

© Коллектив авторов, 2009

А.А. Кожин, М.М. Батюшин, В.П. Терентьев,  
Л.В. Савельева, А.Э. Мационис, П.Е. Повилайтите

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО НЕФРИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Ростовский государственный медицинский университет, Областная детская больница, Ростовское областное патологоанатомическое бюро, г. Ростов-на-Дону, РФ

Было обследовано 95 пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН) в возрасте от 3 до 17 лет. Продолжительность ХГН составила в среднем  $3,2 \pm 0,3$  года и колебалась от 3 мес до 15 лет. При распределении ХБП по стадиям было отмечено, что первые три стадии являются наиболее распространенными (ХБП I стадия — 28,4%, ХБП II стадия — 38,9%, ХБП III стадия — 27,4%), а последние две стадии были самыми малочисленными (ХБП IV стадия — 1,1%, ХБП V стадия — 4,2%). У 42 пациентов наблюдалась артериальная гипертензия (АГ) в составе нефритического синдрома при гематурическом и смешанном вариантах течения ХГН. При анализе корреляционной взаимосвязи отклонений артериального давления (АД) у больных ХГН от значений контрольной группы (прирост систолического АД —  $\Delta$ САД, прирост диастолического АД —  $\Delta$ ДАД) с клинико-морфологическими проявлениями болезни было установлено, что  $\Delta$ САД ассоциируется с гиперклеточностью в клубочке и расширением мезангия,  $\Delta$ ДАД — с расширением мезангия. Из мест локализации иммунных комплексов только их интрамембранозное расположение положительно коррелирует с  $\Delta$ САД. Сопровождалось достоверно большим  $\Delta$ САД и  $\Delta$ ДАД свечение IgA и САД — свечение C3-компонента комплемента в клубочках. При анализе частоты выявления АГ (гематурический и смешанный варианты ХГН) при разных стадиях ХБП было показано, что наибольший удельный вес гипертензивных форм приходится на IV и V стадии ХБП, что свидетельствует о роли стойкого повышения АД в развитии и прогрессировании ХПН. В исследовании показано, что пульсовое давление является независимым фактором риска развития терминальной ХПН у детей и подростков, больных ХГН.

Examination was performed in 95 patients with chronic glomerulonephritis (CGN) aged 3–17 years with average GN duration  $3,2 \pm 0,3$  years (3 months–15 years). Stage distribution of chronic renal disease (CRD) showed that I–III stages were most prevalent (CRD I stage — 28,4%; CRD II stage — 38,9%; CRD III stage — 27,4%). Stages IV–V were less prevalent (CRD IV stage — 1,1%; CRD V stage — 4,2%). 42 patients with nephritic and hematuric variants of GN had arterial hypertension. Analysis of correlations of arterial hypertension in patients with GN (systolic blood pressure increase —  $\Delta$ SPB and diastolic blood pressure  $\Delta$ DBP) with clinical and morphological GN presentation showed that  $\Delta$ SPB was associated with mesangial expansion. As for localization of immune deposits, only their intramembranous localization had positive correlation with  $\Delta$ SPB. IgA fluorescence in glomerules was associated with significantly more intensive  $\Delta$ SPB and  $\Delta$ DBP and C3 fluorescence in glomerules with  $\Delta$ SPB. Analysis of rate of different GN variants on different CRD stages showed that most rate of hypertensive GN variants was typical for IV and V CRD stages, and these data proved role of arterial hypertension in CRF development and progress. Examination showed that pulse BP was independent risk factor of end stage renal disease development in children and adolescents with chronic glomerulonephritis.

