

© А.В.Смирнов, В.М.Седов, Лхаахуу Од-Эрдэне, И.Г.Каюков, В.А.Добронравов, И.Ю.Панина, 2006
УДК 616.12-02:616.611:542.67

*А.В. Смирнов, В.М. Седов, Лхаахуу Од-Эрдэне, И.Г. Каюков,
В.А. Добронравов, И.Ю. Панина*

СНИЖЕНИЕ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ БОЛЕЗНИ

*A.V. Smirnov, V.M. Sedov, Lhaahuu Od-Erdene, I.G. Kayukov,
V.A. Dobronravov, I.Yu. Panina*

REDUCTION OF THE GLOMERULAR FILTRATION RATE AS AN INDEPENDENT RISK FACTOR OF THE CARDIO-VASCULAR DISEASE

Кафедры пропедевтики внутренних болезней, факультетской хирургии, нефрологии и диализа, научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: сердечно-сосудистая болезнь, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации.

Key words: cardiovascular disease, chronic kidney disease, glomerular filtration rate.

При всем этиологическом многообразии заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее значимой причиной с социальной и эпидемиологической точки зрения является атеросклероз. Как известно, клинические проявления этого патологического процесса в виде конкретных нозологических форм определяются локализацией атеросклеротических бляшек в различных сосудах и степенью окклюзии их просвета. В англо-американской литературе широко используется термин (в ед. числе! – *авт.*) «сердечно-сосудистая болезнь» (cardio-vascular disease), который в основном имеет эпидемиологическое, возможно, социальное, но не нозологическое значение. Он отражает патофизиологическую сущность самого атеросклеротического процесса вне зависимости от конкретной его локализации. Таким образом, являясь собирательным понятием, сердечно-сосудистая болезнь (ССБ) включает в себя:

- ИБС (коронарную болезнь сердца), проявляющуюся стенокардией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, внезапной смертью.
- Церебро-васкулярную патологию, включающую инсульт, транзиторную ишемическую атаку;
- Атеросклероз периферических артерий (например, синдром Лериша).
- Атеросклероз брюшного и грудного отделов аорты, ведущий к формированию аневризм.

В настоящем сообщении мы в основном будем использовать термин «сердечно-сосудистая болезнь», а там где это будет возможно приводить данные о конкретных нозологических формах.

Впервые о высокой частоте коронарного атеросклероза у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД), было сообщено А. Lindner и соавт. в 1974 году [1]. На примере первой когорты больных, начавших получать лечение хроническим гемодиализом в центре Сиэтла (США) в 1960 году, авторы установили, что в 60% случаев причиной смерти пациентов являются не последствия самой уремии, а летальные сердечно-сосудистые осложнения, в основе которых лежал атеросклероз коронарных артерий.

В настоящее время установлено, что у пациентов в возрасте 25–35 лет, получающих лечение хроническим гемодиализом, сердечно-сосудистая смертность в 375 раз превышает таковую в общей популяции той же возрастной группы. Существенно, что даже у пациентов 75 лет и старше она остается в 5 раз выше обычных показателей [2]. Высокий процент смертности больных на ГД от сердечно-сосудистых осложнений прослеживается не только в объединенной когорте больных, но и на примере отдельных гемодиализных центров. Так, в отделении гемодиализа С. Петербургского государственного медицинского университета в структуре смертности больных на ГД доля кардиоваскулярной патологии достигала почти 60% (рис. 1).

Вследствие летальных сердечно-сосудистых осложнений у больных на гемодиализе общая продолжительность жизни значительно сокращена и

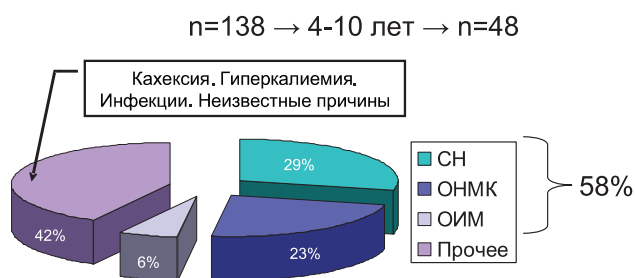


Рис. 1. Основные причины смерти больных на гемодиализе (собственные данные). СН – сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОИМ – острый инфаркт миокарда.

сравнима с таковой при злокачественных опухолях различной локализации с момента их выявления [3]. С самого начала публикации данных A. Lindner и соавт. возникла гипотеза об ускорении развития атеросклероза у больных на гемодиализе [1]. Данная гипотеза не только не отвергается в наши дни, но и находит дополнительные доказательства. Известно, что у больных на гемодиализе широко представлены так называемые нетрадиционные факторы риска ускоренного атерогенеза: окислительный и восстановительный стрессы, дислиппротеидемия, характеризующаяся высокой концентрацией наиболее атерогенных окисленных форм липопротеидов низкой плотности и липопротеида (а), гипергомоцистеинемия, нарушения кальций-фосфорного обмена

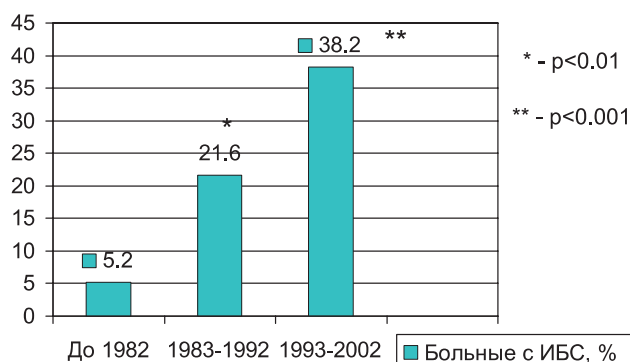


Рис. 2. Доля больных с ИБС к моменту начала диализа в разные годы (собственные данные).

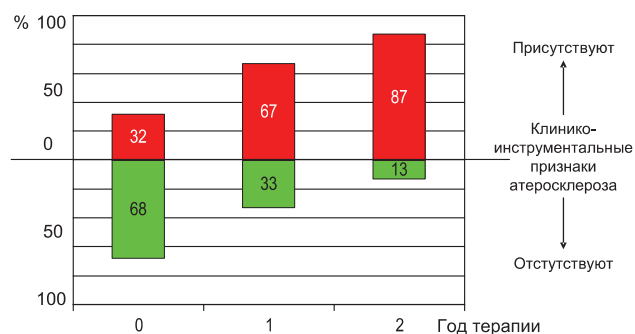


Рис. 3. Атерогенез у больных на гемодиализе (n=76; собственные данные).

