

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-008.9:616.61

Метаболический синдром и почки: патогенетически обоснованные нефропротекция и снижение сердечно-сосудистого риска

С. В. Недогода¹, Е. В. Чумачек¹, В. В. Цома¹,
А. С. Саласюк¹, В. О. Смирнова¹, В. Ю. Хрипаева¹,
Р. В. Палашкин¹, Е. А. Попова¹

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград

Контактная информация:

Недогода Сергей Владимирович,
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
ул. Циолковского, 1, Волгоград,
Россия, 400001
Тел.: +7(8442)974251.
E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Статья поступила в редакцию
19.02.18 и принята к печати 28.04.18.

Резюме

Поражение почек при метаболическом синдроме является характерным изменением, а микроальбуминурия выступает в качестве одного из диагностических критериев метаболического синдрома. При метаболическом синдроме резко возрастают риск развития хронической болезни почек и ее тяжесть, при этом отмечается прямая зависимость с количеством симптомов метаболического синдрома. Получены данные о наличии взаимосвязи между хронической болезнью почек и всеми компонентами метаболического синдрома, включая ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию. В настоящей статье рассматриваются вопросы медикаментозной нефропротекции у больных с метаболическим синдромом, включая пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. Обсуждаются возможности применения с этой целью фиксированной комбинации периндоприла аргинин + индапамид. На основании данных доказательной медицины четко обозначены преимущества данной комбинации: благоприятное влияние на адипокины, уровень неинфекционного воспаления, эластичность крупных сосудов, что делает ее единственной эффективной на всех этапах кардиоренального континуума у пациентов с метаболическим синдромом и хронической болезнью почек и подтверждается положительным влиянием на риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, периндоприл, индапамид, ожирение, адипокины, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Недогода С. В., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В., Попова Е. А. Метаболический синдром и почки: патогенетически обоснованные нефропротекция и снижение сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2018;24(3):369–377. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-369-377

Metabolic syndrome and kidney: nephroprotection and reduction of cardiovascular risk

S. V. Nedogoda¹, E. V. Chumachek¹, V. V. Tsoma¹,
A. S. Salasyuk¹, V. O. Smirnova¹, V. J. Hripaeva¹,
R. V. Palashkin¹, E. A. Popova¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd,
Russian Federation

Corresponding author:

Sergey V. Nedogoda, Volgograd State
Medical University, 1 Tsolkovsky street,
Volgograd, Russia, 400001,
E-mail: nedogodasv@rambler.ru

Received 19 February 2018;
accepted 28 April 2018.

Abstract

Metabolic syndrome is associated with the kidney damage, and microalbuminuria is listed as one of the key diagnostic criteria of metabolic syndrome. In metabolic syndrome the risk of chronic kidney diseases is significantly increased. Moreover, kidney damage is also more severe in metabolic syndrome than in patients without metabolic disorders, and the severity of kidney damage is directly related to the number of the components of metabolic syndrome. Chronic kidney disease is shown to be associated with all the components of metabolic syndrome, including obesity, insulin resistance, hypertension. This article discusses the issues of drug nephroprotection in patients with metabolic syndrome (MS), including patients with uncontrolled arterial hypertension, in particular, the effectiveness of a fixed combination of perindopril arginine + indapamide. The available evidence clearly shows the advantages of this combination: favorable effect on adipokines, the level of noninfectious inflammation, vascular stiffness, which makes it unique and useful at all stages of the renal continuum in patients with MS and chronic kidney disease. This is confirmed by the reduction of the risk of cardiovascular and kidney complications.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, perindopril, indapamide, obesity, adipokines, chronic kidney disease

For citation: Nedogoda SV, Chumachek EV, Tsoma VV, Salasyuk AS, Smirnova VO, Hripaeva VJ, Palashkin RV, Popova EA. Metabolic syndrome and kidney: nephroprotection and reduction of cardiovascular risk. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(3):369–377. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-369-377

Введение

Поражение почек при метаболическом синдроме (МС) практически сразу оказалось в эпицентре кластера патологических изменений, характерных для данного состояния. Уже в одном из первых определений МС в качестве диагностического критерия фигурировала микроальбуминурия [1]. Показано, что при МС риск развития хронической болезни почек (ХБП) и ее тяжесть увеличиваются более чем в 2,5 раза и прямо пропорциональны количеству симптомов МС (от 2,2 раза при одном симптоме до 5,9 раза при 5 симптомах) [2–4]. Уже

при наличии 3 симптомов риск наличия ХБП составляет 75% [5].

