

Методы оценки функционального состояния почек при артериальной гипертензии: клиническое значение и практическое применение

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская*, С.В. Виллевальде

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

Methods of renal function assessment in arterial hypertension: the clinical value and practical implementation

Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya*, S.V. Villewalde

Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia

Обзор литературы посвящен проблеме современных методов выявления доклинического поражения почек. Широкая распространенность нарушений функции почек при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), их роль в стратификации риска развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, возможность предотвращения осложнений соответствующими терапевтическими вмешательствами делают актуальным поиск методов, позволяющих выявить нарушение функции почек на доклинических стадиях. Повышение креатинина сыворотки, снижение клиренса креатинина или расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурия обладают независимым прогностическим значением в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. У всех пациентов с артериальной гипертензией необходимо оценивать СКФ и определять экскрецию белка с мочой. Актуален поиск нефропротективных стратегий, направленных на замедление прогрессирования протеинурии и снижение СКФ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия, нефропротекция

This literature review is focused on the modern diagnostic methods in pre-clinical renal pathology. The wide prevalence of renal dysfunction in cardiovascular disease (CVD), its role in the stratification of cardiovascular and renal complication risk, and the potential for medical prevention of these complications justify the search for the methods diagnosing pre-clinical renal pathology. Increased serum creatinine, reduced creatinine clearance or estimated glomerular filtration rate (GFR), and microalbuminuria are independent predictors of cardiovascular morbidity and mortality. In all patients with arterial hypertension, estimated GFR and urinary albumin excretion should be assessed. Nephroprotective strategies, delaying progression of proteinuria and GFR reduction, should be identified.

Key words: Cardiovascular risk, glomerular filtration rate, microalbuminuria, nephroprotection.

Нарушения функции почек часто встречаются у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), особенно в сочетании с сахарным диабетом (СД). При этом поражение почек может быть как причиной, так и следствием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Проблема поражения почек при ССЗ известна давно. В России она была предметом исследования в клиниках Тареева Е.М., Мухина Н.А., Моисеева В.С. На ранних этапах изучения проблемы доминировало представление о поражении почек как позднем и редком осложнении АГ, поскольку внимание было сосредоточено на гиперто-

ническом нефросклерозе. К настоящему времени создана достаточная доказательная база того, что поражение почек часто встречается при АГ и развивается одновременно с поражением других органов-мишеней, сформировалась концепция кардиоренального синдрома или кардиоренальных взаимоотношений [1-4]. Подобная эволюция взглядов связана со смещением акцента на ранние нарушения функционального состояния почек, т. к. стала очевидной их связь с ухудшением исходов [5-8]. Сказанное выше определяет важность оценки функционального состояния почек у больных с различ-

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: Kotovskaya@bk.ru
тел.: 8 (926) 214-02-33

[Кобалава Ж.Д. — заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Котовская Ю.В. (*контактное лицо) — профессор кафедры, Виллевальде С.В. — доцент кафедры].

ными ССЗ как с целью стратификации по риску, так и для оценки эффективности лечения, и стало обоснованием создания первых российских рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России “Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска” [9].

Эволюция оценки функционального состояния почек в современных рекомендациях по АГ

Пересмотр международных и российских рекомендаций по АГ в 2007-2008 гг. ознаменовался существенным повышением значения характеристик функции почек для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и снижением ряда пороговых значений, свидетельствующих о почечной дисфункции [10,11]. По сравнению с предыдущими версиями снижены значения креатинина (Кр) сыворотки, позволяющие рассматривать изменения почечной функции как признак поражения органа-мишени (ПОМ) до 1,3-1,5 мг/дл (115-133 мкмоль/л) у мужчин и 1,2-1,4 мг/дл (107-124 мкмоль/л) у женщин. Наличие микроальбуминурии (МАУ) — 30-300 мг/сут.; отношение альбумин/Кр (Ал/Кр) в моче у мужчин ≥ 22 мг/г (2,5 мг/ммоль), у женщин ≥ 31 мг/г (3,5 мг/ммоль) также классифицируется как ПОМ. Ассоциированными клиническими состояниями являются диабетическая нефропатия, почечная недостаточность (сывороточный Кр $> 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л) для мужчин и $> 1,4$ мг/дл (124 мкмоль/л) для женщин), протеинурия (> 300 мг/сут.). Указано, что гиперурикемия > 416 мкмоль/л (7 мг/дл) нередко наблюдается у больных АГ, не получающих лечения, и также коррелирует с тяжестью нефросклероза.

