

## Связь сниженной скорости клубочковой фильтрации с нарушениями ренальной гемодинамики и биомаркерами воспаления у пациентов с медикаментозно контролируемой артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска

Кошельская О. А., Журавлева О. А., Кологривова И. В., Марголис Н. Ю.

**Цель.** У пациентов с медикаментозно контролируемой артериальной гипертензией (АГ) (<140/90 мм рт.ст.) определить частоту выявления маркеров хронической болезни почек (ХБП), проанализировать потенциальные связи сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с клиническими данными и характером терапии; установить значимые детерминанты снижения СКФ у этой категории пациентов.

**Материал и методы.** В исследование включены 70 пациентов с АГ и уровнем офисного артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. в возрасте 64 (57; 68) года, 48,6% мужчин, из них 40 пациентов обследованы в рамках Российской многоцентровой программы ХРОНОГРАФ. Офисное АД в группе составило 130 (120; 140)/80 (72; 82) мм рт.ст. Рассчитывали СКФ, определяли альбуминурию, проводили суточное мониторирование АД, ультразвуковое доплерографическое исследование почечного кровотока с расчетом резистивных индексов (РИ). Определяли содержание в сыворотке крови высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), интерлейкинов (ИЛ) 1 $\beta$ , 6, 10 и показателей липидтранспортной функции крови.

**Результаты.** Маркеры ХБП были выявлены у 31,4% пациентов (в 27,1% — снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в 12,9% — патологическая альбуминурия). Пациенты с наличием маркеров ХБП были старше, имели более высокие значения офисного систолического АД, ночного пульсового АД, более высокое содержание вЧСРБ в крови и уровней РИ на всем протяжении почечного кровотока, а также более низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. При наличии маркеров ХБП чаще использовались блокаторы кальциевых каналов, антагонисты альдостероновых рецепторов и статины. Для определения детерминант снижения СКФ использовались результаты корреляционного анализа. В общей группе значения СКФ имели обратные корреляционные связи с возрастом ( $R_s = -0,58$ ,  $p < 0,0001$ ), РИ на уровне сегментарных внутрипочечных артерий ( $R_s = -0,4232$ ,  $p = 0,0005$ ), содержанием в крови вЧСРБ ( $R_s = -0,3998$ ,  $p = 0,0007$ ), ИЛ-1 $\beta$  ( $R_s = -0,3139$ ,  $p = 0,0086$ ), офисным АД и рядом показателей суточного профиля АД. При наличии маркеров ХБП определялась прямая ассоциация СКФ и ИЛ-10 ( $R_s = 0,4293$ ,  $p = 0,046$ ), в отсутствие таковых СКФ имела обратную корреляцию с содержанием ИЛ-1 $\beta$  ( $R_s = -0,3110$ ,  $p = 0,0333$ ). Построена модель множественной линейной регрессии, включающая независимые детерминанты величины: возраст, содержание в крови вЧСРБ и значения РИ на уровне сегментарных внутрипочечных артерий.

**Заключение.** Среди пациентов с медикаментозно контролируемой АГ высокого сердечно-сосудистого риска выявлена значительная частота маркеров ХБП (31,4%). В сравнении с пациентами с сохранной функцией почек, при наличии маркеров ХБП имеют место более высокие уровни офисного систолического АД, ночного пульсового АД, содержания в крови вЧСРБ и значений интраартериальной резистивности. Установлены ассоциации между величиной СКФ и уровнями вЧСРБ, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10, что подтверждает патологическую роль воспалительных биомаркеров в формировании почечной дисфункции при АГ высокого сердечно-сосудистого риска. Возраст, повышенные уровни вЧСРБ крови и значений интраартериальной резистивности являются независимыми детерминантами снижения СКФ у пациентов с медикаментозно контролируемой АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Полученные данные

обосновывают необходимость раннего назначения у этой категории пациентов комбинированной антигипертензивной терапии с дополнительными нефро- и вазопротективными свойствами, а также с доказанной способностью ограничивать процессы хронического субклинического воспаления.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, биомаркеры воспаления, внутрипочечное сосудистое сопротивление.

**Отношения и деятельность:** нет.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Кошельская О.А.\* — д.м.н., профессор, в.н.с., отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-6679-1269, Журавлева О.А. — к.м.н., н.с. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0003-0106-6813, Кологривова И.В. — к.м.н., н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-4537-0008, Марголис Н.Ю. — к.т.н., специалист по биомедицинской статистике отдела координации научной и образовательной деятельности, ORCID: 0000-0001-8890-9814.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): koshel@live.ru

А/Кр — отношение альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВПА — внутрипочечная артерия, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИЛ — интерлейкин, МПА — магистральная почечная артерия, ПАД — пульсовое артериальное давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РИ — резистивный индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СРБ — С-реактивный белок, ССР — сердечно-сосудистый риск, СЭА — скорость суточной экскреции альбумина, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

**Рукопись получена** 19.08.2021

**Рецензия получена** 13.09.2021

**Принята к публикации** 20.09.2021



**Для цитирования:** Кошельская О. А., Журавлева О. А., Кологривова И. В., Марголис Н. Ю. Связь сниженной скорости клубочковой фильтрации с нарушениями ренальной гемодинамики и биомаркерами воспаления у пациентов с медикаментозно контролируемой артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4640. doi:10.15829/1560-4071-2021-4640

## Association of decreased glomerular filtration rate with renal hemodynamic disorders and inflammatory biomarkers in patients with medically-controlled hypertension of high cardiovascular risk

Koshelskaya O. A., Zhuravleva O. A., Kologrivova I. V., Margolis N. Yu.

**Aim.** To assess markers of chronic kidney disease (CKD) in patients with medically-controlled hypertension (HTN) (<140/90 mm Hg), as well as to analyze potential association

of decreased glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> with clinical data and therapy; to establish significant determinants of GFR decrease in this category of patients.

**Material and methods.** The study included 70 patients with HTN and office blood pressure (BP) <140/90 mm Hg aged 64 (57; 68) years (men, 48,6%), of whom 40 patients were examined within the Russian multicenter CHRONOGRAPH program. Office BP was 130 (120; 140)/80 (72; 82) mm Hg. GFR and albuminuria were assessed. Twenty-four-hour BP monitoring and Doppler ultrasound of renal blood flow with estimation of resistance indices (RI) were performed. The content of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukins (IL) 1 $\beta$ , 6, 10 and lipid transport function parameters was determined.

