

© А.В.Смирнов, И.Г.Каюков, В.А.Добронравов, 2008
УДК 616.61-036.12-08-084

А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов

КОНЦЕПЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА В НЕФРОЛОГИИ: ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

A.V. Smirnov, I.G. Kayukov, V.A. Dobronravov

CONCEPTION OF RISK FACTORS IN NEPHROLOGY: QUESTIONS OF PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, факторы риска, профилактика, лечение.

Key words: chronic kidney disease, risk factors, prophylaxis, treatment.

Долгое время вопросы профилактики в нефрологии рассматривались в рамках борьбы с инфекционными и токсическими агентами, а рекомендации ограничивались соблюдением правил здорового образа жизни. Данная ситуация объяснялась тем, что в нефрологии, в отличие от кардиологии, отсутствовал единый патофизиологический подход на основе общности механизмов при различных нозологических формах заболевания. Не были установлены и стратифицированы факторы риска, а, следовательно, невозможно было разрабатывать конкретные меры профилактики. На современном уровне развития медицины первичная и вторичная профилактика заболеваний должна предусматривать:

- 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.

К концу XX века, когда было установлено, что механизмы прогрессирования различных по этиологии и патогенезу нефропатий идентичны, а меры профилактики могут заключаться в замедлении темпов прогрессирования почечной недостаточности [1–11], возник вопрос о создании единой концептуальной модели патофизиологического состояния, которая в равной мере могла бы отражать единые подходы к профилактике при разных нефропатиях.

Так возникло представление о хронической болезни почек, которая включала в себя понятия повреждения почечной паренхимы, степень снижения СКФ и, непосредственно, саму почечную недостаточность [12].

Под ХБП стали понимать «наличие повреждения почек или снижение уровня функции почек в течение трех и более месяцев, независимо от диагноза» [12]. Таким образом, термин ХБП был введен, как наднозологическое понятие, отражающее функциональные резервы органа.

В зависимости от градаций уровня СКФ было выделено пять стадий ХБП, при этом только последнюю, при которой СКФ составляет менее 15 мл/мин, а больному требуется ЗПТ, стали именовать почечной недостаточностью [12].

С введением понятия «хронической болезни почек» и разработкой ее единой концептуальной модели, нефрологи обрели инструмент, с помощью которого они теперь могли осуществлять единый патофизиологический подход к разным нозологическим формам нефропатий на основе общности механизмов их прогрессирования. Второй, необходимой задачей превентивного направления в нефрологии, явилось выделение и стратификация факторов риска (ФР). Напомним, что под факторами риска понимают ряд факторов внешней и внутренней среды, которые:

- Ассоциированы с большой частотой возникновения заболеваний, по данным одномоментных популяционных исследований.
- Увеличивают риск развития заболевания, по данным проспективных популяционных исследований.

Таблица 1

Классификация и характеристика факторов риска ХБП [14]

Типы	Определение	Описание
Факторы, повышающие восприимчивость	Увеличение восприимчивости почечной паренхимы к повреждению	Пожилый возраст, семейный анамнез по ХБП, I массы почечной паренхимы; низкий вес при рождении; расовые и этнические отличия; низкий уровень исходного образования
Факторы инициации	Вызывают непосредственное повреждение почечной паренхимы	Диабет; высокое АД; аутоиммунные болезни; системные инфекции; инфекции мочевого тракта; мочевиные камни; обструкция нижних МВП; лекарственная токсичность; наследственные болезни
Факторы прогрессирования	Способствуют дальнейшему повреждению почечной паренхимы, после его возникновения ускоряют снижение почечной функции	Высокий уровень протеинурии; высокое АД; плохой контроль уровня гликемии при СД; возможно дислипидемия, курение
Факторы терминальной почечной недостаточности	Увеличение сопутствующей заболеваемости смертности при почечной недостаточности	Низкая доза диализа (Kt/V); временный сосудистый доступ; низкий уровень альбумина; высокий уровень фосфора; позднее обращение

• Их устранение или коррекция способствуют снижению риска развития заболевания или предупреждению обострений [13].

В концептуальной модели «хронической болезни почек» выделяют следующие группы ФР. Во-первых, ФР, повышающие восприимчивость почечной паренхимы к повреждающим агентам. Во-вторых,

ФР инициации, повреждения почечной ткани. Затем, ФР прогрессирования почечного повреждения и, наконец, ФР ТПН, которые имеют значение для профилактики сердечно-сосудистых и других осложнений у больных, получающих ЗПП [14] (табл. 1).