В России наблюдается высокая заболеваемость болезнями органов мочевой системы у детей, составляющая 60 случаев на 1000 детской популяции [1]. В настоящее время отмечается существенный рост этой патологии по сравнению с 80-ми годами прошлого века [2]. Тяжесть течения гломерулярной патологии, сложности ведения и последствия в виде заместительной почечной терапии требуют больших усилий по эффективному лечению больных и профилактике прогрессирования патологии [3, 4]. Вместе с тем в настоящее время изучены далеко не все факторы риска (ФР), модификация которых позволила бы снизить темпы прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) при хроническом гломерулонефрите (ХГН)

у детей [5]. Недостаточно разработаны подходы к раннему прогнозированию неблагоприятного течения ХГН у детей [6]. В связи с этим большое значение придается изучению ФР развития и прогрессирования гломерулопатий [7]. При этом в качестве основного критерия прогрессирования рассматривается развитие ХПН, определяющей качество и продолжительность жизни пациентов, борьба с которой имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение [8]. Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее хорошо изученных модифицируемых ФР прогрессирования ХГН и представляет собой важную точку приложения для эффективной терапии болезни. Ее почечное происхождение демонстрирует влияние

на течение воспалительного процесса, определяемое не только уровнем повышения артериального давления (АД), но и многообразием взаимоотношений с комплексом других ФР и клинических проявлений ХГН.

Цель исследования — изучение роли АГ в прогрессировании ХГН и ее взаимосвязи с клиническими и морфологическими проявлениями заболевания у детей.

### Материалы и методы исследования

Были обследованы 110 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст —  $10,7 \pm 0,36$  лет): 7 детей в возрасте от 2 до 4 лет, 15 — от 4 до 6, 8 — от 6 до 8, 20 — от 8 до 10, 17 — от 10 до 12, 26 — от 12 до 14, 11 — от 14 до 16, 6 — от 16 до 18 лет. Среди обследованных было 67 мальчиков и 43 девочки. Исходно в исследуемую группу были включены все пациенты, у которых на этапе клинического обследования диагностировали ХГН с тяжелым и рецидивирующим течением. Этим пациентам была выполнена пункционная нефробиопсия для уточнения особенностей поражения почечной паренхимы. Однако в 15 случаях не был диагностирован гломерулонефрит, и эти пациенты были исключены из анализа. Дальнейший анализ проводили в отношении 95 больных, страдающих ХГН. Клинические диагнозы были следующие: хронический диффузный гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом — 28, хронический диффузный гломерулонефрит, гематурическая форма — 24, хронический диффузный гломерулонефрит, нефротическая форма гормонрезистентный и гормонзависимый вариант — 26, хронический диффузный гломерулонефрит, смешанная форма — 17 больных. Продолжительность ХГН составила в среднем  $3,2 \pm 0,3$  года и колебалась от 3 мес до 15 лет. Продолжительность заболевания соответствовала времени, спустя которое от дебюта болезни была проведена пункционная нефробиопсия.

Обследование проводилось на базе отделения нефрологии областной детской больницы г. Ростова-на-Дону. Всем пациентам выполняли комплексное обследование, которое включало биохимическое и общее клиническое исследование крови, исследование мочи, регистрацию гемодинамических параметров, ультразвуковое исследование почек и сердца, гистологическое исследование нефробиоптата. Биоптаты почек исследовали светооптически, иммуноморфологически, электрономикроскопически с обработкой по морфометрической программе (Analysis). Толщину базальных мембран измеряли в 20–30 местах. Поскольку помимо нозологической формы болезни на прогноз влияет также стадия хронической болезни почек (ХБП), которой соответствует определенный уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ), показатели СКФ определяли по формуле Шварца. Стадии ХБП определяли в соответствии с классификацией К/DOQI (2002) [9], утвержденной VII Российским конгрессом детских нефрологов России (2008). Статисти-

ческую обработку полученных данных осуществляли с помощью набора прикладных программ «Microsoft Office XP» for Windows OSR 2. Также для статистического анализа применяли компьютерную программу «STATISTICA 6.0» [10, 11].

