

ОЦЕНКА КЛУБОЧКОВЫХ И КАНАЛЬЦЕВЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПИЕЛОНЕФРИТОМ

М. П. Алимухамедова

Н. Х. Мухамедова

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Установлено, что более 50% летальных исходов у больных с терминальной почечной недостаточностью, получавших заместительную почечную терапию обусловлены сердечно-сосудистыми причинами. Ранняя диагностика для предупреждения развития осложнений тубулоэпителиальной системы почек у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом и артериальной гипертензией - одна из актуальных задач клиницистов нашей страны в силу потребности в мерах по увеличению продолжительности активной жизни населения. Её решение зависит, в том числе, и от своевременного выявления факторов риска, разработки маркеров рационального применения профилактических стратегий.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые осложнения, микроальбуминурия.

ASSESSMENT OF GLUMERULAR AND TUBULAR DISORDERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS, ARTERIAL HYPERTENSION, PYELONEPHRITIS

ABSTRACT

It has been established that more than 50% of deaths in patients with end-stage renal disease who received renal replacement therapy are due to cardiovascular causes. Early diagnosis to prevent the development of complications of the tubuloepithelial system of the kidneys in patients with diseases of the cardiovascular system, diabetes mellitus and arterial hypertension is one of the urgent tasks of clinicians in our country due to the need for measures to increase the duration of the active life of the population. Its solution depends, among other things, on the timely identification of risk factors, the development of markers for the rational use of preventive strategies.

Keywords: diabetes mellitus, arterial hypertension, cardiovascular complications, microalbuminuria.



В ходе исследований установлено, что более 50% летальных исходов у больных с терминальной почечной недостаточностью, получавших заместительную почечную терапию, обусловлены сердечно-сосудистыми причинами. Это грубые нарушения гемодинамики, метаболизма, гормонального обмена, лежащие в основе ускоренного атерогенеза, артериосклероза и кальцификации сосудов. У больных с сердечно-сосудистой патологией даже умеренная гиперкреатинемия, незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ассоциируются с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности. То есть даже умеренная почечная недостаточность ухудшает прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [13].

Другие органы-мишени эссенциальной артериальной гипертензии - миокард и сосудистая стенка, как правило, вовлекаются параллельно с нарастанием дисфункции эндотелия, локально-почечным признаком, которые можно определять по увеличению экскреции альбумина с мочой. Вместе с тем, именно у больных с микроальбуминурией поражение других органов-мишеней оказывается наибольшим. Частота гипертрофии левого желудочка при эссенциальной артериальной гипертензии с микроальбуминурией может достигать 55%, гипертонической ретинопатии - 69% [15,16].

Связь между микроальбуминурией и увеличением индекса массы миокарда левого желудочка, как наиболее надежный эхокардиографический признак гипертрофии левого желудочка подтверждена результатами анализа пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией высокого риска, включенных в исследование LIFE [14].

Клиническими исследованиями выявлена ассоциация микроальбуминурии с увеличением жесткости сосудистой стенки, демонстрирующей нарастание каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны до 12 м/с [18].

Поэтому необходимо периодическое обследование всех больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, особенно страдающих эссенциальной артериальной гипертензией для выявления микроальбуминурии. Определение микроальбуминурии в динамике, в свою очередь, может быть одним из критериев эффективности лечебных и профилактических мер [19].

Оценка фильтрационной функции почек расчетными методами (формулы Cockcroft-Gault, MDRD) с выявлением снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² или клиренса эндогенного креатинина приобретает особую

важность с точки зрения долгосрочного прогноза больных эссенциальной гипертензией - не только риска терминальной почечной недостаточности, но и вероятности сердечно-сосудистых осложнений.

Такое ухудшение фильтрационной функции почек, иногда выявляемое при нормальной креатининемии, соответствует 3-й и последующим стадиям хронической болезни почек "наднефрологического" понятия, предложенного National Kidney Foundation (США) для описания общепопуляционных закономерностей течения хронических нефропатий и выделения эпидемиологически значимых факторов риска терминальной почечной недостаточности [1, 2, 7].

Эссенциальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые факторы риска являются наиболее важными детерминантами хронической болезни почек. По данным регистра NHANES III, скорость клубочковой фильтрации, не выше 60 мл/мин, регистрируется у 13% общей популяции, без сахарного диабета 1 и 2 типа [3, 6].

Стойкое снижение скорости клубочковой фильтрации при эссенциальной гипертензии повышает не только вероятность необратимого ухудшения функции почек, но и риск сердечно-сосудистых осложнений.

Популяционные исследования Health, Aging, and Body Composition Study, включавшие 1124 афроамериканцев и 1676 белых пожилых жителей США, свидетельствуют о том, что в группе с наименьшей (<59,2 мл/мин) по сравнению с наибольшей (>86,7 мл/мин) скоростью клубочковой фильтрации вероятность хронической сердечной недостаточности возрастала в 1,8 - 2,7 раза [9].

Своевременное обнаружение снижения СКФ при эссенциальной гипертензии необходимо, в первую очередь для устранения предрасполагающих факторов (повышенного АД, ожирения, курения, инсулинорезистентности и нарушений обмена липопротеидов) изменения схемы антигипертензивной терапии [10, 13].

Общепризнано, что сердечно-сосудистые осложнения и хроническая почечная недостаточность имеют общие факторы риска: эссенциальную артериальную гипертензию, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, курение.

По мере формирования почечного поражения нарастает риск сердечно-сосудистых осложнений за счет появления ассоциированных со стойким снижением скорости клубочковой фильтрации факторов риска (анемия, гипергомоцистеинемия, нарушения

фосфорно-кальциевого обмена). Поэтому маркеры почечного поражения (повышение мочевого экскреции альбумина, микроальбуминурия, снижение скорости клубочковой фильтрации, гиперкреатининемия) могут быть интегральными маркерами неблагоприятного прогноза в общей популяции, отражающими высокую вероятность как сердечно-сосудистых осложнений и необратимого ухудшения почечной функции. Концепция кардио-ренальных взаимоотношений предполагает возможность интегральных терапевтических подходов, действующих на общие для сердечно-сосудистых заболеваний и почечного поражения звенья патогенеза, и позволяющих предупредить как мозговой инсульт хроническую сердечную недостаточность, острый коронарный синдром / острый инфаркт миокарда, так и терминальную почечную недостаточность [4,12].

Следовательно, выявление и мониторинг параметров почечного поражения (альбуминурия) и состояния фильтрационной функции почек (креатининемия, скорость клубочковой фильтрации, становятся приоритетной задачей не только нефролога и кардиолога, но и врача общей практики, осуществляющего амбулаторное ведение больных эссенциальной гипертензией, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа.

Именно поэтому признаки поражения почек обсуждены в Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии Российского Медицинского Общества по Артериальной Гипертонии [17].

Первоочередным маркером почечного поражения, выявляемого уже при скрининговом обследовании больших групп общей популяции, является микроальбуминурия. Увеличение экскреции альбумина с мочой является следствием нарушений межклеточных взаимодействий в капиллярных петлях почечных клубочков, связанных с глобальной дисфункцией гломерулярных эндотелиоцитов.

Как правило, расстройство функции эндотелия носит не только локально-почечный, но и генерализованный характер. Поэтому у больных микроальбуминурией возрастает риск сердечно-сосудистых осложнений, в том числе фатальных [19].

Эндотелиоцит является основной мишенью для факторов, предрасполагающих к микроальбуминурии. Повышение АД сопровождается интенсификацией воздействия на эндотелий гемодинамического удара, так называемого shear stress, в условиях которого эндотелиоциты растягиваются, нарушая взаимодействие между ними. Сам по себе гемодинамический удар способен увеличивать

экспрессию эндотелиальными клетками некоторых вазоактивных молекул с вазоконстрикторными свойствами (ангиотензин- II, эндотелин-1), молекул адгезии (VCAM-1), компонентов эндотелий-зависимого звена гемостаза (ингибитор активатора плазминогена типа 1). Экскреция альбумина с мочой нарастает, в первую очередь, с повышением систолического АД.