**Results.** CKD markers were detected in 31,4% of patients (in 27,1% — a decrease in GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; in 12,9% — pathological albuminuria). Patients with CKD markers were older, had higher office systolic BP and nocturnal pulse pressure, higher blood hsCRP and RI levels throughout the renal flow, and lower high-density lipoprotein cholesterol levels. In the presence of CKD markers, calcium channel blockers, aldosterone receptor antagonists and statins were used more often. The results of correlation analysis were used to determine the determinants of GFR decline. In the general group, GFR values had inverse correlations with age ( $R_s=-0,58$ ,  $p<0,0001$ ), segmental intrarenal artery RI ( $R_s=-0,4232$ ,  $p=0,0005$ ), blood hsCRP ( $R_s=-0,3998$ ,  $p=0,0007$ ), IL-1 $\beta$  ( $R_s=-0,3139$ ,  $p=0,0086$ ), office BP and some 24-hour BP parameters. In the presence of CKD markers, a direct association of GFR and IL-10 was determined ( $R_s=0,4293$ ,  $p=0,046$ ). In the absence of such markers, GFR had an inverse correlation with IL-1 $\beta$  content ( $R_s=-0,3110$ ,  $p=0,0333$ ). A multiple linear regression model included following independent determinants of GFR: age, blood hsCRP and RI in the segmental intrarenal arteries.

**Conclusion.** Among patients with medically-controlled HTN of high cardiovascular risk, a high prevalence of CKD markers was revealed (31,4%). Compared with patients with preserved renal function, in the presence of CKD markers, there were higher levels of office systolic BP, nocturnal pulse pressure, blood hsCRP, and intrarenal artery RI. Associations were established between GFR and the levels

of hsCRP, IL-1 $\beta$  and IL-10, which confirms the pathological role of inflammatory biomarkers in developing renal dysfunction in high-risk HTN. Age, elevated blood hsCRP levels, and intrarenal artery RI are independent determinants of decreased GFR in patients with medically-controlled HTN of high and very high cardiovascular risk. The data obtained shows the need for early prescription of combination antihypertensive therapy with nephro- and vasoprotective effects in this category of patients, as well as with an ability to depress the chronic subclinical inflammation.

**Keywords:** chronic kidney disease, hypertension, inflammatory biomarkers, intrarenal vascular resistance.

**Relationships and Activities:** none.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Koshelskaya O. A.\* ORCID: 0000-0002-6679-1269, Zhuravleva O. A. ORCID: 0000-0003-0106-6813, Kologrivova I. V. ORCID: 0000-0003-4537-0008, Margolis N. Yu. ORCID: 0000-0001-8890-9814.

\*Corresponding author: koshel@live.ru

**Received:** 19.08.2021 **Revision Received:** 13.07.2021 **Accepted:** 20.07.2021

**For citation:** Koshelskaya O. A., Zhuravleva O. A., Kologrivova I. V., Margolis N. Yu. Association of decreased glomerular filtration rate with renal hemodynamic disorders and inflammatory biomarkers in patients with medically-controlled hypertension of high cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4640. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4640

Концепция хронической болезни почек (ХБП) впервые была сформулирована в 2002г экспертами группы KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [1] и к настоящему времени является общепринятой во всем мире. Хроническая болезнь почек перестала рассматриваться как чисто нефрологическая проблема: снижение функции почек ассоциировано с кратным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, являющихся наиболее частой причиной смерти у данных пациентов [1]. В качестве главных факторов риска (ФР) дисфункции почек рассматриваются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) [2, 3]. Общие ФР, взаимное негативное воздействие сердечно-сосудистых и почечных нарушений лежат в основе сложной патологической цепи, получившей название “кардиоренального континуума” [1-3].

В последние десятилетия разрабатываются и внедряются эффективные стратегии нефропротекции с целью предупреждения развития терминальной почечной недостаточности, однако главным остается принцип “лучше предотвратить, чем лечить”. До настоящего времени все еще недостаточное внимание уделяется предиктивной диагностике ХБП — выявлению самых ранних ее стадий и адекватной коррекции сосудистых и ренальных нарушений, в результате чего время, когда терапия наиболее эффективна, может быть упущено.

Важной и до сих пор нерешенной задачей является поиск предикторов снижения скорости клубоч-

ковой фильтрации (СКФ), поскольку непротеинурический фенотип ХБП у пациентов с АГ и СД за последние десятилетия становится доминирующим клиническим вариантом почечной дисфункции [4]. Рост индексов интратенальной резистивности рассматривается как один из ранних маркеров поражения почек и возможный предиктор прогрессирования ХБП, однако клинические и прогностические аспекты оценки внутрпочечного сосудистого сопротивления до сих пор изучены недостаточно, а оценка ренальной гемодинамики и поиск предикторов прогрессирования ХБП не входили в задачи Российских многоцентровых программ [5-9]. В патогенезе кардиоренального континуума одним из ключевых звеньев является хроническое субклиническое воспаление [1, 2, 10], а повышенные сывороточные уровни воспалительных биомаркеров связаны с более быстрым снижением СКФ [10], что подтверждает важность их определения для верификации ХБП и оценки ее прогноза. До настоящего времени не существует данных о том, какие именно показатели являются значимыми детерминантами нарушений функции почек у пациентов с медикаментозной контролируемой АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), тогда как решение этого вопроса могло бы дать важные сведения, направленные на совершенствование медикаментозной терапии этой категории пациентов с целью замедления развития и прогрессирования ХБП.

Таблица 1

## Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (n=70)

Показатель	
Возраст, годы	64 (57; 68)
Мужчины, n (%)	34 (48,6)
Доля пациентов с ишемической болезнью сердца, n (%)	50 (71,4)
Доля пациентов с СД 2 типа, n (%)	38 (54,3)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,1 (27,9; 32,8)
Длительность АГ, годы	15,0 (5,0; 20,0)
Длительность ишемической болезни сердца, годы	3,0 (2,0; 7,0)
Длительность СД 2 типа, годы	8,0 (5,0; 12,0)
Офисное артериальное давление, мм рт.ст.	130 (120; 140)/80 (72; 82)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67,5 (59; 85)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,06 (2,44; 3,82)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12 (0,94; 1,34)
Триглицериды, ммоль/л	1,48 (1,17; 1,93)
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	2,88 (1,49; 6,15)
Доля пациентов на медикаментозном лечении:	
иАПФ, %	44,3
Блокаторы АРАII, %	38,6
Бета-адреноблокаторы, %	55,7
Блокаторы кальциевых каналов, %	37,1
Диуретики, %	48,6
Статины, %	57,1
Сахароснижающая терапия (пациенты с СД), %	94,7

**Примечание:** значения представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) или абсолютного числа больных (%).

