

© А.В.Смирнов, И.Г.Каюков, А.М.Есаян, В.А.Добронравов, А.Г.Кучер, Ф.А.Тугушева, 2004
УДК 616.613-084

*А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, В.А. Добронравов, А.Г. Кучер,
Ф.А. Тугушева*

ПРЕВЕНТИВНЫЙ ПОДХОД В СОВРЕМЕННОЙ НЕФРОЛОГИИ

*A.V. Smirnov, I.G. Kayukov, A.M. Essaian, V.A. Dobronravov, A.G. Kucher,
F.A. Tugusheva*

PREVENTIVE APPROACH IN NEPHROLOGY

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: нефрология, превентивный подход, хроническая болезнь почек.

Key words: nephrology, preventive approach, chronic kidney disease.

Современная нефрология сталкивается, по крайней мере, с тремя очень важными проблемами. Во-первых, наблюдается фактическое увеличение количества больных с хронической почечной патологией. Это прежде всего определяется нарастанием заболеваемости сахарным диабетом, старением населения и, соответственно, ростом числа пациентов с повреждениями почек сосудистой природы [1]. Некоторые авторы уже расценивают прогрессивный рост числа таких пациентов как пандемию [2]. Во-вторых, результаты «этиологического» и «патогенетического» лечения большинства хронических болезней почек остаются неудовлетворительными. Несмотря на определенные успехи в этой области терапии, например хронического гломерулонефрита, все равно базируется на использовании тех же групп препаратов (кортикостероиды и цитостатики), которые известны более четырех десятков лет. Введение в практику некоторых новых представителей этих же фармакологических классов лекарств, например, циклоспорина А и новых схем применения уже известных препаратов кардинально не решило проблему [3]. Наконец, в-третьих, оба перечисленных выше фактора привели к нарастанию числа пациентов, которым требовалась заместительная почечная терапия (ЗПТ). Следует, однако, признать, что росту числа пациентов на ЗПТ способствовал и существовавший долгое время подход к вторичной профилактике терминальной почечной недостаточности у больных с хронической почечной патологией. Считалось, что поскольку рано или поздно применение ЗПТ все равно потребуются, то с достижением определенной степени снижения функции почек прибегать к каким-либо специаль-

ным методам замедления прогрессирования патологического процесса в почечной ткани нет необходимости. Кроме того, на протяжении последних десятилетий непрерывно улучшалось качество технологий ЗПТ, что вызвало резкое увеличение продолжительности жизни больных, получающих такие методы лечения. Все это привело к тому, что требовалось все больше и больше диализных мест или органов для трансплантации, катастрофически росли расходы. Достаточно сказать, что в США и Японии, количество пациентов, получающих ЗПТ, в настоящее время составляет более 1400 человек на 1 миллион населения. [1]. Организационные и финансовые проблемы, связанные с этим, начали превышать возможности даже высокоразвитых богатых стран. Проблема практически становилась тупиковой.

Выходу из сложившейся ситуации способствуют два момента. К настоящему времени достигнуты огромные успехи в раскрытии патогенетических механизмов прогрессирования хронических заболеваний почек. При этом особое внимание уделяется так называемым «неиммунным» факторам (функционально-адаптивным, метаболическим и др.). Такие механизмы в той или иной степени действуют при хронических поражениях почек любой этиологии, значимость их возрастает по мере уменьшения количества действующих нефронов и именно эти факторы во многом определяют скорость прогрессирования и исход заболевания [4–7].

