

© Б.И.Шулутко, С.В.Макаренко, 2015
УДК 616.611-036:092

Б.И. Шулутко¹, С.В. Макаренко¹

ОСТРЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, И НЕ ТОЛЬКО, В XXI ВЕКЕ

¹Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Россия

B.I. Shulutko¹, S.V. Makarenko¹

ACUTE GLOMERULONEPHRITIS, AND NOT ONLY IN THE XXI CENTURY

¹Saint-Petersburg medico-social Institute, Russia

РЕФЕРАТ

В статье обсуждается вопрос о нозологии острого гломерулонефрита.

Ключевые слова: нозология, острый гломерулонефрит.

ABSTRACT

The article discusses acute glomerulonephritis nosology question.

Key words: nosology, acute glomerulonephritis.

Часть первая.

Острый гломерулонефрит (ОГН) – классический вариант инфекционно-зависимого иммуноопосредованного заболевания почек. Пожалуй ни для одной другой нефропатии не прописаны так четко диагностические критерии: диффузное глобальное пролиферативно-экссудативное воспаление капилляров клубочков. Много лет мы держались за это определение. Приводим классические признаки ОГН: диффузные и глобальные пролиферативные и экссудативные реакции внутри клубочка. Проллиферативные процессы затрагивают мезангиальные и эндотелиальные клетки во всех дольках клубочка и во всех клубочках. При резко выраженной пролиферации просветы капилляров могут закрываться, а сам клубочек может быть увеличенным. Названная картина дополняется экссудацией полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитов. Обычно расширяется мезангиальный матрикс, причем тем больше, чем значительней мезангиальная пролиферация.

При электронной микроскопии типичны крупные, расположенные экстрамембранозно электронноплотные депозиты, именуемые «горбами» (humps). Малые отростки подоцитов, покрывающие депозиты, резко увеличиваются, как бы распластаются на депозите и выявляют резкие деструктивные

изменения; возможно небольшое истончение базальных мембран. Экстраренальные проявления не названы, поскольку они с трудом укладываются в рамки патогномоничных.

Пока такого ОГН было много, мы четко придерживались этих критериев, но в конце 70-х годов прошлого столетия нефропатии со столь «жесткими» критериями стали встречаться все реже. В 1978 году в Санкт-Петербург приезжал известный немецкий морфолог-нефролог Дитчерляйн. На вопрос об ОГН (личная беседа) он ответил, что последние годы он ОГН (заболевания с описанной морфологической картиной) не встречал. В 1989 году у одного из авторов статьи в Америке (в Бостоне) была беседа с известнейшим нефрологом Барри Бреннером. По его данным ОГН составлял около 40% гломерулопатий. Мы в те годы диагноз ОГН без морфологического подтверждения (по названным критериям) не устанавливали. Бреннер заявил, что они ОГН верифицировали исключительно по клиническим данным. Как известно, клинические проявления (4 основных синдрома: мочевого, нефротического, гипертензионный и дисфункции почек) всех нефропатий хорошо известны и встречаются (могут встречаться) при любом почечном заболевании. Бреннер смотрел вперед, уже через 3 года в МКБ-10 вместо нозологических диагнозов предложили синдромальный (сохранив нозологический только в случаях морфологического контроля). Под влиянием более глубокого изуче-

Шулутко Б.И. 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, литер А. Санкт-Петербургский медико-социальный институт. Тел./факс: 8 (812) 448-39-63, E-mail: info@medinstitut.org

ния системных (ревматических) заболеваний, при которых патогномичных признаков практически нет, постепенно критерии ОГН стали размываться.

Было весьма примечательно, когда в 1984 г. мы, еще находясь в плену важности такого критерия ОГН, как иммунные комплексы на внешней стороне базальной мембраны капилляра клубочка – так называемые «горбы», обнаружили этот феномен в биоптате почки у больного гипертонической болезнью. Позже в нашей клинике Ю.В.Константинов обнаружил очевидные иммунные сдвиги у больных артериальной гипертензией, в том числе и при гистохимических исследованиях [2]. В 50–60-е годы Е.М.Тареев предложил ОГН называть диффузным капилляритом. Мысль очевидная, но мало кто ее повторил. Вместе с тем, изучая последние годы АГ, мы обнаружили много общих черт между ней и гломерулонефритом. В 1998 г. мы очень осторожно [3] высказали мысль, что ГН может быть почечной формой эссенциальной гипертензии (у Бреннера есть мысль о 3 генетически детерминированных формах АГ: кардиальной, мозговой и почечной) [4]. К этой мысли мы еще вернемся, а сейчас обсудим проблему размывания клинических, патофизиологических и морфологических критериев ОГН – этого так полно изученного заболевания.

