



УДК 616.61-036.12-039.36

## НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Калюжин В.В.<sup>1</sup>, Уразова О.И.<sup>1</sup>, Калюжина Е.В.<sup>1</sup>, Сибирева О.Ф.<sup>2</sup>, Ткалич Л.М.<sup>2</sup>,  
Зибницкая Л.И.<sup>2</sup>, Терентьева Н.Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск

<sup>3</sup> Сургутский государственный университет, г. Сургут

### РЕЗЮМЕ

Авторы обзора анализируют работы, опубликованные по проблеме патогенеза хронической болезни почек (ХБП), которую эксперты Консультативного совета инициативы качества лечения заболевания почек Национального почечного фонда США определяют как наличие почечного повреждения или сниженного уровня функции почек на протяжении не менее 3 мес независимо от этиологии. Показано, что специфические механизмы, обусловленные непосредственно характером заболевания, целиком определяют течение ХБП лишь в начальной стадии, тогда как при редукции числа интактных нефронов инициируется каскад универсальных для всех нефропатий патологических процессов, завершающихся формированием нефрофиброза, даже если причина, вызвавшая первоначальное повреждение нефронов устранена: гиперфилтрация, гиперкоагуляция, нарушение почечного транспорта белка, изменение экспрессии медиаторов повреждения клеток, метаболические и эндокринные механизмы, полиморфизм генов, контролирующей экспрессию нефротропных биологически активных веществ. Опубликованные данные демонстрируют, что нефропротективная стратегия (комплекс методов лечения, направленных на торможение необратимого ухудшения функции почек и воздействующих на общие для всех нефропатий механизмы прогрессирования) позволяет замедлить развитие ХБП.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая болезнь почек, патогенез, неспецифические механизмы прогрессирования, гиперфилтрация, протеинурия, гиперкоагуляция, воспаление, нефропротекция.

Хроническая болезнь почек (ХБП), которую эксперты Консультативного совета инициативы качества лечения заболевания почек (K/DOQI) Национального почечного фонда США определяют как наличие почечного повреждения или сниженного уровня функции почек на протяжении не менее 3 мес независимо от этиологии, является острой медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения всех индустриально развитых стран мира, где в течение последних десятилетий наблюдается неуклонное увеличение распространенности хронической почечной недостаточности (ХПН), ассоциированной со снижением качества жизни пациентов и высоким уровнем летальности [1–11]. В связи с этим становится понятной высокая потреб-

ность в фундаментальных и прикладных исследованиях, направленных на разработку вопросов патогенеза, диагностики, профилактики и лечения ХБП [12–15].

Диагностика ХБП не является «прикроватной» (bedside) и обычно не вызывает больших затруднений, тогда как определение ключевых механизмов прогрессирования заболевания почек и развития его осложнений, многие из которых генетически детерминированы, в конкретном клиническом случае представляет собой очень сложную задачу. В последние годы достигнуты значительные успехи при изучении так называемых иммунных и неиммунных механизмов прогрессирования различных заболеваний почек. Однако до полного понимания патогенеза ХБП, что является важнейшим условием для оптимизации подходов к нефропротективной терапии, способной замедлить наступление конечной стадии болезни и, следовательно,

✉ Калюжин Вадим Витальевич, тел. 8-906-959-3018;  
e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

снизить потребность в дорогостоящей заместительной почечной терапии (диализ и трансплантация), мы еще далеки. Не случайно, профессор Б.И. Шулуто в качестве эпиграфа для раздела «введение» своей монографии «Нефрология 2002» представил парафразу по Д. Дидро «Почки подобны женщине, которая, показывая из-под нарядов то одну часть своего тела, то другую, подает настойчивым поклонникам некоторую надежду узнать ее когда-нибудь всю» [16]. Объяснение этому кроется в удивительном разнообразии частных механизмов поражения почек (гемодинамических, метаболических, клеточных, молекулярных), с одной стороны, и этиологической неоднородности ХБП (от врожденных или наследственных дефектов до аутоиммунных заболеваний и ятрогенных воздействий), имеющей к тому же возрастные, расовые и этнические различия – с другой [17–23].

В этиологической структуре ХБП наибольшую распространенность и медико-социальную значимость имеют хронический гломерулонефрит, диабетическая и гипертензивная нефропатия, патогенез которых долгое время рассматривался практически исключительно с позиции иммунных, метаболических и гемодинамических сдвигов соответственно. Тем не менее, результаты последовательных и многосторонних научных исследований, выполненных в течение последних десятилетий, заставили внести изменения в доминирующую парадигму, в соответствии с которой порядок событий в ходе развития ХПН от начала и до конца патологического процесса определялся специфическими для конкретной нозологии механизмами [12, 18, 24].

В настоящее время не вызывает сомнения, что специфические механизмы, обусловленные непосредственно характером заболевания, целиком определяют течение ХБП лишь в начальной стадии, тогда как при редукции числа интактных нефронов инициируется каскад универсальных для всех нефропатий патологических процессов (таких как гиперфилтрация, гиперкоагуляция, нарушение почечного транспорта белка, изменение экспрессии медиаторов повреждения клеток), завершающихся формированием нефрофиброза, часто даже если причина, вызвавшая первоначальное повреждение нефронов, устранена [18, 25, 26]. Однако, несмотря на то что общие факторы, участвующие в механизмах репарации почек (компенсации и mal-адаптации), активно изучаются, вопрос об относительной значимости какого-либо из них на различных стадиях ХБП пока остается открытым [18, 27].

Современная парадигма патогенеза ХБП была заложена в начале 80-х гг. прошлого века В.М. Brenner и соавт. [28]. В серии экспериментальных, а позднее

и клинических работ научной группы, возглавляемой В.М. Brenner, было показано, что наряду с наиболее изученными к тому времени иммунными механизмами в развитии необратимых изменений почечной ткани, сопровождающихся прогрессирующей утратой функции почек, существенное значение имеют и не-иммунные (гемодинамические, метаболические и др.) факторы, которые играют не меньшую роль в патогенезе хронических заболеваний почек, чем агрессивное действие клеток воспаления и синтезируемых ими медиаторов. К этому времени окончательно стало ясно, что в основе прогрессирования хронических заболеваний почек независимо от их этиологии лежат универсальные, неспецифические механизмы, результатом реализации которых являются гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный склероз и в конечном итоге нефрофиброз. При этом общность механизмов прогрессирования всех хронических заболеваний почек, а следовательно, возможность разработки единых подходов к торможению прогрессирования – главный аргумент в пользу справедливости концепции ХБП [18].

Число обсуждаемых механизмов прогрессирования ХБП продолжает постоянно увеличиваться. В.А. Добровров и соавт. [18] предприняли достаточно успешную попытку сгруппировать ключевые факторы, действие которых на разных уровнях инициирует и (или) поддерживает прогрессирование ХБП (таблица).

<b>Факторы, действие которых инициирует и (или) поддерживает прогрессирование ХБП [18]</b>	
<b>Группа</b>	<b>Фактор</b>
Функциональные адаптивные механизмы	Гиперперфузия клубочков; внутриклубочковая гипертензия; гиперфилтрация; гипоерфузия почек; гипоксия интерстиция; нарушения почечного транспорта белка (протеинурия)
Структурно-клеточные адаптивные механизмы	Увеличение диаметра капилляров клубочка; гипертрофия структур почек; дисбаланс между синтезом и деградацией матрикса соединительной ткани почек; гломерулосклероз; тубулоинтерстициальный склероз
Изменения экспрессии медиаторов клеточного и структурного повреждения	Цитокины; факторы роста; пептиды (макромолекулы)
Метаболические и эндокринные факторы	Высокое потребление белка; дислипотеинемия; нарушения минерального обмена; гиперпаратиреоз; гиперурикемия; анемия

Врожденные и генетические факторы	Врожденное уменьшение количества нефронов; полиморфизм генов, контролирующих экспрессию нефротропных биологически активных веществ
-----------------------------------	--

Порядок представления кластеров универсальных механизмов прогрессирующего снижения количества функционирующих нефронов в таблице фактически отражает иерархию последних. Среди так называемых функциональных адаптивных механизмов, которые тесно связаны со структурно-клеточными адаптивными механизмами, наибольшее значение в рамках гипотезы интактного нефрона имеют гиперперфузия клубочков, внутриклубочковая гипертензия и гиперфильтрация. Инициальное повреждение почек, вызванное различными заболеваниями, приводит к потере массы функционирующих нефронов (в каждой почке взрослого здорового человека насчитывается около 1 млн нефронов). Когда это происходит, композиция почки, как правило, меняется, и наряду со склерозированными нефронами формируется гетерогенная популяция структурно- и функционально-гипертрофированных нефронов, которые продолжают работать на более высоком, чем в норме уровне, чтобы компенсировать потерю части функциональных единиц почки [16, 29, 30].