Механизмы прогрессирования хронических заболеваний почек

Функционально-адаптивные механизмы

- Гиперперфузия и гиперфилтрация в клубочках

- Внутриклубочковая гипертензия
- Гипоперфузия почек
- Гипоксия интерстиция
- Нарушения почечного транспорта белка (протеинурия)

Структурно-клеточные адаптивные механизмы

- Увеличение диаметра капилляров клубочка
- Гипертрофия структур почек
- Дисбаланс между синтезом и деградацией матрикса соединительной ткани почек

- Гломерулосклероз
- Тубуло-интерстициальный склероз

Изменения экспрессии медиаторов клеточного и структурного повреждения

- Цитокины
- Факторы роста
- Пептиды (макромолекулы)

Метаболические и эндокринные механизмы

- Высокое потребление белка
- Дислипидемия
- Нарушения минерального обмена
- Гиперпаратиреоидизм
- Гиперурикемия
- Анемия

Врожденные и генетические факторы

- Врожденное уменьшение количества нефронов
- Полиморфизм генов, контролирующих экспрессию нефротропных биологически активных веществ.

Не менее существенное значение имело выявление факторов риска развития и прогрессирования хронического патологического процесса в почечной ткани. Только при учете таких факторов, оценки их значимости и возможности воздействия на данный конкретный фактор (модифицируемости) можно эффективно осуществлять меры первичной и вторичной профилактики хронических заболеваний почек (схема 1).

Уточнение механизмов патогенеза и факторов риска дало возможность разработать вполне обоснованные схемы консервативной терапии и подходы к профилактике, позволяющие в какой-то мере предупреждать и достаточно эффективно контролировать течение болезни, реально отдалять начало ЗПТ, уменьшать количество летальных осложнений [4, 9–18 и мн. др.]. Сейчас появились и несомненные доказательства того, что адекватная терапия нефропротекторами у некоторых категорий больных заметно снижает расходы из-за отдаления начала ЗПТ [9].

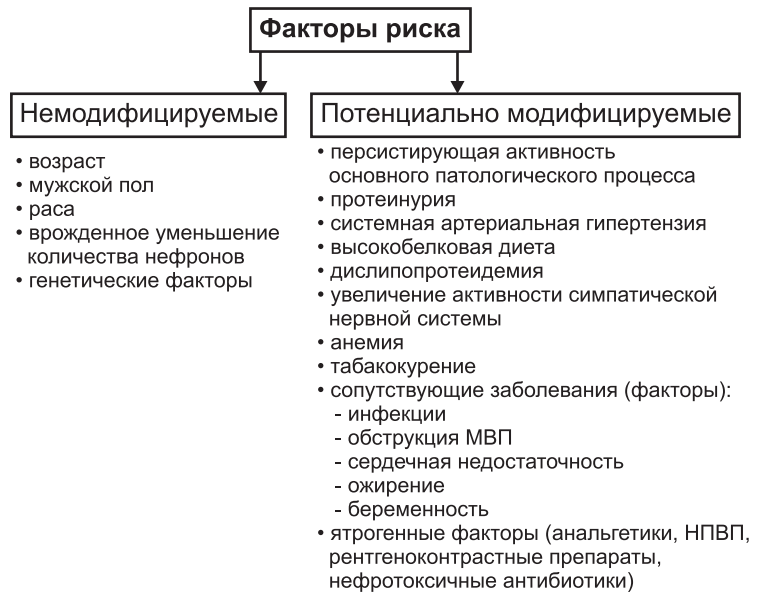


Схема 1. Факторы риска развития и прогрессирования хронических болезней почек [8].

Очевидно, что подход, направленный на предупреждение каких-либо негативных последствий любой патологии, является, по сути, превентивным подходом. В этом смысле современную нефрологию в значительной ее части можно считать нефрологией превентивной. Важно отметить, что принципы превентивной нефрологии (кроме нефропротекции) в своей большей части справедливы и для пациентов, получающих ЗПТ.

Превентивный подход может быть реализован по трем основным направлениям.