За последние 40 лет «представления» об ОГН удивительным образом изменились: из «цельного» однообразного заболевания, вписывающегося в классическое представление о нозологии, сегодня все многообразие его проявлений не позволяет даже рядом ставить эти состояния. Была болезнь, стал синдром. Но в учебных программах в большинстве вузов как был, так и остался «Острый гломерулонефрит» с теми же старыми критериями.

Еще не так давно мы договорились, что острые заболевания и хронические – разные патологические процессы, что фиксированные множественные генетические отклонения – критерий хронического заболевания. Однако и сейчас, как в добрые 50-е годы прошлого века, обсуждается вопрос о хронизации острого заболевания [5].

Как это понимать? Это совсем новое слово в нефрологии?

Очень интересно было узнать, что факторами риска образования клубочковых полулуний при ОГН оказались только наличие АГ и протеинурии нефротического уровня [5].

Возможно, что к хронизации ОГН могут предрасполагать определенные генетические детерминанты, в частности те из них, что обсуждаются в качестве факторов риска развития IgA-нефропатии – другого заболевания почек. Поскольку IgA-нефропатия

– хорошо известное хроническое заболевание, которому присущи названные симптомы (АГ и нефротический синдром). Так может быть речь идет о другом заболевании (IgA-нефропатия)? Или мы имеем дело с клинической манифестацией хронического заболевания? Нет, именно хронизация ОГН происходит под действием определенных полиморфизмов отдельных нуклеотидов (single nucleotide polymorphism) гена, кодирующего так называемый полимерный иммуноглобулиновый рецептор, экспрессируемый многими структурами почечной ткани. Доказательствами перехода острого в хронический гломерулонефрит авторы статьи себя не утруждают и делают следующий, довольно лукавый, вывод: *«Относительно новой чертой ОГН следует считать возможность его развития в качестве «второй» почечной болезни – на фоне пред- существующих хронических заболеваний почек – IgA-нефропатии, диабетической нефропатии, а также в почечном трансплантате»*.

В настоящее время ОГН, очевидно, играет возрастающую роль в структуре причин хронической болезни почек в общей популяции, что обуславливает необходимость длительного наблюдения за этими больными даже в случае, если констатировано клиническое выздоровление». Понятно все, кроме одного: где доказательства, что речь идет об ОГН? В этой же статье много говорится о разнообразии молекулярно-биологических особенностей нефритогенных штаммов различных видов стрептококка и других микроорганизмов, способных индуцировать ОГН. Изучение нефритогенного штамма M49 *Streptococcus pyogenes* также показало значительную изменчивость генома этого микроорганизма: в процессе его трансформации особое разнообразие приобрели гены, кодирующие факторы вирулентности и поверхностные антигены, что, по-видимому, обеспечивает устойчивое выживание микроорганизма и возможность «ускользания» его от иммунных реакций.

Не нравится нам все это. Давно известно, что при ОГН возможно участие ряда нефритогенных штаммов стрептококка. Новое – генетические детали. Это действительно новое и очень важное, но принципиальные положения этой статьи – возможность перехода ОГН в хронический не доказана, более того, неубедительна.

Связь с хронической болезнью почек (ХБП) – на уровне прежних представлений. Можно считать, что к принятой картине ОГН добавлено много существенных деталей, особенно много уточнений в части генетики. Если поверить авторам, то можно считать, что «старый добрый» ОГН мы потеряли.

Часть вторая.

В этой части мы хотим проследить прогресс в учении о гломерулонефрите. В последнем номере журнала «Терапевтический архив» очень много такой информации. Обзор этих данных будет представлен во второй части. Прежде, чем приступить к обзору, нужно напомнить известные, но постоянно забываемые истины. Так называемые «гломерулярные» заболевания почек при всем их разнообразии характеризуются поражением сосудистой системы, в случаях гломерулопатий. – поражением капилляров. Последним свойственны определенные черты воспалительного или дегенеративного характера. Клубочковые капилляры имеют принципиально иное строение, и функцию, чем тканевые. Напомним, клубочковый капилляр имеет 3 слоя: эндотелий, базальная мембрана, эпителиальная выстилка (подоциты). И функционально – фильтрация, в то время как тканевые – транспорт в обе стороны. И еще одно обстоятельство, которое обычно забывается (высокие умы просим на свой счет не принимать). Речь идет об единстве всей сердечно-сосудистой системы как в структурном, так и в функциональном плане. Это особенно ярко проявляется в патологии. Общность почечной и сердечно-сосудистой систем вошла в употребление как кардиоренальный континуум. Приведенные ниже данные четко прослеживают эту общность.

