

© Долінна М. О., Шеховцева Т. Г., 2017

УДК: 615.225.015.4:616.611-002-036.1].03

М.О. ДОЛІННА, Т.Г. ШЕХОВЦЕВА

**ОЦІНКА НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ІНГІБИТОРА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО
ФЕРМЕНТУ РАМІПРИЛУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**

M.A. DOLINNA, T.G. SHEKHOVTSEVA

**ESTIMATION OF NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME
RAMIPRIL IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS**

Запорізький державний медичний університет

Zaporozhye State Medical University

Ключові слова: гломерулонефрит, гломерулосклероз, цистатин С, раміприл.**Keywords:** glomerulonephritis, glomerulosclerosis, cystatin C, ramipril.

Резюме. Цель: изучить взаимосвязь между морфологическими показателями гломерулярного поражения почек и цистатином С (CysC) сыворотки крови у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с сохраненной функцией почек, а также оценить терапевтическую коррекцию выявленных нарушений с помощью иАПФ рамиприла.

Материалы и методы исследования. Обследован 81 больной с ХГН. Пациенты были разделены на 2 клинические группы: больные ХГН с артериальной гипертензией (АГ), ХГН без АГ. Средняя суточная доза рамиприла у больных ХГН с АГ составила $12,8 \pm 5,6$ мг, у пациентов с ХГН без АГ – 2,5 мг.

Для анализа гломерулярного поражения почек у больных ХГН использовались данные нефробиопсий по следующим параметрам: пролиферация мезангиальных клеток, расширение мезангиального матрикса, гломерулосклероз, наличие фиброзных полумесяцев, утолщение капиллярных петель и/или их сращение с капсулой Боумена, утолщение и/или расщепление гломерулярной базальной мембраны, наличие экстракапиллярного компонента в просвете капсулы Боумена. Уровень CysC в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты и обсуждение. Нами статистически подтверждена прямая связь между cysC крови и гломерулосклерозом ($r = 0,85$; $p < 0,05$). Установлено, что метод диагностики гломерулосклероза почек с помощью определения маркера cysC в сыворотке крови является высокочувствительным и специфичным, с эффективностью 96,55%.

Выводы: сывороточный уровень cysC является чувствительным маркером гломерулосклероза почек у больных ХГН с диагностической эффективностью до 97%. Под влиянием 24-недельной терапии иАПФ рамиприлом у больных ХГН с наличием АГ и без наблюдается достоверное снижение маркеров поражения почек, в том числе и cysC сыворотки крови, что подтверждает нефропротекторное действие препарата.

Summary. The aim: to examine the relations between morphological parameters of glomerular kidney damage and cystatin C (cysC) in patients with chronic glomerulonephritis (CGN) with saved renal function, and to estimate the therapeutic correction of identified changes using ACE inhibitor ramipril.

Materials and methods. The study included 81 patients with CGN. Patients were divided into 2 clinical groups: CGN patients with arterial hypertension (AH), CGN without AH. The average daily dose of ramipril in patients with AH was 12.8 ± 5.6 mg, in patients without hypertension – 2.5 mg.

We used kidney biopsy data for the analysis of glomerular renal damage on the following parameters: mesangial proliferation, expansion of mesangial matrix, glomerulosclerosis, presence of fibrous crescents, thickening of capillary loops and/or their fusion with the Bowman's capsule, thickening and/or splitting of the glomerular basement membrane, extra-capillary component presence in the lumen of the Bowman's capsule. The level of cysC in serum was determined by ELISA.

Results. We statistically confirmed a direct link between blood cysC and glomerulosclerosis ($r = 0,85$; $p < 0,05$). It was established that the kidney glomerulosclerosis diagnostics using cysC determination in serum is highly sensitive and specific, with an efficiency of 96.55%.

Conclusion: serum level of cysC is a sensitive marker of kidney glomerulosclerosis in patients with CGN with diagnostic efficiency up to 97%. Under the influence of 24 weeks treatment with an ACE inhibitor ramipril we observed a significant decrease in levels of kidney damage markers, which confirmed nephroprotective effect of the drug.

Долінна Марія Олександрівна
mdolinnaya@yandex.ru

ВСТУП. Соціальне значення проблеми хронічного гломерулонефриту (ХГН) полягає у захворюваності осіб молодого віку, погіршенні якості життя, ранній інвалідизації та смертності хворих [2, 4]. У нозологічній структурі пацієнтів, які отримують ниркову замісну терапію в Україні, показник цієї

патології становить 45% [4]. Крім того, хвороби нирок посідають одне з перших місць серед вторинних гіпертензій [1, 4, 5].