Основные направления превентивной нефрологии

- Нефропротекция
- Кардиопротекция
- Ранняя коррекция метаболических нарушений, возникающих при снижении функции почек

Нефропротекция, естественно, занимает одно из важнейших мест в современной превентивной нефрологии. Существующие на сегодняшний день подходы к нефропротекции хорошо известны. При этом эффективность части из них может считаться полностью подтвержденной с позиций современной доказательной медицины. Надежность же других нуждается пока в дополнительной проверке. Хотя есть достаточно оснований полагать, что они имеют серьезные шансы занять свое место в нефрологической практике. К первым относятся контроль уровня гипертензии с достижением целевых форм артериального давления (130/80 мм рт. ст. для большинства больных), применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов AT_1 -рецепторов к ангиотензину (AT_{1R}), строгий контроль гликемии у паци-

ентов с СД и диабетической нефропатией [19]. Ко вторым – малобелковая диета и, возможно, неди-гидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов [20]. Последние, однако, вряд ли могут стать средством нефропротекции в виде монотерапии и скорее имеют перспективу при комбинированном использовании с ингибиторами АПФ или АТ₁Р. Заслуживает внимания, хотя и нуждается в дополнительной проверке эффективность сулодексида, гиполипидемических препаратов, применения активных форм витамина D₃ или эритропоэтина на преддиализных стадиях хронических заболеваний почек.

Особо следует подчеркнуть значимость кардиопротекции в современной превентивной нефрологии. Результаты многочисленных исследований и анализ существующих регистров пациентов с патологией почек четко свидетельствуют о том, что частота сердечно-сосудистых осложнений и летальность от них у таких больных намного выше, чем в общей популяции [21, 22].

С другой стороны, некоторые предварительные данные, полученные в нашей клинике Ю.А. Ермаковым, наводят на мысль о том, что у пациентов с почечной патологией чаще встречаются заболевания не только сердечно-сосудистой, но и других органов и систем. Это в частности касается органов дыхания или опухолей. Если такие результаты получают подтверждение, то не исключено, что список основных направлений превентивной нефрологии через некоторое время может быть расширен.

В теоретическом плане интересен еще один вопрос: о причинно-следственных связях между заболеваниями почек и патологией других органов и систем, в частности – сердечно-сосудистой. Далеко не всегда можно понять, то ли заболевание почек способствует развитию какой-либо другой патологии, то ли наоборот. С практической точки

зрения в большинстве случаев этот вопрос не столь важен. Пациент, безусловно, должен наблюдаться теми специалистами, профилю которых соответствует большая тяжесть той или иной патологии. Однако отсюда следует необходимость повышения квалификации врачей-нефрологов в смежных дисциплинах, а также врачей других специальностей в области нефрологии. Еще одним решением данной задачи может быть формирование новых специальностей, например, диабетолог-нефролог.

С практических позиций необходимость коррекции метаболических нарушений, неизбежно развивающихся при заболеваниях почек, никогда не вызывала сомнений. Например, любому нефрологу с мало-мальским опытом приходилось использовать бикарбонат натрия для уменьшения проявлений метаболического ацидоза у больных в сравнительно поздних стадиях патологии почек, прибегать к гемотрансфузиям при нефрогенной анемии, проводить заместительную терапию солями кальция в случае нередкой в этой ситуации гипокальциемии и т.д. Однако такая терапия рассматривалась в качестве симптоматической, хотя и позволяла несколько отдалить летальный исход от тех или иных осложнений почечной недостаточности. В настоящее время эти представления пересмотрены по двум причинам. Во-первых, широкое применение ЗПТ поставило вопрос о том, что пациент на диализ должен поступить максимально «сохранным», поскольку только в этом случае может быть получен должный эффект от применения заместительных методов лечения в плане физической, социальной реабилитации и качества жизни [23]. Достичь удовлетворительного состояния больного при начале ЗПТ можно в значительной степени при адекватной и своевременной коррекции нарушений метаболизма. Во-вторых, метаболические сдвиги, возникающие у пациентов с

