

Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов с аллогенным почечным трансплантатом в поздний послеоперационный период

Л.А. Рогозина^{1,2}, И.Л. Давыдкин¹, Е.В. Парабина²

¹ Кафедра госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89, Россия

² Отделение нефрологии клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443079 Самара, пр. Карла Маркса, 165Б, Россия

Markers of endothelial dysfunction in patients at long-term period after kidney transplantation

L.A. Rogozina^{1,2}, I.L. Davydkin¹, E.V. Parabina²

¹ Chair of hospital therapy with the transfusiology course, FSBEI HPE Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya Str., Samara 443099, Russian Federation

² Nephrology department, Clinics of FSBEI HPE Samara State Medical University, 265-B Karla Marksa Ave., Samara 443079, Russian Federation

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, почечный трансплантат, скорость клубочковой фильтрации

Резюме

Цель исследования: провести анализ состояния функции эндотелия у пациентов с аллогенным почечным трансплантатом в поздний послеоперационный период.

Материалы и методы: в исследование включено 79 человек, перенесших первичную трупную аллотрансплантацию почки. Все пациенты были стратифицированы на две группы. В первой группе показатель скорости клубочковой фильтрации (СКФ) был менее 60 мл/мин ($n=52$), во второй группе – равен и более 60 мл/мин ($n=27$). В работе исследовалась гемомикроциркуляция методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с определением резерва капиллярного кровотока (РКК). Производилась оценка показателя уровня эндотелина-I (ЭТ-I), уровня ингибитора активатора плазминогена-I (РАI-I), фактора Виллебранда (vWF), С-реактивного белка (СРБ).

Результаты: в группе пациентов с показателем СКФ ниже 60 мл/мин. выявлено статистически значимое повышение уровня эндотелина-I (ЭТ-I) – $U(10;14)=35, p=0,04$, С-реактивного белка (СРБ) – $U(52;27)=445, p=0,03$, ингибитора активатора плазминогена-I (РАI-I) – $U(52;27)=56, p=0,004$, фактора Виллебранда – $U(17;9)=39,5, p=0,05$, снижение резервного капиллярного кровотока – $U(22;24)=111, p=0,001$. Кроме показателей СРБ и ЭТ-I для всех маркеров выявлена значимая корреляция между показателями дисфункции эндотелия и СКФ.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о значимом повышении показателей дисфункции эндотелия у пациентов после аллогенной почечной трансплантации почки в позднем послеоперационном периоде с показателями СКФ менее 60 мл/мин.

Адрес для переписки: Рогозина Лариса Александровна
e-mail: larisarogozina@rambler.ru

Corresponding author: Larisa A. Rogozina
e-mail: larisarogozina@rambler.ru

Abstract

Aim: to study the function of endothelium in patients at the late period after kidney transplantation.

Materials and methods: 79 kidney transplant recipients were included into the study. The levels of endothelin-I, C-reactive protein, inhibitor of activator of plasminogen-I, von Willebrand factor and capillary flow reserve estimated by laser Doppler flowmetry method were measured the in the group of patients with the glomerular filtration rate (GFR) below 60 ml/min and equal or higher than 60 ml/min. The GFR level was calculated by CKD-EPI method.

Results: a statistically significant increase in the levels of endothelin-I (U (10;14)=35, $p=0.04$), C-reactive protein (U (52;27)=445, $p=0.03$), plasminogen activator inhibitor-1 (U (52;27)=56, $p=0.004$), the von Willebrand factor (U (17;9)=39.5, $p=0.05$) and decreased level of capillary flow reserve (U (22;24)= 111, $p=0.001$) were detected in the group of patients with the GRF below 60 ml/min compared to the second group. We found a significant correlation between the level of plasminogen activator inhibitor-1, von Willebrand factor, capillary flow reserve and glomerular filtration rate.

Conclusion: at long-term after kidney transplantation, patients with GFR below 60 ml/min more often have endothelial dysfunction that those with higher GFR.

Key words: renal allograft dysfunction, endothelial dysfunction, glomerular filtration rate