В новой версии европейских рекомендаций по АГ 2007г, а затем и в российских рекомендациях снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² (по формуле MDRD) или клиренса Кр (ККр) < 60 мл/мин (по формуле Кокрофта-Гаулта), отнесено к ПОМ. Расчет СКФ или ККр, определение МАУ приобрели статус обязательных методов обследования пациента с АГ [10,11].

В выступлении на ежегодном конгрессе Европейского общества по АГ в июне 2009г, профессор Mancía G. подчеркнул, что в обновленной версии рекомендаций Европейского общества по АГ, публикация которой планируется на октябрь 2009 г., позиции оценки функционального состояния почек еще более укрепятся.

Таким образом, функциональное состояние почек может оцениваться на основании определения уровня сывороточного Кр, измеренного или рассчитанного ККр и СКФ, экскреции Ал с мочой. Первостепенное значение приобретает выбор методик для выявления субклинического поражения почек.

Креатинин сыворотки как маркер функционального состояния почек

В рутинной клинической практике в качестве показателя для оценки функции почек часто используется концентрация Кр сыворотки, которая зависит от ряда факторов. Скорость образования Кр в мышечной ткани выше у мужчин, у молодых, у лиц негроидной расы. Мышечное истощение и вегетарианское питание сопровождаются снижением продукции Кр, поэтому у таких пациентов даже при снижении СКФ уровень Кр сыворотки может оставаться в пределах нормы [12].

Применение некоторых лекарственных препаратов, например циметидина и триметоприма, подавляет секрецию Кр. У людей с нормальной функцией почек внепочечная экскреция Кр минимальна. У пациентов с хроническим заболеванием почек она увеличивается из-за распада Кр вследствие избыточного роста бактерий в тонком кишечнике.

Большое влияние на функциональное состояние почек оказывает возраст. По мере старения уменьшаются и мышечная масса, и ККр. При этом сывороточный уровень Кр остается неизменным, что не означает неизменную функцию почки. Таким образом, Кр сыворотки не является чувствительным показателем функции почек, и его концентрацию саму по себе не следует использовать для оценки функционального состояния почек.

Методы оценки скорости клубочковой фильтрации

Более точным показателем, чем концентрация Кр сыворотки, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ. До 40% лиц со сниженной СКФ имеют уровень Кр сыворотки в пределах нормы для данной лаборатории.

СКФ может измеряться с применением эндогенных (инулин) и экзогенных маркеров фильтрации, рассчитываться по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (Кр) или по формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров (Кр, цистатин С).

Определение клиренса эндогенных и экзогенных маркеров фильтрации. Золотым стандартом измерения СКФ является клиренс инулина, который в стабильной концентрации присутствует в плазме, физиологически инертен, свободно фильтруется в клубочках, не секретируется, не реабсорбируется, не синтезируется, не метаболизируется в почках. Определение клиренса инулина, также как и клиренса экзогенных радиоактивных меток (¹²⁵I-иоталамата и ^{99m}Tc-DTPA) дорогостояще и труднодоступно в рутинной практике. Разработан ряд альтернативных методов оценки СКФ.

Проба Реберга-Тареева. Измерение 24-часового ККр (проба Реберга) требует сбора мочи за определенный промежуток времени, что часто сопровождается ошибками и обременительно для пациента. В рутинной клинической практике, данный метод

оценки СКФ не имеет преимуществ в сравнении с расчетом СКФ по формуле. Однако применение пробы Реберга-Тареева предпочтительно у лиц с необычной диетой или отклонениями в мышечной массе (эти факторы не принимались во внимание при разработке формул). Использование Кр сыворотки для расчета СКФ предполагает наличие стабильного состояния пациента. Поэтому результаты будут ненадежными, если функция почек быстро меняется (при острой почечной недостаточности), если мышечная масса необычно велика или мала (у атлетов или истощенных лиц), или если потребление креатина с пищей необычно велико или мало (у лиц, употребляющих пищевые добавки с креатином или у вегетарианцев). При беременности проба Реберга-Тареева может дать лучшую оценку СКФ, чем расчетные методы.