Взаимосвязь между инсулинорезистентностью (ИР) и ХБП была выявлена достаточно давно [6–8]. Схожая взаимосвязь имела место между наличием МС и повышенным риском ХБП [9] и протеинурией [10]. Позднее было показано, что у лиц с ХБП прогрессивно повышается уровень инсулина плазмы, С-пептида, гликированного гемоглобина (HbA1c) и индекса НОМА-IR [11]. В дальнейшем связь между ухудшением функции почек и прогрессированием ИР нашла еще больше подтверждений [12–14].

Результаты клинических исследований о связи поражения почек с метаболическими нарушениями

Количество исследований о влиянии сочетания МС и ХБП на клинические исходы весьма ограничено. В крупном международном исследовании было показано, что такое сочетание повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, внезапная смерть, стенокардия, инсульт) в 5,56 (95 % доверительный интервал 3,72–8,12) [15]. Схожие результаты были получены в ряде других исследований [16, 17], в том числе с использованием регистров [18]. При этом было показано, что чем меньше ИР, тем лучше выживаемость пациентов и ниже общая смертность [19], что, возможно, обусловлено лучшей эластичностью артерий [20].

В таблице 1 представлены основные патогенетические механизмы поражения почек при МС.

В последние годы стала активно исследоваться взаимосвязь между адипокинами и ХБП при МС, что вполне логично, учитывая их ключевую роль в патогенезе ожирения и ассоциированных с ним сопутствующих заболеваний [21–24].

Оказалось, что даже при отсутствии ожирения уровень лептина повышен в зависимости от стадии при ХБП в 4–7,5 раза [25–27], при этом повышение уровня резистина ассоциировано со снижением индекса гломерулярной фильтрации и усилением альбуминурии [28, 29], а висфатина — с протеинурией и маркерами воспаления [30]. Снижение же уровня адипонектина считается независимым предиктором ухудшения функции почек на начальных стадиях ХБП [31, 32].

Роль адипокинов в генезе поражения почек при ХБП представлена в таблице 2.

Таким образом, наряду с главной целью при нефропротекции — достижением целевого артериального давления (АД), антигипертензивная терапия должна благоприятно влиять на адипокины, являющиеся ключевым фактором патогенеза ХБП при МС. В настоящее время представляется важным изучение влияния антигипертензивных препаратов на функцию почек (табл. 3) и адипокины (табл. 4) [33].

Анализ совокупности фармакодинамических эффектов указывает на то, что назначение комбинации периндоприла и индапамида (Нолипрел®, «Лаборатория Сервье», Франция) является оптимальной стратегией нефропротекции при МС потому, что она обеспечивает большую антигипертензивную активность [34–36], ангиопротекцию [37–42], оказывает положительное влияние на инсулинорезистентность и воспаление по сравнению с тиазидсодержащей комбинацией.

Каждый из ее компонентов оказывает положительное влияние на адипокины и снижает низкоинтенсивное неинфекционное воспаление [42–45]. Кроме этого, в этих работах было отмечено положительное влияние компонентов Нолипрела на уровень мочевой кислоты и креатинина, а также эластичность крупных сосудов.