Введение

В настоящее время трансплантация почки – наиболее эффективный метод лечения терминальной почечной недостаточности. После трансплантации почки уменьшается уровень уремии, нормализуется гемодинамика, корригируется анемия, но может сохраняться нарушение функции сосудистого эндотелия [1]. По данным Каабака М.М. с соавторами [2] пусковым моментом в развитии дисфункции эндотелия является сам процесс пересадки органа, главным образом первоначальная травма – ишемия и реперфузия, что приводит к началу изменений в донорском органе. Нарушение функции эндотелия выделяют как один из важнейших механизмов прогрессирования гломерулярных поражений почек [3, 4]. Это мнение подтверждено и другими учеными [5]. Выраженная активация иммунной системы с активацией провоспалительных механизмов являются дополнительными факторами повреждения эндотелия. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является оценка содержания в крови факторов, уровень которых коррелирует со степенью его повреждения [6]. Взаимосвязь дисфункции эндотелия с состоянием работы почек изучается в настоящее время чаще у пациентов с нативными почками. Известна работа Бобковой И.Н. (2007), где признаки дисфункции эндотелия выявлены у больных с прогрессирующими формами хронического гломерулонефрита и почечной недостаточностью [7]. Эти данные согласуются с результатами другой работы, где показано, что выраженность эндотелиальной дисфункции возрастает по мере прогрессирования ХБП [8]. Остается недостаточно изученным вопрос взаимосвязи дисфункции эндотелия и прогрессирования почечной недостаточности в группе пациентов с почечным трансплантатом в период более 6 месяцев после трансплантации.

Цель исследования

Провести анализ состояния функции эндотелия у пациентов с аллогенным почечным трансплантатом в поздний послеоперационный период.

Материалы и методы

В исследование включено 79 человек, перенесших первичную трупную аллотрансплантацию почки, в период с января 2011 г. по август 2014 г. Мужчины составили 45,6% всех наблюдений, женщины 54,4%. Основными заболеваниями, приведшими к терминальной почечной недостаточности, являлись хронический гломерулонефрит неуточненной морфологической формы ($n=68$); мочекаменная болезнь ($n=5$); аномалии развития мочеполовой системы и дисфункции мочевого пузыря, приведшие к рефлюкс нефропатии ($n=4$); синдром Альпорта ($n=2$). Средний возраст посмертных доноров составил 41,5 год (от 19 до 64 лет), основной причиной смерти явились: черепно-мозговая травма 55% и острое нарушение мозгового кровообращения – 45%. Медиана периода холодовой ишемии составила 17,7 часов, диапазон – 12,5-23 часа. Все пациенты получали трехкомпонентную базисную иммуносупрессивную терапию: такролимус в пролонгированной форме, в соответствии с рекомендуемыми целевыми концентрациями препарата в крови на данный период (6-5 нг/мл), а также микофеноловую кислоту в дозе 720 мг в сутки, метилпреднизолон 2 мг в сутки. Сопутствующую терапию принимали все пациенты – препараты группы ингибиторов АПФ (эналаприл в дозе 10 мг в сутки), антагонисты кальция (амлодипин 5 мг в сутки), группу статинов (аторвастатин 20 мг в сутки). В качестве критерия оценки функционального состояния трансплантата учитывался показатель СКФ. Все пациенты были разделены на две группы. В первой группе показатель СКФ был менее 60 мл/мин ($n=52$), во второй группе – равен и более 60 мл/мин ($n=27$).

Расчет СКФ производился по формуле СКД-ЕРИ с использованием почечного калькулятора [2, 7, 9]. Критериями не-включения в исследование были наличие сахарного диабета, наличие онкопатологии любой локализации, текущие инфекционные заболевания в стадии обострения и наличие значимого атеросклеротического поражения, острого отторжения, тромботических осложнений, чрезмерно высоких концентраций такролимуса, а также – наличие в послеоперационном анамнезе хирургических осложнений. Кроме общеклинического обследования, принятого в нефрологическом стационаре, для определения общей концентрации эндотелина-1 использовался набор "Antigen ЭТ ELISA", концентрация в плазме крови в норме 0,1-1 фмоль/мл. или не выявляется. Для определения общей концентрации ингибитор активатора пламиногена-1 использовался набор "Antigen PAI-1 ELISA". Диапазон нормальных значений концентрации PAI-1 определен как 7-43 нг/мл. Для определения показателей фактора Виллебранда использовался метод иммунофлюоресценции компании ROCHE, в норме данный показатель составляет от 50 до 150%. Определение СРБ проводилось на анализаторе "Hitachi-902" фирмы "Roch-Diagnostics", производства Японии с помощью коммерческого набора реактивов фирмы "Roch-Diagnostics" (Швейцария), в норме данный показатель составляет до 5 мг/л.

