

Хроническая болезнь почек как мультидисциплинарная проблема современной медицины

В.И. ПОДЗОЛКОВ, А.Е. БРАГИНА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Представлен обзор литературы по проблеме хронической болезни почек (ХБП) с позиций терапевта и кардиолога. Обсуждена эпидемиология заболевания как за рубежом, так и в России, в том числе на основании наиболее современных данных 2017 г. В России маркеры ХБП выявляются у 49,4% пациентов с артериальной гипертензией. Авторами описаны факторы риска и механизмы развития ХБП при наиболее значимых с патогенетической точки зрения состояниях: артериальной гипертензии, сахарном диабете и ожирении. Приведены актуальная классификация и методы расчета скорости клубочковой фильтрации. В обзоре дано представление о почечном континууме и его связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Известно, что непосредственной причиной гибели пациентов с ХБП, как правило, являются сердечно-сосудистые осложнения. На основании данных литературы обоснованы необходимость и целесообразность проведения скрининга нарушения функции почек. На примере использования блокатора рецепторов ангиотензина II ирбесартана продемонстрированы возможности нефропротективного вмешательства у пациентов с дисфункцией почек разной степени выраженности.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, почечный континуум, нефропротекция, блокатор рецепторов ангиотензина II.

Chronic kidney disease as a multidisciplinary problem of contemporary medicine

V.I. PODZOLKOV, A.E. BRAGINA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

A review deals with the problem of chronic kidney disease (CKD) from the position of a physician and cardiologist. The epidemiology of the disease was discussed both abroad and in Russia, including the most up-to-date data. In Russia CKD markers were detected in 49.4% of hypertensives. Authors describe risk factors and mechanisms of CKD at the most important pathogenetic conditions: hypertension, diabetes and obesity. The current classification and methods for calculating the glomerular filtration rate are given. The review disclose a paradigm of the renal continuum and its relation to cardiovascular diseases. It is well known fact that the final causes of the death of patients with CKD, as a rule, are cardiovascular complications. Based on the literature data, the necessity and expediency of screening for renal dysfunction is justified. In the example of use of an angiotensin receptor blocker II – irbesartan nephroprotective demonstrated possibilities of intervention in patients with renal dysfunction of varying severity.

Key words: chronic kidney disease, renal continuum, nephroprotection, angiotensin II receptor blockers.

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ДТПА – диэтилентриаминопентауксусная кислота
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САС – симпатoadрeнальная система
СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ФР – фактор риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ЭДТА – этилендиамин-тетрауксусная кислота
А/Сг – соотношение альбумин/креатинин
сСг – креатинин сыворотки крови

В последнее десятилетие произошел принципиальный пересмотр отношения к поражению почек. Из сугубо нефрологической проблема стала общемедицинской. Это связано с появлением и развитием концепции хронической болезни почек (ХБП), значительно расширившей представление о поражении почек. К тому же пришло понимание того, что ХБП является не столько исходом различных заболеваний, сколько предиктором развития значимых сердечно-сосудистых событий, существенно влияя на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Важность проблемы ХБП обусловлена не только осознанием ее важности, но и повсеместным увеличением числа лиц, страдающих ХБП. Это отчасти связывают с широким внедрением доступных скрининговых методик, позволивших чаще выявлять снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Наравне с этим отмечается реальный рост распространенности ХБП вследствие множества причин: глобального старения населения, нарастания заболеваемости метаболическими расстройствами (сахарный диа-

бет – СД, ожирение, гиперурикемия), артериальной гипертензией (АГ), увеличением потребления нестероидных противовоспалительных препаратов. По данным ежегодного отчета европейского регистра ERA-EDTA, который ведется с 1971 г., число пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии (диализ и/или трансплантация почки), постоянно увеличивается. Этот показатель составлял 118 пациентов на 1 млн населения в год в 1980 г., 224 – в 1990 г., 583 – в 1999 г., 741 – в 2010 г. и 924 – в 2014 г. [1]. При этом подчеркивается, что эти данные получены из 35 европейских стран, данные еще 7 стран, в том числе Германии и России, не включены в регистр, что могло бы внести существенный вклад в общую статистику.

Терминальная ХБП, требующая заместительной почечной терапии, – наиболее тяжелая, инвалидизирующая стадия поражения почек, которая существенно снижает качество жизни пациентов, их работоспособность и требует больших материальных затрат на лечение. Все это определяет социальную значимость ХБП. На медицинское обслу-

Таблица 1. Диагностические критерии ХБП: нарушение структуры или функции почек, сохраняющиеся ≥ 3 мес [9, 10]

Маркеры почечного повреждения (один или больше)	Альбинурия (скорость экскреции альбумина с мочой ≥ 30 мг/24 ч; отношение А/Сг мочи ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль) Изменения мочевого осадка Канальцевая дисфункция Гистологические изменения Структурные изменения при визуализирующих методах исследования Пересаженная почка
Снижение СКФ	< 60 мл/мин/1,73 м ² (категории 3а–5)

Примечание. А/Сг – соотношение альбумин/креатинин.

жизвание пациентов на диализных стадиях ХБП в 2000-х годах во всем мире ежегодно выделялось 70–75 млрд долларов [2]. В США на проведение заместительной почечной терапии расходуется до 5% бюджета системы Medicare, в то время как доля этих пациентов не превышает 0,7% от общего числа пациентов, охваченных названной системой [3]. В связи с высокой социальной значимостью ХБП в Европе под эгидой проекта QUEST (Quality European Studies) в настоящее время проводится несколько международных научных программ, посвященных терминальным стадиям ХБП, в том числе исследования EQUAL [4] и EVEREST [5].

Изучение распространенности более ранних стадий ХБП в общей популяции представляет определенную проблему, поскольку критериями диагностики являются хотя и простые, но все же лабораторные методы обследования. Это ведет как к недооценке частоты ХБП, так и к недостаточной осведомленности пациентов о своем здоровье. Так, по данным ежегодного отчетаUSRDS (United States Renal Data System), распространенность ХБП 1–4-й стадий, диагностированной на основании снижения СКФ или альбуминурии, выявляется у 30 млн взрослых американцев, или 14,8% популяции [3]. При этом показатели информированности о наличии ХБП критически низки и колеблются в пределах 1,8–4% в разных штатах.