и др. [4]. Однако те факты, что более 40% больных к моменту начала терапии ГД уже имеют те или иные клинические проявления атеросклероза [5, 6] (рис. 2), а у большей части из оставшихся клинико-инструментальные признаки специфического сосудистого процесса начинают проявляться в первые 2 года лечения (рис. 3) говорят о том, что развитие атеросклероза, обычно требующего десятилетия, начинается задолго до формирования терминальной почечной недостаточности [6].

Подтверждением этой точки зрения могут служить данные японских исследователей, которые выполнили коронарографию 24 больным, находящимся на лечении ГД не более 1 года. Более чем у половины пациентов в анамнезе отмечалась стенокардия, а у 75% имелись электрокардиографические признаки ишемии. По результатам коронарографии у 15 из 24 больных (63%) был выявлен значительный стеноз коронарных артерий ($\geq 75\%$), причем у 11 из них отмечалось поражение нескольких сосудов. Частота обнаружения атеросклероза коронарных артерий составила 73% у больных со стенокардией и почти 54% у пациентов без симптомов ИБС в анамнезе [5]. В проспективном, когортном исследовании 147 больных с выраженной почечной недостаточностью, но не получающих пока лечения диализом, было установлено, что частота острых сердечно-сосудистых событий у них в 3 раза больше по сравнению с контрольной группой, у которых функция почек была в норме [7].

T. Shoji и соавт. [8], применив ультразвуковую диагностику, оценили толщину комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий у 110 больных с почечной недостаточностью до диализа, у 345 больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, и у 302 здоровых добровольцев. Все три группы были сравнены по возрасту и полу, среди обследованных не было пациентов с сахарным диабетом. По сравнению с контрольной группой, у пациентов с почечной недостаточностью до ГД и у больных на ГД КИМ сонных артерий был достоверно увеличен. С помощью множественного регрессионного анализа было установлено, что сам факт наличия почечной недостаточности определяет увеличение КИМ в группах больных, независимо от возраста, пола, лечения ГД, уровня АД, курения, содержания α -холестерина. [9].

Результаты наших разработок, также свидетельствуют о том, что при уменьшении СКФ отчетливо увеличивается значение КИМ (рис. 4).

Результаты указанных исследований свидетельствуют о том, что развитие атеросклероза происходит задолго до начала гемодиализной терапии, а фактором ускорения атерогенеза является

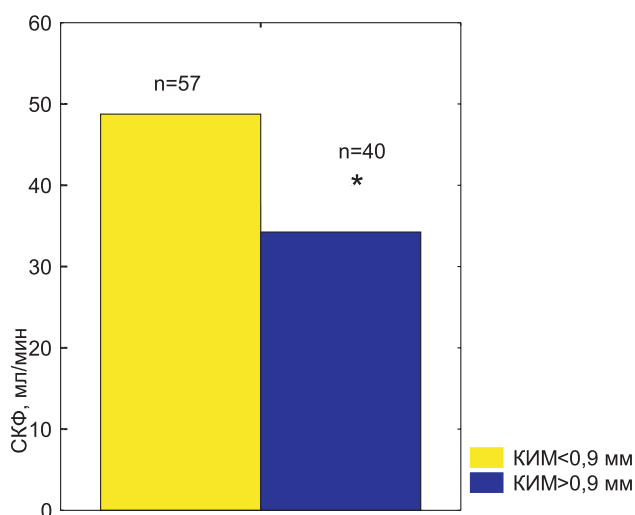


Рис. 4. Скорость клубочковой фильтрации у больных ХБП при нормальном и увеличенном комплексе интима-медиа сонных артерий. * $p < 0,001$.

ся сама почечная недостаточность или те биохимические нарушения, которые ей сопутствуют. Это заставило исследователей в последние 5–6 лет обратиться к изучению влияния нарушения функции почек умеренной или даже легкой степени на состояние сердечно-сосудистой системы и механизмов раннего атеросклероза. В настоящем сообщении мы постараемся рассмотреть данные, которые накоплены к этому моменту, и могут свидетельствовать о влиянии нарушений функции почек умеренной или легкой степени на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (и их осложнений). Мы также попытаемся оценить значимость величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в качестве независимого фактора риска атеросклероза в общей популяции населения.

Снижение скорости клубочковой фильтрации как фактор риска неблагоприятных исходов у лиц с изначальной сердечно-сосудистой патологией. В одном из наиболее крупных из рандомизированных и проспективных исследований Heart Outcome and Prevention Evaluation (HOPE) первоначально изучалось влияние терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – рамиприлом и антиоксидантом – витамином Е на частоту инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности у 9297 пациентов. Все люди, вошедшие в исследование, принадлежали к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых событий [10]. Дополнительно была изучена частота первичных сердечно-сосудистых исходов (сердечно-сосудистая смертность, острый инфаркт миокарда, инсульт) в группе пациентов с уровнем сывороточного креатинина от 1,4 до 2,3 мг/дл ($n=980$) и у обследованных с нормальными показателями функции почек ($n=8307$). Такой же