Исследовалась гемомикроциркуляция методом лазерной доплеровской флоуметрии на лазерном анализаторе капиллярного кровотока ЛАКК-02 производства НПП "Лазма" (г. Москва) с проведением окклюзионной пробы. Область исследования – зона Захарьина-Геда, в точке, расположенной по срединной линии на 4 см проксимальнее шиловидных отростков локтевой и лучевой костей на задней (наружной) поверхности предплечья. Общее время проведения пробы – 11 минут, из них 5 минут – регистрация исходного кровотока, затем 3-х минутная окклюзия и в течение последующих 3 минут регистрировалось восстановления кровотока после окклюзии. В данном исследовании определялся показатель резерва кровотока (РКК), отражающий состояние механизмов регуляции микроциркуляции: эндотелиальной, нейрогенной и миогенной природы, в норме данный показатель составляет от 300% и выше. Проба проводится путем пережатия на 3 минуты плеча манжетой тонометра (давление 220-255 мм рт.ст.), что приводит к стимулированию выработки организмом вазодилататоров вследствие компенсационной реакции на остановку кровотока. В период окклюзии происходит накопление вазоактивных веществ, а в период декомпрессии развивается реактивная гиперемия с максимальным заполнением кровью расширенных микрососудов. Для расчета средних значений изменений числовых параметров перфузии использовался математический аппарат обработки случайных процессов программного обеспечения АДФ.

С целью оценки различия по анализируемому признаку применялся критерий Манна-Уитни (U). Для анализа корреляционной связи между признаками применялся непараметрический показатель – коэффициент корреляции Спирмена (Rs). Результаты считались достоверными при вероятности ошибки $p \leq 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS 15.0.

Результаты

Группы пациентов сопоставимы по возрасту и полу. Соотношение мужчин и женщин составило 44% к 56% и 48% к 52% в 1 и 2 группах соответственно (таблица 1).

Таблица 1 | Table 1

Сравнительная характеристика групп по полу и возрасту

Age and sex distribution of patients

Показатель	1 группа (n=52)	2 группа (n=27)
Мужчины	23 (44%)	13 (48%)
Женщины	29 (56%)	14 (52%)
Возраст, годы	39,4 ± 11,7	41,6 ± 8,5

При анализе клинических значений группы также сопоставимы по показателям протеинурии в первой группе 0,45±0,09 г/л, во второй группе 0,51±0,06 г/л и уровню артериального давления (АД). Среднее значение АД в первой группе 145 и 87 мм рт.ст, во второй группе среднее значение АД 132 и 82 мм рт.ст.

При анализе различия по уровню СРБ в группе 1 – медиана 1,9 (1,1; 6,2) мг/л, в группе 2 – медиана 0,9 (0,7; 2,3) мг/л, различия между группами

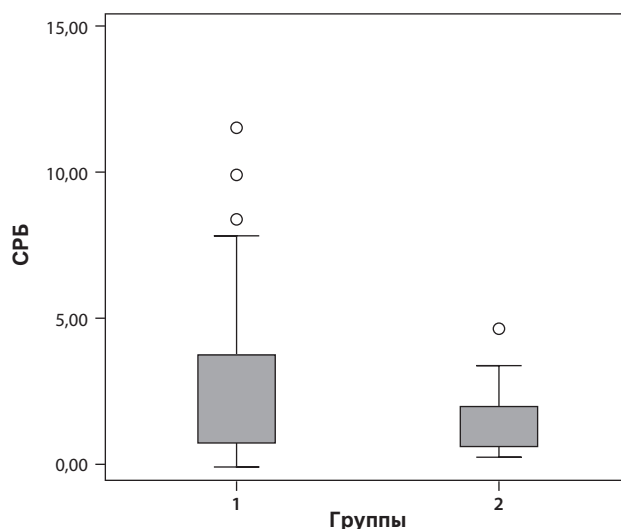


Рис. 1. Распределение показателя С-реактивного белка (СРБ) в группах. U (52;27)=445, $p=0,03$.

Fig. 1. Distribution of C-reactive protein between groups. U (52;27)=445, $p=0.03$.

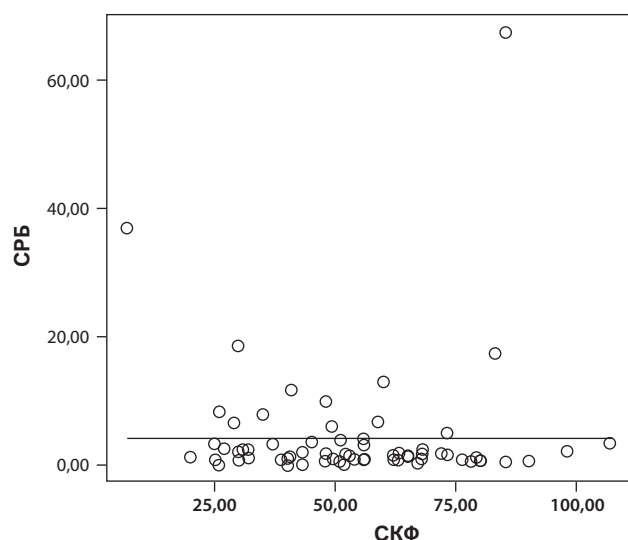


Рис. 2. Корреляционная взаимосвязь между показателями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровнем С-реактивного белка (СРБ). $R_s = -0,192, p = 0,1$.

