

ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА СОСУДОВ И ЛИПОКАЛИН 2 КАК МАРКЕРЫ РАННЕГО ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕФРОНА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ

DOI: 10.17691/stm2016.8.1.20

УДК 619:636:616.12-008.331.1+056.52

Поступила 6.07.2015 г.



С.Г. Шулькина, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии¹;
инженер-исследователь²;

В.В. Щекотов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии¹;

Е.Н. Смирнова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии¹;
инженер-исследователь²;

А.А. Антипова, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии¹

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, 614000,
ул. Петропавловская, 26;

²Институт механики сплошных сред Уральского отделения РАН, Пермь, 614013, ул. Академика Королева, 1

Цель исследования — оценка уровней васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФ) и липокалина 2 в качестве маркеров ранней диагностики повреждения клубочкового и канальцевого аппарата у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ожирением.

Материалы и методы. Группу наблюдения составили 38 пациентов с АГ I–II степени, I–II стадии, без признаков структурного, функционального и органического поражения почек, не получавшие антигипертензивную терапию и статины. Средний возраст больных — 42,3±8,3 года. Индекс массы тела — 38,0±10,0. В группу сравнения вошли 15 здоровых добровольцев (сопоставимые по полу и возрасту). Общеклиническое и лабораторное обследование включало оценку липидного спектра, уровня гликемии, креатинина, мочевой кислоты, индекса массы тела, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²). Уровни ВЭФ, липокалина 2, микроальбумина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием фотометра Stat-Fax (Awareness Technology Inc., США) и соответствующих наборов реагентов.

Результаты. Установлено, что СКФ зависит от выраженности ожирения. Отмечены отрицательная связь расчетной СКФ с уровнем диастолического АД, достоверная корреляция с уровнями креатинина, холестерина, липопротеинов очень низкой плотности, мочевой кислоты.

Даже при наличии нормального уровня креатинина патологический уровень микроальбумина был диагностирован у 31,6% пациентов, повышенный уровень — у 44,7%. Выявлена положительная корреляция величины микроальбумина с уровнем диастолического АД, креатинина, общего холестерина и отрицательная — со значением СКФ. Также была установлена прямая связь между уровнем ВЭФ и уровнями систолического АД, микроальбумина, мочевой кислоты и отрицательная — со СКФ. Была получена достоверная корреляция между уровнем липокалина и микроальбуминурией.

Заключение. У больных неосложненной АГ в сочетании с ожирением ранними маркерами повреждения клубочка являются микроальбуминурия и ВЭФ, а канальца — липокалин 2, причем канальцевая дисфункция не всегда ассоциирована с клубочковым повреждением. Снижение СКФ, ассоциированное с величиной диастолического АД, микроальбуминурией, ВЭФ, не зависит от уровня липокалина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; ожирение; клубочковое и канальцевое повреждение; скорость клубочковой фильтрации; липокалин; микроальбуминурия; васкулоэндотелиальный фактор роста.

Как цитировать: Shulkina S.G., Schekotov V.V., Smirnova E.N., Antipova A.A. Vascular endothelial growth factor and lipocalin-2 as markers of early nephron damage in patients with hypertension and obesity. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(1): 148–152, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.1.20>.

English

Vascular Endothelial Growth Factor and Lipocalin-2 as Markers of Early Nephron Damage in Patients with Hypertension and Obesity

S.G. Shulkina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases and Polyclinic Therapy¹;
Engineer-Researcher²;

Для контактов: Шулькина Софья Григорьевна, shulkina-s@mail.ru

V.V. Schekotov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Polyclinic Therapy¹;
E.N. Smirnova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology²;
 Engineer-Researcher²;
A.A. Antipova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology and Clinical Pharmacology¹

¹Perm State University of Medicine named after Academician E.A. Wagner, 26 Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russian Federation;

²Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of Russian Academy of Sciences, 1 Akademik Korolev St., Perm, 614013, Russian Federation

The aim of the investigation is to evaluate the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and lipocalin-2 (NGAL) as markers of early diagnosing glomerular and tubular system damage in patients with arterial hypertension (AH) and obesity.

