Изменение функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев у лиц с дислипидемией на фоне ожирения, осложненной сахарным диабетом 2 типа, при приеме симвастатина в аспекте кардиоренального синдрома

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0004

© В. Ю. Копылов

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург

Для цитирования: Копылов Владимир Юрьевич. Изменение функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев у лиц с дислипидемией на фоне ожирения, осложненной сахарным диабетом 2 типа, при приеме симвастатина в аспекте кардиоренального синдрома. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2020; 2(39): 26–32.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0004

Абстракт

Цель. Оценить изменение уровня активности почечных органоспецифичных ферментов нейтральной α -глюкозидазы (НАГ) и L-аланинаминопептидазы (ЛАП) у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения, осложненной сахарным диабетом 2 типа (СД2), при терапии симвастатином в течение трех месяцев.

Материалы и методы. Исследовано 86 человек. 30 обследуемых составили контрольную группу практически здоровых лиц (14 мужчин и 16 женщин). Группу сравнения составили 27 обследуемых – 11 мужчин и 16 женщин. Основную группу (14 обследуемых) составили лица с хронической сердечной недостаточностью I стадии (ХСН I), страдающие сахарным диабетом 2 типа (7 мужчин и 7 женщин) и 15 обследуемых с ХСН I без сахарного диабета 2 типа (5 мужчин и 10 женщин). Пациенты основной группы принимали симвастатин в суточной дозе 20 мг.

Результаты. Согласно полученным данным уровень активности НАГ в группе сравнения ($1,75 \pm 0,16$ нкат/1 ммоль креатинина мочи), у пациентов основной группы без СД2 ($22,75 \pm 5,97$ нкат/1 ммоль креатинина мочи) и у пациентов группы с наличием СД2 ($17,27 \pm 2,47$ нкат/1 ммоль креатинина мочи) достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы ($1,34 \pm 0,14$ нкат/1 ммоль креатинина мочи). Так же и уровень ЛАП в группах сравнения ($1,17 \pm 0,21$ нкат/1 ммоль креатинина мочи), у пациентов основной группы без СД2 ($16,57 \pm 3,68$ нкат/1 ммоль креатинина мочи) и у пациентов основной группы с СД2 ($22,91 \pm 4,26$ нкат/1 ммоль креатинина мочи) достоверно выше, чем у исследуемых контрольной группы ($0,72 \pm 0,09$ нкат/1 ммоль креатинина мочи). Через 3 месяца приема симвастатина в дозе 20 мг в сутки пациентами основной группы наблюдается снижение активности как НАГ ($13,17 \pm 2,71$ нкат/1 ммоль креатинина мочи), так и ЛАП ($9,4 \pm 1,62$ нкат/1 ммоль креатинина мочи) в моче пациентов без СД2, снижение активности ЛАП ($14,9 \pm 3,72$ нкат/1 ммоль креатинина мочи) и рост активности НАГ ($26,7 \pm 6,03$ нкат/1 ммоль креатинина мочи) – у пациентов с СД2.

Заключение. Прием симвастатина у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения без СД2 снижает уровень активности НАГ и ЛАП, у пациентов с СД2 происходит снижение активности ЛАП при одновременном повышении концентрации НАГ в моче.

Ключевые слова: ожирение, липидный спектр, ферментурия, сахарный диабет 2 типа, симвастатин.

Changes in the functional state of the epithelium of the proximal renal tubules in individuals with dyslipidemia associated with obesity complications of type 2 diabetes, when taking simvastatin, in the aspect of cardio-renal syndrome

V. Y. Kopylov

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Abstract

Goal. To assess the change in the level of activity of renal organ-specific enzymes neutral α -glucosidase (NAG) and L-alanine aminopeptidase (PAP) in patients with dyslipidemia on the background of obesity complicated by type 2 diabetes mellitus (DM2) during simvastatin therapy for three months.

Materials and methods. 86 people were studied. 30 subjects were a control group of healthy individuals, 14 men and 16 women. The comparison group consisted of 27 subjects-11 men and 16 women. The main group-14 subjects were persons suffering from type 2 diabetes, of which 7 are male and 7 are female, and 15 subjects without type 2 diabetes, 5 men and 10 women. Patients in the main group took simvastatin at a daily dose of 20 mg.