Fig. 2. between C-reactive protein level and glomerular filtration rate. $R_s = -0,192, p = 0,1$.

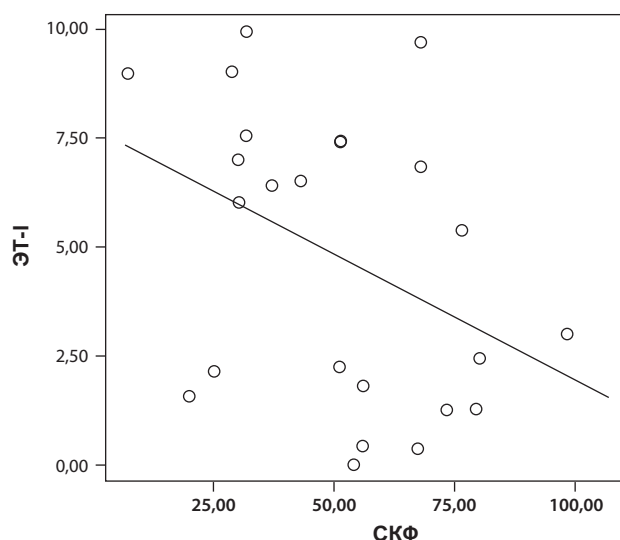


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь между показателями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и эндотелином-I (ЭТ-I). $R_s = -0,358, p = 0,09$.

Fig. 4. Correlation between the endothelin-I (ET-1) and glomerular filtration rate. $R_s = -0,358, p = 0,09$.

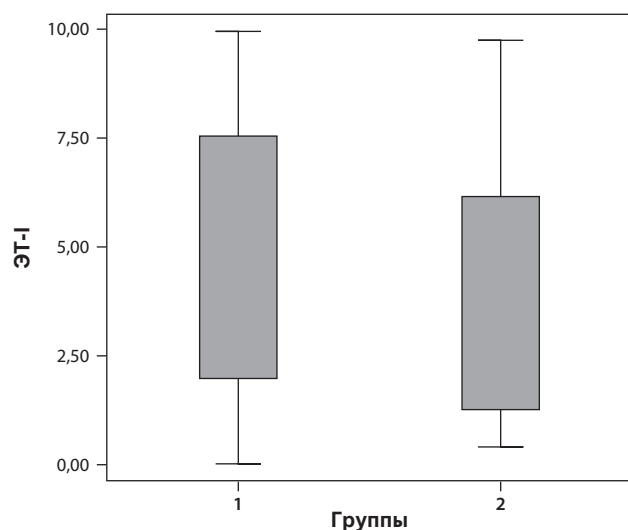


Рис. 3. Распределение показателя эндотелин-I (ЭТ-I) в группах. $U (10;14) = 35, p = 0,04$.

Fig. 3. Distribution of endothelin-I (ET-1) between groups. $U (10;14) = 35, p = 0,04$.

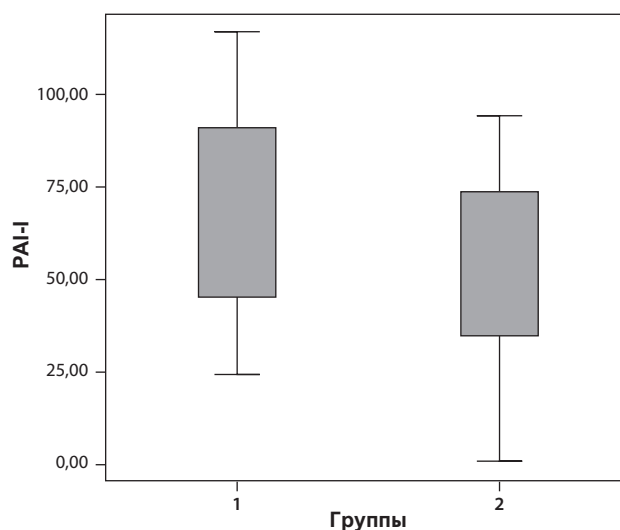


Рис. 5. Распределение показателя уровня ингибитора активатора плазминогена-I (РАИ-I) в группах. $U (52;27) = 56, p = 0,004$.

Fig. 5. Distribution of inhibitor of activator of plasminogen-I (PAI-I) between groups. $U (52;27) = 56, p = 0,004$.

статистически значимое: критерий Манна-Уитни $U (52; 27) = 445, p = 0,03$ (рис. 1).

При анализе взаимосвязи показателей СКФ и уровня СРБ статистически значимой линейной корреляционной связи не выявлено, $R_s = -0,192, p = 0,1$ (рис. 2).

