

## Значение современных методов диагностики в раннем выявлении гипертонической нефропатии

Осипова Е. В.<sup>1</sup>, Осипова Е. А.<sup>2</sup>, Мельникова Л. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Пенза; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Медицинский институт. Пенза; <sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Москва, Россия

В обзоре проведен анализ современных критериев ранней диагностики поражения почек у больных артериальной гипертензией. На основании результатов многочисленных исследований обозначена роль маркеров нарушения фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек и доплерографического исследования почечных артерий в диагностике гипертонической нефропатии. Проведен поиск взаимосвязей между лабораторными критериями поражения почек и показателями дуплексного сканирования почечных артерий при артериальной гипертензии. Сделан вывод о значимости выявления нарушений внутривисцеральной гемодинамики в ранней диагностике гипертонической нефропатии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипертоническая нефропатия, почечный кровоток, индекс резистентности.

**Отношения и деятельность:** нет.

**Поступила** 12/04-2021

**Рецензия получена** 30/04-2021

**Принята к публикации** 30/06-2021



**Для цитирования:** Осипова Е. В., Осипова Е. А., Мельникова Л. В. Значение современных методов диагностики в раннем выявлении гипертонической нефропатии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(1):2882. doi:10.15829/1728-8800-2022-2882

### Significance of modern diagnostic methods in the early diagnosis of hypertensive nephropathy

Osipova E. V.<sup>1</sup>, Osipova E. A.<sup>2</sup>, Melnikova L. V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Penza Institute for Postgraduate Medical Education — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Penza;

<sup>2</sup>Penza State University, Medical Institute. Penza; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia

The review analyzes modern criteria for early diagnosis of renal damage in hypertensive patients. Based on numerous studies, the role of impaired renal function markers and renal artery Doppler ultrasound in the diagnosis of hypertensive nephropathy is indicated. A search was made for the relationship between laboratory criteria for kidney damage and renal Doppler ultrasound characteristics in hypertensive patients. In addition, the importance of revealing intrarenal hemodynamic disorders in the early diagnosis of hypertensive nephropathy was established.

**Keywords:** hypertension, hypertensive nephropathy, renal blood flow, resistivity index.

**Relationships and Activities:** none.

Osipova E. V.\* ORCID: 0000-0003-3424-7178, Osipova E. A. ORCID: 0000-0002-3503-4564, Melnikova L. V. ORCID: 0000-0003-4688-1272.

\*Corresponding author: osylena@yandex.ru

**Received:** 13/05-2021

**Revision Received:** 30/06-2021

**Accepted:** 28/07-2021

**For citation:** Osipova E. V., Osipova E. A., Melnikova L. V. Significance of modern diagnostic methods in the early diagnosis of hypertensive nephropathy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(1):2882. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-2882

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, МАУ — микроальбуминурия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, АТ — время ускорения кровотока, КИМ-1 — Kidney Injury Molecule-1 (молекула повреждения почек-1), LFAFP — L-type fatty acid binding protein (в моче — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты), RI — индекс резистентности, Vd — скорость в конце диастолы, Vps — максимальная систолическая скорость.

### Актуальность

Проблема раннего выявления поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии

(АГ) чрезвычайно остро стоит перед современным здравоохранением. В первую очередь это обусловлено высокой распространенностью АГ, которая

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osylena@yandex.ru

Тел.: +8 (841-2) 43-58-97

[Осипова Е. В. — к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0003-3424-7178, Осипова Е. А. — студентка, ORCID: 0000-0002-3503-4564, Мельникова Л. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0003-4688-1272].

в РФ составляет ~40% [1]. Известно, что основной риск инвалидизации и смерти при этом заболевании связан с возникновением и прогрессированием заболеваний сердечно-сосудистой системы [2]. Однако не менее важным аспектом оценки риска у больных АГ является необходимость диагностики поражения органов-мишеней [3, 4]. Гипертоническая нефропатия занимает второе место после сахарного диабета в развитии почечной недостаточности. Присоединение поражения почек значительно усугубляет течение болезни и является независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [5].

Изменения почечного кровотока при АГ играют важную роль в патогенезе гипертонической нефропатии. До сих пор многие аспекты ранней диагностики гипертонической нефропатии остаются малоизученными. Изучение методов диагностики и выявление ранних маркеров поражения почек, безусловно, могут быть важны на доклиническом этапе, когда изменения еще обратимы. Настоящий обзор посвящен поиску авторских работ, связанных с исследованием ранних диагностических маркеров гипертонической нефропатии, анализу особенностей внутривисочечного кровотока при АГ, а также изучению взаимосвязи вазомоторных нарушений с лабораторными критериями почечной дисфункции при АГ.

