

УДК 616.61-036.12-07

Д.М. ХАКИМОВА

Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Диагностическая значимость определения гиперфльтрации для выявления хронической болезни почек

Хакимова Дилара Махмутриевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, тел. (843) 233-34-84, e-mail: diazkn@mail.ru

Обзор литературы посвящен проблеме современных методов выявления доклинического поражения почек. Ключевыми неиммунными механизмами прогрессирования хронических заболеваний почек признаны изменения внутрисочечной гемодинамики. Состояние гломерулярной гиперфльтрации рассматривают в качестве одной из первых стадий поражения почек. Методы выявления гиперфльтрации включают инструментальные и лабораторные, а также расчетные формулы и нагрузочные пробы. В статье обсуждаются механизмы развития, методы выявления гиперфльтрации, приводятся сравнительная характеристика и диагностическая значимость этих методов.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, гиперфльтрация, нагрузочные пробы, хроническая болезнь почек.

D.M. KHAKIMOVA

Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation 420012

Diagnostic significance of hyperfiltration determination for the detection of chronic kidney disease

Khakimova D.M. — Cand. Med. Sc., Assistant Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, tel. (843) 233-34-84, e-mail: diazkn@mail.ru

Literature review is focused on contemporary modern methods to detect pre-clinical kidney damage. The main nonimmune mechanisms of progress of chronic kidney disease are the changes in intrarenal hemodynamics. Glomerular hyperfiltration state is considered as one of the first stages of kidney damage. Methods for detection of hyperfiltration include instrumental and laboratory, as well as evaluation formulas and loading tests. The article discusses the mechanisms for development, hyperfiltration identification techniques, comparative analysis and diagnostic significance of these methods are provided.

Key words: glomerular filtration rate, hyperfiltration, loading tests, chronic kidney disease.

В настоящее время наблюдается тенденция к неуклонному росту числа лиц со стойким снижением функции почек. Хроническая болезнь почек занимает среди хронических неинфекционных болезней особое место, так как она широко распространена (6-20% населения), приводит к резкому ухудшению качества жизни, высокой смертности и в терминальной стадии требует применения дорогостоящих методов заместительной терапии — диализа или трансплантации почки. Спектр заболеваний, при которых развивается хроническая болезнь почек, существенно расширяется. Прежде всего это заболевания, исходно не считающиеся почечными: артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение. Хроническая болезнь почек (ХБП) является социально значимой проблемой, это обусловлено не только развитием терминальной почечной недо-

статочности, но и высоким риском неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульты и инфаркты миокарда [1]. Остроту данной проблеме придает факт наличия длительного периода латентно протекающей почечной дисфункции [2, 3]. Данное состояние может длиться десятилетиями, постепенно усугубляясь и перерастая в явную патологию, проявляющуюся клиническими маркерами хронической почечной недостаточности и декомпенсацией функции почек [4-6]. Поэтому клиницистам особенно важно выявить начальный период почечной дисфункции.

Механизм развития гиперфльтрации

Среди механизмов прогрессирования хронических заболеваний почек наряду с иммунологическими широко обсуждаются неиммунологические, и



в первую очередь гемодинамические [7, 8]. Первые гемодинамические механизмы прогрессирования хронических заболеваний почек были представлены в работах американских исследователей В. Brenner и D. Baldwin. Исследователи пришли к мнению, что в основе инициации и прогрессирования диабетической нефропатии лежат нарушения внутрипочечной гемодинамики, а именно развитие внутриклубочковой гипертензии, проявлением которой на ранних стадиях является гиперфльтрация (СКФ более 140-150 мл/мин/1,73м²) [9]. Как свидетельствуют данные микропункционных исследований, основными факторами, вызывающими возрастание скорости клубочковой фильтрации, являются величина внутрипочечного кровотока и увеличение гидростатического давления в клубочке. Основная роль в процессе развития внутриклубочковой гипертензии принадлежит дисбалансу тонуса приносящей (афферентной) и выносящей (эфферентной) артериол клубочка [10]. В норме диаметр приносящей артериолы приблизительно в 2 раза больше, чем диаметр выносящей артериолы, за счет чего и создается градиент внутриклубочкового давления, обеспечивающего процесс ультрафильтрации крови с образованием первичной мочи. В результате воздействия различных факторов (гипергликемии, вазодилататоров) тонус приносящей артериолы снижается, она расширяется и «зияет», в то время как выносящая артериола сохраняет свой нормальный диаметр или даже несколько сужается вследствие воздействия различных вазоконстрикторов (ангиотензина II, эндотелина I и др.). В результате чего в капиллярах клубочка резко повышается градиент внутриклубочкового гидростатического давления (т.е. развивается внутриклубочковая гипертензия) [11, 12].