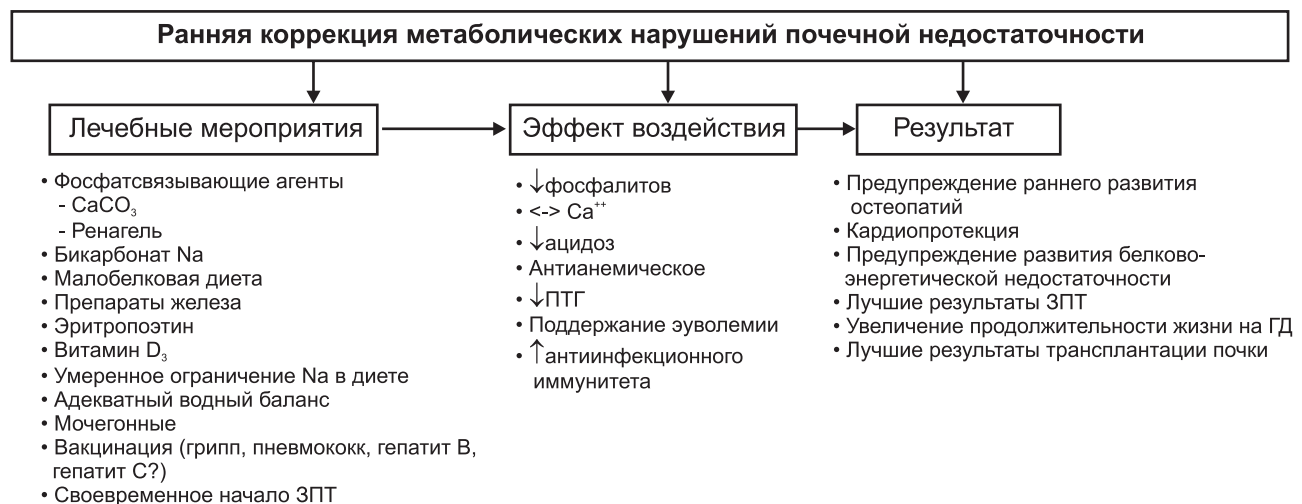


Схема 2. Коррекция метаболических нарушений.

хронической почечной патологией (например нарушения метаболизма липидов [6] или вторичный гиперпаратиреоз [8]) сами могут становиться причиной дальнейшего повреждения почечной ткани. Все это и перевело вопрос о ранней коррекции метаболических нарушений на новый уровень (схема 2).

Тем не менее непреодолимой границы между различными направлениями превентивной нефрологии не существует. Например, назначение ингибиторов АПФ является мощным средством не только нефропротекции, но и кардиопротекции. В свою очередь, коррекция нарушений метаболизма липидов будет приводить не только к профилактике атерогенеза у пациентов с хроническими заболеваниями почек (кардиопротекция), но, возможно и к уменьшению скорости нарастания склерозирования ткани почек (нефропротекция) и т.д. Движение по путям превентивной нефрологии, скорее, напоминает путешествие по лесным тропинкам, которые сходятся, пересекаются, потом разбегаются, чтобы сойтись вновь. Как бы то ни было, двигаясь по этим непростым дорогам необходимо прийти к конкретным целям.

Основные цели превентивной нефрологии

- Замедление темпов прогрессирования почечной недостаточности и отдаление времени начала ЗПТ

- Снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на этапе лечения ЗПТ

- Улучшение качества жизни пациентов (социальная реабилитация)

- Улучшение результатов трансплантации почки.

Достижение этих целей, естественно, требует проведения целого комплекса мероприятий, которые не исчерпываются исключительно выполнением каких-либо обследований, назначением лекарственных препаратов или проведением тех или иных медицинских манипуляций. По сути, все эти меры – меры первичной и вторичной профилактики различных заболеваний соответствующих органов или систем, тесно связанных между собой по этиологии или патогенезу.

Первичная и вторичная профилактика заболеваний предусматривает:

- Патофизиологический подход на основе общности механизмов при различных нозологических формах заболевания

- Выделение факторов риска на основании популяционных и рандомизированных исследований

- Стратификацию факторов риска возникновения и прогрессирования заболеваний

- Мероприятия по ликвидации или коррекции факторов риска.

