

Вазопротекция и нефропротекция: звенья одной цепи

Н.Ш. Загидуллин*, Ш.З. Загидуллин, К.Ф. Валеева

ГОУ ВПО “Башкирский государственный медицинский университет Росздрава”. Уфа, Россия

Vasoprotection and nephroprotection: links of the same chain

N.Sh. Zagidullin*, Sh.Z. Zagidullin, K.F. Valeeva

Bashkir State Medical University. Ufa, Russia

За последние годы микроальбуминурия (МАУ) эволюционировала от индикатора дисфункции почечных артерий до маркера системной дисфункции эндотелия, отражающего риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. МАУ также служит достоверным маркером поражения и сосудистых бассейнов, таких как сосуды почек, конечностей, аорты, мозга. Поэтому первичная и вторичная профилактика МАУ, осуществляемая с помощью ингибирования эффектов ангиотензина II, а зачастую, с помощью комбинированной терапии, является одной из важнейших целей нефро-, кардио- и вазопротекции.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, микроальбуминурия, нефропротекция, вазопротекция.

Recently, the perception of microalbuminuria (MAU) has progressed from an indicator of renal artery dysfunction to a marker of systemic endothelial dysfunction, predicting cardiovascular risk. MAU is also a significant marker of vascular pathology, including renal, peripheral, cerebral vessels and aorta. Therefore, primary and secondary MAU prevention with angiotensin II inhibition (often as a part of combined therapy) is one of the main goals in nephro-, cardio- and vasoprotection.

Key words: Endothelial dysfunction, microalbuminuria, nephroprotection, vasoprotection.

Эндотелиальная дисфункция

В последнее время было показано, что эндотелиальные клетки не просто сокращаются/расслабляются при эффекторном воздействии симпатических/парасимпатических импульсов, но в ответ на химические, физические сигналы вырабатывают большое количество медиаторов, участвующих в регуляции тока крови по сосудам, гемостаза, воспалительных реакций, в функционировании антиокислительной системы, осуществляют барьерную функцию. Общая масса эндотелия у человека составляет ~ 2 кг, а площадь сравнима с площадью футбольного поля, что позволило некоторыми учеными рассматривать эндотелий сосудов как эндокринный орган. В последние годы была показана значимость эндотелия при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ): артериальной гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), легочная гипертензия, и сопряженных патологиях – атеросклероз, сахарный диабет (СД). Соответственно дисфункция эндотелия (ЭД), под которой подразумевают дисбаланс между медиаторами, обеспечиваю-

щими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов, приводит к увеличению риска многих ССЗ, способствует развитию атеросклероза, усилению коагуляции, окислительных процессов в сосудах, нарушению сократительной способности сердца и др. (рисунок 1).

Микроальбуминурия – поражение эндотелия и не только

Гломерулярный фильтр, предотвращающий попадание белков крови, и, прежде всего, низкомолекулярных альбуминов (Ал) в мочу состоит из тончайшего эндотелия, гломерулярной мембраны и отростков подоцитов, которые вместе образуют кровемочевой барьер. Подоциты своими отростками формируют так называемые поры фильтрации размером от ~ 200 до ~ 500 • 10⁻⁴ мкм. В основе фильтрационной функции этого барьера лежит не только величина белковой молекулы в крови, но и ее заряд. В норме мембрана заряжена отрицательно, что “отталкивает” низкомолекулярные белки крови, которые, в свою очередь, также заряжены отрицательно.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: nau36@ufanet.ru
Тел.: (347) 237-71-14

[Н.Ш. Загидуллин (*контактное лицо) – ассистент кафедры, Ш.З. Загидуллин – зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, К.Ф. Валеева – интерн кафедры].

Микроальбуминурия (МАУ) определяется как выделение Ал с мочой 20-200 мг/мин (30-300 мг/сут.) [1]. Существуют несколько способов для измерения МАУ. Классическим является 24-часовой сбор мочи с определением суточного количества белка, однако более быстрым и точным способом измерения МАУ является определение соотношения тощакового уровня Ал к креатинину (Кр).