Воздействие внутриклубочковой гипертензии в каждом отдельном нефроне приводит к суммарной гиперфльтрации в органе в целом [13]. Повышенное внутриклубочковое давление воздействует на базальные мембраны капилляров и мезангиума в области шейки клубочка. Начальные изменения базальных мембран капилляров проявляются потерей их отрицательного заряда, а это приводит к повышенной их проницаемости и повышенному клиренсу сначала низкомолекулярных белков, а затем к возникновению микроальбуминурии и в дальнейшем к появлению протеинурии. Длительное воздействие повышенного гидростатического давления на область мезангиума приводит к отложению в нем низкомолекулярных белков и альбуминов, что провоцирует его расширение и пролиферацию, которые в последующем завершаются развитием фокального и сегментарного гиалиноза и склероза [14]. Эти структурные изменения рассматриваются в настоящее время как морфологические маркеры гиперперфузионного поражения почек.

Развитие гиперперфузии и внутриклубочковой гипертензии возможно при хроническом повышении системного артериального давления (АД) и при нарушении ауторегуляции тонуса клубочковых артериол. Формирование гипертензивной нефропатии начинается уже при артериальной гипертензии (АГ) 1-й степени. Благодаря постоянному приему антигипертензивных препаратов удается значительно уменьшить темп развития нефропатии, но не полностью предотвратить ее прогрессирование. В наибольшей степени к гипертензивному поражению почек предрасполагает повышение систолического АД, которое рас-

сматривают как самостоятельный фактор риска хронической болезни почек.

Развитие почечной недостаточности при АГ обусловлено такими механизмами, как нарушение почечной ауторегуляции, приводящей к расширению афферентной артериолы и тем самым развитию внутриклубочковой гипертензии (гиперфльтрации), и гипертонический нефроангиосклероз. При артериальной гипертензии объем фильтрации возрастает и поэтому компенсируется последующим усилением проксимальной реабсорбции. Относительное значение медуллярного компонента почечной экскреции натрия возрастает. Предсердный натрийуретический фактор релаксирует сосуды медуллы и способствует усилению экскреции натрия. Потеря воды предотвращается также усилением ее всасывания в дистальном нефроне и собирательных трубах мозгового слоя за счет повышенного участия антидиуретического гормона, секреция которого в супраоптическом ядре гипоталамуса увеличена при артериальной гипертензии. Данный механизм носит адаптационный характер, однако длительная существующая гиперфльтрация ведет к развитию структурных изменений почечных клубочков и сосудов.

В последнее время прояснились механизмы развития гиперфльтрации у пациентов с метаболическим синдромом и ожирением [15, 16]. Формирование и прогрессирование ассоциированной с ожирением нефропатии определяется в первую очередь повреждающим действием на структуры почечной ткани адипокинов — медиаторов, активно продуцируемых и секретиремых адипоцитами, преимущественно бурыми, пул которых преобладает при абдоминальном ожирении [17]. Особое значение в поражении органов-мишеней при ожирении придается лептину [18]. Лептин является гормоном насыщения. Он стимулирует синтез нескольких факторов, подавляющих аппетит. У больных ожирением развивается резистентность к лептину, сопровождающаяся его гиперпродукцией. Избыток лептина в свою очередь начинает оказывать повреждающее действие на миокард, сосудистую стенку, а также почечную ткань. Лептин индуцирует почечный фиброгенез прежде всего путем активации экспрессии трансформирующего фактора роста-β (ТФР-β) и рецепторов к нему на мембранах мезангиоцитов и эндотелиоцитов. Приобретение последними способности экспрессировать ТФР-β является одной из составляющих индуцируемой лептином эндотелиальной дисфункции, носящей у больных ожирением генерализованный характер и имеющей существенное значение в патогенезе почечного поражения [19].