Materials and Methods. The monitoring group consisted of 38 patients with AH of degrees I–II and stages I–II with no signs of structural, functional and organic kidney lesions who received neither statins nor therapy for hypertension. The patients' mean age was 42.3±8.3 years. Body mass index was 38.0±10.0. The comparison group included 15 healthy volunteers (comparable in age and sex). General clinical and laboratory examination included assessment of lipid profile, glycemia, creatinine, uric acid, body mass index, glomerular filtration rate (GFR) (formula CKD-EPI, ml/min/1.73 m²). VEGF, NGAL and microalbuminuria levels were determined by enzyme immunoassay using Stat-Fax photometer (Awareness Technology Inc., USA) and the appropriate kits.

Results. GFR proved to depend on the degree of obesity. There was noted a negative correlation between GFR and diastolic BP levels, a significant correlation with creatinine, cholesterol, very low density lipoproteins and uric acid levels.

Even in the presence of normal creatinine level pathological microalbumin level was diagnosed in 31.6% of patients, it was elevated in 44.7%. A correlation between microalbumin value and the levels of diastolic BP, creatinine, total cholesterol was found to be positive and it was negative to GFR value. There was also established a direct correlation between VEGF and the levels of systolic BP, microalbumin and uric acid while it was negative to GFR. There was a significant correlation between microalbuminuria and NGAL level.

Conclusion. In patients with uncomplicated AH combined with obesity microalbuminuria and VEGF are the early markers of glomerular damage while NGAL is a marker of tubular injury and tubular dysfunction is not always associated with glomerular damage. Reduced GFR is associated with diastolic BP, microalbuminuria and VEGF and is independent of NGAL level.

Key words: arterial hypertension; obesity; glomerular and tubular damage; glomerular filtration rate; lipocalin; microalbuminuria; vascular endothelial growth factor.

Ожирение является независимым фактором риска развития и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ) и хронической болезни почек. Доказано, что рост индекса массы тела на 10% увеличивает вероятность стойкого уменьшения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в 1,27 раза [1–3]. Установлено [4], что у пациентов с ожирением гистологические изменения паренхимы почек похожи на изменения при ранней диабетической нефропатии до появления микроальбуминурии (МАУ), а наличие МАУ является показателем генерализованной эндотелиальной дисфункции при АГ и ожирении, являясь в то же время ранним маркером клубочковой дисфункции [1, 3, 4].

В прогрессировании нефропатии при АГ и ожирении особая роль отводится медиаторам фиброза и ангиогенеза, в том числе васкулоэндотелиальному фактору роста (ВЭФ) [3].

В последнее время большое внимание уделяется изучению тубулоинтерстициального аппарата, который вовлекается в патологический процесс при кардиальной патологии раньше клубочка, что свидетельствует о том, что сохраненная клубочковая структура не всегда подразумевает нормальное функционирование нефрона [2]. Липокалин 2 традиционно считается маркером острого почечного повреждения, однако появились работы, позволяющие оценивать его в рамках субклинического канальцевого поражения [5].

Таким образом, вопрос ранней диагностики гломеру-

лярной и тубулярной дисфункции у больных АГ в сочетании с ожирением остается не достаточно изученным, и поиск маркеров тубулоинтерстициального повреждения почек на доклинической стадии сохраняет свою актуальность.

Цель исследования — оценка уровней васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФ) и липокалина 2 в качестве маркеров ранней диагностики повреждения клубочкового и канальцевого аппарата у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением.

Материалы методы. Группу обследования составили 38 пациентов (средний возраст 42,3±8,3 года, индекс массы тела — 38,0±10,0), страдающих АГ I–II степени, I–II стадии, без органического поражения почек в анамнезе и патологических изменений в общем анализе мочи, креатинина, без ультразвуковых признаков анатомических и структурных изменений почек. Все пациенты ранее не получали антигипертензивную терапию и статины.