Помимо МАУ при органических поражениях гломерулярной мембраны существует функциональная МАУ, которая может развиваться при ортостазе, нефроптозе, гипертермии, гипертиреозе, тяжелой физической нагрузке, эмоциональном стрессе, поражении мышечной системы, сердечной недостаточности (СН), внутривенном (в/в) введении определенных аминокислот и беременности, при этом она носит в основном краткосрочный характер.

Патофизиологические аспекты МАУ до конца не изучены, но существуют данные о вовлечении в патологический процесс нескольких систем организма. В частности, считается, что самой распространенной причиной МАУ является увеличение внутриклубочкового давления вследствие системной гипертензии. Из-за постоянного высокого тонуса мускулатуры сосудов происходит системный выброс оксида азота (NO) и множества биологически активных веществ, которые увеличивают пролиферацию клеток эндотелия и сосудистую проницаемость [2,3]. Потеря Ал вместе со структурными изменениями в матрице эндотелия может способствовать фиксации в ней липопротеидов с увеличением темпов развития атеросклероза в сосудах [4,5]. О роли ЭД в патофизиологии МАУ будет сказано ниже.

МАУ – маркер риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В последнее время МАУ признается независимым маркером неблагоприятного прогноза у больных ССЗ, СД и в общей популяции. В возрасте 30-50 лет МАУ определяется у 30% пациентов с СД 1 и 2 типов (СД-1 и СД-2) и у 10-15% – без СД [6]. Американское проспективное исследование NHANES-III (National Health and Nutrition Examination Survey III) показало, что МАУ опреде-



Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность.
Рис. 1 Сосуды и соответствующие органы, в поражении которых ЭД играет одну из ведущих ролей.

ляется у 29% пациентов с СД, 16% с АГ и 5% без факторов риска (ФР) [7]. Наличие МАУ коррелирует с различными другими ФР, такими как концентрация липопротеидов низкой плотности, увеличенный индекс массы тела, инсулинорезистентность (ИР), курение и возраст.

Поражение сосудистого русла и МАУ. Термин системная (распространенная) ЭД был принят для объяснения факта ассоциации ЭД и риска развития ССЗ и их осложнений, а МАУ считается достоверным маркером ЭД [8]. Близкая ассоциация между ЭД и МАУ при СД-1 легла в основу определения МАУ как предиктора развития диабетической нефропатии (ДН), которая развивается у 30% пациентов с СД-1, у 15-16% – с СД-2, а также микро- и макрососудистого поражения других органов и систем, что ведет к росту сердечно-сосудистого риска в 20-40 раз (рисунок 2).

Тесная взаимосвязь между ЭД и МАУ предполагает общую причинную связь [9]. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях были показаны единые механизмы развития обоих состояний, таких как иммунное или неиммунное воспаление сосудистой стенки [10]. В частности, происходило увеличение концентрации С-реактивного белка, который также коррелирует