Формулы расчета скорости клубочковой фильтрации/клиренса креатинина. Формулы для расчета СКФ учитывают различные влияния на продукцию Кр, они просты в применении, валидированы. У взрослых наиболее широко используются формула Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault) и уравнение, полученное в исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease trial). Для оценки СКФ у детей используют формулы Шварца (Schwartz) и Кунаха-Барра (Counahan-Barratt) — произведение константы и роста ребенка, деленное на Кр сыворотки [12].

Формула MDRD выведена на основании определения почечного клиренса ^{125}I -иоталамата у большой группы пациентов как белой, так и негроидной расы, с широким диапазоном заболевания почек. Формула позволяет оценить СКФ, стандартизованную по площади поверхности тела. Наибольшее распространение в клинической практике получила сокращенная формула MDRD, при использовании которой необходимы только демографические данные (пол, возраст, раса) и уровень Кр сыворотки. С использованием уравнения MDRD возможен автоматический расчет СКФ в лаборатории и внесение результатов в лабораторный отчет. Расчеты также можно выполнить, используя доступные в Интернете калькуляторы: (http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.cfm., http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/).

Формула MDRD валидирована для пациентов среднего возраста с хроническими заболеваниями почек (средняя СКФ 40 мл/мин/1,73 м²) кавказской расы с и без диабетической нефропатии, пациентов после трансплантации почки, афро-американцев без заболеваний почек. Формула не валидирована для детей <18 лет, беременных, пожилых >70 лет и других этнических групп, лиц с нормальной функцией почек. Основным недостатком является недостаточная точность расчета СКФ по уравнению MDRD у пациентов с нормальной или незначительно сниженной функцией почек. При скрининге использование формулы MDRD завышает количес-

тво пациентов с хроническим заболеванием почек [13-16].

Формула Кокрофта-Гаулта была разработана для оценки ККр [17]. ККр > СКФ. В исследовании MDRD, крупнейшем исследовании, оценившем функцию почек по формуле Кокрофта-Гаулта в одной лаборатории, значения ККр по формуле Кокрофта-Гаулта превышали СКФ на 23%.

Использование формулы Кокрофта-Гаулта может привести к недооценке снижения функции почек, особенно при уровне СКФ < 60 мл/мин [12]. Формула разработана на группе мужчин, для женщин предложен корректирующий коэффициент.

Таким образом, обе формулы позволяют выявить незначительные нарушения функции почек даже при нормальном уровне Кр. Общим недостатком приведенных формул является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ.

Цистатин С

В качестве альтернативного маркера функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска в последние годы рассматривается цистатин С — белок с низкой молекулярной массой, ингибитор протеаз. Цистатин С характеризуется свободной клубочковой фильтрацией, не подвергается канальцевой секреции. Разрабатываются формулы для расчета СКФ на основании уровня цистатина С [18,19]. В ряде исследований показана эквивалентность цистатина С и Кр в оценке функции почек. Также приводились данные, свидетельствующие о превосходстве цистатина С в отношении оценки СКФ, особенно при нормальной и незначительно сниженной СКФ [20,21]. У пожилых больных цистатин С оказался лучшим предиктором развития сердечной недостаточности (СН) по сравнению с уровнем Кр [22]. Однако образование цистатина С также не является строго постоянным, а среди факторов, влияющих на концентрацию цистатина С указываются возраст, пол, рост, вес, курение, сыровоточный уровень С-реактивного белка (СРБ), терапия стероидами, ревматоидный артрит [20,23]. Следовательно, в настоящее время нельзя считать доказанными преимущества определения цистатина С для оценки СКФ.