анализ был проведен после расчета СКФ в группах лиц с уровнем этого параметра менее 65 мл/мин ($n=3394$) и более 65 мл/мин ($n=5888$). Уже простое сравнение пациентов по уровню креатинина или расчетной СКФ (рСКФ) показало, что более трети больных имели начальную степень почечной недостаточности, которая оказывала существенное влияние (независимо от других факторов риска и микроальбуминурии) на первичные сердечно-сосудистые исходы. Так, сердечно-сосудистая смертность в группе обследованных с незначительно повышенным уровнем креатинина сыворотки составляла 22,2% против 15,1% ($p < 0,001$) у лиц с нормокреатининемией. Частота острого инфаркта миокарда соответственно равнялась 11,1% против 6,6% ($p < 0,001$), а инсульта – 17,8%, против 10,6% ($p < 0,001$). Эффект влияния почечной дисфункции на первичные сердечно-сосудистые исходы был независим не только от традиционных факторов риска и микроальбуминурии, но и от наличия сахарного диабета и/или артериальной гипертензии. Интересно отметить, что применение иАПФ (рамиприла) снижало частоту сердечно-сосудистых исходов у больных как с нормальной, так и пониженной функцией почек. W.M. McClellan и соавт. [11] провели анализ клинко-лабораторных данных госпитализированных 552 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и 662 пациентов с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по MDRD (Modified Diet In Renal Disease) формуле. У 51,7% больных с ОИМ и у 60,4% пациентов с ЗСН СКФ отмечалась менее 60 мл/мин/1,73м². При низкой СКФ (< 60 мл/мин/1,73м²) как у больных с ОИМ, так и у пациентов с ЗСН была выше частота повторных госпитализаций в течение месяца после выписки из госпиталя, высокий риск смерти в течение ближайшего года и высокий процент формирования терминальной почечной недостаточности, который достигал почти 50% в случаях с изначальной СКФ < 30 мл/мин/1,73м². Известно, что частота новых случаев терминальной почечной недостаточности (ТПН) в общей популяции США составляет от 0,13 до 0,15 на 100 человек населения, по данным авторов цитируемой работы ожидаемая частота формирования ТПН у пациентов, госпитализированных по поводу ОИМ, составила бы 1,16 новых случаев на 100 больных, а при ЗСН этот показатель приблизился бы к 2 случаям на 100 пациентов в течение года после первой госпитализации. Авторы заключают, что помимо широкого распространения снижения функции почек у больных с первичной сердечно-сосудистой патологией она ассоциируется с боль-

Таблица 1

Состояние функции почек у больных с сердечной недостаточностью или с инфарктом миокарда, по данным международных, фармакологических исследований

Название исследования	Число обследованных	Цель исследования	Среднее значение СКФмл/мин/1,73 м ²	% пациентов со СКФ менее 60мл/мин/ 1,73 м ²
Больные с сердечной недостаточностью				
SOLVD	6630	эналаприл	70,4	32
DIG	6800	дигоксин	61,6	46
CIBIS-2	2647	бисопролол	77,5	33
CHARM	2680	кандесартан	69	35
Больные с острым инфарктом миокарда				
SAVE	2183	каптоприл	70	33
VAZANT	14527	каптоприл вальсартан	70,2	34

шим риском возникновения осложнений, в том числе летальных, и с более вероятным формированием терминальной почечной недостаточности, требующей начала заместительной почечной терапии.

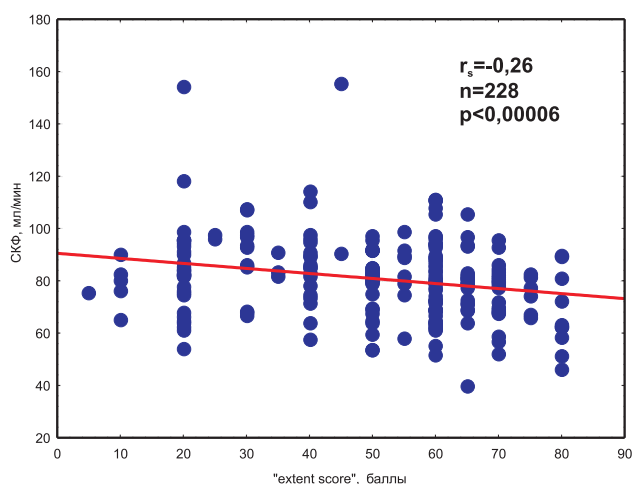


Рис. 5. Взаимосвязи между исходным уровнем СКФ и полуколичественной оценкой распространенности ("extent score") коронарного атеросклероза по методу D.R. Sullivan и соавт., у пациентов с ИБС. Собственные данные, 2006.

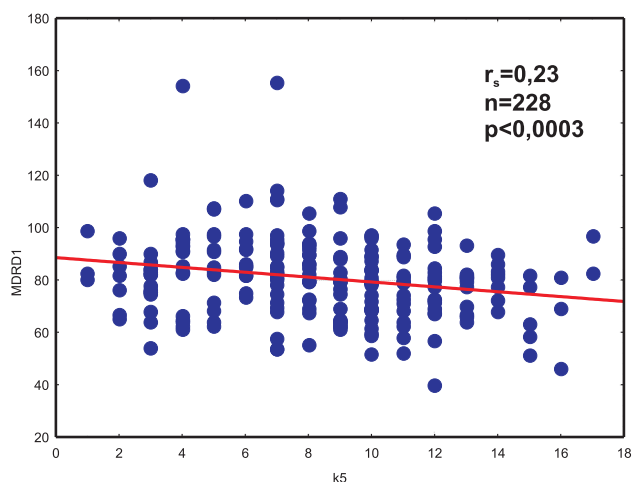


Рис. 6. Взаимосвязь между исходным уровнем СКФ (MDRD1, мл/мин) и полуколичественной оценкой тяжести повреждения коронарных артерий (k5 - баллы) по методу G.G.Gensini. Собственные данные, 2006.

В плане изучения значимости функционального состояния почек в течении первичной кардиоваскулярной патологии определенный интерес могут представлять и данные, полученные в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова. Мы исследовали

взаимосвязи между тяжестью коронарного атеросклероза, оцениваемого с помощью различных полуколичественных методов обработки данных коронароангиографии и исходным уровнем СКФ, рассчитанной по краткой формуле MDRD у пациентов-мужчин с ИБС. Обнаружены значимые обратные корреляции как между уровнем рСКФ и оценкой распространенности коронарного атеросклероза («extent score» – рис. 5), так и между значениями рСКФ и одним из вариантов оценки тяжести повреждений коронарных артерий (рис. 6).

В большинстве крупных, рандомизированных исследований, посвященных в основном оценке эффективности применения различных препаратов, параллельно было отмечено, что снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м², являющейся определенной пороговой величиной, отмечается не менее, чем у 30–40% пациентов (табл. 1) и сопряжена с высоким риском неблагоприятных осложнений [12–14].

H.Z. Nillege и соавт. [15] при оценке различных гемодинамических и серологических факторов в качестве прогностических признаков у больных с тяжелой, но стабильной сердечной недостаточностью, неожиданно обнаружили, что наибольшей прогностической значимостью в отношении общей смертности данной категории больных является степень снижения СКФ: чем ниже СКФ, тем выше риск летального исхода. Эти авторы установили, что более низкие значения СКФ у больных с ОИМ являются предиктором развития сердечной недостаточности (исключая больных с кардиогенным шоком и острой почечной недостаточностью) [16]. Существенно, что и наши данные указывают на наличие отчетливой обратной зависимости между выраженностью СН и уровнем СКФ у пациентов с коронарным атеросклерозом (рис. 7).