Поражение одних нефронов само по себе еще не снижает функцию оставшихся [16]. Интактные нефроны приспособляются к утрате части структурно-функциональных единиц почки путем увеличения размера, повышения скорости клубочковой фильтрации и усиления выведения растворенных в крови веществ [31]. Подобное повышение скорости фильтрации дискретным нефроном является следствием расширения приносящей артериолы, тонус которой снижается и она начинает «зиять» (полагают, что за счет механизмов ауторегуляции, представляющих внутреннюю миогенную реакцию афферентных артериол, имеющих развитый гладкомышечный слой), что приводит к аугментации плазмотока. При этом афферентная артерия теряет свойство сужаться в ответ на различные вазоконстрикторные стимулы, с одной стороны, а также оказывается неспособной к дополнительному расширению, которое служит одним из ключевых механизмов функционального резерва почек (депрессия последнего, например, в ответ на белковую нагрузку, представляет собой ранний признак дисфункции почек), – с другой. Внутриклубочковая гипертензия может усиливаться благодаря одновременному повышению тонуса эфферентной артериолы, объясняемому влиянием сосудосуживающих факторов (повышение давления в приносящих артериолах стимулирует высвобождение ренина и образование вазопрессорных субстанций), основными из которых яв-

ляются эндотелин и ангиотензин II (локальная концентрация в тысячи раз превышает их содержание в плазме), а также снижением плотности рецепторов к медиаторам с сосудорасширяющим действием – аденозину, брадикинину и ацетилхолину. Расширение приносящего сосуда при спазме выносящего сосуда способствует повышению гидростатического давления в отдельных клубочках и суммарной гиперфильтрации в органе [32–35].

Несовершенный гемодинамический механизм компенсации нарушенной функции почек, связанный с повышением плазмотока и скорости фильтрации в интактных нефронах, не может эксплуатироваться бесконечно. Длительное воздействие мощного гидравлического стресса (так называемый shear stress), вызывая механическое раздражение эндотелия и прилежащих структур клубочка, может способствовать гиперпродукции коллагена и накоплению его в области мезангия, в результате чего увеличивается объем мезангиального матрикса и начинаются склеротические процессы. Возрастает продукция вещества базальной мембраны клубочка мезангиальными, эпителиальными (подоциты) и эндотелиальными клетками, вызывая ее утолщение. Перманентная перегрузка давлением не только изменяет архитектуру базальной мембраны клубочка, но и нарушает ее проницаемость, повышая проникновение через нее белков, липидов и других компонентов плазмы, которые, откладываясь в мезангии, поддерживают процессы склерозирования [32, 36–38].

Дополнительной «платой» за вазомоторные функционально-адаптивные механизмы с мозаичностью паттерна гемодинамики в корковом и мозговом слоях паренхимы почек является формирование популяции ишемизированных клубочков, склерозирование которых прогрессирует, даже когда прекращается действие иницирующих факторов, вызвавших заболевание почек [30].

В рамках нефропротективной стратегии (комплекс методов лечения, направленных на торможение необратимого ухудшения функции почек и воздействующих на общие для всех нефропатий механизмы прогрессирования) существует возможность замедлить прогрессирование ХБП за счет влияния на обозначенные выше функционально-адаптивные механизмы. Для коррекции высокого гидростатического давления в гиперфункционирующих клубочках, которое (если оно действует длительно) вызывает дезадаптацию, применяют нейрогуморальные модуляторы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты AT1-рецепторов ангиотензина II, прямой ингибитор ренина алискирен), подавляющие вазоконстрикцию

эфферентных клубочковых артериол [17, 31, 39–41]. Не увеличивая гиперфильтрацию остаточных нефронов, курантил и пентоксифиллин улучшают перфузию ишемизированных клубочков, что приводит к снижению нагрузки в гиперфункционирующих нефронах и в целом к замедлению прогрессирования ХБП [30, 40, 42].

Наконец, последний по счету, но не по важности механизм прогрессирования ХБП, относящийся к функционально-адаптивному кластеру [18], – нарушение почечного транспорта белка. При этом обсуждаемое ранее повышение гидростатического давления не является единственным фактором протеинурии, к которой могут также приводить изменения структуры и функции эндотелия капилляров, базальной мембраны клубочка, а также его эпителия со сплетением ножковых отростков. С альтерацией клубочкового фильтра все более или менее ясно: воспаление, наследственный дефект цепей коллагена IV типа, входящего в состав матрикса внутреннего слоя базальной мембраны клубочка, метаболические сдвиги и другие типовые патологические процессы приводят к фенестрации эндотелия, расплыванию педикул подоцитов и увеличению размера пор базальной мембраны, максимальный размер которых в норме не превышает размер молекулы альбумина (3,6 нм). Следствием такой перестройки клубочкового фильтра может стать потеря белков плазмы крови (первоначально с низкой молекулярной массой), фильтрация которых в норме ограничена [31].

Может казаться, что наличие и выраженность протеинурии главным образом определяются размером обсуждаемых пор. Тем не менее, на выраженность протеинурии в большей степени влияет не проницаемость клубочкового фильтра, а потеря отрицательного заряда молекул его структурных элементов, препятствующего в норме прохождению анионных макромолекул [31, 43, 44].

В любом случае плазменные белки, прошедшие через клубочковую мембрану, играют ключевую роль в индукции процессов тубулоинтерстициального воспаления и фиброза, выраженность которых во многом детерминирует развитие глобального нефросклероза и, следовательно, почечной недостаточности [45–47]. Таким образом, раннее выявление и мониторинг протеинурии (селективной или неселективной) являются приоритетными в диагностике ХБП, а также в оценке ее тяжести [48, 49]. Традиционно прогноз прогрессирования ХБП основывается на оценке степени суточной потери с мочой альбумина. Между тем учет в прогностических моделях наличия и выраженности экскреции с мочой других пептидов (например, нефрина, рассматриваемого в качестве маркера гломе-

рулярной альтерации, а также цистатина-С, нейтрофильного желатиназо-ассоциированного липокалина и молекулы почечного повреждения-1 – в качестве маркеров повреждения проксимальных и дистальных канальцев) позволяет повысить качество прогноза [50–53].

Протеинурию традиционно рассматривают в качестве клинической мишени нефропротективной стратегии, способной существенно замедлить темп необратимой утраты функции почек [17, 39, 45, 54]. При этом «немедленный» антипротеинурический эффект нефропротективных препаратов относят к важнейшим клиническим критериям их эффективности.

Изменения экспрессии медиаторов клеточного и структурного повреждения – еще один кластер факторов, действие которых инициирует и (или) поддерживает прогрессирование ХБП [18]. Иммуновоспалительные факторы вносят вклад в формирование нефросклероза не только при иммунокомплексном или антительном нефрите, но и при неиммунных и невоспалительных поражениях почек (например, при сахарном диабете или подагре) [32, 55–60].

Резидентные (клубочковые и канальцевые) клетки почки способны вызывать аттракцию (выход из сосудистого русла и проникновение в ткани), а также активацию мононуклеаров посредством выработки молекул клеточной адгезии и цитокинов. «Краевое стояние» и трансмиграция лейкоцитов в зону воспаления детерминируются молекулами нескольких типов, экспрессия которых в клубочковых интерстициальных капиллярах при ХБП повышена: селектины (E и P); интегрин, в частности LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen 1) и Mac-1 (Macrophage-1 antigen); молекулы суперсемейства иммуноглобулинов, среди которых при данной патологии наиболее изучены ICAM-1, ICAM-2 (Inter-cellular adhesion molecule 1, 2) и VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1); кадхерины (E-кадхерин, VE-кадхерин, ассоциированные с кадхеринами сигнальные протеины) и др. [61–65].