Распространенность ХБП и основных ее маркеров в России изучена в нескольких работах, хотя следует отметить некоторые методологические различия. Так, в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ дисфункция почек диагностировалась на основании снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ. В ходе этого исследования проанализированы данные случайной выборки из 15 570 человек в возрасте 25–64 лет из 10 городов России. При этом снижение СКФ выявлено у 76,8% женщин и 23,2% мужчин [6]. В другом исследовании приняли участие 1623 лица трудоспособного возраста, обратившихся в центры здоровья в Коломенском районе Московской области. Дисфункция почек оценивалась путем выявления альбуминурии > 30 мг/сут, которая отмечалась у 48% пациентов старшего возраста (> 50 лет у мужчин и > 55 лет у женщин) и у 39% пациентов молодого возраста [7].

Наиболее свежие данные о частоте ХБП получены в неинтервенционной наблюдательной многоцентровой программе ХРОНОГРАФ, результаты которой опубликованы в 2017 г. В этом исследовании проведена оценка распространенности обоих маркеров ХБП (снижения СКФ и высокой/очень высокой альбуминурии) у 1600 пациентов с АГ в сочетании с СД 2-го типа или без него. Маркеры ХБП

выявлены у 49,4% обследованной группы, в том числе СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² – у 34,8% пациентов, альбуминурия > 30 мг/г – у 32,6% [8].

Классификация хронической болезни почек

ХБП – наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 мес и более признаками повреждения почек и/или снижением их функции. Для постановки диагноза ХБП, независимо от этиологии, необходимо выявить один или несколько маркеров структурного поражения почек либо снижение СКФ (табл. 1) [9, 10]. Достаточно соблюдения одного из вышеперечисленных условий. Таким образом, диагноз ХБП может быть поставлен при снижении СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², независимо от наличия признаков поражения почек. При наличии признаков поражения почек ХБП может быть диагностирована независимо от уровня СКФ.

Наиболее точные методы оценки функционального состояния почек основаны на клиренсе экзогенных веществ: инулина, ⁵¹Cr-ЭДТА (этилендиамин-тетрауксусной кислоты), ^{99m}Tc-ДТПА (диэтилентриаминопентауксусной кислоты), ¹²⁵I-йоталамата или йогексола [11]. Руководства по диагностике ХБП относят их к «золотому стандарту» определения СКФ. Существенными ограничениями их использования являются техническая сложность, необходимость введения чужеродного вещества в кровь и высокая стоимость, что препятствует их широкому применению в рутинной клинической практике. В основном они используются в научных целях, а также при необходимости проведения наиболее точного определения СКФ, в том числе для раздельного исследования функции правой и левой почки.

В рутинной клинической практике наибольшее распространение получила оценка СКФ по клиренсу креатинина. Одним из таких методов являлась проба Реберга–Тареева, впервые разработанная физиологом Паулем Ребергом в 1929 г. и усовершенствованная отечественным нефрологом Е.М. Тареевым. С 70-х годов прошлого века предпринимаются попытки разработать математическую формулу, с помощью которой можно максимально точно рассчитать СКФ, исходя из уровня креатинина сыворотки крови (sCr) и ряда дополнительных факторов, влияющих на его синтез в организме, например таких, как пол, раса, возраст и т. д.

Первой подобной формулой, получившей широкое применение в клинической практике, является формула Кок-

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета

Контактная информация:

Брагина Анна Евгеньевна – д.м.н., проф., доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного факультета; тел.: +7(903)628-94-67; e-mail: anna.bragina@mail.ru

Таблица 2. Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии [9, 10]

СКФ, мл/мин/1,73м ²	Персистирующая альбуминурия		
	A1 (<30 мг/г, <3 мг/ммоль)	A2 (30–300 мг/г, 3–30 мг/ммоль)	A3 (>300 мг/г, >30 мг/ммоль)
G1 (≥90)	Низкий	Умеренный	Высокий
G2 (60–89)	«	«	«
G3a (45–59)	Умеренный	Высокий	Очень высокий
G3b (30–44)	Высокий	Очень высокий	То же
G4 (15–29)	Очень высокий	То же	« «
G5 (<15)	То же	« «	« «

рофта–Голта, которая наряду с простотой использования имеет и ряд минусов, в том числе недостаточную точность при выраженной дисфункции почек и необходимость стандартизировать полученные результаты на поверхность тела пациента, что усложняет расчеты. Позднее, в конце XX в., исходя из результатов исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) разработана новая формула, которая, в отличие от формулы Кокрофта–Голта, не требует стандартизации на поверхность тела, – формула MDRD. Для расчета СКФ с помощью формулы MDRD необходимо знать уровень сCr, пол, возраст и расу пациента, что определяет ее приемлемость в качестве скринингового метода. К недостаткам формулы MDRD следует отнести неточность расчета при СКФ >60 мл/мин/1,73 м² (при которой она занижает результаты) и у представителей монголоидной расы, что актуально для ряда регионов Российской Федерации [11].

С целью устранения указанных недочетов тем же авторским коллективом в конце 2000-х годов разработан наиболее универсальный и точный на сегодняшний день скрининговый метод расчета СКФ – уравнение СКD-EPI, которое представлено набором формул для различных вариантов расы, пола и уровня сCr. В этой формуле устранены все предыдущие недостатки, что делает ее наиболее оптимальной для рутинной клинической практики. Для удобства пользования формулой разработан широкий спектр компьютерных онлайн-программ и приложений для мобильных устройств.

