

© А.И.Гоженко, Е.С.Кузнецова, Е.Н.Кузнецова, 2015
УДК 616.61-036.12:616.379-008.64

А.И. Гоженко¹, Е.С. Кузнецова¹, Е.Н. Кузнецова¹

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЧЕЧНЫЙ РЕЗЕРВ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

¹Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, г. Одесса, Украина

A.I. Gozhenko¹, E.S. Kuznetsova¹, E.N. Kuznetsova¹

RENAL FUNCTIONAL RESERVE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹ Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odesa, Ukraine

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить функциональное состояние почек у больных с сахарным диабетом 2 типа с определением функционального почечного резерва (ФПР). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследовании принимали участие 39 больных, 15 мужчин (38 %) и 24 женщины (62%) в возрасте от 38–78 лет, которым оценивали уровень HbA1c, микроальбуминурию, стойкие изменения осадка мочи и сывороточной концентрации креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с определением ФПР после водно-солевой нагрузки с 0,5% NaCl. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У всех пациентов была установлена диабетическая нефропатия, при которой мочевого синдром наблюдался у 14 пациентов (35 %). Микроальбуминурия у большинства испытуемых в течение 3 мес не превышала 0,02 г/л, гиперкреатининемия – у 10 человек (26%). Изменения почек, по данным УЗИ, наблюдались у 15 человек (39 %). Уровень HbA1c находился в пределах 5,3–15,2%. СКФ варьировала от 39,1 до 140,2 мл/мин, а СКФ 60 после проведения водно-солевой нагрузки составляла от 53 до 543 мл/мин. ФПР у всех пациентов находился в пределах от – 60 до + 402 %, причём у большинства пациентов ФПР был сохранён, и только у 6 человек (15 %) наблюдалось отсутствие почечного резерва при СКФр более 90 мл/мин в 5 из 6 случаев. У 6 пациентов с СКФр менее 60 мл/мин после проведения водно-солевой нагрузки ФПР был сохранён, более того, у 5 пациентов он был значительно выше 100% (максимально до 478 %). В 9 из 10 случаев у больных с гиперкреатининемией, ФПР был также сохранён и варьировал от 26 до 468%. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлено, что у с диабетической нефропатией снижение ФПР не всегда происходит пропорционально стадии ХПБ и не находится в прямой зависимости от степени снижения СКФ. Показатель ФПР позволяет дифференцировать механизм уменьшения СКФ как вследствие обратимого повреждения нефронов, так и их гибели, а также выявить скрытые нарушения на этапе клинко-лабораторного благополучия.

Ключевые слова: функциональный почечный резерв, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия, гликозилированный гемоглобин HbA1c, сахарный диабет 2 типа.

ABSTRACT

THE AIM: to study kidneys functional state in patients with diabetes mellitus 2 type with determination of renal functional reserve (RFR). **PATIENTS AND METHODS.** The research involved 39 patients, 15 male (38 %) and 24 female (62 %) aged from 38 to 78 years, which determined HbA1c level, microalbuminuria, urinary sediment persistent changes and serum creatinine concentration, glomerular filtration rate (GFR) with determination of RFR after water-salt loading with 0.5% NaCl. **RESULTS.** Diabetic nephropathy was set in all patients with passing to chronic kidney disease (CKD), at that, an urinary syndrome was observed in 14 patients (35 %), however the microalbuminuria at most of examinees within 3 months didn't exceed 0.02 g/l, the hypercreatinemia from 98 to 133 mmol/l was observed in 10 patients (26%). Kidney changes according to ultrasonography were observed in 15 patients (39%). HbA1c level was within 5.3% - 15.2%. GFRc varied from 39.1 to 140.2 ml/min, GFR60 after carrying out water-salt loading was from 53 to 543 ml/min. RFR was ranging from – 60 to + 402% in all patients, in most patients RFR was preserved and only in 6 patients (15% of the cases) no kidney reserve was observed with GFRp more than 90 ml/min in 5 of the 6 cases. RFR was kept in 6 patients with GFRp less than 60ml/min after carrying out water-salt loading, moreover, in 5 patients it made over 100% (maximum to 478%). RFR was also kept and varied from 26% to 468% in 9 of 10 cases in patients with hypercreatinemia. **CONCLUSION.** It has been established that in patients with diabetic nephropathy RFR decrease is not always proportional to CKD stage and it has no direct dependence on extent of GFR decrease. The RFR index allows to differentiate GFR decrease mechanism because of both convertible nephron damage and their death, and also to reveal hidden violations on the stage of clinical and laboratory wellbeing.