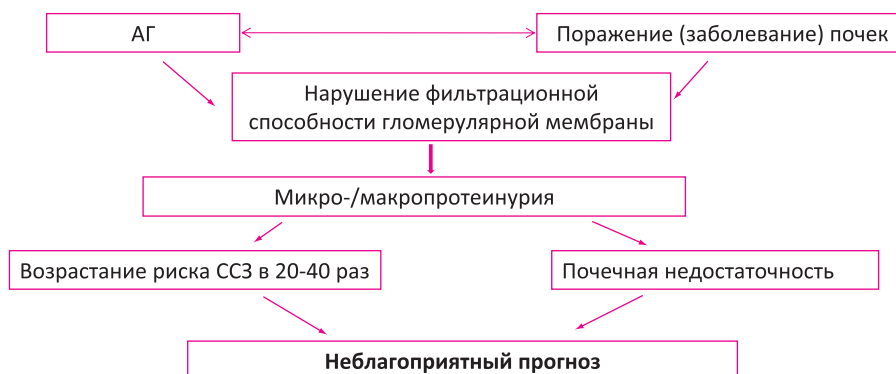
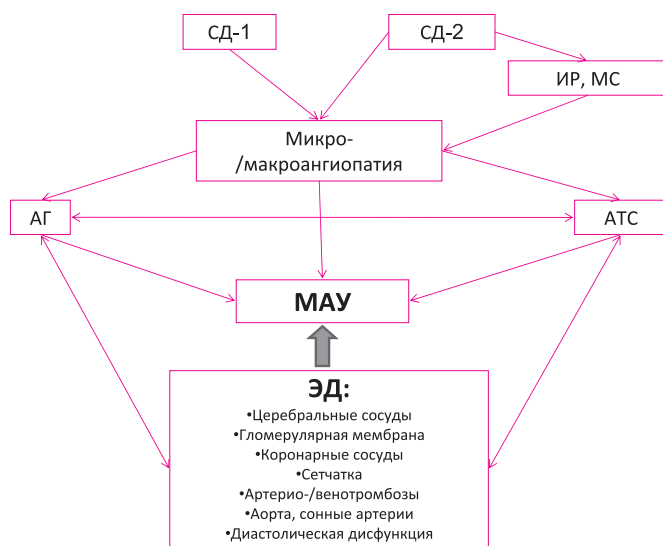
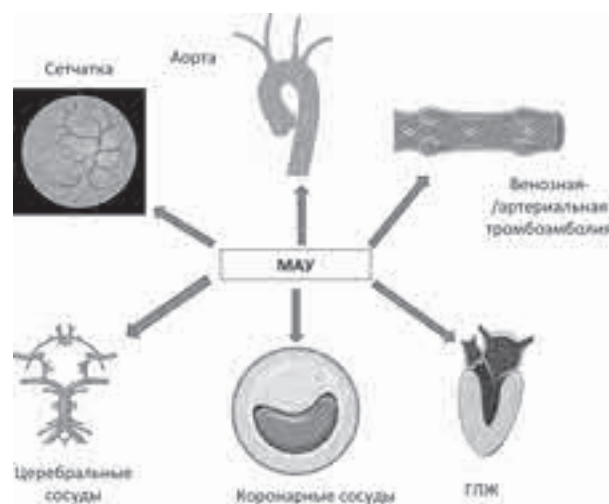


Рис. 2 Роль МАУ в патогенезе возрастания риска смертности от ССЗ и почечных заболеваний.



Примечание: АТС – атеросклероз; МАУ не является причиной каждого из вышеуказанных состояний/заболеваний, однако служит хорошим прогностическим маркером, в данном случае сосудистых осложнений.

Рис. 3 Схема взаимоотношения ЭД, СД-1 и СД-2 (ассоциированного с ИР и МС), АГ и атеросклероза.



Примечание: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Рис. 4 Некоторые сосуды, поражение которых коррелирует с частотой возникновения МАУ.

с данным показателем [11]; фактора Виллебранда, который обычно предшествует появлению МАУ при СД-1 [11,12]; тромбомодулина у больных с СД-1 и СД-2 [13,14]; водорастворимых внутриклеточных молекул адгезии, водорастворимого фактора некроза опухоли [15]; биомаркера YKL-40 [16] и других сосудистых биологически активных веществ. С другой стороны, при обоих состояниях происходило снижение синтеза известного вазопротектора NO [17]. Атеросклероз также играет большую роль в патогенезе ЭД и МАУ [5].

Последние данные показывают, что помимо общепризнанной ассоциации ЭД и конечных точек (к.т.) поражения сердечно-сосудистой системы, таких как частота развития инфаркта миокарда (ИМ), инсультов (МИ), госпитализации, частота сердечно-сосудистой смертности и др., степень ЭД и, соответственно, ее маркера МАУ, коррелирует с поражением определенных сосудов и сосудистых бассейнов (рисунки 3, 4):

Гломерулы. По сути МАУ и есть первое проявление поражения сосудов гломерулярного аппарата.

Плечевая и радиальные артерии. Проба с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) вошла в число наиболее часто используемых тестов для определения ЭД; ее результаты достоверно коррелируют с МАУ [18]. В частности, ЭД при данной пробе взаимосвязана с частотой развития МАУ у пожилых людей как при СД, так и без него. Тест на эластичность мелких и крупных сосудов, радиальной артерии с определением пульсовой волны (ПВ) у лиц молодого возраста также показал достоверную взаимосвязь с МАУ [19].

Церебральные сосуды и когнитивная функция.