Так, идентифицирован фактор, секретируемый остеоцитами, – гликопротеин склеростин, который участвует в регуляции остеобластогенеза, а также процессов кальцификации меди артерий и клапанов сердца у больных с ХБП [6], а морфогенетические белки FGF-23 и Klotho [7] через их плейотропные эффекты влияют (через кальцификацию сосудов и ремоделирование сердца и сосудов) на кардиоренальные взаимосвязи у пациентов с ранними стадиями ХБП. Эти очень интересные сведения перспективны у пациентов с ХБП для оптимизации кардио- и нефрогенной стратегии [8].

Нижепредставленные данные «подталкивают» нас к комплексному рассмотрению кардиоренальных связей. Это очень хорошо укладывается в наши представления о месте нефропатий. В работе М.П. Васильевой и соавт. [9] в качестве маркера раннего ремоделирования левого желудочка предложили его гипертрофию у больных с ХБП. Если эта версия верна у больных с генетической АГ, то данная информация очень хорошо ложится в концепцию единого патологического процесса при формально разных заболеваниях.

Далее, поверьте нам (если не верите, тогда дальше и не читайте), весь выпуск [Тер. Архив. 2015.

87. (6)] наполнен интереснейшей информацией по патогенезу нефропатий, выявлению новых механизмов патологического процесса. Особенно много материала по терминальным состояниям. Это и понятно, в возвращении на этот свет нефрологи преуспели больше всех.

Для нас вполне ожидаемо – из этих работ не было ни одной, в которой бы уточнялись и утверждались рамки нозологий. Можно было бы этим пренебречь, ведь смена представлений идет непрерывно, но наш учебный процесс годами стоит на месте и что читать студентам – большой вопрос.

Что же мы извлекли из сказанного. Классическая нефрология с ее четким нозологическим разделением почилла в бозе. Последний оплот – ОГН размыт. Впору все свести к предложениям МКБ, т.е. острому нефритическому синдрому. То, что в этом синдроме ОГН утонул, это уже история.

Следующий вопрос этой же части – место генетических расстройств в сегодняшнем понимании гломерулонефрита? Нам кажется, что факт участия генов в формировании заболевания сегодня никем не оспаривается. При чтении много раз цитированного журнала [Тер. Архив. 2015. 87. (6)] видно, что без участия генов не происходит ни один процесс. Поэтому вопрос генетической природы каждого хронического заболевания и даже клинического синдрома ни у кого сомнения не вызывает.

Есть еще один повод для обсуждения. В современной концепции разделение на острые и хронические заболевания идет не только по временному фактору (острое начало, завершение процесса), но и формальным исходам – острые – обратимые, хронические – необратимые. Отдельно обсуждается облигатность генетических расстройств при хронических и возможность – при острых. При последних непосредственной причиной рассматривают внешние воздействия. Но в таких рассуждениях есть алогизм. Для острой ревматической лихорадки, острота которой признана всеми, характерна наследственная (т.е. генетическая) предрасположенность. Кроме того, присущее ревматической лихорадке преимущественное поражение сердечно-сосудистой системы (лижет суставы и кусает сердце) позволяет полагать, что в данном случае мы имеем дело с генетически обусловленной функционально «неполноценной системой защиты». Таким образом, любую форму патологии нельзя отрывать от участия генетического аппарата.

Так обнаружены различия в ассоциациях различных генотипов у больных с острой сердечной недостаточностью (ОСН) и хронической (ХСН), что свидетельствует об относительно независимом

характере и патогенезе этих двух осложнений при «остром» состоянии – остром коронарном синдроме (ОКС). Ассоциация различных генетических маркеров с развитием ОСН и ХСН говорит о различных механизмах развития этих осложнений ОКС [11].