При анализе достоверности различия по уровню эндотелина-1 в группах распределение представлено следующим образом: в группе 1 – медиана 6,8 (6; 9) фмоль/мл., в группе 2 – медиана 2,4 (1,3; 6,8) фмоль/мл., различия между группами по признаку уровня ЭТ-I было статистически

значимым: критерий Манна-Уитни $U (10;14) = 35, p = 0,04$ (рис. 3).

При анализе взаимосвязи показателей СКФ и уровня ЭТ-I статистически значимой корреляционной связи не выявлено. $R_s = -0,358, p = 0,09$ (рис. 4).

При анализе различия по уровню РАИ-1 в группе 1 – медиана 85,6 (58,8; 98,9) нг/мл, в группе 2 – медиана 48,7 (33,4; 73) нг/мл, различия между группами статистически значимое: критерий Манна-Уитни $U (52;27) = 56, p = 0,004$ (рис. 5).

При анализе взаимосвязи показателей СКФ и уровня РАИ-I выявлена слабая отрицательная

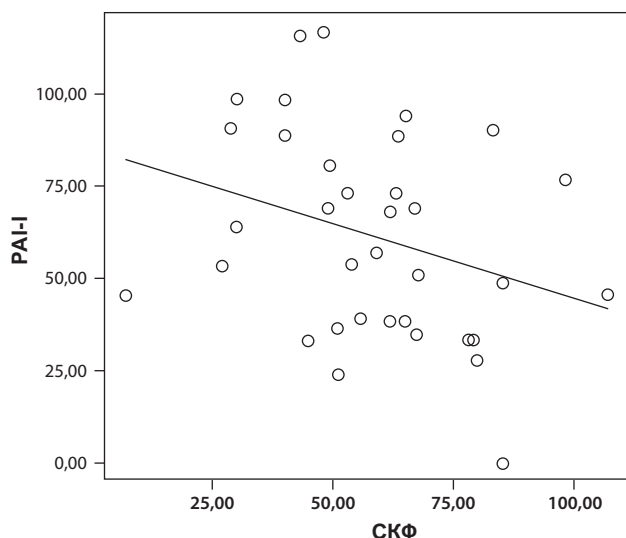


Рис. 6. Корреляционная взаимосвязь между показателями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и ингибитора активатора плазминогена – I (PAI-I). $R_s = -0,476, p = 0,01$.

Fig. 6. Correlations between inhibitor of activator of plasminogen-I (PAI-I) and glomerular filtration rate. $R_s = -0.476, p = 0.01$.

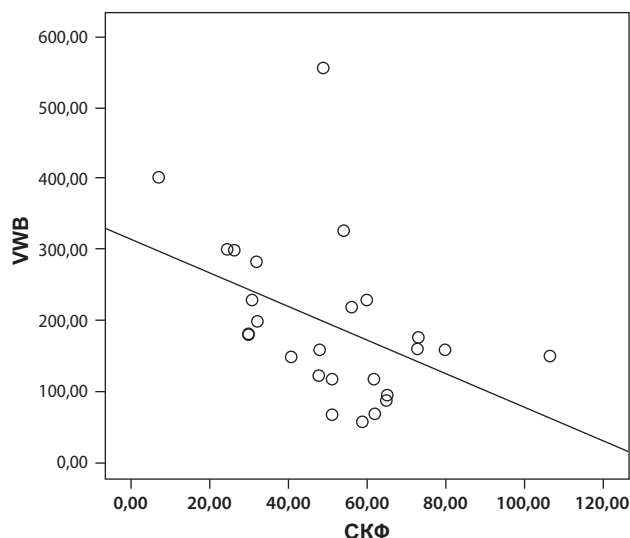


Рис. 8. Корреляционная взаимосвязь между показателями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и значением показателя фактора Виллебранда (vWB). $R_s = -0,545, p = 0,004$.

Fig. 8. Correlations between von Willebrand factor (vWB) and glomerular filtration rate. $R_s = -0.545, p = 0.004$.

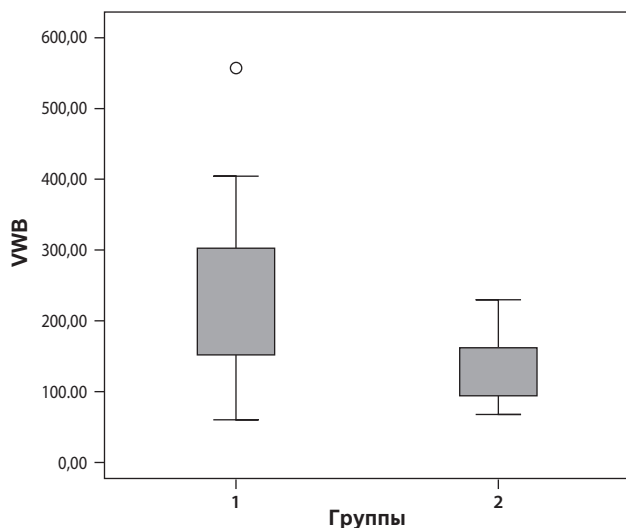


Рис. 7. Распределение показателя фактора Виллебранда (vWB) в группах. $U(17;9) = 39,5, p = 0,05$.