Когнитивная функция (КФ) значительно снижается с возрастом, а пожилые люди с нарушенной толерантностью к глюкозе имеют больший риск развития нарушения КФ в результате прогрессирования ЭД, во многом, вследствие уплотнения артериальной стенки, в данном случае, церебральных сосудов. Уплотнение сосудистой стенки происходит, в свою очередь, в результате уменьшения концентрации эластина, увеличения коллагена, повышенного тонуса мышечной стенки, накопления конечных продуктов гликозилирования [2,3] и др. [20]. ЭД играет важнейшую роль в развитии данного патологического процесса с последующим развитием атеросклероза, что будет в дальнейшем ухудшать доставку кислорода к головному мозгу, создавая непрерывный и порочный цикл сосудистого повреждения.

Аорта и сонные артерии. В крупном эпидемиологическом исследовании IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) нормаальбуминурические пациенты с СД-1 имели достоверно больший диаметр просвета каротидной артерии, чем пациенты с МАУ [21]. В другом сообщении было показано, что у пациентов с МАУ и АГ скорость ПВ (СПВ) в аорте была больше, чем при нормаальбуминурии [22]. МАУ достоверно коррелирует с индексом комплекса интима-медиа (КИМ) в сонной артерии и СПВ у пациентов с МАУ [23].

Сетчатка. У больных с СД-1 наличие МАУ ассоциировалось с появлением как микроангиопатии, так и с диабетической ангиопатией сетчатки [24].

Миокард левого желудочка. В исследовании была показана корреляция между МАУ и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), определяемой при эхокардиографии [25]. Во многом

дисфункция связана с увеличенной частотой развития гипертрофии ЛЖ, что также ассоциировалось с МАУ [26,27].

Венозная/артериальная эмболия. Частота развития венозной тромбоэмболии (ТЭ) в развитых странах составляет ~ 0,15% ежегодно [28]. Венозная ТЭ достоверно коррелировала с частотой развития МАУ [29], которая, в свою очередь, является самостоятельным маркером риска и для артериальной ТЭ [30]. При наличии МАУ риск развития венозной ТЭ повышался весьма значительно и становился сопоставимым с риском развития ИМ или инсульта.

Сосудистый атеросклероз. Считают, что ЭД является достоверным предвестником развития атеросклероза [5]. С другой стороны, сам атеросклероз может увеличить потерю Ал при повреждении эндотелия сосудов, а увеличение ПВ, вызванное возрастным артериальным уплотнением, лишь усиливает данный процесс.

Учитывая четкую зависимость между развитием МАУ, СД-1 и СД-2, опосредованную через инсулино-резистентность и метаболический синдром (МС), то появление МАУ ассоциируется с развитием любых форм диабетической микро- и макроангиопатии и, в частности, диабетической нефропатией.

Нефропротекция → вазопротекция. МАУ – ранний маркер риска развития сердечно-сосудистых событий и, как было показано выше, сосудистых поражений у различных групп населения, независимо от того, есть ли у них другие ФР, такие как СД или нефропатия. Поэтому, соответственно, снижение частоты МАУ в популяции может сопровождаться уменьшением частоты сердечно-сосудистой событий и поражения почек. Предотвращение (или задержка) ЭД и, соответственно, ее маркера МАУ – одна из ключевых целей рено- [31], кардио- и вазопротекции [32]. При этом чрезвычайно важна своевременность диагностики, а также первичной и вторичной профилактики МАУ, особенно, у больных СД (рисунок 5).

Экспериментальные исследования показывают, что в патогенезе МАУ большую роль играет ангиотензин-II (АТ-II), который увеличивает внутрикапиллярное давление и ухудшает размер-селективную функцию клубочкового барьера. Это приводит к увеличенной ультрафильтрации белка и его движению в просвет сосуда, что в долгосрочной перспективе способствует усугублению поражения почек, независимо от основного заболевания [34]. В клинических исследованиях была однозначно показана необходимость блокады ренин-ангиотензиновой системы у больных с МАУ примерно также, как назначение β-адреноблокаторов при ИБС [35,36]. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) задерживают прогрессирование МАУ у больных СД-1 [37] и СД-2 [38], уменьшают частоту уремии, сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД-1 с наличием диабетической