Розвиток гломерулосклерозу є основою формування хронічної ниркової недостатності, тому оцінка ступеня ураження клубочкового апарату нирок має велике значення для хворих на ХГН [5].

Прижиттєва нефробиопсія залишається одним з основних діагностичних методів у сучасній нефрології. Гістологічне дослідження нирок дозволяє не тільки визначати характер патологічних змін, але й прогнозувати ефективність проведеної терапії, ризик несприятливого результату, темпи втрати ниркової функції. Саме тому зріс інтерес до біологічних маркерів, які дозволяють оцінювати активність і стадію ниркового процесу, припускати характер морфологічних змін у нирках, а також моніторувати ефективність лікування [7, 8]. Цистатин С (CysC) у певній мірі забезпечує можливість визначення гломерулярного ураження нирок [6, 7, 8]. Впровадження в рутинну клінічну практику даного маркера на сьогодні обмежене недостатньою доказовою базою, що обумовлює відсутність відомостей щодо стратегії впливу на нього і обґрунтовує доцільність проведення досліджень у цьому напрямку.

На сьогодні інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) за ефективністю і безпекою відповідають «ідеальному» антигіпертензивному засобу. Раміприл – ліпофільний лікарський препарат з двома основними шляхами виведення, відноситься до тривало діючих інгібіторів АПФ (іАПФ). Він не тільки ефективно нормалізує рівень АТ, але і покращує прогноз пацієнтів з нефропатією завдяки зниженню тону еферентної артеріоли та внутрішньогломерулярного тиску, що гальмує проліферацію мезангіальних клітин, зменшує синтез компонентів мезангіального матриксу та рівень протеїнурії [1, 3]. Однак терапія іАПФ використовується пізно внаслідок того, що клінічні ознаки порушення функції нирок з'являються лише після втрати більше 50% нефронів. Саме тому визначаль-

ним чинником для прогнозу хворих на ХГН є рання діагностика та лікування ураження клубочкового апарату нирок.

МЕТА: вивчити взаємозв'язок між морфологічними показниками клубочкового ураження нирок і CysC сироватки крові у хворих на ХГН зі збереженою функцією нирок, а також оцінити терапевтичну корекцію виявлених порушень за допомогою іАПФ раміприлу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. На базі нефрологічного відділення Запорізької обласної клінічної лікарні обстежено 81 хворий на ХГН (середній вік $37,6 \pm 1,3$ років). Діагноз «хронічний гломерулонефрит» був верифікований на підставі клінічних, лабораторних даних і прижиттєвого морфологічного дослідження нирок (ПМДН).

Пацієнти були розділені на 2 клінічні групи: хворі на ХГН з артеріальною гіпертензією (АГ), ХГН без АГ. До першої групи увійшло 49 хворих ХГН з АГ (чоловіки склали 69%, жінки – 31%), які мали середній вік $36,3 \pm 2,3$ років, тривалість захворювання $87,1 \pm 9,8$ місяців. Нефротичний синдром з рівнем протеїнурії (ПУ) вище 3 г/л спостерігався у 8% пацієнтів. Сечовий синдром у вигляді низької ПУ та різного ступеня вираженості еритроцитурії був виявлений у 86% хворих, ПУ вище 1 г/л – у 6%. Середній рівень добової ПУ склав $1,4 \pm 0,1$ г/доб. Друга клінічна група – це 32 хворих на ХГН без АГ. Чоловіки склали 63% групи, жінки – 37%, середній вік $38,7 \pm 7,5$ років, тривалість захворювання $47,1 \pm 6,8$ місяців. Сечовий синдром проявлявся низькою ПУ та різного ступеня вираженості еритроцитурією. Середній рівень добової ПУ склав $0,41 \pm 0,04$ г/доб. У 66% пацієнтів лабораторна картина трактувалась як ремісія. Контрольна група – 20 практично здорових осіб, з яких 10 (50%) – чоловіки, 10 (50%) – жінки, середній вік $40,1 \pm 2,4$ років.

Результати основних клініко-лабораторних параметрів пацієнтів досліджуваних груп представлено в табл. 1.