Важнейшую роль в привлечении мононуклеаров в почечную ткань отводят синтезируемым клетками клубочков, эпителиоцитами канальцев и Т-клетками хемокинам, способствующим нарастанию инфильтрации. Наиболее известные из них: MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1), MIP-1 $\alpha$  и -1 $\beta$  (Macrophage inflammatory proteins-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ ), RANTES/SIS (Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted/small inducible secreted). Противовоспалительная активация мезангиоцитов, эпителиоцитов канальцев, а также мигрирующих в почки мононуклеаров в значительной степени регулируется внутриклеточными транскрипционными факторами: NF- $\kappa$ B (Nuclear factor kappa-

light-chain-enhancer of activated B cells), PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptors). Изменение баланса функциональной активности провоспалительных (в первую очередь NF- $\kappa$ B) и противовоспалительных (PPAR) ядерных транскрипционных факторов в пользу первых приводит к повышению экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  и др.), медиаторов воспаления и хронизации воспаления, ассоциированного с гиперпродукцией компонентов внеклеточного матрикса (коллагены, фибронектин и др.) и факторов роста (трансформирующий фактор роста бета, фактор роста фибробластов, эпителиальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста и др.), следствием чего в конечном итоге является нефросклероз. Обсуждаемые механизмы могут рассматриваться в качестве молекулярных мишеней для лекарственных средств, применяемых в рамках нефропротективной стратегии [32, 66–69].

Роль так называемых метаболических и эндокринных механизмов, а также врожденных и генетических факторов в инициации и поддержании прогрессирования ХБП продолжает активно изучаться, равно как и возможность направленной коррекции последних [18, 70, 71].

Несмотря на то что В.А. Добронравову и соавт. [18] удалось обозначить широкий спектр факторов утраты интактных нефронов, роль патологии гемостаза в механизмах прогрессирования ХБП ими не обсуждается. В частности, степень изученности роли генетически обусловленных и приобретенных форм патологии гемостаза в механизмах прогрессирования ХБП не может быть признана удовлетворительной и не позволяет выстроить исчерпывающую схему патогенеза нефропатий различного генеза, определить клиническое и прогностическое значение нарушений первичного и вторичного гемостаза, а также обосновать новые направления нефропротективной стратегии ведения больных ХБП [72].

Между тем, Н.А. Мухин и соавт. предлагают рассматривать патологию гемостаза как связующее (ключевое) звено между иммунными и немунными механизмами прогрессирования хронических заболеваний почек [73]. Однако, несмотря на неостывающий интерес к этому аспекту патофизиологии почек, патология гемостаза является наименее изученным вопросом патогенеза ХБП [74–78]. При этом имеются основания полагать, что последняя во многом генетически детерминирована [79–83].

Данные в литературе и результаты собственных исследований позволяют сделать вывод об односторонности изменений в системе гемостаза вне зависимо-

сти от этиологии ХБП. При этом патология гемостаза при ХБП иммунокомплексного, метаболического и токсического генеза может быть классифицирована как комбинированная форма протромботического состояния, которая обусловлена различными вариантами констелляции нарушений сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза, а также дефицита физиологических антикоагулянтов, является облигатной и ассоциируется с акселерацией депрессии функции почек [84].

Так как уровень медиаторов и маркеров воспаления в крови пациентов с ХБП взаимосвязан с лабораторными показателями, по значению которых судят о наличии и характере протромботического статуса, можно предполагать, что патология гемостаза у этих больных является иммуноопосредованной, обусловленной повышением содержания в крови цитокинов с провоспалительной активностью (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) [79, 84]. Субклиническое системное воспаление и одновременная активация свободно-радикальных процессов, имеющие существенное значение в механизмах патологии первичного и вторичного гемостаза, а также дефицита физиологических антикоагулянтов, приводят пациентов с ХБП к локальной внутрисосудистой коагуляции, морфологическими маркерами которой являются депозиты фибрина и гиалиновые тромбы (состоят из фибрина, фибриногена, разрушенных эритроцитов, тромбоцитов и белков плазмы крови) в клубочках почек. Последние усугубляют нарушения микрогемодинамики и способствуют снижению скорости клубочковой фильтрации и прогрессированию гломерулосклероза [72, 73, 84].

Панель лабораторных маркеров патологии гемостаза, включающую активированное частичное тромбопластиновое, протромбиновое и тромбиновое время, а также уровень антитромбина III, фактора Виллебранда, эндотелина-1 и D-димера, можно использовать для точного прогнозирования скорости прогрессирования ХБП [78, 84], а наличие наследственной или приобретенной тромбофилии должно учитываться при разработке индивидуальной программы вторичной профилактики ХБП [75, 84, 85].

В свете изложенного представляется важным дальнейшее изучение неспецифических механизмов ХБП, так как расширение существующих представлений о патофизиологии почек имеет не только академическое значение, но и открывает ясные перспективы точного прогнозирования исхода заболевания, выявления групп риска по развитию быстропрогрессирующих форм болезни, а также может иметь существенное значение для разработки новых подходов к лечению этой патологии.

## Литература

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. V. 39 (suppl. 1). P. S1–S266.
2. Тонелли М., Риелла М. Хроническая болезнь почек и старение популяции // *Клинич. нефрология.* 2014. № 1. С. 4–7.
3. Шутков А.М. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века // *Клинич. медицина.* 2014. Т. 92, № 5. С. 5–10.
4. Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии // *Consilium Medicum.* 2014. Т. 16, № 7. С. 51–64.
5. Stengel B., Combe C., Jacquelinet C., Briançon S., Fouque D., Laville M., Frimat L., Pascal C., Herpe Y-E., Deleuze J-F., Schanstra J., Pisoni R.L., Robinson B.M., Massy Z.A. The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. V. 29, № 8. P. 1500–1507.
6. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состояние заместительной терапии с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2008 гг. (отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) // *Нефрология и диализ.* 2009. Т. 11, № 3. С. 141–149.
7. Мухин Н.А. Всемирный день почки // *Клиническая нефрология.* 2010. № 1. С. 27–30.
8. Nagata M., Ninomiya T., Doi Y. Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: The Hisayama Study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. V. 25. P. 2557–2564.
9. Zoccali C., Kramer A., Jager K.J. Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. V. 25. P. 1731–1733.
10. Ткалич Л.М., Зибницкая Л.И., Калюжина Е.В., Гейниц А.А., Калюжин В.В. Факторы, влияющие на качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью // *Нефрология.* 2006. Т. 10, № 1. С. 40–44.
11. Rebollo-Rubio A., Morales-Asencio J.M., Pons-Raventos M.E., Mansilla-Francisco J.J. Review of studies on health related quality of life in patients with advanced chronic kidney disease in Spain // *Nefrologia.* 2015. V. 35, № 1. P. 92–109.
12. Inker L.A., Astor B.C., Fox C.H., Isakova T., Lash J.P., Peralta C.A., Kurella T.M., Feldman H.I. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD // *Am. J. Kidney Dis.* 2014. V. 63, № 5. P. 713–735.
13. Locatelli F., Levin A. Introduction and context: the past, present and future of CKD research // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. V. 27 (suppl 3). P. iii1–iii2.
14. Мухин Н.А. Медицина, основанная на доказательствах, в нефрологии // *Терапевт. архив.* 2010. Т. 82, № 6. С. 5–8.
15. Cusumano A.M., Bedat M.C.G. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. V. 3. P. 594–600.
16. Шулуток Б.И. Нефрология 2002. Современное состояние проблемы. СПб.: Ренкор, 2002. 780 с.
17. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / под ред. Е.М. Шиловой. 2-е изд. испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 696 с.
18. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Томила Н.А. Хроническая болезнь почек / Нефрология: нац. руководство / под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 169–190.
19. Николаев А.Ю. Анализ ведущих факторов прогрессирования хронической болезни почек // *Нефрология и диализ.* 2011. № 4. С. 396–401.
20. Ruggenti P., Cravedi P., Remuzzi G. Mechanisms and treatment of CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. V. 23. P. 1917–1928.
21. Crews D.C., Liu Y., Boulware L.E. Disparities in the burden, outcomes, and care of chronic kidney disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2014. V. 23, № 3. P. 298–305.
22. Harris D.C., Feehally J. Age, CKD and other kidney messages // *Med. J. Aust.* 2014. V. 200, № 4. P. 191–192.
23. Hughson M.D., Puelles V.G., Hoy W.E., Douglas-Denton R.N., Mott S.A., Bertram J.F. Hypertension, glomerular hypertrophy and nephrosclerosis: the effect of race // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. V. 29, № 7. P. 1399–1409.
24. Ермоленко В.М., Кутырина И.М., Николаев А.Ю., Руденко Т.Е., Томила Н.А. Хроническая почечная недостаточность // Нефрология: нац. руководство / под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 579–628.
25. Agarwal R., Light R.P. GFR, proteinuria and circadian blood pressure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. V. 24, № 8. P. 2400–2406.
26. Meyrier A. Nephrosclerosis: a term in quest of a disease // *Nephron.* 2015. V. 129, № 4. P. 276–282.
27. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress?: A Background Paper prepared for the UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. V. 22. P. ix26–ix30.
28. Brenner B., Meyer T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intake and the progression nature of kidney disease: role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease // *N. Engl. J. Med.* 1982. V. 307. P. 652–659.
29. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012. V. 27. P. 1708–1714.
30. Тареева И.Е., Мухин Н.А. Механизмы прогрессирования нефрита // Нефрология: руководство для врачей / под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000. Т. 2. С. 20–28.
31. Шейман Д.А. Патофизиология почки: пер. с англ. М.: Восточная Книжная Компания, 1997. 224 с.
32. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: Мед. информ. агентство, 2009. 482 с.
33. Cachat F., Combescure C., Cauderay M., Girardin E., Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. V. 10, № 3. P. 382–389.
34. Premaratne E., Verma S., Ekinici E.I., Theverkalam G., Jerums G., MacIsaac R.J. The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney // *Diabetes Metab.* 2015. V. 41, № 1. P. 5–17.
35. Persson P., Hansell P., Palm F. Reduced adenosine A2a receptor-mediated efferent arteriolar vasodilation contributes to diabetes-induced glomerular hyperfiltration // *Kidney Int.* 2015. V. 87, № 1. P. 109–115.
36. Srivastava T., Celsi G.E., Sharma M., Dai H., McCarthy E.T., Ruiz M., Cudmore P.A., Alon U.S., Sharma R., Savin V.A. Fluid flow shear stress over podocytes is increased in the solitary kidney // *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2014. V. 29, № 1. P. 65–72.
37. Pichler S.S., Sekulic M. Rheological influence upon the glomerular podocyte and resultant mechanotransduction // *Kidney Blood Press Res.* 2015. V. 40, № 2. P. 176–187.