Здесь вновь уместно вернуться к проблеме понятия «фактор риска» в современной нефрологии. Один и тот же фактор может выступать в нескольких ипостасях. Самым ярким примером в данном плане является системная артериальная гипертензия. Высокий уровень АД может быть как причиной, так и осложнением развития патологического процесса в почечной ткани. При этом повышение системного артериального давления очень часто определяет не только скорость прогрессирования почечной патологии, но и большую вероятность появления кардиоваскулярных осложнений [19].

Помимо создания целого комплекса мер превентивный подход потребовал от нефрологов выработки и новых ориентиров, которые позволяли бы правильно выбирать те или иные вмешательства соответственно этапу развития заболевания. Как мы уже писали ранее [8], все это требовало выработки если не «единого языка», то хотя бы элементов «энциклопедического словаря медицинских терминов», в котором давались бы принятые всем нефрологическим сообществом единые трактовки самых основополагающих понятий клинической нефрологии.

Однако до последнего времени отсутствовали не только общепринятые рубрики различных стадий прогрессирования патологического процесса в почках, приводящего к тем или иным нарушениям их функции, но и одинаково понимаемая терминология в данной области. Особенно актуальной эта проблема была для зарубежных (англоязычных) нефрологов, которые для обозначения понятий, связанных с незначительным или умеренным снижением функции почек использовали около двух десятков терминов.

Некоторые термины, использующиеся для обозначения состояний со снижением СКФ:

- Chronic renal failure
- Chronic renal insufficiency
- Mild renal insufficiency
- Moderate chronic renal insufficiency
- Moderate or advanced renal insufficiency
- Severe renal insufficiency
- Renal dysfunction
- Renal failure
- Renal disease
- Renal insufficiency
- Predialysis
- Mildly elevated serum creatinine
- Chronic renal failure patients not on dialysis
- Pre-end-stage chronic renal failure

В любом случае оставался актуальным вопрос о выделении критериев, позволяющих по еди-

Таблица 1

Критерии определения хронической болезни почек

Критерии	Описание
1.	Повреждение почек продолжительностью ≥ 3 мес, которое проявляется в виде структурных или функциональных нарушений деятельности органа со снижением или без снижения СКФ. Данные повреждения манифестируют либо: - патоморфологическими изменениями почечной ткани, либо: - сдвигами в составе крови или мочи, а также изменениями при использовании методов визуализации структуры почек
2.	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² в течение трех и более месяцев, при наличии или отсутствии других признаков повреждения почек

Примечание. СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Классификация хронической болезни почек (NKF, USA)

Стадия	Характеристика	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Рекомендуемые мероприятия
I	Наличие факторов риска: Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90 ≥ 90	Наблюдение, мероприятия по снижению риска развития патологии почек Диагностика и лечение основного заболевания для замедления темпов прогрессирования и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений Оценка скорости прогрессирования
II	Повреждение почек с умеренным снижением СКФ	60-89	
III	Средняя степень снижения СКФ	30-59	Выявление и лечение осложнений
IV	Выраженная степень снижения СКФ	15-29	Подготовка к почечной заместительной терапии
V	Почечная недостаточность	< 15 или перевод на диализ	Почечная заместительная терапия (при наличии осложнений)

ным принципам оценивать тяжесть заболевания почек, его прогноз, необходимость и целесообразность использования тех или иных терапевтических воздействий на определенных этапах развития болезни.

Наконец единая трактовка требовалась и для решения медико-социальных и медико-экономических проблем. Только на основе единых подходов и единой терминологии можно проводить адекватную оценку заболеваемости и распространенности тех или иных болезней, составлять соответствующие региональные и национальные регистры пациентов и на этой основе рассчитывать потребность в соответствующих методах лечения, а также планировать необходимые затраты.