Наиболее показательны результаты исследования [44], в котором пациентов с МС на предшествующей комбинированной антигипертензивной терапии с использованием комбинации лозартан 100 мг + гидрохлоротиазид (ГХТЗ) 12,5 мг продолжительностью не менее 3 месяцев переводили на комбинацию периндоприла аргинин 10 мг + индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте, «Лаборатория Сервье», Франция). После перевода на фиксированную комбинацию периндоприла аргинин + индапамид в группах пациентов, не достигших и достигших целевого АД на фоне терапии лозартан + ГХТЗ, наблюдалось снижение скорости распространения пульсовой волны на 15,2 % ($p < 0,01$) и 2,2 %, индекса аугментации на 10,7 % ($p < 0,01$) и 9,4 % ($p < 0,01$), центрального систолического артериального давления на 10,9 % ($p < 0,01$) и 2,1 %, центрального пульсового артериального давления на 25,1 % ($p < 0,01$) и 2,1 %, что сочеталось с уменьшением сосудистого возраста на 8,7 % ($p < 0,01$) и 6 % ($p < 0,01$) соответственно (табл. 5). Перевод пациентов на фиксированную комбинацию периндоприл + индапамид (вне зависимости от достижения целевого уровня АД на предшествующей терапии лозартан + ГХТЗ) приводил к значимому улучшению адипокинового статуса и подавлению неинфекционного воспаления. Снижение уровня лептина составило 10 % ($p < 0,01$) и 14,4 % ($p < 0,01$), высокочувствительного С-реактивного белка — 17,7 % ($p < 0,01$) и 11 % ($p < 0,01$), а повышение уровня адипонектина — 6,7 % ($p < 0,01$) и 9,9 % ($p < 0,01$) соответственно в группах, достигших и не достигших целевого АД на исходной терапии (табл. 6). В обеих группах (достигших и не достигших целевого АД на исходной терапии) перевод на фиксированную комбинацию периндоприл + индапамид сопровождался улучшением показателей углеводного обмена: снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак на 5,9 % ($p < 0,01$) и 4,9 % ($p < 0,01$), инсулинемии на 5 % ($p < 0,01$) и 6 % ($p < 0,01$), HOMA-IR на 10 % ($p < 0,01$) и 10,3 % ($p < 0,01$) (табл. 7).

Сегодня серьезная доказательная база по нефропротекции существует лишь в отношении комбинации периндоприл + индапамид (исследования ADVANCE и PREMIER) [45]. При этом необходимо подчеркнуть, что эта комбинация является единственной эффективной на всех этапах кар-

Таблица 1

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Фактор	Механизм
Адипонектин	Уменьшение тубулярного воспаления
Артериальная гипертензия	Повышение внутригломерулярного давления с ухудшением клубочковой фильтрации и увеличением фильтрации белка (микроальбуминурия и протеинурия)
Висфатин	Провоспалительный эффект: повышение образования фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-1β)
Дислипидемия	Атеросклероз почечных артерий
Избыточное образование жировой ткани	Ухудшение гемодинамики (повышение массы почек, увеличение гломерулярной планарной поверхности и эффективного плазмотока, снижение скорости клубочковой фильтрации, мезангиальное расширение, повреждение подоцитов, развитие фокального сегментарного гломерулосклероза)
Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1)	Протромботический статус
Инсулинорезистентность (ИР) и гипергликемия	Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы Уменьшение продукции оксида азота и оксидативный стресс [21] Воспаление (гиперпродукция трансформирующего фактора роста бета (TGF-β) и повышенное образование инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) в сосудах гладкомышечных клетках [22–24] Фиброз (IGF-1 снижает активность матриксной металлопротеиназы-2 и способствует экспансии внеклеточного матрикса и развитию ренального фиброза)
Лептин	Задержка натрия, гиперактивация симпатoadреналовой системы, повышенное образование коллагена и TGF-β1, приводящие к утолщению базальной мембраны и гломерулосклерозу
Резистин	Провоспалительный эффект (повышение образования TNF-α, ИЛ-6, липопротеинассоциированной фосфолипазы A2), повышение образования эндотелина 1, моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) и усиление инфильтрации гладкомышечных клеток
Фактор некроза опухоли α (TNF-α)	Усиление инсулинорезистентности и продукции активных форм кислорода, приводящие к усугублению почечной эндотелиальной дисфункции, микроальбуминурии, мезангиальной экспансии и фиброзу [25]

Таблица 2

РОЛЬ АДИПОКИНОВ В ГЕНЕЗЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Адипокин	Гломерулы	Проксимальный каналец	Результат
↑лептин	Гипертрофия мезангиальных клеток, утолщение базальной мембраны	Ухудшение метаболической активности, уменьшение содержания белка в клетках	Альбуминурия, гломерулярный склероз, активация апоптоза
↑резистин	Неизвестно	Неизвестно	Снижение гломерулярной фильтрации, воспаление в канальцах
↑висфатин	Оксидативный стресс	Неизвестно	Ухудшение гломерулярной фильтрации
↓адипонектин	Слияние подоцитов	Снижение аденозинмонофосфат(АМФ)-активируемой протеинкиназы	Альбуминурия, снижение гломерулярной фильтрации, воспаление в канальцах

Таблица 3

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

	рСКФ	ЭПК	ПК	СПС	ВКД	Экскреция альбумина
Диуретики (кроме индапамида)	↓	↓	↓	↑	↑	↑
Индапамид	↑	↑	↑→	↓	↓	↓
Бета-адреноблокаторы	→↓	→↓	→↓	↑→	?	?
Альфа-адреноблокаторы	↑→	↑→	→↑	↓	?	?
Антагонисты кальция	↑	↑	↑→	↓	→↓	→↓
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	↓	↑	↑→	↓	↓	↓
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	↓	↑	↑→	↓	↓	↓

Примечание: рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ЭПК — эффективный почечный кровоток; ПК — почечный кровоток; СПС — сопротивление почечных сосудов; ВКД — внутривенное давление; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; ↑→ — отсутствие эффекта; ? — нет данных.

