

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ТАРАКАНОВСКАЯ Т. А., ЮНУСОВ И. А.

ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург

Таракановская Т. А., Юнусов И. А. Нарушения липидного обмена при хронической болезни почек в сочетании с метаболическим синдромом // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 3. С. 78–84. ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6.

Изучали распространенность и предикторы прогрессирования хронической болезни почек при метаболическом синдроме среди пациентов амбулаторного звена, проходивших обследование и лечение в поликлинике № 30 Петроградского района Санкт-Петербурга. Обследованы 1800 пациентов с сердечно-сосудистой патологией, из них 380 с метаболическим синдромом и микроальбуминурией (205, или 53,9%, женщин и 175, или 46,1%, мужчин). Средний возраст больных составил $59,2 \pm 3,6$ ($43 \div 73$) года, средняя продолжительность артериальной гипертензии – $12,0 \pm 4,5$ года. Хроническую болезнь почек диагностировали на основании снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации и наличия микроальбуминурии. Распространенность метаболического синдрома с микроальбуминурией среди пациентов составила 21,1%. Выявлено, что у больных с метаболическим синдромом и наличием микроальбуминурии по мере снижения функции почек усугубляется выраженность нарушений липидного обмена и нарастает уровень артериального давления, что указывает на увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, метаболический синдром, микроальбуминурия, скорость клубочковой фильтрации, артериальная гипертензия, липидный обмен.

Tarakanovskaya T. A., Yunusov I. A. Lipid metabolism disorders within chronic kidney disease in association with metabolic syndrome // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 3. P. 78–84. Military Medical Academy, St. Petersburg, 194044.

The distribution and predictors of chronic kidney disease associated with metabolic syndrome among outpatients investigated and treated in policlinic № 30 (Petrograd region, St. Petersburg) were studied. 1800 patients with cardiovascular pathology were investigated, among them 380 patients (205 or 53,9% females and 175 or 46,1% males) with metabolic syndrome and microalbuminuria were selected. The middle age of the patients was $59,2 \pm 3,6$ ($43 \div 73$) years, arterial hypertension lasted $12,0 \pm 4,5$ years. The chronic kidney disease was diagnosed according to decrease of glomerular filtration rate and microalbuminuria. The distribution of metabolic syndrome with microalbuminuria among all patients studied was 21,1%. In patients with metabolic syndrome and microalbuminuria, a level of lipid metabolism disorders was shown to grow higher and blood pressure was increased in accordance with reduction of kidney function, that elevated risk of cardiovascular complications.

Key words: chronic kidney disease, metabolic syndrome, microalbuminuria, glomerular filtration rate, arterial hypertension, lipid metabolism.

В последнее десятилетие рост заболеваемости хронической болезнью почек (ХБП) и тяжесть ее течения позволили выделить данную патологию в проблему мирового масштаба. При этом исследователями отмечается высокая распространенность сочетанного поражения почек и других органов и систем [1, 3, 8]. Поражения почек чаще всего сочетаются с такими нарушениями, как метаболический синдром, диабетическая болезнь почек, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца. Подобные сочетанные поражения почек с другими внутренними органами составляют свыше 70% всей нефрологической патологии и формируют главную причину смертности данной категории пациентов – сердечно-сосудистую [2].

ХБП вызывает выраженные и быстро прогрессирующие сосудистые изменения (эндотелиальная дисфункция, атеросклеротические процессы, гипер-

трофия, фиброз и ремоделирование среднего слоя артериальной стенки, тромбоэмболические нарушения). Риск смерти и развития сердечно-сосудистых осложнений при ХБП особенно высок при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м². Так, если частота сердечно-сосудистых событий при СКФ больше 60 мл/мин составляет 5,3%, то при снижении этого показателя менее 60 мл/мин она увеличивается вдвое, частота инсульта составляет 2,8% и 7,5%, смертность – 8,1% и 23%, а частота всех осложнений (смерть + сердечно-сосудистые катастрофы) – 13,2% и 30,1% соответственно [2, 4, 6]. Возникновение метаболического синдрома приводит к драматическому возрастанию риска уже при СКФ менее 80 мл/мин, а вероятность умереть у такого пациента в 12 раз выше, чем вероятность дожить до диализа.