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СД — сахарный диабет, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, АРАII — антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

Цель исследования: у пациентов с медикаментозно контролируемой АГ определить частоту выявления маркеров ХБП, проанализировать потенциальные связи сниженной СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с клиническими данными и характером терапии; установить значимые детерминанты снижения СКФ у этой категории пациентов.

### Материал и методы

Наше исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Включены 70 пациентов с медикаментозно контролируемой АГ и уровнем офисного артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. в возрасте 64 (57; 68) года (48,6% мужчин). Среди них 40 больных были участниками неинтервенционной наблюдательной открытой многоцентровой программы ХРОНОГРАФ. В таблице 1 представлена клиническая характеристика обследованных пациентов.

В исследование не включались пациенты с симптоматической АГ, перенесшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения

в предшествующие 6 мес., страдающие сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA, имеющие выраженную сопутствующую патологию, не подписавшие согласие на участие в исследовании. Все больные получали необходимую кардиоактивную и липидснижающую терапию, медианные значения офисного АД приближались к целевым уровням: 130 (120; 140)/80 (72; 82) мм рт.ст. Пациенты с СД 2 типа находились на регулярной сахароснижающей терапии, назначенной ранее эндокринологом.

Рассчитывали СКФ в соответствии с уровнем креатинина в сыворотке крови, определяли отношение альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней порции мочи (n=40) у участников программы ХРОНОГРАФ или скорость суточной экскреции альбумина (СЭА) у остальных больных. У всех пациентов проводили суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое доплеровское исследование кровотока на уровне магистральных почечных (МПА) и внутрипочечных артерий (ВПА) с расчетом резистивных индексов (РИ). Определяли содержание в сыворотке крови высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) (vcСРБ), интерлейкинов (ИЛ) 1β, 6, 10, и показателей липидного спектра.

СМАД проводили с использованием неинвазивной портативной системы “SpaceLabs Medical” 90207 (США). В течение суток, в дневные и ночные часы

анализировали средние значения и нагрузку систолическим АД (САД) и диастолическим АД (ДАД), средние значения пульсового АД (ПАД).

Ультразвуковое сканирование почечного кровотока выполняли на ультразвуковой диагностической системе “Philips iE33 xMATRIX” (США) с использованием конвексного монокристаллического датчика 5-1 МГц по общепринятой методике. На уровне МПА, сегментарных и дуговых ВПА с обеих сторон определяли максимальную систолическую и конечно-диастолическую скорости кровотока, рассчитывали РИ для каждого из уровней внутрпочечного кровотока по формуле:  $РИ = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$ .

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание вчСРБ (Biomerica, Германия), ИЛ 1 $\beta$ , 6, 10 (Вектор-БЕСТ, Россия). Для исследования липидного спектра крови использовали наборы ЗАО “Диакон-ДС” (Россия).

Стадии ХБП оценивались в соответствии с существующими в настоящее время рекомендациями [11]. В общей группе пациентов значения СКФ составляли 67,5 (59; 85) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, А/Кр — 5,4 (2,5; 11,0) мг/г и СЭА 12,9 (8,15; 17,1) мг/сут.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.0 и SPSS 11.5. Для статистического описания количественных показателей с распределением, отличным от нормального, использовались медиана (Me) и межквартильный интервал (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>). Категориальные показатели описывались абсолютными и относительными частотами. Сравнение количественных признаков проводили по критерию Манна-Уитни. Для графического представления взаимосвязей между исследуемыми переменными использовались диаграммы рассея-

ния. Корреляционные взаимосвязи показателей исследовались с помощью коэффициента корреляции Спирмена (R<sub>s</sub>). Была построена модель множественной линейной регрессии для зависимой переменной СКФ. Нормальность остатков в модели линейной регрессии проверялась по критерию Шапиро-Уилка. Критический уровень значимости был выбран равным 0,05.

## Результаты

В общей группе медианные значения АД составляли 123 (117; 132,5)/73 (68; 79) мм рт.ст. в дневное время и 117,5 (108; 124)/66 (60; 73) мм рт.ст. в ночной период, что соответствует хорошо контролируемой в течение суток АГ. Тем не менее маркеры ХБП (снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и/или А/Кр >30 мг/г и/или СЭА >30 мг/сут.) были выявлены у 31,4% включенных пациентов: в 27,1% случаев определялось снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а в 12,9% — патологическая альбуминурия. Среди обследован-

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии в общей группе пациентов

Категория СКФ	A1	A2	A3
C1	10 (16,1%)	1 (1,6%)	0
C2	32 (51,6%)	2 (3,2%)	0
C3a	10 (16,1%)	3 (4,8%)	0
C3b	1 (1,6%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)
C4	0	1 (1,6%)	0
C5	0	0	0

Сокращения: А — альбуминурия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3

Клинические данные пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР в зависимости от наличия маркеров ХБП

Показатель	Наличие маркеров ХБП (n=23)	Маркеры ХБП не выявлены (n=47)	p
Возраст, лет	66 (62; 75)	63 (53; 67)	0,0044
Мужчины, n (%)	11 (47,8)	23 (48,9)	нд
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,0 (28,5; 35,1)	30,0 (27,2; 32,4)	0,066
Длительность АГ, годы	20 (10; 30)	10 (5; 20)	0,0025
Пациенты с СД 2 типа, n (%)	16 (69,6)	22 (46,8)	0,0726
ХС ЛНП, ммоль/л	2,88 (2,23; 3,56)	3,14 (2,44; 4,12)	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,06 (0,85; 1,23)	1,2 (0,98; 1,47)	0,0264
Офис САД, мм рт.ст.	132 (126; 140)	128 (120; 138)	0,0373
Офис ДАД, мм рт.ст.	80 (74; 84)	80 (70; 80)	нд
ПАД-день, мм рт.ст.	53 (47; 59)	49 (44; 56)	нд
ПАД-ночь, мм рт.ст.	54 (49; 63)	50 (42; 56)	0,050
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	53 (42; 59)	73 (66; 89)	<0,0001