Снижение скорости клубочковой фильтрации у больных, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии, является существенным фактором, влияющим на выживаемость пациентов [17].

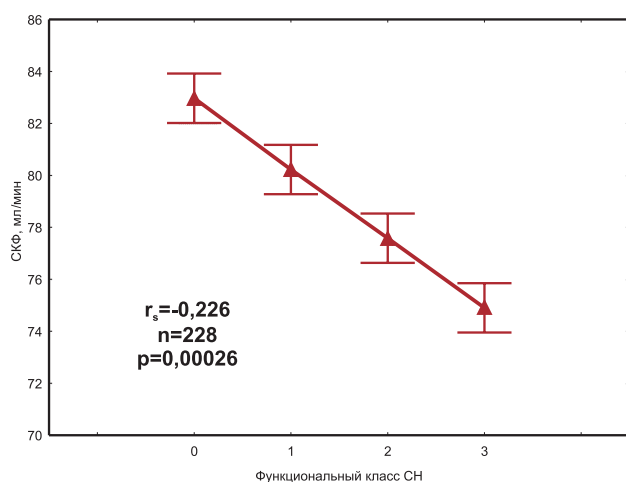


Рис. 7. Взаимосвязь между уровнем СКФ и функциональным классом СН (NYHA) у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Внутрибольничная смертность вследствие ОИМ при нормальных значениях СКФ составляла 2%, а при почечной недостаточности легкой, средней и тяжелой степени соответственно равнялась 6%, 14% и 21% [18,19].

Снижение функции почек легкой или средней степени тяжести часто выявляется у больных с эссенциальной гипертензией. При анализе результатов исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Surveys), проведенного в США, начальная гиперкреатининемия (у мужчин $\geq 1,6$ мг/дл; у женщин $\geq 1,4$ мг/дл) выявлялась у 9,1% при гипертензии любых степеней и только у 1,1% лиц с нормальными цифрами АД (всего было обследовано 16589 чел). Однако, [20] при ориентировке на СКФ, что с современной точки зрения является более правильным, процент лиц с эссенциальной гипертензией и сниженной функцией почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м²) возрастал до 14,6% [21]. В исследовании HOT (The Hypertension Optimal Treatment) были проанализированы результаты четырехлетнего наблюдения за 18790 пациентами с эссенциальной гипертензией, у большинства из которых (90%) не отмечалось клинико-инструментальных признаков атеросклеротического поражения сосудов. Уровень сывороточного креатинина выше 3 мг/дл служил критерием исключения. У пациентов с начальным уровнем креатинина $>1,5$ мг/дл, относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности был в 2 раза выше, чем в группе больных с нормокреатининемией.

У лиц среднего и пожилого возраста наличие гиперкреатининемии (у мужчин $\geq 1,5$ мг/дл; у женщин $\geq 1,3$ мг/дл) увеличивает риск развития инсульта на 60% [22], а деменции сосудистого типа на 37% [23].

В исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent Heart Attade trial) были проанализированы данные динамического наблюдения за 42418 пациентами с артериальной гипертензией и наличием одного или более фактора риска ССБ [24]. В соответствии с рекомендациями K/DOQI в отношении классификации хронической болезни почек [25–27] по формуле MDRD рассчитывалась величина СКФ. Из общего числа лиц, взятых под наблюдение, у 15,1% рСКФ была в норме (≥ 90 мл/мин/1,73м²), а у 56,7% имелось нарушение функции почек легкой степени (рСКФ = 60–89 мл/мин/1,73м²), у 17,2% отмечалась средняя степень нарушения функции почек (рСКФ = 30–59 мл/мин/1,73м²), а у 0,6% выявлялась почечная недостаточность (рСКФ ≤ 29 мл/мин/1,73м²). Приведенные значения рСКФ соответствовали стадиям I–V, принятой NKF классификации ХБП [25–27]. Наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда или инсульта у пациентов со II–V стадиями ХБП соответственно регистрировались в 19,2%, 23,4%, 28,7% и в 26,9% случаев. Аналогичная стратификация больных по стадиям ХБП с учетом данных анамнеза о проведенных инвазивных кардиологических пособиях (аорто-коронарное шунтирование, коронароангиопластика, другие виды реваскуляризации миокарда), позволило установить следующую их частоту: 9,2%, 13,6%, 17,2% и 14,4% случаев соответственно стадиям ХБП со II по V. Данное исследование позволило не только подтвердить значение СКФ в качестве фактора риска ССБ, но и обратить внимание медицинской общественности на необходимость использования расчетных формул СКФ во всех случаях ССБ и не ориентироваться только на уровень сывороточного креатинина.

R. Vanholder и соавт. [28] подвергли метаанализу 40 исследований, опубликованных с 1986 по 2003 год, в которых рассматривалось влияние начального нарушения функции почек, оцениваемой по уровню креатинина сыворотки крови или по величине СКФ, у лиц с доказанной ССБ на сердечно-сосудистые исходы. Общую базу данных составили 425 312 пациентов. В 19 из 40 работ (47,5%) за конечную точку наблюдения принимали общую смертность, а в остальных 21 (52,5%) в качестве исходов анализировались сердечно-сосудистые осложнения и смертность от них. Конкретные нозологические формы ССБ в целом были известны в 22,5% случаев. Средний возраст пациентов в объединенной базе данных составил 64 года (55–77 лет), а средний срок наблюдения – 3 года (от 0,11 до 8,3 лет). Среднее значение СКФ, рассчитанной по клиренсу креатинина или по формуле MDRD и, при которых отмечалось отчетливое уве-