Таблица 4

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВНЫЕ ГОРМОНЫ ОЖИРЕНИЯ [38]

	ИР	Лептин	Адипонектин	Резистин
Диуретики (кроме индапамида)	↑	↑	↓	↑
Индапамид	↓	↓	↑	↓→
Бета-адреноблокаторы	Метопролол↑ Атенолол↑ Небиволол↓	Карведилол↓	Карведилол↑ Небиволол↑	↑ Небиволол↓
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	↑→ Периндоприл↓ Рамиприл↓	Эналаприл↑→ Периндоприл↓ Рамиприл↓	↑→ Периндоприл↑ Рамиприл↑	Эналаприл↑→ Рамиприл↓→
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	↓→ Телмисартан↓	↓→ Телмисартан↓	↑→ Телмисартан↑	↓ →
Антагонисты кальция	Верапамил↓ ↓→	Амлодипин↓ ↓→	Верапамил↑ ↑→	Верапамил↓ Амлодипин↓
Агонисты имидазолиновых рецепторов	Моксонидин↓	Моксонидин↓	Моксонидин↑	Моксонидин↓
Альфа-адреноблокаторы	↓	↓→	↑→	↓→

Примечание: ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение; ↑→ — отсутствие эффекта.

Таблица 5

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДОВ ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ ПЕРЕВОДА НА ФИКСИРОВАННУЮ КОМБИНАЦИЮ ПЕРИНДОПРИЛ + ИНДАПАМИД

Показатель	Исходная терапия лозартан + ГХТЗ, АД > 140/90 мм рт. ст.			Исходная терапия лозартан + ГХТЗ с целевым АД < 140/90 мм рт. ст.		
	исходно	12 недель	Δ%	исходно	12 недель	Δ%
СРПВ КФ, м/с	10,6 ± 2,6	9,0 ± 2,2	-15,2*	9,3 ± 2,8	9,1 ± 2,8	-2,2
Центральное САД, мм рт. ст.	148,8 ± 20,7	132,6 ± 13,6	-10,9*	133,0 ± 12,0	130,2 ± 10,2	-2,1
Центральное ПАД, мм рт. ст.	57,0 ± 17,7	42,4 ± 10,0	-25,6*	47,4 ± 8,7	46,4 ± 8,7	-2,1
ИА, %	29,5 ± 6,7	26,3 ± 6,0	-10,7*	18,7 ± 9,1	16,9 ± 8,1	-9,4*
Сосудистый возраст, годы	64,3 ± 8,4	58,7 ± 8,6	-8,7*	54,9 ± 10,3	51,6 ± 8,6	-6,0*

Примечание: ГХТЗ — гидрохлоротиазид; АД — артериальное давление; СРПВ КФ — скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке; САД — систолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; ИА — индекс аугментации; * — статистически значимые различия.

Таблица 6

**ДИНАМИКА АДИПОКИНОВОГО СТАТУСА ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ
ПОСЛЕ ПЕРЕВОДА НА ФИКСИРОВАННУЮ КОМБИНАЦИЮ ПЕРИНДОПРИЛ + ИНДАПАМИД**

Показатель	Исходная терапия лозартан + ГХТЗ, АД > 140/90 мм рт. ст.			Исходная терапия лозартан + ГХТЗ с целевым АД < 140/90 мм рт. ст.		
	исходно	12 недель	Δ%	исходно	12 недель	Δ%
Лептин, нг/мл	40,6 ± 16,9	36,5 ± 7,5	-10,0*	44,5 ± 20,0	38,1 ± 12,3	-14,4*
Адипонектин, мкг/мл	8,5 ± 4,1	9,1 ± 3,6	6,7*	7,0 ± 2,8	7,7 ± 2,7	9,9*
вЧСРБ, мг/л	5,2 ± 3,3	4,3 ± 3,6	-17,7*	4,9 ± 1,80	4,36 ± 2,75	-11,0*

Примечание: ГХТЗ — гидрохлоротиазид; АД — артериальное давление; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; * — статистически значимые различия.

