

© Долінна М.О., Шеховцева Т.Г., 2017

УДК: 615.225.015.4:616.61-018:616.611-002-036.1].03

М.О. ДОЛІННА, Т.Г. ШЕХОВЦЕВА

ВПЛИВ ІНГІБИТОРА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ РАМІПРИЛУ НА ПОКАЗНИКИ ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІАЛЬНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК У ХВОРИХ НА ХХН І-ІІ СТ.: ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

M.A. DOLINNAYA, T.G. SHEKHOVTSEVA

INFLUENCE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME RAMIPRIL ON INDICATORS OF TUBULO-INTERSTITIAL RENAL DAMAGE IN PATIENTS WITH CKD I-II: GLOMERULONEPHRITIS

Запорізький державний медичний університет

Zaporozhye State Medical University

Ключові слова: гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальне ураження, ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), інтерлейкін-18, раміприл.

Keywords: glomerulonephritis, tubulointerstitial damage, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), interleukin-18, ramipril.

Резюме. Цель: изучить взаимосвязь между морфологическими показателями тубулоинтерстициального (ТИТ) поражения почек и липокалином, ассоциированным с желатиназой нейтрофилов (NGAL), интерлейкином-18 (IL-18) 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 поражения ТИТ почек у больных ХГН использовались данные нефробиопсий по следующим параметрам: дистрофические и некротические изменения эпителия канальцев, утолщение и/или расщепление тубулярной базальной мембраны, наличие клеточных инфильтратов, интерстициального фиброза (ИФ). Уровни NGAL и IL-18 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты и обсуждение. Нами статистически подтверждена прямая связь между NGAL крови и ИФ ($r=+0,65$; $p<0,05$), IL-18 крови и дистрофическими изменениями эпителия канальцев ($r=+0,81$; $p<0,05$). Установлено, что метод диагностики ИФ почек с помощью определения маркера NGAL в сыворотке крови является высокочувствительным и специфичным, с эффективностью 95,3 %, а дистрофических изменений эпителия канальцев почек с помощью маркера IL-18 в крови – 96,6 %.

Выводы: сывороточные уровни NGAL и IL-18 являются чувствительными маркерами поражения ТИТ 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 уровней маркеров поражения ТИТ почек, что подтверждает нефропротекторное действие препарата.

Долінна Марія Олександрівна
mdolinnaya@yandex.ru

Summary. *The aim: to examine the relations between morphological tubulointerstitial (TIT) parameters of kidney damage and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and interleukin-18 (IL-18) of blood serum 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 $12,8 \pm 5,6$ mg, in patients without hypertension – 2,5 mg.

We used kidney biopsy data for the analysis of renal damage on the following parameters: dystrophic and necrotic changes in tubular epithelium, thickening and/or cleavage of tubular basement membrane, presence of cellular infiltration, interstitial fibrosis (IF). The level of NGAL and IL-18 in serum were determined by ELISA.

Results. We statistically confirmed a direct link between blood NGAL and IF ($r=+0,65$; $p<0,05$), blood IL-18 and dystrophic changes in tubular epithelium ($r=+0,81$; $p<0,05$). It was established that the kidney IF diagnostic using NGAL determination in serum is highly sensitive and specific, with an efficiency of 95,3 %, and dystrophic changes in tubular epithelium via serum IL-18 – 96,6 %.

Conclusion: serum levels of NGAL and IL-18 are sensitive markers of kidney TIT damage 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 markers of kidney TIT damage, that confirmed nephroprotective effect of the drug.

ВСТУП. Розвиток дистрофічних змін епітелію каналців нирок і тубулоінтерстиціального фіброзу є основою прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН), тому оцінка ступеню ураження тубулоінтерстицію має велике значення для хворих на гломерулонефрит (ГН). Саме тому зріс інтерес до біологічних маркерів, які дозволяють припускати характер морфологічних змін у нирках, а також моніторувати ефективність лікування [3, 4, 5]. Ліпокалін, асоційований з желатиназою нейтрофілів (NGAL), інтерлейкін-18 (IL-18) у певній мірі забезпечують можливість визначення тубулярного ураження [4, 5]. Впровадження в рутинну клінічну практику даних маркерів на сьогодні обмежене недостатньою доказовою базою, що обумовлює відсутність відомостей щодо стратегії впливу на них і обґрунтовує доцільність проведення досліджень у цьому напрямку.

На сьогодні інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) за ефективністю і безпекою відповідають «ідеальному» антигіпертензивному засобу [1, 2]. Раміприл – ліпофільний лікарський препарат з двома основними шляхами виведення, відноситься до тривало діючих інгібіторів АПФ (іАПФ). Він не тільки ефективно нормалізує рівень артеріального тиску (АТ), але і покращує прогноз пацієнтів з нефропатією завдяки зниженню тону сферентної артеріоли та внутрішньогломерулярного тиску, що гальмує проліферацію мезангіальних клітин, зменшує синтез компонентів мезангіального матриксу та рівень протеїнурії [1]. Однак терапія іАПФ використовується пізно внаслідок того, що клінічні ознаки порушення функції нирок з'являються лише після втрати більше 50% нефронів. Саме тому визначальним чинником для прогнозу хворих на ХГН є рання діагностика та лікування ураження тубулоінтерстиціальної тканини (ТІТ) нирок.

МЕТА: вивчити взаємозв'язок між морфологічними показниками тубулоінтерстиціального ураження нирок та маркерами сироватки крові

(NGAL і IL-18) у хворих на ХХН I-II ст.: ГН, а також оцінити терапевтичну корекцію виявлених порушень за допомогою раміприлу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. На базі нефрологічного відділення Запорізької обласної клінічної лікарні обстежено 81 хворий на ХХН I-II ст.: ГН (середній вік $37,6 \pm 1,3$ років). Діагноз був верифікований на підставі клінічних, лабораторних даних і прижиттєвого морфологічного дослідження нирок (ПМДН).

Пацієнти були розділені на 2 клінічні групи: хворі на ГН з артеріальною гіпертензією (АГ), ГН без АГ. До першої групи увійшло 49 хворих на ГН 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. Низька ПУ та еритроцитурія були діагностовано у 86% хворих, ПУ вище 1 г/л – у 6%. Середній рівень добової ПУ склав $1,4 \pm 0,1$ г/д. Друга клінічна група – 32 хворих на ХХН I-II ст.: ГН без АГ. Чоловіки склали 63% групи, жінки – 37%, середній вік $38,7 \pm 7,5$ років, тривалість захворювання $47,1 \pm 6,8$ місяців. Середній рівень добової ПУ склав $0,41 \pm 0,04$ г/д. 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 у табл. 1.

Таблиця 1

Основні клініко-лабораторні параметри хворих на ХГН (M ± s)

Показник	Хворі на ХХН I-II ст.: ГН з АГ (n = 49)	Хворі на ХХН I-II ст.: ГН без АГ (n = 32)
	1	2
Гемоглобін, г/л	136,5±2,0	138,5±0,5
Альбумін крові, г/л	42,8±0,7	44,1±0,2
Холестерин крові, ммоль/л	5,6±0,3	4,9±0,4
Креатинін крові, мкмоль/л	101,9±3,5	97,2±2,2
Мочевина крові, ммоль/л	5,8±0,2	5,9±0,3
ШКФ (СКД-ЕРІ), мл/хв/1,73 м ²	88,7±2,2	91,3±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 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 з АГ становила 10 мг 1 раз на добу, для пацієнтів 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 у 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 ХХН I-II ст.: ГН з АГ склала 12,8±5,6 мг. Пацієнти без АГ, отримували раміприл у дозі 2,5 мг без наступної титрації.

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

Аналіз пошкодження ТІТ нирок проводився за такими параметрами: дистрофічні та некротичні зміни епітелію каналців, потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани, наявність клітинних інфільтратів, інтерстиціального фіброзу (ІФ) [6].

Рівень NGAL сироватки крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів BioVendor (Чехія), ІЛ-18 сироватки крові – Bender Medsystems (Австрія) на базі НМЛЦ Запорізького державного медичного університету. Усі значення були отримані в автоматичному режимі й обчислювалися в нг/мл (NGAL) і пг/мл (ІЛ-18).

Оцінювалась точність діагностики морфологічних змін нирок за рівнем NGAL і ІЛ-18 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 досліджуваній діагноз. 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 стандартного відхилення помилки репрезентативності вибіркового середнього значення ($M \pm s$) 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 Стьюдента, 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 частоти появи показників, проводили за допомогою критерію χ^2 (аналіз таблиць зв'язаності). Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, вира-

жених у кількісній шкалі, здійснювалася за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r) або рангової кореляції Спірмена (R), залежно 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 статистичного 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 ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При морфологічному дослідженні у 88% випадків було діагностовано мезангіопроліферативний гломерулонефрит, у 7% – мембранозний, 5% – мембранопроліферативний.