В исследование не включали пациентов с вторичными формами АГ, больных с АГ III стадии, III степени, сахарным диабетом, воспалительными заболеваниями миокарда, системными заболеваниями соединительной ткани, онкологическими заболеваниями.

Группу сравнения составили 15 здоровых добровольцев (средний возраст 39,4±5,3 года, индекс массы тела 27,0±1,3), сопоставимых по полу и возрасту.

Всем участникам было проведено общеклиничес-

кое и лабораторное обследование. Уровни липидов, глюкозы плазмы крови, креатинина, мочевой кислоты, трансаминаз, билирубина определяли стандартными биохимическими методами. Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле: масса тела (кг)/рост (м²). СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ мл/мин/1,73 м². Степень снижения СКФ оценивали в соответствии с национальными рекомендациями [6].

Концентрацию мочевых маркеров определяли в утренней порции мочи. Уровни ВЭФ, липокалина 2, микроальбумина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием фотометра Stat-Fax (Awareness Technology Inc., США) и соответствующих наборов реагентов: «Вектор-Бест» («Вектор-Бест», Россия); NGAL Rapid ELISA Kit (BioPorto Diagnostic A/S, Дания); ELISA Micro-Albumin (Orgentec, Германия).

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку полученных данных.

Для статистической обработки результатов использовали программу Statistica 7.0 Rus. Оценивая данные с нормальным распределением, использовали среднее, стандартную ошибку среднего, t-критерий Стьюдента. Данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы и интерквартильного интервала Me [25; 75]. Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия между выборками считали статистически значимыми при p<0,05. Связь признаков оценивали при помощи регрессивного

анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена, связь между значениями считали сильной при R>0,71, средней силы — при R от 0,31 до 0,71, слабой — при R<0,31.

Результаты. У пациентов с АГ, ассоциированной с ожирением, средний уровень систолического артериального давления составил 147,9±7,1 мм рт. ст., диастолического — 98,8±5,0 мм рт. ст., средний стаж АГ — 4,1±2,5 года. Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям была выявлена у всех пациентов. Дислипидемия с гипертриглицеридемией присутствовала у 90%, пониженный уровень липопротеинов высокой плотности — у 31%, а гипергликемия (без диагноза сахарного диабета) — у 68,5% пациентов.

В этой группе по сравнению с группой практически здоровых лиц выявлены повышенные уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, глюкозы, мочевой кислоты, креатинина (табл. 1).

У больных АГ выявлено также незначительное снижение СКФ по сравнению с контрольной группой. Анализ показал, что оптимальная СКФ (>90 мл/мин/1,73 м²) наблюдалась у 37,1% пациентов (n=13); у 37,1% отмечалось незначительное снижение (>60, но <90 мл/мин/1,73 м²), у 8,6% — умеренное снижение (>45, но <60 мл/мин/1,73 м²); у 17% было выявлено повышение СКФ (>110 мл/мин/1,73 м²). Значительное повышение СКФ, равно как и ее снижение было установлено у больных с ожирением III степени.

Анализ показаний позволил определить их отношения. Установлена отрицательная корреляция расчетной СКФ с уровнем диастолического АД (r=-0,4; p=0,04) и прямая достоверная корреляция между величиной окружности талии и уровнями диастолического АД

Таблица 1

Показатели больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением в сравнении с группой практически здоровых лиц (M±SD)

Параметры	Больные с АГ и ожирением (n=38)	Здоровые (n=15)	p
Возраст, годы	42,3±8,3	39,4±5,3	0,7
Объем талии, см	113,2±11,0	80,7±11,0	0,0001
Индекс массы тела, кг/м ²	38,0±10,0	27,0±1,3	0,00001
Систолическое АД, мм рт. ст.	147,9±7,1	128,3±7,2	0,0001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	98,8±5,0	78,5±5,3	0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,8	4,21±0,50	0,0001
Общий холестерин, ммоль/л	5,9±0,9	4,0±0,7	0,004
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,62±0,70	2,43±0,40	0,03
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,31±0,30	1,4±0,1	0,3
Триглицериды, ммоль/л	2,33±1,10	0,57±0,11	0,001
Креатинин, мкмоль/л	78,6±12,5	66,0±10,1	0,01
Мочевая кислота, ммоль/л	391,4±45,4	241,5±86,1	0,009
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	88,5±5,8	112,7±7,6	0,001