Круг замыкается. Без участия генов мы не можем существовать ни в радости, ни в горе. И это логично. Но тогда и логичным будет признать невозможность в клинических условиях предполагать вариабельность возможных сочетаний. Очевидно, что полигенные патологические процессы даже в рамках однородной геновой сети могут «предложить» самые разные комбинации.

Возвращаясь к работе М.П. Васильевой и соавт. [9], в которой кардиальные поражения рассматриваются как осложнения течения ХБП, а не один из вариантов *развития кардиоренального континуума*. Последнее, на наш взгляд, более точно определяет единую сосудистую основу поражения почек и ССС. Синдром может быть полиэтиологичен, но его клинические проявления должны быть четко прописаны. Термин, предложенный авторами, не в полной мере отражает все разнообразие проявлений.

Мы рассматриваем гломерулопатии в рамках единого сосудистого патологического процесса. Ранее нами была выявлена схожесть генетических расстройств при гломерулонефритах, АГ, ИБС и других заболеваниях ССС, что вполне вписывается в предлагаемую нами концепцию *общности патологического процесса при разных заболеваниях* [13]. Из предлагаемых нами вариантов рассматриваемые заболевания входят в группу генетически детерминированного иммуноопосредованного воспаления сердечно-сосудистой системы. Схожесть проявлений поражения ССС и почек обусловлена участием эндотелия – важнейшего регулятора всех сторон деятельности ССС. Активность эндотелина-1 определяется полиморфностью генотипа, что имеет существенное значение в патогенезе АГ, ИБС и взаимосвязано с продукцией NO. Показаны генетические основы регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при участии АПФ и вклад редких полиморфизмов в повышение риска развития ИБС, инфаркта миокарда, диабетической нефропатии [14].

Сегодня в интернете появилась статья С.В. Галяховой [15], в которой показана возможность прогнозирования исходов сердечно-сосудистых заболеваний при помощи показателей расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурии.

Это все на нашу мельницу. Если СКФ – показатель состояния кровотока (в том числе системного),

то микроальбуминурия – маркер микроангиопатии, отражающей ремоделирование на капиллярном уровне.

Таким образом, общность (единство?) молекулярных и генетических аспектов формирования системы эндотелия сглаживает различия органных проявлений при их заболеваниях и диктует целесообразность общности терапевтических подходов.

Часть третья.

Поскольку статья посвящена пересмотру традиционных представлений, нельзя не обсудить нашу «любимую» ХБП (хроническую болезнь почек). Было время, когда все кричали «Чур меня..». Потом приняли частично, потом захлеб. Нам такой подход очень нравится, мы с радостью бежим от нозологического диагноза. Все хорошее было сказано. Но вспомним определение. ХБП – понятие наднозологическое и, в тоже время, не является формальным объединением хронических повреждений почек различной природы. Причины выделения этого понятия базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почках, общности многих факторов риска развития и прогрессирования заболевания при повреждениях органа разной этиологии и вытекающих отсюда способов первичной и вторичной профилактики.

Диагноз ХБП следует устанавливать на основании следующих критериев: наличие любых клинических маркеров повреждения почек, подтвержденных с интервалом не менее 3 мес; любые маркеры необратимых структурных изменений органа, выявленные однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации; снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес и более, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

Все прекрасно, еще бы включили ХБП в программу по внутренним болезням и медстатистики принимали такой диагноз. Существующее раздвоение всем только во вред. Вместо того, чтобы учить студентов медицине завтрашнего дня, мы им вдалбливаем «старье», а тестовый контроль стимулирует не изучение, а натаскивание, да еще под старые программы, как всегда, путь в никуда.

Однако вернемся к ХБП. Вот что нас смущает: всеядность понятия («наличие любых клинических маркеров повреждения почек») скрывает существенные различия гломерулярных и тубулоинтерстициальных болезней почек. Если первые хорошо вписываются в группу сосудистых пора-

жений и реально имеют общие черты с ССЗ, то вторые – типичное инфекционное (неинфекционное) воспаление с разной выраженностью иммунного компонента (как вариант – лекарственная болезнь). В этом варианте и терапия принципиально другая, мало в чем пересекающаяся с традиционной для гломерулярных заболеваний ренопротекцией, и иными тактическими и стратегическими подходами.

В практической медицине очень много «размытых» представлений. В то же время, из дидактических соображений их необходимо систематизировать и конкретизировать. Все это имеет прямое отношение к ХБП. Указанные выше соображения не позволяют говорить об единой стройной системе рено- и кардиопротекции в едином кардиоренальном континууме.