Results. According to the data obtained the level of activity of NAG in the comparison group $1,75 \pm 0,16$ nkat/mmol creatinine 1 urine, patients of the main group without T2DM of $22,75 \pm 5,97$ nkat/1 mmol of creatinine and urine of the patients with the presence of T2DM $17,27 \pm 2,47$ nkat/1 mmol of urine creatinine was significantly higher than in patients of control group $1,34 \pm 0,14$ nkat/1 mmol of urine creatinine. Similarly, the level of CLUTCHES in the comparison group was $1.17 \pm 0,21$ nkat/mmol creatinine 1 urine, patients of the main group without T2DM accounting period $16.57 \pm 3,68$ nkat/1 mmol of creatinine and urine of the patients of the main group with T2DM $22,91 \pm 4,26$ nkat/1 mmol of urine creatinine significantly higher in the investigated control group $0,72 \pm 0,09$ nkat/1 mmol of urine creatinine. After 3 months of taking simvastatin at a dose of 20 mg per day the study group patients, a decrease in activity as the NAGA of $13.17 \pm 2,71$ nkat/mmol creatinine 1 urine and PAWS of $9.4 \pm 1,62$ nkat/1 mmol of urine creatinine in the urine of patients without T2DM, the reduction in the activity of the CLUTCHES of $14.9 \pm 3,72$ nkat/1 mmol of urine creatinine and increased activity of NAG was $26.7 \pm 6,03$ in patients with T2DM.

Conclusion. Simvastatin administration in patients with dyslipidemia on the background of obesity, without SD2 reduces the level of activity of NAG and PAWS, in patients with SD2, there is a decrease in the activity of PAWS, while increasing the concentration of NAG in the urine.

Keywords: obesity, lipid spectrum, fermenturia, type 2 diabetes, simvastatin.

В настоящее время в основе понимания процессов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежит концепция сердечно-сосудистого, кардиоцеребрального и почечного континуума [1–3].

Сердечно-сосудистый континуум – это цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска (артериальной гипертонии (АГ), сахарного диабета (СД), дислипидемии, ожирения, курения и др.) через постепенное возникновение и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) до развития сердечной недостаточности (СН) и летального исхода [4].

Параллельно этим процессам в большинстве случаев развивается и прогрессирует патология почек от факторов риска, большинство из которых являются общими для сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, через появление

альбуминурии различной степени выраженности, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до развития терминальной почечной недостаточности (ПН) и летального исхода [5–7].

В течение последних 10 лет все чаще говорят о проблеме «двойной эпидемии» сердечной и почечной недостаточности [8], поскольку у многих больных одновременно имеются проявления этих двух клинических состояний, что привело к широкому распространению понятия «кардиоренальный синдром» [9–13].

Еще одним патогенетическим звеном, участвующим в развитии поражения почек при СН, может являться атеросклероз. С одной стороны, патология почек и снижение их функциональной способности – известный фактор риска развития атеросклероза. С другой стороны, атеросклероз может приводить к нарушению кровоснабжения, повреждению и дисфункции почек и в ряде случаев – к ишемической болезни почек. В связи с этим

атеросклероз и патология почек могут взаимно усиливать друг друга и способствовать прогрессированию кардиоренального синдрома [14]. В некоторых работах среди механизмов развития дисфункции почек при ХСН также указывается дислипидемия, нарушения коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [15, 16].

В настоящее время ожирение стало одной из наиболее важных медико-социальных проблем в мире в связи с его высокой распространенностью и существенными затратами на преодоление его последствий. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации составляют 59,2% и 24,1% соответственно [16]. По данным 7 доклада ООН, в 2013 году Российская Федерация занимала 19-е место среди всех стран мира по распространенности ожирения, отставая от возглавлявших список Мексики и США на 8%. По данным многоцентрового (11 регионов РФ) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) с участием 25 224 человек в возрасте 25–64 лет распространенность ожирения в популяции составила 29,7% [17].

За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире выросла почти на 30–50% среди взрослых и детей соответственно [18].