Fig. 7. Distribution of von Willebrand factor (vWB) between groups. $U(17;9) = 39.5, p = 0.05$.

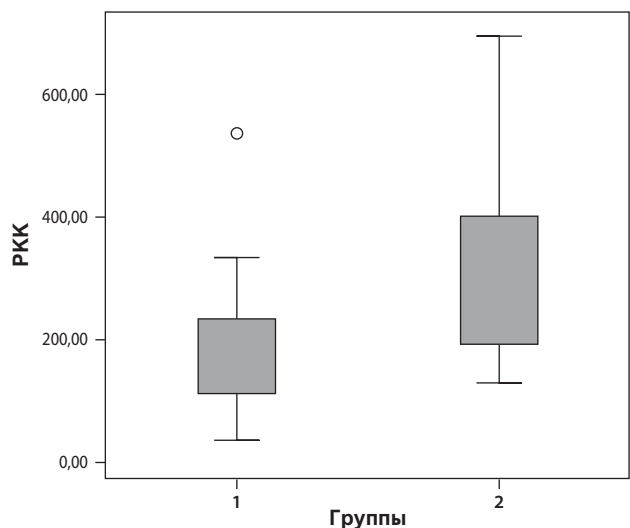


Рис. 9. Распределение показателей резерва капиллярного кровотока (РКК) в группах. $U(22;24) = 111, p = 0,001$.

Fig. 9. Distribution of capillary flow reserve between groups. $U(22;24) = 111, p = 0.001$.

статистически значимая корреляционная связь, $R_s = -0,476, p = 0,01$ (рис. 6).

При анализе показателя фактора Виллебранда в группах распределение представлено следующим образом: в группе 1 – медиана 227,3% (151; 300), в группе 2 – медиана 138,7% (94,2; 162), различия между группами по данному признаку было статистически значимым: критерий Манна-Уитни $U(17;9) = 39,5, p = 0,05$ (рис. 7).

При анализе взаимосвязи показателей СКФ и уровня фактора Виллебранда выявлена средняя

статистически значимая отрицательная корреляционная связь, $R_s = -0,545, p = 0,004$ (рис. 8).

При анализе различия по РКК в группе 1 – медиана 177,4% (109,2; 230,3), в группе 2 – медиана 323,4% (192,7; 397,1), различия между группами статистически значимое: критерий Манна-Уитни $U(22;24) = 111, p = 0,001$ (рис. 9).

При анализе взаимосвязи показателей СКФ и РКК выявлена высокая положительная статистически значимая корреляционная связь, $R_s = 0,767, p = 0,001$ (рис. 10).

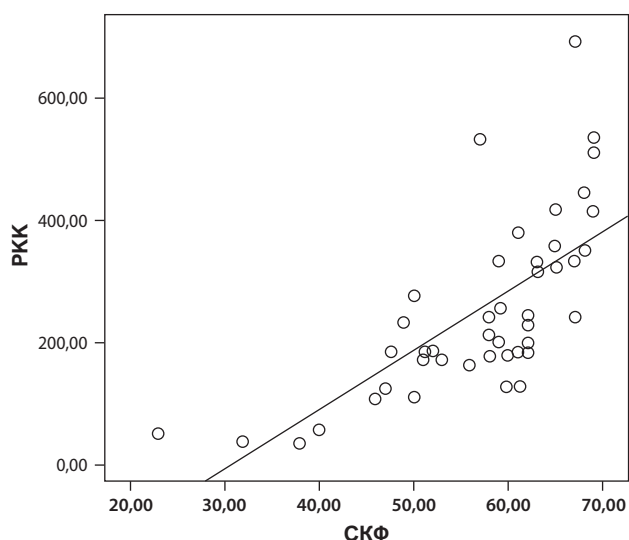


Рис. 10. Корреляционная взаимосвязь между показателями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и резерва капиллярного кровотока (РКК). $R_s=0,767, p=0,001$.

Fig. 10. Correlations between capillary flow reserve and glomerular filtration rate. $R_s=0.767, p=0.001$.