Цель — на основании анализа современных источников мировой литературы определить значимость лабораторных и доплерографических маркеров поражения почек в ранней диагностике гипертонической нефропатии.

### Методологические подходы

Проведен анализ 44 работ из научных баз Google Scholar, PubMed, eLibrary за период 2010-2020 гг, посвященных изучению взаимосвязей между маркерами поражения почек и других органов-мишеней при АГ, по ключевым словам: “hypertensive nephropathy”, “renal blood flow”, “resistance index”, “cystatin C”.

### Результаты

#### Патофизиологические аспекты поражения почек при АГ

Почки обладают феноменальной способностью к саморегуляции, которая позволяет вне зависимости от величины среднего артериального давления (АД) в пределах от 80 до 180 мм рт.ст. поддерживать почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на стабильном уровне. Данный механизм обеспечивается посредством изменения тонуса афферентных артериол клубочков почек. Повышение системного АД вызывает сужение пре-гломерулярных сосудов для предотвращения гиперперфузии и гиперфильтрации [6]. У больных АГ

на начальном этапе болезни почечные сосуды адекватно реагируют на регулярные колебания АД. При прогрессировании заболевания с целью сохранения внутривисочечного гомеостаза происходит функциональное, а затем и структурное изменение стенок вовлеченных сосудов [7]. Рост гемодинамической нагрузки на эндотелиоциты капилляров почечного клубочка приводит к деформации эндотелиоцитов, нарушению межклеточных взаимодействий и, как следствие, к развитию эндотелиальной дисфункции. Затем утолщается интима приводящих и междольковых артерий, гипертрофируется средний слой стенки — медиа, что приводит к сужению сосудистого просвета, увеличивая сосудистое сопротивление избыточному кровотоку [8]. Узкий просвет приводящей артериолы почечного клубочка является причиной уменьшения поступления крови в клубочек. Вместе с тем, для стабильной работы почек необходим определенный уровень АД, т.к. СКФ напрямую связана с давлением в афферентной артериоле. Для этого включаются внепочечные механизмы активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Стимуляция юкстагломерулярных клеток приводит к синтезу ренина и, в итоге, к образованию ангиотензина II, взаимодействующего с рецепторами I типа в стенке отводящей артериолы клубочка, вызывая сужение ее просвета, что, в свою очередь, еще больше способствует росту гидростатического давления, приводящего к увеличению объема фильтрации [9]. Нарушение процессов фильтрации сопровождается альбуминурией и стимуляцией провоспалительных и вазоконстрикторных медиаторов [10, 11]. Усугубление гиперфильтрации уменьшает приток крови в капилляры клубочков, что приводит к развитию гломерулярной ишемии и гломерулосклероза. Снижение количества работоспособных нефронов ведет к росту нагрузки на оставшиеся клубочки, что способствует усилению гиперфильтрации, замыкая, таким образом, “порочный круг” [12]. Единые патофизиологические механизмы приводят к гипертрофии миокарда, сосудистой стенки, структурным и функциональным изменениям почек, ускоряя прогрессирование как почечной, так и сердечной недостаточности [13, 14].

#### Современные лабораторные методы диагностики гипертонической нефропатии

В соответствии с Клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества “Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек (ХБП): стратегии кардио-нефропротекции” (2014), почечная дисфункция при АГ устанавливается при наличии следующих критериев: снижение СКФ, выявление микроальбуминурии (МАУ) и изменений в структуре почек с помощью визуализирующих методов исследования [15]. Расчетная СКФ по уровню креатинина в сыворотке крови