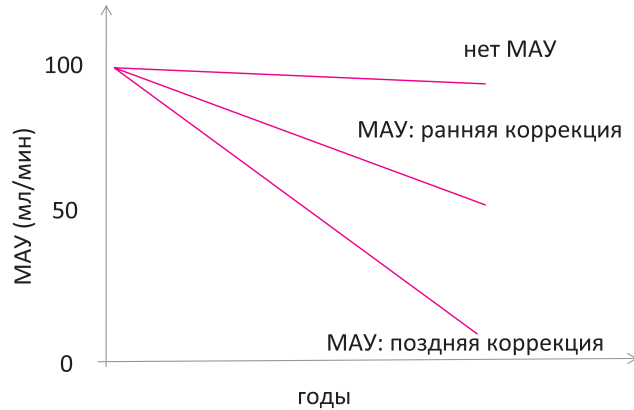


Рис. 5 Влияние своевременного назначения нефропротективной лекарственной терапии на прогноз фильтрационной способности почек у лиц больных СД с МАУ [модиф. 33].

нефропатии [39]. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) было показано, что терапия ИАПФ рамиприлом способствовала уменьшению частоты распространения МАУ на 20%, что, в свою очередь, привело к уменьшению частоты сердечно-сосудистых конечных точек: ИМ, МИ и сердечно-сосудистой смертности, на 21% [40].

В настоящее время накоплено достаточно данных об эффективности блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) у пациентов с СД-2 и ДН. В частности, в 2-х крупных рандомизированных исследованиях была показана ренопротективная эффективность БРА у пациентов с СД-2. В исследовании IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) 1715 пациентов с АГ, СД-2 и ДН были рандомизированы для получения ирбесартана (300 мг/сут.),



Рис. 6 Результаты исследования, сравнивающего антипротеинурический эффект фиксированной комбинации верапамила СР/трандалаприла и каждого из фармакологических агентов в отдельности у 37 больных АГ с СД-2 и ДН. В рандомизированном, мультицентровом исследовании больные получали каждый из вариантов лечения с титрацией дозы для получения оптимального АД. При примерно одинаковом уровне снижения АД комбинация верапамил СР/трандалаприл показала синергический эффект на протеинурию. Различия комбинированной терапии с монотерапией достоверны [43].

амлодипина (10 мг/сут.) или плацебо [41]. Через 2,5 года после начала лечения в группе больных с ирбесартаном показано снижение риска удвоения плазменного Кр на 37%.

Помимо блокады эффектов АТ-II, в терапии ЭД разрабатываются возможности использования некоторых других лекарственных препаратов, таких как замещающие естественные протективные эндотелиальные субстанции: аналоги простаглицлина, нитровазодилаторы, рекомбинантный активатор тканевого плазминогена, свободнорадикальные сквенгеры супероксиддисмутазы и пробукол, лазароидный ингибитор продукции свободных радикалов, ингибиторы тромбосана А2-синтазы и тромбосановых рецепторов, цитопротективные вещества, гиполипидемические препараты (статины).

Комбинированная терапия. Высокая частота распространения АГ и МАУ требует во многих случаях использования комбинированной терапии. Во-первых, больным с поражением почек и наличием СД, необходимо более тщательно контролировать артериальное давление (АД), чем пациентам без этих ФР. Во-вторых, комбинированная терапия может воздействовать на разные звенья патогенеза заболевания, приводя к синергическому эффекту, как в отношении МАУ, так и АГ. В-третьих, использование комбинированной терапии способствует уменьшению побочных эффектов каждого из лекарственных средств за счет меньшей дозировки и, наконец, способствует улучшению приверженности больных лечению.