личение сердечно-сосудистого риска, составило 60 мл/мин/1,73м², причем наиболее высокий уровень СКФ в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых исходов у больных ССБ составил 90 мл/мин [29]. По-видимому, вследствие различий в математическом аппарате, средний уровень СКФ, рассчитанный по формуле MDRD, который выступал в качестве фактора риска ССБ, был несколько ниже (57 мл/мин) по сравнению со СКФ, рассчитанной по формуле Cockcroft-Gault (65,5 мл/мин). Важно подчеркнуть, что снижение СКФ выступало в качестве независимого сердечно-сосудистого фактора риска, так как в 34 из 40 работ (85%) при статистической обработке результатов действие других традиционных факторов риска исключалось. Авторы, цитируемой работы, также провели дополнительный анализ данных 31 опубликованного сообщения. В эту разработку вошли 8755 пациентов, у которых отмечался по крайней мере один из факторов риска ССБ в начале наблюдения: гипертензия или диабет, сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка, пожилой возраст. В качестве конечных исходов в 51,6% исследований принималась смертность, а в 48,4% работ – сердечно-сосудистые осложнения и смертность. Средний возраст пациентов в общей базе данных составил 66 лет (от 30 до 77 лет), средний срок наблюдения – 3,9 лет (от 0,4 до 10 лет). Пороговый уровень СКФ в отношении риска сердечно-сосудистых исходов в среднем был определен, как 63,9 мл/мин. Однако в одной из работ он равнялся 90 мл/мин [30]. Большинство исследователей (28 работ или 90,3%) при статистическом анализе наблюдали независимость влияния СКФ на сердечно-сосудистые исходы от других факторов риска ССБ (табл. 2).

Снижение скорости клубочковой фильтрации как фактор риска сердечной сосудистой болезни в общей популяции населения. С целью оценки распространенности ранних нарушений функции почек в общей популяции населения в исследованиях до 2002 года, т.е. до момента создания и принятия мировым сообществом понятия и классификации ХБП [25–27], использовались уровни креатинина сыворотки крови. По результатам Framingham Heart Study распространенность гиперкреатининемии (>1,5 мг/дл у мужчин и >1,4 мг/дл у женщин) оценивалась как 8% у мужского населения и 8,9% у женщин [31]. По данным регистра оценки здоровья населения США, доля лиц с повышенными величинами сывороточного креатинина (>1,2 мг/дл у мужчин и >1,4 мг/дл у женщин) составила 9,3% у мужской и 5,6% у женской части населения. В расчет принимались также более высокие значения креатинина и случаи заболеваний почек с прогрессирующим нарастанием креатининемии [32]. С.А. Jones и соавт. проанализировав результаты NHANES-III (The Third National Health and Nutritional Examination Survey), показали, что у 9,7% мужчин и у 1,8% женщин уровень креатинина сыворотки крови превышал 1,5 мг/дл [33].

С учетом последних рекомендаций NKF (Национального Почечного Фонда США) по ХБП С.М. Clase и соавт. [34], повторно обратились к популяционному исследованию NHANES-III, как к крупнейшему в США. Оно проводилось с 1988 по 1994 годы. Авторы преследовали цель оценить распространенность хронической болезни почек в популяции населения США по скорости клубочковой фильтрации, рассчитав ее по формуле MDRD, или по уравнению Cockcroft-Gault. Общую базу данных, пригодной для расчетов, составили сведения,

Таблица 2

**Пороговый уровень СКФ в качестве фактора риска сердечно-сосудистой болезни
[R.Vanholder и соавт., 28]**

Категория пациентов	Число цитируемых работ	Число пациентов в объединенной базе данных (средний срок наблюдения)	Средний возраст (лет)	Прогностически неблагоприятный в отношении сердечно-сосудистых исходов * средний уровень СКФ мл/мин
Больные с исходной сердечно-сосудистой патологией **	40	425 312 (3 года; от 0,1 до 8,3 лет)	64 (от 51 до 77 лет)	60 мл/мин (MDRD=57 мл/мин; формула Cockcroft-Gault =65,5 мл/мин)
Пациенты с факторами риска ССБ***	31	87 505 (с 3,9 лет; от 0,4 до 10,0 лет)	66 (от 39 до 77 лет)	63,9 мл/мин
Общая популяция	14	39 441 (9,85 лет; от 5,4 до 16,1 лет)	55,5 (от 50 до 65 лет)	72,2 мл/мин

Примечания: * – Сердечно-сосудистые исходы: общая и сердечно-сосудистая смертность, сердечно-сосудистые осложнения, ** – основные нозологические формы ССБ указаны в тексте, *** – факторы риска ССБ указаны в тексте.

полученные от 13 251 респондентов. Результаты показали, что при расчете СКФ по уравнению MDRD₇, 58% населения США (черных и белых) имеют СКФ < 80 мл/мин/1,73 м²; у 13% СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², а у 0,26% популяции значения СКФ составляют 30 мл/мин/1,73 м². При расчете СКФ по формуле Cockcroft-Gault те же градации СКФ были выявлены соответственно у 39, 14 и 0,81% участников исследования NHANES-III [34]. Высокая распространенность ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) отмечается также в странах Европы [35], Японии [36], а также в некоторых регионах Российской Федерации [37-40].

В недавно опубликованной работе D.Nitsch и соавт. (2006) повторно обратились к анализу базы данных крупного когортного исследования (n=9651) SAPADIA (The Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults) проведенного в Швейцарии и изначально преследующего цель определить роль загрязненной воздушной среды в возникновении легочных заболеваний. Лабораторные данные, доступные для оценки функции почек, были получены у 6317 человек [35]. Распространенность ХБП (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) значительно варьировала у мужчин (13%) и женщин (36%), особенно в возрасте 65 лет и старше. Высокая распространенность ХБП подтверждена и в результате эпидемиологического проспективного исследования в г. Хисиаме (Япония) с общим населением 7000 чел., на примере выборки с числом обследованных 2634 чел. [36].

Таким образом, можно констатировать высокую распространенность ХБП, особенно ранних ее стадий среди населения различных географических зон. Следует еще раз подчеркнуть, что речь идет о лицах среднего и даже молодого возрастов без первичной почечной патологии, распространенность ХБП среди лиц пожилого возраста закономерно оказывается еще выше. Справедливости ради необходимо отметить, что в ряде ранних исследований эти сведения не были подтверждены. Поэтому стоит подробнее рассмотреть результаты данных разработок.