Вазоактивные молекулы, участвующие в патогенезе эссенциальной гипертензии, индуцируют нарушение функции эндотелиоцитов. Повреждающее действие на эти клетки оказывают перекиси и свободные кислородные радикалы, образующиеся особенно интенсивно у курильщиков; липопротеиды низкой и очень низкой плотности; триглицериды, избыток глюкозы, инсулина конечные продукты гликозилирования.

Особое значение в формировании дисфункции эндотелия имеют адипокины - биологически активные вещества, продуцируемые адипоцитами, относящиеся к пулу бурой жировой ткани, преобладающему при абдоминальном ожирении. Нарушению функции эндотелиоцитов принадлежит ведущая роль в патогенезе поражения почек, ассоциированного с абдоминальным ожирением, при котором максимален риск сердечно-сосудистых осложнений. Среди медиаторов дисфункции эндотелия при ожирении называют и лептин "гормон насыщения", накапливающийся у этих пациентов в условиях типичного феномена лептинорезистентности, а также альфа-фактор некроза опухолей, интерлейкин-6, резистин и другие адипокины. Расстройство эндотелий-зависимой вазодилатации и микроальбуминурию у молодых больных абдоминальным ожирением удается обнаружить, когда выраженная артериальная гипертензия и инсулинорезистентность еще не появились. Обследование молодых мужчин с абдоминальным ожирением, нормотензивных без инсулинорезистентности, выявило четкое нарастание частоты микроальбуминурии по мере увеличения сывороточной концентрации лептина. У части этих больных радиоизотопная сцинтиграфия почек демонстрировала значительное снижение почечного плазмотока после однократного приема каптоприла, свидетельствующего об истощении почечного функционального резерва, наличии расстройств внутрпочечной гемодинамики, связанных, в первую очередь, с выраженной дисфункцией гломерулярных эндотелиоцитов. Именно у пациентов с истощенным почечным функциональным резервом зарегистрированы максимальные значения других маркеров нарушений функции эндотелиоцитов, в частности, плазменной концентрации эндотелина-1; выраженное ухудшение эндотелий-зависимой вазодилатации,

рассчитанной по динамике диаметра плечевой артерии в ответ на прием нитроглицерина.

Указывая на ранние стадии поражения почек, например, при эссенциальной артериальной гипертензии, микроальбуминурия одновременно свидетельствует о максимальной вероятности хронической сердечной недостаточности, острого инфаркта миокарда и мозгового инсульта.

Возможность замедлять поражения органов-мишеней с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина II убедительно продемонстрирована клиническими исследованиями пациентов с диабетическим поражением почек, в том числе тяжелым (протеинурия >1 г/сутки, умеренная гиперкреатининемия).

Ирбесартан - блокатор рецепторов ангиотензина II, изучен в исследованиях пациентов с разными стадиями диабетического почечного поражения. Результаты этих исследований внедрены в практику ведения пациентов с артериальной гипертензией высокого риска. Назначение им ирбесартана в качестве базисного антигипертензивного препарата зачастую позволяет реально улучшить долгосрочный прогноз.

Ирбесартан - единственный АРА, эффективность которого подтверждена на всех этапах: от микроальбуминурии до ХПН.

Значительный опыт использования ирбесартана накоплен при тяжелом (протеинурия >1 г/сутки, умеренная гиперкреатининемия) диабетическом поражении почек. У значительной части 1554 больных диабетической нефропатией, включенных в исследование IDNT, констатировано ухудшение фильтрационной функции почек (креатининемия, в среднем, составляла 1,7 мг/дл, протеинурия достигала нефротического уровня, в среднем, 4,2 г/сутки). Пациенты были рандомизированы к приему ирбесартана (300 мг/сутки), длительно действующего дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина (10 мг/сутки) или плацебо (стандартная антигипертензивная терапия). В качестве целевого уровня АД была определена величина $\leq 135/85$ мм рт. ст. Контроль АД считали адекватным при снижении систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. у больных с исходным САД >145 мм рт.ст .