Сегодня ожирение рассматривается как важнейший фактор риска не только сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (по данным Всемирной организации здравоохранения, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44–57% всех случаев сахарного диабета 2 типа, 17–23% случаев ишемической болезни сердца, 17% — артериальной гипертензии, 30% — желчнокаменной болезни, 14% — остеоартрита, 11% — злокачественных новообразований [19, 20]), но и нарушения репродуктивной функции и развития онкологических заболеваний [21, 22]. В целом ожирение по экспертным оценкам приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти в 4 раза и смертности в результате онкологических заболеваний в 2 раза [23, 24].

Эпидемиологические данные о распространенности дислипидемии у больных с ожирением получены из наблюдательных и кросс-секционных исследований (WHO MONICA и HAPPIE), согласно которым абдоминальное ожирение имело место у 59% мужчин и 79% женщин с дислипидемией. При ожирении значительно чаще встречаются гипертриглицеридемия и снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [25, 26].

Ожирение рассматривается как одна из значимых причин развития хронической болезни почек (ХБП). Патологический процесс, развивающийся в почках при ожирении, называется гломерулопатией, обусловленной ожирением (ГО) (obesity-related glomerulopathy). Для ГО характерно

значимое (> 1,34 раза) увеличение объема клубочка, развитие гломерулярного сегментарного склероза, увеличение мезангия, утончение гломерулярной мембраны с последующим снижением числа функционирующих клубочков и развитием интерстициального фиброза и атрофии канальцев [19, 26–28].

В последние годы при изучении механизмов прогрессирования нефропатий все большее внимание привлекает к себе роль тубулоинтерстициальных изменений. Было замечено, что уровень креатинина сыворотки у больных ПН больше коррелирует с тубулоинтерстициальными изменениями, чем с клубочковыми. В течение многих лет ведущую роль тубулоинтерстициальных изменений в прогрессировании ПН отстаивают М.Я. Ратнер и соавт. и А. Bohle [10, 29]. По выражению Bohle, «ахилловой пятой» почечной функции является не клубочек, а постгломерулярные капилляры. При этом подчеркивается, что даже тяжелое поражение клубочков не приводит к хронической почечной недостаточности (ХПН) в отсутствие тубулоинтерстициальных изменений.

В повреждении канальцев и интерстиция играет роль целый ряд факторов — протеинурия, трансферинурия, активация альтернативного пути комплемента, вызванная повышением продукции аммония в остаточных нефронах, избыток образования в канальцах свободных радикалов кислорода из-за повышенной метаболической нагрузки, а также ухудшение кровоснабжения канальцев.

Результаты ряда исследований, проведенных в 80–90-е годы, позволяют предположить, что ведущим фактором повреждающего действия липидов на почки является обусловленное гиперлипидемией отложение липидов в структурах почки. Установлено, что гиперхолестериновая диета у экспериментальных животных сопровождается накоплением холестериновых кристаллов в клубочках, а также увеличением мезангиального матрикса, гиперклеточностью мезангия и моноцитарной инфильтрацией.

Существуют различные способы определения состояния проксимальных канальцев почек: исследуются спектр свободных аминокислот плазмы крови в моче, а также их клиренс, состояние активного транспорта глюкозы, почечный клиренс фосфатов, реабсорбция воды и электролитов. Для выявления повреждения эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев широко используется энзимодиагностика.

Разработка новых диагностических критериев тубулярного повреждения является сегодня актуальной задачей. Гистоэнзимологические исследования показали, что эпителий канальцев почек очень богат ферментами. При его повреждении выход этих ферментов в мочу резко возрастает. Распределены ферменты по канальцевой системе неравномерно. Наибольшее их содержание характерно для проксимальных

канальцев, в эпителии которых содержатся N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза, β-глюкуронидаза, β-галактозидаза, кислая и нейтральная α-глюкозидаза, щелочная фосфатаза и другие. Внутри клеток эти ферменты также имеют различную локализацию: β-гексозаминидаза (N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза), β-глюкуронидаза, β-галактозидаза и кислая α-глюкозидаза располагаются в лизосомах, нейтральная α-глюкозидаза – частично в цитозоле, частично в мембранах щеточной каймы (мембраносвязанная форма). Другие ферменты локализуются в митохондриях (сукцинатдегидрогиназа, глутаматдегидрогиназа, частично малатдегидрогиназа). При незначительной степени повреждений почечной ткани в моче возрастает активность ферментов, связанных преимущественно с плазматической мембраной, при выраженном повреждении повышается активность цитоплазматических и лизосомальных ферментов (L-аланинаминопептидаза, β-глюкуронидаза, β-гексозаминидаза), при некрозе клеток увеличивается активность митохондриальных ферментов (глутатион-S-трансфераза) [30].

Большинство энзимов не являются органоспецифичными, то есть кроме почек они содержатся в больших количествах и во многих других органах и тканях, поражение которых может способствовать усиленному выходу их в плазму крови и затем увеличению их экскреции с мочой. Это объясняет особый интерес нефрологов к исследованию ферментов, имеющих исключительно почечное происхождение, экскреция которых с мочой не зависит от состояния других органов и тканей.

Наибольший интерес заслуживает определение активности в моче ферментов, имеющих исключительно почечное происхождение, поскольку их концентрация меняется уже при незначительном обратимом повреждении почечной ткани. Данными ферментами являются НАГ и ЛАП [30].

Цель

Оценить изменение уровня активности почечных органоспецифичных ферментов НАГ и ЛАП у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения, осложненной СД2, при терапии симвастатином в течение трех месяцев.

Материалы и методы

Отбор пациентов производился на базе эндокринологического и кардиологического отделений ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница». Критериями отбора были уровень общего холестерина крови выше 6,0 ммоль/л, отсутствие грубой дисфункции органов и систем (тиреотоксикоз, терминальная хроническая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, застойная сердечная недостаточность), отсутствие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем).

В исследование были включены 86 человек. 30 обследуемых составили контрольную группу практически здоровых лиц: 14 мужчин и 16 женщин, средний возраст – $20,67 \pm 0,18$ года, индекс массы тела – $21,36 \pm 0,4$ кг/м². Группу сравнения составили 27 обследуемых: 11 мужчин и 16 женщин, средний возраст – $22,38 \pm 0,76$ года, индекс массы тела – $31,48 \pm 0,56$ кг/м². Основную группу составили 14 (7 мужчин и 7 женщин) обследуемых с СД2: средний возраст – $46,15 \pm 3,61$ года, индекс массы тела – $30,37 \pm 1,11$ кг/м², и 15 обследуемых без СД2: 5 мужчин и 10 женщин, средний возраст – $56,8 \pm 1,8$ года, индекс массы тела – $30,28 \pm 1,11$ кг/м². Пациентам основной группы был назначен симвастатин в суточной дозе 20 мг в течение 3 месяцев.

Лечение пациентов основной группы, помимо назначения симвастатина, проводилось согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа.

Всем обследуемым проводилось определение показателей липидного спектра крови: общий холестерин (ОХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триацилглицериды (ТАГ), индекс атерогенности (ИАГ) в начале исследования, а пациентам основной группы еще и после 3 месяцев приема симвастатина. У обследуемых основной группы определялись уровни активности НАГ и ЛАП в диализованной моче в начале исследования и через 3 месяца, а у представителей контрольной группы и группы сравнения активность ферментов оценивалась только в начале исследования. Группа сравнения была включена в исследование с целью оценки функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев на этапе перехода от нормы к клинически значимой патологии.

До начала отбора пациентов было получено разрешение Локально-этического комитета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, и от каждого обследуемого получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования

В результате проведенного исследования были получены данные, указанные в табл. 1–4.

Выводы

1. Данное исследование в очередной раз доказало эффективность симвастатина в виде улучшения показателей липидного обмена сыворотки крови исследуемых основной группы, причем у пациентов без сахарного диабета 2 типа все показатели улучшились статистически достоверно.

2. В результате оценки активности НАГ и ЛАП вначале исследования было выявлено рост концентрации данных анализов у обследуемых лиц

Таблица 1. Показатели липидного спектра в исследуемых группах в начале исследования

Показатели	Группы			
	контрольная	сравнения	ХСН I без СД2	ХСН I + СД2
ОХС	4,59 ± 0,15	4,79 ± 0,13	6,31* ± 0,17	6,27* ± 0,23
ЛПВП	1,05 ± 0,05	0,91 ± 0,05	1,20* ± 0,08	1,11 ± 0,06
ЛПНП	3,16 ± 0,18	3,31 ± 0,13	3,74* ± 0,19	3,78* ± 0,34
ТАГ	0,99 ± 0,06	1,26 ± 0,12	2,13* ± 0,27	2,29* ± 0,37
ИАГ	3,46 ± 0,14	4,56 ± 0,25	4,62* ± 0,74	4,06 ± 0,46