Ведущая роль ИАПФ/БРА в фиксированных комбинациях не подвергается сомнению, а вторым препаратом справедливо могут быть недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК). Было показано, что сочетание ИАПФ и АК верапамила СР или дилтиазема дает синергический ренопротективный эффект [42,43]. В экспери-

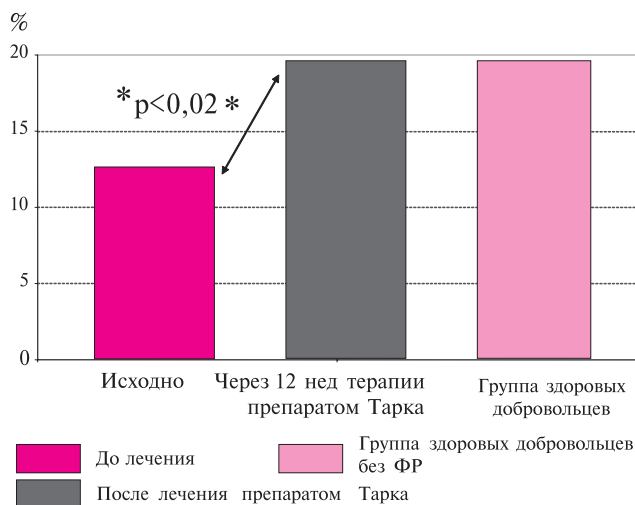


Рис. 7 Тарка восстанавливает нарушенную функцию эндотелия [52].

ментах на собаках с искусственно вызванным СД фиксированная комбинация ИАПФ с недигидропиридиновыми АК эффективно уменьшала уровень АД, протеинурию и предотвращала развитие гломерулосклероза в большей степени, чем каждый из этих агентов в отдельности [44]; подобные эффекты отмечались у крыс [45]. Выполненные исследования также показали, что комбинация ИАПФ + АК у лиц с АГ и СД-2 и начинающейся [42] или имеющейся нефропатией [46] уменьшает содержание Ал в моче более эффективно, чем каждый из этих агентов (рисунок 6). У пациентов с СД-2 монотерапия лизиноприлом или одним только верапамилом СР снизила потерю белка от 5,8 до 2,7 г/сут. [47]. При назначении половины дозы обоих препаратов (16 мг лизиноприла и 187 мг верапамила СР) наблюдался достоверно больший антипротеинуретический эффект – от 6,8 до 1,7 г/сут. В целом, комбинация (ИАПФ + АК) приводит к дополнительному уменьшению на 18-20% выделения белка с мочой, которое нельзя объяснить только одним снижением АД.

Фиксированная комбинация ТАРКА (ЭББОТТ, США) (трандолаприл 2 мг + верапамил СР 180 мг) пролонгирует время до возникновения персистирующей МАУ у пациентов с АГ и СД-2. В исследовании BENEDICT (The BERgamo NEphrologic DIabetes Complications Trial) участвовали 1204 пациента с наличием АГ и СД-2 и отсутствием поражения почек [48]. После 6-недельного отмычного периода пациенты были рандомизированы для получения трандолаприла 2 мг и верапамила СР 180 мг в фиксированной комбинации, трандолаприла 2 мг, верапамила СР 240 мг или плацебо. В сравнении с плацебо в группе с ТАРКА время до развития персистирующей МАУ увеличилось в 2,1-2,5 раза. У пациентов, принимавших трандолаприл, частота развития МАУ составила 5,7-6,0%, а в группе плацебо – 10%. Таким образом, назначение препарата ТАРКА позволило снизить частоту развития МАУ на 61%, что является лучшим показателем для всех ИАПФ/БРА в доступных исследованиях. Преимущества сочетания трандолаприл + верапамил СР в отношении МАУ или протеинурии были показаны еще в нескольких исследованиях. ТАРКА снизила протеинурию и/или альбуминурию в одном неконтролируемом или 2-х контролируемых и рандомизированных исследованиях [1,43,49]. В частности, в последнем было показано большее снижение частоты развития МАУ, чем в сочетании ателолол+хлорталидон.

В терапии ИАПФ или комбинацией ИАПФ+верапамил СР важное значение придается положительному воздействию на функцию эндотелия и вазопротективному эффекту. В частности, в открытом исследовании на 25 больных мягкой и умеренной АГ в течение 12 нед. изучалось антигипертензивное действие и влияние ТАРКА

на функцию эндотелия с помощью оценки ЭЗВД манжеточной пробой [50]. Помимо достоверного снижения АД, такая терапия привела к достоверному увеличению ЭЗВД ПА на 7,6% ($p < 0,05$) (рисунок 7).