В течение периода наблюдения (в среднем 2-3 года) у больных, получавших ирбесартан, отмечено снижение риска терминальной почечной недостаточности на 23% по сравнению с группами, получавшими плацебо или амлодипин. При сравнении с группой плацебо оказалось, что с назначением ирбесартана риск удвоения уровня сывороточного креатинина уменьшился на 33% ($p=0,003$). В

сопоставлении с амлодипином риск двукратного роста креатининемии снижался на 37% ($p < 0,001$).

Достоверных различий в выраженности влияния ирбесартана, амлодипина и антигипертензивных препаратов, использовавшихся в качестве плацебо, на риск сердечно-сосудистых осложнений в ходе исследований IDNT выявить не удалось. Тем не менее, прием амлодипина сопровождался снижением частоты острого инфаркта миокарда на 42% ($p = 0,02$) по сравнению с пациентами группы плацебо. Ирбесартан обуславливал снижение заболеваемости хронической сердечной недостаточностью на 38% ($p = 0,048$) в сопоставлении с теми, кто принимал плацебо, и на 35% ($p = 0,004$) в группе с амлодипином.

Данные исследований IDNT уточнили некоторые закономерности прогрессирования диабетической нефропатии и формирования сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа.

Пожилой возраст, мужской пол, длительная история сахарного диабета 2 типа, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и хронической сердечной недостаточности, высокая величина соотношения альбумин/креатинин мочи и гипальбуминемия указывают на высокую вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее значимыми факторами риска оказались сердечно-сосудистые заболевания (относительный риск сердечно-сосудистых осложнений 2,0, $p < 0,0001$) и высокое соотношение альбумин/креатинин мочи (относительный риск 1,29 при увеличении его на 1 стандартный логарифм, $p = 0,0002$).

Риск терминальной почечной недостаточности удваивался при двукратном увеличении протеинурии. А уменьшение экскреции белков с мочой в течение первых 12 месяцев лечения сопровождалось снижением вероятности необратимого ухудшения функции почек на 66% ($p < 0,001$) [5].

Способность тормозить поражение органов-мишеней на ранних стадиях особенно важна с точки зрения улучшения долгосрочного прогноза у больных эссенциальной артериальной гипертензией, сочетанной с сахарным диабетом 2 типа, определяет целесообразность назначения блокаторов рецепторов ангиотензина II большинству пациентов.

Применение блокаторов рецепторов ангиотензина II позволяет предупредить сердечно-сосудистые осложнения и прогрессирование почечного поражения, что снижает частоту инвалидизирующих и фатальных осложнений артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа.

Поэтому показания к их назначению в настоящее время существенно расширились в первую очередь в ситуациях, когда улучшение долгосрочного прогноза приобретает решающее значение.

Ишемическая нефропатия рассматривается как потенциальная причина неконтролируемой АГ и прогрессирующего снижения почечной функции у больных СД типа 2. Среди пациентов с генерализованным атеросклерозом у 50% выявлен СД 2 типа. При оценке аорто-окклюзивных заболеваний и степени снижения кровотока в конечностях оказалось, что у 40 % из них был ассоциированный стеноз почечных артерий, более чем у 50 % - односторонний стеноз, у 30 % - билатеральный .

Патогенез поражения почек в сочетании с СД 2 типа и АГ сложен. Однако он может быть сведен к оксидативному стрессу, дисфункции эндотелия и нарушению микроциркуляции. При этом вклад обоих заболеваний и суммарный патологический процесс часто перекрещиваются.

У больных АГ в сочетании с СД 2 типа дисфункция эндотелия почечных капилляров и нарушения микроциркуляции проявляются, прежде всего, развитием микроальбуминурии, которая значительно повышает сердечно-сосудистую смертность.