### Результаты и их обсуждение

При морфологическом обследовании наиболее часто у детей встречались приобретенные формы ХГН: болезнь минимальных изменений (БМИ — 16 случаев), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС — 24), мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МезПГН — 14), мембранозный гломерулонефрит (МГН — 4), мембранопротрофиеративный гломерулонефрит (МПГН — 7). Наследственные варианты нефропатии встречались реже: болезнь тонких базальных мембран (БТБМ — 19), синдром Альпорта (СА — 11 случаев).

При оценке состояния почечной функции было отмечено, что наиболее низкие значения СКФ в дебюте заболевания наблюдались при МезПГН и МПГН, СА. В ходе распределения ХБП по стадиям было отмечено, что первые три стадии являются наиболее распространенными (ХБП I стадии — 23%, ХБП II стадии — 41,4%, ХБП III стадии 28%). При этом последние две стадии были самыми малочисленными (ХБП IV стадии — 1,5%, ХБП V стадии — 6,3%) (табл. 1). ХПН, определявшаяся нами как ХБП III–V стадии, наблюдалась в 35,6% всех случаев ХГН и была наиболее распространена при СА, БМИ, МезПГН, МПГН. БМИ в чистом виде из 16 детей была только у 5 детей, у остальных — в сочетании с фиброзированием интерстиция от легкого до умеренного, у некоторых — начало парамезангиального гиалиноза. БМИ в чистом виде была только у 5 детей, у остальных — в сочетании с проявлениями дизэмбриогенеза клубочков или началом фиброза интерстиция.

Важным фактором риска прогрессирования ХПН при ХГН является АГ. У 42 пациентов наблюдалась АГ в дебюте нефритического синдрома

Таблица 1

#### Частота выявления различных стадий ХБП при разных вариантах хронических гломерулопатий

Варианты	Частота, %					
	Стадии ХБП					ХБП III–V стадии (ХПН)
	I	II	III	IV	V	
БТБМ	26,3	52,6	21,1	0,0	0,0	21,1
СА	27,3	27,3	36,4	9,1	0,0	45,5
БМИ	28,6	35,7	28,6	0,0	7,1	35,7
ФСГС	33,3	37,5	29,2	0,0	0,0	29,2
МезПГН	16,7	33,3	41,7	0,0	8,3	50,0
МГН	0,0	75,0	25,0	0,0	0,0	25,0
МПГН	28,6	28,6	14,3	0,0	28,6	42,9
Итого	23,0	41,4	28,0	1,5	6,3	35,6

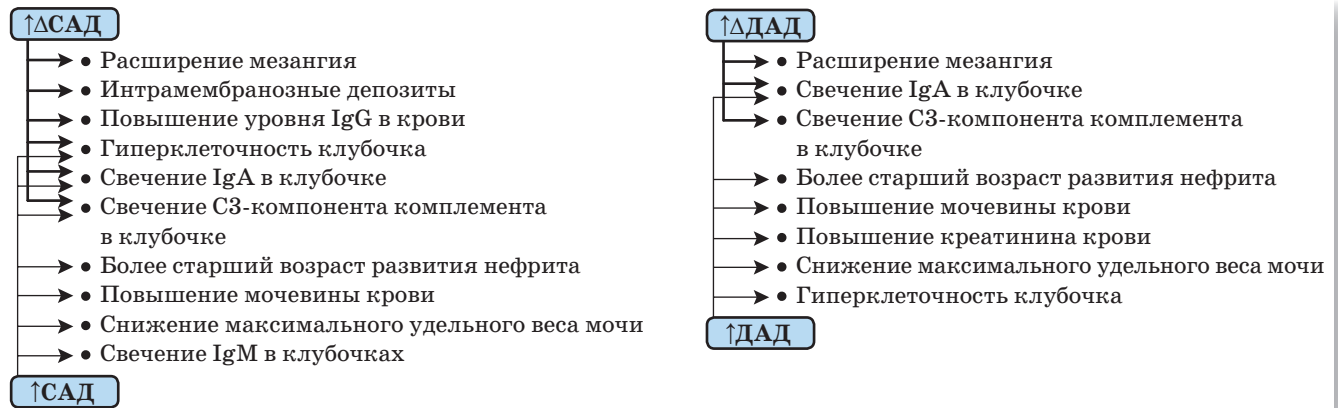


Рис. 1. Взаимосвязь повышения САД и ДАД и степени прироста АД и клинико-морфологических проявлений ХГН.