Вопрос о связи нарушения функции почек в общей популяции населения с более высокой частотой ССБ и ее осложнениями впервые был изучен во Фрэмлингэмском исследовании – The Framingham Heart Study [41]. В исследование было включено 6223 участника (средний возраст 54 года, 54% женщин), срок наблюдения за которыми составил 15 лет. В качестве показателя снижения функции почек был выбран уровень сывороточного креатинина: от 1,5 до 3,0 мг/дл у мужчин и от 1,4 до 3,0 мг/дл у женщин. Верхний предел concentra-

ции креатинина был обозначен для того, чтобы исключить случаи выраженной почечной недостаточности. С начала момента наблюдения у 8,7% мужчин и у 8,0% женщин отмечалось снижение функции почек. К концу 15-летнего срока наблюдения ни у мужчин, ни у женщин снижение функции почек не было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, однако у мужчин гиперкреатининемия ассоциировалась с увеличением риска общей смертности. Авторы данного исследования вынуждены констатировать отрицательный результат и сделать вывод о том, что увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений скорее определяется не снижением функции почек, а сопутствующими факторами риска ССБ.

К такому же выводу пришли авторы другого проспективного исследования NHANES-I (The First National Health and Nutrition Examination Survey). Базу данных составили 2352 участника, а срок наблюдения равнялся 18 годам. Так же, как и в предыдущем исследовании, в качестве показателя функции почек был избран уровень сывороточного креатинина (от 104 до 146 ммоль/л у женщин и от 122 до 177 ммоль/л у мужчин). Относительный риск общей и сердечно-сосудистой смертности хотя и определялся снижением функции почек, однако после учета других традиционных факторов риска ССБ данная связь терялась [42]. Мы специально уделили место двум вышеприведенным исследованиям, так как они являются скорее исключением из общих представлений, сформировавшихся за последние 3-5 лет в нефрологии и кардиологии. В последующем эти работы неоднократно критиковались на страницах медицинской печати и прежде всего за неадекватный, с точки зрения современных представлений, выбор показателей функционального состояния почек в виде уровня сывороточного креатинина, а не расчетной формулы скорости клубочковой фильтрации [43].

Данные поправки были учтены в исследовании NHANES-II (The Second National Health and Nutrition Examination Survey). NHANES-II представляло собой проспективное исследование большой и репрезентативной выборки генеральной популяции США, насчитывавшей 14 407 участников в возрасте от 17 до 74 лет, которые проходили контрольные исследования с 1976 по 1989 годы. Ретроспективный анализ данных исследования с учетом уровня сывороточного креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD был проведен у 6354 субъектов. Уровни рСКФ были определены как ≥ 90 мл/мин/1,73 м², от 70 до 89 мл/мин/1,73 м² и < 70 мл/мин/1,73 м². В соответствии с выбранной шкалой

**Влияние функции почек на частоту возникновения
сердечно-сосудистых событий и на общую смертность по данным
объединенной базы результатов четырех проспективных,
популяционных исследований (N=22634) * [по D.E. Weiner и соавт., 47]**

СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	15 - 59	≥ 60
Сердечно-сосудистые события		
• % событий	30,1% (500 / 1664)	13,2% (2762 / 20970)
• число событий на 1000 человеко-лет	42,1	16,4
• отношение рисков **	1,19 (95% CI: 1,07 – 1,32) p<0,001	
Общая смертность		
• % событий	23,0% (383 / 1664)	8,1% (1693 / 20970)
• число событий на 1000 человеко-лет	30,8	9,8
• отношение рисков **	1,36 (95% CI: 1,21 – 1,53) p<0,001	

Примечание: *Исследования: ARIC – The Atherosclerosis risk in community study; CHS – Cardiovascular Health study; FHS – The Framingham heart study; FOS – the Framingham offspring study. ** С учетом следующих ковариант: возраст, пол, артериальная гипертензия в анамнезе, диабет, систолическое АД, индекс массы тела, общий и α-холестерин, курение и употребление алкоголя на момент обследования, гипертрофия левого желудочка, уровень образования, раса. *** сердечно-сосудистые события: ОИМ, инсульт, летальная ИБС.

градации рСКФ, показатели сердечно-сосудистой смертности составили 4,6; 8,6 и 20,5 случаев на 1000 человеко-лет. После учета таких факторов, как возраст, раса, пол, уровень систолического АД, концентрация общего холестерина плазмы крови, индекс массы тела, сахарный диабет, инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе, курение, малоподвижный образ жизни, уровень образования, относительный риск сердечно-сосудистой и общей смертности при рСКФ < 70 мл/мин/1,73 м² составил соответственно: 1,68 (1,33-2,13; p<0,001) и 1,51 (1,19-1,914 p<0,0010 [44]. Авторы однозначно приходят к выводу о том, что умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации является мощным и независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности в общей популяции населения. Учитывая то обстоятельство, что с возрастом отмечается снижение СКФ, темпы которого после 40 лет оцениваются по клиренсу креатинина как 0,75 мл/мин/год [45], а по формуле MDRD и Cockcroft-Gault, соответственно 0,6 и 1 мл/мин/год [34], представляло интерес оценить значение снижения СКФ как независимого фактора риска ССБ у лиц пожилого возраста. В исследование CHS (The Cardiovascular Health Study) было включено 5888 лиц в возрасте 65 лет и старше, по данным, полученным из четырех крупных клинических центров США [46]. Частота клинически явных сердечно-сосудистых осложнений (осложнения ИБС, инсульт) составили 20% у лиц со СКФ >60 мл/мин/1,73 м², 25% при СКФ от 40 до 59 мл/мин/1,73 м² и более 30% у пациентов со СКФ менее 40 мл/мин/1,73 м² (p<0,001 для линейного тренда). Такая же связь снижения СКФ была обнаружена и при субклинических проявлениях ССБ. К

в США. Общая база данных включала 22634 субъекта. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD, анализировались такие сердечно-сосудистые события, как острый инфаркт миокарда, инсульт, летальный исход, вследствие ИБС или ее осложнений. Основные результаты исследования представлены в табл. 3. Относительный риск как сердечно-сосудистых событий (1,19; 95% CI: 1,07- 1,32; p<0,001), так и общая смертность (1,36; 95% CI: 1,21- 1,53; p<0,001) были отчетливо выше у лиц со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Предикторное значение низкой СКФ в отношении ССБ не зависело от действия других традиционных факторов риска (табл. 3) [47].