В данной статье мы обсуждаем сложные системные проявления сосудистых поражений ССС и почек. Мы уже отметили общие патогенетические механизмы рассматриваемых процессов. Но мы по-прежнему в плену старых привычек к систематизации, причем на прежней платформе. Отсюда «кардиоренальный» синдром (КРС) [9] без четких критериев. Вот предложения авторов: «Двусторонне направленные взаимоотношения сердце – почки, при котором патофизиологическое нарушение в одном из них может приводить к дисфункции другого». Синдром, как известно, это ассоциация некоторого количества *клинически* распознаваемых симптомов, как всегда четко регламентированных. И поскольку что-либо добавить к широко известным кардиоренальным взаимоотношениям трудно, предложены варианты «типов». Первый тип – классический вариант преренальной ОПН. Но чтобы эти данные звучали как открытие, кардиоренальный континуум разбит на 5 типов КРС. Насколько это оправдано, сказать трудно, но звучит красиво.

Наша трактовка кардиоренальных соотношений – только в русле общих генетически обусловленных закономерностей. Не вникая в детали работы генной сети, отметим влияние генного полиморфизма на функционирование ренин-ангиотензиновой системы. Наша задача – показать общность генетически обусловленного взаимодействия ССС и почек. Как известно, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) гидролизует декапептид ангиотензин-I в вазопрессор ангиотензин-II, играет важную роль в регуляции кровяного давления и поддержании баланса электролитов, также влияет на фибринолиз, активацию и агрегацию тромбоцитов.

Показано [10], что активность фермента в крови

связана с наличием варианта D – делеции (отсутствии) Alu-последовательности внутри интрона гена ACE. Носители I/I-генотипа имеют самый низкий уровень фермента, в то время как у людей с D/D-генотипом он максимален. Генотип D/D соответствует повышению риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (в том числе острого инфаркта миокарда у пациентов моложе 50 лет), повторного инфаркта миокарда, аритмии, инсульта, венозной тромбоэмболии и диабетической нефропатии. Надо ли говорить о влиянии АПФ на почки?!

Как бы суметь передать мысль, что вместо отдельных органных поражений во всех случаях мы имеем дело с универсальным «метаболическим синдромом», обусловленным как прямым воздействием ущербного системного кровотока, так и последствием локальных (органных) поражений. Метаболический синдром мы понимаем широко, практически нарушение функции любого органа – это нарушение метаболизма. Для АГ (мы писали выше) общепризнанны клинические варианты (генетически обусловленные), для других форм системной сосудистой патологии должно быть тоже. И делать упор на использование при ХБП ингибиторов АПФ (с приведением доказательств) для нас звучит также, как доказательность необходимости при почечной недостаточности держать давление на уровне 125/70 мм рт. ст. И ведь приводились статистические выкладки, и был уровень А. А подумать (естественно головой), что при тяжелом нефросклерозе при рекомендуемых цифрах АД кровотоки вообще сойдут на нет, было некому и нечем. Неслучайно все 8 групп антигипертензивных препаратов используются с одинаковой частотой. Предпочтения отдаются тем, которые лучше лоббируются. И когда говорят о смягчении ремоделирования при использовании той или иной группы, то это отражает степень коррумпированности (к сожалению) наших ученых. И сколько бы не говорили о необходимости постоянного приема (на всю оставшуюся жизнь) статинов или аспирина, пусть это остается на совести говорящих.

Снова хочется сказать об универсальности всех патологических процессов вообще и кардиоренальных, в частности. Все схожие процессы стереотипны, но симптоматика их связана с конкретным органом и его функцией. Очевидный пример – АГ. Присущие АГ изменения сосудов (ремоделирование) при поражении почечных сосудов выдаст альбуминурию и снижение КФ, мозговых – «мозговую симптоматику», поджелудочной желе-

зы – сахарный диабет типа 2 либо панкреатогенную недостаточность и вторичную недостаточность ферментов с запуском диспепсии и дисбактериоза. Это можно продолжать до бесконечности. Печень – один из самых устойчивых органов, но откуда такая высокая частота жировой дистрофии? Поскольку в России все пьют, то все легко объясняется. Но ведь есть и непьющие с жировой печенью.