при гематурическом варианте и в составе смешанного варианта течения ХГН. При анализе возраст-половых различий в величинах АД в качестве контрольной группы была использована группа популяции детей [12]. Несмотря на наличие общей тенденции в большинстве возраст-половых групп к повышению АД, достоверные изменения выявлялись не всегда. Это обусловлено небольшими размерами выборок в подгруппах. При сравнении средних значений АД в популяции детей и больных ХГН, оказалось, что систолическое АД (САД) достоверно выше у больных детей на 20,8%, диастолическое АД (ДАД) — на 17,1%.

При сравнении средних значений АД в контрольной группе (САД  $97,8 \pm 2,3$  и ДАД  $62,4 \pm 2,5$  мм рт. ст.) и группе пациентов, у которых в течении нефрита наблюдался гипертензионный синдром (САД  $143,8 \pm 2,3$  и ДАД  $92,5 \pm 1,0$  мм рт. ст.), было показано, что у больных САД достоверно выше на 32% ( $p < 0,001$ ), ДАД — на 32,5% ( $p < 0,001$ ). Наличие достоверных изменений САД и ДАД позволяет предположить, что пульсовое давление (ПД) наравне с этими параметрами является признаком смешанного и дебюта гематурического вариантов нефрита у детей. Так, ПД у больных гломерулонефритом составило 48,2 мм рт. ст., у больных с гипертензионным синдромом в рамках нефрита — 51,3 мм рт. ст., что достоверно выше, чем в контрольной группе — 35,4 мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ).

При анализе корреляционной взаимосвязи отклонений АД в группе больных от данных контрольной группы ( $\Delta$ САД,  $\Delta$ ДАД) с клинико-морфологическими проявлениями болезни было установлено, что прирост САД ассоциируется с гиперклеточностью в клубочке ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,03$ ) и расширением мезангия ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,04$ ), прирост ДАД — с расширением мезангия ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,015$ ). При этом не выявлено взаимосвязи выраженности прироста АД с явлениями дизэмбриогенеза нефрона (эмбриональные, мелкие клубочки, кисты канальцев), а также изменениями подоцитов (распластывание, редукция малых отростков участками и сплошь). Из мест

локализации иммунных комплексов только их интрамембранозное расположение положительно коррелирует с  $\Delta$ САД ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,014$ ). Сопровождалось достоверно большим приростом САД и ДАД свечение IgA ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,001$ ;  $r = 0,33$ ;  $p = 0,001$ ) и САД — свечение C3-компонента комплемента в клубочках ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,019$ ).

При этом если в биоптате при высоком приросте САД наблюдались отложения IgA, в сыворотке крови отмечалось повышение уровня IgG ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,03$ ). Развитие тубулоинтерстициальных изменений при ХГН в виде тубулоинтерстициального фиброза участками ( $r = -0,02$ ;  $p = 0,8$ ;  $r = -0,04$ ;  $p = 0,7$ ) или сплошь ( $r = 0,07$ ;  $p = 0,5$ ;  $r = 0,04$ ;  $p = 0,7$ ), перипериартериального ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,2$ ;  $r = 0,16$ ;  $p = 0,13$ ) и перигломерулярного фиброза ( $r = 0,04$ ;  $p = 0,7$ ;  $r = 0,1$ ;  $p = 0,3$ ), а также воспаления интерстиция ( $r = -0,13$ ;  $p = 0,2$ ;  $r = -0,18$ ;  $p = 0,08$ ) достоверно не коррелировало со степенью прироста САД и ДАД, так как эти изменения наблюдались у всех больных.