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТАГ – триацилглицериды; ИАГ – индекс атерогенности, * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Таблица 2. Показатели липидного спектра основной группы после терапии симвастатином (в ммоль/л)

Показатели	ХСН I без СД2		ХСН I + СД2	
	начало	через 3 месяца	начало	через 3 месяца
ОХС	6,31 ± 0,17	5,15* ± 0,20	6,27 ± 0,23	5,18* ± 0,18
ЛПВП	1,20 ± 0,08	1,52* ± 0,10	1,11 ± 0,06	1,20 ± 0,06
ЛПНП	3,74 ± 0,19	2,90* ± 0,17	3,78 ± 0,34	3,16 ± 0,16
ТАГ	2,13 ± 0,27	1,62* ± 0,21	2,29 ± 0,37	1,80 ± 0,16
ИАГ	4,62 ± 0,74	2,54* ± 0,20	4,06 ± 0,46	3,45 ± 0,28

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТАГ – триацилглицериды; ИАГ – индекс атерогенности, * $p < 0,05$ по сравнению с началом исследования

Таблица 3. Активность ферментов в начале исследования (в нкат/1 ммоль креатинина мочи)

	Исследуемые группы			
	контрольная	сравнения	без СД2	с СД2
Нейтральная α -глюкозидаза	1,34 ± 0,14	1,75* ± 0,16	22,75* ± 5,97	17,27* ± 2,47
L-аланинаминопептидаза	0,72 ± 0,09	1,17* ± 0,21	16,57* ± 3,68	22,91* ± 4,26

Примечание: СД – сахарный диабет; * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой

Таблица 4. Активность ферментов основной группы после 3 месяцев приема симвастатина (в нкат/1 ммоль креатинина мочи)

	ХСН I без СД2		ХСН I + СД2	
	начало	через 3 месяца	начало	через 3 месяца
Нейтральная α -глюкозидаза	22,75 ± 5,97	13,17* ± 2,71	17,27 ± 2,47	26,7 ± 6,03
L-аланинаминопептидаза	16,57 ± 3,68	9,4* ± 1,62	22,91 ± 4,26	14,9 ± 3,72

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; * $p < 0,05$ по сравнению с началом исследования

с ожирением и особенно у пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой, что говорит о несомненном усугублении трофики эпителия проксимальных почечных канальцев у лиц с дислипидемией.

3. Через 3 месяца приема симвастатина пациентами основной группы без СД2 в дозировке 20 мг/сут, наблюдается снижение активности НАГ и ЛАП.

4. У исследуемых основной группы с СД2 через 3 месяца приема симвастатина наблюдается