Большинство популяционных исследований, преследовавших цель выяснения связи снижения СКФ с ССБ и ее осложнениями, были выполнены в США, где существенным фактором могли быть различия в частоте сердечно-сосудистых и почечных заболеваний у негроидной и белой расы [34]. В связи с этим заслуживают внимания исследования, выполненные в других регионах мира с населением, различающимся по социально-культурному уровню распространенности патологии сердечно-сосудистой системы и почек, что в конечном итоге важно для вынесения суждений о всеобщей закономерности, существующей между снижением СКФ и ССБ.

В Европе наиболее крупное исследование было выполнено в голландском городе Хоорн (The Hoorn Study) [48]. По дизайну это было проспективное, популяционное, когортное исследование, которое первоначально было ориентировано на изучение распространенности нарушения толерантности к глюкозе и других факторов риска ССБ у постоян-

последним были отнесены увеличение толщины комплекса интимы-медиа, гипертрофия левого желудочка, снижение функции выброса левого желудочка. Связь низких значений СКФ с сердечно-сосудистыми проявлениями носили независимый от других факторов риска характер.

D.E. Weiner и соавт. объединили данные четырех крупных популяционных исследований, проведенных

ных жителей белой расы. Обследован 631 участник в возрасте 50–75 лет, средний срок наблюдения составил 10,2 лет, функцию почек оценивали по формулам Cockcroft-Gault и MDRD в описании A.S. Levey и соавт. (1999) с включением в расчеты значений альбумина сыворотки крови [49]. Уровень СКФ, определенный по формуле MDRD в модификации A.S. Levey и соавт. [49], варьировал от 16,8 до 116,9 мл/мин/1,73 м². В этом интервале значений показателя на каждое уменьшение СКФ на 5 мл/мин/1,73 м² риск сердечно-сосудистой смертности возрастал на 26%. В итоге уменьшение рСКФ с 90 до 60 мл/мин/1,73 м² риск сердечно-сосудистой смертности увеличивался в 4 раза (!). Связь снижения СКФ с исходами ССБ была независима от наличия артериальной гипертензии или сахарного диабета, указаний в анамнезе на предшествующую ССБ, липидного профиля, уровня гомотеина плазмы крови, маркеров эндотелиальной дисфункции или воспаления.

При ретроспективном анализе данных популяционного исследования, проведенного в Великобритании (n=7690; возраст от 40 до 59 лет) в течение 15 лет, оказалось, что лица с исходным значением креатинина сыворотки крови более 1,3 мг/дл имели риск возникновения инсульта на 60% выше, чем участники исследования с нормокреатининемией. При значении уровня креатинина более 1,6 мг/дл риск сердечно-сосудистой и общей смертности и частота сердечно-сосудистых ишемических осложнений возрастала на 20% [22]. К сожалению, в цитируемой работе значения СКФ не рассчитывались.

В японском исследовании (The Hisagama Study), включившем 2634 участника в возрасте 40 лет и старше и продолжавшимся 12 лет, была установлена четкая связь снижения р-СКФ с частотой ИБС у мужчин и с частотой ишемического инсульта у женщин [36].

R. Vanholder и соавт. [28] провели метаанализ данных, опубликованных с 1980 по 2003 годы 14 работ, в которых были обследованы лица без предшествующей ССБ. Общую базу данных составили 39 441 человек, средний возраст равнялся 55,5 годам (50–65 лет), а срок наблюдения колебался от 5,4 до 16,1 лет (в среднем – 9,85 лет). Среднее значение р-СКФ, при котором статистически достоверно возрастал риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности, составило 72,2 мл/мин/1,73 м². В большей части работ (71,4%, или 10 работ) был установлен независимый характер предикторного значения снижения СКФ от других традиционных факторов риска. Авторы также подвергли анализу общую базу данных всех 85 опубликованных исследований, включавшую 552 258 субъек-

тов без учета наличия или отсутствия к началу исследования сердечно-сосудистой патологии или других факторов риска ССБ. Следует подчеркнуть, что из 85 исследований только в 3-х не было найдено связи между снижением СКФ и риском возникновения сердечно-сосудистой патологии. Одним из наиболее важных выводов является тот факт, что риск сердечно-сосудистой смертности и осложнений достоверно возрастает уже при умеренном снижении СКФ вне зависимости от метода ее расчета. При анализе 14 работ значение критического (для сердечно-сосудистого прогноза) уровня снижения СКФ было установлено в 75 мл/мин/1,73 м².

Есть все основания полагать, что независимый характер связи между снижением СКФ и риском ССБ носит глобальный и универсальный характер и свойственен не только популяции США, Европы, Японии, как это было указано выше. Он отмечается и в других регионах мира и в частности в Китае [50], Новой Зеландии [51], Израиле [52]. Использование более надежных лабораторных методов оценки СКФ свидетельствует о том, что как только этот показатель начинает снижаться появляется линейная зависимость между степенью ее падения и сердечно-сосудистой и общей смертностью [53]. Больные со сниженной СКФ имеют больший риск умереть от сердечно-сосудистых осложнений [54,55], чем дожить до развития терминальной почечной недостаточности и перейти на заместительную почечную терапию [56]. Вполне понятно, что данные обстоятельства заставляют более активно осуществлять меры кардио- и ренопротекции. Доказано, что замедление темпов снижения СКФ хотя бы на 10% сопровождается значительным медицинским и экономическим эффектами [57]. Однако любые превентивные мероприятия возможны только тогда, когда имеется единый подход к идентификации патологического процесса и к стратификации больных, в данном случае пациентов со снижением СКФ. Надо сказать, что до 2002 года такого единого подхода не существовало, хотя фактов, свидетельствующих о значении снижения функции почек в увеличении риска ССБ, к тому времени было накоплено достаточно. В наиболее ранних работах исследователи ориентировались, как правило, на уровень сывороточного креатинина и очень часто приходили к различным выводам. Достаточно вспомнить крупные эпидемиологические исследования во Фрэммингеме [41] и американское популяционное исследование NHANES-I [42], результаты которых приводились выше в данном обзоре.