Таблиця 1

Основні клініко-лабораторні параметри хворих на ХГН ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ХГН з АГ (n = 49)	Хворі на ХГН без АГ (n = 32)
	1	2
Гемоглобін, г/л	$136,5 \pm 2,0$	$138,5 \pm 0,5$
Альбумін крові, г/л	$42,8 \pm 0,7$	$44,1 \pm 0,2$
Холестерин крові, ммоль/л	$5,6 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,4$
Креатинін крові, мкмоль/л	$101,9 \pm 3,5$	$97,2 \pm 2,2$
Мочевина крові, ммоль/л	$5,8 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,3$
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73 м ²	$88,7 \pm 2,2$	$91,3 \pm 2,3$

Статистично значущих відмінностей ($p_{1,2} > 0,05$) за показниками: рівень гемоглобіну, альбуміну, холестерину, мочевины крові, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) між групами хворих на ХГН з АГ і без не виявлено. Досліджувані клінічні групи порівняні між собою за вихідними характеристиками, мають нормальний розподіл і відповідають вимогам репрезентативної вибірки.

Для реалізації мети дослідження лікування обстежених пацієнтів проводилося протягом 24 тижнів з використанням іАПФ раміприлу. Стартова доза для хворих на ХГН з АГ становила 10 мг 1 раз на добу, для пацієнтів з ХГН без АГ – 2,5 мг 1 раз на добу. При обстеженні всі пацієнти не отримували постійної антигіпертензивної терапії або вона була скасована за 48 годин до включення в дослідження. У разі, якщо протягом перших двох тижнів лікування не відзначалося зниження АТ хоча б на 10% у порівнянні з вихідним рівнем, протоколом дослідження передбачалося збільшення дози досліджуваного препарату до 20 мг на добу. При цьому середня добова доза для раміприлу за весь період лікування у хворих на ХГН з АГ склала $12,8 \pm 5,6$ мг. Пацієнти третьої групи – ХГН без АГ, отримували раміприл у дозі 2,5 мг без наступної титрації.

Для аналізу ураження клубочкового апарату нирок у хворих на ХГН використовувалися дані ПМДН. Патогістологічне дослідження біоптату нирки проводилося в лабораторії патогістологічної і імуногістохімічної діагностики ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету.

Аналіз гломерулярного пошкодження нирок проводився за такими параметрами: проліферація мезангіальних клітин, розширення мезангіального матриксу, гломерулосклероз, наявність фіброзних півмісяців, потовщення капілярних петель та/або їх зрощення з капсулою Боумена, потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани, наявність екстракапілярного компонента в просвіті капсули Боумена [9].

Рівень CysC сироватки крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору BioVendor (Чехія) на базі НМЛЦ Запорізького державного медичного університету. Усі значення були отримані в автоматичному режимі й обчислювалися в нг/мл.

Оцінювалась точність діагностики морфологічних змін нирок за рівнем CysC сироватки крові у порівнянні з ПМДН за допомогою розрахунку операційних характеристик тесту, до яких відносять: діагностичну чутливість, діагностичну специфічність та діагностичну ефективність. Операційні характеристики тесту визначаються за умов:

- в групах хворих проводилась діагностика двома методами, один з яких є стандартом (його результати вважаються найточнішими), а інший метод, той який перевіряється на точність;

- обидва методи діагностики використовуються незалежно, тобто результати одного методу є відомими при проведенні другого методу;
- кожен з методів дає позитивні або негативні результати.

Діагностична чутливість (ДЧ, Se) показує частку осіб з позитивним результатом тесту серед осіб з діагнозом, який досліджується. Показник розраховується за формулою:

$$Se = (TP/TP + FN) * 100\%, \quad (1.1)$$

де TP – кількість істинно-позитивних результатів,

FN – кількість хибно-негативних результатів.

Діагностична специфічність (ДС, Sp) показує частку осіб з негативним результатом тесту серед осіб, що не мають досліджуваного діагнозу. Показник розраховується за формулою:

$$Sp = (TN/TN + FP) * 100\%, \quad (1.2)$$

де TN – кількість істинно-негативних результатів,

FP – кількість хибно-позитивних результатів

Діагностична ефективність (ДЕ) визначається, як середнє арифметичне діагностичної чутливості та діагностичної специфічності за формулою:

$$DE = (ДЧ + ДС)/2. \quad (1.3)$$

Отримані дані дослідження статистично оброблені. Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Колмогорова-Смірнова (D). Подання даних відбувалося у вигляді середньої та стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення ($M \pm m$) у разі нормального розподілу та у вигляді медіани та міжквартильного розмаху ($Me: 25\%-75\%$) у разі асиметричного розподілу. Перевірка гіпотези про однорідність двох вибірок здійснювалася за допомогою критерію t Стюдента, але спочатку перевірялася гіпотеза про рівність дисперсій з використанням критерію Фішера. У разі розподілу, відмінного від нормального, використовували U-критерій Манна-Уїтні. При аналізі впливу лікування на досліджувані параметри застосовували процедуру однофакторного дисперсійного аналізу. Порівняння груп за якісною ознакою, а також дослідження частот появи показників, проводили за допомогою критерію χ^2 (аналіз таблиць зв'язаності). Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, здійснювалася за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r) або рангової кореляції Спірмена (R) в залежності від характеру розподілу змінних. Оцінку вірогідності кореляційного зв'язку проводили порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними. Для адекватного математичного описання залежностей використовувався регресійний аналіз, а саме побудова нелінійних (логістичних) моделей. Результати дослідження оброблено з використанням статистич-

ного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 7.0» та «Microsoft Excel 2007». Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ. За допомогою морфологічного дослідження мезангіопр-

ліферативний гломерулонефрит діагностовано у 88% пацієнтів, мембранозний у 7%, мембранопр-ліферативний у 5% хворих.

Нами досліджено рівень CysC сироватки крові у хворих на ХГН і в групі контролю. Результати представлено у табл. 2.

Таблиця 2

Середні рівні CysC сироватки крові у групах хворих на ХГН і контролю (Me: Q25-Q75)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХГН з АГ (n=49)	Хворі на ХГН без АГ (n=32)	Група контролю (n=20)
Цистатин С сироватки крові, нг/мл	2100,0: 1403,7-2414,9	1163,6: 1033,1-1403,7	1092,3: 644,2-1187,7

Ми розглядали cysC сироватки крові як маркер клубочкового пошкодження, тому провели ранговий кореляційний аналіз між рівнем cysC крові і

показниками ураження гломерулярного апарату нирок у групі хворих на ХГН, результати якого представлено в табл. 3.

Таблиця 3

Результати рангового кореляційного аналізу взаємозв'язку між рівнем цистатину С сироватки крові і морфологічними змінами гломерулярного апарату нирок у групі хворих на ХГН

Ураження гломерулярного апарату нирок	Цистатин С сироватки крові	p
Розширення мезангіального матриксу	$r = 0,13$	$p > 0,05$
Потовщення периферійних капілярних петель та/або їх зрощення з капсулою Боумена	$r = 0,21$	$p < 0,05$
Потовщення та/або розщеплення гломерулярної базальної мембрани	$r = 0,30$	$p < 0,05$
Проліферація МК	$r = 0,32$	$p < 0,05$
Наявність екстракапілярного компонента у просвіті капсули Боумена	$r = 0,37$	$p < 0,05$
Наявність фіброзних півмісяців	$r = 0,43$	$p < 0,05$
Гломерулосклероз	$r = 0,85$	$p < 0,05$

Нами встановлено, що між cysC крові і потовщенням та/або розщепленням гломерулярної базальної мембрани ($r = 0,30$; $p < 0,05$), потовщенням периферійних капілярних петель та/або їх зрощенням з капсулою Боумена ($r = 0,21$; $p < 0,05$) існує пряма слабка залежність. Прямий зв'язок середньої сили був виявлений між маркером і проліферацією МК ($r = 0,32$; $p < 0,05$), наявністю екстракапілярного компонента у просвіті капсули Боумена ($r = 0,37$; $p < 0,05$) і фіброзних півмісяців ($r = 0,43$; $p < 0,05$). Статистично підтверджено, що сильний прямий зв'язок існує між cysC крові і гломерулосклерозом ($r = 0,85$; $p < 0,05$).

Ми оцінювали точність діагностики гломерулосклерозу за рівнем біомаркера cysC сироватки крові за допомогою розрахунку операційних характеристик тесту, до яких відносяться діагностична чутливість, специфічність та ефективність. Діагностика гломерулосклерозу здійснювалася двома методами у 81 хворого на ХГН: перший метод – ПМДН, який вважається стандартом діагностики, другий – визначення маркеру cysC у сироватці крові. Результати представлено в табл. 4.