Следует подчеркнуть, что описанные формулы СКD-EPI, MDRD, Кокрофта–Голта разработаны для взрослых лиц, в то время как для оценки СКФ у детей используется формула Шварца (Schwartz). Помимо этого существует ряд клинических ситуаций, при которых использование формул для расчета СКФ некорректно, и предпочтение в этих случаях следует отдавать клиренсным методам: нестандартные размеры и/или пропорции тела (пациенты с ампутиацией конечностей, бодибилдеры); выраженный дефицит или избыток массы тела (ИМТ <15 и >40 кг/м²); беременность; мышечная дистрофия (миодистрофия); паралич и квадриплегия; вегетарианская диета; быстрое, прогрессирующее снижение функции почек; при решении вопроса о сроках начала заместительной почечной терапии; у пациентов после трансплантации почек [11].

Современные международные и национальные рекомендации предлагают классифицировать ХБП с учетом не только величины СКФ, но и уровня альбуминурии или протеинурии (табл. 2). Введение классификации ХБП по уровню альбуминурии основано на убедительных данных о том, что риск смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, развития терминальной почечной недостаточности, острого повреждения почек и прогрессирования ХБП существенно различается в зависимости от уровня экскреции альбумина, независимо от СКФ [12–14].

Иными словами, СКФ и экскреция альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение.

В большинстве случаев ранние стадии ХБП (1–2-я) имеют, как правило, бессимптомное течение. В связи с этим в условиях отсутствия любых грубых проявлений хронического заболевания почек альбуминурия может быть единственным симптомом ХБП. Особенно это типично для поражений почек при АГ, СД и ожирении. Эти состояния, с одной стороны, медленно развиваются и крайне малосимптомны в своем дебюте, что осложняет их диагностику. С другой стороны, для них разработаны достаточно эффективные профилактические меры, что делает особенно важным своевременное их выявление.

В национальных рекомендациях принята индексация альбуминурии KDIGO с выделением трех категорий [9]. Поскольку подходы к нефропротективной терапии у пациентов с альбуминурией <10 мг/г и 10–29 мг/г не различаются, ранее существовавшая градация с выделением категорий A0 и A1 [11] отменена и альбуминурию <30 мг/г предлагается определять как «Оптимальная или незначительно повышенная альбуминурия» и обозначать как A1. Это же касается категорий A3 и A4 [11], которые объединены в одну градацию – «Очень высокая альбуминурия», индекс A3.

Рекомендации предполагают разделение 3-й стадии ХБП по уровню СКФ на стадии 3a и 3b, поскольку почечный и сердечно-сосудистый прогнозы не одинаковы в группах лиц с ХБП 3-й стадии с СКФ 59–45 мл/мин/1,73 м² и 44–30 мл/мин/1,73 м². Если в подгруппе лиц с СКФ 59–45 мл/мин/1,73 м² весьма высоки сердечно-сосудистые риски при умеренных темпах прогрессирования ХБП, то у пациентов с уровнем СКФ 44–30 мл/мин/1,73 м² риск развития ТПН оказывается выше, чем риск летальных сердечно-сосудистых осложнений [9, 10].

Отдельно следует упомянуть часто используемый термин End-Stage Renal Disease (ESRD), который дословно может быть переведен как «терминальная стадия болезни почек». Термин является административным и используется в США для учета больных, получающих заместительную почечную терапию (диализ, нуждающиеся или перенесшие операцию пересадки почки). Кроме того, в клинических исследованиях ESRD достаточно часто используется как критерий включения либо как одна из конечных точек. Отличие ESRD от ХПН заключается в следующем: не все пациенты с СКФ <15 мл/мин/1,73 м² или симптомами ХПН получают заместительную почечную терапию. С другой стороны, больные, перенесшие пересадку почки, в среднем имеют более высокую СКФ (обычно 30–60 мл/мин/1,73 м²) и, следовательно, формально не являются пациентами с почечной недостаточностью [15].

Важность одновременной оценки и СКФ, и уровня альбуминурии для точного определения прогноза пациента подчеркивают результаты исследования Nord-Trøndelag

Health (HUNT 2) [16]. В нем на протяжении 10,3 года под наблюдением находилось более 65 тыс. пациентов. Показано, что только учет обоих маркеров почечной дисфункции позволяет с наибольшей точностью предсказать развитие у пациентов терминальной стадии болезни почек.

Факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек

Почки, будучи жизненно важными органами, участвующими в поддержании гомеостаза, являются мишенями для многих патологических процессов. Хорошо известен перечень немодифицируемых факторов риска (ФР) развития и прогрессирования ХБП. К ним относятся пожилой возраст, мужской пол, низкая масса тела при рождении, сочетающаяся с олигонефронией (врожденно низким количеством нефронов), расовые и этнические особенности, отягощенный семейный анамнез по ХБП [11]. Пожилой возраст является одним из ведущих немодифицируемых ФР ХБП [17]. Мужской пол также традиционно рассматривается в качестве ФР ХБП. Тем не менее результаты объединенного анализа двух крупных эпидемиологических программ, проведенных в США (KEEP и NHANES), показали, что популяция больных ХБП на 68,3% состояла из женщин в проекте KEEP (Kidney Early Evaluation Program) и на 52% – в программе NHANES [18]. Имеются данные эпидемиологических исследований о более высокой распространенности ХБП у женщин в некоторых популяциях. Так, в греческом исследовании АТТИСА частота снижения СКФ <60 мл/мин достигала 7,7% у женщин и 2,8% у мужчин [19]. Сходные данные о более высокой распространенности у женщин диабетической нефропатии, в том числе ее тяжелых форм со СКФ <30 мл/мин/1,73 м² получены в когортном проспективном исследовании Pathways Study [относительный риск – 1,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–2,64] [20]. В американском регистре сердечно-сосудистых осложнений АГ Cardiovascular Research Network Hypertension Registry показано, что женщины имеют достоверно более высокие шансы развития ХБП (9,60 по сравнению с 7,15%, отношение шансов – 1,17; 95% ДИ 1,12–1,22) [21].

К модифицируемым ФР относятся СД, АГ, гиперхолестеринемия, ожирение, курение, злоупотребление анальгетиками. Показано, что курение является дозозависимым ФР снижения СКФ и появления альбуминурии [22, 23].

Бесконтрольный прием анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов также рассматривается в качестве ФР развития ХБП. Препараты этой группы оказывают токсическое действие на эпителий почечных канальцев и могут способствовать их ишемии вследствие нарушения синтеза простагландинов [24]. Так, запрет безрецептурной продажи препаратов этих групп в Австралии и многих европейских странах привел к снижению в несколько раз доли пациентов с анальгетической нефропатией среди лиц, поступающих на диализ или трансплантацию почки [7].

Тем не менее основными ФР нарушения функции почек являются АГ и СД. Данные крупнейшего популяционного регистра NHANES III свидетельствуют о том, что распространенность дисфункции почек в общей популяции составляет 6,8%, при наличии АГ она достигает 15,2%, а при сочетании АГ и СД – 43% [25]. Рассчитано, что прирост систолического артериального давления (АД) на каждые 10 мм рт. ст. сопровождается увеличением риска развития ХБП на 6%. Наличие даже высокого нормального АД сопряжено с увеличением риска развития альбуминурии в 2,13 раза по сравнению с лицами с оптимальным АД [6]. По

данным международного наблюдательного исследования i-SEARCH, проведенного в 26 странах и включившего 21 050 амбулаторных пациентов с АГ, альбуминурия как важнейший компонент диагноза ХБП выявляется в 58,4% случаев (минимально – 53% – в Германии, максимально – 71% – во Вьетнаме и Индонезии) [26].

СД – еще один значимый ФР развития ХБП. По данным эпидемиологических исследований, дисфункция почек развивается у 20–40% больных СД при отсутствии других причин терминальной стадии болезни почек. Во многих крупных развитых странах мира, включая США, Германию и Японию, диабетическая нефропатия находится на первом месте среди показаний к диализу и ее доля составляет 35–45% [3]. В Российской Федерации распространенность диабетической нефропатии при использовании обоих критериев ХБП достигает 43% [27]. Сочетание АГ и СД оказывает наиболее повреждающее действие на почечную функцию.

Механизмы развития поражения почек при артериальной гипертензии и сахарном диабете

Можно выделить два принципиальных механизма, посредством которых АГ способствует развитию и прогрессированию ХБП: 1) клубочковая ишемия и 2) клубочковая гиперперфузия и гипертензия [28, 29]. Какой из них является первоочередным – остается поводом для дискуссии. При морфологических исследованиях в гипертонической почке обнаруживают нефроны как с явлениями ишемии, так и с признаками гипертензии.

Первый механизм («традиционный»), предложенный F. Volhard и T. Fahr, заключается в развитии структурных изменений почечных артериол (склероз) с сужением их просвета и появлением клубочковой ишемии. В результате этого происходит уменьшение СКФ и прогрессирование ХБП [30]. Экспериментальные данные, однако, свидетельствуют о том, что развитие гломерулосклероза в большей степени связано с повышенным внутриклубочковым давлением, нежели с ишемией клубочков [31].

Исходя из теории, предложенной R.G. Luke [28], развитие почечных изменений определяется состоянием ауторегуляции афферентной (приносящей) почечной артериолы, точнее, адекватностью ее ответа. При нормальной ауторегуляции в ответ на повышение АД сохраняется нормальное внутриклубочковое давление и почечная функция в отдаленной перспективе практически не ухудшается. При неадекватной (недостаточной) реакции афферентной артериолы на повышение АД развиваются внутриклубочковая гипертензия и гиперфильтрация с последующим развитием фокального гломерулосклероза. Наконец, в случае избыточной сосудосуживающей реакции со стороны афферентной артериолы запускается ишемический механизм гломерулосклероза.

Гибель или значительное нарушение функции части нефронов стимулирует «включение» компенсаторных механизмов с целью поддержания экскреторной функции почек – повышение системного АД и дилатацию афферентных артериол интактных нефронов, а также увеличение внутриклубочкового давления и фильтрации. Однако с течением времени гиперфильтрация приводит к структурным изменениям этих нефронов и дальнейшему прогрессированию ХБП – адаптивный ответ становится дезадаптивным, развивается «порочный круг» [28, 29].

Гемодинамические нарушения играют существенную роль в развитии гипертонических изменений почек, однако

уровень АД лишь на 30% определяет темп снижения СКФ [30].

Большое значение в развитии нефропатии придается ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Основными гемодинамическими эффектами активации РААС являются: повышение системного АД в результате вазоконстрикции и развитие клубочковой гипертензии как следствие констрикции эфферентной артериолы. К негемодинамическим эффектам можно отнести: нарушение проницаемости стенки клубочковых капилляров и контракцию мезангиальных клеток, ведущую к уменьшению площади фильтрационной поверхности, активацию факторов роста и высвобождение цитокинов, инфильтрацию интерстиция иммунокомпетентными клетками, усиление перекисного окисления липидов [32, 33].

Почечная функция тесно взаимосвязана с активностью симпатoadреналовой системы (САС). На фоне увеличенной активности САС происходят нарушение почечной гемодинамики посредством α_1 -обусловленной вазоконстрикции, увеличение высвобождения ренина, усиление реабсорбции натрия и стимуляция образования ангиотензина II [34].

Важную роль в развитии внутривисцеральных гемодинамических нарушений играет дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными эндотелиальными факторами. Подавление синтеза NO способствует развитию клубочковой гипертензии, гломерулосклероза и протеинурии.

Протеинурия сама по себе является одним из факторов прогрессирования нефропатии. Предполагается, что белок стимулирует инфильтрацию интерстиция моноцитами и Т-лимфоцитами, в результате чего развивается интерстициальный фиброз. Помимо этого, прохождение протеинов через базальную мембрану приводит к ее дальнейшему повреждению [35].