с учетом последних рекомендаций определяется по формулам MDRD и СКД-EPI, также рекомендуется рассчитывать клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта. Этот метод является доступным и простым для клинического применения, однако его диагностическая ценность для исследования функционального состояния почек невысока. В случае, когда концентрация креатинина находится в пределах референсных значений или несколько выше, возможно искажение результатов СКФ [16], что приводит к некорректной диагностике поражения почек. В последние годы для исследования функции почек рассматривается такой перспективный маркер, как цистатин С. В отличие от креатинина концентрация цистатина С в сыворотке крови не зависит от возраста и пола [17]. Цистатин С по сравнению с креатинином сыворотки показывает очень высокую чувствительность и специфичность при пороговом значении 0,77 мг/л, что было доказано в работе Wali U, et al. (2019) [17]. Кроме того, была выявлена положительная корреляция концентрации цистатина С в сыворотке и расчетной СКФ, основанной на цистатине С, с величиной АД ( $p=0,0001$ ) [18]. В исследовании Shardlow A, et al. (2017), включившем 1741 пациента с ХБП С3а или С3б, проводилось сравнение СКФ, рассчитанной на основе креатинина и цистатина С. Среднее значение расчетной СКФ по цистатину С было значительно ниже, чем среднее значение расчетной СКФ по креатинину — 45,1 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 95% доверительный интервал (ДИ): 44,4-45,9 по сравнению с 53,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 95% ДИ: 53,0-54,1 ( $p<0,001$ ). В этом исследовании было показано, что использование расчетной СКФ по цистатину С не улучшает прогнозирование риска прогрессирования ХБП и смерти от всех причин в этой когорте и, кроме того, связано с увеличением затрат [19]. Таким образом, цистатин С является высокочувствительным и специфичным маркером поражения почек, однако его использование ограничено недостаточной прогностической значимостью и высокими экономическими затратами, что ограничивает его применение в широкой клинической практике.

Наиболее чувствительным маркером риска развития сердечно-сосудистых осложнений при АГ в настоящее время считается МАУ [20]. Для скрининга используются специальные тестовые полоски для качественного или полуколичественного выявления альбумина и общего белка в моче. Выявление альбуминурии категории А2 указывает на повышение проницаемости эндотелия канальцев нефронов и на наличие эндотелиальной дисфункции сосудов почек. Количественная оценка альбуминурии проводится с помощью иммуноферментных, иммунотурбидиметрических и радиоиммунных методов. В клинической практике широко применяется и обладает значительной диагности-

ческой точностью определение отношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи [21, 22].

Широко исследуются биологические маркеры развития гипертонической нефропатии, такие как KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1, молекула повреждения почек-1), LFABP (Ltype fatty acid binding protein, в моче — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты) и др. Однако сведения по применению биомаркеров в диагностике поражения почек при АГ малочисленны и противоречивы. Кроме того, их использование ограничивается недостаточной специфичностью [23]. Так, в исследовании Kadioglu T, et al. (2016) больные АГ и представители контрольной группы по уровню KIM-1 не различались, хотя была обнаружена положительная корреляция между уровнями KIM-1, систолическим АД, и продолжительностью заболевания ( $r=0,308$ ,  $p=0,032$  и  $r=0,339$ ,  $p=0,032$ , соответственно) [24]. В работе Мироновой С. А. и др. (2018) [25] также не было обнаружено значимого увеличения KIM1 в моче у пациентов с АГ по сравнению с группой здоровых лиц, однако было выявлено статистически значимое возрастание уровня LFABP в группе с АГ 1й и 2й ст. по сравнению с группой контроля и дальнейшее увеличение его концентрации у пациентов с тяжелой АГ. В группе пациентов с тяжелой АГ отмечалась ассоциация уровня LFABP в моче с показателями “офисного” систолического и диастолического АД ( $r=0,479$ ,  $p=0,03$  и  $r=0,530$ ,  $p=0,02$ , соответственно), среднесуточного систолического и диастолического АД ( $r=0,666$ ,  $p<0,0001$  и  $r=0,448$ ,  $p=0,009$ , соответственно) и длительностью АГ ( $r=0,456$ ,  $p=0,03$ ). В целом, исследование биомаркеров в качестве возможных критериев повреждения почек у больных АГ является перспективным, однако пока неприменимо в широкой клинической практике.

#### **Ультразвуковые методы исследования почечного кровотока в диагностике гипертонической нефропатии**

Ультразвуковое исследование почек широко применяется в диагностике причин АГ, в т.ч. в качестве скрининга, т.к. является неинвазивным и информативным диагностическим методом [26]. Оно позволяет проанализировать состояние почек и получить характеристики внутривисцерального кровотока. Допплерографическое сканирование почечных артерий визуализирует кровотоки на разных уровнях артериального русла почек с последующим комплексным анализом характера их поражения [27, 28]. Спектральную оценку кровотока обычно проводят в магистральных артериях в устье и воротах почек, а также в сегментарных, междольковых и дуговых почечных артериях [29].