Абсолютные значения САД и ДАД коррелируют с такими параметрами, как возраст развития заболевания ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,0001$ ;  $r = 0,34$ ;  $p = 0,005$ ). Это свидетельствует о том, что чем в более старшем возрасте развивается гломерулонефрит, тем выше вероятность присоединения гипертонического синдрома. Выявлена также корреляционная связь САД и ДАД с уровнем мочевины крови ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,006$ ;  $r = 0,29$ ;  $p = 0,015$ ), ДАД — с уровнем креатинина ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,049$ ). Это косвенно определяет наличие патогенетической связи между степенью повышения АД и выраженностью почечной дисфункции. Показано также достоверное снижение максимального значения удельного веса в пробе Зимницкого по мере повышения САД ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,015$ ) и ДАД ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,014$ ). Это свидетельствует о взаимосвязи нарушений концентрационной способности почек и гипертензионного синдрома.

Не установлено корреляционной связи уровней САД и ДАД с величиной суточной протеинурии в период обострения ( $r = -0,06$ ;  $p = 0,6$ ;  $r = -0,13$ ;  $p = 0,3$ ) и в период клинической ремиссии нефрита ( $r = 0,09$ ;  $p = 0,4$ ;  $r = 0,01$ ;  $p = 0,9$ ).

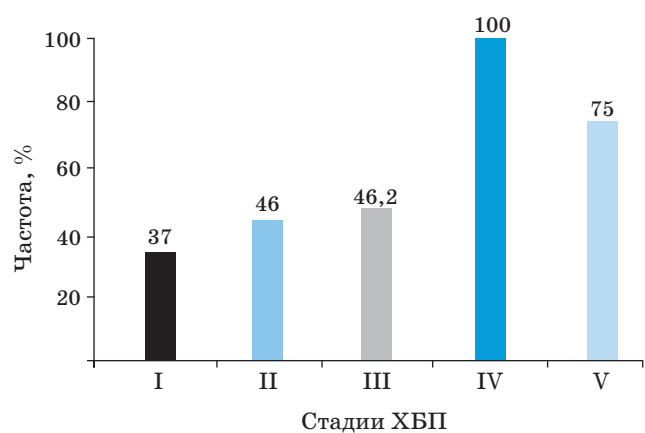


Рис. 2. Распространенность АГ при разных стадиях ХБП.

Повышенное САД ассоциировалось с наличием гиперклеточности в клубочке ( $r=0,2$ ;  $p=0,047$ ), а повышенное ДАД — с отсутствием сплошного распластывания малых отростков подоцитов ( $r=-0,25$ ;  $p=0,017$ ). Последнее объясняется тем, что распластывание отростков подоцитов характерно для БМИ, протекающей чаще без повышения АД. Свечение IgA и С3-компонента комплемента в клубочках сопровождалось повышением САД ( $r=0,39$ ;  $p=0,001$ ;  $r=0,26$ ;  $p=0,01$ ) и ДАД ( $r=0,39$ ;  $p=0,001$ ;  $r=0,21$ ;  $p=0,038$ ), свечение IgM в клубочках — повышением САД ( $r=0,25$ ;  $p=0,016$ ).

Таким образом, зарегистрированы более высокие значения АД в группе больных ХГН по сравнению с контрольной группой. Показана ассоциация прироста АД, а также абсолютных значений АД с клиническими и морфологическими проявлениями нефрита у детей и подростков (рис. 1).

Представленный анализ позволяет не только оценить роль АД во взаимосвязи клинико-патологических изменений при ХГН, но и выявить зави-

симость от ФР прогрессирования ХПН, таких как уровень мочевины, креатинина крови, отложения IgA в клубочках, свечение С3-компонента комплемента и IgM в клубочках.

При анализе встречаемости ХПН в подгруппах, разделенных по наличию или отсутствию АГ, было показано, что у лиц с АГ в качестве клинического проявления ХГН распространенность ХПН не отличается от таковой у лиц без АГ (35,1% и 31,6%,  $p>0,05$ ). Вместе с тем повышение АД в дебюте нефрита существенно увеличивает вероятность развития ХПН (47,8% и 27,8%;  $p<0,001$ ).