Обсуждение

По данным Метон с соавт. (2013) высокий риск дисфункции трансплантата ассоциируется с низкой СКФ. Результаты настоящего исследования согласуются с данными исследований, где выявлена взаимосвязь между уровнем высокочувствительного СРБ и выраженностью дисфункции эндотелия, определяемой с помощью оценки изменения диаметра плечевой артерии по стандартной методике у пациентов после трансплантации почки [5]. Наши результаты согласуются с данными отечественных ученых. Так, в исследованиях Смирнова А. В. с соавт. (2002), одним из факторов прогрессирования ХБП в нативных почках является нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации [10]. Эндотелий-зависимая вазоконстрикция, в основном, связана с выработкой ЭТ-1, синтез которого стимулируется растяжением сосудистой стенки, норадреналином, тяжелой гипоксией тканей, ангиотензином-II, аргинином, вазопрессинном, брадикинином, инсулином, глюкокортикоидами, тромбосаном А2, повышением внеклеточного калия, факторами роста (эндотоксином или интерлейкином-1, трансформирующим фактором роста b1) [10, 11]. Трансплантация почки приводит к выраженной активации иммунной системы с активацией провоспалительных механизмов. Эндотелий синтезирует несколько биологически активных веществ каждый из которых играет важную роль в развитии воспалительного процесса (РАI-I, E-селектин, эндотелин, фактор Виллебранда и др.) [1, 4]. Это обусловлено как участием в регуляции процесса воспаления, так и непосредственным воздействием на сосудистый тонус, гемореологию и тромбообразование, участием

в защите целостности сосудистой стенки, развитии процесса атерогенеза и многими другими функциями эндотелиальной клетки [12]. Эндотелиальные клетки сосудов в норме обладают высокой антиагрегационной, антикоагулянтной и фибринолитической активностью, т. е. обеспечивают баланс антикоагулянтного (простаглицлин, оксид азота, тромбомодулин, тканевый активатор плазминогена) и прокоагулянтного потенциала (эндогенного ингибитора тканевого плазминогена РАI-1, фактор Виллебранда). Несмотря на это, при дальнейшем исследовании прокоагуляционные свойства эндотелиальной активации могут быть оценены по изменению баланса активатора тканевого плазминогена и РАI-1. При анализе уровня показателя РАI-1, фактора Виллебранда нами получена достоверная разница между группами с различными показателями СКФ, а также выявлена линейная слабая и средняя отрицательная взаимосвязь уровня данных показателей и СКФ. В связи с наличием пула эндотелиальных клеток в капиллярных клубочках, регуляция сосудистого тонуса в почках существенно зависит от функционального состояния эндотелия [13]. Сосудистый эндотелий играет важную роль в процессах свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной способности миокарда, метаболического обеспечения мозга и т.д. Изменения микроциркуляции несут ценную диагностическую и прогностическую информацию в комплексе клинических данных [6]. При анализе результатов АДФ-грамм нами было выявлено более низкие значения резерва капиллярного кровотока при низких значениях СКФ. Более высокие показатели перфузии у больных 2 группы могут быть связаны как с ослаблением артериолярного сосудистого тонуса, которое приводит к увеличению объема крови в артериолах, так и с явлениями застоя крови в веноулярном звене. При данных состояниях также отмечается увеличение числа функционирующих капилляров. Между величиной резерва капиллярного кровотока и СКФ выявлена высокая положительная корреляционная взаимосвязь. Мы полагаем, что эндотелиальная дисфункция имеет важное значение в развитии и прогрессировании хронической почечной недостаточности у реципиентов почечного трансплантата в позднем послеоперационном периоде, однако этот вопрос требует дальнейшего исследования.

Выводы

1. Группа пациентов после аллогенной трансплантации почки в позднем послеоперационном периоде с показателями СКФ менее 60 мл/мин. характеризовалась статистически значимыми более высокими значениями маркеров дисфункции эндотелия ЭТ-1, РАI-1, фактора Виллебранда, СРБ и снижением резерва капиллярного кровотока.