Таблица 7

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ЧЕРЕЗ 12 НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ ПЕРЕВОДА
НА ФИКСИРОВАННУЮ КОМБИНАЦИЮ ПЕРИНДОПРИЛ + ИНДАПАМИД**

Показатель	Исходная терапия лозартан + ГХТЗ, АД > 140/90 мм рт. ст.			Исходная терапия лозартан + ГХТЗ с целевым АД < 140/90 мм рт. ст.		
	исходно	12 недель	Δ%	исходно	12 недель	Δ%
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,1 ± 0,9	5,7 ± 1,0	-5,9*	5,4 ± 0,7	5,2 ± 0,7	-4,9*
HbA1c, %	5,8 ± 0,5	5,7 ± 0,5	-1,9	5,7 ± 0,5	5,5 ± 0,4	-3,7
Инсулин, мкЕд/мл	11,0 ± 5,3	10,5 ± 4,4	-5,0*	12,4 ± 4,0	11,7 ± 4,9	-6,0*
НОМА-IR	3,0 ± 1,6	2,7 ± 1,4	-10,0*	3,2 ± 1,2	2,9 ± 1,4	-10,3*

Примечание: ГХТЗ — гидрохлоротиазид; АД — артериальное давление; HbA1c — гликированный гемоглобин; * — статистически значимые различия.

диоренального континуума. Это объясняется тем, что она практически полностью устраняет дисбаланс между повышением афферентного и эфферентного давления в почке при артериальной гипертензии и ИР.

Благодаря исследованию ADVANCE применение при сахарном диабете (СД) 2-го типа фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом стало единственным доказанным вариантом лечения, который не только оказывает нефропротективное действие, но и снижает смертность при этой патологии.

Лечение Нолипрелом уменьшило среди больных СД 2-го типа риск смерти от всех причин на 14%, а сердечно-сосудистой смерти — на 18%. В группе лечения комбинацией периндоприл + индапамид риск развития коронарных осложнений снизился на 14%, а почечных осложнений — на 21%. Терапия комбинацией периндоприл + индапамид обеспечивала нефропротекцию у всех больных СД 2-го типа, даже у пациентов с исходным АД менее 120/70 мм рт. ст.

В 2010 году были представлены новые данные по оценке влияния комбинации периндо-

прил + индапамид на риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных СД 2-го типа и ХБП. Из 10 640 пациентов, включенных в ADVANCE, у 6125 не было нарушений ренальной функции, у 2482 нарушения ренальной функции соответствовали ХБП I–II стадии и у 2033 — III стадии ХБП. Польза от присоединения Нолипрела к лечению больных СД 2-го типа в виде снижения риска сердечно-сосудистых, почечных осложнений и смертности отмечена у всех пациентов независимо от исходного состояния почечной функции.

Дальнейший анализ результатов исследования ADVANCE выявил ряд интересных тенденций. Через 3 месяца лечения практически все пациенты перешли с комбинации периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг на комбинацию периндоприл 4 мг + индапамид 1,25 мг, а к концу периода наблюдения к этой терапии у 74% больных были добавлены другие антигипертензивные препараты (β-адреноблокаторы — 31%, антагонисты кальция — 32%, антагонисты рецепторов ангиотензина II — 10%, другие антигипертензивные средства — 27%). То есть большинство пациентов либо

population: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(3):383–391.

5. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2134–2140.

6. Maggio A, Wacker J, Montecucco F, Galan K, Pelli G, Mach F et al. Serum resistin and inflammatory and endothelial activation markers in obese adolescents. *J Pediatr.* 2012;161(6):1022–1027.

7. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley R, Lee G, Zhang Y et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med.* 1995;1(11):1155–1161.

8. Lönnqvist F, Nordfors L, Jansson M, Thörne A, Schalling M, Arner P. Leptin secretion from adipose tissue in women. Relationship to plasma levels and gene expression. *J Clin Invest.* 1997;99(10):2398–2404.

9. Meyer C, Robson D, Rackovsky N, Nadkarni V, Gerich J. Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol.* 1997;273(5 Pt 1):E903–E907.