ХБП на фоне метаболического синдрома развивается следующим образом: сначала появляются функциональные изменения в почках (измененная почечная гемодинамика, клубочковая гипертензия), затем появляются артериальная гипертензия, микро-, а позже макроальбуминурия, постепенно формируются структурные изменения в почках в виде утолщения гломерулярной базальной мембраны, мезангиального расширения, микрососудистых нарушений, уменьшается СКФ, а конечным итогом всех этих нарушений становится хроническая почечная недостаточность [9, 15, 17]. При этом важно отметить, что риск смерти от терминальной хронической почечной недостаточности появляется лишь к концу первого десятилетия от постановки диагноза болезни и возрастает во втором-третьем десятилетиях, в то время как постоянно увеличивающийся риск кардиоваскулярной смерти сопровождает пациента со второго полугодия от момента постановки диагноза.

Маркерами поражения почек в настоящее время считаются следующие показатели: артериальное давление выше 130/80 мм рт. ст., альбуминурия более 0,033 г/л или наличие протеинурии, СКФ меньше 90 мл/мин, креатинин крови выше 107 мкмоль/л (у женщин) и выше 115 мкмоль/л (у мужчин).

Во многих работах было показано, что вовлечение почек в патологический процесс при метаболическом синдроме увеличивает риск развития не только хронической почечной недостаточности, но и других сердечно-сосудистых осложнений [10]. Появились понятия «кардиоренальный», «кардиорено-метаболический» синдромы [5, 11]. Возник интерес к изучению роли минимальных изменений функционального состояния почек как сердечно-сосудистых факторов риска [12]. Среди последних следует выделить микроальбуминурию, являющуюся ранним признаком поражения клубочкового аппарата почек (в том числе в фазе функциональных изменений).

Диагностика метаболического синдрома не представляет трудностей в клинической практике, учитывая конкретные критерии диагностики: абдоминальное ожирение, дислипидемию (высокий уровень триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности), повышенный уровень артериального давления и инсулинорезистентность [7]. Распространенность метаболического синдрома составляет 5–20% [13].

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности и предикторов прогрессирования ХБП среди показателей липидного обмена при метаболическом синдроме среди амбулаторного контингента больных, находящихся под наблюдением в поликлинике №30 Петроградского района Санкт-Петербурга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 01.09.06 по 25.05.07 выполнено популяционное ретроспективное исследование с участием 1800 пациентов, обратившихся за помощью к врачу общей практики в поликлинических условиях. Среди них было выявлено 380 пациентов, страдающих метаболическим синдромом с микроальбуминурией, из них 205 (53,9%) женщин и 175 (46,1%) мужчин. Средний возраст больных составил $59,2 \pm 3,6$ (43–73) года, средняя продолжительность артериальной гипертензии – $12,0 \pm 4,5$ года.

На первом этапе уточняли состояние мочевыделительной системы и вероятность ХБП на фоне метаболического синдрома. Все пациенты прошли обследование в соответствии с рекомендациями, а также в соответствии с протоколом проводимого исследования: физикальное обследование, измерение роста, веса, массы тела, расчет индекса массы тела = масса тела (кг)/рост (м²). Измерение АД в соответствии с рекомендациями ВНОК (2004) проводили после 5–10-минутного отдыха на обеих руках 2 раза с интервалом 15 мин. Использовали нертутный сфигмометр с манжетой размером 13x35 см. Диастолическое АД определяли по 5 фазе по Короткову (исчезновение тонов). За уровень АД принимали среднее арифметическое двух измерений во время двух исследований.

Лабораторные исследования включали клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы с определением уровня креатинина и мочевины, расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), анализом липидограммы (холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды, холестерин липопротеинов очень низкой плотности, липопротеины низкой плотности), ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографии, оценивали состояние клапанного аппарата сердца, конечный систолический и диастолические размеры, конечный систолический и диастолический объемы, рассчитывали толщину задней стенки левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки, величину фракции выброса, фракционное укорочение левого желудочка по длинной оси, массу левого желудочка по формуле [14], индекс массы миокарда левого желудочка, который определяли как отношение массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела, относительную толщину стенки левого желудочка (ОТС) по формуле: $ОТС = 2 \times ЗСЛЖ/КДР$.

СКФ у больных определяли по формуле [16], согласно которой $СКФ (мл/мин) = (140 - \text{возраст}) \times \text{вес тела (кг)} \times 0,85$ (для женщин) / $814 \times \text{креатинин сыворотки (ммоль/л)}$.