Комбинация трандолаприл + верапамил СР имела самый низкий профиль побочных эффектов при СД-2 и развернутой ДН [46]. Было показано, что данная комбинация может ограничить потребность пациентов в дополнительной мочегонной терапии, которая ассоциируется с увеличением смертности у пациентов с сочетанием СД + АГ [51]. Наконец, в пользу назначения ТАРКА при наличии МАУ свидетельствует мягкое уменьшение активности симпатической нервной системы за счет верапамила СР и, соответственно, частоты сердечных сокращений, одного из ФР ССЗ, антиатерогенного, антипролиферативного эффектов, а также высокая безопасность препарата.

Заключение

В последние годы было показано важное прогностическое значение МАУ у больных АГ, СД-1 и СД-2, и в популяции в целом. Полагают, что МАУ является не только маркером сосудистой дисфункции одной только почечной артерии, но и системной ЭД сосудов с увеличением риска сердечно-сосудистых событий [30]. Более того, МАУ служит хорошим прогностическим маркером поражения как крупных, так и мелких сосудов. В частности,

показана корреляция этого показателя и поражения сонных артерий, плечевой и лучевой артерий, артерий сетчатки, диастолической дисфункции эндотелия, артерий шеи с угнетением КФ у пожилых, а также важная роль МАУ в развитии атеросклероза. Данный показатель приобретает еще большее значение при развитии СД-1 и СД-2.

Так как в развитии МАУ важную роль играет АТ-II, то его блокада имеет большое значение в профилактике и терапии МАУ, а ведущая роль в предотвращении МАУ и сердечно-сосудистых осложнений играют ИАПФ и БРА. Во многих случаях для успешного предотвращения МАУ и контроля АГ необходимо использовать комбинированную терапию. Одной из самых удачных комбинаций, показавших лучший эффект по снижению МАУ, является сочетание трандолаприл+верапамил СР (ТАРКА). Эта комбинация хорошо снижает АД, обладает положительным влиянием на липидный и гликемический профили, может успешно использоваться у курильщиков и больных АГ, ИБС и СД.

Таким образом, МАУ – удобный и достоверный маркер не только высокого риска кардиоваскулярных событий, но и системной ЭД многих крупных сосудов и сосудистых бассейнов. Для предотвращения МАУ показано назначение ИАПФ/БРА, а при необходимости усиления антигипертензивного эффекта – комбинированная терапия с верапамилом СР – препарат ТАРКА.

Литература

1. Schmieder RE, Schrader J, Zidek W, et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk. What is the evidence? *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 247-57.
2. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced products of nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4: 437-51.
3. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation* 2003; 107: 139-46.
4. Jensen JS. Renal and systemic transvascular albumin leakage in severe atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1324-9.
5. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population: the EPIC-Norfolk study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 284-93.
6. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, et al. Identifying patients with type 2 diabetes at high risk of microalbuminuria: results of the DEMAND (Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of renal and cardiovascular risk in Diabetes) Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1278-84.
7. Garg AX, Kiberd BA, Clark WF et al. Albuminuria and renal insufficiency prevalence guides population screening: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2002; 61: 2165-75.
8. Kanaya AM, Barrett-Connor E, Gildengorin G, Yaffe K. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1327-33.
9. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
10. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109(2): 143-59.
11. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W et al. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 1999; 42: 351-7.
12. Stehouwer CD, Fischer HR, van Kuijk AW et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 561-4.
13. Nilsson TK, Hellsten G, Amiral J. Plasma thrombomodulin concentrations in relation to cardiovascular risk factors in a population sample. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 455-8.
14. Inukai T, Fujiwara Y, Tayama K et al. Clinical significance of measurements of urinary and serum thrombomodulins in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 33: 99-104.
15. Lin J., Glynn R.J., Rifai N. et al. Inflammation and Progressive Nephropathy in Type 1 Diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 2338-43.
16. Rathke CN, Persson F, Tarnow L, et al. YKL-40, a Marker of Inflammation and Endothelial Dysfunction, Is Elevated in Patients With Type 1 Diabetes and Increases With Levels of Albuminuria. *Diabetes Care* 2009; 32: 323-8.