При анализе распространенности АГ (дебют гематурического варианта и смешанный вариант гломерулонефрита) при разных стадиях ХБП было показано, что наибольший удельный вес гипертензивных форм приходится на IV и V стадии ХБП, что свидетельствует о роли стойкого повышения АД в развитии и прогрессировании ХПН (рис. 2). Негативное влияние АГ показано также в отношении достижения ремиссии нефрита. Так, на долю полной ремиссии приходится только 9,1% гипертензивных форм нефритов, тогда как частичная ремиссия развивается в 42,1% случаев.

В ходе субанализа при разных морфологических формах ХГН было установлено, что наиболее часто с гипертензионным синдромом (дебют гематурического варианта и смешанный вариант гломерулонефрита) протекают IgA-нефропатия (85,7%), МезПГН (64,7%), крайне редко — БМИ (7,7%). В связи с наличием при каждой форме нефрита своих особенностей прогрессирования почечной дисфункции, роль АГ должна рассматриваться в комплексе ряда ФР, играющих наибольшую роль при том или ином морфологическом варианте нефрита. В частности, при проведении логистического регрессионного анализа было установлено, что повышение САД и снижение ДАД ( $p<0,05$ ), а также прирост САД и убыль ДАД ( $p<0,04$ ) в первое

Таблица 2

### Стратификация риска развития ХБП V стадии в зависимости от ΔАД

		ΔСАД, мм рт. ст.						
		-20	0	20	40	60	80	
ΔДАД, мм рт. ст.	-10	0,17 ΔПД	2,2 ΔПД	23 ΔПД				
	0	0,05 ΔПД	0,6 ΔПД	7,6 ΔПД				
	10		0,17 ΔПД	2,2 ΔПД	23 ΔПД	80 ΔПД		
	20		0,05 ΔПД	0,5 ΔПД	7,6 ΔПД	52 ΔПД	50 ΔПД	
	30			0,17 ΔПД	2,2 ΔПД	23 ΔПД	80 ΔПД	
	40				0,6 ΔПД	7,6 ΔПД	62 ΔПД	
	80					40 ΔПД	60 ΔПД	

Данные представлены в %.



обострение по сравнению с возрастно-половой нормой увеличивают риск развития ХБП V стадии.

Было установлено, что чем выше величина ПД, тем выше риск развития ХПН. Особенно хорошо видно влияние ПД на риск терминальной ХПН в случае анализа прироста или убыли АД от возрастно-половой нормы (табл. 2). Отмечен прирост или убыль ПД в случае отклонения АД от возрастно-половой нормы. Чем выше прирост ПД, тем выше риск развития ХБП V стадии. При этом значения САД и ДАД не влияют на риск ХПН при условии постоянной величины прироста ПД. Например, при приросте ПД на 30 мм рт. ст. риск развития ХБП V стадии составит 23% вне зависимости от величин прироста САД и ДАД.

При выключении из логистического регрессионного анализа САД и ДАД показано, что по мере повышения ПД наблюдается рост риска развития ХБП V стадии ( $p < 0,02$ ) (табл. 3). Таким образом, в исследовании показано, что ПД является неза-