Наряду с лептином функцию эндотелия способен нарушать гормон резистин, в избытке продуцируемый при ожирении. Стимуляция резистином эндотелиоцитов сопровождается существенным снижением экспрессии ими эндотелиальной NO-синтазы. Блокада синтеза NO в свою очередь приводит к снижению продукции клетками жировой ткани адипонектина-медиатора, оказывающего протективное действие на сосудистую стенку. Как гиперлептинемия, так и повышение уровня резистина в плазме у больных ожирением сочетаются с нарастанием содержания в сыворотке крови растворимых рецепторов к α-фактору некроза опухоли и интерлейкина-6. Названные маркеры воспалительного ответа также продуцируются бурными адипоцитами. Таким образом, адипоцитокнины вызывают инсулиноре-

зистентность, которая в свою очередь приводит к гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу [20]. Кроме того, наличие взаимосвязи между гиперфильтрацией и увеличением реабсорбции натрия при ожирении приводит к снижению доставки натрия к macula densa и ослаблению тубулогломерулярного механизма обратной связи [21].

Методы определения гиперфильтрации

До недавнего времени не было единого мнения относительно трактовки понятия «гиперфильтрация», не существовало достоверного способа ее определения. Начальные гемодинамически значимые признаки нефропатии могут быть зафиксированы при ультразвуковом исследовании почек. Так, при дуплексном доплеровском сканировании и импульсноволновой доплерометрии почечных сосудов зафиксировано достоверное повышение показателей периферического сосудистого сопротивления (резистивности), которые используются для количественной характеристики почечного кровотока, а их повышение является отражением физиологической миогенной компенсаторной реакции почечных сосудов, направленной на ликвидацию внутриклубочковой гипертензии. Однако данный метод сложен для выполнения. Поэтому доступным и довольно точным методом выявления гиперфильтрации является выявление повышения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Для определения СКФ используют инулин, парааминогиппурат натрия, немеченый йогексол и др. Эталоном маркером СКФ считают инулин. Однако трудность при использовании инулина заключается в том, что необходимо поддерживать постоянную концентрацию этого препарата в крови во время исследования.

Равнозначным по результативности исследований является определение клиренса ^{125}I -иоталамата. Радиоизотопные методы исследования скорости клубочковой фильтрации позволяют раздельно оценить функциональное состояние правой и левой почки. Использование данного метода в повседневной практике ограничено сложностью (введение радиоизотопа) и высокой стоимостью процедуры.

В клинической практике широко используется определение **клиренса эндогенного креатинина** в течение 24 часов — проба Реберга — Тареева. При сохранной функции почек клиренс креатинина практически равен абсолютной СКФ.

Формула для оценки СКФ по клиренсу креатинина (в **пробе Реберга — Тареева**):

$$\text{СКФ} = (\text{UCr} \times \text{V}) / (\text{SCr} \times \text{T}), \text{ мл/мин};$$

V — объем мочи, собранной за сутки, мл;

UCr — концентрация креатинина в суточной моче;

SCr — концентрация креатинина в сыворотке крови, взятой в конце пробы;

T — время сбора мочи в минутах.

Полученный результат необходимо стандартизировать на площадь поверхности тела пациента, которая может быть рассчитана по формулам Дюбуа или Хейкока.

Стандартизация СКФ на площадь поверхности тела ($S_{\text{тела}}$):

$$\text{СКФ}_{\text{станд.}} = \text{СКФ} \times 1,73 / S_{\text{тела}}, \text{ мл/мин} / 1,73 \text{ м}^2$$

$S_{\text{тела}}$ рассчитывается:

по **формуле Дюбуа**:

$$S_{\text{тела}} = 0,007184 \times M_{\text{тела}}^{0,423} \times \text{Рост}^{0,725}$$

или по **формуле Хейкока**:

$$S_{\text{тела}} = 0,02 \times M_{\text{тела}}^{0,54} \times \text{Рост}^{0,40}$$

$M_{\text{тела}}$ — масса тела, кг; Рост тела, см.

Применение данного метода осложнено сбором суточной мочи и может приводить к некорректным результатам у пациентов с ХБП, так как креатинин секретируется эпителием проксимальных канальцев и его клиренс не чувствителен к умеренному снижению фильтрационной функции почек. Кроме того, он не учитывает факторы, оказывающие влияние на кинетику креатинина: величину мышечной массы, пол, возраст, а также канальцевую секрецию креатинина. Креатинин, циркулирующий в крови, образуется в мышечной ткани. Средняя скорость образования креатинина выше у мужчин, у молодых людей, у лиц негроидной расы. Это приводит к различиям в концентрациях креатинина сыворотки в зависимости от возраста, пола и расы. Мышечное истощение сопровождается снижением образования креатинина, что связано с более низкой концентрацией креатинина сыворотки, чем можно было бы ожидать по уровню СКФ, у пациентов с белково-энергетической недостаточностью при хронической болезни почек.