Key words: glomerular filtration rate, renal functional reserve, chronic kidney disease, microalbuminuria, glycated hemoglobin HbA1c, diabetes mellitus 2 type.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что при сахарном диабете (СД) в патологический процесс рано вовлекаются почки,

что приводит к развитию диабетической нефропатии (ДН), главным следствием которой является уменьшение количества функционирующих нефронов с развитием терминальной почечной недостаточности [1, 2]. Вместе с тем, при сопоставлении длительности заболевания и выраженности ДН не

Гоженко А.И. 65039, г. Одесса, ул. Канатная, д. 92. Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта. Тел.: 8048-722-53-64, факс: 8048-728-14-52. E-mail: medrans2@rambler.ru

было обнаружено закономерности, позволяющей судить о том, что с увеличением продолжительности стажа СД клинико-лабораторные показатели функционирования почек у больных не всегда ухудшаются прямо пропорционально [3]. Кроме того, течение и клинические проявления ДН отличаются у больных с СД 1 и 2 типов: гиперфилтрация с СКФ более 140 мл/мин, характерная в большей мере для ранних стадий ДН у больных с СД 1 типа, не всегда выявляется у больных с СД 2 типа. Микроальбуминурия, которая является важнейшим предвестником клинической стадии ДН у больных с СД 1 типа, у больных с СД 2 типа в большей степени коррелирует с развитием сердечно-сосудистой патологии (55–60% больных с СД 2 типа с микроальбуминурией погибают от острого инфаркта миокарда или инсульта и лишь 3–5% – от уремии) [4–6]. Доказано, что снижение СКФ на каждые 10 мл/мин увеличивает кардиальную смертность на 33% [7]. Таким образом, развитие хронической болезни почек (ХБП) при СД опасно не только развитием терминальной почечной недостаточности, но и высоким риском неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых осложнений [1, 8, 9].

Прогноз ХБП на сегодняшний день в клинической практике оценивают как по уровню клубочковой фильтрации, так и по лабораторными показателям, которые характеризуют повреждение почек: мочевого синдром, микроальбуминурия, гиперкреатининемия; но единственным критерием оценки количества функционирующих нефронов остаётся уровень клубочковой фильтрации [1, 10].

Величина СКФ в норме, даже у здоровых людей, в условиях спонтанного диуреза не даёт полной характеристики о способности почек к максимальной фильтрации. Почка в норме работает, в среднем, на 50% своей мощности, а величина фильтрации при этом зависит как от количества функционирующих нефронов, так и от условий фильтрации [11]. Следовательно, у больных с СД 2 типа возможны 2 типа реакций:

1. уменьшение количества действующих нефронов с компенсаторным увеличением СКФ в оставшихся нефронах, которые достаточно долго могут обеспечивать нормальный показатель суточной фильтрации;

2. адаптивное снижение фильтрации при уменьшении способности к реабсорбции в канальцах из-за их повреждения [12].

В связи с этим наше внимание было направлено на оценку динамики прогрессирования ХБП у больных с СД 2 типа по данным СКФ и функционального почечного резерва [13,14].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 39 инсулин-зависимых больных с СД 2 типа, тяжелого течения, проходящих стационарное лечение в Одесском областном клиническом медицинском центре в течение 2014 г. Среди пациентов было 15 мужчин (38%) и 24 женщины (62%) в возрасте 38–78 лет. Средний возраст пациентов составил 58 лет. Все пациенты были разделены на 3 группы, в соответствии с ХБП С1–С3. Данное выделение обосновано влиянием на почечный прогноз [15, 16].