Решение этих проблем предложил Национальный Почечный Фонд США (National Kidney Foundation – NKF). Для их разработки была создана группа экспертов, включая специалистов в области нефрологии, детской нефрологии, эпидемиологии, клинической лабораторной диагностики, диетологии, социальной деятельности, геронтологии, а также семейной медицины. В результате анализа многих публикаций по вопросам диагностики и лечения, оценки значимости ряда показателей в детерминации скорости прогрессирования заболеваний почек, терминологических понятий и согласований с представителями администрации было предложено понятие *хронической болезни почек* (ХБП – chronic kidney disease – CKD). Вводя концепцию ХБП эксперты рабочей группы NKF

преследовали ряд целей.

Основные цели рабочей группы по созданию концепции ХБП:

- Определение понятия ХБП и ее стадий вне зависимости от причины (этиологии) почечной недостаточности (заболевания).
- Выбор лабораторных показателей (методов исследования) адекватно характеризующих течение ХБП.
- Определение (изучение) связи между степенью нарушения функции почек и осложнениями ХБП.
- Стратификация факторов риска прогрессирования ХБП и возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Экспертами NKF было предложено определение ХБП, которое основано на ряде критериев (табл. 1) [19].

Другими словами, хроническая болезнь почек может быть определена как «наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев или более, независимо от диагноза» [19].

Экспертами NKF была также предложена классификация ХБП, которая разделена на пять стадий в зависимости от выраженности снижения функции почек (табл. 2).

Вновь подчеркнем очень существенную, на наш взгляд, позицию, что отдельной строкой были выделены факторы риска развития и прогрессирования ХБП (см. табл. 2).

Поскольку концепция ХБП детально рассматривалась нами в одном из недавних сообщений [8], отметим здесь только несколько моментов, которые, по нашему мнению, наиболее важны с позиции превентивной нефрологии.

Понятие ХБП, не связанное с нозологическим диагнозом, не только не отменяет нозологического подхода к диагностике конкретного заболевания почек, но в ряде случаев подчеркивает его значимость. Последнее положение нашло подтверждение, например, в том, что группа разработчиков NKF сочла необходимым рекомендовать выработку отдельных рекомендаций ведения больных с диабетической нефропатией (ДН) [19]. Это, в частности, связано с тем, что существенной особенностью данной патологии является необходимость строжайшего контроля гликемии. Только при таком условии можно добиться эффекта от терапевтических воздействий, направленных на замедление снижения функции почек.

С другой стороны, ХБП не является формальным объединением хронических повреждений почек различной природы, как нередко полагают некоторые критики данной концепции. Причины выделения этого понятия гораздо глубже. Они базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почечной ткани, общности многих факторов риска развития и прогрессирования заболевания и вытекающего отсюда способа терапии, первичной и вторичной профилактики. В этом смысле представление о ХБП сближается с такими общепризнанными сейчас понятиями, как ишемическая болезнь сердца или хроническая обструктивная болезнь легких [8].

Оценка тяжести (стадия) ХБП в классификации NKF оценивается по величине снижения уровня СКФ. Эксперты NKF справедливо сочли последний параметр (СКФ) наиболее полно и просто (в виде одного конкретного числового значения) отражающим функциональное состояние почек. Кроме того, он доступен для понимания, если не всех, то большинства практических врачей разных специальностей. Наконец, проведя весьма глубокое изучение литературных источников, разработчики из NKF показали, что именно между уровнем СКФ и наличием тех или иных проявлений или осложнений хронических заболеваний почек существуют наиболее тесные связи.

Для измерения СКФ предлагается использование наиболее простых способов, в том числе позволяющих обходиться без сбора мочи.