Микроальбуминурия

Важным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является экскреция белка с мочой [3,12]. В норме экскреция общего белка с мочой у взрослых составляет 50 мг/сут., Ал — 10 мг/сут. Персистирующая повышенная экскреция белка обычно является маркером почечного повреждения. Увеличенная экскреция Ал является чувствительным маркером почечного повреждения при сахарном диабете (СД), гломерулярных болезнях и АГ. При отсутствии инфекции мочевыводящих путей и лихорадки повышенная экскреция Ал

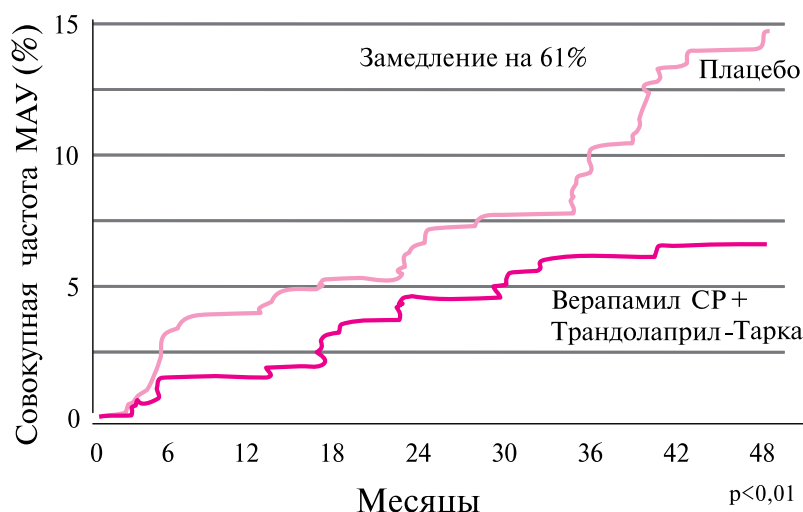


Рис. 1 ТАРКА на 61% снижает риск развития МАУ [30].

с мочой, как правило, отражает патологию клубочкового аппарата почек.

Повышенное нормальное артериальное давление (АД) 130–139/85–89 мм рт.ст. предрасполагает к развитию МАУ: вероятность ее у этой категории пациентов увеличивается в 2,13 раза по сравнению со строго нормотензивными. Увеличение среднего АД на 10 мм рт.ст. повышает риск возникновения МАУ в 1,41 раза, систолического АД (САД) — в 1,27 раза, диастолического АД (ДАД) — в 1,29 раза. Именно повышение АД, особенно САД, является одной из наиболее значимых в популяции детерминант МАУ [12].

Скорость экскреции Ал с мочой значительно возрастает в вертикальном положении, после физической нагрузки, при повышенном потреблении белков с пищей, при беременности, лихорадке, у больных с инфекцией мочевыводящих путей и СН, а также некоторыми другими заболеваниями.

В общей популяции воспроизводимая АУ различной степени выявляется приблизительно у четверти обследованных, при этом лишь у четверти людей с АУ удается установить ее причину (СД, АГ) [24].

Существуют качественные и количественные методы определения МАУ. Для количественного определения скорости экскреции Ал с мочой используются радиоиммунные, иммуноферментные и иммунотурбидиметрические методы. Определяются количество экскретируемого Ал за сутки, скорость экскреции Ал, отношение Ал/Кр в произвольном образце мочи.

Измерение экскреции белка за 24 ч долгое время считалось “золотым стандартом” для количественной оценки протеинурии. По данным некоторых исследований экскрецию белка следует измерять в собранной за ночь порции мочи. Сравнение экскреции белка при ночном и дневном сборе мочи позволяет выявить ортостатическую протеинурию.

Концентрация белка в произвольных пробах мочи является грубым показателем скорости экс-

креции белка. Более корректным методом количественной оценки протеинурии является измерение отношения содержания белка или Ал к содержанию Кр в нефиксированном по времени произвольном образце мочи. Соотношения Ал/Кр в моче дают точную оценку экскреции белков и Ал с мочой. Предпочтительна первая утренняя порция мочи, поскольку она лучше коррелирует с 24-часовой экскрецией белка. Если первая утренняя порция мочи недоступна, приемлем произвольный образец мочи.