Таблица 2

Концентрация биомаркеров почечного повреждения в группах

Показатели	Больные АГ и ожирением (n=38)	Здоровые (n=15)	p
Микроальбумин, мг/мл	25,8 (11,7; 34,0); [8,6; 56,5]	9,4 (5,4; 13,2); [1,4; 20,0]	0,001
Васкулоэндотелиальный фактор роста, пг/мл	79,0 (28; 96,2); [5,0; 342]	15,8 (9,1; 21,7); [2,1; 46,4]	0,0001
Липокалин 2, нг/мл	14,8 (0,0; 20,0); [0,0; 50,0]	1,25 (0,0; 2,5); [0,0; 5,0]	0,001

Примечание. В круглых скобках указаны процентилю (25%; 75%), в квадратных — значения min и max.

($r=0,43$; $p=0,03$), мочевой кислоты ($r=0,5$; $p=0,04$), триглицеридов ($r=0,36$; $p=0,03$), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) ($r=0,5$; $p=0,04$).

Достоверная корреляция выявлена также между уровнем креатинина и холестерина ($r=0,42$; $p=0,045$), ЛПОНП ($r=0,5$; $p=0,04$) и мочевой кислоты ($r=0,48$; $p=0,03$).

Уровни маркеров почечного повреждения — МАУ, ВЭФ и липокалина 2 были значимо выше в группе больных АГ и ожирением (табл. 2). Патологический уровень МАУ (>30 мг/мл) был выявлен у 31,6% из них, 44,7% имели повышенный уровень (10–29 мг/мл).

Установлена положительная корреляция величины МАУ с уровнем диастолического АД ($r=0,7$; $p=0,02$), креатинина ($r=0,42$; $p=0,03$), общего холестерина ($r=0,41$; $p=0,04$) и отрицательная — со значением СКФ ($r=-0,5$; $p=0,03$).

Также была установлена прямая связь между уровнем ВЭФ в моче и систолическим АД ($r=0,49$; $p=0,04$), МАУ ($r=0,47$; $p=0,04$), мочевой кислотой ($r=0,49$; $p=0,04$) и отрицательная — с СКФ ($r=-0,46$; $p=0,03$).

Достоверная корреляция отмечена между уровнями липокалина 2 и МАУ ($r=0,46$; $p=0,04$).

Обсуждение. На сегодняшний день СКФ рассматривают не только в качестве маркера почечного повреждения, но и как фактор риска неблагоприятных исходов у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них. Исследование ALLHAT показало, что у больных АГ с одним и более факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний оптимальная СКФ определяется у 15% пациентов, у 56,7% отмечается незначительное снижение, у 17,2% — умеренное снижение (средний возраст респондентов составил 66 лет). В ряде работ показано, что при снижении СКФ на 5 мл/мин/1,73 м² риск сердечно-сосудистой смертности возрастает на 26%, а снижение с 90 до 60 мл/мин/1,73 м² увеличивает его в 4 раза. Причем связь снижения СКФ с плохими исходами независима от наличия предшествующих АГ и сахарного диабета, липидного спектра, маркеров эндотелиальной дисфункции [7, 8].

В нашем исследовании незначительное снижение СКФ выявлено у 37% пациентов, умеренное снижение — у 8,6%. Меньший процент пациентов со сниженной СКФ можно объяснить более молодым возрастом группы (в среднем — 42 года), небольшим стажем АГ (2–4 года).

Ретроспективный анализ работ, посвященных расчету СКФ, позволил установить критический уровень

СКФ для сердечно-сосудистого прогноза (средний возраст в изучаемой популяции составил 55,5 лет): снижение уровня СКФ до 75 мл/мин/1,73 м² является неблагоприятным в отношении сердечно-сосудистых исходов [3, 7, 9]. В нашей группе 26,3% пациентов имели СКФ ниже 75 мл/мин/1,73 м².

Современные данные трактуют МАУ как маркер ранней почечной дисфункции, генерализованного поражения микрососудистого русла и суммарного сердечно-сосудистого риска. В среднем МАУ выявляется у 30–40% больных, а в ряде случаев — у 72%, что, по-видимому, связано с длительностью и тяжестью АГ [4, 10]. У пациентов с АГ I–II степени частота МАУ составляет в среднем 12–22%, однако при сочетании АГ с ожирением она увеличивается до 30–40% [1, 3]. В нашем исследовании МАУ выявлена у 31,6% больных, что вполне соответствует данным литературы. Также нами обнаружено, что снижение СКФ сопровождается увеличением МАУ, что подтверждает наличие почечного повреждения.

В ряде исследований установлено, что связующим звеном между МАУ и сердечно-сосудистыми рисками может быть избыточная продукция ВЭФ, которая не только повышает проницаемость сосудистой стенки, способствуя геморрагическим и атеросклеротическим процессам, но и увеличивает проницаемость клубочкового фильтра для альбумина [2, 3]. Так, было показано, что у больных мягкой формой АГ маркером раннего почечного повреждения является также ВЭФ, причем была выявлена прямая корреляция между величиной МАУ и уровнем ВЭФ [11]. Полученные данные отражают как наличие эндотелиальной дисфункции, так и активацию механизмов фиброгенеза, которые являются звеньями процессов ремоделирования микрососудистого русла почки при гипертонической нефропатии. В нашем исследовании уровень ВЭФ был статистически значимо выше в группе больных, при этом нами также выявлена прямая корреляция между значениями МАУ и ВЭФ. Кроме того, установлена отрицательная связь ВЭФ и СКФ; это также подтверждает, что ВЭФ служит маркером повреждения клубочка.

В ряде исследований показано, что повышенный уровень липокалина 2 в моче у больных АГ II–III стадии свидетельствует о нарушении функции почек независимо от тяжести АГ и ее длительности [11]. Об этом говорят и полученные нами данные: повышение уровня липокалина 2 в моче обнаружено у больных АГ I–II стадии. Повышенный уровень липокалина 2 как признак канальцевой дисфункции выявлялся у 47,3% больных

АГ, причем у части из них (13%, n=5) его повышение наблюдалось при оптимальном уровне МАУ и нормальном уровне СКФ.

Полученный результат может свидетельствовать о том, что при АГ патологический процесс затрагивает не только клубочковый аппарат, но и почечный каналец. Следовательно, липокалин 2 может служить более ранним маркером повреждения нефрона при АГ.

Таким образом, ранними маркерами почечного повреждения у молодых пациентов с ожирением на ранних стадиях артериальной гипертензии можно считать повышенные уровни ВЭФ, МАУ и липокалина 2 в моче, причем эти изменения возникают раньше, чем изменяется СКФ.

Заключение. У больных неосложненной АГ I–II стадии в сочетании с ожирением маркерами раннего повреждения клубочка являются повышенный уровень микроальбумина и васкулоэндотелиального фактора роста, а канальца — липокалин 2, причем канальцевая дисфункция не всегда ассоциирована с клубочковым повреждением. Снижение скорости клубочковой фильтрации, ассоциированное с уровнями диастолического АД, микроальбумина и васкулоэндотелиального фактора роста, не зависит от уровня липокалина 2.