Микроальбуминурия отражает системную дисфункцию эндотелия, проявляющуюся развитием атеросклероза коронарных, церебральных и периферических сосудов у больных АГ. Поэтому предотвращение снижения функции почек способно реально снизить сердечно-сосудистую смертность у больных не только СД 2 типа, но и АГ. Выраженность микроальбуминурии тесно коррелирует с увеличением риска ишемической болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта у больных с СД 2 типа.

Гипертоническая нефропатия возникает у пациентов с АГ вследствие нарушения работы почечных гемодинамических механизмов, защищающих клубочки от повреждающего действия повышенного АД. В результате в почках параллельно развиваются два принципиально разных патологических процесса: ишемическое и гипертрофическое повреждение клубочков, которые в итоге формируют фокально-сегментарный гломерулосклероз и ведут к утрате почечной функции. Первая причина состоит в избыточной ауторегуляторной реакции, которая осложняется обструктивным гиалинозом афферентных артериол, ишемическим повреждением клубочков и потерей функционирующих нефронов. Существенный вклад в эти патологические сдвиги вносит также механическое повреждение подоцитов и мезангиальных клеток,

способствующее их профибротическому перерождению и развитию воспалительной реакции в окружающей мезангиальной ткани.

Основные положения гипертонической формы хронической почечной недостаточности отмечают особенности течения гипертонического нефрита, в первую очередь, его сравнительную доброкачественность. Эта форма характеризуется длительным периодом до 20-30 лет, трудностью своевременного распознавания. Нередко даже при давлении свыше 200 мм. рт. ст. больные, особенно молодого возраста, сохраняют работоспособность.

В результате исследований разработан метод автоматического суточного мониторирования АД при почечных поражениях. Изменения АД у больных хроническим гломерулонефритом фиксировались, в том числе и под влиянием таких экзогенных факторов, как введение анестезирующих и снотворных препаратов, применяющихся в лечении артериальной гипертонии; а также в зависимости от фазы активности (сон, пробуждение, бодрствование), т.е. по причинам, близким к используемым сегодня при мониторинге АД и оценке точности его самоконтроля, осуществляемого пациентом на амбулаторном приеме [9].

В настоящее время в мире наблюдается рост числа больных сахарным диабетом с поражением почек – диабетической нефропатии.

Диабетическая нефропатия тяжелое, прогностически неблагоприятное осложнение сахарного диабета. Патогенез заболевания сложен и окончательно не выяснен. Традиционно диабетическую нефропатию рассматривают как невоспалительное поражение почек, в развитии которого ведущая роль принадлежит гипергликемии и связанным с ней нарушением метаболизма, изменением почечной гемодинамики.

Данные последних десятилетий, позволяют дополнить картину патогенеза диабетической нефропатии ролью воспаления. В ряде клинических и экспериментальных исследований показана роль мигрирующих в почки воспалительных клеток (прежде всего моноцитов/ макрофагов) в развитии гломерулярного и интерстициального фиброза при сахарном диабете.

Одним из основных проявлений снижения функции почек при диабетической нефропатии является анемия, тяжесть которой нарастает по мере прогрессирования почечной недостаточности. Развитие анемии не только снижает толерантность к физическим и умственным нагрузкам, трудоспособность и качество жизни, но и является одним из ведущих механизмов прогрессирования таких микрососудистых осложнений сахарного диабета, как

ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность [20].

Достижением современной нефрологии стало обоснование научного положения о том, что механизмы прогрессирования различных нефропатий на определенных этапах идентичны. Данное положение легло в основу разработки ренопротективной стратегии.