Всем обследуемым проводились общеклинические исследования, которые включали определение общего анализа крови, общего анализа мочи, а также биохимические исследования с определением уровня креатинина в моче и плазме, мочевины, печёночных проб, микроальбуминурии с помощью тест-полосок URISCAN. О степени компенсации сахарного диабета судили по уровню гликозилированного гемоглобина HbA_{1c}. Также производили расчёт СКФ_р по формуле Кокрофта–Голта и СКФ₆₀ по данным клиренса креатинина при водно-солевой нагрузке с 0,5% NaCl для оценки функционального почечного резерва [17]. Исследование функционального почечного резерва проводили по следующей схеме: в утренние часы натощак после опорожнения мочевого пузыря обследуемый в течение 10 мин пил воду с 0,5% NaCl в объеме 0.5 мл/кг массы тела [18]. Затем в течение 1 ч пациент находился в состоянии покоя, после чего производили сбор мочи с определением микроальбуминурии, показателей мочевого синдрома и креатинина. В этот же день у пациента определяли уровень креатинина в плазме крови и рассчитывали базальную скорость клубочковой фильтрации (СКФ_р). По клиренсу креатинина рассчитывали стимулированную СКФ₆₀, и ее значения были приведены к стандартной поверхности тела (1,73 м²). В зависимости от степени увеличения СКФ в ответ на нагрузку определяли ФПР. ФПР более 10% оценивали как сохранный, от 5–10% – сниженный, менее 5% и отрицательные значения расценивали как отсутствие резерва фильтрации.

Все пациенты с СД получали базовую инсулинотерапию человеческим или аналоговым инсулинами и пероральные сахароснижающие препараты группы бигуанидов, сульфонилмочевины, ингибиторов ДПП-4. Для гипотензивной терапии применяли ингибиторы АПФ либо блокаторы рецепторов ангиотензина II, а также антагонисты кальция, селективные бета-блокаторы, блокаторы постсинаптических α1-адренергических рецепторов и антиагреганты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень НВА1с у пациентов находился в пределах 5,8–15,2%. У 9 человек (33%) наблюдалось состояние удовлетворительной компенсации по углеводному обмену с уровнем НВА1с до 7,9%, без признаков глюкозурии и колебанием гликемии в течение суток от 4,3 до 9,9 ммоль/л. Однако у большинства больных (77%) НВА1с превышал 7,9%, с колебанием гликемии в течение дня от 7,6 до 18,9 ммоль/л и глюкозурией 4–150 ммоль/л.

У всех пациентов была диагностирована ХБП. Величина микроальбуминурии у большинства испытуемых – 0,02 г/л и лишь у 3 пациентов достигала 0,04 г/л. Стойкие изменения в осадке мочи наблюдали у 14 пациентов (35%) в виде лейкоцитурии 2500–37 500 в 1 мл и эритроцитурии 1250–9375 в 1 мл. Гиперкреатининемия до 133 мкмоль/л наблюдалась у 10 человек (26%). Изменения почек, по данным УЗИ, в виде кист, изменений размеров почек наблюдались у 15 человек (39%).

Расчётная СКФ_р варьировала от 39,1 до 140,2 мл/мин и, в среднем, составила 87,7±3,9 мл/мин (рис. 1).

СКФ_р от 90 и более, в среднем, 111 мл/мин, наблюдалась у 19 больных с сахарным диабетом 2 типа (49%), СКФ_р от 60 до 89, в среднем 76,5 мл/мин, – у 14 больных (36%), СКФ_р от 30 до 59, в среднем 50 мл/мин, – у 6 больных (15%).

Нами была сопоставлена величина клубочковой фильтрации по формуле Кокрофт–Голта (СКФ_р) и по данным клиренса креатинина при водно-солевой нагрузке (СКФ₆₀). СКФ₆₀ составляла от 53 до 543 мл/мин, в среднем 157,5±16,8 мл/мин. Таким образом, по данным после проведения водно-солевой нагрузки, ФПР у всех пациентов находился в пределах от –60 до +402%, причём у большинства пациентов ФПР был сохранён, и только у 6 человек (15%) наблюдалось истощение почечного резерва.