Однако столь подробное деление представляется спорным. Например, принадлежность к африканской расе, безусловно, будет

Таблица 2

Факторы развития ХБП

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилый возраст Мужской пол Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении) Расовые и этнические особенности Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП)	Диабет Артериальная гипертензия Аутоиммунные болезни Системные инфекции Инфекции и конкременты мочевых путей Обструкция нижних мочевых путей Лекарственная токсичность Высокое потребление белка Дислипидемия Табакокурение Ожирение/метаболический синдром Гипергомоцистеинемия Беременность

Таблица 3

Факторы прогрессирования ХБП

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилый возраст Мужской пол Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении) Расовые и этнические особенности	Персистирующая активность основного патологического процесса Высокие уровни -системного АД -протеинурии Плохой метаболический контроль СД Ожирение/метаболический синдром Дислипидемия Табакокурение Анемия Метаболический ацидоз Беременность Нарушения кальций-фосфорного обмена (гиперпаратиреоз)

фактором повышения восприимчивости почечной паренхимы к повреждению, но и прогрессировать у таких пациентов ХБП тоже будет быстрее. Еще труднее провести грань между факторами инициации и прогрессирования ХБП (артериальная гипертензия, диабет – см. табл. 1). По нашему мнению, в рассматриваемой классификации не акцентировано такое важное свойство факторов риска, как их модифицируемость или немодифицируемость. Наконец, учтены далеко не все известные на сегодняшний день факторы риска.

С практической точки зрения нам представляется более рациональным говорить о ФР развития и прогрессирования ХБП, подразделяя их на немодифицируемые и потенциально модифицируемые (табл. 2, 3), хотя дифференцировать многие факторы развития от факторов прогрессирования невозможно.

Большинство из традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний одновременно являются и факторами риска ХБП

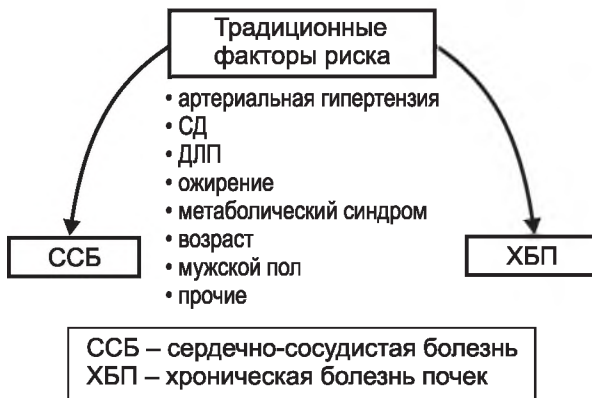


Рис. 1. Традиционные факторы риска ССБ и ХБП.

Более того, в настоящее время можно считать доказанным, что большинство из традиционных ФР сердечно-сосудистых заболеваний одновременно являются и ФР ХБП. К ним относятся: артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислиппротеидемия, анемия, метаболический синдром, возраст, мужской пол и др. (рис. 1).

С другой стороны, в ходе эволюции ХБП и снижения СКФ, в организме больного формируется целый ряд биохимических сдвигов, которые практически полностью совпадают с так называемыми, неклассическими или нетрадиционными ФР сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 2).

Единство патофизиологических взаимоотношений почечной и сердечно-сосудистой патологий, выстраивающихся по закону *circulus vitiosus*, позволило нам в 2005 году создать новую патогенетическую концепцию, названную нами кардио-ренальный континуум [15] (рис. 3). Данная концепция не только расширяет и углубляет понятие ХБП, но и обращает внимание врачей на тот факт, что почка не просто «орган-мишень» при сердечно-сосудистой патологии, как это было принято считать ранее (концепция сердечно-сосудистого континуума), а орган, активно включающийся в цепь патогенетических событий (атерогенез, ремоделирова-

Биохимические сдвиги в организме, ассоциирующиеся со снижением СКФ	Нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
• Микроальбуминурия • Хронический воспалительный стресс • Хронический окислительный стресс • Мелкие ЛНП ЛП(а) • Гипергомоцистеинемия • Гиперурикемия	• Микроальбуминурия • ↑ СРБ • о-ЛНП • Мелкие ЛНП ЛП(а) • Гипергомоцистеинемия • Гиперурикемия?