Нами досліджено рівні NGAL і IL-18 сироватки крові у хворих та у групі контролю. Результати представлено в табл. 2.

Таблиця 2

Середні рівні NGAL і IL-18 сироватки крові у групах хворих на ХХН I-II ст.: ГН і контролю (Me: 25 %-75 %)

Показник	ХХН I-II ст.: ГН з АГ (n = 49)	Хворі на ХХН I-II ст.: ГН без АГ (n = 32)	Група контролю (n = 20)
	1	2	3
NGAL сироватки крові, нг/мл	6,2: 4,2-7,4	4,7: 3,8-7,4	2,8: 0,9-3,4
IL-18 сироватки крові, пг/мл	103,2: 79,1-127,5	42,1: 23,7-92,3	36,2: 18,1-39,8

Ми розглядали, що NGAL і IL-18 сироватки крові є показниками ураження ТІТ нирок, тому провели кореляційний аналіз між маркерами крові та показниками ТІТ нирок в групі хворих на ХГН, результати якого представлено у табл. 3.

Таблиця 3

Результати кореляційного аналізу між маркерами сироватки крові та показниками ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок в групі хворих на ХХН I-II ст.: ГН

Ураження тубулоінтерстиціальної тканини нирок	NGAL сироватки крові	IL-18 сироватки крові
Наявність клітинних інфільтратів	$r = 0,15; p > 0,05$	$r = -0,03; p > 0,05$
Некротичні зміни епітелію каналців	$r = 0,27; p < 0,05$	$r = 0,34; p < 0,05$
Дистрофічні зміни епітелію каналців	$r = 0,35; p < 0,05$	$r = 0,81; p < 0,05$
Потовщення та/або розщеплення тубулярної базальної мембрани	$r = 0,42; p < 0,05$	$r = 0,16; p > 0,05$
Інтерстиціальний фіброз	$r = +0,65; p < 0,05$	$r = 0,61; p < 0,05$

Нами встановлено, що у хворих на ГН існує слабкий прямий зв'язок між показником NGAL сироватки крові та некротичними змінами епітелію каналців ($r = 0,27; p < 0,05$), прямий зв'язок середньої сили – між NGAL сироватки крові та дистрофічними

змінами епітелію каналців ($r = 0,35; p < 0,05$), потовщенням та/або розщепленням тубулярної базальної мембрани ($r = 0,42; p < 0,05$). Статистично достовірно підтверджений прямий помітний зв'язок між NGAL сироватки крові та ІФ ($r = 0,65; p < 0,05$).

Аналіз коефіцієнтів кореляції продемонстрував наявність прямого зв'язку середньої сили між показником ІЛ-18 сироватки крові і некротичними змінами епітелію каналців ($r = 0,34$; $p < 0,05$). Сильний прямий зв'язок встановлено між показником ІЛ-18 сироватки крові та ІФ ($r = 0,61$; $p < 0,05$) і дистрофічними змінами епітелію каналців ($r = 0,81$; $p < 0,05$).

Враховуючи результати, ми вирішили оцінити точність виявлення ІФ нирок за рівнем біомаркера NGAL сироватки крові за допомогою аналізу операційних характеристик тесту. Діагностика ІФ здійснювалася двома методами: перший метод – ПМДН, другий – за допомогою маркера NGAL сироватки крові. Результати представлено у табл. 4.

Таблиця 4

Результати діагностики інтерстиціального фіброзу нирок за даними ПМДН та визначення маркера NGAL сироватки крові

Метод	Метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок		
	Діагноз	Діагностований ІФ нирок	Відсутній ІФ нирок
Маркер NGAL сироватки крові	Діагностований ІФ нирок	48	0
	Відсутній ІФ нирок	5	28

Встановлено, що ДЧ методу складає 90,6%, ДС – 100%, ДЕ – 95,3%. Аналіз операційних характеристик методу діагностики ІФ нирок за допомогою визначення маркера NGAL у сироватці крові дозволяє зробити висновок, що цей метод високочутливий і специфічний, з ефективністю 95,3%. Регресійний аналіз дозволив зробити висновок, що підвищення рівня NGAL сироватки крові вище 5 нг/мл свідчить про високу ймовірність наявності ІФ у хворих на ГН.

