно полученным данным только кандесартан в отличие от телмисартана и лозартана через год терапии уменьшал ЖАС при сопоставимом антигипертензивном эффекте. Корреляционный анализ обнаружил, что в группе кандесартана частота изменения сердечно-лодыжечного индекса не коррелировала с величиной систолического и диастолического АД, т.е. у кандесартана имелись какие-то дополнительные свойства, приводящие к уменьшению жесткости сосудистой стенки [63]. По мнению авторов, вазопротективный эффект кандесартана является результатом его очень высокого сродства и прочной связи с рецепторами ангиотензина I. Способность кандесартана уменьшать ЖАС обнаружена и в работе Н. Sasamura и соавт. [64]. М. Frimodt-Moller и соавт. [65], показали данные о достоверном уменьшении СРПВ и центрального АД на фоне лечения кандесартаном, в том числе в комбинации с эналаприлом, при этом у пациентов с ХБП снижение СРПВ не зависело от гипотензивного эффекта.

При ХБП диабетической этиологии на начальной стадии болезни с нефропротективной целью широко используются АПФ. В частности, подтверждено, что содержащий сульфгидрильный SH-остаток зофеноприл может обладать более выраженными ангиопротективными свойствами [66]. Наличие в химической структуре сульфгидрильного остатка способствует улучшению функционирования системы эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса и системы антиоксидантной защиты. Это создает основу для дополнительного антиатеросклеротического действия и улучшает адаптацию тканей к ишемии. В рандомизированном исследовании в небольшой группе больных АГ сравнили влияние зофеноприла и рамиприла, не содержащих SH-группы, и β-адреноблокатора атенолола на маркеры ДЭ, окислительного стресса и внутрисосудистого воспаления. Все препараты одинаково снижали АД, однако только в группе зофеноприла отмечалось увеличение вазодилатации, зависимой от эндотелия, снижение уровня адгезивных молекул и изопростанаидов [67]. В сравнительном исследовании с эналаприлом в

группе из 96 больных с АГ показано, что только на фоне терапии зофеноприлом снижается концентрация маркеров окислительного стресса и улучшается работа системы синтеза оксида азота. Это создает условия для улучшения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса [68].

В последние годы усилиями российских ученых выполнены ряд клинико-лабораторных исследований по оценке эндотелиопротективных свойств лекарственных препаратов. Среди них показательными являются исследования, в которых использованы такие фармакологические препараты, как периндоприл, нитроглицерин, аmlодипин, лизиноприл и др. [69, 70]. Так, В.Э. Олейников и соавт. [71] показали, что в группе пациентов с АГ на фоне 24-недельной терапии олдесартаном наблюдались досто-

верное уменьшение ЖАС и толщины комплекса интима—медиа. Ощутимое сокращение риска развития ССО у больных АГ с помощью фиксированной комбинации гипотензивных агентов получено и в других исследованиях [72].

Таким образом, проблема взаимовлияния СД и ХБП на формирование суммарного риска развития ССЗ в зависимости от остаточной функции почек остается в центре внимания клиницистов и исследователей, а вопросы развития ДЭ и увеличения ЖАС на начальных стадиях заболевания почек диабетической этиологии и способов их коррекции на поздних этапах болезни пока не закрыты и нуждаются в дальнейшем изучении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и соавт. Внезапная сердечная смерть больных хронической болезнью почек. *Клиническая нефрология*. 2014;3:43-46. [Mukhin NA, Fomin VV, Moiseev SV et al. Sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*. 2014;3:43-46. (In Russ.)].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Сахарный диабет и хроническая болезнь почек*. Москва: Медицинское информационное агентство; 2009. [Dedov II, Shestakova MV. *Diabetes mellitus and Chronic kidney disease*. Moscow: Medical news Agency; 2009. (In Russ.)].
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19 (2):104-112. [The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. *Diabetes Mellitus*. 2016;19 (2):104-112. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
4. Конюх Е.А., Парамонова Н.С. Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия. *Журнал ГрГМУ*. 2010;2:149. [Konjuh EA, Paramonov NS. Clinical features of acute and chronic glomerulonephritis in children with endothelial dysfunction. *J Gr St Med University*. 2010;2:149. (In Russ.)].
5. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Бобкова И.Н. и соавт. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции. *Терапевтический архив*. 2005;6:92-96. [Kozlovskaya LV, Rameev VV, Bobkova IN et al. Role of endothelial dysfunction in progression of chronic glomerulonephritis, modern possibilities of its correction. *Therapeutic archive*. 2005;6:92-96. (In Russ.)].
6. *Нефрология: руководства для врачей*: под Редакцией С.И. Рябов и И.А. Ракипянской СпецЛит. 2013.767. [*Nephrology: guidelines for doctors*. The editorship of SI Ryabov and IA Rakipyansky Spetslit. 2013.767. (In Russ.)].
7. Pollak VE, Thornley-Brown D, Kant KS et al. A case study of a recent decline in the dialysis fatality rate. *Contrib Nephrol*. 1993;102:59-72. PMID:8416189
8. Герасимчук П.А., Кисиль П.В., Власенко В.Г. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом диабетической стопы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;5-6:107-110. [Gerasimchuk PA, Kisil PV, Vlasenko VG et al. Indicators of endothelial dysfunction in patients with diabetic foot syndrome. *Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences*. 2014;5-6:107-110. (In Russ.)].
9. Соколова А.В., Кочегура Т.Н., Парфенова Е.В. и соавт. Изучение количества циркулирующих прогениторных клеток эндотелия у больных сахарным диабетом I типа. *Сахарный диабет*. 2015;18(3):51-56. [Sokolova AV, Kochegura TN, Parfyonova EV et al. Examination number of circulating progeni-
- tor endothelial cells in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2015;18(3):51-56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM2015351-56>
10. Shlipak MG, Fried LF, Crump C et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation*. 2003;107(1):87-92. PMID:12515748
11. Zuo Y, Yancey P, Castro I et al. Renal dysfunction potentiates foam cell formation by repressing ABCA1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:9:1277-1282. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.188995>
12. Бабушкина А.В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией. *Укр. мед. часопис*. 2010;1:75:24-30. [Babushkina AV. Effectiveness of oral administration of L-arginine in patients with endothelial dysfunction. *Ukrainian med journal*. 2010;1:75:24-30. (In Russ.)].
13. Çakar M, Balta Ş, Şarlak H et al. Arterial stiffness and endothelial inflammation in prediabetes and newly diagnosed diabetes patients. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(5):21.407-413. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000061>
14. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J et al. Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(2):233-246. PMID:15662207
15. Anavekar NS, Gans DJ, Berl T et al. Predictors of cardiovascular events in patients with type 2 diabetic nephropathy and hypertension: a case for albuminuria. *Kidney Int Suppl*. 2004;(92):S50-S55. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.09213.x>
16. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;112(7):969-975. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538132>
17. Hillege H, Van Gilst W, de Zeeuw D et al. Renal function as a predictor of prognosis in chronic heart failure. *Heart Fail Monit*. 2002;2 (3):78-84. PMID:12634888
18. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2004;(92):S11-S15. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.09203.x>
19. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Imig JD et al. Intrarenal angiotensin II generation and renal effects of ATI receptor blockade. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:266-272. PMID:10201881
20. Klahr S. Progression of chronic renal disease. *Heart Dis*. 2001;3(3):205-209. PMID:11975793

21. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96:4:659-665. [Melnikova YS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;96:4:659-665. (In Russ.)].
22. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(22):2673-2678. Erratum in: *Circulation*. 2003;108(4):500. PMID:11723017.
23. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001;104(2):191-196. PMID:11447085
24. Raptis AE, Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(Suppl.2):S424-S437. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18600>
25. Annuk M., Zilmer M., Fellström B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: impact on cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl*. 2003;(84):S50-S53. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.63.s84.2.x>
26. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. С.-Петербург, 2003, 181. [Petrishchev NN. *Dysfunction of the endothelium. The causes, mechanisms, pharmacological correction*. S.-Petersburg. 2003;181. (In Russ.)].
27. Щукина А.А., Бобкова И.Н., Шестакова М.В. и соавт. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):62-66. [Shchukin AA, Bobkova IN, Shestakova MV et al. Urinary excretion of markers of podocyte injury in patients with diabetes mellitus. *Therapeutic archive*. 2015;87(10):62-66. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871062-66>
28. Greive KA, Nikolic-Patzerson DJ, Guimaraes MA et al. Glomerular permselectivity factors are not responsible for the increase in fractional clearance of albumin in rat glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 2001;159:1159-1170. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61792-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61792-0)
29. Василькова О.Н., Мохорт Т.В., Науменко Е.П. и соавт. Клиническая оценка факторов риска каротидного атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, осложненным хронической болезнью почек. *Нефрология*. 2016;1:20:62-68. [Vasilkova ON, Mokhort TV, Naumenko EP et al. Clinical evaluation of risk factors for carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes complicated with chronic kidney disease. *Nephrology*. 2016;1:20:62-68. (In Russ.)].
30. Недогода С.В., Илюхин О.В., Иваненко В.В. Динамика показателей упругости сосудистой стенки у больных сердечной недостаточностью, перенесших острый инфаркт миокарда. *Сердечная недостаточность*. 2009;4:2:95-98. [Nedogoda SV, Ilyukhin OV, Ivanenko VV. The Dynamics of indicators of elasticity of the vascular wall in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *Heart failure*. 2009;4:2:95-98. (In Russ.)].
31. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Баркова Б.А. и соавт. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5:10-16. [Kobalava ZD, Kotovskaya Yu, Barkov AB et al. High systolic blood pressure: the emphasis on the elastic properties of the arteries. *Cardiovascular therapy and prophylactics*. 2006;5:10-16. (In Russ.)].
32. Gardner JP, Li S, Srinivasan SR et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. *Circulation*. 2005;111(17):2171-2177. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000163550.70487.0B>
33. Илюхин О.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны и эластические свойства магистральных артерий: факторы, влияющие на их механические свойства, возможности диагностической оценки. *Вестник ВолГМУ*. 2006;17:3-8. [Ilyukhin OV, Lopatin YuM. Velocity of the pulse wave and the elastic properties of arteries: factors that affect their mechanical properties, the possibility of diagnostic assessment. *Volga Bulletin*. 2006;17:3-8. (In Russ.)].
34. Глезер М.Г. Пульсовое АД: почему это важно? М.: Медиком, 2013. [Glezer MG, Pul'sovoe AD: pochemu eto vazhno? M.: Medikom, 2013. (In Russ.)].
35. Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E et al. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;34:837-42. PMID:10523370
36. Booth AD, Wallace S, McEnery CM et al. Inflammation and arterial stiffness in systematic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum*. 2004;50:581-857. <https://doi.org/10.1002/art.20002>
37. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T et al. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1989;80:78-86. PMID:2610739
38. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML et al. Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis. *Stroke*. 2001;32:454-460. PMID:11157182
39. Kimoto E., Shoji T., Shinohara K. et al. Regional Arterial Stiffness in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2245-2252. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005101038>
40. László A., Reusz G., Nemcsik J. Ambulatory arterial stiffness in chronic kidney disease: a methodological review. *Hypertension Research*. 2016;39:192-198. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.137>
41. Elewa U, Fernandez-Fernandez B, Alegre R et al. Modifiable Risk Factors for Increased Arterial Stiffness in Outpatient Nephrology. *PloS one*. 2015;10:4:e0123903. April 16, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123903>
42. Кравцова О.А., Павлова Е.А., Котовская Ю.В. и соавт. Характеристика ренинового профиля и параметров артериальной ригидности у больных с ранее нелеченой артериальной гипертензией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;1:31-36. [Kravtsova OA, Pavlova EA, Kotovskaya YuV et al. Feature of renin profile and parameters of arterial stiffness in patients with previously untreated arterial hypertension. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;1:31-36. (In Russ.)].
43. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM et al. Determinants of progression of arterial stiffness in normotensive subjects and treated hypertensive subject over a 6-year period. *Circulation*. 2002;105:1202-1207. PMID:11889014
44. Kuo TH, Yang DC, Lin WH et al. Compliance Index, a Marker of Peripheral Arterial Stiffness, may Predict Renal Function Decline in Patients with Chronic Kidney Disease. *Int J Med Sci*. 2015;12(7):530-537. <https://doi.org/10.7150/ijms.12164>
45. Adel M, ELSheikh A, Sameer S. Arterial stiffness in metabolic syndrome. *J Saudi Heart Assoc*. 2016;1:5:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2015.12.005>
46. Vuurmans T, Boer P, Koomans H. Effects of endothelin-1 and endothelin-1 receptor blockade on cardiac output, aortic pressure, and pulse wave velocity in humans. *Hypertension*. 2003;41:1253-1258. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000072982.70666.E8>
47. Гусева В.М., Захарова Н.О., Курмаев Д.П. Характеристика жесткости магистральных артерий у пациентов старческого возраста с хронической болезнью почек в сочетании с ише-