Обоснованным считается применение формулы D. W. Cockcroft и M. H. Gault [24]. Рекоменду-

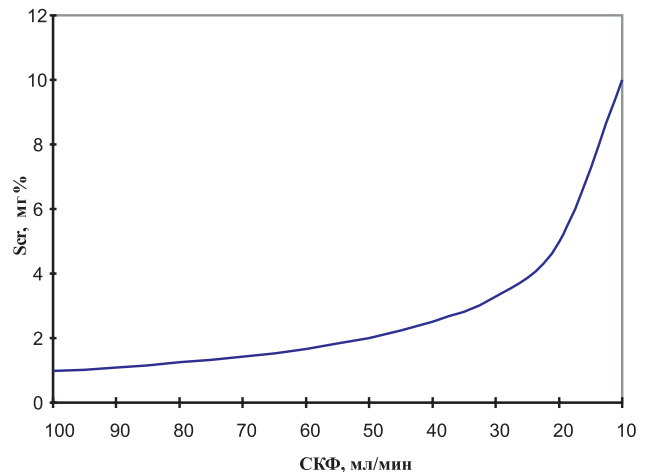


Рис. 1. Взаимоотношения между СКФ и концентрацией креатинина в сыворотке крови.

ется также использование полусуммы клиренсов креатинина и мочевины. Однако наилучшие результаты, о чем свидетельствуют и данные наших предварительных исследований, по-видимому, дает седьмой вариант из уравнений, выведенных в ходе контролируемого мультицентрового исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [25]. Эта формула позволяет оценивать величину СКФ исходя из концентраций креатинина, мочевины и альбумина в сыворотке крови, возраста пола и расы пациента. Предложен и упрощенный вариант уравнения MDRD, который требует знания только концентрации сывороточного креатинина, возраста, пола и расы больного. Последний способ по своим достоинствам мало отличается от MDRD, и очень удобен при массовых эпидемиологических исследованиях.

Следует заметить, что использование именно величины СКФ, как основной меры тяжести ХБП, а не, скажем, более привычного многим практическим врачам сывороточного креатинина имеет под собой еще ряд оснований. Здесь нет возможности рассматривать все ограничения концентрации сывороточного креатинина, как оценки СКФ. Отметим только один факт. Взаимоотношения между концентрацией креатинина и СКФ не линейны (рис. 1). Поэтому на ранних стадиях хронических заболеваний почек, при очень близких значениях уровней сывороточного креатинина величины СКФ могут различаться почти в два раза. В данной связи СКФ следует рассматривать как гораздо более чувствительный показатель функционального состояния почек [26].

Завершая обсуждение концепции ХБП в контексте принципов превентивной нефрологии, остановимся еще на одном вопросе, который уже поднимался одним из нас [27]. Речь идет о переводе английского термина *chronic kidney disease*



Рис.2. Современная стратегия превентивной нефрологии.

на русский язык. Дело в том, что многие отечественные нефрологи, в той или иной мере, приняв концепцию ХБП, применяют названия «хроническое почечное заболевание» или «хроническое заболевание почек», иногда используя даже эти термины во множественном числе. На наш взгляд данная проблема является отнюдь не праздной. Действительно, два русских однокоренных слова «болезнь» и «заболевание» иногда воспринимаются одинаково. Однако с точки зрения русского языка «заболевание» – это болезнь у конкретного индивидуума. Говоря же о хронической болезни почек (ХБП), мы имеем в виду разные по этиологии и патогенезу заболевания почек (например, гломерулонефрит и диабетическая нефропатия), которые объединяют, как минимум, два фактора: во-первых, единые неиммунные механизмы прогрессирования процесса и, во-вторых, однотипные подходы к нефропротекции. Следовательно, правильнее будет «болезнь», а не «заболевание». Кроме того, в словарях, включая специальные, английское слово «*disease*» переводится как «болезнь» и не случайно. Слово состоит из приставки «*dis*», означающей «нарушение» и «*ease*», которое можно перевести как «покой», «свобода», «непринужденность». Читателю, изучавшему английский язык, хорошо известно наречие «*easy*» – легко. То есть в дословном переводе слово «*disease*» может означать «несвободу», и такой перевод напоминает нам определение болезни классиками марксизма-ленинизма. В английском языке существует и другое слово – «*illness*», именно оно и означает заболевание, то есть болезнь у конкретного индивидуума. В связи с этим понятие *chronic kidney disease* – хроническая болезнь почек сходно по значению с терминами: *ischemic heart disease* – ишемическая болезнь сердца; *coronary heart disease* – коронарная болезнь сердца, *chronic*

obstructive pulmonary disease – хроническая обструктивная болезнь легких.