Показано, что нарушения обмена липидов (гипер- и дислипидемия) способствуют развитию поражения почек. Согласно одному из предположений, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), захваченные мезангиальными клетками, стимулируют их пролиферацию и выработку хемотаксических факторов. Окисление макрофагами и мезангиальными клетками ЛПНП приводит к образованию тучных клеток, которые высвобождают цитокины, факторы роста и другие вещества, способствующие повреждению и экспансии мезангия [36].

Результаты достаточно большого числа исследований позволяют предполагать участие генетических факторов в развитии и прогрессировании гипертонических изменений почек. Изучен полиморфизм целого ряда генов на предмет взаимосвязи с развитием нефропатии. В ряде исследований показано, что генотип DD взаимосвязан с более быстрыми темпами снижения почечной функции. Показана взаимосвязь между полиморфизмом M235T гена ангиотензина, A1166C гена 1-го типа рецептора ангиотензина II с развитием нефропатии. Продолжается изучение значения полиморфизма генов альдостерон-синтазы, β_3 -субъединицы протеина G и оксида азота [37].

При развитии СД морфологические наиболее ранние признаки диабетической нефропатии выявляются уже в первые месяцы заболевания и прогрессируют по мере увеличения стажа СД. Важнейшим ФР диабетической дисфункции почек является отсутствие контроля уровня гликемии. Патологические эффекты гипергликемии реализуются посредством двух механизмов: прямой глюкозотоксичности и через активацию неферментативного гликирования белков. Прямая глюкозотоксичность связана с активацией фермента протеинкиназы С, вследствие чего повышается проницаемость сосудистой стенки, активируется

синтез коллагена. Помимо этого при СД происходит накопление обратимых и необратимых продуктов гликирования белков в мезангии и базальных мембранах клубочков, в почечном интерстиции и в сосудистых стенках. Это сопровождается нарушением проницаемости почечного фильтра, избыточным синтезом профиброгенных факторов роста, замедлением катаболизма основных компонентов внеклеточного матрикса, в первую очередь коллагена, и активации свободнорадикальных процессов, что приводит к развитию нефросклероза [38].

Наиболее ранним маркером диабетической нефропатии является все та же гиперфильтрация, которая формируется в течение первых месяцев от дебюта СД и может сохраняться в течение нескольких лет [39]. В дальнейшем в условиях сохраняющейся гипергликемии происходит структурная перестройка почек с утолщением базальной мембраны клубочков, увеличением объема мезангия, формированием диффузного, а затем узелкового гломерулосклероза [39].

Появление почечной гипофильтрации и протеинурии характерно для стадии диффузного гломерулосклероза и узелкового гломерулосклероза, который клинически проявляется терминальной стадией болезни почек. Традиционно считалось, что альбуминурия является наиболее ранним клиническим симптомом поражения почек при СД. Однако в ряде исследований показано, что альбуминурия, будучи наиболее простым в определении, является, тем не менее, далеко не самым ранним симптомом развивающейся диабетической нефропатии [40]. В связи с этим актуальным является поиск наиболее ранних доклинических маркеров поражения ткани почек. Ряд авторов высказывают предположения о том, что кандидатами на такие маркеры может быть наличие в моче коллагена IV типа, факторов роста и цитокинов, а также подоцитов вследствие отрыва их ножек от базальной мембраны клубочков [39].

Наиболее ярко и агрессивно дисфункция почек протекает при сочетании АГ и СД, классическим вариантом которого является метаболический синдром [41]. Однако помимо перечисленных компонентов существенным ФР развития ХБП при метаболическом синдроме является само ожирение, которое оказывает повреждающее действие в отношении почек посредством нескольких механизмов: эффекты гормонов и цитокинов жировой ткани, относительная олигонефрония с развитием внутривисцеральной гипертензии, изменения системной гемодинамики, инсулинорезистентность и дислипидемия. Так, в ряде исследований показана особая роль лептина в развитии почечной гипоперфузии у пациентов с ожирением и АГ [42].

Представление о почечном континууме

В течение последних 10–15 лет понятие «континуум» приобретает все большую популярность. Применительно к клинической медицине континуум (от англ. continuous – непрерывный, постоянный) подразумевает непрерывную цепь развития заболевания, начиная от ФР и завершая гибелью пациента. Предложенную в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald теорию сердечно-сосудистого континуума в настоящее время можно считать общепризнанной.

Сформулирована и предложена концепция почечного, или ренального, континуума в рамках болезней сердечно-сосудистой системы, и в первую очередь – АГ [43, 44]. Согласно этой концепции изменения, происходящие в почках, представляют собой непрерывную цепь – от ФР (АГ, СД и др.) до развития ХПН и гибели больного.

Одним из наиболее ранних проявлений гипертонических изменений почек являются функциональные нарушения почечной гемодинамики с развитием клубочковой гипертензии. Повышение почечного сосудистого сопротивления, локализованного преимущественно на уровне афферентных артериол, выявляется не только у больных с начальными проявлениями АГ, но даже у определенной доли здоровых лиц с наследственной отягощенностью по АГ.

В условиях длительного существования клубочковой гипертензии развиваются структурные изменения, которые затрагивают почечные клубочки, а также почечные сосуды. Нефроангиосклероз приводит к уменьшению клубочкового кровотока, ишемии и гибели части клубочков. При критическом уменьшении количества функционирующих клубочков развиваются адаптивные изменения в оставшихся нефронах с дилатацией афферентных артериол, направленные на поддержание экскреторной функции почек. Однако со временем этот адаптивный механизм становится фактором прогрессии нефропатии. Передача повышенного АД на интактные клубочки, развитие клубочковой гиперперфузии и гипертензии приводят к структурным изменениям, дальнейшему снижению почечной функции с развитием органной недостаточности и гибелью больного.

По данным официальной статистики, смертность от терминальной стадии болезни почек относительно низка [11]. Это обусловлено как наличием эффективной заместительной почечной терапии, так и тем, что непосредственной причиной гибели пациентов с нарушенной функцией почек, как правило, служат сердечно-сосудистые осложнения. Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что дисфункция почек является независимым ФР и патогенетическим механизмом ускоренного развития сердечно-сосудистых заболеваний. Этому способствуют такие факторы, как снижение функции почек, альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и вторичный гиперпаратиреоз, анемия, хроническое воспаление, гиперурикемия, оксидативный стресс, гипергомоцистеинемия и др. [11].