38. *Kriz W., Lemley K.V.* A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015. V. 26. P. 258–269.
39. *Rutkowski B., Tylicki L.* Nephroprotective action of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease patients: the landscape after ALTITUDE and VA NEPHRON-D trails // *J. Ren. Nutr.* 2015. V. 25, № 2. P. 194–200.
40. *Soni H.M., Patel P.P., Patel S., Rath A.C., Acharya A., Trivedi H.D., Jain M.R.* Effects of combination of aliskiren and pentoxifylline on renal function in the rat remnant kidney model of chronic renal failure // *Indian J. Pharmacol.* 2015. V. 47, № 1. P. 80–85.
41. *Калюжина Е.В., Зибницкая Л.И., Суркова Л.Г., Соловьев М.А., Конаплев Д.И., Колесников Р.Н., Калюжин В.В.* Эффективность эпросартана у больных хроническим гломерулонефритом // *Клинич. медицина.* 2007. Т. 85, № 8. С. 58–61.
42. *Калюжина Е.В., Зибницкая Л.И., Суркова Л.Г., Калюжин В.В., Гулиева Н.Г., Пак Ю.Д.* Способ лечения больных хроническим гломерулонефритом: пат. RU 2262337 06.04.2004.
43. *Tewari R., Nada R., Rayat C.S., Boruah D., Dudeja P., Joshi K., Sakhuja V.* Correlation of proteinuria with podocyte foot process effacement in IgA nephropathy: an ultrastructural study // *Ultrastruct. Pathol.* 2015. V. 39, № 2. P. 147–151.
44. *Akchurin O., Reidy K.J.* Genetic causes of proteinuria and nephrotic syndrome: impact on podocyte pathobiology // *Pediatr. Nephrol.* 2015. V. 30, № 2. P. 221–233.
45. *Мухин Н.А., Козловская Л.В., Бобкова И.Н., Плиева О.К., Чеботарева Н.В., Цербак А.В.* Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите // *Вестник РАМН.* 2005. № 1. С. 3–8.
46. *Kaneko K., Tsuji S., Kimata T., Kitao T., Yamanouchi S., Kato S.* Pathogenesis of childhood idiopathic nephrotic syndrome: a paradigm shift from T-cells to podocytes // *World J. Pediatr.* 2015. V. 11, № 1. P. 21–28.
47. *Miceli A.* Proteinuria is an equivalent marker for low renal function // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015. V. 149, № 3. P. 900–901.
48. *Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W.* Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.* 2013. V. 3. P. 1–150.
49. *Liang H., Kennedy C., Manne S., Hsiang-Ling L.J., Dolin P.* Monitoring for proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus // *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2015. V. 3, № 1. e000071. Published online 2015 April 9. doi: 10.1136/bmjdc-2014-000071.
50. *Wang P., Li M., Liu Q., Chen B., Ji Z.* Detection of urinary podocytes and nephrin as markers for children with glomerular diseases // *Exp. Biol. Med.* (maywood). 2015. V. 240, № 2. P. 169–174.
51. *Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Галкина О.В., Зубина И.М., Богданова Е.О., Сиповский В.Г., Смирнов А.В.* Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями // *Нефрология.* 2013. Т. 17, № 1. С. 60–69.
52. *Susianti H., Iriane V.M., Dharmanata S., Handono K., Widijanti A., Gunawan A., Kalim H.* Analysis of urinary TGF- $\beta$ 1, MCP-1, NGAL, and IL-17 as biomarkers for lupus nephritis // *Pathophysiology.* 2015. V. 22, № 1. P. 65–71.
53. *Lin H.Y., Hwang D.Y., Lee S.C., Kuo H.T., Kuo M.C., Chang J.M., Tsai J.C., Hung C.C., Hwang S.J., Chen H.C.* Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcomes in chronic kidney disease patients // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015. V. 53, № 1. P. 73–83.
54. *Clement L.C., Macé C., Del Nogal Avila M., Marshall C.B., Chugh S.S.* The proteinuria-hypertriglyceridemia connection as a basis for novel therapeutics for nephrotic syndrome // *Transl. Res.* 2015. V. 165, № 4. P. 499–504.
55. *Калюжина Е.В., Геїнц О.А., Калюжин В.В., Пак Ю.П.* Состояние иммунного гомеостаза у больных с хронической почечной недостаточностью // *Клинич. медицина.* 2006. Т. 8, № 11. С. 60–62.
56. *Kalyuzhina E.V., Kalyuzhin O.V.* Cytokine profile and immune status of patients with chronic glomerulonephritis concomitant with chronic opisthorchiasis // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2004. Т. 138, № 6. P. 575–577.
57. *Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А.* Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // *Сиб. мед. журн. (Иркутск).* 2013. Т. 117, № 2. С. 5–9.
58. *Беспалова И.Д., Калюжин В.В., Медянцеv Ю.А.* Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома // *Бюл. сиб. медицины.* 2012. Т. 11, № 3. С. 14–17.
59. *Lobo J.C., Stockler-Pinto M.B., da Nóbrega A.C., Carraro-Eduardo J.C., Mafra D.* Is there association between uric acid and inflammation in hemodialysis patients // *Ren. Fail.* 2013. V. 35, № 3. P. 361–366.
60. *Triñanes J., Salido E., Fernández J., Rufino M., González-Posada J.M., Torres A., Hernández D.* Type 1 diabetes increases the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in the artery wall of candidate patients for kidney transplantation // *Diabetes Care.* 2012. V. 35, № 2. P. 427–433.
61. *Musiał K., Zwolińska D.* Novel indicators of fibrosis-related complications in children with chronic kidney disease // *Clin. Chim. Acta.* 2014. V. 430. P. 15–19.
62. *Pawlak K., Mysliwiec M., Pawlak D.* The alteration in Cu/Zn superoxide dismutase and adhesion molecules concentrations in diabetic patients with chronic kidney disease: the effect of dialysis treatment // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012. V. 98, № 2. P. 264–270.
63. *Kacso I.M., Kacso G.* Endothelial cell-selective adhesion molecule in diabetic nephropathy // *Eur. J. Clin. Invest.* 2012. V. 42, № 11. P. 1227–1234.
64. *Stinghen A.E., Gonçalves S.M., Martines E.G., Nakao L.S., Riella M.C., Aita C.A., Pecoits-Filho R.* Increased plasma and endothelial cell expression of chemokines and adhesion molecules in chronic kidney disease // *Nephron. Clin. Pract.* 2009. V. 111, № 2. P. 117–126.
65. *Upadhyay A., Larson M.G., Guo C.Y., Vasan R.S., Lipinska I., O'Donnell C.J., Kathiresan S., Meigs J.B., Keaney J.F.Jr, Rong J., Benjamin E.J., Fox C.S.* Inflammation, kidney function and albuminuria in the Framingham Offspring cohort // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. V. 26, № 3. P. 920–926.
66. *Tumur Z., Shimizu H., Enomoto A., Miyazaki H., Niwa T.* Indoxyl sulfate upregulates expression of ICAM-1 and MCP-1 by oxidative stress-induced NF-kappaB activation // *Am. J. Nephrol.* 2010. V. 31, № 5. P. 435–441.
67. *Martin-Rodriguez S., Caballo C., Gutierrez G., Vera M., Cruzado J.M., Cases A., Escolar G., Diaz-Ricart M.* TLR4 and NALP3 inflammasome in the development of endothelial dysfunction in uraemia // *Eur. J. Clin. Invest.* 2015. V. 45, № 2. P. 160–169.
68. *Almqvist T., Jacobson S.H., Mobarrez F., Näsman P., Hjerdahl P.* Lipid-lowering treatment and inflammatory