Как бы то ни было, представление о ХБП весьма благожелательно воспринято мировым нефрологическим сообществом. Достаточно бегло просмотреть основные базы текущей мировой нефрологической литературы, чтобы убедиться в том, что словосочетание *chronic kidney disease* встречается в названии едва ли не каждой десятой статьи, посвященной различным проблемам клинической нефрологии. Представляется, что при реализации принципов превентивной нефрологии концепция ХБП также должна занять свое достойное место.

В заключение отметим, что внедрение в нефрологию принципов превентивного подхода требует целого ряда перемен связанных с организационными и финансовыми проблемами, переобучением специалистов, освоением новых технологий и, возможно, самое главное – с изменением «общественного сознания» многих врачей. Тем не менее современная стратегия превентивной нефрологии представляется достаточно разработанной (рис. 2) и есть надежда, что ее реализация окажет существенное положительное влияние на судьбу пациентов с такими тяжелыми заболеваниями, как заболевания почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17[Suppl 11]: 2-7
2. Norris K, Vaughn C. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1(1): 51-63
3. Goumenos DS, Kalliakmani P, Tsakas S et al. The remission of nephrotic syndrome with cyclosporin treatment does not attenuate the progression of idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 61(1):17-24
4. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система

почки. Новая стратегия нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(3): 8-16

5. Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998; 2(1): 7-13

6. Смирнов АВ. Дислипотеидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(2): 8-14

7. Рентц Дун Б, Андерсон Ш, Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней. Современная нефрология. II международный нефрологический семинар. М., 1997; 162-172

8. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17

9. Burgess ED, Carides GW, Gerth WC et al. Losartan reduces the costs associated with nephropathy and end-stage renal disease from type 2 diabetes: Economic evaluation of the RENAAL study from Canadian perspective. *Can J Cardiol* 2004; 20(6): 613-618

10. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869

11. Ruilope LM, Segura J. Losartan and other angiotensin II antagonists for nephropathy in type 2 diabetes mellitus: a review of the clinical trial evidence. *Clin Ther* 2003; 25(12): 3044-3064

12. Fouque D, Wang P, Laville M, Boissel JP. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1986-1992

13. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 250-256

14. Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87

15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective

effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860

16. Locatelli F, Del Vecchio L. How long can dialysis be postponed by low protein diet and ACE inhibitors? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 1360-1364

17. Locatelli F, Del Vecchio L, D'Amico M, Andrulli S. Is it the agent or the pressure level that matters for renal protection in chronic nephropathies? *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 [Suppl. 3]: S196-S201

18. Portoles J, Torralbo A, Martin P et al. Cardiovascular effect recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 541-548

19. Anonymous. Part 1. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S17-S31

20. Добронравов ВА, Царькова ОВ. Блокаторы кальциевых каналов в нефропротекции. *Нефрология* 2004; 8(1): 7-21

21. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Cardiovascular risk in patients with early renal insufficiency: implications for the use of ACE inhibitors. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 2(3): 157-162

22. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM et al. Longitudinal follow-up study outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164(6): 659-653

23. Ravani P, Marinangeli G, Tancredi M, Malberti F. Multidisciplinary chronic kidney disease management improves survival on dialysis. *J Nephrol* 2003; 16(6): 870-877

24. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41

25. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction indication. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 471

26. Frequently asked questions about GFR estimation. <http://www.kidney.org>

27. Смирнов АВ. Хроническая болезнь почек или хроническое заболевание почек? *Нефрология* 2004; 8(1): 101-102

Поступила в редакцию 22.05.2004 г.