Рис. 2. Некоторые «нетрадиционные» факторы риска ССБ и ХБП.

ние и др.). Такое включение происходит за счет биохимических сдвигов в организме, обусловленных нарушением неэскреторных функций почек, которые ассоциируются с нетрадиционными факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии (см. рис. 2). Важно подчеркнуть, что, рассматривая кардио-ренальный континуум, речь следует вести не об изменениях сердечно-сосудистой системы у больных с терминальной почечной недостаточностью (кардио-ренальный синдром) или об особенностях течения и прогнозе кардиоваскулярных болезней у пациентов с «умеренной» или «начальной» степенью снижения функции почек. При градации СКФ от 90 до 45 мл/мин выделительная функция почек может сохраниться достаточной, а уровни азотистых метаболитов (креатинин, мочевина) в плазме крови остаются практически нормальными. Однако в таких ситуациях уже наблюдается нарастание частоты сердечно-сосудистых осложнений, общей и кардиоваскулярной смертности. Например, в общей популяции населения в возрасте 45–74 лет снижение СКФ ниже 60 мл/мин выступало в качестве независимого фактора риска острого инфаркта миокарда (ОИМ), общей и сердечно-сосудистой летальности [16]. По данным другого анализа, включавшего около 500000 человек, нижний порог снижения СКФ, при котором отмечался рост относительного риска сердечно-сосудистой смертности равнялся 75 мл/мин/1,73 м² [17]. Кроме того, у людей старше 55 лет с исходным уровнем СКФ менее 60 мл/мин риск развития ИБС и ее осложнений, в том числе фатальных, превышал риск формирования ТПН [18]. При этом люди с расчетной СКФ (рСКФ) ≤ 53 мл/мин имели риск появления ИБС на 32% выше, чем индивидуумы с рСКФ ≥ 103 мл/мин/1,73 м². Иначе говоря, пожилые люди со сниженной СКФ скорее погибнут от сердечно-сосудистых осложнений, чем доживут до начала ЗПТ.

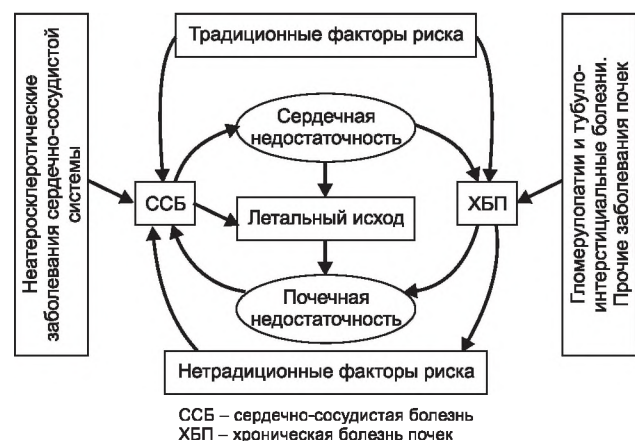


Рис. 3. Кардио-ренальный континуум.

Основные цели, составляющие стратегию превентивной нефрологии, могут быть сформулированы следующим образом. Во-первых, это скрининг ФР и самой ХБП. Во-вторых, это мероприятия по кардио- и ренопротекции. И, наконец, в-третьих, это ранняя коррекция метаболических нарушений почечной недостаточности у пациентов, получающих ЗПТ с целью снижения кардиолетальности и повышение качества жизни.

Американская Ассоциация Сердца и Почек и Совет по Сердечно-Сосудистым Заболеваниям США недавно опубликовали следующие рекомендации по скринингу ХБП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или при наличии их факторов риска [19].

Класс I

1. Для оценки СКФ у взрослых пациентов с сердечно-сосудистой патологией должны использоваться уравнения MDRD. $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ следует считать ненормальной (уровень доказательности В).

Класс II

1. С целью обнаружения повреждения почек следует использовать соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи. Патологическим следует считать отношение $> 30 \text{ мг/г}$ (уровень доказательности В).

2. Все взрослые пациенты с сердечно-сосудистой патологией должны подвергаться скринингу ХБП с определением pСКФ и отношения альбумин/креатинин (уровень доказательности С).