10. Montani J, Antic V, Yang Z, Dulloo A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int J Obes.* 2002;26(Suppl 2):S28–S38.

11. Kramer H, Saranathan A, Luke A, Durazo-Arvizu R, Guichan C, Hou S et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(5):1453–1459.

12. Martinez Cantarin M, Waldman SA, Doria C, Frank AM, Maley WR, Ramirez CB et al. The adipose tissue production of adiponectin is increased in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2013;83(3):487–494.

13. Menon V, Li L, Wang X, Greene T, Balakrishnan V, Madero M et al. Adiponectin and mortality in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(9):2599–2606.

14. Menzaghi C, Salvemini L, Fini G, Thompson R, Mangiacotti D, Di Paola R et al. Serum resistin and kidney function: a family-based study in non-diabetic, untreated individuals. *PLoS One.* 2012;7(6):e38414.

15. Agrawal S, Shlipak MG, Kramer H, Jain A, Herrington DM. The association of chronic kidney disease and metabolic syndrome with incident cardiovascular events: multiethnic study of atherosclerosis. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:806102. doi:10.1155/2012/806102

16. Kunitura A, Amano T, Uetani T, Harada K, Yoshida T, Suzuki A et al. Prognostic impact of concurrence of metabolic syndrome and chronic kidney disease in patients undergoing coronary intervention: involvement of coronary plaque composition. *J Cardiol.* 2013;61(3):189–195.

17. Johnson DW, Armstrong K, Campbell SB, Mudge DW, Hawley CM, Coombes JS et al. Metabolic syndrome in severe chronic kidney disease: prevalence, predictors, prognostic significance and effects of risk factor modification. *Nephrology (Carlton).* 2007;12(4):391–398.

18. Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Ahn YK, Jeong MH et al.; Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. Association of metabolic syndrome and renal insufficiency with clinical outcome in acute myocardial infarction. *Metabolism.* 2013;62(5):669–676.

19. Xu H, Huang X, Arnlöv J, Cederholm T, Stenvinkel P, Lindholm B et al. Clinical correlates of insulin sensitivity and its association with mortality among men with CKD stages 3 and 4. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(4):690–697.

20. Chan DT, Watts GF, Irish AB, Ooi EM, Dogra GK. Insulin resistance and the metabolic syndrome are associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Am J Hypertens.* 2013;26(9):1155–1161.

21. Briffa JF, McAinch AJ, Poronnik P, Hryciw DH. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;305(12):F1629–F1636.

22. Axelsson J, Stenvinkel P. Role of fat mass and adipokines in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(1):25–31.

23. Raikou VD, Gavril S. Metabolic syndrome and chronic renal disease. *Diseases.* 2018;6(1):12. doi:10.3390/diseases6010012

24. Khaled N, Brent M. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2014;7:421–435. doi:10.2147/DMSO.S45183

25. Dagogo-Jack S, Ovalle F, Landt M, Gearing B, Coyne D. Hyperleptinemia in patients with end-stage renal disease undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1998;18(1):34–40.

26. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne D, Klein S, Santiago J, Hmiel S et al. Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(3):847–850.

27. Sharma K, Considine R, Michael B, Dunn S, Weisberg L, Kurnik B et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1997;51(6):1980–1985.

28. Axelsson J, Bergsten A, Qureshi A, Heimbürger O, Bárány P, Lönnqvist F et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int.* 2006;69(3):596–604.

29. Menzaghi C, Salvemini L, Fini G, Thompson R, Mangiacotti D, Di Paola R et al. Serum resistin and kidney function: a family-based study in non-diabetic, untreated individuals. *PLoS One.* 2012;7(6):e38414.

30. Malyszko J, Malyszko J, Mysliwiec M. Visfatin, a new adipocytokine, is predominantly related to inflammation/endothelial damage in kidney allograft recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(1):150–153.

31. Doumatey A, Zhou J, Huang H, Adeleye J, Balogun W, Fasanmade O et al. Circulating adiponectin is associated with renal function independent of age and serum lipids in West Africans. *Int J Nephrol.* 2012;2012:730920. doi:10.1155/2012/730920. doi:10.1155/2012/730920

32. Sharma K, Ramachandrarao S, Qui G, Usui H, Zhu Y, Dunn S et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest.* 2008;118(5):1645–1656.