Для анализа почечного кровотока чаще всего используются следующие параметры: максимальная систолическая скорость (Vps), скорость в конце диастолы (Vd), время ускорения кровотока (AT)

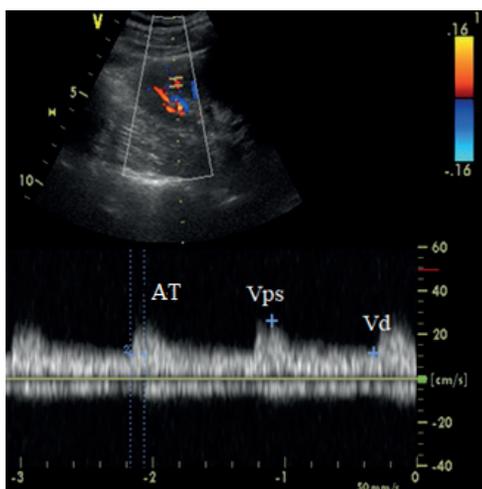


Рис. 1 Спектрограмма кровотока в междолевой почечной артерии.

(рисунок 1), рассчитывается индекс резистентности (RI) по формуле:  $(V_{ps}-V_d)/V_{ps}$  [15]. Наиболее значимым показателем, роль которого в диагностике поражения почек при гипертонической болезни подтверждается многочисленными исследованиями, считается RI [30-32]. Повышение его указывает на уменьшение просвета артерий в дистальном сегменте сосудистого дерева почек и связано с увеличением толщины гладкомышечных клеток мелких артериол, а также с возрастанием их тонуса за счёт задержки почками воды и натрия [33]. Верхней границей нормы показателя RI у взрослых, по мнению большинства исследователей, считается значение 0,7, а у детей до 4 лет и пациентов пожилого возраста RI может быть  $>0,7$  [34-36]. Однако по данным исследований ряда авторов, используемый в настоящее время критерий  $RI >0,7$  указывает на значительное необратимое повреждение почек, когда большая часть клубочков уже склерозирована [37, 38].

Возрастание периферического сосудистого сопротивления является независимым маркером неблагоприятного прогноза почечных и сердечно-сосудистых событий [39]. Таким образом, изучение сосудистых маркеров повреждения почек с применением доплерографии является актуальным и важным направлением дальнейших исследований.

#### Взаимосвязи различных маркеров поражения почек при АГ

Выявление взаимосвязи лабораторных критериев поражения почек и доплерографических маркеров вазомоторной дисфункции при АГ позволило бы диагностировать гипертоническую нефропатию на более раннем этапе. Обзор немногочисленных авторских работ по данной тематике позволил выявить следующие факты. В исследовании Okura T, et al. (2010) [40], включившем 112 больных АГ, сравнивали 2 группы, различающиеся по величине RI: группа с низким RI ( $<0,7$ ) и группа с высоким RI ( $\geq 0,7$ ). Уровень цистатина С определяли ис-

ходно, а затем повторно — через 12 мес. Оказалось, что уровень цистатина С достоверно повышался в группе с высоким RI по сравнению с исходным значением ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе с низким RI он оставался неизменным. Пошаговый регрессионный анализ с использованием исходных значений RI, возраста, пульсового давления, цистатина С, альбумин-креатининового соотношения показал, что исходный RI был единственным независимым определяющим фактором времени. В исследовании Ogawa-Akiyama A, et al. (2018) [41] также было показано, что RI в почечных артериях достоверно коррелирует с уровнем цистатина С в сыворотке крови ( $p < 0,0001$ ,  $r = 0,6920$ ). В многофакторном регрессионном анализе было обнаружено, что уровень цистатина С в сыворотке является значимой детерминантой почечного RI ( $p < 0,0001$ ). Также в многофакторном анализе было выявлено значимое влияние почечного RI  $>0,66$  на уровень цистатина С в сыворотке (отношение шансов 2,92,  $p = 0,0106$ ).

Miyoshi K, et al. (2017) оценивали прогностическую связь между RI почек и будущим увеличением МАУ у пациентов с АГ. В исследование были включены 66 пациентов с АГ. Однофакторный и многофакторный регрессионный анализ использовался для определения значимых независимых детерминант увеличения экскреции альбумина с мочой, определяемого как увеличение  $>50\%$  отношения альбумин/креатинин в моче через 2 года по сравнению исходными данными. RI был единственной значимой переменной, которая предсказывала увеличение экскреции альбумина с мочой (чувствительность 52,4% и специфичность 84,4%). Таким образом, было установлено, что повышение RI в почечных артериях связано с будущим увеличением МАУ у пациентов с АГ [42].