Определение клиренса цистатина С — относительно новый метод, используемый для оценки СКФ. Цистатин С представляет собой белок с низким молекулярным весом (13 кД), ингибитор протеаз. Цистатин С свободно фильтруется клубочками, реабсорбируется и катаболизируется эпителиальными клетками канальцев, только небольшое его количество экскретируется с мочой. Разрабатываются формулы для расчета СКФ на основании уровня цистатина С. В ряде исследований показана эквивалентность цистатина С и креатинина в оценке функции почек. Опубликованы данные, свидетельствующие о превосходстве цистатина С в отношении оценки СКФ, особенно для выявления гиперфильтрации [22]. Однако образование цистатина С не является строго постоянным, а среди факторов, влияющих на концентрацию цистатина С, указываются возраст, пол, рост, вес, курение, сывороточный уровень С-реактивного белка (СРВ), терапия стероидами, ревматоидный артрит. Следовательно, в настоящее время нельзя считать доказанными преимущества определения цистатина С для оценки СКФ.

Неточность полученных результатов и сложность выполнения методик привели к необходимости создания математических моделей и формул для определения СКФ. В настоящее время используют следующие формулы: Кокрофта — Голта, MDRD и CKD-EPI.

Формула Кокрофта — Голта была предложена в 1976 году. Базу данных составили 249 мужчин с клиренсом креатинина от 30 до 130 мл/мин. Формула Кокрофта — Голта была разработана для оценки клиренса креатинина, а не для СКФ. Это является недостатком формулы. Клиренс креатинина превышает СКФ; следовательно, формулы, оценивающие клиренс креатинина, завышают СКФ при измерении истинного значения креатинина. В исследовании MDRD, оценившем формулу Кокрофта — Голта в одной лаборатории, формула Кокрофта — Голта завышала СКФ на 23%.

Формула Кокрофта — Голта (Cockcroft — Gault, 1976 г.

$\text{СКФ} = (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг} / (72 \times \text{креатинин, мг/дл});$

для женщин результат умножается на 0,85; 1 мг/дл = 88,6 мкмоль/л.

В последующие годы большее признание получает формула MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), 1999 г.



СКФ = $186 \times (\text{Креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$;

для женщин результат умножают на 0,742; для лиц негроидной расы — на 1,210.

Преимущества формулы MDRD состоят в том, что она выведена на основании непосредственно измеренной СКФ методом определения мочевого клиренса ^{125}I -иоталамата, изучения большой группы пациентов (более 500) с широким диапазоном заболевания почек. Отсутствие веса в формуле позволяет избежать ошибки при отеках и ожирении. Однако по мере накопления данных возникли серьезные сомнения в отношении точности MDRD — способов оценки СКФ. В основном возражения против этих методов сводятся к тому, что они занижают истинные значения СКФ, особенно при высоких значениях данного параметра (гиперфильтрации). В свою очередь, это приводит к гипердиагностике хронической болезни почек и степени дисфункции почек. Кроме того, уравнения MDRD получены при обследовании популяции Северной Америки, возможно, поэтому они довольно плохо применимы к представителям других рас или этносов, что актуально для многонационального населения РФ.

Все это стало стимулом для создания новых подходов к определению СКФ. В 2009 г. была опубликована **формула CRD-EPI** (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [23]. По имеющимся сведениям оценки СКФ, произведенные с помощью СКD-EPI, лучше соотносятся с данными, полученными референтными способами. Кроме того, результаты исследований, выполненных в Научно-исследовательском институте нефрологии, показали, что стратификация стадий хронической болезни почек на основе СКD-EPI метода оценки СКФ очень близко совпадает с данными, полученными с помощью референтного метода с плазматическим клиренсом $^{99\text{mTc}}$ -ДТПА [24].

Формула СКD-EPI имеет большую точность, чем MDRD, особенно в диапазоне СКФ более 60 мл/мин/1,73 м². В формуле используются значения уровня сывороточного креатинина, возрастные и этнические характеристики. Считается, что формула СКD-EPI является лучшим маркером СКФ для пациентов с нормоальбуминурией и гиперфильтрацией. Полученные данные позволяют рекомендовать СКD-EPI метод оценки СКФ как наиболее пригодный в амбулаторной клинической практике в настоящее время.