По данным официальной статистики Medicare, в США больные ХБП в два раза чаще имеют сердечно-сосудистые заболевания по сравнению с лицами без ХБП (65 и 32% соответственно). Распространенность сердечной недостаточности возрастает с увеличением тяжести ХБП. Так, пациенты с 4–5-й стадиями ХБП имеют сердечную недостаточность в 40% случаев [3].

Сердечно-сосудистый и почечный континуумы находятся в тесной взаимосвязи [43]. Нередко говорят о «кардиоренальном синдроме» или «кардиоренальном континууме». Под этим термином понимают нарушения, которые развиваются в сердце в ответ на изменения в почках, а также противоположную ситуацию, когда патологические изменения сердечно-сосудистой системы становятся триггером почечных нарушений [45–47].

Стратегия скрининга и нефропротекции при хронической болезни почек

Своевременное и активное использование методов кардиоренальной протекции позволяет существенно улучшить прогноз пациентов и уменьшить финансовое бремя [48–50].

Одним из таких фармакологических методов нефропротекции может служить применение блокатора рецепторов ангиотензина II 1-го типа – ирбесартана, защитное влияние которого на почки подтверждено в программе PRIME (Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation). Эта программа включала два крупных международных исследования – IRMA 2 (the Irbesartan MAU in Hyperte-

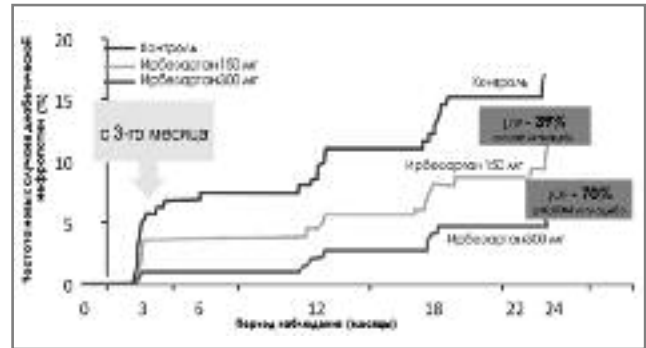


Рис. 1. Влияние ирбесартана на развитие протеинурии у пациентов с АГ, СД 2-го типа и микроальбуминурией (по данным исследования IRMA 2 [51])

sive Patients with Type 2 Diabetes) и IDNT (the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial). В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IRMA 2 приняли участие 590 пациентов с АГ, СД 2-го типа и микроальбуминурией [51]. К концу исследования в группе ирбесартана 300 мг, группе ирбесартана 150 мг и группе плацебо основной показатель частоты развития диабетической нефропатии (т. е. развитие устойчивой микроальбуминурии по данным анализа утренней порции мочи со скоростью экскреции альбумина >200 мкг/мин или увеличения ее не менее чем на 30% по сравнению с исходной) достигал 5,2; 9,7 и 14,9% соответственно – отношение шансов 0,30 (при 95% ДИ от 0,24 до 0,61; $p < 0,001$) и 0,61 (при 95% ДИ от 0,34 до 1,08; $p = 0,08$) для двух групп ирбесартана по сравнению с плацебо соответственно. Независимо от антигипертензивного эффекта назначение ирбесартана в дозе 150 мг сопровождалось снижением относительного риска развития протеинурии на 39%, в дозе 300 мг – на 70% (рис. 1).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IDNT с участием 1715 пациентов сравнивалась эффективность применения ирбесартана, амлодипина и плацебо у пациентов с СД 2-го типа и более тяжелой стадией ХБП (протеинурия ≥ 900 мг/дл) [52]. Относительный риск удвоения Сг, развития терминальной стадии поражения почек или смерти от любых причин при назначении ирбесартана снижился на 20% по сравнению с группой

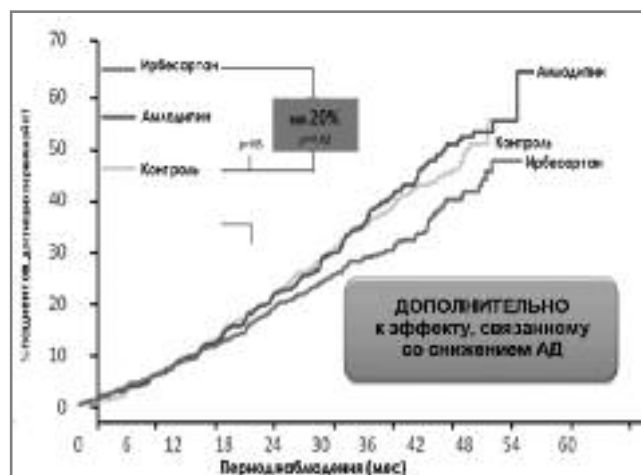


Рис. 2. Темпы достижения первичной комбинированной конечной точки (время до удвоения концентрации сCr, развития терминальной почечной недостаточности или смерти) у пациентов с АГ и ХБП (по данным исследования IDNT [52])

плацебо и на 23% по сравнению с группой амлодипина (рис. 2). При этом нефропротективный эффект ирбесартана в исследовании IDNT не зависел от уровня АД, что позволяет считать ирбесартан препаратом, обладающим дополнительными нефропротективными свойствами, непосредственно не связанными с антигипертензивным эффектом.

Несмотря на то что, по данным проспективных клинических исследований, нефропротективная терапия позволяет снизить риск развития терминальной стадии болезни почек на 25–50%, выявлению ранних стадий ХБП уделяется недостаточное внимание, в результате чего пропускается наиболее благоприятное время для начала нефропротективного лечения [7]. В связи с этим особое значение в профилактике развития и прогрессирования ХБП имеет ее ранняя диагностика.