Примечание: значения представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>) или абсолютного числа больных (%).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 4

**Сравнение фоновой терапии пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР в зависимости от наличия маркеров ХБП**

Показатель	Наличие маркеров ХБП (n=23)	Маркеры ХБП не выявлены (n=47)	p
иАПФ, n (%)	12 (52,2)	19 (40,4)	нд
Сартаны, n (%)	10 (43,5)	18 (38,3)	нд
Бета-адреноблокаторы и антиаритмические препараты, n (%)	15 (65,2)	27 (57,4)	нд
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	13 (56,5)	13 (27,7)	0,0189
Диуретики:			
Тиазидоподобные/тиазидные, n (%)	11 (47,8)	14 (29,8)	нд
Петлевые, n (%)	5 (21,7)	4 (8,5)	нд
Антагонисты рецепторов альдостерона, n (%)	4 (17,4)	1 (2,1)	0,0199
Моксонидин, n (%)	2 (8,7)	-	нд
Антикоагулянты, n (%)	4 (17,4)	4 (8,5)	нд
Дезагреганты, n (%)	16 (69,6)	32 (68,1)	нд
Статины, n (%)	17 (73,9)	22 (46,8)	0,032
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	16 (69,6)	23 (48,9)	нд
Инсулинотерапия, n (%)	4 (17,4)	3 (6,4)	нд

**Сокращения:** иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 5

**Уровни показателей липидного спектра, вчСРБ и интерлейкинов в сыворотке крови пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР в зависимости от наличия маркеров ХБП**

Показатель	Наличие маркеров ХБП (n=23)	Маркеры ХБП не выявлены (n=47)	p
ХС ЛНП, ммоль/л	2,88 (2,23; 3,56)	3,14 (2,44; 4,12)	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,06 (0,85; 1,23)	1,2 (0,98; 1,47)	0,0264
вчСРБ, мг/л	5,37 (2,14; 11,40)	2,52 (1,41; 4,13)	0,050
ИЛ-1β, пг/мл	2,16 (0,75; 25,30)	2,28 (1,24; 3,17)	нд
ИЛ-6, пг/мл	2,56 (1,68; 3,36)	1,62 (1,07; 2,55)	0,0066
ИЛ-10, пг/мл	3,74 (1,86; 6,18)	3,97 (2,7; 5,44)	нд

**Примечание:** значения представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>).

**Сокращения:** вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкин, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

ных пациентов были выявлены следующие варианты маркеров ХБП: С3аА1, С3аА2, С3бА1 и С2А2. В таблице 2 представлены данные о распределении пациентов в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии в общей группе.

Мы сравнили клиничко-лабораторные данные, характер терапии и состояние внутрпочечного кровотока в группах пациентов в зависимости от наличия у них маркеров ХБП. Обнаружено, что пациенты с наличием маркеров ХБП были старше, имели более продолжительный анамнез АГ и более высокие значения офисного САД, чем у пациентов с нормальной СКФ (табл. 3). При наличии маркеров ХБП имели место несколько более высокие значения ПАД в ночные часы (при пограничном уровне значимости p=0,05), тогда как другие показатели суточного профиля АД между группами не различались. Обращает внимание, что у пациентов с документированными маркерами ХБП чаще использовались спиронолак-

тон, блокаторы кальциевых каналов и статины, а частота применения других классов кардиоактивных и сахароснижающих препаратов, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), сартаны, тиазидные/тиазидоподобные диуретики и бета-адреноблокаторы, не различалась (табл. 4). Среднее число антигипертензивных препаратов в схеме лечения между группами значимо не различалось и составило у пациентов с маркерами ХБП 3,2, у пациентов без таковых — 2.

Содержание антиатерогенной фракции холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови было более низким у больных с документированными маркерами ХБП в сравнении с пациентами с их отсутствием — 1,06 (0,85; 1,23) и 1,2 (0,98; 1,47) ммоль/л, соответственно (p=0,026). Кроме того, при наличии маркеров ХБП содержание в крови вчСРБ было значимо выше: 5,37 (2,14; 11,4) vs 2,52 (1,41; 4,13) мг/л у пациентов без ХБП (p=0,05) (табл. 5).

Таблица 6

**Допплерографические показатели почечного кровотока у пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР в зависимости от наличия маркеров ХБП**

Показатели	МПА		Сегментарные ВПА		Дуговые ВПА	
	Маркеры ХБП не выявлены (n=48)	Наличие маркеров ХБП (n=22)	Маркеры ХБП не выявлены (n=48)	Наличие маркеров ХБП (n=22)	Маркеры ХБП не выявлены (n=48)	Наличие маркеров ХБП (n=22)
МСС <sub>лев.</sub> см/с	60,9 (47,5; 72,4)	50,1 (44,5; 61,1)	39,9 (31,5; 52,2)	32,3 (27,9; 39,2)	20,9 (17,9; 25,9)	19,6 (15,6; 25,7)
МДС <sub>лев.</sub> см/с	18,5 (14,7; 22,4)	12,9 (10,7; 17,8)*	11,6 (9,5; 16,6)	9,3 (7,0; 11,7)*	7,1 (6,1; 8,7)	6,7 (5,9; 7,7)
РИ <sub>лев.</sub> у.е.	0,72 (0,69; 0,75)	0,76 (0,69; 0,81)*	0,70 (0,66; 0,74)	0,76 (0,70; 0,78)*	0,67 (0,64; 0,70)	0,71 (0,65; 0,74)*

**Примечание:** значения представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q<sub>i</sub>; Q<sub>3</sub>); \* — p<0,05.

**Сокращения:** ВПА — внутрпочечные артерии, лев — доплерографические показатели почечного кровотока в левой почке, МДС — минимальная диастолическая скорость, МПА — магистральная почечная артерия, МСС — максимальная систолическая скорость, РИ — резистивный индекс, ХБП — хроническая болезнь почек.

В случае регистрации маркеров ХБП сосудистое сопротивление на всем протяжении почечного кровотока было значимо выше, чем у пациентов с АГ, у которых маркеры ХБП не определялись (табл. 6).