Для первоначальной оценки функции почек возможен скрининг на протеинурию или АУ с помощью тест-полосок. У пациентов с положительным тестом (1+ или >) следует подтверждать протеинурию количественными методами (соотношение белок/Кр или Ал/Кр) в течение 3 мес. Пациентов с ≥ 2 положительными количественными тестами, разделенными по времени от одной до двух недель, следует рассматривать как имеющих персистирующую протеинурию, и проводить дальнейшее обследование и лечение. Мониторинг МАУ следует осуществлять количественными измерениями.

Поскольку экскреция Кр у мужчин выше, чем у женщин, уровни отношения Ал/Кр в моче у мужчин ниже, чем у женщин. Прогностическое значение МАУ в отношении развития ССО позволило предложить термин “альбуминурия низкой степени”, нацеливающий на необходимость определения уровня экскреции Ал с мочой [25,26].

Скорость клубочковой фильтрации и микроальбуминурия: взаимодополняющие или взаимозаменяющие методы оценки функции почек?

Имеются достаточно веские основания, для того, чтобы использовать совместное определение СКФ и МАУ. Например, анализ базы данных показал, что небольшое повышение Кр сыворотки, соответствующее категории ПОМ, обнаруживают

у 15,6% пациентов, в то время как сочетание определения Кр, МАУ и расчета СКФ_{MDRD} позволяет определить субклиническое поражение почек у 37,5% пациентов. Следует отметить, что расчет ККр по формуле Кокрофта-Гаулта вместо СКФ_{MDRD} указывало на субклиническое поражение почек только у 22,4% больных. Расчет СКФ по формуле MDRD значительно чаще выявляет субклиническое поражение почек у женщин, чем у мужчин.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о наличии протеинурического и непротеинурического путей прогрессирования диабетической нефропатии, что подтверждается определением сниженной СКФ у пациентов с нормоальбуминурией [27-29]. У больных АГ вне зависимости от наличия СД диагностически значимое снижение СКФ_{MDRD} также очень редко сочетается с МАУ: у 3,6% пациентов с АГ без СД и 8,7% больных АГ и СД.

Таким образом, для стратификации пациентов по риску развития ССО следует оценивать как СКФ, так и МАУ. Определение МАУ и расчет СКФ_{MDRD} имеют самостоятельное диагностическое значение, позволяют идентифицировать группы больных с патогенетически разным поражением почек, отражают протеинурический и непротеинурический механизмы прогрессирования нефропатии. Признавая роль маркеров функционального состояния почек для оценки сердечно-сосудистого риска и прогноза у больных АГ, следует рассматривать их как особую терапевтическую мишень и суррогатный критерий эффективности антигипертензивной и антидиабетической терапии. Независимое значение МАУ и СКФ_{MDRD} делает необходимым поиск нефропротективных стратегий, эффективных не только в отношении замедления прогрессирования протеинурии, но и в отношении интерстициального повреждения, сопровождающегося снижением СКФ.

Назначение медикаментозной терапии способно снизить риск развития ССО и почечных осложнений, замедлить прогрессирование нарушений функций почек. Сохранение субклинических нарушений функции почек на фоне лечения, даже при достижении контроля факторов риска, например АД, и регрессе других органных поражений, может отрицательно сказываться на прогнозе. Таким образом, оценка функционального состояния почек важна для выбора профилактических и терапевтических мер [9-12].

В соответствии с современными рекомендациями по АГ пациенты с МАУ или протеинурией должны получать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II).

В настоящее время особую актуальность имеет поиск эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов для профилактики МАУ, при этом все большее внимание привлекают терапевтические стратегии, основанные на комбинации блокаторов

ренин-ангиотензиновой системы и антагонистов кальция (АК).