Таблиця 4

Результати діагностики гломерулосклерозу за даними ПМДН та визначення маркеру цистатину С у сироватці крові

Метод	Метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок		
	Діагноз	Діагностований гломерулосклероз	Відсутній гломерулосклероз
Маркер цистатин С сироватки крові	Діагностований гломерулосклероз	27	0
	Відсутній гломерулосклероз	2	52

За даними табл. 4 розраховані діагностична чутливість методу визначення наявності гломерулосклерозу за маркером cysC сироватки крові, яка склала 93,1%, діагностична специфічність – 100%, діагностична ефективність – 96,55%. Аналіз операційних характеристик методу діагностики гломерулосклерозу за допомогою маркера cysC сироватки крові дозволяє зробити висновок, що цей метод діагностики є високочутливим і специфічним, з ефективністю 96,55%.

Для адекватного математичного описання залежностей використовувався регресійний аналіз, а саме побудова нелінійних (логістичних) моделей. Якість нелінійної моделі оцінювалася за допомогою коефіцієнта кореляції між значеннями вхідного ряду та значеннями, розрахованими за допомогою моделі. Чим ближче коефіцієнт кореляції до 1, тим кращою є модель.

Нелінійна модель залежності виявлення гломерулосклерозу за допомогою маркера cysC сироватки крові у хворих на ХГН має такий вигляд:

$$GS_i = \frac{1}{1 + 10000000 \cdot 1,01^{(-CysC_i)}} \quad (1)$$

де GS_i - наявність гломерулосклерозу у хворого; $CysC_i$ - рівень cysC у хворого.

Якість моделі висока, оскільки коефіцієнт кореляції між значеннями вхідного ряду і модельними значеннями дорівнює 0,97.

Аналіз побудованої нелінійної моделі дозволяє зробити висновок, що підвищення рівня cysC сироватки крові вище 2100 нг/мл у хворих на ХГН з високою ймовірністю свідчить про наявність гломерулосклерозу.

Фактичні і модельні значення наявності гломерулосклерозу в залежності від рівня cysC сироватки крові у хворих на ХГН представлено на рис. 1.

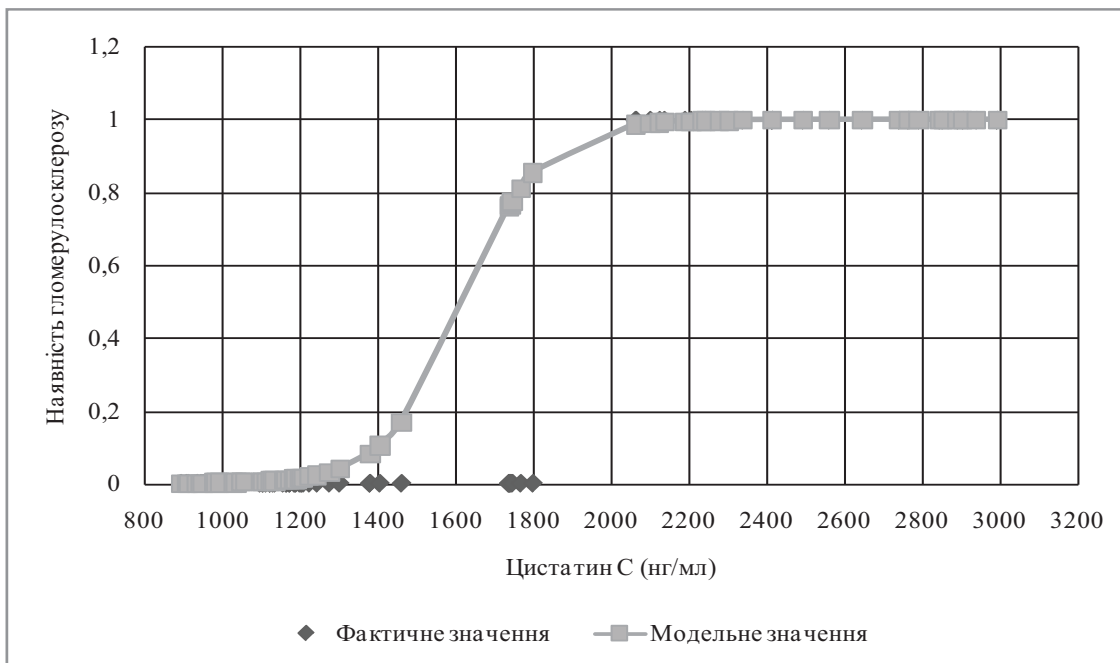


Рис. 1. Фактичні і модельні значення наявності гломерулосклерозу у хворих на хронічний гломерулонефрит.

Динаміку середніх значень основних лабораторних показників у хворих на ХГН до та після лікування представлено в табл. 6.