В общей группе пациентов значения СКФ демонстрировали обратные корреляционные взаимосвязи с возрастом (R<sub>s</sub>=-0,58, p<0,0001), РИ на уровне сегментарных ВПА (R<sub>s</sub>=-0,4232, p=0,0005), содержанием в крови вчСРБ (R<sub>s</sub>=-0,3998, p=0,0007), ПАД-ночь (R<sub>s</sub>=-0,39, p=0,0011), САД-ночь (R<sub>s</sub>=-0,36, p=0,0028), ПАД-день (R<sub>s</sub>=-0,32, p=0,0081), длительностью АГ (R<sub>s</sub>=-0,32, p=0,0063), уровнем в крови ИЛ-1β (R<sub>s</sub>=-0,3139, p=0,0086), офисным САД (R<sub>s</sub>=-0,31, p=0,0085), офисным ДАД (R<sub>s</sub>=-0,27, p=0,0248) и САД-день (R<sub>s</sub>=-0,25, p=0,0384), тогда как взаимосвязей между интрааренальной резистивностью и альбуминурией не определялось.

Обращает внимание, что у пациентов с нормальной функцией почек значения СКФ имели обратные корреляции с уровнями САД-ночь (R<sub>s</sub>=-0,3527, p=0,0175), в течение суток (R<sub>s</sub>=-0,3123, p=0,0367), величинами ПАД за все исследуемые периоды: для ПАД-ночь (R<sub>s</sub>=-0,3676, p=0,013), ПАД-24ч (R<sub>s</sub>=-0,3193, p=0,0325) и ПАД-день (R<sub>s</sub>=-0,3029, p=0,0491), а у пациентов с наличием маркеров ХБП ассоциаций СКФ с параметрами суточного профиля АД не определялось. Кроме того, если в группе пациентов с наличием маркеров ХБП выявлялась прямая корреляционная взаимосвязь между СКФ и уровнем ИЛ-10 (R<sub>s</sub>=0,4293, p=0,046), то у пациентов с сохранной функцией почек СКФ была обратным образом взаимосвязана с содержанием ИЛ-1β (R<sub>s</sub>=-0,3110, p=0,0333), что отражает существование ассоциаций между функциональным состоянием почек и особенностями регуляции цитокинового профиля при развитии хронического субклинического воспаления у пациентов с АГ высокого ССР.

На основе результатов корреляционного анализа были определены независимые предикторы снижения СКФ: возраст, уровень СРБ и величина РИ на уровне сегментарных ВПА, статистически значимо

влияющие на изменение СКФ у больных с АГ, которые вошли в качестве независимых переменных в модель линейной регрессии:

$$СКФ = 163,68 - 0,41 \times \text{возраст} - 0,23 \times \text{вчСРБ} - 0,14 \times \text{РИ}_{\text{сегм ВПА}}$$

Уровень значимости модели в целом — p<0,00001, скорректированный коэффициент детерминации R<sup>2</sup>=0,614. Проведенный анализ остатков модели показал их нормальность.

**Обсуждение**

В настоящее время в Российской Федерации проведены две крупные программы по оценке распространенности ХБП у пациентов с АГ из разных регионов страны [5, 6]. В 2015г завершено исследование ЭССЕ РФ, где снижение СКФ было выявлено у 76,8% женщин и 23,2% мужчин работоспособного возраста (47,1±11,6 лет), границей нормы считался уровень СКФ 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [5]. Позже проведена неинтервенционная наблюдательная открытая многоцентровая программа ХРОНОГРАФ, включившая в себя 1600 пациентов с медикаментозно контролируемой АГ [6]. Более половины пациентов, включенных в настоящее исследование, являлись участниками этой программы. В нашем исследовании у пациентов с хорошо контролируемой медикаментозно АГ высокого и очень высокого ССР маркеры ХБП по СКФ и альбуминурии были выявлены почти у трети пациентов (31,4%), тогда как во всей когорте больных программы ХРОНОГРАФ — в 49,4% случаев. Данный факт связан с различиями клинических характеристик включенных пациентов, степени контроля АД и частоты встречаемости патологической альбуминурии: 12,9% vs 32,6% в собственном исследовании и многоцентровой программе, соответственно. Наши данные подтверждают доминирование среди пациентов с факторами ССР и клинически выраженным атеросклерозом протеинурического фенотипа ХБП [4], который, в свою очередь, тесно ассоциирован с ухудшением их сердечно-сосудистого прогноза.

Прямая связь распространенности маркеров ХБП с возрастом и длительностью течения АГ убедительно доказана [2, 3, 12]. Старение организма является важным немодифицируемым ФР развития ХБП, что, в свою очередь, обусловлено накоплением с годами модифицируемых ФР. Прогрессирование нефросклероза при длительном анамнезе АГ значимо повышает частоту выявления дебюта почечной дисфункции.

Более низкий уровень антиатерогенного ХС ЛВП при наличии маркеров ХБП является проявлением так называемого “дислипидемического фенотипа” у данной когорты пациентов [13]. Описаны количественные и качественные изменения показателей липидтранспортной функции крови у пациентов с ХБП, включающие снижение содержания аполипопротеина А1, нарушение структуры фосфолипидов, что приводит к тому, что ХС ЛВП теряет защитные противовоспалительные и вазопротективные свойства [13].

Повышенное содержание вЧСРБ в сыворотке пациентов с ХБП отражает активность хронического субклинического воспаления, патогенетически связывающего кардиоваскулярную и почечную дисфункцию. Сообщается о том, что уровни вЧСРБ имеют прямую взаимосвязь с риском развития острой почечной недостаточности и прогрессирования ХБП [10]. Наши данные установили существование у пациентов с АГ высокого ССР взаимосвязей между функциональным состоянием почек и особенностями регуляции цитокинового профиля на фоне развития хронического субклинического воспаления. Так, при наличии маркеров ХБП величина СКФ имела прямую ассоциацию с уровнем противовоспалительного цитокина ИЛ-10, тогда как у пациентов с сохранной функцией почек между значениями СКФ и концентрацией ИЛ-1 $\beta$ , обладающего провоспалительным действием, была обнаружена обратная взаимосвязь. Это наше наблюдение демонстрирует важность сохранения у пациентов с АГ баланса выработки цитокинов с провоспалительными и противовоспалительными свойствами. Показано, что ИЛ-10 продуцируется клетками мезангия и является их аутокринным фактором роста [14], а его дефицит ассоциируется с более выраженным почечным фиброзом и увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов [15]. ИЛ-1 $\beta$ , напротив, представляет собой индуцибельный провоспалительный цитокин, основные эффекты которого заключаются в инициации системного воспаления путем активации продукции белков острой фазы, в т.ч. и СРБ, в печени и мобилизации провоспалительных лейкоцитов в костном мозге и непосредственно в почках [16]. Имеются данные об увеличении содержания ИЛ-1 $\beta$  у пациентов с ХБП [17], в то время как его ингибирование с помощью моноклональных антител

(канакинумаб) уменьшало частоту возникновения основных сердечно-сосудистых событий среди пациентов с ХБП и атеросклерозом [18].

Повышение внутрисосудистого сосудистого сопротивления рассматривается как ранний и высокоинформативный маркер сосудистого и почечного поражения при АГ, а также как важный предиктор ухудшения функции почек у пациентов с АГ, СД, атеросклерозом [7-9]. Недавно у пациентов с резистентной АГ продемонстрирована связь повышенных уровней индексов интратенальной резистивности не только со снижением СКФ, но и с нарушениями процессов деградации внеклеточного матрикса клубочков и тубулоинтерстиция в почках [19]. Наши результаты также подтвердили наличие обратной корреляционной взаимосвязи СКФ с индексами интратенальной резистивности, а также то, что наиболее высокие их значения имели место у пациентов с маркерами ХБП. Отсутствие ассоциации индексов внутрисосудистого сосудистого сопротивления с альбуминурией по данным нашего исследования может косвенно отражать более важное значение оценки степени интратенальной резистивности у пациентов с кардиоваскулярной патологией в сравнении с лицами с первичной патологией почек.

В настоящем исследовании частота использования иАПФ, сартанов, бета-блокаторов, тиазидоподобных/тиазидных и петлевых диуретиков, а также количество антигипертензивных препаратов в комбинации в зависимости от наличия или отсутствия маркеров ХБП значимо не различались. Более частое использование блокаторов кальциевых каналов и антагонистов альдостероновых рецепторов у пациентов с подтвержденными маркерами ХБП, по-видимому, отражает необходимость коррекции у них исходно более высокой степени АГ. Хотя в наше исследование включались только пациенты с медикаментозной контролируемой АГ (<140/90 мм рт.ст.), при наличии документированных маркеров ХБП имели место более высокие уровни офисного САД: 132 (126; 140) мм рт.ст. vs 128 (120; 138) мм рт.ст. у пациентов с сохранной функцией почек, у которых среднесуточные уровни САД и ПАД за все исследуемые периоды были обратно взаимосвязаны с величиной СКФ. Эти результаты подтверждают обоснованность рекомендаций экспертов о целесообразности достижения целевого уровня САД <130 мм рт.ст. у пациентов с АГ моложе 65 лет и при условии хорошей переносимости [20]. Хорошо известно, что уровень АД имеет непосредственное влияние на темпы снижения СКФ: при его значениях 130/80 мм рт.ст. снижение СКФ составляет 2 мл/мин/год, а при 140/90 мм рт.ст. — 8 мл/мин/год [21].

Несмотря на отсутствие различий средних дневных уровней АД (по данным СМАД) у пациентов с наличием и отсутствием маркеров ХБП, при объек-

тивизации сниженной СКФ и патологической альбуминурии имела место неполная коррекция АГ в ночные часы, о чем свидетельствовал более высокий уровень ночного ПАД. Согласно результатам крупного метаанализа, средний уровень ночного АД является маркером поражения органов-мишеней и значимым предиктором прогрессирования ренальной дисфункции и развития почечных осложнений [22]. Ранее мы продемонстрировали, что повышенные значения ночного уровня ПАД имеют тесную связь с ухудшением кровоснабжения почек в виде патологически высокого уровня индексов интратенальной резистивности у больных с АГ и СД [23].

Полученные нами данные показывают, что у пациентов с медикаментозно контролируемой АГ независимыми детерминантами снижения СКФ являются возраст, повышенное содержание вЧСРБ в крови и высокие значения индексов интратенальной резистивности. Наши результаты обосновывают необходимость использования таких схем и комбинаций антигипертензивных препаратов, которые могли бы обеспечить не только достижение целевых уровней АД, но также обладали бы дополнительными, независимыми от снижения АД защитными эффектами, а именно ренопротективным воздействием и способностью ограничивать процессы хронического субклинического воспаления.

Как известно, центральную роль в развитии АГ и ренальной дисфункции играет хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и увеличение продукции ангиотензина II, обладающего провоспалительными эффектами с последующей инфильтрацией почек иммунными клетками и усилением секреции ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и фактора некроза опухолей- $\alpha$  [24, 25]. Показано, что повышенные сывороточные уровни воспалительных биомаркеров связаны со значимо более быстрым снижением СКФ после поправки на известные ФР [10], тогда как фармакологическая блокада РААС, помимо непосредственно антигипертензивного действия, индуцирует вазо- и ренопротекторные эффекты, замедляет развитие и прогрессию ХБП [26], что, по крайней мере, частично, опосредовано ограничением процессов хронического субклинического воспаления [24, 25, 27].

Современные схемы комбинированной антигипертензивной терапии, основанные на иАПФ периндоприле, обладают благоприятным плеiotропным эффектом в отношении эндотелиальной дисфункции и почечных нарушений, которые нельзя объяснить лишь более выраженным снижением АД [28, 29]. Одним из таких эффектов является способность периндоприла подавлять факторы хронического субклинического воспаления (ИЛ-6 и вЧСРБ) и повышать уровень противовоспалительного ИЛ-10, документированная также у пациентов с АГ и СД [30].

Комбинация периндоприла с индапамидом может оказывать синергичные противовоспалительные эффекты. Так, в эксперименте показано, что, в отличие от гидрохлоротиазида, индапамид, участвуя в регуляции метаболизма полиненасыщенных жирных кислот в почках, может способствовать ограничению в них активности процессов воспаления и окислительного стресса [31]. Не исключено, что эти именно эффекты, хотя бы частично, способны объяснить результаты исследования Wang S, et al. (2017), которые продемонстрировали преимущества индапамида перед гидрохлоротиазидом в коррекции поражений почечных канальцев и повышенных индексов интратенальной резистивности при их включении в схему лечения пациентов с недостаточно контролируемой АГ на фоне приема блокаторов РААС [32]. Фиксированная комбинация периндоприл/индапамид (Нолипрел А/Форте/Би-Форте) обеспечивает выраженный антигипертензивный эффект, в т.ч. у пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы [33], обладает антипротеинурической активностью, выходящей за рамки контроля АД [34], обеспечивает коррекцию микрососудистых поражений почек [35] и имеет доказательную базу улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза пациентов с АГ и СД типа 2 [36].

Трехкомпонентная комбинация, основанная на периндоприле, индапамиде и амлодипине (Трипликсам), обеспечивает не только достижение и поддержание в течение длительного времени целевого контроля АД, но и может оказывать дополнительный органопротективный эффект, опосредуемый коррекцией нарушений, вовлеченных в патогенез сосудистых поражений, включая эндотелиальную дисфункцию, снижение уровня оксида азота и ограничение субклинического воспаления [37-39]. Комбинированное лечение иАПФ/блокаторами кальциевых каналов более значительно, чем монотерапия этими препаратами, снижает экскрецию альбумина [40] и ограничивает процессы хронического воспаления [41]. Установлено, что под влиянием полугодовой терапии комбинацией периндоприла и амлодипина у пациентов с АГ и умеренно сниженной СКФ достигались благоприятные сдвиги эндотелий-зависимой вазодилатации, суточного ритма АД, улучшение показателей ренальной гемодинамики и функции почек в виде значимого снижения исходно повышенных значений индексов ренальной резистивности и возрастания СКФ [42].

В проведенном ранее собственном рандомизированном исследовании по сравнению трех режимов комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и СД, имеющих сохранную функцию почек, было установлено, что только назначение комбинации периндоприла с индапамидом ретард и амлодипином (третий препарат назначался у 1/3 пациентов) сопровождалось благоприятными



метаболическими сдвигами и статистически значимой коррекцией исходных нарушений ренальной гемодинамики и циркадного профиля АД [43]. Следует заметить, что достигающееся под действием комбинированной антигипертензивной терапии ограничение активности хронического субклинического воспаления оказывает потенцирующее воздействие и на противовоспалительный эффект статинов за счет модуляции клеточных ответов, включая активацию пути Rho [44].

Ограничениями нашего исследования являются его одномоментный дизайн и относительно небольшое количество участников, что не позволило изучить гендерные особенности взаимосвязей между величиной СКФ, уровнями биомаркеров воспаления, состоянием суточного профиля АД и ренальной гемодинамики. Целесообразно проведение проспективных исследований, направленных на поиск оптимальных схем медикаментозной коррекции провоспалительного статуса пациентов с АГ высокого ССР при наличии почечной дисфункции.

### Заключение

Среди пациентов с хорошо контролируемой в течение суток АГ высокого ССР выявлена высокая

частота маркеров ХБП (31,4%). В сравнении с пациентами с сохранной функцией почек, при наличии маркеров ХБП имеют место более высокие уровни офисного САД, ночного ПАД, содержания в крови вчСРБ и значений интраренальной резистивности, а также более низкие уровни ХС ЛВП. Установлены ассоциации между величиной СКФ и уровнями вчСРБ, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-10, что подтверждает патологическую роль воспалительных биомаркеров в формировании почечной дисфункции при АГ высокого ССР. Возраст, повышенные уровни вчСРБ крови и значений интраренальной резистивности являются независимыми детерминантами снижения СКФ у пациентов с медикаментозной контролируемой АГ высокого и очень высокого ССР. Полученные данные обосновывают необходимость раннего назначения у этой категории пациентов комбинированной антигипертензивной терапии с дополнительными нефро- и вазопротективными свойствами, а также с доказанной способностью ограничивать процессы хронического субклинического воспаления.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3013. doi:10.1097/MD.0000000000003013.
- Major RW, Cheng MRI, Grant RA, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(3):e0192895. doi:10.1371/journal.pone.0192895.
- Halimi J.-M. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. *Diabetes&Metabolism.* 2012;38:291-7. doi:10.1016/j.diabet.2012.04.001.
- Oschepkova EV, Dolgusheva YA, Zhernakova YV, et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (according to the epidemiological study of ESSE-RF). *Systemic hypertension.* 2015;12(3):19-24. (In Russ.) Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии.* 2015;12(3):19-24. doi:10.26442/2075-082X\_12.3.19-24.
- Kobalava ZhD, Villevalde SV, Borovkova NY. Prevalence of Markers of Chronic Kidney Disease in Patients With Arterial Hypertension: Results of Epidemiological Study CHRONOGRAF. *Cardiology.* 2017;57(10):39-44. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Виллевальде С. В., Боровкова Н. Ю. и др. от имени исследователей программы ХРОНОГРАФ. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Кардиология.* 2017;57(10):39-44. doi:10.18087/cardio.2017.10.10041.
- Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension.* 2012;60:770-7. doi:10.1161/hypertensionaha.112.196717.
- Calabia J, Torquet P, Garcia I, et al. The Relationship Between Renal Resistive Index, Arterial Stiffness, and Atherosclerotic Burden: The Link Between Macrocirculation and Microcirculation. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2014;16(3):186-91. doi:10.1111/jch.12248.
- Kawai T, Kamide K, Onishi M, et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3256-62. doi:10.1093/ndt/gfr054.
- Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, et al. and the CRIC Study Investigators. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *CJASN.* 2016;11(9):1546-56. doi:10.2215/CJN.13121215.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
- Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, et al. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(1):89-97. doi:10.1053/j.ajkd.2015.08.027.
- Dincer N, Dagal T, Afsar B, et al. The effect of chronic kidney disease on lipid metabolism. *International Urology and Nephrology.* 2018;51:265-77. doi:10.1007/s11255-018-2047-y.
- Sinuani I, Beberashvili I, Averbukh Z, et al. Role of IL-10 in the progression of kidney disease. *World J Transplant.* 2013;3(4):91-8. doi:10.5500/wjt.v3.i4.91.
- Jin Y, Liu R, Xie J, et al. Interleukin-10 deficiency aggravates kidney inflammation and fibrosis in the unilateral ureteral obstruction mouse model. *Lab Invest.* 2013;93:801-11. doi:10.1038/labinvest.2013.64.
- Anders HJ. Of Inflammasomes and Alarmins: IL-1 $\beta$  and IL-1 $\alpha$  in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(9):2564-75. doi:10.1681/ASN.2016020177.
- Tinti F, Lai S, Noce A, et al. Chronic Kidney Disease as a Systemic Inflammatory Syndrome: Update on Mechanisms Involved and Potential Treatment. *Life (Basel).* 2021;11(5):419. doi:10.3390/life11050419.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, et al. Inhibition of Interleukin-1 $\beta$  by Canakinumab and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(21):2405-14. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.490.
- Falkovskaya AY, MordovinVF, Pekarskiy SE, et al. Matrix metalloproteinases in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: relation with renal blood flow and kidney function. *Arterial Hypertension.* 2019;25(1):34-45. (In Russ.) Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф., Пекарский С. Е. и др. Система матриксных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(1):34-45. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-34-45.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *JHypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
- Chang AR, Löser M, Malhotra R, Appel LJ. Blood Pressure Goals in Patients With CKD: A Review of Evidence and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(1):161-9. doi:10.2215/CJN.07440618.