2. Выраженность эндотелиальной дисфункции, проявляющейся увеличением выработки PAI-1, фактора Виллебранда и снижением статистически значимо коррелирует с показателем СКФ.
3. При изучении резерва капиллярного кровотока выявлена наиболее сильная корреляционная связь с показателем СКФ.
4. Полученные результаты свидетельствуют о важном значении дисфункции эндотелия у пациентов после аллогенной почечной трансплантации почки в позднем послеоперационном периоде с показателями СКФ менее 60 мл/мин.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Oflaz H, A. Turkmen, F. Turgut et al., "Changes in endothelial function before and after renal transplantation", *Transplant International*, vol. 19, no. 4, pp. 333-337, 2006. View at Publisher • View at Google Scholar • View at Scopus.
2. Каабак М.М., Горайинов В.А., Дьяченко И.В. Использование плазмафереза для коррекции реперфузионной травмы при пересадке почки. // *Нефрология и диализ*. 2001.- №3 (3): С.345-353.
3. Kaabak M.M., Goryaynov V.A., Dyachenko I.V. Ispol'zovanie plazmafereza dlya korrektsii reperfuzionnoy travmy pri peresadke pochki. // *Nefrologiya i dializ*. 2001.- №3 (3): S.345-353.
4. Kang, D.H. Role of microvascular endothelium in progressive renal disease/Kang D.H., Kanellis J., Hugo C. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002. № 13: 806-816.
5. O'Riordan, E, Chen, J., Brodsky, S et al. Endothelial cell dysfunction: the syndrome in mankind. *Kidney Int*. 2005. №67: 1654-1657.
6. Memon L1, Spasojevic-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojevic N, Kotur-Stevuljevic J, Simic-Ogrizovic S, Giga V, Dopsaj V, Jelic-Ivanovic Z, Spasic S. Assessment of endothelial dysfunction: the role of symmetrical dimethylarginine and proinflammatory markers in chronic kidney disease and renal transplant recipients. *Disease Markers*. Volume 35 (2013), Issue 3: 173-180.
7. Давыдкин И.Л. Основы клинической гемостазиологии/ И.Л. Давыдкин, В.А. Кондурцев, Т.Ю. Степанова, С.А. Бобылев // Монография.- Самара: "Офорт". 2009. 436 с.
8. Davydkin I.L. Osnovy klinicheskoy gemostaziologii/ I.L. Davydkin, V.A. Kondurcev, T.Yu. Stepanova, S.A. Bobylev // Монография.- Самара: "Офорт". 2009. 436 с.
9. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Рамеева А.С. и др. Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите. 2007. *Терапевт архив* № 6: 10-15.
10. Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V., Rameeva A.S. i dr. Klinicheskoe znachenie opredeleniya v moche markerov endotelialnoy disfunktsii i faktorov angiogeneza v ocenke tubulointerstitsialnogo fibroza pri khronicheskom glomerulonefrite. 2007. *Terapevt arkhiv* № 6: 10-15.
11. Rogozina L.A., Davydkin I.L., Iskhakov E.N. Эндотелиальная дисфункция у больных с аллогенным почечным трансплантатом // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук, Самара*, 2014, №5(4): 1048-1055.
12. Rogozina L.A., Davydkin I.L., Iskhakov E.N. Endotelialnaya disfunktsiya u bolnykh s allogennym pochechnym transplantatom // *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossiyskoy akademii nauk, Samara*, 2014, №5(4): 1048-1055.
13. Levey, A.S. Cardiovascular disease in chronic renal disease. /A.S.Levey, G.Eknoyan// *Nephrol Dial Transplant* 1999. Vol.14: 828-833.
14. Smirnov A. V., Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений/ А.В. Смирнов, А.М. Есаян, И.Г. Каюков // *Нефрология*: 2002, № 6 (4): 11-17.
15. Smirnov A. V., Khronicheskaya bolezn pochek: na puti k edinstvu predstavleniy/ A.V. Smirnov, A.M. Esayan, I.G. Kayukov // *Nefrologiya*: 2002, № 6 (4): 11-17.
16. Smirnov A.V. Уровень эндотелина-1 и реактивность сосудов микроциркуляторного русла кожи у больных на ранних стадиях хронической болезни почек. /А.В. Смирнов, Н.Н. Петрищев, И.Ю. Панина и др. // *Терапевтический архив*: 2011, №6: С.13-15.
17. Smirnov A.V. Uroven endotelina-1 i reaktivnost osudov mikrocirkulyatornogo rusla kozhi u bolnykh na rannikh stadiyakh khronicheskoy bolezn pochek. /A.V. Smirnov, N.N. Petrishev, I.Yu. Panina i dr. // *Terapevticheskiy arkhiv*: 2011. №6: S.13-15.
18. Goligorsky, M.S. Clinical assessment of endothelial dysfunction: combine and rule/ M.S. Goligorsky // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006. №15: 617-624.
19. Shamaeva E.N., Tomilina N.A. / Отдаленные результаты трансплантации почки у больных сахарным диабетом 1 типа с терминальной хронической почечной недостаточностью // Е.Н. Шамаева, Н.А. Томиллина // *Нефрология и диализ*. 2007, №3: 328-334.
20. Shamaeva E.N., Tomilina N.A. / Otdalennye rezultaty transplantatsii pochki u bolnykh sakharnym diabetom 1 tipa s terminalnoy khronicheskoy pochechnoy nedostatochnostyu // E.N._Shamaeva, N.A._Tomilina // *Nefrologiya i dializ*. 2007. – №3 (3): 328-334.

Дата получения статьи: 13.06.2018

Дата принятия к печати: 02.08.2018

Submitted: 13.06.2018

Accepted: 02.08.2018