Примером такого подхода может служить исследование BENEDICT (**B**ergamo **N**ephrologic **D**iabetes **C**omplications **T**rial) [30], в котором сравнивались эффекты ИАПФ трандолаприла, недигидропиридинового АК верапамила СР и их комбинации (Тарка, ЭББОТТ, США) в отношении предупреждения развития МАУ у больных АГ с СД с участием 1204 пациентов. Целевое АД было определено как 120/80 мм рт.ст. Больных рандомизировали для лечения верапамилем СР 240 мг/сут., трандолаприлом 2 мг/сут. или комбинацией трандолаприл 2 мг/верапамил СР 180 мг или плацебо с возможным добавлением других препаратов (гидрохлоротиазида или фуросемида, доксазозина, празозина, клонидина, метилдопы или β-адреноблокатора) для достижения целевого АД. Первичной конечной точкой исследования было время до развития воспроизводимой МАУ (экскреция Ал с мочой >20 мкг/мин в 2 из 3 ночных порций мочи, подтвержденная через 2 мес.). Средняя длительность наблюдения — 3,6 года. Частота развития МАУ составила 5,7% в группе верапамил СР/трандолаприл, 6% — в группе трандолаприла, 11,9% — в группе верапамил СР и 10% — в группе плацебо. Минимальные значения фактора ускорения нарушения функции почек были отмечены при сравнении комбинации верапамил СР/трандолаприл с плацебо — 0,39, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,19-0,80 (p=0,01). Исследование BENEDICT предоставило уникальную информацию о способности фиксированной комбинации верапамил СР/трандолаприл, известной в мире как Тарка, предупреждать развитие МАУ. Принимая во внимание, что МАУ является признанным валидированным суррогатным критерием оценки эффективности антигипертензивной терапии, такие результаты позволяют предполагать существенное улучшение сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с АГ и СД 2 типа.

Заключение

У больных АГ часто обнаруживают нарушения функции почек, которые являются независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий и смерти даже у леченых пациентов. У всех пациентов с АГ необходима оценка СКФ по уравнению MDRD и МАУ. Определение этих показателей имеет взаимодополняющее диагностическое значение, позволяя идентифицировать больных с разными патогенетическими механизмами нарушения функции почек. Необходим поиск нефропротективных стратегий, эффективных не только в отношении замедления прогрессирования протеинурии, но и в отношении интерстициального повреждения, сопровождающегося снижением СКФ.

Литература

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. Вестник РАМН 2003; 11: 50-5.
2. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер архив 2004; 6: 39-46.
3. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев В.С. Микроальбуминурия – универсальный маркер неблагоприятного прогноза. Клин мед 2008; 11: 4-9.
4. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопулярный маркер неблагоприятного прогноза. Тер архив 2007; 6: 5-10.
5. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351: 1285-95.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351: 1296-305.
7. Ruilope LM, Salvetti A., Jamerson K. et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 218-25.
8. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. Arch Intern Med 2004; 164: 2459-64.
9. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Кардиоваск тер профил 2008; 7(6): Приложение 3: 1-20.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК. Кардиоваск тер профил 2008; 7(6): Приложение 2: 1-16.
11. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
12. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43 (5 Suppl 1): S1-290.
13. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 155A.
14. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2573-80.
15. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67: 2089-100.
16. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. Ann Intern Med 2004; 141: 929-37.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.
18. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2024-31.
19. Levin A. Cystatin C, serum creatinine, and estimates of kidney function: searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk. Ann Intern Med 2005; 142: 586-8.
20. Seliger SL, DeFilippi C. Role of Cystatin C as a Marker of Renal Function and Cardiovascular Risk Medscape 26 Oct 2006. www.medscape.com
21. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2002; 40: 221-6.
22. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cardiovascular Health Study. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. Ann Intern Med 2005; 142: 497-505.
23. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney Int 2004; 65: 1416-21.
24. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 2002; 106: 1777-82.
25. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. Circulation 2005; 112: 969-75.
26. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. J Hypertens 2002; 20: 353-5.
27. Jerums C, Premaratne E, Panagiotopoulos S, et al. New and old markers of progression of diabetic nephropathy. Diabetes research and clinical practice 2008; 82 (Suppl 1): S30-7.
28. MacIsaac RJ, Jerums G. Albuminuric and non-albuminuric pathways to renal impairment in diabetes. Minerva Endocrinol 2005; 30(3): 161-77.
29. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 195-200.
30. Ruggenti P, Fassi A, Bruno S. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. NEJM 2004; 351(19): 1941-51.

Поступила 06/07-2009