Таблиця 6

Динаміка середніх значень основних лабораторних показників у хворих на ХГН до та після лікування (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХГН з АГ (n = 49)		Хворі на ХГН без АГ (n = 32)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Протеїнурія, г/л	1,4 ± 0,1	0,43 ± 0,03	0,40 ± 0,040	0,032 ± 0,001
	p < 0,05		p < 0,05	
Креатинін крові, мкмоль/л	101,9 ± 3,8	93,5 ± 2,1	97,2 ± 6,2	87,6 ± 3,1
	p < 0,05		p < 0,05	
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73 м²	80,0 ± 3,9	80,7 ± 2,6	87,5 ± 3,9	90,4 ± 3,0
	p > 0,05		p > 0,05	

У хворих на ХГН з АГ зменшилися такі показники як ПУ та креатинін крові на 69% та 8,2% відповідно ($p < 0,05$). В групі ХГН без АГ вірогідно ($p < 0,05$) знизився рівень ПУ, креатиніну крові на 92% та 9,9% відповідно.

Нами статистично підтверджено, що терапія раміприлом у хворих на ХГН привела до зниження середніх значень маркера гломерулярного ураження нирок. Динаміку маркерів до та після лікування представлено в табл. 7.

Таблиця 7

Динаміка середніх значень маркерів гломерулярного ураження нирок у хворих на ХГН до та після лікування (Ме: 25%-75%)

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХГН з АГ (n=49)		Хворі на ХГН без АГ (n=32)	
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії
CysC крові, нг/мл	2100,0: 1403,7-2414,9	1516,2: 1237,4-1873,3*	1163,6: 1033,1-1403,7	1021,2: 915,3-1500,0*

Примітка:* - статистична значущість різниць у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$).

У хворих на ХГН з АГ рівень cysC сироватки крові зменшився на 20,3% ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з ХГН без АГ також було відмічено статистично достовірне зниження маркера на 13,0% ($p < 0,05$).

Таким чином, під впливом 24-тижневої терапії раміприлом зменшився рівень маркера гломерулярного ураження нирок – cysC сироватки крові, що підтверджує нефропротекторний ефект інгібітора АПФ раміприлу.

ВИСНОВКИ:

1. У хворих на ХГН встановлений кореляційний зв'язок між cysC та наявністю гломерулосклерозу ($r = 0,86$; $p < 0,05$).
2. Сироватковий рівень cysC є найчутливішим маркером ураження клубочкового апарату нирок у хворих на ХГН, з діагностичною ефективністю до 97%.
3. Під впливом 24-тижневої терапії іАПФ раміприлом у хворих на ХГН з наявністю АГ і без спостерігається достовірне зниження рівня маркера ураження клубочкового апарату – cysC крові, що підтверджує нефропротекторну дію препарату.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах 2012 // *Новости медицины и фармации*. – 2012. – № 12 (422). – С. 12–55.
2. *Візір В. А.* Гломерулонефрити і тубулоінтерстиціальні нефрити : навчальний посібник / В. А. Візір, Т. Г. Шеховцева, С. І. Свистун. – Запоріжжя, 2010. – 146 с.

3. *Визир В. А.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в программах превенции кардиоваскулярных событий у пациентов высокого риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // *Артериальная гипертензия*. – 2012. – № 2 (22). – С. 89–99.
4. Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок / [М. О. Колесник, І. І. Лапчинська, В. К. Ташук и др.]. – К., 2010. – 224 с.
5. *Гарсиа-Донауре Ж. А.* Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме / Ж. А. Гарсиа-Донауре, Л. М. Руилопе // *Нефрология*. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 11–19.
6. *Каюков И. Г.* Цистатин С в современной медицине / И. Г. Каюков, А. В. Смирнов, В. Л. Эмануэль // *Нефрология*. – 2012. – № 16 (1). – С. 22–39.
7. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, О. В. Галкина [и др.] // *Нефрология*. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 60–69.
8. Biomarkers in chronic kidney disease: a review / R. G. Fasset, K. S. Venuthurupalli, C. G. Glenda [et al.] // *Kidney Int*. – 2011. – Vol. 80. – P. 806–821.
9. *Coppo R.* The new oxford clinic-pathological classification of IgA nephropathy / R. Coppo, D. Catturan // *Sec. Biol. Med. Sci*. – 2010. – MASA, XXXI, № 1. – P. 241–248.

Надійшла до редакції 22.12.2016

Прийнята до друку 01.03.2017