Для підтвердження діагностичної ефективності, чутливості і специфічності визначення дистрофічних змін епітелію каналців нирок за допомогою ІЛ-18 сироватки крові нами проведений аналіз операційних характеристик. Діагностика дистрофічних змін епітелію каналців нирок здійснювалася за вищевказаною схемою. Результати дослідження представлено у табл. 5.

Таблиця 5

Результати діагностики дистрофічних змін епітелію каналців нирок за даними ПМДН та визначення маркера ІЛ-18 сироватки крові

Метод	Метод – прижиттєве морфологічне дослідження нирок		
	Діагноз	Діагностовано дистрофічні зміни епітелію каналців	Відсутні дистрофічні зміни епітелію каналців
Маркер ІЛ-18 сироватки крові	Діагностовано дистрофічні зміни епітелію каналців	54	0
	Відсутні дистрофічні зміни епітелію каналців	4	23

За даними табл. 5 встановлено, що ДЧ методу складає 93,1 %, ДС – 100 %, ДЕ – 96,6 %. Аналіз операційних характеристик методу діагностики дистрофічних змін епітелію каналців нирок за допомогою маркера ІЛ-18 сироватки крові дозволяє зробити висновок, що цей метод діагностики високочутливий і специфічний, з ефективністю 96,6%.

Аналіз побудованої нелінійної моделі дозволив зробити висновок, що рівень ІЛ-18 сироватки крові вище 600 пг/мл свідчить про дистрофічні зміни епітелію каналців нирок.

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

Таблиця 6

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

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 м ²	80,0 ± 3,9	80,7±2,6	87,5 ± 3,9	90,4±3,0
	p>0,05		p>0,05	

У хворих 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 %, 9,9% відповідно.

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

Таблиця 7

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

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ХХН I-II ст.: ГН з АГ (n = 49)		Хворі на ХХН I-II ст.: ГН без АГ (n = 32)	
	до терапії	після терапії	до терапії	після терапії
NGAL крові, нг/мл	6,2: 4,2-7,4	3,9: 2,2-5,4*	4,7: 3,8-7,4	2,3: 1,8-5,1*
IL-18 крові, пг/мл	704,2: 648,6-1201,0	581,6: 295,6-722,8*	160,6: 76,5-613,6	110,3: 72,1-295,6*

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

У хворих на ХХН I-II ст.: ГН з АГ маркери ураження ТІТ нирок зменшилися на 38,3% (NGAL сироватки крові) і на 21,5% (IL-18 сироватки крові) (p < 0,05). У групі пацієнтів без АГ також було відмічено статистично достовірне зниження маркерів: рівень NGAL сироватки крові – на 36,6 %, IL-18 сироватки крові – на 29,4% (p < 0,05).

Таким чином, під впливом 24-тижневої терапії раміприлом зменшилися рівні маркерів ураження ТІТ нирок: NGAL і IL-18 сироватки крові, що підтверджує нефропротекторний ефект іАПФ раміприлу.

ВИСНОВКИ:

- У хворих на ХХН I-II ст.: ГН встановлені кореляційні зв'язки між NGAL та ІФ нирок (r = 0,65; p < 0,05), IL-18 і дистрофічними змінами епітелію каналців нирок (r = 0,81; p < 0,05).
- Сироваткові рівні NGAL та IL-18 є найчутливішими маркерами ураження ТІТ нирок у хворих на ХГН, з діагностичною ефективністю до 97 %.

- Під впливом 24-тижневої терапії іАПФ раміприлом у хворих на ХХН I-II ст.: ГН з наявністю АГ і без такої спостерігається достовірне зниження рівнів маркерів ураження ТІТ нирок – NGAL, IL-18 крові, що підтверджує нефропротекторну дію препарату.

ЛІТЕРАТУРА:

- Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах 2012 // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 12 (422). – С. 12-55.
- Визир В. А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в программах профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов высокого риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 2 (22). – С. 89-99.
- Арутюнов Г.П. Экспериментальные модели поражения тубулоинтерстициальной ткани почек

- при артериальной гипертензии / Г.П. Арутюнов, А.В. Соколова, Л.Г. Оганезова // Клинич. нефрология. – 2011. – №2. – С. 75-78.
4. 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.
5. 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.
6. 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 13.01.2017