В целом алгоритм диагностики ХПН довольно прост. Необходимо установить маркеры почечного повреждения, которые независимо от уровня СКФ будут подтверждать наличие этого состояния. К маркерам почечного повреждения относят микроальбуминурию, явную протеинурию, изменения в осадке общего анализа мочи, данные визуализирующих методов исследования и т.д. В случаях их отсутствия в качестве маркера почечного повреждения может выступать СКФ менее 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$, при которой фибротические изменения в почечной паренхиме уже значительны, а масса действующих нефронов, по определению М.Я. Ратнера и соавт., снижена, по крайней мере, вдвое [8,13].

Наиболее ранним и чувствительным признаком повреждения почек у лиц без первичной почечной патологии, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является микроальбуминурия.

При оценке микроальбуминурии эксперты Европейского комитета KDIGO отдают предпочтение соотношению альбумин - креатинин в утренней порции мочи. Выраженное в единицах мг/г оно практически полностью соответствует суточной микроальбуминурии в мг за сутки.

Эксперты KDIGO указывают на несостоятельность терминов микро-макроальбуминурия и, соглашаясь с их использованием в настоящий момент, предполагают, что в будущем они подлежат замене.

Эволюция учения о болезнях почек достаточно стремительна, однако классические представления о главных нефрологических проблемах сохраняют свое значение.

Ранняя диагностика для предупреждения развития осложнений тубулоэпителиальной системы почек у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом и артериальной гипертензией - одна из актуальных задач клиницистов нашей страны в силу потребности в мерах по увеличению продолжительности активной жизни населения. Её решение зависит, в том числе, и от своевременного выявления факторов риска, разработки маркеров рационального применения профилактических стратегий.

REFERENCES

1. Бегун И.В. Индекс резистентности в диагностике заболеваний почек – возможности и ограничения//Нефрология.-2019.-№4.-С18-28.
2. Брциева З.С. Метаболические предикторы нефропатии у больных хроническим пиелонефритом // Современные наукоемкие технологии, 2017.-№3- С. 55-56.
3. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. -М., 2018 – 23 с.
4. Кузьмин О.Б., Бучнева Н.В. Почечные гемодинамические механизмы формирования гипертонической нефропатии //Нефропатия.-2019.-№4.-С.28-36
5. Кутырина И.М., Савельева С.А. Вклад в ожирение в поражение почек у больных сахарным диабетом 2 типа //Тер.арх.-2016.-№6.-С.21-27.
6. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. //Тер. Архив.- 2017.-№ 6.-С. 39 – 46
7. Смирнов А.В., Добронравов В.А. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации //Нефрология.-2017.-№4.-С.7-17.
8. Ратнера М.Р Фомин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю. Ишемическая болезнь почек и сочетанные хронические нефропатии: клинические и прогностические особенности //Тер. Арх.-2017.-№6.-С.44-49.
9. Шутов А.М., Серов В.А. Митральная регургитация у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек //Нефрология.-2018.-№1.-С.19-23.
10. Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. //Ann. Intern. Med.- 2013.-Vol. 138(7).-P. 542-549
11. Diabetic nephropathy. Can renoprotection be extrapolated to cardiovascular protection? //Circulation.- 2012.-Vol. 106.-P. 643 – 645
12. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. //N. Engl. J. Med.- 2019.-Vol. 345.-P. 851 – 60
13. Munakata M., Nunokawa T., Yoshinaga K. Brachial-ankle pulse wave velocity is an independent risk factor for microalbuminuria in patients with essential hypertension - a Japanese trial on the prognostic implication of pulse wave velocity (J-TOPP) //Hypertens. Res.- 2016.-Vol. 29(7).-P. 515 – 521.

14. Parving H-H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes.// N. Engl. J. Med.- 2018.-Vol. 345.-P. 870 - 878
15. Schmieder R.E., Krekler M. Observational study of blood pressure control and microalbuminuria in type 2 diabetics on irbesartan or irbesartan/HCTZ. MMW Fortschr. Med. 2015.-Vol. 147-P. 97-101
16. Zoja C., Benigni A., Remuzzi G. Protein overload cells to release vasoactive and inflammatory mediators. //Exp Nephrol .-2019.-Vol. 7(5-6).-P. 420-428.