- mediators in diabetes and chronic kidney disease // Eur. J. Clin. Invest. 2014. V. 44, № 3. P. 276–284.
69. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Медянцев Ю.А. Влияние аторвастатина на провоспалительный статус (*in vivo* и *in vitro*) больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // Кардиология. 2014. Т. 54, № 8. С. 37–43.
70. Сибирева О.Ф., Калюжин В.В., Уразова О.И., Калюжина Е.В., Милованова Т.А. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с диабетической нефропатией // Клинич. лаб. диагностика. 2012. № 8. С. 8–11.
71. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Калюжин В.В., Калюжина Е.В. Влияние свободнорадикального окисления липидов на функциональное состояние почек при алкоголизме в состоянии абстиненции // Терапевт. архив. 2010. Т. 82, № 6. С. 32–34.
72. Сибирева О.Ф., Сазонов А.Э., Калюжин В.В., Гранкина В.Ю. Патология гемостаза у больных хронической болезнью почек. Томск, 2010.
73. Мухин Н.А. Полянцева Л.Р. Козловская Л.В. Клиническое значение исследований гемостаза в нефрологии // Терапевт. архив. 1988. № 6. С. 7–13.
74. Сибирева О.Ф., Бухарова Е.О., Гранкина В.Ю., Зибницкая Л.И., Калюжин В.В., Калюжина Е.В. Способ прогнозирования характера прогрессирующего течения хронической болезни почек: пат. RU 2430364 07.05.2010.
75. Калюжин В.В., Сибирева О.Ф., Уразова О.И., Ткалич Л.М., Зибницкая Л.И., Калюжина Е.В., Сазонов А.Э., Гранкина В.Ю. Влияние эпросартана на состояние системы гемостаза у больных хронической болезнью почек, ассоциированной с наследственной тромбофилией // Терапевт. архив. 2013. Т. 85, № 9. С. 77–81.
76. Калюжина Е.В., Шипаков В.Е., Зибницкая Л.И., Калюжин В.В., Суркова Л.Г., Цыренжапов М.Б. Способ дифференцированной оценки активности воспалительного процесса при хроническом гломерулонефрите: пат. RU 2261443 25.02.2004.
77. Калюжин В.В., Сибирева О.Ф., Беспалова И.Д., Калюжина Е.В., Ткалич Л.М., Милованова Т.А., Осихов И.А., Мурашев Б.Ю. Протромботический статус у пациентов с метаболическим синдромом: связь с воспалением // Терапевт. архив. 2013. Т. 85, № 10. С. 29–33.
78. Калюжин В.В., Сибирева О.Ф., Уразова О.И., Калюжина Е.В., Ткалич Л.М., Зибницкая Л.И., Колесников Р.Н., Гранкина В.Ю. Панель лабораторных маркеров патологии гемостаза в прогнозировании скорости прогрессирования хронической болезни почек // Клинич. нефрология. 2012. № 3. С. 13–16.
79. Калюжин В.В., Сибирева О.Ф., Калюжина Е.В., Уразова О.И., Сазонов А.Э., Колесников Р.Н. Хроническая болезнь почек и наследственные тромбофилии: генетическая детерминированность патологии гемостаза. Saarbrücken, 2011.
80. Павленко О.А., Колосовская Т.А., Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Гранкина В.Ю., Калюжин В.В. Распространенность, клиническое и прогностическое значение полиморфизма генов II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентов с хронической болезнью почек // Бюл. сиб. медицины. 2009. Т. 8, № 4–2. С. 80–85.
81. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Калюжин В.В., Сазонов А.Э., Иванчук И.И., Гранкина В.Ю. Полиморфизм генов II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы у больных с диабетической нефропатией: распространенность, клиническое и прогностическое значение // Сахарный диабет. 2010. № 1. С. 6–9.
82. Сибирева О.Ф., Уразова О.И., Калюжин В.В., Сазонов А.Э., Ткалич Л.М., Калюжина Е.В., Зибницкая Л.И. Распределение частот генотипов и аллелей в генах II, V факторов свертывания крови и метилентетрагидрофолатредуктазы среди пациентов с хронической болезнью почек // Мед. генетика. 2011. Т. 10, № 11 (113). С. 30–33.
83. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Иванчук И.И., Калюжин В.В., Зибницкая Л.И., Ткалич Л.М., Калюжина Е.В. Генетическая детерминированность повышения тромбогенного потенциала крови у больных хроническим гломерулонефритом // Нефрология. 2008. Т. 12, № 2. С. 52–55.
84. Сибирева О.Ф. Наследственная и приобретенная патология гемостаза в патогенезе хронической болезни почек: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2012.
85. Козловская Н.Л., Боброва Л.А. Генетическая тромбофилия и почки // Клинич. нефрология. 2009. № 3. С. 23–34.

Поступила в редакцию 25.06.2015 г.

Утверждена к печати 02.07.2015 г.

**Калюжин Вадим Витальевич** (✉) – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

**Уразова Ольга Ивановна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**Калюжина Елена Викторовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

**Сибирева Ольга Филипповна** – д-р мед. наук, зав. клинической лабораторией ОГАУЗ «ТОКБ» (г. Томск).

**Ткалич Лариса Михайловна** – канд. мед. наук, зав. отделением хронического гемодиализа ОГАУЗ «ТОКБ» (г. Томск).

**Зибницкая Людмила Илларионовна** – канд. мед. наук, зав. отделением нефрологии ОГАУЗ «ТОКБ» (г. Томск).

**Терентьева Надежда Николаевна** – канд. мед. наук., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии медицинского института Сургутского государственного университета (г. Сургут).

✉ **Калюжин Вадим Витальевич**, тел. 8-906-959-3018; e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru



## NONSPECIFIC MECHANISMS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION

Kalyuzhin V.V.<sup>1</sup>, Urazova O.I.<sup>1</sup>, Kalyuzhina Ye.V.<sup>1</sup>, Sibireva O.F.<sup>2</sup>, Tkalich L.M.<sup>2</sup>, Zibnitskaya L.I.<sup>2</sup>, Terent'yeva N.N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Surgut State University, Surgut, Russian Federation

### ABSTRACT

The authors of the review have analyzed papers published on the problem of pathogenesis chronic kidney disease (CKD), which the experts of the K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) Advisory Board (National Kidney Foundation, USA) is defined as the presence of kidney damage or decreased level of kidney function for three months or more, irrespective of diagnosis. It is shown that the specific mechanisms which result directly from the nature of the disease, completely determine the course of CKD in its initial stage, whereas further reduction in the number of intact nephrons, cascade is initiated universal for all of nephropathy pathological processes, culminating in the formation of nephrosclerosis, often even if the reason that caused the initial damage to the nephrons is eliminated: hyperfiltration, hypercoagulability, impaired renal transport protein, changes in the expression of mediators of cell damage, metabolic and endocrine mechanisms, polymorphism of genes controlling the expression of nephrotropic biologically active substances. Analyzed published data demonstrate that renal protection strategy (complex therapies aimed at the inhibition of the irreversible deterioration of kidney function and affect common to all of nephropathy mechanisms of progression) can slow the progression of CKD.

**KEY WORDS:** chronic kidney disease, pathogenesis, nonspecific mechanisms of progression, hyperfiltration, proteinuria, hypercoagulability, inflammation, nephroprotection.

*Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 4, pp. 87–98*

### References

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, vol. 39 (suppl. 1), pp. S1–S266.
2. Tonelli M., Riella M. Khronicheskaya bolezn' pochek i starenie populyatsii [Chronic kidney disease and the ageing population]. *Klinicheskaya nefrologiya – Clinical Nephrology*, 2014, no. 1, pp. 4–7 (in Russian).
3. Shutov A.M. Khronicheskaya bolezn' pochek – global'naya problema XXI veka [Chronic kidney disease is a global problem of the XXII century]. *Klinicheskaya meditsina – Clinical Medicine*, 2014, vol. 92, no. 5, pp. 5–10 (in Russian).
4. Shvetsov M.Yu. Khronicheskaya bolezn' pochek kak obshchemeditsinskaya problema: sovremennyye printsiipy nefroprofilaktiki i nefroprotektivnoy terapii [Chronic kidney disease as a medical problem: modern principles of nephroprotection and renoprotective therapy]. *Consilium Medicum*, 2014, vol. 16, no. 7, pp. 51–64 (in Russian).
5. Stengel B., Combe C., Jacquelinet C., Briançon S., Fouque D., Laville M., Frimat L., Pascal C., Herpe Y-E., Deleuze J-F., Schanstra J., Pisoni R.L., Robinson B.M., Massy Z.A. The French Chronic Kidney Disease-Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2014, vol. 29, no. 8, pp. 1500–1507.
6. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Sostoyaniye zamestitel'noy terapii s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu v Rossiyskoy Federatsii v 1998 – 2008 gg. (otchet po dannym Rossiyskogo registra zamestitel'noy pochechnoy terapii) [Status of renal replacement therapy in ESRD patients of Russian Federation in 1998–2007. Analytic report of Russian RRT Register]. *Nefrologiya i dializ. Nefrologiya i dializ – Nephrology and Dialysis*, 2009, vol. 11, no. 3, pp. 141–149 (in Russian).
7. Muhin N.A. Vsemirnyy den' pochki [World kidney day]. *Klinicheskaya nefrologiya – Clinical Nephrology*, 2010, no. 1, pp. 27–30 (in Russian).
8. Nagata M., Ninomiya T., Doi Y. Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010, vol. 25, pp. 2557–2564.
9. Zoccali C., Kramer A., Jager K.J. Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010., vol. 25, pp. 1731–1733.
10. Tkalich L.M., Zibnitskaya L.I., Kalyuzhina E.V., Gejnic A.A., Kalyuzhin V.V. Faktory, vliyayushchiye na kachestvo zhizni bol'nykh s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu [Factors influencing the quality of life of patients with chronic renal failure]. *Nefrologiya – Nephrology*, 2006, vol. 10, no. 1, pp. 40–44 (in Russian).
11. Rebollo-Rubio A., Morales-Asencio J.M., Pons-Raventos M.E., Mansilla-Francisco J.J. Review of studies on health related quality of life in patients with advanced chronic kidney disease in Spain. *Nefrologia*, 2015, vol. 35, no. 1, pp. 92–109.
12. Inker L.A., Astor B.C., Fox C.H., Isakova T., Lash J.P., Peralta C.A., Kurella T.M., Feldman H.I. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am. J. Kidney Dis.*, 2014, vol. 63, no. 5, pp. 713–735.
13. Locatelli F., Levin A. Introduction and context: the past, present and future of CKD research. *Nephrol. Dial. Transplant.*

- 2012., vol. 27 (suppl 3), pp. iii1–iii2.
14. Muhiin N.A. Meditsina, osnovannaya na dokazatel'stvakh, v nefrologii [Evidence-based medicine in nephrology]. *Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic Archive*, 2010, vol. 82, no. 6, pp. 5–8 (in Russian).
  15. Cusumano A.M., Bedat M.C.G. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, vol. 3, pp. 594–600.
  16. Shulutko B.I. Nefrologiya 2002. Sovremennoye sostoyaniye problemy [Nephrology 2002. Current state of the problem]. St. Petersburg, Rencor Publ., 2002. 780 p. (in Russian).
  17. Nefrologiya: uchebnoye posobiye dlya poslevuzovskogo obrazovaniya [Nephrology: a textbook for postgraduate education]. Ed. by E.M. Shilov, Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008. 696 p. (in Russian).
  18. Dobronravov V.A., Smirnov A.V., Tomilina N.A. Khronicheskaya bolezn' pochek [Chronic kidney disease]. In: *Nephrology: national leadership*. Ed. by N.A. Mukhin. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009. pp. 169–190 (in Russian).
  19. Nikolaev A.Ju. Analiz vedushchikh faktorov progressirovaniya khronicheskoy boleznii pochek [Prognostic factors of Chronic Kidney Disease]. *Nefrologiya i dializ – Nephrology and Dialysis*, 2011, no. 4, pp. 396–401 (in Russian).
  20. Ruggenti P., Cravedi P., Remuzzi G. Mechanisms and Treatment of CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2012, vol. 23, pp. 1917–1928.
  21. Crews D.C., Liu Y., Boulware L.E. Disparities in the burden, outcomes, and care of chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2014, vol. 23, no. 3, pp. 298–305.
  22. Harris D.C., Feehally J. Age, CKD and other kidney messages. *Med. J. Aust.*, 2014, vol. 200, no. 4, pp. 191–192.
  23. Hughson M.D., Puelles V.G., Hoy W.E., Douglas-Denton R.N., Mott S.A., Bertram J.F. Hypertension, glomerular hypertrophy and nephrosclerosis: the effect of race. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014, vol. 29, no. 7, pp. 1399–1409.
  24. Yermolenko V.M., Kutyryna I.M., Nikolaev A.Yu., Rudenko T.Ye., Tomilina N.A. Khronicheskaya pochechnaya nedostatochnost' [Chronic renal failure]. In: *Nephrology: national leadership*. Ed. by N.A. Mukhin. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009. pp. 579–628 (in Russian).
  25. Agarwal R., Light R.P. GFR, proteinuria and circadian blood pressure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2009, vol. 24, no. 8, pp. 2400–2406.
  26. Meyrier A. Nephrosclerosis: a term in quest of a disease. *Nephron.*, 2015, vol. 129, no. 4, pp. 276–282.
  27. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress?: A Background Paper prepared for the UK Consensus Conference on Early Chronic Kidney Disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007, vol. 22, pp. ix26–ix30.
  28. Brenner B., Meyer T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intake and the progression nature of kidney disease: role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N. Engl. J. Med.*, 1982, vol. 307, pp. 652–659.
  29. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012, vol. 27, pp. 1708–1714.
  30. Tareeva I.E., Muhiin N.A. Mekhanizmy progressirovaniya nefrita [Mechanisms of progression of nephritis]. In: *Nephrology: a guide for physicians / ed. by I.E. Tareeva*. Moscow, Medicine Publ., 2000. Pt. 2, pp. 20–28 (in Russian).
  31. Shayman J.A. *Renal pathophysiology*. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1995. 224 p. (Russ. ed.: Shayman D.A. *Patofiziologiya pochki*: per. s angl. Moscow, Vostochnaya Knizhnaya Kompaniya Publ., 1997. 224 p.).
  32. Shestakova M.V., Dedov I.I. *Sakhmyyy diabet i khronicheskaya bolezn' pochek* [Diabetes and chronic kidney disease]. Moscow, Medical information Agency Publ., 2009. 482 p. (in Russian).
  33. Cachat F., Combescure C., Cauderay M., Girardin E., Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. 382–389.
  34. Premaratne E., Verma S., Ekinci E.I., Theverkalam G., Jerums G., MacIsaac R.J. The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney. *Diabetes Metab.*, 2015, vol. 41, no. 1, pp. 5–17.
  35. Persson P., Hansell P., Palm F. Reduced adenosine A2a receptor-mediated efferent arteriolar vasodilation contributes to diabetes-induced glomerular hyperfiltration. *Kidney Int.*, 2015, vol. 87, no. 1, pp. 109–115.
  36. Srivastava T., Celsi G.E., Sharma M., Dai H., McCarthy E.T., Ruiz M., Cudmore P.A., Alon U.S., Sharma R., Savin V.A. Fluid flow shear stress over podocytes is increased in the solitary kidney. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2014, vol. 29, no. 1, pp. 65–72.
  37. Pichler S.S., Sekulic M. Rheological influence upon the glomerular podocyte and resultant mechanotransduction. *Kidney Blood Press Res.*, 2015, vol. 40, no. 2, pp. 176–187.
  38. Kriz W., Lemley K.V. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2015, vol. 26, pp. 258–269.
  39. Rutkowski B., Tylicki L. Nephroprotective action of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in chronic kidney disease patients: the landscape after ALTITUDE and VA NEPHRON-D trails. *J. Ren. Nutr.*, 2015, vol. 25, no. 2, pp. 194–200.
  40. Soni H.M., Patel P.P., Patel S., Rath A.C., Acharya A., Trivedi H.D., Jain M.R. Effects of combination of aliskiren and pentoxifylline on renal function in the rat remnant kidney model of chronic renal failure. *Indian J. Pharmacol.*, 2015, vol. 47, no. 1, pp. 80–85.
  41. Kalyuzhina E.V., Zibnitskaya L.I., Surkova L.G., Solovtsov M.A., Konoplev D.I., Kolesnikov R.N., Kalyuzhin V.V. Effektivnost' eprosartana u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom [The effectiveness of eprosartan in patients with chronic glomerulonephritis]. *Klinicheskaya Meditsina – Clinical Medicine*, 2007, vol. 85, no. 8, pp. 58–61 (in Russian).
  42. Kalyuzhina E.V., Zibnitskaya L.I., Surkova L.G., Kalyuzhin V.V., Guliyeva N.G., Pak Yu.D. Sposob lecheniya bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom: Patent na izobreteniyе RUS 2262337 [A method for the treatment of patients with chronic glomerulonephritis: Patent for the invention RUS 2262337] (in Russian).
  43. Tewari R., Nada R., Rayat C.S., Boruah D., Dudeja P., Joshi K., Sakhuja V. Correlation of proteinuria with podocyte foot process effacement in IgA nephropathy: an ultrastructural study. *Ultrastruct. Pathol.*, 2015, vol. 39, no. 2, pp. 147–151.
  44. Akchurin O., Reidy K.J. Genetic causes of proteinuria and nephrotic syndrome: impact on podocyte pathobiology. *Pediatr. Nephrol.*, 2015, vol. 30, no. 2, pp. 221–233.
  45. Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Bobkova I.N., Pliyeva O.K., Chebotareva N.V., Shcherbak A.V. Indutsiryemyye proteinuriyey mekhanizmy remodelirovaniya tubulointerstitsiya i vozmozhnosti nefroprotektzii pri glomerulonefrite [Proteinuria-induced mechanisms of tubulointerstitial remodeling and possibilities of nephroprotection in glomerulonephritis]. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk – Annals of*