Исходя из национальных рекомендаций, показаниями к направлению больного на амбулаторную консультацию нефролога должны быть: выявленные при повторном исследовании протеинурия, альбуминурия ≥ 30 мг/сут (мг/г), гематурия, снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м², повышение уровня Сг или мочевины крови, подозрение на симптоматическую АГ, нарушение концентрационной функции почек, канальцевые нарушения (никтурия, полиурия, стойкая депрессия удельного веса мочи, глюкозурия при нормальном уровне сахара в крови).

Основными показаниями к госпитализации в специализированный нефрологический стационар следует относить наличие олигурии, анурии, быстро прогрессирующего нарастания уровня сСг вдвое менее чем за 2 мес, впервые выявленного снижения СКФ 30 мл/мин или уровня сСг ≥ 250 мкмоль/л для мужчин и ≥ 200 мкмоль/л для женщин, нефротического синдрома, впервые выявленного выраженного мочевого синдрома с протеинурией > 1 г/сут.

Тем не менее в крупномасштабном исследовании S.I. Hallan и соавт. 2006 г. [53], в котором обследовано более

65 тыс. лиц, показано, что наиболее рациональной с популяционной точки зрения тактикой выявления ХБП является скрининговое обследование пациентов с АГ, СД и в возрасте старше 55 лет. Именно этим подходом следует руководствоваться в своей ежедневной клинической практике любому врачу, сталкивающемуся с подобной категорией пациентов: терапевту, кардиологу, геронтологу, эндокринологу.

Современное население характеризуется высокой распространенностью ФР развития ХБП: АГ, СД, ожирения, метаболического синдрома, гиподинамии, курения. Все это вместе с прогрессирующим старением определяет нарастание заболеваемости ХБП. Развитие тяжелых, инвалидизирующих и требующих дорогостоящего лечения осложнений, тесная связь с потенциально фатальными сердечно-сосудистыми заболеваниями делают ХБП социально и экономически значимой проблемой. Лечение ХБП на далеко зашедших стадиях входит в обязанности врача-нефролога. Однако успех превентивных вмешательств напрямую зависит от срока их начала, что делает актуальным выявление заболевания на наиболее ранних, доклинических стадиях, а также выделение групп повышенного риска его развития. Все это не может быть реализовано без активного участия врачей, занимающихся лечением и наблюдением групп пациентов с ФР ХБП: лиц пожилого возраста, больных АГ, СД, ожирением. Таким образом, высокая насыщенность врачей терапевтов, кардиологов, эндокринологов и геронтологов в отношении ХБП, использование ими в рутинной клинической практике не только определения уровня сСг и общего анализа мочи, но и расчета СКФ, измерения альбуминурии, а также контроль уровня АД и гликемии могут обеспечить раннее выявление ХБП и своевременное начало лечения заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pippas M. The European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2014: a summary. *Clin Kidney J.* 2017;10:1-10. doi: 10.1093/ckj/sfw135
- Tomson CR, Foley RN, Li Q, Gilbertson DT, Xue JL, Collins AJ. Race and end-stage renal disease in the United States Medicare population: the disparity persists. *Nephrology (Carlton)*. 2008 Oct;13(7):651-6. doi: 10.1111/j.1440-1797.2008.01010.x
- 2017 USRDS Annual Data Report: Executive Summary. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3 Suppl. 1):S1-S8. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.003
- Jager KJ, Ocaik G, Drechsler C, et al. The EQUAL study: a European study in chronic kidney disease stage 4 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(Suppl. 3):iii27–iii31. doi: 10.1093/ndt/gfs277. Epub 2012 Jul 4.
- Caskey FJ, Jager KJ. A population approach to renal replacement therapy epidemiology: lessons from the EVEREST study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1494-9. doi: 10.1093/ndt/gft390. Epub 2013 Oct 28.
- Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии.* 2015;12(3):19-24 [Oshepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (according to the epidemiological study of ESSE-RF). *Sistemnye Gipertenzii.* 2015;12(3):19-24 (In Russ.)].
- Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Герасимов А.Н. и др. Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения. *Альманах клинической медицины.* 2014;(30):37-45 [Nagaitseva SS, Shvetsov MYu, Gerasimov AN, et al. A study of albuminuria as a marker of chronic kidney disease in an adult able-bodied population. *Al'manah klinicheskoy mediciny = Almanac of Clinical Medicine.* 2014;(30):37-45 (In Russ.)].
- 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 [Kobalava ZhD, Villevalde SV, Borovkova NYu, Shutov AM, Nichik TE, Safuanova GSh on behalf of the study participants. Prevalence of Markers of Chronic Kidney Disease in Patients With Arterial Hypertension: Results of Epidemiological Trial CHRONOGRAF. *Kardiologiya.* 2017;57(10):39-44 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2017.10.10041
- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. 2013. *Клиническая фармакология и терапия.* 2014;23(3):4-27 [Moiseev BC, Mulin NA, Smirnov AV, et al. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotective strategies 2013. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2014;23(4):4-27 (In Russ.)].
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
- Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Санкт-Петербург: Левша; 2012. С. 54 [Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kajukov IG. *Natsional'nye rekomendatsii*