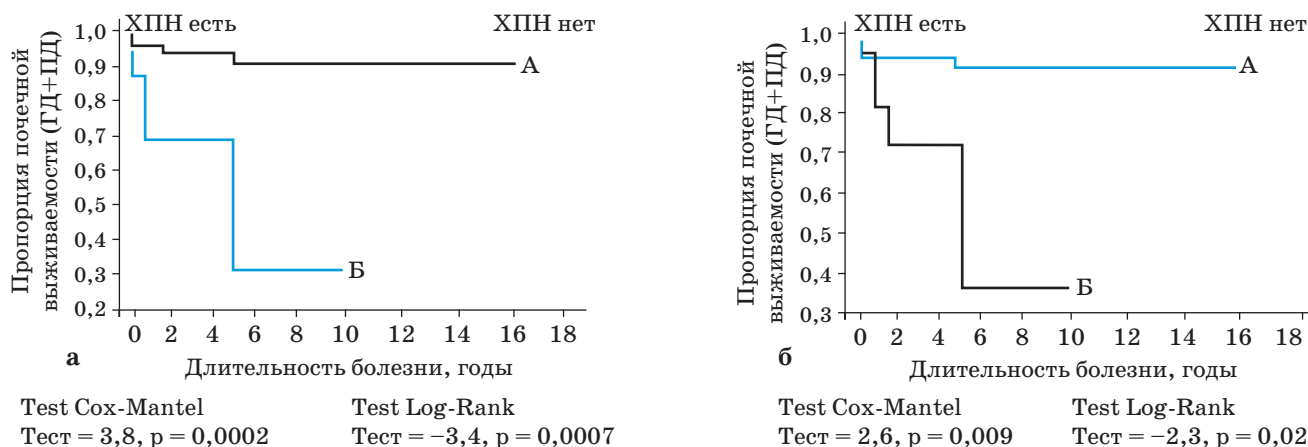
Таблица 3

**Стратификация риска развития ХБП V стадии в зависимости от уровня ПД**

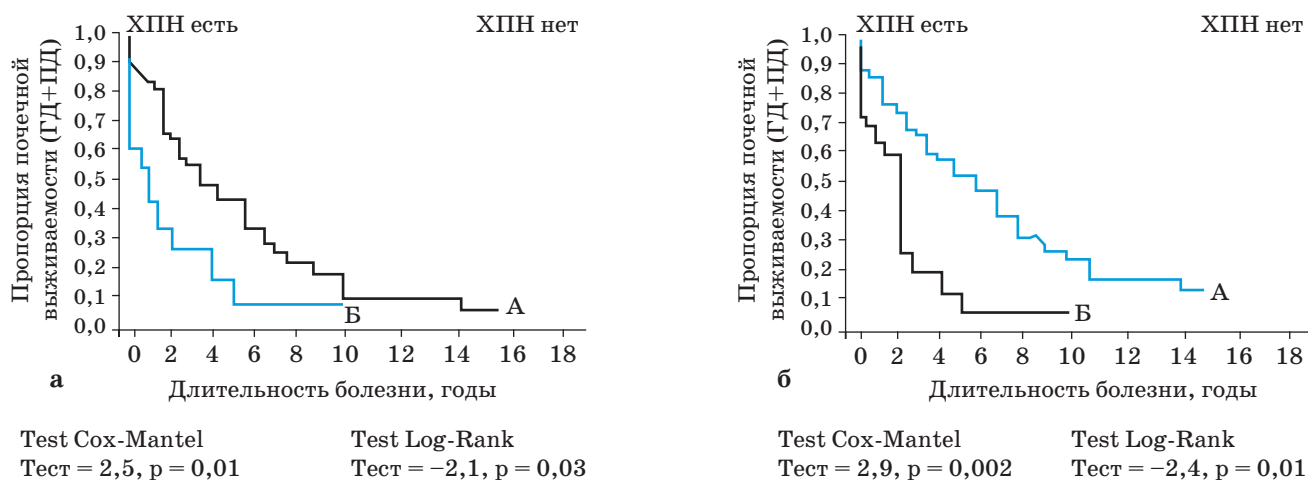
Показатель	ПД, мм рт. ст.						
	30	40	50	60	70	80	90
Риск ХБП V стадии, %	0,2	0,8	2,4	5,7	18	45	77

висимым фактором риска развития терминальной ХПН у детей и подростков, больных ХГН.

Помимо этого в качестве критерия почечной выживаемости нами был выбран фактор развития всех случаев ХПН, т. е. анализ включал в себя оценку темпов развития как терминальной ХПН (ХБП V стадии), так и ХПН в целом (ХБП III–V стадий). Было показано, что почечная выживаемость сокращается при наличии у пациентов АГ (рис. 3).