22. Tsioufis C, Andrikou I, Thomopoulos C, et al. Comparative prognostic role of nighttime blood pressure and nondipping profile on renal outcomes. *Am J Nephrol*. 2011;33:277-88. doi:10.1159/000324697.
23. Zhuravleva OA, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA. Intrarenal vascular resistance in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus: relation to the level of arterial blood pressure and value of glomerular filtration rate. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;31(1):17-21. (In Russ.) Журавлева О.А., Винницкая И.В., Кошельская О.А. Внутривисцеральное сосудистое сопротивление у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: связь с уровнем артериального давления и величиной скорости клубочковой фильтрации. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016;31(1):17-21. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-1-17-21.
24. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, et al. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:881-900. doi:10.1016/s1357-2725(02)00271-6.
25. Ruiz-Ortega M, Esteban V, Ruperez M, et al. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(2):159-66. doi:10.1097/01.mnh.0000203190.34643.c4.
26. Ripley E. Complementary effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in slowing the progression of chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2009;157(6 Suppl):S7-S16. doi:10.1016/j.ahj.2009.04.008.
27. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: New roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med*. 2010;2:247-57. doi:10.1002/emmm.201000080.
28. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int*. 2005;67:799-812. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00145.x
29. Ferrari R, Pasanisi G, Notarstefano P, et al. Specific Properties and Effect of Perindopril in Controlling the Renin-Angiotensin System *American Journal of Hypertension*. 2005;18(S5):142S-154S. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.05.037.
30. Zvereva TN, Cherniavskaya EI, Barbarash OL. Effect of perindopril on the processes of subclinical inflammation in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Cardiology*. 2013;53(4):19-24. (In Russ.) Зверева Т.Н., Чернявская Е.Ю., Барбараш О.Л. Влияние периндоприла на процессы субклинического воспаления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2013;53(4):19-24.
31. Ma F, Lin F, Chen C, et al. Indapamide Lowers Blood Pressure by Increasing Production of Eicosatrienoic Acids in the Kidney. *Mol Pharmacol*. 2013;84(2):286-95. doi:10.1124/mol.113.085878.
32. Wang S, Li J, Zhou X, et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *J Hum Hypertens*. 2017;31:848-54. doi:10.1038/jhh.2017.51.
33. Aksenova AV, Elfimova EM, Litvin AY, Chazova IE. Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10mg/indapamide 2,5mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure. *Systemic Hypertension*. 2016;13(2):37-45. (In Russ.) Аксенова А.В., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время. *Системные гипертензии*. 2016;13(2):37-45. doi:10.26442/SG29137.
34. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension* 2003;41:1063-71. doi:10.1161/01.HYP.0000064943.51878.58.
35. Struijker-Boudier HA. From Macrocirculation to Microcirculation: Benefits of Preterax. *American J of Hypertension*. 2007;20:15S-18S. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.04.013.
36. Zannad F. Benefits of First-Line Combination of Perindopril and Indapamide in Clinical Practice for Patients With Hypertension and Diabetes. *Preterax and Diamcron*. 2007;20:9S-14S. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.04.014.
37. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259-64. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.
38. Tóth K, PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hyperTensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
39. Kobalava ZD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. Combined Therapy of Arterial Hypertension With a Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Cardiology*. 2018;58(9):21-30. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачев В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология*. 2018;58(9):21-30. doi:10.18087/cardio.2018.9.10170.
40. Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Effects of amlodipine and fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens*. 2002;15(12):1042-9. doi:10.1016/s0895-7061(02)03017-0.
41. Siragy HM, Xue C, Webb RL. Beneficial effects of combined benazepril/amlodipine on cardiac nitric oxide, cGMP, and TNF-alpha production after cardiac ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47(5):636-42. doi:10.1097/01.fjc.0000211750.01326.b3.
42. Iskenderov BG, Budagovskaia ZM, Sisina ON. Effect of a fixed-dose perindopril and amlodipine combination on intrarenal hemodynamic and kidney functional parameters in patients with essential hypertension. *Terapevicheskii arkhiv*. 2013;85(5):78-83. (In Russ.) Искендеров Б.Г., Будаговская З.М., Сисина О.Н. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на показатели внутривисцеральной гемодинамики и функциональное состояние почек у больных эссенциальной артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2013;85(5):78-83.
43. Koshelskaya OA, Zhuravleva OA, Karpov RS. Effect of target blood pressure achieved during combined antihypertensive therapy on intrarenal vascular resistance in hypertensive diabetic patients. *Systemic Hypertension Journal*. 2013;10(3):60-5. (In Russ.) Кошельская О.А., Журавлева О.А., Карпов Р.С. Влияние разных схем антигипертензивной терапии с достижением целевых значений артериального давления на состояние функции почек и внутривисцеральное сосудистое сопротивление у больных сахарным диабетом типа 2. *Системные гипертензии*. 2013;10(3):60-5. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-3-433-440.
44. Osende JI, Ruiz-Ortega M, Blanco-Colio LM, Egido J. Statins to prevent cardiovascular events in hypertensive patients. *The ASCOT-LLA study*. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:528-31. doi:10.1093/ndt/gfg538.