снижение ЛАП, тогда как активность НАГ повышается, что, вероятнее всего, свидетельствует об усугублении дистрофии эпителия щеточной каемки проксимальных почечных канальцев.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Dzaui VJ, Antman EM, Black HR. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation*. 2006; 114 (25): 2871–2891.
2. Dzaui V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991; 121 (4 Pt 1): 1244–1263.
3. Dzaui VJ, Antman EM, Black HR. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114 (25): 2850–2870.
4. Karpov YuA, Gendlin GE. Efficiency of angiotensin receptor blockers at different stages of the cardiovascular continuum – focus on valsartan. *Atmosphere. News of Cardiology*. 2012; 2: 27–31. [In Russian]. Карпов Ю.А., Гендлин ГЕ, Эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина на разных этапах сердечнососудистого континуума – фокус на валсартан. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2012; 2: 27–31.
5. Bagshaw SM, Cruz DN. Epidemiology of cardiorenal syndromes. *Contrib Nephrol*. 2010; 165: 68–82.
6. Farag YM, Gaballa MR. Diabetes: an overview of a rising epidemic. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011; 26: 28–35.
7. Garcia-Donaire JA, Ruizlope LM. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *Int J Nephrol*. 2011; 2011: 975782.
8. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NME, Achoki T. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384 (9945): 766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
9. Kobalava ZHD, Dmitrov TB. Cardiorenal Syndrome. *Russ Med J*. 2003; 11(12): 699–702 [In Russian]. Кобалава ЖД, Дмитрова ТБ, Кардиоренальный синдром. *РМЖ*. 2003; 11(12): 699–702.
10. Ratner M Ya, Serov VV, Rosenfeld BI. Clinical and morphological variants and prognosis of chronic glomerulonephritis. *Rubbed. arch*. 1983; 6: 14–9. [In Russian]. Ратнер МЯ, Серов ВВ, Розенфельд БИ. Клинико-морфологические варианты и прогноз хронического гломерулонефрита. *Тер. арх*. 1983; 6: 14–9.
11. Smirnov, AV, Dobronravov, VA, Kayukov, IV. Cardiorenal Continuum: The Pathogenetic Basis of Preventive Nephrology. *Nephrology*. 2005; 9(3): 7–15 [In Russian]. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИВ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*. 2005; 9(3): 7–15.
12. Storozhakov GI, Gendlin GE, Reznik EV. The heart is ill – the kidneys suffer: cardiorenal syndrome in chronic heart failure. *Medical business*. 2009; 1: 27–36 [In Russian]. Сторожаков ГИ, Гендлин ГЕ, Резник ЕВ. Болеет сердце – страдают почки: кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности. *Лечебное дело*. 2009; 1: 27–36.
13. Shutov AM, Mashina TV, Marder NYA. Chronic heart failure in patients with chronic kidney disease. *Nephrology and dialysis*. 2005; 7(2): 140–144 [In Russian]. Шутов АМ, Машина ТВ, Мардер НЯ. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ*. 2005; 7(2): 140–144.
14. Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9 (2): 99–111.
15. Dobre D, Rossignol P, Metra M. Can we prevent or treat renal dysfunction in chronic heart failure? *Heart Fail Rev*. 2012; 17 (2): 283–290.

16. Mahmood TA, Arulkumaran S. *Obesity: A ticking time bomb for reproductive health*. Newnes, 2012.
17. Muromtseva GA. *Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. Cardiovasc ther prevent*. 2014; 13 (6): 4–11. [In Russian]. Муромцева ГА. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 4–11.
18. McCullough PA. *Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcomes?* *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41 (5): 725–728.
19. James WPT, Jackson-Leach R, Mburdu CN, Kalamara E, Shayeghi M, Rigby N, Nishida C, Rodgers A. *Overweight and Obesity. In Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors: eds. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. WHO, Geneva, 2003.*
20. Waters J, Ashford J, Jøger B. *Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension—results of the TOPIC (Trial Of Physiotens In Combination) Study. J Clin Basic Cardiol*. 1999; 2 (2): 219–224.
21. Katayama S, Yagi S, Yamamoto H. *Is renoprotection by angiotensin receptor blocker dependent on blood pressure?: the Saitama Medical School, Albuminuria Reduction in Diabetics with Valsartan (STAR) study. Hypertens Res*. 2007; 30 (6): 529–533.
22. Ligibel JA, Alfano CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Burger RA. *American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. J Clin Oncol*. 2014; 32 (31): 3568–3574.
23. James WPT, Jackson-Leach R, Mburdu CN, Kalamara E, Shayeghi M, Rigby N, Nishida C, Rodgers A. *Overweight and Obesity. In Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors: eds. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. WHO, Geneva, 2003.*
24. Jiao L, Silverman D, Schairer C. *Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. Can Caus Control*. 2010; 21 (8): 1305–1314.
25. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. *Obesity and reproductive function. Obst Gyn Clin North Am*. 2012; 39 (4): 479–493.
26. Pokbrel N, Maharjan N, Dhakal B, Arora RR. *Cardiorenal syndrome: A literature review. Exp Clin Cardiol*. 2008; 13 (4): 165–170.
27. Adelman RD. *Obesity and renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002; 11 (3): 331–335.
28. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. *The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. Am Soc Nephrol*. 2003; 14 (6): 1480–1486.
29. Boble A, Mutter G, Webrmann W. *Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies and chronic interstitial nephritides. Kidney Int*. 1996; 331: 371–374.
30. Lavrenova TP. *The enzymes of the urine and their significance for the diagnosis of renal disease: review of lit. Lab Case*. 1990; 7: 3–6 [In Russian] (Лавренова Т.П. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек: обзор лит. Лаб. дело. 1990; 7: 3–6).