Формулы MDRD, Кокрофта — Голта, СКD-EPI неприменимы у детей. Для оценки СКФ у детей используется **формула Шварца**:

$$\text{СКФ} = k \times \text{Рост} / \text{SCr};$$

Рост, см;

SCr — концентрация креатинина в сыворотке крови;

k — возрастной коэффициент (табл. 1).

Таблица 1.
Значения k для формулы Шварца

Возраст	k для SCr, мг/дл	k для SCr, мкмоль/л
<1 года	0,33	29
>1 года	0,45	40
2-12 лет	0,55	49
13-21 год, М	0,70	62
13-21 год, Ж	0,55	49

Функциональные нагрузочные пробы

В настоящее время большинство исследователей склонны рассматривать гиперфильтрацию как предельно высокое значение СКФ для каждого конкретного индивидуума. Для выявления гиперфильтрации применяются функциональные нагрузочные пробы. Для достижения предельной величины СКФ используют нагрузочные тесты с применением продуктов и фармацевтических препаратов, способных повышать СКФ. Таковыми являются мясной белок, аминокислоты, допамин в малых дозах, глюкагон. Факт увеличения СКФ в ответ на стимул свидетельствует о наличии резерва фильтрационной функции. Впервые термин «резерв фильтрационной функции почек», или «функциональный почечный резерв» (ФПР), был введен в клиническую практику J. Bosch и соавт. в 1983 году. В зависимости от степени увеличения СКФ в ответ на стимулы различают сохранный ФПР, т.е. способность почек увеличивать СКФ более чем на 10%, сниженный ФПР — при возрастании СКФ в ответ на стимул на 5-10% и отсутствие резерва фильтрации — при приросте СКФ менее чем на 5%. Отсутствие ФПР может выявляться и при сохранной функции почек, что свидетельствует о внутриклубочковой гипертензии и возможности прогрессирования болезни по неиммунному пути. Снижение и отсутствие ФПР свидетельствует о том, что уровень СКФ, в режиме которого работает почка, является предельно высоким, и это состояние рассматривается как эквивалент состояния гиперфильтрации [25].

Клиническое значение определения гиперфильтрации

В настоящее время гиперфильтрацию рассматривают как одну из ранних стадий формирования хронической почечной недостаточности. С позиций приведенных теоретических представлений был определен круг заболеваний почек, при которых гемодинамический путь прогрессирования почечной недостаточности представляется наиболее вероятным. В этот перечень входят хроническая почечная недостаточность любой этиологии, хронические гломерулонефриты, хронические заболевания почек с гипертоническим синдромом, вторичные нефропатии при заболеваниях ревматологического круга, сахарный диабет, ожирение и другие.

Перспективное исследование HARVEST, включавшее 502 больных артериальной гипертензией I степени, продемонстрировало, что пациенты с гиперфильтрацией характеризуются высоким риском развития микроальбуминурии [26].

M. Tomaszewski и соавторы, обследовав 1572 молодых мужчин, выявили, что сочетание трех и более метаболических факторов риска обуславливало более чем семикратное повышение частоты развития гиперфильтрации по сравнению с контрольной группой. Избыточная масса тела, повышенное артериальное давление и снижение уровня липопротеидов высокой плотности увеличивали вероятность гиперфильтрации в 6,6; 1,8 и 2,5 раза соответственно. Следовательно, гиперфильтрация рассматривается как ранний признак развития хронической болезни почек у пациентов с метаболическим синдромом [27].

В последние десятилетия был проведен ряд исследований, направленных на изучение гемодинамических механизмов в развитии и прогрессировании поражения почек при различных заболеваниях: хронический гломерулонефрит, системная склеродермия, системная красная волчанка [28].