Пациентов распределили на 3 группы в зависимости от стадии ХБП. У 19 пациентов с ХБП с1 стадии, уровень НВА1с находился в пределах 5,8–15,2%, у 14 пациентов со с2 стадией ХБП, уровень НВА1с был в пределах 6,3–12,1% и у 6 пациентов с ХБП с3 стадии уровень НВА1с колебался в пределах 8,4–10,0% (рис. 2). Из первой группы пациентов с ХБП с1 стадия у 6

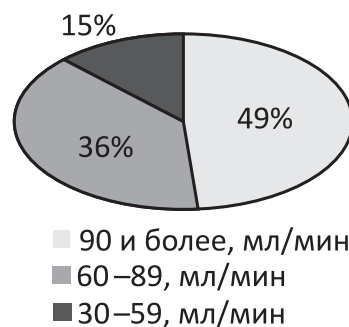


Рис. 1. СКФ у больных с СД 2 типа.

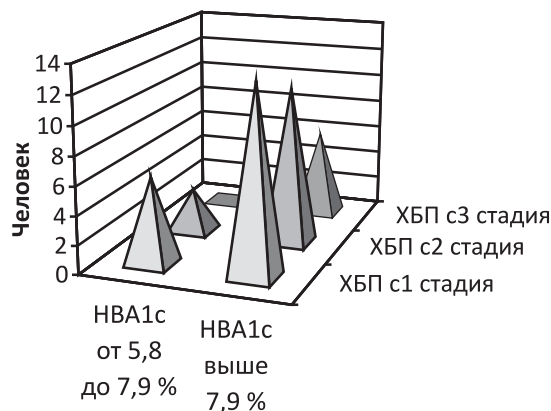


Рис. 2. Степень компенсации по НВА1с у больных с ХБП.

пациентов был оптимальный контроль с НВА1с от 5,8 до 7,9%. Остальные 13 пациентов были декомпенсированы по углеводному обмену с НВА1с от 8,3 до 15,2%. Среди пациентов с ХБП с2 стадии оптимальный контроль гликемии был у 3 человек, с НВА1с от 6,3–7,9%, а уровень НВА1с от 8,3 до 12,1% наблюдался у 11 пациентов. Все больные с ХБП с3 стадии находились в состоянии декомпенсации по углеводному обмену с уровнем НВА1с в пределах от 8,4–10,0%.

Величина СКФ₆₀ по отношению к базальной клубочковой фильтрации у 74% пациентов с ХБП с1 стадии возрастала, в среднем, в 2,4 раза и только в 26% случаев почки не были способны увеличивать СКФ (рис. 3).

В отношении больных с ХБП с2 стадии, величина СКФ₆₀ по отношению к базальной СКФ_р в 93% случаев увеличилась, в среднем, в 2,9 раза, а в 7% случаев СКФ₆₀ была меньше расчётной. У всех больных с ХБП с3 стадией, СКФ₆₀ после про-

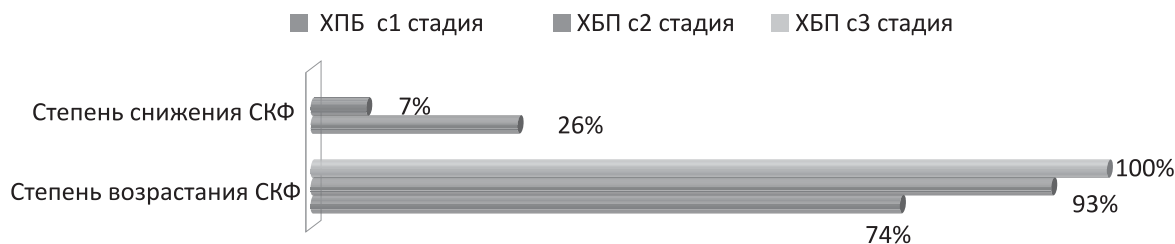


Рис.3. Величина прироста СКФ₆₀ / СКФ_р у больных с ХБП.

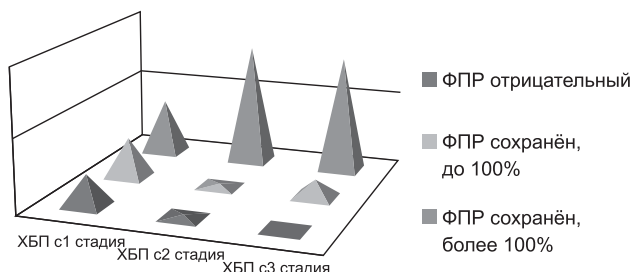


Рис. 4. Значения ФПР при ХБП у больных с СД 2 типа.