В работе Искендерова Б. Г. и др. (2013) при проведении однофакторного корреляционного анализа были выявлены достоверные связи RI и функционального состояния почек у больных АГ с СКФ 59-30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. RI имел обратную корреляцию с СКФ ( $r = -0,494$ ;  $p = 0,017$ ) и прямую корреляцию с МАУ ( $r = 0,629$ ;  $p = 0,004$ ). Максимальная систолическая скорость кровотока имела обратную корреляцию с СКФ ( $r = -2,455$ ;  $p = 0,023$ ) [43]. Изучение ранних доплерографических изменений в сосудах почек при АГ показало, что у пациентов с умеренным снижением почечной функции, проявляющимся повышением экскреции альбумина от 30 до 300 мг/сут. и снижением СКФ  $<90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> наблюдалось увеличение диаметров основных стволов почечных артерий и повышение АТ в почечных артериях [44].

Представленные результаты исследований убедительно демонстрируют наличие взаимосвязи между лабораторными и доплерографическими критериями поражения почек при АГ.

## Заключение

Таким образом, доплерографические маркеры, такие как RI и AT в почечных артериях, достоверно определяют изменения внутрпочечного кровотока, патогенетически связанные с поражением почек при АГ. Комплексный подход к диагностике гипертонической нефропатии, включающий

доплерографическое и лабораторное исследования, позволяет выявить ее ранние признаки и предотвратить прогрессирование заболевания.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YuA, et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):53-60. (In Russ.) Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертонии в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):53-60. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.
- Chazova IE, Zhernakova YuV., on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16 (1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019;16 (1):6-31. doi:10.26442/2075082X.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317:165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Griffin KA. Hypertensive Kidney Injury and the Progression of Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2017; 70(4):687-94. doi:10.1161/HYPERTENSIONA.117.08314.
- Georgianos PI, Sarafidis PA, Liakopoulos V. Arterial Stiffness: A Novel Risk Factor for Kidney Injury Progression? *Am J Hypertens*. 2015;28(8):958-65. doi:10.1093/ajh/hpv004.
- Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Microvascular injury and the kidney in hypertension. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018;35(1):24-9. doi:10.1016/j.hipert.2017.03.002.
- Nephrology. National leadership. Short edition/ch. ed. NA Mukhin. M.: GEOTAR-Media, 2020. p. 608. (In Russ.) Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание/гл. ред. Н.А. Мухин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. с. 608. ISBN: 978-5-9704-5702-3.
- Pathophysiology: textbook: in 2 volumes/ed. VV Novitsky, OI Urazova. 5<sup>th</sup> ed., Rev. and add. M.: GEOTAR-Media, 2020. Vol. 1. p. 896: ill. (In Russ.) Патофизиология: учебник: в 2 т./под ред. В.В. Новицкого, О.И. Уразовой. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. Т. 1. с. 896: ил. ISBN 978-5-9704-5721-4.
- Grinshtein Yul, Shabalin VV, Ruf RR. Interrelation of albuminuria, glomerular filtration rate, serum uric acid and blood pressure in persons with normo- and hypertension. *Medical alphabet*. 2018;1(3):24-8. (In Russ.) Гринштейн Ю.И., Шабалин В.В., Руф Р.Р. Взаимосвязь альбуминурии, скорости клубочковой фильтрации, мочевой кислоты сыворотки и уровня артериального давления у лиц с нормо- и гипертензией. *Медицинский алфавит*. 2018;1(3):24-8.
- Rossi GP, Seccia TM, Barton M, et al. Endothelial factors in the pathogenesis and treatment of chronic kidney disease Part I: general mechanisms: a joint consensus statement from the European Society of Hypertension Working Group on Endothelin and Endothelial Factors and the Japanese Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(3):451-61. doi:10.1097/HJH.0000000000001599.
- Guide to Internal Medicine/ed. GP Arutyunov, AI Martynov, AA Spassky. M.: GEOTAR-Media, 2015. p. 800. (In Russ.) Руководство по внутренней медицине/под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. с. 800. ISBN: 978-5-9704-3544-1.
- Chikhladze NM, Chazova IE. Arterial hypertension and the kidney. *Consilium Medicum*. 2015;17(10):8-12. (In Russ.) Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Артериальная гипертония и почки. *Consilium Medicum*. 2015;17(10):8-12.
- Tomilina NA, Volgina GV, Bikbov BT et al. Chronic kidney disease. Selected Chapters of Nephrology. M.: GEOTAR-Media, 2017. p. 512: ill. (In Russ.) Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т. и др. Хроническая болезнь почек. Избранные главы нефрологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. с. 512: ил. ISBN: 978-5-9704-4192-3.
- Moiseev VC, Mukhin NA, Smirnov AV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(8):7-37. (In Russ.) Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.
- Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: not so simple! *Nephron*. 2017;136(4):302-308. doi:10.1159/000469669.
- Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(3):295-300. doi:10.1097/MNH.0000000000000115.
- Wali U, Hussain MM, Wali N, et al. Comparison of serum levels of Cystatin-C and traditional renal biomarkers for the early detection of pre-hypertensive nephropathy. *J Pak Med Assoc*. 2019;69(3):313-9.
- Shardlow A, McIntyre NJ, Fraser SDS, et al. The clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis and management of chronic kidney disease: A primary care cohort study. *PLoS Med*. 2017;14(10):e1002400. doi:10.1371/journal.pmed.1002400.
- Mulè G, Castiglia A, Cusumano C, et al. Subclinical kidney damage in hypertensive patients: a renal window opened on the cardiovascular system. Focus on microalbuminuria. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:279-306. doi:10.1007/5584\_2016\_85.
- Kulakov VV, Villevalde SV, Kobalava ZhD. Prevalence of markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus in real practice. *Difficult patient*. 2017;15(3):49-53. (In Russ.) Кулаков В.В., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом в реальной практике. *Трудный пациент*. 2017;15(3):49-53.
- Kobalava ZD, Villevalde SV, Borovkova NYu, et al. Prevalence of markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension: results of epidemiological study CHRONOGRAF. *Cardiology*. 2017;57(10):39-44. (In Russ.) Кобалава Ж.Д.,