Механизм гиперфильтрации хорошо изучен у больных с инсулинозависимым диабетом, начало которого клинически очевидно, что позволяет проследить



именно первоначальные сдвиги. Установлено, что уже в первые дни болезни СКФ возрастает в среднем примерно на 20-40%. Также достаточно хорошо изучено и состояние функционального почечного резерва у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. В качестве нагрузки использовалось пероральное введение мясного белка [29]. Несмотря на отсутствие клинических признаков диабетической нефропатии, острая нагрузка белком вызвала неоднородные изменения клубочковой фильтрации (КФ). У 60% больных наблюдалось выраженное снижение КФ после нагрузки белком, то есть истощение ФПР. Причем чем выше был исходный уровень КФ, тем значительно было снижение ФПР. Истощение ФПР было выявлено у больных с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа без клинико-лабораторных признаков нефропатии [30, 31]. Так, у больных с АГ в 47,2% случаев выявлено снижение и отсутствие резерва фильтрации, у пациентов с СД 2-го типа, соответственно, у 48,7% отмечено истощение ФПР. Указанные факты говорят о нарушении резервной способности почек адекватно увеличивать СКФ в ответ на стимуляцию. Это косвенно свидетельствует о том, что все имеющиеся нефроны находятся в состоянии гиперфильтрации. Выявление истощенного ФПР у пациентов без клинико-лабораторных признаков нефропатии подтвержда-

ет способность нагрузочных проб выявлять скрытую доклиническую стадию нефропатии, что является перспективным направлением в диагностике.

Имеются данные, свидетельствующие об увеличении и даже восстановлении ФПР при некоторых вариантах нефропатии после адекватной терапии [32]. В проведенном исследовании у пациентов с истощенным и сниженным ФПР после 3-месячного курса лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента была выявлена достоверная положительная динамика. Так у пациентов с истощенным резервом фильтрации прирост ФПР составил 84,98% относительно первоначальных величин, а у пациентов со сниженным резервом фильтрации 59,18%. Полученные результаты указывают на возможную обратимость снижения ФПР и доказывают прогностическую значимость его определения у больных на ранних доклинических стадиях поражения почек.

Таким образом, выявление гиперфильтрации имеет большую практическую значимость, так как гиперфильтрация является ранним признаком поражения почек. Дальнейшее изучение механизмов прогрессирования заболеваний почек и своевременное назначение адекватной нефропротективной терапии на стадии гиперфильтрации является важнейшей задачей клиницистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава и др. // Терапевтический архив. — 2004. — № 6. — С. 39-47.
2. Томила Н.А. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек / Н.А. Томила, Б.Т. Бибков // Терапевтический архив. — 2005. — № 6. — С. 87-92.
3. Моисеев В.С. Основные положения проекта рекомендаций Всероссийского научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями или с повышенным риском их развития / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, Ж.Д. Кобалава и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — № 4. — С. 8-20.
4. Шилов Е.М. Хроническая болезнь почек и программа народосодействия Российской Федерации / Е.М. Шилов, Н.Л. Козловская, И.Н. Бобкова и др. // Клиническая нефрология. — 2010. — № 3. — С. 29-38.
5. Ruggenenti P. Progression, remission, regression of chronic renal diseases / P. Ruggenenti, A. Schieppati, G. Remuzzi // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 1601-1608.
6. Wahba I.M. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: Mechanistic links to chronic kidney disease / I.M. Wahba, R.H. Mak // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2007. — Vol. 2. — P. 550-562.
7. Шестакова М.В. Факторы риска быстрого развития почечной недостаточности у больных с диабетической нефропатией. / М.В. Шестакова, Ю.А. Дирочка, М.Ш. Шамхалова [и др.] // Сахарный диабет. — 1999. — № 1. — С. 35-38.
8. Brenner B.M. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease / B.M. Brenner, H.S. Mackenzie // Kidney Intern. — 1997. — Vol. 52 (Suppl 63). — P. 124-127.
9. Wei P. Glomerular structural and functional changes in a high fat diet mouse model of early stages Type 2 diabetes / P. Wei, J.T. Lane, B.J. Padanilam // Diabetologia. — 2004. — Vol. 47. — P. 1541-1549.
10. Фомина И.Г. Почечная гемодинамика и клубочковая фильтрация у больных гипертонической болезнью в возрасте 40-60 лет / И.Г. Фомина, А.Е. Брагина, Н.Е. Гайламакина, Ю.Н. Салимжанова / Рациональная терапия в кардиологии. — 2007. — № 5. — С. 69-72.
11. Гринштейн Ю.И. Доклиническая диагностика поражения почек при гипертонической болезни / Ю.И. Гринштейн, В.В. Шабалин // Терапевтический архив. — 2004. — № 4. — С. 40-42.
12. Bidani A.K. Pathophysiology of hypertensive renal damage / A.K. Bidani, K.A. Griffin // Hypertension. — 2004. — Vol. 44. — P. 595-602.
13. Карпов Р.С. Особенности внутривисцерального кровотока у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией в доклинической стадии нефроангиопатии / Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, Е.В. Ефимова [и др.] // Сахарный диабет. — 2001. — № 3. — С. 35-39.
14. Арутюнов Г.П. Проблема гиперфильтрации в клинической практике / Г.П. Арутюнов, Л.Г. Оганезова // Клиническая нефрология. — 2009. — № 1. — С. 29-40.
15. Kurella M., Lo J.C., Chertow G.M. 2005 Metabolic syndrome and the risk of chronic kidney disease among nondiabetic adults / M. Kurella, J.C. Lo, G.M. Chertow // J. Am. Soc. Nephrol. — 2005. — Vol. 16. — P. 2134-2140.

16. Tanaka H. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan / H. Tanaka, Y. Shiohira, A. Higa [et al.] // Kidney Int. — 2006. — Vol. 69. — P. 369-374.
17. Galic S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Galic, J.S. Oakhill, G. R. Steinberg // Mol. Cell. Endocrinol. — 2010. — Vol. 316 (2). — P. 129-139.
18. Wolf G. Leptin and renal fibrosis / G. Wolf, F. N. Ziyadeh // Contrib. Nephrol. — 2006. — Vol. 151. — P. 175-183.
19. Сагинова Е. А. Поражение почек при ожирении / Е.А. Сагинова, В.В. Фомин, С.В. Моисеев [и др.] // Терапевтический архив. — 2007. — № 6. — С. 88-90.
20. Sowers J.R. Metabolic risk factors and renal disease / J.R. Sowers // Kidney Int. — 2007. — Vol. 71. — P. 719-720.
21. Bosma R.J. Obesity and renal hemodynamics / R.J. Bosma, J.A. Krieken, J.J. Homan van der Heide et al. // Contrib. Nephrol. — 2006. — Vol. 151. — P. 184-202.
22. Lesley A.S. Assessing kidney function — measured and estimated glomerular filtration rate / A.S. Lesley, J. Coresh, A.S. Levey // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354 (23). — P. 2473-2483.
23. Levey A.S. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid et al. // Ann Intern Med. — 2009. — Vol. 150. — P. 604-612.
24. Каюков И.Г. Рентгеноконтрастная нефропатия / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.А. Добронравов // Нефрология. — 2007. — № 11 (3). — С. 93-101.
25. Sachman H. Contrasting renal functional reserve in very long-term type I diabetic patients with and without nephropathy / H. Sachman, T. Tran-Van, I. Tack [et al.] // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43. — P. 227-300.
26. Palatini P. Glomerular hyperfiltration predicts the development of microalbuminuria in stage 1 hypertension: The HARVEST / P. Palatini, P. Mormino, F. Dorigatti // Kidney Int. — 2006. — Vol. 70. — P. 578-584.
27. Tomaszewski M. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk / M. Tomaszewski, F. Charchar, C. Maric [et al.] // Kidney Int. — 2007. — Vol. 71. — P. 816-821.
28. Есаян А.М. Влияние белковой нагрузки на функциональное состояние почек у больных хроническим гломерулонефритом / А.М. Есаян, А.Г. Кучер, И.Г. Каюков [и др.] // Терапевтический архив. — 2002. — № 6. — С. 19-24.
29. Zaletel J. Renal Functional reserve in patients with Type 1 diabetes mellitus / J. Zaletel, D. Cerne, K. Lenart [et al.] // Wien Klein Wochenschr. — 2004. — Vol. 30; 116 (7-8). — P. 246-251.
30. Хакимова Д.М. Состояние функционального почечного резерва и парциальных функций почек у больных с артериальной гипертензией / Д.М. Хакимова, И.Г. Салихов, А.Н. Максудова, Л.А. Хуснутдинова // Нефрология и диализ. — 2010. — № 4. — С. 295-298.
31. Хакимова Д.М. Функциональный почечный резерв и канальцевые функции почек у больных сахарным диабетом 2-го типа / Д.М. Хакимова, А.Н. Максудова, И.Г. Салихов // Сахарный диабет. — 2011. — № 2. — С. 84-87.
32. Поливода С.Н. Оценка функционального состояния почек как предиктора эффективности антигипертензивной терапии у больных с гипертонической болезнью / С.Н. Поливода, Ф.Ф. Черепок, Р.Л. Кулинич // Украинский кардиологический журнал. — 2005. — № 3. — С. 90-95.