Мы все гнем линию отказа от нозологии. Нефрологи уже этот шаг сделали. По-видимому, нужно искать более или менее устойчивые связи. Для АГ есть органы-мишени, но это подразумевает вторичность поражения, например почек, а на самом деле – это единый параллельный процесс, только манифестация неодновременна.

* * *

Можно было много сказать, обсудить, написать, но... выходишь в аудиторию читать лекцию, перед тобой студенты, перед глазами методические указания для преподавателей (комиссия по аккредитации требует во время занятия иметь их в учебном классе перед собой), а учебные программы – времен Гиппократов. А умные прогрессивные коллеги говорят: очень интересно, но жить будем в нашем болоте и не высываться. Может быть они и правы. Оторопь берет при чтении «Международных и Федеральных» рекомендаций. Там столько бреда!!!

Число вариаций генных нарушений бесконечно, и каждый раз какой-нибудь энтузиаст опишет какое-то сочетание и захочет назвать его своим именем (флаг ему в руки), но когда дойдет дело до лечения, будет тот же набор лекарств, для записи которых хватит манжета рубашки. Но мы надеемся, что так будет не всегда. Как только генная терапия станет рутинным методом, так на каждый чих будет свое лекарство. Но, в эту пору прекрасную....

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шулуток БИ. Вторичные нефропатии. Медицина, Л., 1987; 208 [Shulutko BI. Vtorichny'e nefropatii. L., Meditsina, 1987, 208 s]
2. Шулуток БИ, Перов ЮЛ. Артериальная гипертензия. Лига, СПб, 1993; 304 [Shulutko BI, Perov IuL. Arterial'naia gipertenziia. SPb, Leega, 1993, 304 s]
3. Шулуток БИ. Если ВОЗ признает хроническую гипертензию, то почему не признать. *Артериальная гипертензия* 1998; 4(1): 72-75 [Shulutko BI. Esli VOZ priznaet khronicheskuiu gipertenziuu, to pochemu ne priznat'. *Arterial'naia gipertenziia* 1998; 4 (1): 72-75]
4. Brenner B, Garcia D, Anderson S. The renal abnormality in hypertension: a proposed defect in glomerular filtration surface area. Hypertension, pathophysiology, diagnosis, and management. Ed. by Laragh J, Brenner B. – N-Y: Raven Press, 990, 1151-1162
5. Мухин НА, Глыбочко ПВ, Свистунов АА и др. Острый гломерулонефрит в XXI веке. *Тер арх* 2015; 87(6): 4-9 [Muhin NA, Gly'bochko PV, Svistunov AA i dr. Ostryi' glomerulonefrit v XXI veke. *Ter Arh* 2015; 87(6):4-9]
6. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isacova T, et al. Fibroblast growth factor-23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 119 (9):2545-2552
7. Kuo-Cheng Lu, Chia-Chao Wu, Jen-Fen Yen. Vascular calcification and Renal Bone Disorders. *Scientific World J* 2014; Published online 2014 Jul 17. doi: 10.1155/2014/637065
8. Милованова ЛЮ, Милованов ЮС, Кудрявцева ДВ и др. Роль морфогенетических белков FGF-23, Klotho и гликопротеина склеростина в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогноза хронической болезни почек. *Тер арх* 2015; 87 (6):10–16 [Milovanova Llu, Milovanov IuS, Kudriavtceva DV i dr. Rol' morfogeneticheskikh belkov FGF-23, Klotho i glikoproteina sclerostina v ocenke riska razvitiia serdechno-sosudisty'kh zabolevanii' i prognoza khronicheskoi' bolezni pochetk. *Ter Arh* 2015; 87 (6):10–16]
9. Васильева МП, Руденко ТЕ, Кутырина ИМ, Соломахина НИ. Цистатин С – новый маркер гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек. *Тер арх* 2015; 87 (6):17–22 [Vasil'eva MP, Rudenko TE, Kutyrina IM, Solomahina NI. Tsistatin S – novyi' marker gipertrofii miokarda levogo zheludochka u patciентов s khronicheskoi' bolezni'iu pochetk. *Ter Arh* 2015; 87(6):17–22]
10. Генетическая предрасположенность к ряду мультифакториальных заболеваний. <http://www.vitasite.ru/articles/expert-article/dnk-k-rjadu-multifaktorialnykh-zabolevanii> [Geneticheskaiia predraspolozhennost' k riadu mul'tifaktorial'ny'kh zabolevanii']

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 15.04.2015 г.

Принята в печать: 02.11.2015 г.