- sii. *Khronicheskaya bolezn' pochek: osnovnye printsipy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu* [National recommendations. Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention, and approaches to treatment]. St. Petersburg: Levsha; 2012; 54 p. (In Russ.).
12. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, et al. 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):2073-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5. Epub 2010 May 17.
 13. Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341-52. doi: 10.1038/ki.2010.536. Epub 2011 Feb 9.
 14. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80(1):17-28. doi: 10.1038/ki.2010.483. Epub 2010 Dec 8.
 15. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139(2):137-47.
 16. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 May;20(5):1069-77. doi: 10.1681/ASN.2008070730. Epub 2009 Apr 8.
 17. Eriksen B, Ingebretsen O. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2006;69:375-82.
 18. McCullough PA. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(4 Suppl. 2):S38-S45. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.12.017
 19. Chrysohoou C. Renal function, cardiovascular disease risk factors' prevalence and 5-year disease incidence: the role of diet, exercise, lipids and inflammation markers: the ATTICA study. *QJM*. 2010;103:413-22. doi: 10.1093/qjmed/hcq045. Epub 2010 Apr 7.
 20. Yu MK. Risk Factor, age and sex differences in chronic kidney disease prevalence in a diabetic cohort: the pathways study. *Am J Nephrol*. 2012;36(3):245-61. doi: 10.1159/000342210. Epub 2012 Sep 4.
 21. Daugherty SL. Sex differences in cardiovascular outcomes in patients with incident hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(2):271-7. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835bdc44
 22. Warmoth L, Regalado MM, Simoni J, et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci*. 2005;330(3):111-9.
 23. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Влияние табакокурения на состояние почечной и центральной гемодинамики у мужчин и женщин с эссенциальной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(6):10-5 [Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova YuN. Smoking effects on renal and central hemodynamics in men and women with essential arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(6):10-5 (In Russ.)].
 24. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;67(94):14-8.
 25. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1338-49.
 26. Böhm M, Thoenes M, Danchin N, et al. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the iSEARCH global study. *J Hypertens*. 2007;25(11):2317-24.
 27. Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В., Казаков И.В., Викулова О.К., Сухарева О.Ю., Мартынов С.А. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации. *Клиническая нефрология*. 2010;(3):45-51 [Maslova OV, Suncov YuI, Shestakova MV, Kazakov IV, Vikulova OK, Sukhareva OYu, Martynov SA. Prevalence of diabetic nephropathy and chronic kidney disease in diabetes mellitus in the Russian Federation. *Klinicheskaya Nefrologiya*. 2010;(3):45-51 (In Russ.)].
 28. Luke RG. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(10):2271-8.
 29. Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(3):266-70.
 30. Ritz E, Orth S, Weinreich T, Wagner J. Systemic hypertension versus intraglomerular hypertension in progression. *Kidney Int*. 1994;45(2):438-42.
 31. Herrera-Acosta J. The role of systemic and glomerular hypertension in progressive glomerular injury. *Kidney Int Suppl*. 1994;45:S6-10.
 32. Burns KD. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(3):449-67.
 33. Sharma AM. Renal involvement in hypertensive cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2003;5(Suppl F):F12-F8.
 34. Ritz E, Amann K, Fliser D. The sympathetic nervous system and the kidney: its importance in renal diseases. *Blood Press*. 1998; Suppl 3:14-9.
 35. Williams JD, Coles GA. Proteinuria – a direct cause of renal morbidity? *Kidney Int*. 1994;45(2):443-50.
 36. Keane WF. Lipids and the kidney. *Kidney Int*. 1994;46(3):910-20.
 37. Подзолков В.И., Булатов В.А. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(11):1517-23 [Podzolkov VI, Bulatov VA. Myocardium, nephron. A view through the prism of the hypertension evolution. *Russkiiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2008;16(11):1517-23 (In Russ.)].
 38. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете. Новосибирск: Издательство НГУ; 2014. 44 с. [Klimontov VV, Myakina NE. *Khronicheskaya bolezn' pochek pri sakharnom diabete* [Chronic kidney disease in diabetes mellitus]. Novosibirsk: Publishing house of NGU; 2014. 44 p. (In Russ.)].
 39. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение. *Вестник РАМН*. 2012;(1):45-9 [Shestakova MV. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern diagnostics and treatment. *Vestnic RAMN*. 2012;(1):45-9 (In Russ.)].
 40. Otu HH, Can H, Spentzos D, et al. Prediction of diabetic nephropathy using urine proteomic profiling 10 years prior to development of nephropathy. *Diabetes Care*. 2007;30(3):638-43.
 41. Краснова Е.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Нефрологические аспекты проблемы ожирения. *Клиническая медицина*. 2005;(4):8-13 [Krasnova EA, Moiseev SV, Fomin VV. Nephrological aspects of obesity. *Klinicheskaya Meditsina*. 2005;(4):8-13 (In Russ.)].
 42. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Гендерные особенности микроальбуминурии и ее взаимосвязь с показателями внутрипочечной гемодинамики и уровнем лептина у больных артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012;8(1):31-6 [Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova YuN. Gender distinctions of microalbuminuria and its relation to intrarenal hemodynamic and leptin level in arterial hypertension. *Ratsial'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012;8(1):31-6 (In Russ.)].
 43. Подзолков В.И., Булатов В.А. Гипертонические изменения почек. В кн.: Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. Москва: МИА; 2016. С. 170-202 [Podzolkov VI, Bulatov VA. Hypertensive renal changes. In: Podzolkov VI. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension]. Moscow: MIA; 2016. P. 170-202 (In Russ.)].
 44. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В., Фомин В.В. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Терапевтический архив*. 2004;(6):39-47 [Mukhin NA, Moiseev VS, Kobalava ZD, Moiseev SV, Fomin VV. Cardiorenal interactions: clinical implication and role in pathogenesis of cardiovascular and renal diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2004;(6):39-47 (In Russ.)].
 45. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initia-

- tive. *Eur Heart J*. 2010;31(6):703-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehp507. Epub 2009 Dec 25.
46. Ronco C, Ronco F. Cardio-renal syndromes: a systematic approach for consensus definition and classification. *Heart Failure Reviews*. 2012;17(2):151-60. doi: 10.1007/s10741-010-9224-0
47. Fernandez-Fernandez O, Garcia-Trujillo L, Guerrero-Fernandez M, et al. The effectiveness of glatiramer acetate in clinical practice: an observational study. *Revista de Neurologia*. 2012;54(1):1-9.
48. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117-24. doi: 10.1186/1471-2458-8-117
49. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2011;298:2038-47.
50. Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1731-3. doi: 10.1093/ndt/gfq250
51. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-8.
52. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
53. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, Dekker FW. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ*. 2006 Nov 18;333(7577):1047.

Поступила 17.04.2018