- Виллевалде С. В., Боровкова Н. Ю. и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. Кардиология. 2017;57(10):39-44. doi:10.18087/cardio.2017.10.10041.
23. Mironova SA, Yudina YuS, Ionov MA, et al. Novel biomarkers of kidney injury and fibrosis in patients with different severity of hypertension: relation to vascular reactivity and stiffness. Russian Journal of Cardiology. 2019;(1):44-51. (In Russ.) Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В. и др. Взаимосвязь новых маркеров поражения почек и состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2019;24(1):44-51. doi:10.15829/1560-4071-2019-1-44-51.
  24. Kadioglu T, Uzunlulu M, Yigit Kaya S, et al. Urinary kidney injury molecule1 levels as a marker of early kidney injury in hypertensive patients. Minerva Urol Nefrol. 2016;68(5):456-61.
  25. Mironova SA, Yudina YuS, Ionov MV, et al. Biomarkers of kidney injury in hypertension: conventional versus novel. Arterial Hypertension. 2018;24(2):223-36. (In Russ.) Миронова С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В. и др. Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):223-36. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-223-236.
  26. Kuo CC, Chang CM, Liu KT, et al. Automation of the kidney function prediction and classification through ultrasound-based kidney imaging using deep learning. NPJ Digit Med. 2019;2:29. doi:10.1038/s41746-019-0104-2.
  27. Dillman JR, Smith EA, Coley BD, et al. Ultrasound imaging of renin-mediated hypertension. Pediatr Radiol. 2017;47:1116-24. doi:10.1007/s00247-017-3840-y.
  28. AbuRahma AF, Yacoub M. Renal imaging: duplex ultrasound, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, and angiography. Semin Vasc Surg. 2013;26(4):134-43. doi:10.1053/j.semvascsurg.2014.06.001.
  29. Trufanov GYe, Ryazanova VV. Practical ultrasound diagnostics: a guide for doctors: in 5 volumes. Vol. 2. Ultrasound diagnostics of diseases of the urinary system and male genital organs. M.: GEOTAR-Media, 2016. p. 224. (In Russ.) Труфанов Г. Е., Рязанова В. В. Практическая ультразвуковая диагностика: руководство для врачей: в 5 т. Т. 2. Ультразвуковая диагностика заболеваний органов мочевыделительной системы и мужских половых органов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. с. 224. ISBN: 978-5-9704-3903-6.
  30. AIUM Practice parameter for the performance of duplex sonography of native renal vessels. J Ultrasound Med. 2020;39(5):E24-E29. doi:10.1002/jum.15260.
  31. Boddi M, Natucci F, Ciani E. The internist and the renal resistive index: truths and doubts. Intern Emerg Med. 2015;10(8):893-905. doi:10.1007/s11739-015-1289-2.
  32. Di Nicolò P, Granata A. Renal Resistive Index: not only kidney. Clin Exp Nephrol. 2017;21(3):359-66. doi:10.1007/s10157-016-1323-3.
  33. Di Nicolò P, Granata A. Renal intraparenchymal resistive index: the ultrasonographic answer to many clinical questions. J Nephrol. 2019;32(4):527-38. doi:10.1007/s40620-018-00567-x.