**Рис. 3.** Почечная выживаемость при наличии АГ (а) и повышении АД в дебюте нефрита (б) в зависимости от наличия или отсутствия терминальной ХПН. А — АГ нет, Б — АГ есть.



**Рис. 4.** Почечная выживаемость при АГ (а) и повышении АД в дебюте гломерулонефрита (б) в зависимости от наличия или отсутствия ХПН. А — нормальное АД, Б — высокое АД.

При этом фактор повышения АД в дебюте заболевания также оказывал свое влияние на риск развития терминальной ХПН в последующем: при наличии АГ в дебюте гематурического варианта нефрита и при смешанной форме гломерулонефрита риск более раннего развития терминальной ХПН достоверно повышался.

Достоверное влияние АГ и повышения АД в дебюте ХГН было показано также на темпы развития всех случаев ХПН (ХБП III–V стадий) (рис. 4).

### Заключение

Таким образом, в исследовании была показана взаимосвязь АД с такими ФР прогрессирования гломерулонефрита, как изогипостенурия, свечение IgA, IgM и C3-компонента комплемента в клубочках, расширение мезангия, гиперклеточность клубочка. Эти факторы в совокупности с АГ опреде-

ляют повышенный риск развития ХПН, т. е. риск прогрессирования гломерулонефрита у лиц с повышенным АД является многокомпонентной величиной, определяемой совокупным влиянием целого ряда клинических и морфологических факторов. Проведение логистического регрессионного анализа позволило выделить ПД в качестве ФР развития терминальной ХПН (ХБП V стадии), которое в большей мере, чем значения САД и ДАД, определяет темпы прогрессирования почечной дисфункции при ХГН у детей. Построенные таблицы стратификации риска позволяют широко использовать ПД в качестве ФР развития ХПН. Помимо этого, была доказана прогностическая роль самого факта повышения АД в дебюте заболевания и последующего развития АГ в формировании и прогрессировании ХПН. Важным является установление влияния индуцированного АГ ремоделирования сердечно-сосудистой системы на риск развития ХПН.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнатова М.С.* Патология органов мочевой системы у детей (современные аспекты). Нефрология и диализ. 2004; 2: 127–132.
2. *Игнатова М.С.* Актуальные проблемы в нефрологии детского возраста в начале XXI века. Педиатрия. 2007; 6: 6–13.
3. *Игнатова М.С., Приходина Л.С.* Актуальные проблемы нефрологии на XIV конгрессе Международной ассоциации нефрологов-педиатров. Нефрология и диализ. 2007; 4: 453–455.
4. *Николаев А.Ю., Ермоленко В.М., Захарова Е.В.* Проблемы иммунодепрессивной терапии гломерулонефрита. Нефрология и диализ. 2008; 1: 24–30.
5. *Warady B.A., Chadha V.* Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatric Nephrology*. 2007; 22: 1999–2009.
6. *Макарова Ю.А., Шишкин А.Н., Эрман М.В.* Ретроспективная оценка течения хронического гломерулонефрита, дебютировавшего в детском возрасте. Нефрология. 2006; 3: 38–42.
7. *Levey AS, Andreoli SP, DuBose P et al.* Chronic kidney disease: common, harmful and treatable — World Kidney Day 2007. *Pediatric Nephrology*. 2007; 22: 321–325.
8. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Есян А.М.* Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. Нефрология. 2007; 4: 7–18.
9. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification.* National Kidney Foundation. USA, 2002.
10. *Боровиков В.* STATISTICA: искусство анализа на компьютере. Для профессионалов. СПб.: Питер, 2001.
11. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2003.
12. *Чернышов В.Н., Водопьянова М.А., Тараканова Т.Д., Дробота Н.В.* Физиологические показатели организма здорового ребенка. Сердечно-сосудистая система. Ростов-на-Дону: РОДНИИ, 1988.