Приведенные выше рекомендации, на наш взгляд, нуждаются в определенных комментариях. Как мы уже отмечали ранее [20], в последнее время получено немало доказательств того, что уровень экскреции альбумина с мочой ниже общепринятых критериев МАУ («lowgrade МА») также ассоциируется с нарастанием риска развития кардиоваскулярных заболеваний и сопровождается повышением уровня общей смертности даже у практически здоровых людей [21–24]. В связи с чем, по-видимому, целесообразно считать нижним порогом МАУ 15 мг/сут ($15 \text{ мг альбумина/г креатинина}$), а не 30 мг/сут (30 мг/г), как предлагалось ранее [20].

В любом случае следует помнить о тех категориях людей, которые должны подвергаться скринингу на микроальбуминурию:

- Диабет
- Гипертензия
- Семейный анамнез ХБП
- Сердечно-сосудистая патология
- Семейный анамнез по сердечно-сосудистой патологии

• Ожирение

• Метаболический синдром

То, что уровень $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ следует считать ненормальным, в настоящее время сомнений не вызывает. Однако стоит напомнить о результатах работ, которые мы цитировали выше, и которые свидетельствуют о том что меньшие степени снижения СКФ, например, менее $74\text{--}75 \text{ мл/мин/1,73м}^2$, также ассоциируются с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [17].

Как уже отмечалось выше, для целей профилактики очень важно разделить все ФР ХБП на две группы: немодифицируемые и потенциально модифицируемые. В практической работе, не имея возможности повлиять каким-нибудь образом на немодифицируемые факторы, тем не менее, необходимо их учитывать в неразрывной связи с потенциально-модифицируемыми ФР. Например, пожилой мужчина с указаниями в анамнезе на низкий вес при рождении ($< 2,5 \text{ кг}$, что может косвенно свидетельствовать об исходно низком числе нефронов) с дислипотеидемией IIб и ИБС поступает в кардиохирургическое отделение для проведения операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Такой пациент в обязательном порядке должен быть обследован на МАУ, у него должна быть определена pСКФ , а не только уровень креатинина сыворотки, больному необходимо, скорректировать уровень АД. После этого следует оценить уровень риска, так как пациенту, возможно, предстоят рентгено-контрастные исследования и тяжелая операция в условиях искусственного кровообращения, предполагающие серьезные гемодинамические нагрузки на почки с вероятным риском развития острой почечной недостаточности (ОПН).

Во всяком случае, как свидетельствуют наши данные, у больных с ИБС, но без явных признаков

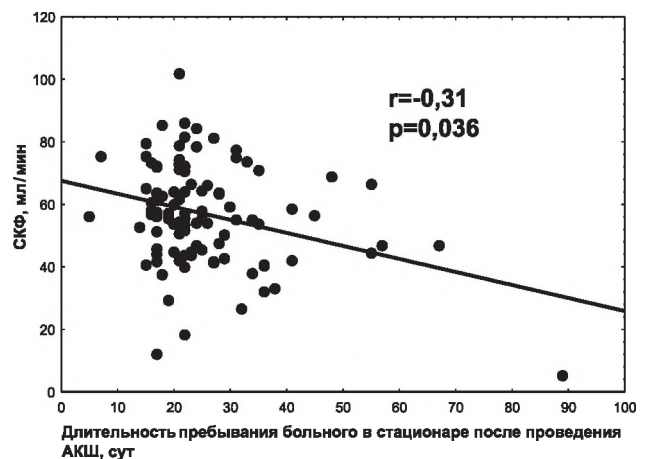


Рис. 4. Взаимосвязь между изначальной скоростью клубочковой фильтрации и длительностью пребывания больного в стационаре после оперативного вмешательства у пациентов с операциями АКШ (собственные данные).

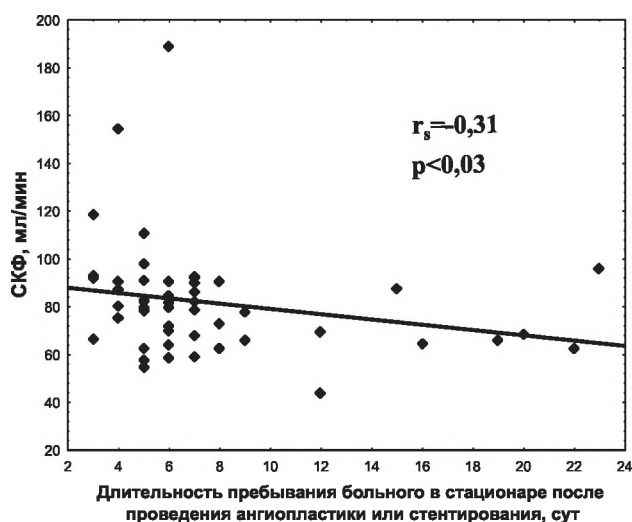


Рис. 5. Взаимосвязь между скоростью клубочковой фильтрации и длительностью послеоперационного периода у пациентов с ишемической болезнью сердца подвергшихся баллонной ангиопластике или стентированию (собственные данные).