17. Simonsen U, Christensen FH, Buus NH. The effect of tempol on endothelium-dependent vasodilatation and blood pressure. *Pharmacology & Therapeutics* 2009; 122: 109-24.
18. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. *JACC* 2002; 39: 257-65.
19. Narayanan IV, Jacobs JrDR, Duprez D, et al. Association between Endothelial Biomarkers and Arterial Elasticity in Young Adults – The CARDIA Study. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2(2): 70-9.
20. Temelkova-Kurkitschiev TS, Koehler C, Henkel E, et al. Post-challenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000; 23: 1830-4.
21. Mykkanen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH, et al. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. *Stroke* 1997; 28: 1710-6.
22. Mule G, Cottone S, Vadala A, et al. Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients. *J Intern Med* 2004; 256(1): 22-9.
23. Abbatecola AM, Barbieri M, Rizzo MR, et al. Arterial Stiffness and Cognition in Elderly Persons With Impaired Glucose Tolerance and Microalbuminuria 2008; 63A: 9: 991-6.
24. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, et al. Albuminuria – a marker of renal and Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32(10): 766-7.
25. Liu JE, Robbins DC, Palmieri V, et al. Association of albuminuria with systolic and diastolic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: the Strong Heart Study. *JACC* 2003; 41: 2022-8.
26. Wachtell K, Olsen MH, Dahlöf B, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hypertens* 2002; 20: 405-12. What is the evidence? *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 247-57.
27. Odili AN. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in newly diagnosed hypertensive subjects. *Niger J Med* 2008; 17(4): 452-6.
28. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5(4): 692-9.
29. Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Nic JG, et al. Thromboembolism Microalbuminuria and Risk of Venous JAMA 2009; 301(17): 1790-7.
30. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. PREVEND Study Group. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001; 249(6): 519-26.
31. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-20.
32. Ritz E. Albuminuria and vascular damage – the vicious twins. *N Engl J Med* 2003; 348: 2349-52.
33. Gansevoort RT, de Jong PE. The case for using albuminuria in staging chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3): 465-8.
34. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15.
35. Ljungman S, Wikstrand J, Hartford M, Berglund G. Urinary albumin excretion – a predictor of risk of cardiovascular disease. A prospective 10-year follow-up of middle-aged nondiabetic normal and hypertensive men. *Am J Hypertens* 1996; 9: 770-8.
36. Kaplan N.M. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1079-83.
37. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetic patients and microalbuminuria. *JAMA* 1994; 271: 275-9.
38. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Linshner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286-9.
39. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RF, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
40. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
41. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
42. Fioretto P, Frigato F, Velussi M, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists on atrial natriuretic peptide release and action on albumin excretion rate in hypertensive insulin-independent diabetic patients. *Am J Hypertens* 1992; 5: 837-46.
43. Bakris GL, Weir MR, De Quattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium channel antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998; 54: 1283-9.
44. Brown S, Walton C, Crawford P, Bakris GL. Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int* 1993; 43: 1210-8.
45. Munter K, Hergenroder S, Jochims K, Kirchengast M. Individual and combined effects of verapamil or trandolapril on attenuating hypertensive glomerulopathic changes in the stroke-prone rat. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 681-6.
46. Bakris GL, Barnhill BW, Sadler R. Treatment of arterial hypertension in diabetic humans: importance of therapeutic selection. *Kidney Int* 1992; 41: 912-9.
47. Bohlen L, de Court Weidmann P. Comparative study of the effect of ACE inhibitors and other antihypertensive agents on proteinuria in diabetic patients. *Am J Hypertens* 1994; 7: 84S-92.
48. Remuzzi G., Macia M., Ruggenenti P. Impact of the blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDIKT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(12): 3472-81.
49. Rubio-Guerra AF, Arceo-Navarro A, Vargas-Ayala G, et al. The effect of trandolapril and its fixed-dose combination with verapamil on proteinuria in normotensive adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1688-91.
50. Остроумова О.Д., Жукова О.В., Абакумов Ю.Е. и др. Эффективность и безопасность применения комбинированного препарата трандолаприл/верапамил в качестве стартовой терапии у пациентов с артериальной гипертензией и утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий. *Кардиология* 2008; 11: 36-41.
51. Parving HH. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1093-4.
52. Небиеридзе Д.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: фокус на плейотропные эффекты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*; 2007; 6(4): 96-99.

Поступила 01/10-2009