33. Недогода С. В. Ожирение в практике терапевта. М.: Эксмо-Пресс, 2017. 304 с. [Nedogoda SV. Obesity in therapeutical practice. M.: Eksmo-Press, 2017. 304 p. In Russian].

34. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME; REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(1):92–99.

35. Карпов Ю. А., Деев А. Д. от имени врачей — участников исследования ПРИВИЛЕГИЯ. Исследование ПРИВИЛЕГИЯ — Престариум В лечении артериальной гипертонии: антигипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом. Кардиология. 2007;7:35–40. [Karpov YuA, Deev AD. Participants of the PRIVILEGIYA Study. PRIVILEGIYA (Privilege) Study — Prestarium in the treatment of arterial hypertension: antihypertensive efficacy and safety in comparison with enalapril. Kardiologiya. 2007;47:35–40. In Russian].

36. Ionescu DD. PREFER Investigators. Antihypertensive efficacy of perindopril 5–10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. *Clin Drug Investig.* 2009;29(12):767–776.

37. Fennessy PA, Campbell JH, Mendelsohn FA, Campbell GR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and atherosclerosis: relevance of animal models to human disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996;23(8): S30–32.

38. Koz C, Baysan O, Yokusoglu M, Uzun M, Yildirim M, Hasimi A et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Med Sci Monit*. 2009;15(7): PI 41–45.

39. Nedogoda S, Ledyeva AA, Chumachek EV, Tsoma VV, Mazina G, Salasyuk AS et al. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig*. 2013;33(8):553–561.

40. The Scientific Committee of the PERTINENT Sub-Study on behalf of the EUROPA-PERTINENT Investigators. PERTINENT-perindopril-thrombosis, inflammation, endothelial dysfunction and neurohormonal activation trial: a sub-study of the EUROPA study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003;17(1):83–91.

41. Tropeano A, Boutouyrie P, Pannier B, Joannides R, Balkestein E, Katsahian S et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006;48(1):80–86.

42. Недогода С. В., Смирнова В. О., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В. и др. Возможности индапамида в ангиопротекции у пациентов с метаболическим синдромом после терапии тиазидсодержащими комбинациями. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(3):193–197. doi:10.18087/rhj.2016.3.2245 [Nedogoda SV, Smirnova VO, Hripaeva VJu, Palashkin RV, Ledyeva AA, Chumachek EV et al. Angioprotective possibilities of indapamide in patients with metabolic syndrome after thiazide-based combinations therapy. *Russian Heart Journal*. 2016;15(3):193–197. doi:10.18087/rhj.2016.3.2245 In Russian].

43. Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Цома В. В., Мазина Г. Г., Саласюк А. С. и др. Сравнительная эффективность периндоприла А и лозартана у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2012;1(93):63–69. [Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachek EV, Tsoma VV, Mazina GG, Salasyuk AS et al. Comparative effectiveness of perindopril A and losartan in patients with arterial hypertension and obesity. *Rus J Cardiol*. 2012;1(93):63–69. In Russian].

44. Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017;2:5–11. doi:10.18565/cardio.2017.2.5-11 [Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, Tsoma VV, Salasyuk AS, Smirnova VO et al. Optimization of blood pressure control, metabolic disorders and target organs protection with perindopril + indapamide fixed combination in treated hypertensive patients. *Kardiologiya*. 2017;2:5–11. doi:10.18565/cardio.2017.2.5-11 In Russian].

45. Недогода С. В. Нефропротекция при сахарном диабете 2-го типа: Уроки исследования ADVANCE. *Фарматека*. 2011;14:40–43. [Nedogoda SV. Renoprotection in type 2 diabetes mellitus patients: results of the ADVANCE study. *Pharmateca*. 2011;14:40–43. In Russian].

46. Dahlöf B, Gosse P, Guéret P. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens*. 2005;23(11):2063–70.

Информация об авторах

Недогода Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Чумачек Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Цома Вера Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Саласюк Алла Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Смирнова Виктория Олеговна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Хрипаева Виктория Юрьевна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Палашкин Роман Витальевич — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Попова Екатерина Андреевна — аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Author information

Sergey V. Nedogoda, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University;

Elena V. Chumachek, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University;

Vera V. Tsoma, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University;

Alla S. Salasyuk, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University;

Victoria O. Smirnova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University;

Victoria Yu. Hripaeva, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University;

Roman V. Palashkin, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University;

Ekaterina A. Popova, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Continuing Medical Education, Volgograd State Medical University.