- мической болезнью сердца и артериальной гипертензией. *Успехи геронтологии*. 2013;2:320-325. [Guseva MV, Zakharova N, Kurmaev DP. Characterization of the stiffness of arteries in patients of senile age with chronic kidney disease in combination with ischemic heart disease and hypertension. *Successes of gerontology*. 2013;2:320-325. (In Russ.)].
48. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Титаренко М.Н. и др. Кардиоренальные взаимоотношения у больных с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Нефрология*. 2014;5:18:51-58. [Statsenko ME, Derevyanchenko MV, Titarenko MN et al. Cardiorenal relationships in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Nephrology*. 2014;5:18:51-58. (In Russ.)].
 49. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилогорская Ю.А. и соавт. Влияние 12-месячной терапии периндоприлом А на структурно-функциональное состояние микроциркуляторного русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2015.12.5-10. [Belenkov YuN, Privalova EV, Danilovicha YuA et al. Effect of 12-month therapy with perindopril A on structural and functional state of the microvasculature in patients with chronic heart failure. *Cardiology*. 2015.12.5-10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.12.5-10>
 50. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Богомаз А.В. Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина нивелирует влияние β-адреноблокатора на показатели центральной пульсовой волны у больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2015;12:11-16. [Kobalava JD, Kotovskiy JV, Bogomaz AV. Fixed combination of bisoprolol and amlodipine eliminates the impact of β-blocker on the parameters of Central pulse wave in patients with arterial hypertension. *Cardiology*. 2015;12:11 try out-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.12.11-16>
 51. Сизова Ж.М., Козлова Н.В., Захарова В.Л. и соавт. Сравнительная оценка влияния изосорбида динитрата, изосорбида-5-мононитрата и никорандила на частоту приступов стенокардии и вазорегулирующую функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2015;2:10-15. [Sizova ZhM, Kozlova NI, Zakharova VL et al. Comparative evaluation of the effect of isosorbidedinitrate, isosorbide-5-Mononitrate and nicorandil on the frequency of angina attacks and vessel regulation function of endothelium in patients with coronary heart disease. *Cardiology*. 2015;2:10-15. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.2.10-15>
 52. Ullian M, Schelling J, Linas S. Aldosterone enhances angiotensin II receptor binding and inositol phosphate responses. *Hypertension*. 1992;20:67-73. PMID:1618554.
 53. Greene E, Kren S, Hostetter T. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest*. 1996;98:1063-1068. <https://doi.org/10.1172/JCI118867>
 54. Edwards NC, Ferro CJ, Kirkwood H et al. Effect of spironolactone on left ventricular systolic and diastolic function in patients with early stage chronic kidney disease. *Am J Cardiol*. 2010;106(10):1505-1511. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.07.018>
 55. Каяюков И.Г., Есяян А.М., Карабаева А.Ж. Характеристика ремоделирования левого желудочка у больных хронической болезнью почек и влияние на него терапии спиронолактоном. *Клиническая медицина*. 2007;12:44-48. [Kayukov IG, Yesayan AM, Karabaeva AZ. Characteristics of left ventricle remodeling in patients with chronic kidney disease and the influence of the therapy with spironolactone. *Clinical medicine*. 2007;12:44-48. (In Russ.)].
 56. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:528-536. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.056>
 57. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T et al. The (pro) renin receptor and the kidney. *Semin Nephrol*. 2007;27(5):524-528. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2007.07.00>
 58. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Шукина А.А. Повреждение подоцитов при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2014;(3):39-50. [Bobkova IN, Shestakova MV, Shchukina AA. Podocyte injury in diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2014;(3):39-50. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM201439-50>
 59. Dhaun N, Moorhouse R, MacIntyre IM et al. Diurnal variation in blood pressure and arterial stiffness in chronic kidney disease: the role of endothelin-1. *Hypertension*. 2014;64(2):296-304. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.114.03533>
 60. Кузнецов И.С., Сереженков В.А., Романцова Т.И. и соавт. Роль метформина как донора оксида азота в регуляции углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2013;(3):41-45. [Kuznetsov IS, Serezhnikov VA, Romantsova TI et al. Metformin regulates glycemic homeostasis in patients with type 2 diabetes mellitus as an NO donor. *Diabetes mellitus*. 2013;(3):41-45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-816>
 61. Суркова Е.В., Мельникова О.Г. Некоторые аспекты приверженности медикаментозной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Трудный пациент*. 2008;11:6:35-38. [Surkova EV, Mel'nikova OG. Some aspects of drug therapy adherence in patients with diabetes mellitus type 2. *Difficult patient*. 2008;11:6:35-38. (In Russ.)].
 62. Каграманян И.Н., Малыгин А.Ю., Хохлов А.Л. и соавт. Аспекты коррекции дисфункции эндотелия при ишемическом инсульте. *Архив внутренней медицины*. 2013;4;12:24-29. [Kagramanyan IN, Malygin AY, Khokhlov AL et al. Aspects of correction of endothelial dysfunction in ischemic stroke. *Archives of internal medicine*. 2013;4;12:24-29. (In Russ.)].
 63. Uehara G, Takeda H. Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness in patients with hypertension complicated by diabetes mellitus: an evaluation using the cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Intern Med Res*. 2008;36:1094-102. PMID:18831906
 64. Sasamura H, Kitamura Y, Nakamura M et al. Effects of angiotensin receptor blocker candesartan on arterial stiffness and markers of extracellular matrix metabolism in patients with essential hypertension. *Clin Experim Hypertens*. 2006;28:511-520. <https://doi.org/10.1080/10641960600798721>
 65. Frimodt-Moller M., Kamper A.L., Strandgaard S. et al. Beneficial effects on arterial stiffness and pulse-wave reflection of combined enalapril and candesartan in chronic kidney disease — a randomized trial. *PLoS One*. 2012;7(7):e41757. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041757>
 66. Malacco E, Omboni S, Parati G. Blood Pressure Response to Zofenopril or Irbesartan Each Combined with Hydrochlorothiazide in High-Risk Hypertensives Uncontrolled by Monotherapy: A Randomized, Double-Blind, Controlled, Parallel Group, Noninferiority Trial. *Int J Hypertens*. 2015;2015:139465. <https://doi.org/10.1155/2015/139465>
 67. Pasini AF, Garbin U, Nava MC et al. Effect of sulfhydryl and nonsulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2007;20(4):443-450. PMID:17386354
 68. Napoli C, Sica V, de Nigris F et al. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J*. 2004;7:148(1):e5. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.03.025>
 69. Боровкова Н.Ю., Кузнецова Т.Е., Боровков Н.Н. и соавт. Лечение артериальной гипертензии у больных хронической