  34. Shramenko E K, Kuznetsova IV, Potapov VV, et al. Disorders of intrarenal hemodynamics at acute kidney injuries. Proceedings of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences. 2018;2(46):107-19. (In Russ.) Шраменко Е. К., Кузнецова И. В., Потапов В. В. и др. Нарушения внутривисочечной гемодинамики при остром повреждении почек. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2018;2(46):107-19. doi:10.21685/2072-3032-2018-2-12.
  35. Boddi M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update. Adv Exp Med Biol. 2017;956:191-208. doi:10.1007/5584\_2016\_170.
  36. Bruno RM, Salvati A, Barzacchi M, et al. Predictive value of dynamic renal resistive index (drin) for renal outcome in type 2 diabetes and essential hypertension: a prospective study. Cardiovasc Diabetol. 2015;14(63):1-9. doi:10.1186/s12933-015-0227-y.
  37. Prejbisz A, Warchof-Celińska E, Florczyk E, et al. Renal resistive index in patients with true resistant hypertension: results from the RESIST-POL study. Kardiol Pol. 2016;74(2):142-50. doi:10.5603/KP.a2015.0114.
  38. Ștefan G, Florescu C, Sabo AA, et al. Intrarenal resistive index conundrum: systemic atherosclerosis versus renal arteriolosclerosis. Ren Fail. 2019;41(1):930-6. doi:10.1080/0886022X.2019.1674159.
  39. Koshel'skaya OA, Zhuravleva OA, Karpov RS. Markers of chronic kidney disease and disorders of renal hemodynamics in patients with medically-controlled arterial hypertension and high and very high cardiovascular risk. Arterial Hypertension. 2018;24(4):478-89. (In Russ.) Кошельская О. А., Журавлева О. А., Карпов Р. С. Маркеры хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска: связь с нарушением суточного профиля артериального давления и уровнем внутривисочечного сосудистого сопротивления. Артериальная гипертензия. 2018;24(4):478-89. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-478-489.
  40. Okura T, Kurata M, Irita J, et al. Renal resistance index is a marker of future renal dysfunction in patients with essential hypertension. J Nephrol. 2010;23(2):175-80.
  41. Ogawa-Akiyama A, Sugiyama H, Kitagawa M, et al. Serum cystatin C is an independent biomarker associated with the renal resistive index in patients with chronic kidney disease. PLoS One. 2018;13(3):e0193695. doi:10.1371/journal.pone.0193695.
  42. Miyoshi K, Okura T, Tanino A, et al. Usefulness of the renal resistive index to predict an increase in urinary albumin excretion in patients with essential hypertension. J Hum Hypertens. 2017;31(1):66-9. doi:10.1038/jhh.2016.38.
  43. Iskenderov BG, Budagovskaya ZM, Sisina ON. Effect of a fixed-dose perindopril and amlodipine combination on intrarenal hemodynamic and kidney functional parameters in patients with essential hypertension. Ter Arkh. 2013;85(5):78-83. (In Russ.) Искендеров Б. Г., Будаговская З. М., Сисина О. Н. Влияние фиксированной дозы периндоприла и амлодипина на внутривисочечные гемодинамические и функциональные параметры почек у пациентов с гипертонической болезнью. Терапевтический архив. 2013;85(5):78-83.
  44. Osipova EV, Melnikova LN. Intrarenal hemodynamics in hypertensive patients. Arterial Hypertension. 2014;20(6):553-8. (In Russ.) Осипова Е. В., Мельникова Л. В. Особенности интра-ренальной гемодинамики у больных эссенциальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2014;20(6):553-8.