«первичной» почечной патологии (протеинурия, гематурия) длительность пребывания больного в стационаре, как после операции АКШ (рис. 4), так и баллонной коронароангиопластики (рис. 5) достоверно обратно связана с исходным уровнем рСКФ.

Кроме того, вероятность нарастания концентрации сывороточного креатинина на 25% или более от начального уровня, что соответствует развитию неолитоурической ОПН в послеоперационном периоде, также зависела от исходного уровня рСКФ (рис. 6).

Кратко остановимся на трех важных потенциально-модифицируемых факторах риска: протеинурии, системной артериальной гипертензии и дислипотеидеми.

В настоящее время твердо установлено, что МАУ или протеинурия являются ФР прогрессирования ХБП. Протеинурия прямо вызывает повреждение эпителия и мезангия клубочков, способствует развитию гломерулосклероза, а реабсорбция белка в эпителии проксимальных канальцев инициирует процесс эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации. Суть последнего процесса заключается в том, что эпителиальные клетки проксимальных канальцев, после реабсорбции белка начи-

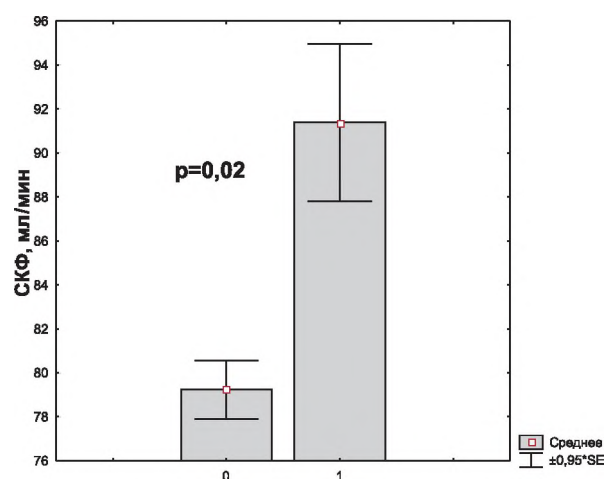


Рис. 6. Исходный уровень СКФ у больных с ИБС, перенесших (0) и не перенесших (1) неолитоурическую ОПН в раннем послеоперационном периоде после АКШ (собственные данные).

нают менять свой фенотип, превращаясь в гладкомышечные фибробласты. Последнее ведет к накоплению матрикса интерстиция и, в конечном итоге, к формированию тубулоинтерстициального склероза (рис. 7). В хорошо известном, крупном, многоуровневом, международном исследовании MDRD и ряде других было установлено, что между уровнем АД, величиной протеинурии существует синергизм в действии в отношении скорости прогрессирования ХБП. Чем выше уровень АД и величина суточной протеинурии, тем больше скорость прогрессирования ХБП [25–30].

Именно благодаря этим данным были установ-

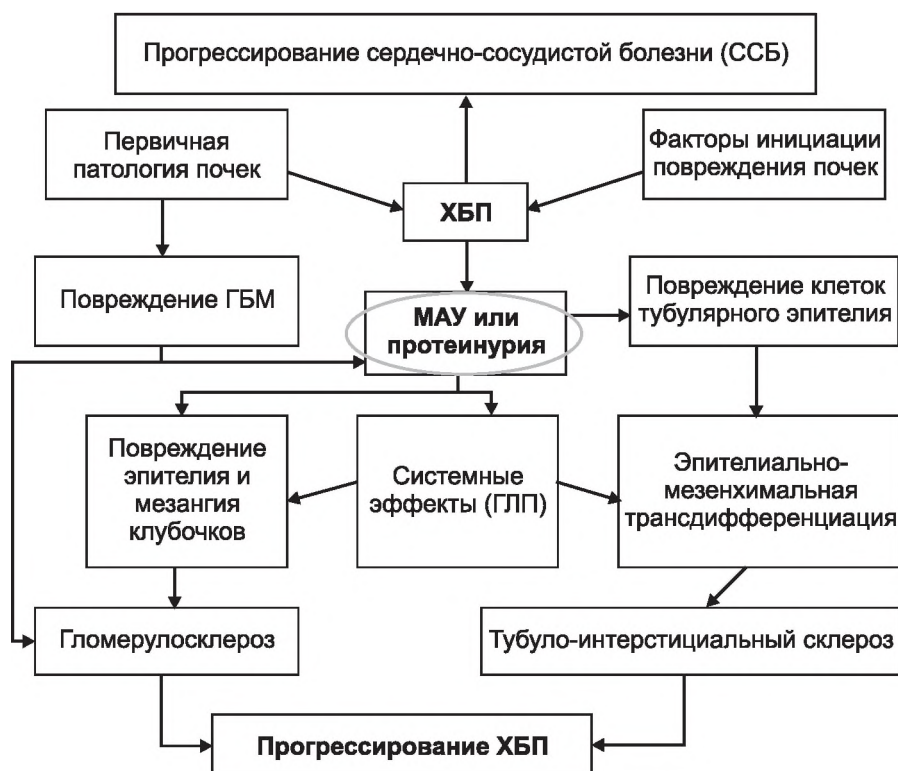


Рис. 7. Протеинурия как фактор прогрессирования хронической болезни почек.

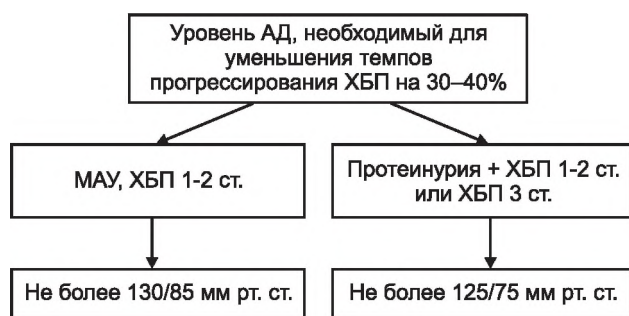


Рис. 8. Целевые уровни АД.

лены рекомендации по достижению целевых значений уровня АД при лечении (рис. 8).

Исходя из представленных данных, следует ожидать, что уменьшение протеинурии должно ассоциироваться с замедлением прогрессирования ХБП. Данный тезис нашел полное подтверждение в целом ряде очень серьезных исследований (EUCLID, REIN, MICROHOPE AIPRI, RENAAL, IDNT, IRMA-2, NIDDM и др.) [1]. При этом основными препаратами, обладающими антипротеинурическим (и, одновременно, антигипертензивным действием) являются:

- Ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (и-АПФ).
- Антагонисты рецепторов первого типа к ангиотензину II (а-АТ₁).
- Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (нд-БКК).

Использование и-АПФ и/или а-АТ₁ с ренопротективной целью имеет некоторые отличия от рекомендаций имеющихся в современной кардиологии.

- и-АПФ и (или) а-АТ₁ следует назначать всем больным на ранних стадиях развития ХБП при наличии МАУ или протеинурии вне зависимости от уровня АД.

- Клиническим предиктором эффективности ренопротективного действия препаратов является частичная (<2,5 г/сут) или полная (<0,5 г/сут) ремиссия протеинурии через несколько недель или месяцев после начала приема медикаментов.

- Несмотря на то, что и-АПФ и а-АТ₁ оказывают ренопротективное действие вне зависимости от системного гипотензивного эффекта, при отсутствии достижения целевых значений АД необходимо присоединение гипотензивных средств других групп.

- При наличии избыточного веса (индекс массы тела >27 кг/м²) необходимо добиться снижения массы тела, что усиливает антипротеинурический эффект препаратов.

- При СКФ ниже 50–55 мл/мин/1,73 м² назначение ингибиторов АПФ следует проводить на фоне малобелковой диеты: 0,6–0,7 г/кг массы тела, что

увеличивает антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ.

- При недостаточном антипротеинурическом эффекте применения любого препарата одной из групп (и-АПФ или а-АТ₁) может быть использована их комбинация.

Как свидетельствуют результаты 19 больших исследований, результаты которых были обобщены в одном из недавних метаанализов [31], во всех из них кроме одного, была доказана большая эффективность комбинации и-АПФ и а-АТ₁ рецепторов, по сравнению с монотерапией. Основной проблемой в практическом использовании сочетанного применения и-АПФ и а-АТ₁ является высокая стоимость такого лечения.

По современным данным блокаторы кальциевых каналов следует рассматривать, как средства комбинированной терапии больных с ХБП. Они должны дополнять базисное лечение и-АПФ. Самостоятельно с ренопротективной целью БКК могут назначаться только при наличии противопоказаний или непереносимости и-АПФ или а-АТ₁. При этом предпочтение следует отдавать недигидропиридиновым БКК (дилтиазем и верапамил).

При одинаковом с дигидропиридинами эффекте в отношении снижения АД, только недигидропиридиновые БКК обладают антипротеинурическими, и, следовательно, ренопротективными свойствами [32].

В настоящее время не вызывает сомнений, что дислипидемия, характеризующаяся высокими цифрами общего ХС, не-ЛВП-ХС и низкими значениями ЛВП-ХС, является предиктором снижения функции почек у практически здоровых людей мужского пола с изначально нормальными цифрами креатинина сыворотки крови (n=4483, срок наблюдения с 1982 по 1996 гг.) [33].

Рассматривая роль гиполипидемической терапии в лечении больных с ХБП, следует принимать во внимание тот факт, что она не только способствует снижению атерогенеза, но обладает и ренопротективным эффектом. Показано, например, что правастатин сдерживает темпы прогрессирования ХБП, причем эффект его более заметен у лиц с высокой протеинурией и более низкими значениями базальной СКФ [34]. В настоящее время имеются обоснованные рекомендации по назначению пациентам с ХБП статинов в дозах, скорректированных по уровню СКФ (табл. 4).

В заключение подчеркнем, что крупные исследования по оценке эффективности профилактических мероприятий при ХБП показали, что с момента обращения к нефрологу, при выполнении соответствующих рекомендаций, прогрессирование

Таблица 4

**Рекомендуемые суточные дозы статинов (мг)
при ХБП (К/DOQI, 2003)**

Препарат	Значение СКФ (мл/мин/1,73м ²)		В сочетании с циклоспорином
	≥30	<30 или ГД	
Симвастатин	20-80	10-40	10-40
Правастатин	20-40	20-40	20-40
Ловастатин	20-80	10-40	10-40
Флювастатин	20-80	10-40	10-40
Аторвастатин	10-80	10-80	10-40

почечной дисфункции не только можно приостановить и, тем самым, надолго отдалить начало ЗПТ, но и существенно снизить риск сердечно-сосудистой и общей смертности [35].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
2. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
3. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(3): 8-16
4. Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998; 2(1): 7-13
5. Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(2): 8-14
6. Рентц Дун Б, Андерсон Ш, Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней. *Современная нефрология. II международный нефрологический семинар*. М., 1997; 162-172
7. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(11): 2974-2984
8. 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; 22 [Suppl 9]:ix26-30
9. Eddy AA, Neilson EG. Chronic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(11): 2964-2966
10. Eddy AA. Progression in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12(4): 353-365
11. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003; 163(12): 1417-1429
12. National Kidney Foundation KD. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1-S266
13. Мухин НА, Моисеев ВС. *Пропедевтика внутренних болезней*. М., 2002
14. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089-20100
15. Смирнов АВ, Добронравов В.А, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
16. Meisinger C, Düring A, Ljuwel 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; 27(10):1245-1250

17. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(6):1048-1056

18. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144(3):172-180

19. A science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council. *Circulation* 2006; 114: 1083-1087

20. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Есаян АМ. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. *Нефрология* 2007; 11(4): 7-17

21. Schmieder RE, Schrader J, Zidek W et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? *Clin Res Cardiol* 2007; 96(5): 247-257

22. Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005; 46(1): 33-37

23. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL 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; 28(10):2525-2530

24. Forman JP, Brenner BM. «Hypertension» and «microalbuminuria»: The bell tolls for thee. *Kidney Int* 2006; 69: 22-28

25. Hunsicker LG, 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; 51: 1908-1919

26. Remuzzi G, Ruggenenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15

27. Rossing P, Hommel E, Smidt U, Parving H. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 511-516

28. 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; 13(Suppl 3): S196-S201

29. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL 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; 42: 936-942

30. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG et al. PREVEND Study Group: The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005; 67: 1967-1973

31. 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. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(1): 8-20

32. Bakris GL, Weir MR, Secic M et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65(6):1991-2002

33. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(8): 2084-2091

34. Tonelli M, Moy L, Sacks FM 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 14(6): 1605-1613

35. 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; 21(8): 2133-2143

Поступила в редакцию 11.01.2008 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.