Гипертрофию левого желудочка диагностировали при индексе массы миокарда левого желудочка

134 г/м² и более у мужчин, 110 г/м² и более у женщин. Геометрию левого желудочка считали неизменной при ОТС < 0,45 и нормальном индексе массы миокарда левого желудочка, концентрическое ремоделирование при ОТС ≥ 0,45 и нормальном индексе массы миокарда левого желудочка, концентрическую гипертрофию левого желудочка при ОТС ≥ 0,45 и увеличенном индексе массы миокарда левого желудочка, эксцентрическую гипертрофию при ОТС > 0,45 и увеличенном индексе массы миокарда левого желудочка. Проводили консультации специалистов по показаниям.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета программ «Statistica for Windows 6.0». Рассчитывали средние значения, ошибку средней, среднее квадратичное отклонение при уровне достоверности $p < 0,05$ и меньше, а также проводили корреляционный и многофакторный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования позволили выделить три группы пациентов. В I группу вошли 72 больных с нормальной функцией почек (СКФ > 90 мл/мин),

во II группу – 211 больных с второй стадией ХБП (повреждение почек с легким снижением СКФ – 60–89 мл/мин), в III группу – 97 больных с третьей стадией ХБП (повреждение почек со средней степенью снижения СКФ – 30–59 мл/мин). Сформированные группы не имели статистических различий по возрасту и полу. Длительность метаболического синдрома и наличия ХБП достоверно нарастала от I к III группе. Индекс массы тела у всех обследованных пациентов был выше нормы.

Некоторые клинико-лабораторные показатели больных в зависимости от выраженности ХБП представлены в табл. 1.

Длительность основного заболевания и наличия ХБП нарастала также от I к III группе. Индекс массы тела у всех обследованных пациентов не отличался от нормы.

Основные показатели, отражающие функциональное состояние почек, закономерно изменялись с увеличением стадии ХБП. В нашем исследовании у больных от I группы к III снижался уровень клубочковой фильтрации ($p < 0,05$), гемоглобина и степень выраженности систолического и диастолического АД. Полученные данные были ожидаемы и не противоречат другим исследованиям.

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели исследованных больных с ХБП

Показатель	I группа, n=72	II группа, n=211	III группа, n=97
Возраст, лет	45,9±11,6	45,2±12,7	44,6±10,8
Пол, ж/м	38/44	89/112	48/49
Длительность основного заболевания, лет	2,8±1,1	3,3±2,5	4,2±2,4
Систолическое АД, мм рт. ст.	145,7±20,4	158,5±25,5	162,1±25,0
Диастолическое АД, мм рт. ст.	91,5±10,3	93,9±14,4	101,2±13,1
Индекс массы тела, кг/м ²	22,5±4,2	23,1±4,8	22,9±3,8
Скорость клубочковой фильтрации	52,1±8,7	44,5±7,3	25,2±6,0*#
Гемоглобин, г/л	110,6±9,4	104,7±11,4	94,8±18,0
Альбумин, г/л	41,5±4,7	37,8±4,3	35,5±4,0

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к группе I; # $p < 0,05$ по отношению к группе II.

Таблица 2

Показатели липидограммы исследованных больных с ХБП

Показатель	I группа, n=72	II группа, n=211	III группа, n=97
ХС, ммоль/л	5,1±1,1	5,7±2,1	6,6±2,3
ТГ, ммоль/л	1,9±0,6	2,6±1,0	2,9±0,6*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,1±0,1	1,1±0,3
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,6±0,3	0,9±0,5	1,1±0,3*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3±1,3	3,5±1,3	3,9±1,0
ЛПНП, ммоль/л	5,0±2,7	6,5±2,6	6,6±2,6
Коэффициент атерогенности	3,6±1,3	3,7±1,7	4,0±1,4

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к группе I.

Изучение состояния липидного спектра выявило нарастание средних показателей уровня ХС в группах при увеличении стадии ХБП (табл. 2). Увеличение средних показателей триглицеридов обнаружено во всех группах, при этом они были выше у больных II и III групп в сравнении с I группой. Показатель ХС ЛПВП был снижен во всех группах. Средний уровень ХС ЛПОНП был во всех группах выше нормальных показателей, а также выше у больных II и III групп в сравнении с I группой. Уровень ХС ЛПНП в группах нарастал по мере снижения функции почек. Уровень ЛПНП у больных II и III групп оказался выше уровня больных I группы. Средняя величина коэффициента атерогенности не различалась в сравниваемых группах больных ХБП.

К настоящему времени показано, что дислиппротеидемия, характеризующаяся высокими цифрами общего ХС, липопротеидов низкой плотности и низкими значениями липопротеидов высокой плотности, является предиктором снижения функции почек у практически здоровых людей с изначально нормальными цифрами креатинина сыворотки крови (n=4483, срок наблюдения с 1982 по 1996 г.) [18]. Известно также, что гиперлипидемия ухудшает прогноз любого почечного заболевания, а гиполипидемическая терапия (преимущественно статины) способствует сохранению функции почек [19, 20, 30]. Однако лишь в последнее время внимание исследователей было обращено на изучение связи между дислиппротеидемией и функциональным состоянием почек у лиц без первичной органной патологии почек. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что гиперхолестеринемия [33], гипертриглицеридемия [21] и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности [22] являются независимыми предикторами снижения функции почек в общей популяции условно здорового населения. При обследовании 8592 человек в возрасте от 28 до 75 лет (исследование PREVENTD: prevention of renal and vascular end-stage diseases) между уровнем триглицеридов крови и клиренсом креатинина была выявлена отрицательная корреляционная зависимость, а отношение холестерин/холестерин липопротеидов высокой плотности, напротив, положительно коррелировало с функцией почек [31].

В наших исследованиях также была выявлена отрицательная корреляция между концентрацией холестерина липопротеидов очень низкой плотности и исходным уровнем скорости клубочковой фильтрации у пациентов с метаболическим синдромом (рис. 1).

Кроме того, у пациентов с метаболическим синдромом и хронической болезнью почек уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности

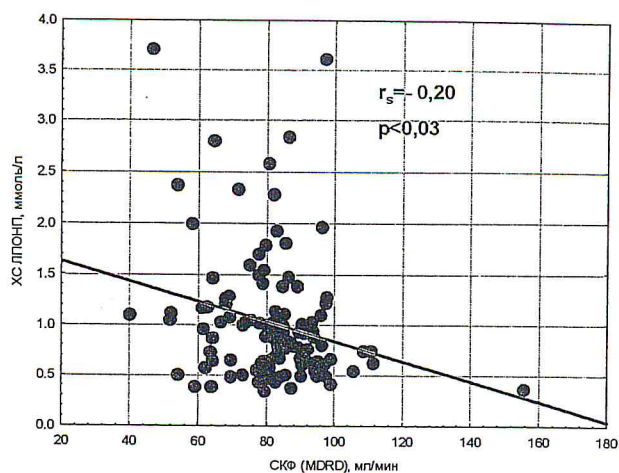


Рис. 1. Взаимосвязь между концентрацией холестерина липопротеидов очень низкой плотности и исходным уровнем скорости клубочковой фильтрации у пациентов с метаболическим синдромом

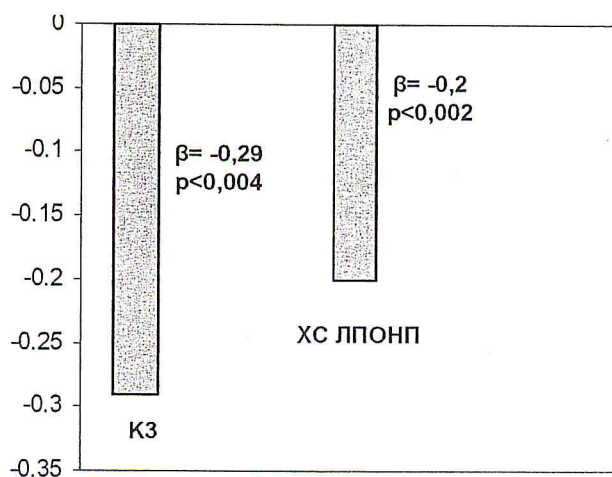


Рис. 2. Влияние концентрации холестерина липопротеидов очень низкой плотности в сыворотке крови на тяжесть поражения коронарных артерий у больных с хронической болезнью почек.

Представлены результаты множественной пошаговой линейной регрессии; $F=6,62$; $R_{\text{модели}} = 0,002$. КЗ – коронарные заболевания (степень тяжести повреждений коронарных сосудов при суммировании степени максимального поражения сегмента наиболее крупных артерий)

в сыворотке крови положительно коррелировал с тяжестью поражения коронарных артерий (рис. 2).

Гипертрофия левого желудочка исследованных пациентов, согласно данным эхокардиографии (табл. 3), диагностирована в 78% (120 пациентов) случаев. У 17 (51,5%) больных I группы определяли концентрическое ремоделирование левого желудочка, у 16 (48,5%) – концентрическую гипертрофию левого желудочка. У больных II группы концентрическое ремоделирование левого желудочка было выявлено у 10 (27%) пациентов, концентрическая гипертрофия – у 22 (59%), а эксцентрическая гипер-

Показатели эхокардиографии исследованных больных с ХБП

Показатель	I группа, n=72	II группа, n=211	III группа, n=97
Конечный диастолический размер, см	4,8±0,4	5,5±0,5	5,7±0,4*
Конечный систолический размер, см	3,3±0,8	3,5±0,5	3,6±0,5
Межжелудочковая перегородка, см	1,2±0,3	1,4±0,2	1,3±0,3
Задняя стенка левого желудочка, см	1,4±0,3	1,5±0,4	1,4±0,3
Фракция выброса, %	63,5±8,9	60,2±8,5	59,5±6,9

Примечание. * $p < 0,05$ по отношению к группе I.

трофия – у 5 (14%) больных. В III группе больных с нормальной геометрией левого желудочка обнаружено не было. Концентрическое ремоделирование левого желудочка было выявлено у 5 (10%) больных, концентрическая гипертрофия – у 34 (68%), эксцентрическая гипертрофия – у 11 (22%) больных. Среднее значение показателя фракции выброса во всех группах наблюдения не отличалось от нормального, отражая сохранную сократительную способность миокарда левого желудочка. Однако величина конечного диастолического размера, также являющаяся одним из показателей метаболического синдрома, и частота больных с увеличенным конечным диастолическим размером нарастают соответственно степени выраженности ХБП, тогда как частота пациентов с нормальным конечным диастолическим размером, напротив, снижается. Следовательно, имеют место признаки прогрессирования метаболического синдрома по мере нарастания почечной дисфункции.

По современным представлениям, метаболический синдром рассматривается как непрерывная и неразрывная связь между нарушениями всех видов обмена (прежде всего, углеводного, липидного, пуринового), регуляцией артериального давления и стадией ХБП. В генезе атеросклеротического поражения сосудов при ХБП можно обсуждать несколько причин. Во-первых, число традиционных факторов риска атеросклероза нарастает по мере снижения функции почек. Это касается, прежде всего, артериальной гипертензии, дислипидемии, альбуминурии [24], которые при почечной недостаточности приобретают свои особенности. Так, при развитии артериальной гипертензии все большую роль начинает играть фактор объемной перегрузки, способствующей ремоделированию сосудов, которое, в свою очередь, сопровождается увеличением постнагрузки на левый желудочек (вследствие потери эластичности сосудов) и вызывает его гипертрофию [25]. Уменьшение эластических свойств сосудов (определяемых также сопутствующей кальцификацией) приводит к нарушению их демпферных свойств, что инструментально оценивается по увеличению скорости распространения пульсовой волны [26]. На самых началь-

ных стадиях ХБП (снижение скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин) появляются специфические сдвиги в липидном и липопротеидном спектрах плазмы крови. В такой ситуации снижается уровень ЛПВП (α -холестерина), увеличивается концентрация триглицеридов, нарастает содержание в плазме крови липопротеидов промежуточной плотности и окисленных форм липопротеидов низкой плотности, обладающих повышенной атерогенной активностью [27, 28]. По мере дальнейшего снижения функции почек (III–IV стадии ХБП) появляются симптомы системного воспаления и окислительного стресса [32], которые, в свою очередь, приводят к белково-энергетической недостаточности и к снижению синтеза холестерина. Именно на этих стадиях ХБП регистрируется нормо- и гипохолестеринемия, однако, несмотря на это, процессы атерогенеза продолжают прогрессировать вследствие высокой концентрации окисленных форм липопротеидов низкой плотности [23, 29].

Таким образом, в результате проведенного исследования была выявлена четкая взаимосвязь между метаболическим синдромом и развитием и прогрессированием ХБП. У больных ХБП выявлен атерогенный профиль дислипидемии с достоверным нарастанием средних показателей уровня холестерина, триглицеридов, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП при утяжелении стадии ХБП.

ВЫВОДЫ

1. Хроническая болезнь почек сопровождается атерогенным профилем дислипидемии с нарастанием средних показателей уровня холестерина и триглицеридов, холестерина липопротеидов очень низкой и низкой плотности при нарастании тяжести поражения почек и увеличении длительности метаболического синдрома.
2. Диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка выявляется в значительном (86,3%) числе случаев у пациентов с хронической болезнью почек. Признаки систолической дисфункции

в сочетании с диастолической обнаружены лишь у 7% пациентов этой категории.