- сердечной недостаточностью с признаками хронической болезни почек комбинированным препаратом периндоприла аргинина и амлодипина. *Кардиология*. 2015;6:22-26. [Borovkova NYu, Kuznetsova TE, Borovkov NN et al. Treatment of hypertension in patients with chronic heart failure with signs of chronic kidney disease combined preparation of perindopril arginine and amlodipine. *Cardiology*. 2015;6:22-26. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.6.22-26>
70. Прокофьева Е.Б., Глезер М.Г. Жесткость артериальной стенки и показатели центральной гемодинамики на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии. *Кардиология*. 2015.4.19-24. [Prokofyeva EB, Glezer MG. Arterial wall stiffness and central hemodynamic parameters on the background of long-term combined antihypertensive therapy. *Cardiology*. 2015.4.19-24. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2015.4.19-24>
71. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Мельникова Е.А. Корректирующее влияние ольмесартана на показатели локальной ригидности с использованием технологии эхо-трекинга. *Кардиология*. 2014;9:39-45. [Oleynikov VE, Matrosova IB, Melnikova EA. Favorable effect of olmesartan on the performance of local rigidity using the technology of the echo-tracking. *Cardiology*. 2014;9:39-45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/cardio.2014.9.39-45>
72. Omboni S, Posokhov IN, Parati G et al. Vascular Health Assessment of The Hypertensive Patients (VASOTENS) Registry: Study Protocol of an International, Web-Based Telemonitoring Registry for Ambulatory Blood Pressure and Arterial Stiffness. *JMIR Res Protoc*. 2016;29;5(2):e137. <https://doi.org/10.2196/resprot.5619>. DOI:10.2196/resprot.5619

Поступила 25.10.16