Финансирование исследования. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-15-00809.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Особенности поражения почек при артериальной гипертонии с наличием и отсутствием метаболического синдрома. *Российский кардиологический журнал* 2008; 6(74): 1–10. Sharipova G.Kh., Chazova I.E. Renal pathology features in arterial hypertension patients with and without metabolic syndrome. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2008; 6(74): 1–10.
2. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Соколова А.В. Оценка почечной функции, степени поражения клубочкового аппарата и тубулоинтерстициальной ткани почек у больных гипертонической болезнью. *Клиническая нефрология* 2011; 6: 16–24. Arutiunov G.P., Oganezova L.G., Sokolova A.V. Assessment of renal function, involvement of renal glomeruli and tubulo-interstitium in patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya nefrologiya* 2011; 6: 16–24.
3. Краснова Е., Федорова Е., Кутырина И., Фомин В. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. *Врач* 2005; 6: 6–9. Krasnova E., Fedorova E., Kutyrina I., Fomin V. Renal disease in obese: clinical, pathogenic and therapeutic aspects. *Vrach* 2005; 6: 6–9.
4. Литвин А. Микроальбуминурия: клиническое значение. *Врач* 2011; 9: 7–13. Litvin A. Microalbuminuria: clinical value. *Vrach* 2011; 9: 7–13.
5. Вельков В.В. NGAL-«ренальный тропонин», ранний маркер острого почечного повреждения: актуальность для нефрологии и кардиохирургии. *Клинико-лабораторный консилиум* 2011; 2: 90–100. Velkov V.V. NGAL — the renal troponin: the early marker of the acute kidney injury: the urgency for nephrology and cardiac surgery. *Kliniko-laboratornyy konsilium* 2011; 2: 90–100.
6. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Клиническая нефрология* 2012; 4: 4–26. Smirnov A.V., Schilov E.M., Dobronravov V.A., Kayukov I.G., Bobkova I.N., Shvecov M.U., Czigin A.N., Schutov A.M. National recommendations. Chronic illness of kidneys: main principles of screening, diagnostics, preventive maintenance and approaches to treatment. *Klinicheskaya nefrologiya* 2012; 4: 4–26.
7. Смирнов А.В., Седов В.М., Лхаахуу Од-Эрдэне, Каюков И.Г., Добронравов В.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7–17. Smirnov A.V., Sedov V.M., Lhaahuu Od-Erdene, Kayukov I.G., Dobronravov V.A., Panina I. Yu. Reduction of the glomerular filtration rate as an independent risk factor of the cardio-vascular disease. *Nefrologiya* 2006; 10(4): 7–17.
8. Шеметов В.Г. Хроническая болезнь почек у больных артериальной гипертензией: частота, факторы риска развития, клинико-прогностическое значение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2012. Shemetov V.G. Khronicheskaya bolezni' pochek u bol'nykh arterial'noy gipertenziiy: chastota, faktory riska razvitiya, kliniko-prognosticheskoe znachenie. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Chronic kidney disease in patients with hypertension: the frequency, risk factors, clinical and prognostic value. PhD Thesis]. Irkutsk; 2012.
9. Крячкова А.А., Савельева С.А., Галлямов М.Г., Шестакова М.В., Кутырина И.М. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. *Нефрология и диализ* 2010; 12(1): 34–38. Kryachkova A.A., Savelyeva S.A., Gallyamov M.G., Shestakova M.V., Kutyrina I.M. The role of obesity in renal injury in patients with metabolic syndrome. *Nefrologiya i dializ* 2010; 12(1): 34–38.
10. Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Чуб С.В. Легкая дисфункция почек у больных эссенциальной гипертензией: клинические проявления и лекарственная терапия. *Нефрология* 2004; 8 (3): 15–21. Kuzmin O.B., Pugaeva M.O., Chub S.V. Mild renal dysfunction in patients with essential hypertension: clinical signs and drug therapy. *Nefrologiya* 2004; 8(3): 15–21.
11. Нанчикеева М.Л. Ранняя стадия поражения почек у больных гипертонической болезнью: клиническое значение, принципы профилактики. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 2010. Nanchikeeva M.L. Rannnyaya stadiya porazheniya pochek u bol'nykh gipertionicheskoy bolezni'yu: klinicheskoe znachenie, printsipy profilaktiki. Avtoref dis. ... dokt. med. nauk [The early stage kidney disease in hypertensive patients: clinical implications, prevention principles. DSc Thesis]. Moscow; 2010.