

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.61:616.12–008.331.1

## Маркеры хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска: связь с нарушением суточного профиля артериального давления и уровнем внутрпочечного сосудистого сопротивления

**О. А. Кошельская, О. А. Журавлева, Р. С. Карпов**  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия

**Контактная информация:**  
Кошельская Ольга Анатольевна,  
ФГБНУ Томский НИМЦ РАН,  
НИИ кардиологии,  
ул. Киевская, д. 111 А, Томск,  
Россия, 634012.  
Тел.: +7(3822)55–84–91.  
E-mail: koshel@live.ru

*Статья поступила в редакцию  
26.06.18 и принята к печати 16.08.18.*

### Резюме

**Цель работы** — определить частоту регистрации маркеров хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с медикаментозно контролируемой артериальной гипертензией (АГ); оценить потенциальные взаимосвязи выявленных маркеров ХБП с нарушением суточного профиля артериального давления (АД) и уровнем внутрпочечного сосудистого сопротивления. **Материалы и методы.** В исследование включены 70 пациентов с медикаментозно контролируемой АГ (63,2 ± 8,3 года, 48,6% мужчин, офисное АД 130,5 ± 13,7 / 78,1 ± 8,5 мм рт. ст.), из них 40 пациентов обследованы в рамках Российской многоцентровой программы ХРОНОГРАФ. Проводили суточное мониторирование АД, рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (СКД-ЕРІ), определяли отношение альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней порции мочи (n = 40) или скорость суточной экскреции альбумина (n = 22). Выполнено ультразвуковое доплеровское исследование кровотока на уровне магистральных почечных (МПА) и внутрпочечных артерий (ВПА) с расчетом индексов резистивности (ИР). **Результаты.** Маркеры ХБП были выявлены у 31,4% пациентов, у которых средние значения АД в дневной и ночной периоды соответствовали норме. Частота регистрации маркеров ХБП у 40,9% лиц с АД-ночь ≥ 120/70 мм рт. ст. составила 44,4% против 28,2% у пациентов с достигнутым целевым уровнем АД-ночь. Установлены взаимосвязи систолического АД-ночь с А/Кр (Rs = 0,3550, p = 0,0266) и СКФ (Rs = –0,3795, p = 0,002), а также ИР на уровне сегментарных ВПА с СКФ (Rs = –0,4232, p = 0,0005). При наличии маркеров ХБП медианные значения ИР на всем протяжении почечного кровотока превышали таковые в отсутствие последних. В ходе ROC-анализа установлена пороговая величина ИР в сегментарных ВПА — 0,725 для выявления у пациентов с АГ маркеров ХБП (чувствительность 71,4%, специфичность 68,9%, AUC = 0,699). Среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа наиболее выраженные нарушения ренальной гемодинамики регистрировались в случае выявления маркеров ХБП, при этом медианные значения ИР на уровне дуговых ВПА составляли 0,73 (0,68–0,75). **Заключение.** Среди пациентов с хорошим медикаментозным контролем АГ

установлены высокая частота маркеров ХБП (31,4%) и их ассоциация с ночным уровнем систолического АД. Документированы обратная взаимосвязь СКФ с индексами интратрениальной резистивности и наличие выраженных нарушений ренальной гемодинамики в случае выявления маркеров ХБП, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Точка отсечения значений ИР на уровне сегментарных ВПА для выявления маркеров ХБП составляет 0,725.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, суточный профиль артериального давления, внутривисочечное сосудистое сопротивление

Для цитирования: Кошельская О. А., Журавлева О. А., Карпов Р. С. Маркеры хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска: связь с нарушением суточного профиля артериального давления и уровнем внутривисочечного сосудистого сопротивления. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(4):478–489. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-478-489

## Markers of chronic kidney disease in high-risk hypertensive patients: relationship with abnormal circadian blood pressure profile and intrarenal vascular resistance

**O. A. Koshelskaya, O. A. Zhuravleva, R. S. Karpov**  
Tomsk National Research Medical Center  
of the Russian Academy of Sciences,  
Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

**Corresponding author:**  
Olga A. Koshelskaya,  
Tomsk National Research Medical Center  
of the Russian Academy  
of Sciences, Cardiology  
Research Institute,  
111A Kievskaya street, Tomsk,  
634012 Russia.  
Phone: +7(3822)55–84–91.  
E-mail: koshel@live.ru

Received 26 June 2018;  
accepted 16 August 2018.

### Abstract

**Objective.** To determine the frequency of markers of chronic kidney disease (CKD) in hypertensive patients, and to assess their relationship with the circadian blood pressure (BP) profile and intrarenal vascular resistance. **Design and methods.** We studied 70 patients with medically-controlled hypertension ( $63,2 \pm 8,3$  years,  $m = 48,6\%$ , office BP was  $130,5 \pm 13,7 / 78,1 \pm 8,5$  mm Hg), 40 patients were recruited from the Russian multicentre program CHRONOGRAF. Measurement of the office BP, ambulatory BP monitoring were performed. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD-EPI formula, and albuminuria (AU) was determined as albumin/creatinine (A/Cr) ratio in the morning portion of urine ( $n = 40$ ) or 24-hour urinary albumin excretion (UAE) ( $n = 22$ ). Intrarenal vascular resistance was estimated by renal duplex Doppler ultrasound. The resistive index (RI) levels in the main renal arteries (MRA) and intrarenal arteries (IRA) were calculated. **Results.** Markers of CKD (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> and/or A/Cr > 30 mg/g and/or UAE > 30 mg/day) were detected in 31,4% of patients with well-medically-controlled hypertension: average values of BP-day and BP-night were normal. The frequency of markers of CKD was 44,4% in patients with BP-night  $\geq 120/70$  mm Hg (40,9%) and 28,2% in patients with BP-night < 120/70 mm Hg (58,1%). A/Cr ratio was positively associated ( $R_s = 0,3550$ ,  $p = 0,0266$ ), GFR was negatively associated ( $R_s = -0,3795$ ,  $p = 0,002$ ) with systolic BP-night. RI in the segmental intrarenal arteries correlated with GFR ( $R_s = -0,4232$ ,  $p = 0,0005$ ). Renal RI were higher in CKD-patients vs. non-CKD-patients.

During the ROC-analysis, the threshold value of RI in segmental IRA 0,725 to the detection of CKD markers (sensitivity of 71,4%, specificity of 68,9%, AUC = 0,699) was established. Among the diabetic patients, there were more marked disturbances of renal hemodynamic in the presence of CKD markers: RI in arcuate IRA reached 0,73 (0,68–0,75). **Conclusions.** The high frequency of markers of CKD (31,4%) was identified even in patients with well-medically-controlled hypertension, it was associated with systolic BP-night. The negative correlation was found between GFR and RI. Renal hemodynamics was significantly disturbed in the presence of CKD markers, especially in patients with type 2 diabetes mellitus. The cut-off point of RI in segmental IRA indicating the CKD markers is 0,725.

**Key words:** chronic kidney disease, hypertension, circadian blood pressure profile, intrarenal vascular resistance

*For citation: Koshelskaya OA, Zhuravleva OA, Karpov RS. Markers of chronic kidney disease in high-risk hypertensive patients: relationship with abnormal circadian blood pressure profile and intrarenal vascular resistance. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(4):478–489. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-478-489*

## Введение

Как известно, в силу тесных патогенетических взаимосвязей сердечно-сосудистая патология и хроническая болезнь почек (ХБП) в настоящее время рассматриваются как единый кардиоренальный континуум [1], а артериальная гипертензия (АГ) является и одним из главных факторов риска ХБП, и ее последствием [2, 3]. Даже умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и появление альбуминурии ассоциированы с прогрессивным возрастанием сердечно-сосудистой и общей смертности [4–6]. По этим причинам субклиническое поражение почек у пациентов с АГ может являться надежным предиктором повышенного сердечно-сосудистого риска [7]. Сообщается о высокой распространенности маркеров ХБП не только в популяции пациентов с АГ, но и у пациентов с прегипертензией [8]. Несмотря на то, что за последние 10 лет смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в Российской Федерации существенно снизилась [9], это не сопровождается уменьшением числа пациентов с ХБП: согласно официальным данным, примерно у 10% взрослого населения имеет место дисфункция почек [10]. В связи с этим возникает вопрос: является ли существующая диагностика ХБП у пациентов с кардиоваскулярными факторами риска в достаточной степени своевременной, а терапия таких пациентов — рациональной и обладающей должным потенциалом нефропротекции?

В качестве маркеров субклинического поражения органов-мишеней при сердечно-сосудистой патологии рассматриваются нарушения ренальной гемодинамики в виде повышенного уровня интраренальной резистивности [11–16]. За последние годы в российской популяции проведены две крупные многоцентровые программы, посвященные проблеме почечной дисфункции у пациентов с АГ [17, 18]. Ни в одном из этих исследований не проводилось сопоставление маркеров ХБП с состоянием

показателей суточного профиля АД и ренальной гемодинамики.

**Цель настоящей работы** — определить частоту регистрации маркеров ХБП у пациентов с медикаментозно контролируемой АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска; оценить потенциальные взаимосвязи выявленных маркеров ХБП с нарушением суточного профиля артериального давления (АД) и уровнем интраренальной резистивности.

## Материалы и методы

В исследование включены 70 пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в возрасте 45–84 лет, последовательно приходившие на прием в течение 3 месяцев с диагнозом «гипертоническая болезнь», из них 40 пациентов были обследованы в рамках неинтервенционной наблюдательной открытой многоцентровой программы ХРОНОГРАФ [18]. Критериями исключения были симптоматический генез АГ, наличие в анамнезе инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию, сердечная недостаточность III–IV функционального класса, тяжелая сопутствующая патология, отказ от участия в исследовании.

Исследование было выполнено на базе отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца (ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, НИИ кардиологии) в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом НИИ кардиологии ФГБНУ Томский НИМЦ РАН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (n = 70)

Показатель	Значение
Возраст, годы	63,2 ± 8,3
Мужчины, n (%)	34 (48,6)
Доля пациентов с ИБС, n (%)	50 (71,4)
Доля пациентов с СД2, n (%)	38 (54,3)
Доля пациентов с ожирением, n (%)	38 (54,3)
Доля пациентов с избыточной массой тела, n (%)	15 (21,4)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,4 ± 4,0
Длительность ИБС, годы	3,0 (2,0; 7,0)
Длительность СД, годы	8,0 (5,0; 12,0)
Доля пациентов с достижением целевого уровня АД, %*	67,1
Доля пациентов на медикаментозном лечении:	
ингибиторы АПФ, %	44,3
блокаторы АРАП, %	38,6
β-адреноблокаторы, %	55,7
антагонисты кальция, %	37,1
диуретики, %	48,6
статины, %	57,1
сахароснижающая терапия (пациенты с СД2), %	94,7

**Примечание:** значения представлены в виде «среднее значение ± стандартное отклонение», медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль) или абсолютного числа больных (%); ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АРАП — антагонисты рецепторов к ангиотензину II; ожирение — индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>; избыточная масса тела — 25 ≤ индекс массы тела < 30 кг/м<sup>2</sup>; \* — менее 140/85 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и менее 140/90 мм рт. ст. — для остальных.

Средний возраст включенных пациентов составил 63,2 ± 8,3 года, преобладала возрастная группа 60–69 лет, доля мужчин и женщин была сопоставимой, у большинства пациентов были документированы хронические формы ИБС, у половины из них — сахарный диабет 2-го типа (СД2) и ожирение (табл. 1). В 24,3 % случаев у пациентов имел место перенесенный инфаркт миокарда (давностью 1–12 лет до включения в исследование), в 11,4 % — острое нарушение мозгового кровообращения (давностью 1–20 лет до включения в исследование). У большинства пациентов были выявлены ожирение или избыточная масса тела. Все пациенты получали стандартную кардиоактивную и липидснижающую терапию, пациенты с СД2 — сахароснижающую терапию.

На фоне получаемой терапии офисное АД в среднем по группе составило 130,5 ± 13,7 / 78,1 ± 8,5 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 67,3 ± 10,7 уд/мин. Рекомендованные целевые уровни офисного АД (менее 140/85 мм рт. ст. для пациентов с СД2 и менее 140/90 мм рт. ст. — для остальных) достигались у большинства пациентов.

Группу здоровых добровольцев (n = 15, мужчины/женщины — 8/7) составили лица более молодого, чем в основной группе, возраста (от 35 до 55 лет) в силу того, что критерием отбора было отсутствие любых сосудистых заболеваний, болезней почек,

СД2 и других нарушений углеводного обмена в анамнезе.

У всех пациентов проводилось клиничко-инструментальное обследование: антропометрическое исследование, офисное измерение АД, амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД), биохимические методы исследования с определением креатинина, показателей углеводного и липидного обменов, альбуминурии. У всех пациентов с АГ и у лиц из группы здорового контроля выполняли ультразвуковое доплеровское исследование магистральных почечных (МПА) и внутрпочечных артерий (ВПА) с расчетом индексов резистивности (ИР). У лиц группы здоровых добровольцев измеряли также офисное АД и определяли содержание уровня глюкозы в сыворотке крови.

СМАД проводили с помощью неинвазивной портативной системы “SpaceLabs Medical” 90207 (США). Анализировались следующие показатели СМАД: средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД) и нагрузка (индекс времени) САД, ДАД и ПАД, величина ЧСС в течение суток, в дневные и ночные часы.

Ультразвуковое сканирование с доплеровским исследованием кровотока в МПА, сегментарных и дуговых ВПА выполняли на ультразвуковой диагностической системе “Philips iE33 xMATRIX”

(США) по общепринятой методике с помощью конвексного монокристаллического датчика 5–1 МГц. Анализировали скорости кровотока — максимальную систолическую ( $V_{\max}$ ) и конечно-диастолическую ( $V_{\min}$ ), рассчитывали индекс резистивности:  $IP = (V_{\max} - V_{\min})/V_{\max}$ .

СКФ была рассчитана по формуле СКД-ЕРІ [19]. Пациентам, включенным в программу ХРО-НОГРАФ, определяли отношение альбумин/креатинин (А/Кр) в разовой утренней порции мочи; у остальных пациентов измеряли суточную экскрецию альбумина (СЭА). Лабораторные показатели представлены в таблице 2. Использовались рекомендованные критерии нормальных и патологических уровней СКФ и альбуминурии [20].

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 и SPSS 11.5 for Windows. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее с указанием стандартного отклонения, для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану и межквартильный размах — 25-й и 75-й процентиля. Сравнение количественных признаков проводили по критерию Манна–Уитни, сравнение качественных — с использованием таблиц сопряженности  $2 \times 2$  по критерию хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса и точному критерию Фишера. Для определения взаимосвязей между исследуемыми переменными были построены

скатерплоты. Для расчета чувствительности, специфичности, нахождения диагностической точки разделения проводили ROC-анализ, значения площади под ROC-кривыми (AreaUnderCurve, AUC) использовали для оценки качества диагностических тестов. Результаты анализа принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Снижение СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> регистрировалось у 19 пациентов (27,1%), из них у 13 пациентов (68,4% от числа всех пациентов со сниженной СКФ) СКФ была умеренно снижена (стадия С3а), у 5 пациентов (26,3%) — существенно снижена (стадия С3б), и у 1 пациента (5,3%) СКФ была резко снижена (стадия С4) (табл. 3). Среди 19 пациентов со снижением СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у 63,2% диагностирован СД2.

Оценка альбуминурии проведена у 62 пациентов (88,6%), при этом у 40 пациентов было определено отношение А/Кр в разовой утренней порции мочи, у 22 больных — СЭА. Маркеры стадии А2 ХБП по отношению А/Кр в разовой утренней порции мочи были обнаружены у пяти из 40 пациентов (12,5%). У двух из 22 пациентов (9,1%) было обнаружено повышение СЭА, соответствующее стадии А2, и у одного пациента (4,55%) установлена стадия А3 (табл. 4). Частота выявления маркеров ХБП по альбуминурии суммарно составила 12,9%,

Таблица 2

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (n = 70)

Показатель	Значение
Креатинин, мкмоль/л	85,0 (77,0–101,5)
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67,5 (58,5–85,01)
А/Кр в разовой утренней порции мочи, мг/г	5,36 (2,51–11,03) (n = 40)
Скорость СЭА, мг/сут	12,85 (8,05–17,1) (n = 22)
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (4,39–6,02)
Триглицериды, ммоль/л	1,49 (1,17–1,93)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,05 (2,43–3,81)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,11 (0,94–1,34)
Базальная гликемия, ммоль/л	5,95 (5,2–6,7)
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	7,3 (5,3–10,8)
HbA1c, %	7,28 ± 1,45
Базальная гликемия (пациенты с СД2), ммоль/л	7,4 (6,7–9,0)
Постпрандиальная гликемия (пациенты с СД2), ммоль/л	10,7 (8,2–13,4)
HbA1c (пациенты с СД2), %	7,54 ± 1,36

**Примечание:** значения представлены в виде медианы (25-й перцентиль; 75-й перцентиль); СКФ — скорость клубочковой фильтрации; А/Кр — отношение альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи; СЭА — суточная экскреция альбумина; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; СД2 — сахарный диабет 2-го типа.

Таблица 3

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ УРОВНЯ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ (n = 70)**

Категория СКФ	Уровень СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Абсолютное число больных, n	Доля пациентов, %
C1	≥ 90	13	18,6
C2	60–89	38	54,3
C3a	45–59	13	18,6
C3б	30–44	5	7,1
C4	15–29	1	1,4
C5	< 15	0	0

**Примечание:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 4

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АЛЬБУМИНУРИИ (n = 62)**

Категория альбуминурии	А/Кр, мг/г или СЭА, мг/сут	Абсолютное число больных, n	Доля пациентов, %
A1	< 30	54	87,1
A2	30–299	7	11,3
A3	≥ 300	1	1,6

**Примечание:** А — альбуминурия; А/Кр — отношение альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи; СЭА — точная экскреция альбумина.

Таблица 5

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ УРОВНЯ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ И АЛЬБУМИНУРИИ (n = 62)**

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
C3б	1 (1,6%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)
C4	0	1 (1,6%)	0
C5	0	0	0

**Примечание:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации; А — альбуминурия.

из них у 75% пациентов с альбуминурией, превышающей уровень, характерный для стадии А2, имело место сочетание АГ с СД2 ( $p < 0,05$ ).

В общей сложности маркеры ХБП по СКФ и альбуминурии в группе пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска были объективизированы в 31,4% случаев, из них у 68% имело место умеренное снижение СКФ до стадии С3а в отсутствие альбуминурии. Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений соответствовал критериям высокого и очень высокого риска у 11,3% больных (С3аА2, С3бА1, С3бА2, С3бА3, С4А2), умеренного — у 21% пациентов (С1А2, С2А2, С3аА1) (табл. 5). Среди пациентов с сочетанием АГ и СД2 маркеры ХБП выявлялись в 39,5% случаев.

СМАД было проведено у 66 пациентов. Средние уровни АД соответствовали целевым значениям: АД-день —  $125,1 \pm 12,7 / 73,8 \pm 8,9$  мм рт. ст., АД-ночь —  $117,7 \pm 13,7 / 66,9 \pm 9,2$  мм рт. ст. При построении скатерплов в общей группе пациентов была установлена прямая взаимосвязь ночного уровня САД с отношением А/Кр ( $R_s = 0,3550$ ,  $p = 0,0266$ ) и обратная — с величиной СКФ ( $R_s = -0,3795$ ,  $p = 0,002$ ). Частота выявления маркеров ХБП у пациентов с достижением целевого уровня АД-день ( $< 135/85$  мм рт. ст.) ( $n = 52$ , 78,8%) и его отсутствием ( $n = 14$ , 21,2%) была сопоставима и составила 28,8% и 35,7% соответственно ( $p = 0,62$ ). Мы проанализировали частоту регистрации маркеров ХБП у пациентов, не достигших целевого уровня ночного АД ( $n = 27$ , 40,9%, группа 1) в сравнении с пациентами с целевым контролем АД в ноч-

**ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА  
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО  
КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА (n = 70) В СРАВНЕНИИ С ГРУППОЙ ЗДОРОВОГО КОНТРОЛЯ (n = 15)**

Показатель	МПА		Сегментарные ВПА		Дуговые ВПА	
	Здоровый контроль	Пациенты с АГ	Здоровый контроль	Пациенты с АГ	Здоровый контроль	Пациенты с АГ
V max <sub>s</sub> , см/с	70,0 (60,9–8,0)	60,4 (47,5–72,4)*	33,0 (27,3–45,3)	35,4 (28,5–48,3)	27,0 (21,9–33,0)	21,9 (17,8–27,0)*
V min <sub>s</sub> , см/с	28,0 (21,4–29,0)	18,5 (13,5–22,5)***	17,0 (13,0–21,0)	11,7 (9,4–6,6)***	14,0 (8,6–18,0)	7,3 (6,1–9,1)***
RI <sub>s</sub> , у.е.	0,63 (0,60–0,66)	0,72 (0,69–0,77)**	0,56 (0,53–0,64)	0,71 (0,66–,76)**	0,50 (0,48–0,62)	0,69 (0,64–0,72)**

**Примечание:** значения представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль); \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,001$ , \*\*\* —  $p < 0,0001$  — значимость отличий от показателей контрольной группы; МПА — магистральные почечные артерии; ВПА — внутрпочечные артерии; АГ — артериальная гипертензия; V max — максимальная систолическая скорость; V min — конечно-диастолическая скорость; RI — индекс резистивности, s — доплерографические показатели почечного кровотока в левой почке.

**ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА  
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВЫСОКОГО  
И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МАРКЕРОВ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

Показатель	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)
V max <sub>s</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)
V min <sub>s</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)
RI <sub>s</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 (25-й процентиль; 75-й процентиль); \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ ; ХБП — хроническая болезнь почек; МПА — магистральные почечные артерии; ВПА — внутрпочечные артерии; V max — максимальная систолическая скорость; V min — конечно-диастолическая скорость; RI — индекс резистивности; s — доплерографические показатели почечного кровотока в левой почке.

ные часы с достижением уровня АД  $< 120/70$  мм рт. ст. (n = 39, 58,1%, группа 2). Средние значения ночного АД составили  $128,9 \pm 12,2 / 74,9 \pm 7,84$  мм рт. ст. в группе 1 и  $110,0 \pm 8,4 / 61,4 \pm 5,0$  мм рт. ст. — в группе 2 соответственно ( $p < 0,0001$ ), а маркеры ХБП (выше уровней, характерных для стадий С3а и/или А2) выявлялись у пациентов группы 1 в 44,4% случаев против 28,2% у пациентов группы 2 ( $p = 0,17$ ). Количество больных СД2 в данных подгруппах пациентов с АГ было сопоставимым: 48,1% в группе 1 и 56,4% в группе 2.

В общей группе пациентов с АГ (n = 70) была выявлена обратная взаимосвязь между значениями ИР на уровне сегментарных ВПА и величиной СКФ

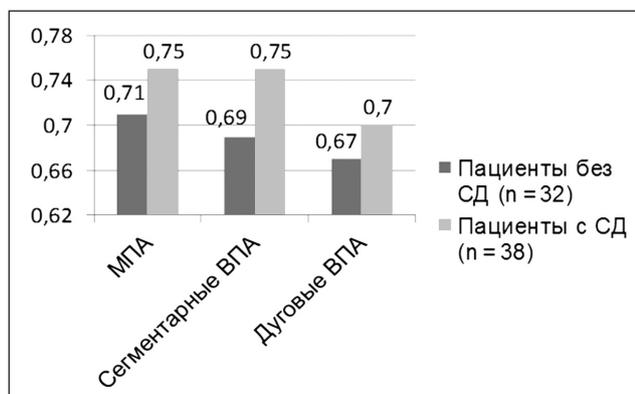
ЕРІ ( $R_s = -0,4232$ ,  $p = 0,0005$ ), тогда как линейные взаимосвязи между интрааренальной резистивностью и альбуминурией отсутствовали. В сравнении с группой здорового контроля значения индексов сосудистого сопротивления в общей группе пациентов с АГ были существенно повышены на всем протяжении почечного кровотока ( $p < 0,001$ ), что было обусловлено более низкими, чем у здоровых лиц, величинами конечно-диастолической скорости кровотока ( $p < 0,0001$ ), а также его максимальной систолической скорости на уровне МПА и дуговых ВПА ( $p < 0,05$ ) (табл. 6).

Медианные значения ИР у пациентов с АГ превышали таковые у здоровых добровольцев даже

в отсутствие маркеров ХБП (С1 А1 и С2 А1,  $n = 48$ ) ( $p < 0,0001$  во всех случаях), тогда как в случае их регистрации ( $n = 22$ ) уровень сосудистого сопротивления на всем протяжении почечного кровотока был значимо выше, чем у пациентов с АГ, у которых маркеры ХБП не определялись. Значения индексов интратенальной резистивности при наличии маркеров ХБП составляли 0,76 (0,69–0,81) на уровне МПА, 0,76 (0,70–0,78) — на уровне сегментарных ВПА и 0,71 (0,65–0,74) — на уровне дуговых ВПА ( $p < 0,05$  во всех случаях) (табл. 7), а у подавляющего большинства этих пациентов значения ИР на уровне сегментарных и дуговых ВПА превышали 0,73 и 0,68 соответственно. Для определения пороговых значений ИР на уровне сегментарных ВПА, соответствующих выявлению маркеров ХБП у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, был проведен ROC-анализ и установлена оптимальная точка отсечения для этого показателя — 0,725 (чувствительность 71,4%, специфичность 68,9%, площадь под ROC-кривой 0,699).

У пациентов с сочетанием АГ и СД2 величины внутритпочечного сосудистого сопротивления на всех уровнях ренального кровотока существенно превышали таковые у пациентов без СД2 (рис.), тогда как наиболее выраженные нарушения ренальной гемодинамики имели место у пациентов с сочетанием АГ и СД2 в случае регистрации у них маркеров ХБП. Так, медианные значения ИР на уровне МПА, сегментарных и дуговых ВПА у пациентов с СД2 при наличии маркеров ХБП составляли 0,77 (0,70–0,81); 0,76 (0,70–0,79) и 0,73 (0,68–0,75) соответственно.

**Рисунок. Значения индексов резистивности у пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа**



**Примечание:** СД — сахарный диабет 2-го типа; МПА — магистральные почечные артерии; ВПА — внутритпочечные артерии.

## Обсуждение

Сведения о распространенности маркеров ХБП у пациентов с АГ в нашей стране весьма ограничены. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ РФ установлено, что снижение расчетной СКФ  $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> имело место у 76,8% женщин и 23,2% мужчин с АГ относительно молодого возраста ( $47,08 \pm 11,6$  года) [17], в то время как прямая ассоциация частоты выявления маркеров ХБП с возрастом многократно подтверждена. Американскими авторами сообщается о высокой распространенности маркеров ХБП среди пациентов с диагностированной АГ, которая составляет 32% [8].

Мы изучили частоту регистрации маркеров ХБП по величине СКФ и альбуминурии в группе пациентов с АГ высокого и очень высокого риска. Большая часть этих пациентов была обследована в рамках неинтервенционной наблюдательной открытой многоцентровой программы ХРОНОГРАФ [18], в силу чего гендерные и возрастные характеристики пациентов, а также число больных СД2 были сопоставимы с таковыми в программе ХРОНОГРАФ, за исключением более высокой доли пациентов с хроническими формами ИБС, включенных в наше исследование. Среди обследованной нами когорты пациентов маркеры ХБП по СКФ и альбуминурии были выявлены в 31,4% случаев, тогда как в программе ХРОНОГРАФ они регистрировались у 49,4% пациентов. Эти различия были связаны главным образом с менее частым выявлением в нашем исследовании высокой и очень высокой альбуминурии, которая имела место в 12,9% случаев против 32,6% в программе ХРОНОГРАФ, что может объясняться различиями в контроле АД, особенностями клинических характеристик включенных пациентов и проводимой терапии. Известно, что длительное применение комбинированной антигипертензивной терапии с включением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сочетанное использование дезагрегантов, липидснижающих и новых классов сахароснижающих препаратов способно отсрочить развитие микроальбуминурии [21]. Вместе с тем в обоих исследованиях частота выявления СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> была сопоставимой, составляя 34,8% в программе ХРОНОГРАФ и 27,1% в нашей работе. В том и другом исследованиях чаще всего регистрировались следующие варианты маркеров ХБП: С3аА1, С3аА2, С3бА1, С2А2. Действительно, развитие непротеинурического фенотипа ХБП главным образом характерно для пациентов с сочетанием кардиоваскулярных факторов риска и клинически выраженным атеросклерозом, особенно для женщин с метаболическими нарушениями, а про-

гностически может быть неблагоприятно именно в отношении сердечно-сосудистых, а не почечных осложнений [21, 22]. Новое проспективное исследование японских авторов показало, что у пациентов со стадиями ХБП С2–5 и нормоальбуминурией прогрессии до микроальбуминурии/протеинурии в течение 36 месяцев не происходило даже в случае выраженного исходного снижения СКФ, тогда как выявление альбуминурии выше стадии А2 было ассоциировано как с прогрессирующим течением ХБП, так и с ухудшением кардиоваскулярного прогноза [23].

Литературные сведения о связи нарушений циркадианного ритма АД с наличием поражения органов-мишеней и прогнозом пациентов с АГ представляются весьма противоречивыми [11–13, 21, 24–27]. Так, в ряде работ сообщается об отсутствии влияния недостаточного снижения АД в ночные часы на прогрессирование почечной дисфункции [25–27], в то время как по результатам крупного метаанализа установлено, что средний уровень ночного АД является значимым предиктором прогрессирования ренальной дисфункции и развития почечных осложнений, а значения САД-ночь выше 130 мм рт. ст. ассоциированы с удвоением риска развития терминальной ХБП и смерти у пациентов с АГ без СД2 [13]. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что, несмотря на хороший медикаментозный контроль офисных значений АД в обследованной нами когорте пациентов, у 41 % из них имела место неполная коррекция ночной АГ, а достигнутый уровень САД-ночь был ассоциирован с маркерами ХБП и демонстрировал прямую взаимосвязь с отношением А/Кр и обратную — с СКФ, при этом недостаточный контроль АД в дневные часы не обнаруживал ассоциации ни со сниженной СКФ, ни с альбуминурией. Эти данные показывают, что для профилактики развития и прогрессирования почечной дисфункции у пациентов с АГ необходимо использование таких медикаментозных стратегий, которые могли бы обеспечить достижение рекомендованного контроля АД в ночные часы и/или обладали бы нефропротективным воздействием, по крайней мере, частично независимым от их антигипертензивного эффекта. Одной из таких стратегий является фиксированная комбинация индапамид/периндоприл (Нолипрел А/Форте/Би-Форте, «Сервье», Франция), для которой доказаны способность улучшать сердечно-сосудистый и почечный прогноз пациентов с АГ и СД2 [28], АД-независимый ренопротективный эффект [29, 30] и высокая антигипертензивная эффективность у пациентов с исходно недостаточно выраженным

снижением АД в ночные часы [31]. В собственном рандомизированном исследовании прежде мы показали, что среди трех различных режимов антигипертензивной терапии наиболее значительная коррекция исходных нарушений ренальной гемодинамики у пациентов с АГ и СД2, имеющих сохранную функцию почек, достигалась при использовании комбинации индапамида с периндоприлом и их комбинации с амлодипином [32].

Полученные нами данные о связи нарушений циркадианного ритма АД с субклинической дисфункцией почек согласуются с данными других авторов и результатами наших предыдущих исследований пациентов с сочетанием АГ и СД2, имевших сохранную функцию почек. Так, мы впервые показали, что у этой категории больных повышение ночного уровня ПАД за счет диспропорционального роста САД вносит независимый вклад в возрастание интратренальной резистивности [33]. В ходе недавнего 6-летнего наблюдательного исследования (n = 1051) было продемонстрировано, что прогрессия альбуминурии и снижение СКФ у пожилых лиц способствуют персистенции нарушений циркадианного ритма АД или их появлению [34]. Предполагается, что абсолютный уровень АД в период сна более точно отражает гемодинамическую нагрузку на почки: тонус афферентной артериолы в ночные часы падает, вследствие чего происходит прямая передача нагрузки давлением на гломерулы, что становится триггером дебюта поражения почек и фактором, стимулирующим прогрессирование уже имеющейся почечной дисфункции [13]. Среди других причин ассоциации между дисфункцией почек и ночной АГ указываются гиперактивация нейрогуморальных систем и неполная абсорбция натрия в проксимальных канальцах с преобладанием ночного натрийуреза над дневным.

Повышенный уровень сопротивления кровотоку на уровне МПА и ВПА рассматривается как один из информативных маркеров ранних стадий сосудистого и почечного поражения при АГ, а также как потенциальный предиктор ухудшения функции почек у пациентов с АГ, СД2, атеросклерозом и их сочетанием [14–16, 33, 35, 36]. В настоящей работе мы подтвердили существование обратной взаимосвязи индексов интратренальной резистивности с расчетной СКФ и показали, что даже при сохранной функции почек у пациентов с АГ, достигающих рекомендованного контроля АД, определяются отчетливые нарушения ренальной гемодинамики в виде повышенных значений индексов сопротивления кровотоку в почечных артериях и ВПА, но наиболее высокие значения интратренальной резистивности с обеднением регионарного кровотока регистри-

ровались при наличии маркеров ХБП, особенно в случае сочетания АГ и СД2. Следует заметить, что до настоящего времени оценка показателей ренальной гемодинамики у пациентов с субклинической дисфункцией почек затруднена в силу отсутствия общепринятых референсных значений индексов интратрениальной резистивности. Во многом это связано с неоднородностью исследуемых когорт пациентов, а также различиями в методике определения внутривисцерального сосудистого сопротивления. В ходе ROC-анализа нами было установлено пороговое значение индекса резистивности на уровне сегментарных артериол для выявления маркеров ХБП у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, которое составило 0,725. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, выполненных в аналогичной группе пациентов. Так, Т. Okura и соавторами (2010) было показано, что ИР > 0,70 в междолевых ВПА является единственным независимым фактором, предсказывающим рост уровня цистатина С в течение последующих 12 месяцев у пациентов с АГ [37]. У пациентов с СД2 и нормальной функцией почек значения ИР, усредненные по нескольким сегментам ВПА и превышающие 0,73, имели важное прогностическое значение в отношении патологического роста альбуминурии в последующие 4,5 года, когда относительный риск прогрессирования альбуминурии был увеличен в среднем в 5 раз [38]. Представляется важным продолжение исследований, направленных на изучение прогностического значения нарушений ренальной гемодинамики у пациентов с субклинической дисфункцией почек, ее потенциальной связи с патологией крупных артерий, а также проведение динамических исследований показателей внутривисцерального кровотока в ходе проспективной оценки кардио-, нефропротективных эффектов антигипертензивной терапии.

Среди ограничений нашего исследования необходимо отметить его поперечный характер, использование двух методов для оценки альбуминурии и доступность этих данных у 88,6% пациентов.

### Заключение

По результатам нашего исследования, у 31,4% пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с хорошим медикаментозным контролем АД выявляются маркеры ХБП. Установлена взаимосвязь между степенью снижения СКФ, выраженностью альбуминурии и ночным уровнем систолического АД, тогда как линейная ассоциация индексов интратрениальной резистивности определяется лишь с расчетной СКФ, но не с альбуминурией. В случае выявления маркеров ХБП у пациен-

тов с АГ высокого и очень высокого риска имеют место выраженные нарушения ренальной гемодинамики, при этом для индекса резистивности на уровне сегментарных ВПА установлена оптимальная точка отсечения — 0,725, соответствующая выявлению маркеров ХБП. Наиболее высокие значения индексов интратрениальной резистивности на всем протяжении почечного кровотока и маркеры ХБП по альбуминурии чаще всего выявляются у пациентов с сочетанием АГ и СД2. Значительная частота регистрации маркеров ХБП среди пациентов с АГ высокого / очень высокого риска и наличие у них выраженных нарушений ренальной гемодинамики даже при достижении рекомендованного контроля АД свидетельствуют о целесообразности раннего назначения медикаментозной терапии, обладающей мощным потенциалом нефропротекции, а также о необходимости дальнейшего изучения этой проблемы в ходе проспективных исследований.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation*. 2006;114(25):2871–2891. doi:org/10.1161/circulationaha.106.655761
2. Ruilope LM, Barkis GL. Renal function and target organ damage in hypertension. *Eur Heart J*. 2011;32(13):1599–1604. doi:org/10.1093/eurheartj/ehr003
3. Шестакова М. В., Дедов И. И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Москва: Медицинское информационное агентство, 2009; 500 с. [Shestakova MV, Dedov II. Diabetes mellitus and chronic kidney disease. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo, 2009. 500 p. In Russian].
4. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073–2081. doi:org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5
5. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney diseases. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(Suppl. 1):S1-S266. doi:org/10.1053/ajkd.2002.30943
6. Моисеев В. С., Мухин Н. А., Смирнов А. В., Кобалава Ж. Д., Бобкова И. Н., Виллевалде С. В. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;3(23):4–27. [Moiseev VS, Mukhin NA, Smirnov AV, Kobalava ZhD, Bobkova IN, Villevalde SV et al. National recommendations: cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2014;3(23):4–27. In Russian].

7. Ruilope LM. The kidney as a sensor of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(Suppl. 3): S165–S168. doi:10.1097/01.asn.0000034496.63958.f8
8. Crews DC, Piantinga LC, Miller ER, Saran R, Hedgeman E, Saydah SH et al. Prevalence of chronic kidney disease in persons with undiagnosed or prehypertension in the United States. *Hypertension*. 2010;55(5):1102–1109. doi:10.1161/hypertensionaha.110.150722
9. Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник. М.: Росстат, 2017. 170 с. [Health in Russia. 2017. Statistical compendium. Moscow: Rosstat, 2017. 170 p. In Russian].
10. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Бобкова И. Н., Швецов М. Ю. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012;16(1):89–115. [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov IG, Bobkova IN, Shvetsov MYu et al. National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles screening, diagnosis, prevention and approach to treatment. *Nephrology*. 2012;16(1):89–115. In Russian].
11. Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR; Canadian Hypertension Society. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *Can J Cardiol*. 2007;23(2):132–138. doi:10.1016/s0828-282x(07)70733-x
12. Jennersio PE, Wijkman M, Wirehn AB, Länne T, Engvall J, Nystrom FH et al. Circadian blood pressure variation in patients with type 2 diabetes — relationship to macro- and microvascular subclinical organ damage. *Primary Care Diabetes*. 2011;5(3):167–173. doi:10.1016/j.pcd.2011.04.001
13. Tsioufis C, Andrikou I, Thomopoulos C, Petras D, Manolis A, Stefanadis C. Comparative prognostic role of nighttime blood pressure and nondipping profile on renal outcomes. *Am J Nephrol*. 2011;33(3):277–288. doi:10.1159/000324697
14. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, Kamide K, Hayashi S, Kubota Y et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension*. 2012;60(3):770–777. doi:10.1161/hypertensionaha.112.196717
15. Calabria J, Torquet P, Garcia I, Martin N, Mate G, Marin A et al. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: the link between macrocirculation and microcirculation. *J Clin Hypertens*. 2014;16(3):186–191. doi:10.1111/jch.12248
16. Kawai T, Kamide K, Onishi M, Yamamoto-Hanasaki H, Baba Y, Hongyo K 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(10):3256–3262. doi:10.1093/ndt/gfr054
17. Ощепкова Е. В., Долгушева Ю. А., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е., Шальнова С. А., Яровая Е. Б. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии* 2015;12(3):19–24. [Oshepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, Chazova IE, Shalnova SA, Yarovaia EB 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 Russian].
18. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Боровкова Н. Ю., Шутов А. М., Ничик Т. Е., Сафуанова Г. Ш. 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. [Kobalava ZhD, Villevalde SV, Borovkova NYu, Shutov A. M., Nichik T. E., Safuanova GSh. Prevalence of markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension: results of epidemiological study CHRONOGRAF. *Cardiology*. 2017;57(10):39–44. In Russian].
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604–612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
20. Нагайцева С. С., Швецов М. Ю., Шалягин Ю. Д. Факторы риска повышения альбуминурии как раннего маркера хронической болезни почек в разных возрастных группах. *Нефрология*. 2013;4:58–62. [Nagaitseva SS, Shvetsov MY, Shalyagin YD. Risk factors for elevation of albuminuria as an early marker of chronic kidney disease in different age groups. *Nephrology*. 2013;4:58–62. In Russian].
21. Halimi JM. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. *Diab Metab*. 2012;38(4):291–297. doi:10.1016/j.diabet.2012.04.001
22. Pugliese G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Nicolucci A et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: Lessons from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2014;24(8):815–822. doi:10.1016/j.numecd.2014.02.013
23. Iimori S, Naito S, Noda Y, Sato H, Nomura N, Sohara E et al. Prognosis of chronic kidney disease with normal-range proteinuria: The CKD-ROUTE study. *PLoS ONE*. 2018;13 (1): e0190493. doi:10.1371/journal.pone.0190493
24. Kimura G. Kidney and circadian blood pressure rhythm. *Hypertension*. 2008;51(4):827–828. doi:10.1161/hypertensionaha.108.110213
25. Elung-Jensen T, Strandgaard S, Kamper AL. Longitudinal observations on circadian blood pressure variation in chronic kidney disease stages 3–5. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(9):2873–2878. doi:10.1093/ndt/gfn126
26. Agarwal R, Light RP. GFR, proteinuria and circadian blood pressure. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(8):2400–2406. doi:10.1093/ndt/gfp074
27. Rosansky SJ, Menachery SJ, Wagner CM, Jackson K. Circadian blood pressure variation versus renal function. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(5):716–721. doi:10.1016/0272-6386(95)90433-6
28. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (The ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9590):829–840.
29. De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A et al. on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(4):883–892.
30. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension*. 2003;41(5):1063–1071.
31. Аксенова А. В., Елфимова Е. М., Литвин А. Ю., Чазова И. Е. Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации перидоприла 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. [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 Russian].
32. Кошельская О. А., Журавлева О. А., Карпов П. С. Влияние разных схем антигипертензивной терапии с достижением целевых значений артериального давления на состояние