- the Russian Academy of Medical Sciences*, 2005, no. 1, pp. 3–8 (in Russian).
46. Kaneko K., Tsuji S., Kimata T., Kitao T., Yamanouchi S., Kato S. Pathogenesis of childhood idiopathic nephrotic syndrome: a paradigm shift from T-cells to podocytes. *World J. Pediatr.*, 2015, vol. 11, no. 1, pp. 21–28.
  47. Miceli A. Proteinuria is an equivalent marker for low renal function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2015, vol. 149, no. 3, pp. 900–901.
  48. Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.*, 2013, vol. 3, pp. 1–150.
  49. Liang H., Kennedy C., Manne S., Hsiang-Ling L.J., Dolin P. Monitoring for proteinuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res. Care*, 2015, vol. 3, no. 1. e000071. Published online 2015 April 9. doi: 10.1136/bmjdr-2014-000071.
  50. Wang P., Li M., Liu Q., Chen B., Ji Z. Detection of urinary podocytes and nephrin as markers for children with glomerular diseases. *Exp. Biol. Med. (maywood)*, 2015, vol. 240, no. 2, pp. 169–174.
  51. Proletov Ya.Yu., Saganova E.S., Galkina O.V., Zubina I.M., Bogdanova Ye.O., Sipovskiy V.G., Smirnov A.V. Rol' nekotorykh biomarkerov v otsenke kharaktera khronicheskogo povrezhdeniya pochek u patsiyentov s pervichnymi glomerulopatiyami [The role of several biomarkers in estimation of kidney injury in patients with primary glomerulopathies]. *Nefrologiya – Nephrology*, 2013, vol. 17, no. 1, pp. 60–69 (in Russian).
  52. Susianti H., Iriane V.M., Dharmanata S., Handono K., Widijanti A., Gunawan A., Kalim H. Analysis of urinary TGF- $\beta$ 1, MCP-1, NGAL, and IL-17 as biomarkers for lupus nephritis. *Pathophysiology*, 2015, vol. 22, no. 1, pp. 65–71.
  53. Lin H.Y., Hwang D.Y., Lee S.C., Kuo H.T., Kuo M.C., Chang J.M., Tsai J.C., Hung C.C., Hwang S.J., Chen H.C. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and clinical outcomes in chronic kidney disease patients. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2015, vol. 53, no. 1, pp. 73–83.
  54. Clement L.C., Macé C., Del Nogal Avila M., Marshall C.B., Chugh S.S. The proteinuria-hypertriglyceridemia connection as a basis for novel therapeutics for nephrotic syndrome. *Transl. Res.*, 2015, vol. 165, no. 4, pp. 499–504.
  55. Kalyuzhina Ye.V., Geynts O.A., Kalyuzhin V.V., Pak Yu.P. Sostoyaniye immunnogo gomeostaza u bol'nykh s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu [The condition of immune homeostasis in patients with chronic renal failure]. *Klinicheskaya Meditsina – Clinical Medicine*, 2006, vol. 8, no. 11, pp. 60–62 (in Russian).
  56. Kalyuzhina Ye.V., Kalyuzhin O.V. Cytokine profile and immune status of patients with chronic glomerulonephritis concomitant with chronic opisthorchiasis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2004, vol. 138, no. 6, pp. 575–577.
  57. Beshalova I.D., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Afanasyeva D.S., Myrashev B.Yu., Osikhov I.A. Sistemnoye vospaleniye v patogeneze metabolicheskogo sindroma i assotsirovannykh s nim zabolevaniy [Systemic inflammation in pathogenesis of metabolic syndrome and associated diseases]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) – Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, 2013, vol. 117, no. 2, pp. 5–9 (in Russian).
  58. Beshalova I.D., Kalyuzhin V.V., Medyantsev Yu.A. Bessimptomnaya giperurikemiya kak komponent metabolicheskogo sindroma [Asymptomatic hyperuricemia as a component of metabolic syndrome]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2012, vol. 11, no. 3, pp. 14–17 (in Russian).
  59. Lobo J.C., Stockler-Pinto M.B., da Nóbrega A.C., Carraro-Eduardo J.C., Mafra D. Is there association between uric acid and inflammation in hemodialysis patients? *Ren. Fail.*, 2013, vol. 35, no. 3, pp. 361–366.
  60. Triñanes J., Salido E., Fernández J., Rufino M., González-Posada J.M., Torres A., Hernández D. Type 1 diabetes increases the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in the artery wall of candidate patients for kidney transplantation. *Diabetes Care*, 2012, vol. 35, no. 2, pp. 427–433.
  61. Musiał K., Zwolińska D. Novel indicators of fibrosis-related complications in children with chronic kidney disease. *Clin. Chim. Acta.*, 2014, vol. 430, pp. 15–19.
  62. Pawlak K., Mysliwiec M., Pawlak D. The alteration in Cu/Zn superoxide dismutase and adhesion molecules concentrations in diabetic patients with chronic kidney disease: the effect of dialysis treatment. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2012, vol. 98, no. 2, pp. 264–270.
  63. Kacso I.M., Kacso G. Endothelial cell-selective adhesion molecule in diabetic nephropathy. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2012, vol. 42, no. 11, pp. 1227–1234.
  64. Stinghen A.E., Gonçalves S.M., Martines E.G., Nakao L.S., Riella M.C., Aita C.A., Pecoits-Filho R. Increased plasma and endothelial cell expression of chemokines and adhesion molecules in chronic kidney disease. *Nephron. Clin. Pract.*, 2009, vol. 111, no. 2, pp. 117–126.
  65. Upadhyay A., Larson M.G., Guo C.Y., Vasan R.S., Lipinska I., O'Donnell C.J., Kathiresan S., Meigs J.B., Keaney J.F.Jr, Rong J., Benjamin E.J., Fox C.S. Inflammation, kidney function and albuminuria in the Framingham Offspring cohort. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2011, vol. 26, no. 3, pp. 920–926.
  66. Tumor Z., Shimizu H., Enomoto A., Miyazaki H., Niwa T. Indoxyl sulfate upregulates expression of ICAM-1 and MCP-1 by oxidative stress-induced NF-kappaB activation. *Am. J. Nephrol.*, 2010, vol. 31, no. 5, pp. 435–441.
  67. Martin-Rodriguez S., Caballo C., Gutierrez G., Vera M., Cruzado J.M., Cases A., Escolar G., Diaz-Ricart M. TLR4 and NALP3 inflammasome in the development of endothelial dysfunction in uraemia. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2015, vol. 45, no. 2, pp. 160–169.
  68. Almqvist T., Jacobson S.H., Mobarrez F., Näsman P., Hjemdahl P. Lipid-lowering treatment and inflammatory mediators in diabetes and chronic kidney disease. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2014, vol. 44, no. 3, pp. 276–284.
  69. Beshalova I.D., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Yu., Osikhov I.A., Medyantsev Yu.A. Vliyaniye atorvastatina na provospalitel'nyy status (*in vivo* i *in vitro*) bol'nykh giper-tonicheskoy bolezn'yu s metabolicheskim sindromom [Effect of atorvastatin on pro-inflammatory status (*in vivo* and *in vitro*) in patients with essential hypertension and metabolic syndrome]. *Kardiologiya – Cardiology*, 2014, vol. 54, no. 8, pp. 37–43 (in Russian).
  70. Sibireva O.F., Kalyuzhin V.V., Urazova O.I., Kalyuzhina Ye.V., Milovanova T.A. Biokhimicheskiye markery disfunktsii endoteliya u patsiyentov s diabeticheskoy nefropatiyey [The biochemical markers of endothelium dysfunction in patients with diabetic nephropathy]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2012, no. 8, pp. 8–11 (in Russian).
  71. Sibireva O.F., Khitrinskaya Ye.Yu., Kalyuzhin V.V., Kalyuzhina Ye.V. Vliyaniye svobodnoradikal'nogo okisleniya lipidov na funktsional'noye sostoyaniye pochek pri alkogolizme v sostoyanii abstinentsii [Impact of lipid free radical oxidation on renal functional status in patients with alcohol withdrawal syndrome]. *Terapevticheskiy arkhiv –*