ведения пробы возрастала в среднем в 3,8 раза.

Из группы пациентов с ХБП с1 стадии у 14 пациентов СКФ₆₀ варьировала в пределах 107–543 мл/мин, а ФПР составил от 13 до 402%, в среднем $119,5 \pm 32,7\%$. Необходимо отметить, что у 5 пациентов степень увеличения СКФ, определяемая ФПР, имела отрицательные значения от –0,4 до –60%. Из 14 пациентов с ХБП с2 стадии с базальной СКФ 76,5 мл/мин у 13 (93%) СКФ₆₀ после проведения водно-солевой нагрузки составила от 107 до 543 мл/мин, а ФПР варьировал от 13 до 402% (в среднем $119,5 \pm 32,7\%$). У одной пациентки отмечалось снижение СКФ₆₀, и ФПР был равен –22%. У всех пациентов с ХБП С3 со средним базальным СКФ 50 мл/мин после проведения водно-солевой нагрузки наблюдался прирост клубочковой фильтрации, и СКФ₆₀ составила от 91 до 278 мл/мин (в среднем 202 мл/мин), а ФПР находился в пределах от 68 до 373% (в среднем $280 \pm 42\%$).

Таким образом, после проведения водно-солевой нагрузки ФПР у всех пациентов находился в пределах от –60 до +402%, в среднем $141 \pm 17,4\%$, причём из 39 пациентов лишь в 15% случаев (6 человек) почки не были способны увеличивать СКФ, и ФПР у этих пациентов отсутствовал, причём ФПР с отрицательными значениями от –0,4 до –60 наблюдался лишь у 5 человек (26%) с ХБП с1 и у 1 человека с ХБП с2 стадии с ФПР 22%.

ФПР был сохранён у большинства пациентов (11 человек) с мочевым синдромом и составлял от 26 до 284%, а у 3 пациентов с изолированной лейкоцитурией величина ФПР была отрицательной и составляла от –0,4 до –22%. ФПР у больных с признаками ХПН и гиперкреатинемией до 138 мкмоль/л в 9 из 10 случаев был сохранён и варьировал от 26 до 468%; отсутствовал прирост клубочковой фильтрации лишь у 1 пациента с ХБП с2 стадии и гиперкреатинемией 103 мкмоль/л, у которого ФПР составил 22%.

Зависимость ФПР и степени компенсации СД была следующей: у пациентов с ХБП с1 из 6 пациентов с оптимальным уровнем НВА1с от 5,8 до 7,9% в 50% случаев почки были способны увели-

чить СКФ более 10%, и ФПР составил 74–402%, а в 50% случаев наблюдалось отсутствие резерва фильтрации, а из 13 пациентов с декомпенсированным СД с НВА1с от 8,3 – 15,3% в 85% случаев (11 пациентов) ФПР был сохранён и составлял 13–247%, а в 15% случаев (2 пациента) ФПР был с отрицательными значениями.

При анализе группы пациентов с ХБП с2, ФПР отсутствовал у 1 пациента с субкомпенсацией СД, чей уровень НВА1с был 7,3%, а у 11 пациентов с длительной гипергликемией с НВА1с от 8,0 до 12,1% ФПР был сохранён и составлял 149–355%, и у 2 пациентов с оптимальным уровнем НВА1с от 6,3–7,9% ФПР тоже был сохранён и составил 161–204%.

У всей группы пациентов с ХБП с3 стадии, была верифицирована декомпенсация СД с уровнем НВА1с от 8,4 – 9,9%, тем не менее, у всех больных ФПР был сохранён и варьировал в диапазоне от 91,1–278%.

Таким образом, ФПР у пациентов с ХБП с1 стадии с отрицательными значениями от –0,4 до –60 наблюдался у 5 человек (26%), а у 14 человек – был сохранён, более того величина ФПР до 100% (от 13 до 75%) наблюдалась у 6 человек (32%), а ФПР свыше 100% (от 130 до 402) – у 8 человек (42%) (рис. 4). Из 14 пациентов с ХБП с2 стадии, ФПР у 13 человек (в 93% случаев) был сохранён: причём у 12 из них величина ФПР была свыше 100%, варьируя от 126 до 355,5%, и у 1 человека (в 15% случаев) ФПР имел отрицательное значение –22%. У всей группы пациентов с ХБП с3 стадии, ФПР варьировал от 68,7 до 478%, причём у 5 человек (83%) ФПР был выше 100%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты позволяют прийти к заключению о том, что при диабетической нефропатии с развитием и прогрессированием ХБП, наряду с классическими признаками повреждения почек (микроальбуминурия, мочевого синдром, гиперкреатинемия и уменьшение СКФ), происходит уменьшение резервных адаптационных возможностей почек, судя по снижению показателей ФПР. Вместе с тем, обращает на себя внимание то, что снижение ФПР не происходит пропорционально стадии ХПН и не находится в прямой зависимости от степени снижения СКФ.

Так, у 6 пациентов с СКФ менее 60 мл/мин после проведения водно-солевой нагрузки в 100% ФПР был сохранён, более того, у 5 пациентов он составил свыше 100%, достигая значений до 478%. И в 9 из 10 случаев у больных с признаками ХПН ФПР был также сохранён и варьировался от 26 до 468%. Это

доказывает тот факт, что резервные возможности почек у больных с сахарным диабетом достаточно велики и даже при снижении СКФ, в почках не всегда, по-видимому, происходит гибель нефронов, а механизм повреждения почек носит, вероятно, обратимый характер. Более того, полученные нами данные позволяют прийти к заключению о том, что уменьшение ФПР может быть следствием двух основных механизмов. Согласно первому, прогрессирующая гибель нефронов компенсируется гиперфльтрацией в действующих нефронах и проявляется сниженным или отсутствующим ФПР. Второй механизм снижения СКФ обусловлен тем, что при повреждении канальцевого отдела нефрона и уменьшении способности к реабсорбции ультрафильтрата, в первую очередь, натрия, для предотвращения ренальных потерь по механизму тубулогломерулярной обратной связи происходит снижение СКФ, по-сути, являющееся адаптационным по направленности. В этом случае при проведении 0,5% водно-солевой загрузки происходит увеличение СКФ за счет включения ФПР. Таким образом, в первом случае в режиме максимальной СКФ функционирует уменьшенное количество относительно интактных нефронов, а во втором – повреждённые нефроны реагируют увеличением СКФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование водно-солевой пробы позволяет выявить как уменьшение массы функционирующей паренхимы, так и степень повреждения функционирующих нефронов. Причём, полученные данные позволяют утверждать, что количество и состояние функционирующих нефронов не всегда пропорциональны степени тяжести диабета, и их объективная характеристика, по данным определения ФПР, позволяет дифференцированно подходить к диагностике и, главное, к проведению нефропротекторной терапии и контролю прогрессирования ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Бобкова ИН и соавт. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определения, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. *Клин нефрол* 2012; 4: 5-10 [Smirnov AV, Shilov EM, Bobkova IN i soavt. Nacional'nye rekomendacii. Hronicheskaja bolezni' pochek: osnovnye polozhenija, opredelenija, diagnostika, skрининг, podhody k profilaktike i lecheniju. Klin nefrol 2012; 4: 5-10]
2. Бондарь ИА. Почки при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение: Монография / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, И.П. Рогова, А.П. Надеев. – Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2008, 272 с. [Bondar' I.A. Pochki pri saharanom diabete: patomorfologija, patogenez, rannnjaja diagnostika, lechenie: Monografija / I.A. Bondar', V.V. Klimontov, I.P. Rogova, A.P. Nadeev. – Novosibirsk: Izd-vo NGTU, 2008, 272 s]
3. Kuznetsova ES, Kuznetsov SG, Gozhenko AI. Concerning the question of the origin and development of urinary symptoms among the patients with diabetes mellitus type 1 and 2. *J Health Sciences* 2014; 4(8):139-150
4. Бондарь ИА, Климонтов ВВ. Ранние маркеры диабетической нефропатии. *Мед вестн* 2010; 28: 677 [Bondar' IA, Klimontov VV. Rannie markery diabeticheskoj nefropatii. Zh. Med vestn 2010; 28: 677]
5. Хамнуева ЛЮ, Орлова ГМ, Хантакова ЕА, Андреева ЛС. Сахарный диабет и почки: пособие для врачей; ГБОУ ВПО ИГМУ Министерства здравоохранения России. Иркутск, 2012, 55 с. [Hamnueva L.Ju., Orlova G.M., Hantakova E.A., Andreeva L.S.. Saharnyj diabet i pochki: posobie dlja vrachej; GBOU VPO IGMU Ministerstva zdravooxranenija Rossii. Irkutsk, 2012, 55s]
6. Dalla Vestra M, Saller A, Bortoloso E et al. Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 2000; 26 (Suppl. 4): 8–14
7. Vanholder R, Massy Z, Argiles A. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048–1056
8. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер архив* 2004; 6: 39-47 [Muhin NA, Moiseev VS, Kobalava ZhD. i dr. Kardiorenal'nye vzaimodejstviya: klinicheskoe znachenie i rol' v patogeneze zaboolevanij serdechno-sosudistoj sistemy i pochek. Ter arh 2004; 6: 39-47]
9. Vanholder R, Massy Z, Argiles A. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 20: 1048–1056
10. Николаев АЮ. Анализ ведущих факторов прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрол и диализ* 2012; 13(4): 396-402 [Nikolaev A.Ju. Analiz vedushhih faktorov progressirovaniya hronicheskoi bolezni pochek. Nefrol i dializ 2012; 13(4): 396-402]
11. Джеймс А. Шейман и соавт. Патологическая почка. М., 1997, С.47 [Dzhejms A. Shejman i soavt. Patofiziologija pochki. M., 1997, S.47]
12. Гоженко АИ. Патогенез токсических нефропатий. *Акт пробл трансп мед* 2006; 2 (4) [Gozhenko AI. Patogenez toksicheskix nefropatii. Akt probl трансп мед 2006; 2 (4)]
13. Гоженко АИ, Хаминич АВ, Гоженко ЕА. Функциональный почечный резерв: механизмы, методики определения и диагностическое значение. *Нефрология* 2009; 13(3): 149 [Gozhenko AI, Haminich AV, Gozhenko EA. Funkcional'nyj pochechnyj rezerv: mehanizmy, metodiki opredelenija i diagnosticheskoe znachenie. Nefrologija 2009; 13(3): 149]
14. Салихов ИГ, Максудова АН, Хакимова ДМ. Функциональный почечный резерв и канальцевые функции почек у больных с СД 2 типа. *Сахарный диабет* 2011; 2: 82-85 [Салихов ИГ, Максудова АН, Хакимова ДМ. Функциональный почечный резерв и канальцевые функции почек у больных с СД 2 типа. Сахарный диабет 2011; 2: 82-85]
15. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH. Staging of chronic kidney disease: time for a course correction. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 844–846
16. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Пути модернизации классификации хронической болезни почек. *Клин нефрол* 2010; 3: 19-23 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kajukov IG. Puti modernizacii klas-sifikacii hronicheskoi bolezni pochek. Klin nefrol 2010; 3: 19-23]
17. Гоженко АИ, Куksань НИ, Гоженко ЕА. Методика определения почечного функционального резерва у человека. *Нефрология* 2001; 5(4): 70-73 [Gozhenko AI, Kuksan' NI, Gozhenko EA. Metodika opredelenija pochechnogo funkcional'nogo rezerva u cheloveka. Nefrologija 2001; 5(4): 70-73]
18. Гоженко АИ, Сирман ВМ, Гоженко ОА та ін. Спосіб визначення ниркового функціонального резерву (методичні рекомендації). Київ, 2012, 26 [Gozhenko AI, Sirman VM, Gozhenko OA ta in. Sposib viznachennja nirko-vogo funkcional'nogo rezervu (metodichni rekomendacii). Kiiv, 2012, 26].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 09.01.2015 г.
Принята в печать: 14.05.2015 г.