Ситуация существенным образом изменилась, когда в 2002 году национальным почечным фон-

дом США с целью идентификации и стратификации больных с нарушениями функции почек была предложена классификация хронической болезни почек, в основу которой была положена градация степеней снижения расчетной СКФ. Авторы настоящего обзора впервые в отечественной литературе обратили внимание на важное теоретическое и практическое значение данной классификации [26]. Возвращаясь еще раз к данному вопросу, следует подчеркнуть следующее. Увеличение концентрации креатинина сыворотки крови, как правило, свидетельствует уже о далеко зашедшем процессе поражения почечной паренхимы (гибели нефронов). Установлено, что у пациентов с очень умеренным снижением СКФ до 30–50 мл/мин, особенно у лиц пожилого возраста, уровень креатинина крови может оставаться в нормальных пределах [58]. В уже приводившемся выше исследовании японские авторы, установив связь между снижением СКФ и повышенным риском ССБ и ее осложнений, перепроверили свои данные, пересчитав их на уровень сывороточного креатинина, и не смогли подтвердить наличие ранее найденной зависимости [36]. Отдавая предпочтение СКФ в качестве меры оценки функционального состояния почек и осознавая эпидемиологическое значение ее снижения в качестве независимого фактора риска ССБ, следует понимать, что в отношении суждения о системе поражения почечной паренхимы данный показатель также не идеален. Вследствие гибели нефронов в оставшихся клубочках развивается гиперфльтрация, а поэтому значения суммарной СКФ долгое время остаются нормальными, даже если для ее оценки используются такие методы, как клиренс инулина, который относится к «золотому стандарту» определения СКФ [59]. Очевидно, именно поэтому в некоторых эпидемиологических исследованиях пороговое значение СКФ, при котором отмечалось возрастание риска ССБ, оказалось равным 90 мл/мин/1,73 м² [28]. Национальный комитет по артериальной гипертензии США рекомендует на сегодняшний день признать критическим уровнем снижения СКФ в качестве независимого фактора риска ССБ 60 мл/мин/1,73 м² [60]. Так или иначе уменьшение величины СКФ отчетливо ассоциируется с нарастанием вероятности развития кардио-васкулярной патологии, что должно приниматься во внимание как кардиологами, так и нефрологами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697-701

2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16-S23

3. Dhingra H, Zaski ME. Outcomes research in dialysis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 295-305

4. Cheung AK, Sarnak MJ, Jan G et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-362

5. Joki N, Hase H, Nakamura R, Jamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 718-723

6. Смирнов АВ, Козлов ВВ. Клинические проявления атеросклероза у больных на гемодиализе. *Нефрология* 1998; 2(2): 68-77

7. Jungers P, Massy Z, Khoa T et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2597-2602

8. Shoji T, Emoto M, Tabata T et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 61: 2187-2192

9. Руденко ТЕ, Кутырина ИМ, Кушнir ВВ, Швецов МЮ. Факторы, влияющие на состояние комплекса интима-медиа сонных и бедренных артерий в начальных стадиях хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2005; (6): 46-50

10. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Int Med* 2001; 134: 629-636

11. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1912-1919

12. Al-Ahmat A, Hand WM, Maanijuna G et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Col Cardiol* 2001; 38: 955-962

13. Shlipak MG, Smith GZ, Rathore SS et al. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: Evidence from the digoxin intervention group trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2195-2203

14. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-1295

15. Hillege HZ, Girbes AR, de Kam PF et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-210

16. Hillege HZ, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ et al. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of AGE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 412-420

17. McCullough PA, Soman SS, Shah SS et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Col Cardiol* 2000; 36: 679-684

18. Shlipak M, Heidenreich PA, Noguchi H et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 137: 555-562

19. Wright SR, Reeder GS, Herzog CH et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137: 563-570

20. Jones CA. Hypertension and renal dysfunction: NHANES III. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S71-S75

21. Segura J, Campo C, Gil P et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1616-1622

22. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: A possible marker of increased risk for stroke. *Stroke* 1997; 28: 557-563

23. Seliger SZ, Siscovick DS, Stehman-Breen CO et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the cardiovascular health cognition study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1904-1911

24. Rahman M, Brown CD, Coresh J et al. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: a report from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to patients heart attack trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 969-976
25. 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
26. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
27. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Добронравов ВА, Кучер АГ, Тугушева ФА. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
28. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048-1056
29. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH. Chronic kidney disease, mortality and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2373-2380
30. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63: 1121-1129
31. Culleton BF, Larson MG, Evans JC et al. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the framingham heart study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1785-1790
32. Nissenson AR, Pereira BJ, Colling AJ, Steinberg EP. Prevalence and characteristics of individuals with chronic kidney disease in a large health maintenance organization. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1177-1183
33. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992-999
34. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1338-1349
35. Nitsch D, Dietrich DF, von Eckardstein A et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPADIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 935-944
36. Ninomija T, Kiyohara J, Kubo M et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama study. *Kidney Int* 2005; 68: 228-236
37. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. *Нефрология* 2004; 8(1): 36-41
38. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра хронической почечной болезни. *Тер арх* 2004; 76(9): 57-61
39. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; (6): 20-27
40. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Распространенность и заболеваемость поздними стадиями хронической болезни почек в Республике Тыва. *Нефрология* 9(4): 25-29
41. Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF et al. Cardiovascular disease and mortality in a community based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-2219
42. Garg AX, ClaarkWF, Haynes B, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES-I. *Kidney Int* 2002; 61: 1486-1494
43. Wali RK, Henrich WL. Chronic kidney disease: a risk factor for cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 2005; 23, 3: 343-362
44. Munter P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 745-753
45. Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 1983; 80: 435-442
46. Shlipak MG, Fried LF, Crump C et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 62(3):997-1004
47. Weiner DE, Tighionart H, Amin MG et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307-1315
48. Henry RMA, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the horn study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407
49. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470
50. Wang JG, Staessen JA, Fagard RH et al. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 1069-1074
51. Friedman PJ. Serum creatinine: an independent predictor of survival after stroke. *Intern Med* 1991; 229: 175-179
52. Bursztyn M, Ginsberg G, Spilberg O et al. Mortality in the Jerusalem 70-year-olds longitudinal study: does nifedipine have a role? *Geriatr Nephrol Urol* 1999; 9:5-10
53. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049-2060
54. 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; 351:1296-1305
55. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293:1737-1745
56. White SZ, Cass A, Atkins RG, Chadban SJ. Chronic kidney disease in the general population. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 5-13
57. Trivedi HS, Pang MMH, Campbell A, Saab P. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patients perspectives. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:721-729
58. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1042-1046
59. Amann K, Ritz C, Adameza KM, Ritz E. Why is coronary heart disease of uraemic patients so frequent and so devastating? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 631-640
60. Chobanian A, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC-7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572

Поступила в редакцию 18.09.2006 г.