3. Основными факторами риска развития хронической болезни почек при метаболическом синдроме являются возраст пациентов, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка и дислипидемия.

Литература

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Пропедевтика внутренних болезней. М., 2002.
2. Рентц Дун Б., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней // Современная нефрология / Матер. II Международ. нефрол. семинара. М., 1997. С. 162–172.
3. Смирнов А.В., Есян А.М., Каюков И.Г. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений // Нефрология. 2002. № 6. С. 11–17.
4. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есян А.М. и др. Превентивный подход в современной нефрологии // Нефрология. 2004. Т. 8. № 3. С. 7–14.
5. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. 2005. № 9. С. 7–15.
6. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Есян А.М. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации // Нефрология. 2007. № 11. С. 7–17.
7. Смирнов А.В. Дислипидемии и проблемы нефропротекции // Нефрология. 2002. № 6. С. 8–14.
8. A science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council // Circulation. 2006. Vol. 114. P. 1083–1087.
9. Abbate M., Zoja C., Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. Vol. 17. № 11. P. 2974–2984.
10. Bakris G.L., Weir M.R., Secic M. et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression // Kidney Int. 2004. Vol. 6. P. 1991–2002.
11. Brantsma A.H., Bakker S.J., Hillege H.L. et al. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes // Diabetes Care. 2005. Vol. 10. P. 2525–2530.
12. Eddy A.A., Neilson E.G. Chronic kidney disease progression // J. Am. Soc. Nephrol. 2006. Vol. 11. P. 2964–2966.
13. Eddy A.A. Progression in chronic kidney disease // Adv. Chronic Kidney Dis. 2005. Vol. 12. P. 353–365.
14. Forman J.P., Brenner B.M. «Hypertension» and «microalbuminuria»: The bell tolls for thee // Kidney Int. 2006. Vol. 69. P. 22–28.
15. Hunsicker L.G., Adler S., Caggiula A. et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study // Kidney Int. 1997. Vol. 51. P. 1908–1919.
16. Jones C., Roderick P., Harris S., Rogerson M. Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. 2006. Vol. 21. P. 2133–2143.
17. Klausen K.P., Scharling H., Jensen G., Jensen J.S. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death // Hypertension. 2005. Vol. 46. P. 33–37.
18. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsukamoto Y. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // Kidney Int. 2005. Vol. 67. P. 2089–2100.
19. Locatelli F., Del Vecchio L., D'Amico M., Andrulli S. Is it the agent or the blood pressure level that matters for renal protection in chronic nephropathies? // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 3. P. 196–201.
20. MacKinnon M., Shurraw S., Akbari A. et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data // Kidney Dis. 2006. Vol. 48. P. 8–20.
21. Mann J.F., Gerstein H.C., Yi Q.L., Franke J. et al. HOPE Investigators: Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: Results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study // Am. J. Kidney Dis. 2003. Vol. 42. P. 936–942.
22. Meisinger C., Döring A., Löwel H. KORA Study Group. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population // Eur. Heart. J. 2006. Vol. 27. P. 1245–1250.
23. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22 (Suppl. 9). P. 26–30.
24. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 39 (Suppl. 1). P. S1–S266.
25. Rahman M., Pressel S., Davis B.R. et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate // Ann. Intern. Med. 2006. Vol. 144. P. 172–180.
26. Remuzzi G., Ruggenti P., Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression // Kidney Int. 1997. Vol. 51. P. 2–15.
27. Rossing P., Hommel E., Smidt U., Parving H. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on di-

- minishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment // *Diabetologia*. 1994. Vol. 37. P. 511–516.
28. Schaeffner E.S., Kurth T., Curhan G.C. et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 2084–2091.
29. Schmieder R.E., Schrader J., Zidek W. et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? // *Clin. Res. Cardiol.* 2007. Vol. 96. P. 247–257.
30. Tonelli M., Moyé L., Sacks F.M. et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. P. 1605–1613.
31. Vanholder R., Massy Z., Argiles A. et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 1048–1056.
32. Verhave J.C., Hillege H.L., Burgerhof J.G. et al. PREVEND Study Group: The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. P. 1967–1973.
33. Yu H.T. Progression of chronic renal failure // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. P. 1417–1429.

Представлена академиком РАМН Г. А. Софроновым