- Therapeutic Archive*, 2010, vol. 82, no. 6, pp. 32–34 (in Russian).
72. Sibireva O.F., Sazonov A.E., Kalyuzhin V.V., Grankina V.Yu. Patologiya gemostaza u bol'nykh khronicheskoy bolezni'yu pochek [Pathology of hemostasis in patients with chronic kidney disease]. Tomsk, 2010 (in Russian).
  73. Mukhin N.A., Polyantseva L.R., Kozlovskaya L.V. Klinicheskoye znachenie issledovaniy gemostaza v nefrologii [Clinical importance of the study of hemostasis in Nephrology]. *Terapevticheskii arkhiv – Therapeutic Archive*, 1988, no. 6, pp. 7–13 (in Russian).
  74. Sibireva O.F., Bukharova Ye.O., Grankina V.Yu., Zibnitskaya L.I., Kalyuzhin V.V., Kalyuzhina Ye.V. Sposob prognozirovaniya kharaktera progressiruyushchego techeniya khronicheskoy bolezni pochek: Patent na izobreteniyе [A method for predicting the progressive nature of chronic kidney disease: Patent for the invention RUS 2430364] (in Russian).
  75. Kalyuzhin V.V., Sibireva O.F., Urazova O.I., Tkalic L.M., Zibnitskaya L.I., Kalyuzhina Ye.V., Sazonov A.E., Grankina V.Yu. Vliyaniye eprosartana na sostoyaniye sistemy gemostaza u bol'nykh khronicheskoy bolezni'yu pochek, assotsiirovannoy s nasledstvennoy trombofiliiyey [Effect of eprosartan on the hemostatic system in patients with chronic kidney disease associated with hereditary thrombophilia]. *Terapevticheskii Arkhiv – Therapeutic archive*, 2013, vol. 85, no. 9, pp. 77–81 (in Russian).
  76. Kalyuzhina Ye.V., Shipakov V.Ye., Zibnitskaya L.I., Kalyuzhin V.V., Surkova L.G., Tsyrenzhapov M.B. Sposob differentsirovannoy otsenki aktivnosti vospalitel'nogo protsessа pri khroni-cheskom glomerulonefrite: Patent na izobreteniyе [Method of differentiated assessment of inflammatory activity in chronic glomerulonephritis: Patent for the invention RUS 2261443] (in Russian).
  77. Kalyuzhin V.V., Sibireva O.F., Bespalova I.D., Kalyuzhina Ye.V., Tkalic L.M., Milovanova T.A., Osikhov I.A., Murashev B.Yu. Protromboticheskii status u patsiyentov s metaboli-cheskim sindromom: svyaz' s vospaleniym [Prothrombotic state in patients with metabolic syndrome: an association with inflammation]. *Terapevticheskii arkhiv – Therapeutic Archive*, 2013, vol. 85, no. 10, pp. 29–33 (in Russian).
  78. Kalyuzhin V.V., Sibireva O.F., Urazova O.I., Kalyuzhina Ye.V., Tkalic L.M., Zibnitskaya L.I., Kolesnikov R.N., Grankina V.Yu. Panel' laboratornykh markerov patologii gemostaza v prognozirovanii skorosti progressirovaniya khronicheskoy bolezni pochek [The panel of laboratory markers of pathology of hemostasis in predicting the rate of progression of chronic kidney disease]. *Klinicheskaya nefrologiya – Clinical Nephrology*, 2012, no. 3, pp. 13–16 (in Russian).
  79. Kalyuzhin V.V., Sibireva O.F., Kalyuzhina Ye.V., Urazova O.I., Sazonov A.E., Kolesnikov R.N. Khronicheskaya bolezni' pochek i nasledstvennyye trombofilii: geneticheskaya determinirovan-nost' patologii gemostaza [Chronic kidney disease and hereditary thrombophilia: genetic determinism of pathology of hemostasis]. Saarbrücken, LAP, 2011 (in Russian).
  80. Pavlenko O.A., Kolosovskaya T.A., Sibireva O.F., Khitrinskaya Ye.Yu., Grankina V.Yu., Kalyuzhin V.V. Rasprostranennost', klinicheskoye i prognosticheskoye znacheniyе polimorfizma genov II, V faktorov svertyvaniya krovi i metilentetragidrofolatreduktazy u patsiyentov s khronicheskoy bolezni'yu pochek [Prevalence, clinical and prognostic value of polymorphism of genes II, V factors of blood coagulation and methylenetetrahydrofolate reductase in patients with chronic kidney disease]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2009, vol. 8, no. 4–2, pp. 80–85 (in Russian).
  81. Sibireva O.F., Khitrinskaya Ye.Yu., Kalyuzhin V.V., Sazonov A.E., Ivanchuk I.I., Grankina V.Yu. Polimorfizm genov II, V faktorov svertyvaniya krovi i metilentetragidrofolatreduktazy u bol'nykh s diabeticheskoy nefropatiyey: rasprostranennost', klinicheskoye i prognosticheskoye znacheniyе [Coagulation factors II, V and methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism in patients with diabetic nephropathy: prevalence, clinical and prognostic implications]. *Sakharnyi diabet – Diabetes Mellitus*, 2010, no. 1, pp. 6–9 (in Russian).
  82. Sibireva O.F., Urazova O.I., Kalyuzhin V.V., Sazonov A.E., Tkalic L.M., Kalyuzhina Ye.V., Zibnitskaya L.I. Raspredeleniye chastot genotipov i alleley v genakh II, V faktorov svertyvaniya krovi i metilentetragidrofolat reduktazy sredi patsiyentov s khronicheskoy bolezni'yu pochek [Distribution of frequencies of genotypes and alleles in genes II, V factors of blood coagulation and methylenetetrahydrofolate reductase among the patients with chronic kidney disease]. *Meditsinskaya genetika – Medical Genetics*, 2011, vol. 10, no. 11 (113), pp. 30–33 (in Russian).
  83. Sibireva O.F., Khitrinskaya Ye.Yu., Ivanchuk I.I., Kalyuzhin V.V., Zibnitskaya L.I., Tkalic L.M., Kalyuzhina Ye.V. Geneticheskaya determinirovannost' povysheniya trombogennogo potentsiala krovi u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom [Genetically determined elevation of thrombogenic potential of blood in patients with chronic glomerulonephritis]. *Nefrologiya – Nephrology*, 2008, vol. 12, no. 2, pp. 52–55 (in Russian).
  84. Sibireva O.F. Nasledstvennaya i priobretnennaya patologiya gemostaza v patogeneze khronicheskoy bolezni pochek: avto-ref. dis. dokt. med. nauk [Hereditary and acquired disorders of hemostasis in the pathogenesis of chronic kidney disease. Diss. Dr. med. sci.]. Tomsk, 2012 (in Russian).
  85. Kozlovskaya N.L., Bobrova L.A. Geneticheskaya trombofiliya i pochki [Genetic thrombophilia and kidney]. *Klinicheskaya nefrologiya – Clinical Nephrology*, 2009, no. 3, pp. 23–34 (in Russian).

**Kalyuzhin Vadim V.** (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Urazova Olga I.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Kalyuzhina Yelena V.**, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Sibireva Olga F.**, Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation.

**Tkalic Larisa M.**, Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation.

**Zibnitskaya Ludmila I.**, Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation.

**Terent'yeva Nadezhda N.**, Surgut State University, Surgut, Russian Federation.

✉ **Kalyuzhin Vadim V.**, Ph. +7-906-959-3018; e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru