

П.И. Кудрина, А.Л. Арьев

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

УДК 616.13.002.2–004.6–053.9(571.56)

Исследовались цереброренальные взаимоотношения между ранними признаками церебрального атеросклероза и уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с учетом влияния факторов риска (ФР) цереброваскулярных заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста Республики Саха (Якутия), страдающих хронической ишемией мозга (ХИМ), в зависимости от эколого-климатических условий региона проживания. Выявлена прямая положительная корреляционная связь между толщиной комплекса интима-медиа и средним значением СКФ, а также выявлена статистически достоверно значимая связь между ФР возникновения и прогрессирования хронической болезни почек и ХИМ, зависящая от эколого-климатических условий региона проживания.

**Ключевые слова:** регион проживания, экология, пожилой и старческий возраст, хроническая ишемия мозга, хроническая болезнь почек.

Cerebrorenal relationships between the early signs of cerebral atherosclerosis and the level of the calculated glomerular filtration rate (GFR) with account of the influence of risk factors (RF) of cerebrovascular diseases in elderly and senile patients of the Republic Sakha (Yakutia), suffering from chronic brain ischemia (CBI) depending on the region of residence were under study.

**Keywords:** the region of residence, ecology, elderly and senile age, chronic brain ischemia, chronic renal disease.

**Введение.** В настоящее время имеется много научных работ, посвященных исследованию хронической болезни почек (ХБП) и хронической ишемии мозга (ХИМ). Изучение сосудисто-мозговых заболеваний является одним из приоритетных направлений отечественной неврологии, учитывающим большую распространенность этих болезней, частую инвалидизацию и высокую смертность больных [1]. При этом в последние годы отмечается повышение медицинской и социальной значимости хронических форм ишемических цереброваскулярных заболеваний [6], основными причинами развития и прогрессирования которых являются артериальная гипертензия и атеросклероз.

ХБП – это повреждение почек или снижение уровня функции почек, проявляется в виде структурных и функциональных нарушений деятельности органа со снижением или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), либо снижением СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение трех и более месяцев вне зависимости от наличия или отсутствия других признаков повреждения почек.

СКФ считают наиболее точным показателем, отражающим функциональное

состояние почек. Ориентируясь на ее величину, констатируют стадии ХБП. В настоящее время, по данным исследований NHANES II и III, проведенных в США, количество лиц, страдающих ХБП, достигает 13% населения, что составляет 26 млн. чел. [2,3]. По данным А.В. Смирнова, распространенность ранних стадий ХБП в России достигала 36%.

В настоящее время очевидна связь между ХБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), к которым относятся, по классификации МКБ-10, и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), но вопросы взаимосвязи состояния сосудов головного мозга и функционального состояния почек изучены недостаточно, особенно у лиц пожилого и старческого возраста.

Известно, что каждый географический регион определяет свои особенности в эпидемиологии того или иного заболевания. Не является исключением в этом плане и ХИМ в сочетании с ХБП, но в настоящее время указаний в литературе на связь ХИМ с функциональным состоянием почек с учетом региона проживания не имеется. Изучение функционального состояния почек у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих ХИМ, в зависимости от эколого-климатических условий региона проживания представляет несомненный научный и практический интерес и имеет определенное значение для совершенствования качества и эффективности оказания медицинс-

кой помощи пожилым людям того или иного региона такой большой и многонациональной страны, как Российская Федерация.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовали 251 пациент с ХИМ I и II стадий. Диагноз ХИМ ставился в соответствии с классификацией сосудистых поражений мозга, разработанной в Институте неврологии РАМН (1985), и МКБ-10. Критерием постановки диагноза также явилось инструментально подтвержденное поражение сосудов головного мозга при соответствующей клинической картине стадий ХИМ (ХИМ-I, ХИМ-II). Критерием подразделения является регион проживания. В соответствии с классификацией Е.В. Шмидта (1985), в зависимости от стадии ХИМ группы подразделялись на подгруппы: А – больные с ХИМ-I и Б – больные с ХИМ-II стадией.

1-ю группу наблюдений составили 174 пациента (в подгруппе А – 87, в подгруппе Б – 87), проживающие в Арктической зоне, 2-ю группу – 177 больных (в подгруппе А – 90, в подгруппе Б – 87), проживающие в Вилюйской зоне. Эти зоны неодинаковы по своим природно-экологическим особенностям, а люди, проживающие в них, различались по образу жизни, характеру основных занятий, уровню цивилизации, укладу жизни, особенностям питания.

В Вилюйской зоне, которая находится в бассейне р. Вилюй, в последние годы получила бурное развитие ал-

**КУДРИНА Полина Ивановна** – к.м.н., м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, врач невролог Гериатрического центра РБ №3, rkudrina@bk.ru;  
**АРЬЕВ Александр Леонидович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Санкт-Петербургской академии последипломного образования.

мазодобывающая промышленность, имеются месторождения бурых углей, минерального сырья, необходимого для производства строительных материалов. Территория обладает довольно мягким климатом, близким к климату средней полосы России. В этой зоне было нарушено сложившееся экологическое равновесие, произошли необратимые изменения в природной среде, в результате чего пострадало здоровье проживающих здесь людей. Проведенными многочисленными исследованиями доказано воздействие Вилкойского водохранилища и химических загрязнителей, используемых при промышленной обработке составных частей алмазных пород, состоящих из алюмосиликатов, кальциево-магнезиальных и железосодержащих пород, окислов титана, хрома, никеля, магния и других, на всем протяжении р. Вилкой. В воде было обнаружено многократное превышение ПДК веществ органического происхождения: фенола – в 2–7 раз, нефтепродуктов – в 4, никеля – в 4–7, меди и цинка – в 2, алюминия и марганца – в 20, хрома, свинца, железа – в 7 и более раз. Анализ результатов исследований Института прикладной экологии Севера АН РС(Я) (2005) показал и в почвах превышение ряда ПДК [4]. Среди обследованного населения наблюдалось накопление микроэлементов в биологических средах человека. В цельной крови отмечалось превышение содержания марганца в 3–4 раза, алюминия – в 2,5, в волосах – превышение концентрации серебра в 2–3 и более, бора – в 2 раза (у детей с облысением), никеля, титана – многократно превышали допустимые уровни, приводимые в литературе в качестве нормальных.

Арктическая зона расположена вдоль берегов Северного Ледовитого океана. Значительная часть территории зоны находится за полярным кругом, в тундре и лесотундре. Здесь суровые климатические условия характеризуются сильными ветрами вдоль побережья, недостатком инсоляции, длительной полярной ночью. У жителей этого района традиционное питание, включающее в себя богатые непредельными жирными кислотами, витаминами и минеральными компонентами сорта мяса якутской породы, рыбу и различные растения, которое обеспечивает энергетические, витаминные, микроэлементные потребности населения. Проведенное в 2006 г. Институтом здоровья Республики Саха (Якутия) медико-экологическое исследование

экологических факторов, биогеохимического фона (питьевая вода, почва, воздух) не выявило загрязнения экологии данной зоны, т.е. она является экологически более благоприятной.

Основным методом изучения церебральной гемодинамики в данной работе была ультразвуковая доплерография (УЗДГ). Допплерографическое обследование с цветовым сканированием и спектральным доплеровским анализом брахицефальных артерий на экстракраниальном уровне было выполнено по стандартной методике на ультразвуковых системах ACUSON «Sequoia-512» датчиком линейного формата с генерируемой частотой ультразвукового сигнала 4 и 8 МГц в постоянно-волновом режиме.

В процессе исследования оценивали проходимость сонных и позвоночных артерий, их диаметр. Оценку состояния стенки общей сонной артерии (качественных и количественных параметров) осуществляли по данным В-режима. Структурная характеристика включала анализ экзогенности и степени дифференцировки на слои комплекса интима-медиа (КИМ). За условный эталон при оценке экзогенности интимы принимали экзогенность окружающих сосудов тканей, медио-экзогенность просвета сосуда. Толщину комплекса интима-медиа определяли в трех точках обеих общих сонных артерий на дистальном отрезке в 1,0 см с вычислением среднего значения. Нормальными считали значения толщины КИМ менее 0,9 мм. Учитывалась степень асимметрии линейной скорости кровотока, которая отражает его адекватность, и имеет определенную диагностическую ценность. Обследовали обе общие сонные артерии в продольной и поперечной проекциях с целью выявления сечения, в котором атеросклеротическая бляшка имела наибольший размер. Определяли процент стеноза в зоне максимального сужения просвета артерии, оценивали характеристику бляшки по классификации.

Пациентам обеих групп исследовали функциональное состояние почек. СКФ определялась двумя расчетными формулами:

по Cockcroft&Gault

$$СКФ = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела, кг}}{720 \times \text{КК, ммоль/л} \times \text{Е}}$$

где КК – креатинин крови, Е для мужчин = 1,23, для женщин = 1,04; по MDRD:

$$СКФ = \frac{186 \times \text{КК, мг/дл} - 1,154}{\text{возраст} - 0,203 (\text{для женщин}) \times \text{ещё} \times 0,742}$$

с последующим определением стадий ХБП. Мы использовали краткую формулу MDRD, которая из лабораторных показателей требует только установления значений концентрации сывороточного креатинина.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 19.0. Для описания количественных данных вычисляли среднее значение со стандартным отклонением. Качественные признаки представлены в виде частотных таблиц, содержащих абсолютные значения и относительную долю признака (процент). Проверку законов распределения количественных признаков на соответствие нормальному закону проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Результаты проверки показали, что распределение исследованных показателей значительно отличается от нормального распределения. На основании этого для дальнейшего статистического анализа использовали непараметрические критерии. Для сравнения средних значений изученных показателей применяли парный тест Манна–Уитни. При сравнении более двух групп исследования использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллеса. Для изучения сопряженности качественных признаков вычисляли классический критерий Хи-квадрат Пирсона, а в случаях, когда ожидаемая частота в более чем 20% ячеек таблиц сопряженности была менее 5, вычисляли критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Для установления величины вклада факторов в общую закономерность таблиц сопряженности ориентировались на величину стандартизованного остатка в ячейках. Для оценки взаимосвязей количественных переменных использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Во всех использованных статистических критериях за пороговый уровень значимости принимали величину  $p < 0,05$  [9].

**Результаты исследования.** Оценка функционального состояния почек у исследуемых. При сравнительном анализе (табл. 1) величин СКФ, рассчитанных по методу Cockcroft&Gault, выявлено, что у пациентов 1-й группы СКФ выше, чем у пациентов 2-й (в подгруппе А 67,58 мл/мин против 63,00 и в подгруппе Б 60,78 против 54,67 мл/мин соответственно). Средние значения СКФ соответствовали II и III стадиям ХБП по принятой NKF классификации. При применении формулы MDRD

Таблица 1

Среднее значение скорости клубочковой фильтрации у исследуемых по расчетным формулам

Расчетная формула	1-я группа			
	А		Б	
	Ср. знач.	Стд. отклон.	Ср. знач.	Стд. отклон.
MDRD	68,68	1,61	65,75	1,79
Cockcroft&Gault	67,58	1,61	60,78	1,53
2-я группа				
MDRD	63,47	1,54	58,92	0,98
Cockcroft&Gault	63,00	1,21	54,67	0,87

Примечание. Пропорции столбцов значимо не различаются между собой на уровне 0,05.

Таблица 2

Распределение пациентов с ХИМ I–II по стадиям ХБП

Cockcroft & Gault	ХБП			
	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
1-я группа	23,7	37,1	38,1	1,1
	19,9	42,5	35,2	2,4
2-я группа	25,3	30,0	41,1	3,6
	20,1	33,5	40,1	6,3
MDRD				
1-я группа	32,1	29,8	37,1	1,0
	27,2	31,1	39,9	1,8
2-я группа	30,8	31,3	35,6	2,3
	29,5	29,2	37,1	4,2

имеет место завышение показателей функционального состояния почек. Средний уровень СКФ, рассчитанной по формуле MDRD, показывает клинически незначимые нарушения функции почек у больных с ХИМ, при этом более высокие показатели выявлены также у пациентов 1-й группы (в подгруппе А 68,68 мл/мин против 65,75 и в подгруппе Б 65,75 мл/мин против 58,92 мл/мин соответственно).

При распределении пациентов по стадиям ХБП в зависимости от среднего значения СКФ (табл.2) среди жителей Крайнего Севера преобладают начальные стадии, а среди вилюйцев – более поздняя стадия ХБП. В сравнении с представителями 1-й группы

чаще встречается III, самая тяжелая, стадия и даже регистрировалась IV.

Таким образом, на нашем примере среднее значение СКФ у исследуемых отличается в зависимости от региона проживания, которые различны по эколого-климатическим условиям.

*Стадии ХИМ и их влияние на функциональное состояние почек.* С утяжелением стадии ХИМ снижается и функциональное состояние почек (табл.3).

Ассоциация стадий ХБП у больных ХИМ с возрастом описывается положительной корреляционной связью:  $R=0,62$ ,  $p=0,031$ .

Кроме того, показано, что при разных стадиях ХИМ среднее значение СКФ, вычисленное по обеим формулам, статистически значимо различается. Так, при ХИМ-II СКФ по Cockcroft&Gault снижается в среднем на 8,33, а по MDRD – на 2,69 ( $p=0,000$ ). Таким образом, перечисленные данные позволяют констатировать взаимообусловленность патологических процессов в сосудах головного мозга и почек.

*Начальные атеросклеротические признаки сосудов головного мозга и их влияние на функциональное состояние почек.* Анализ выраженности атеросклеротических изменений магистральных артерий головы (МАГ) у исследуемых показывает достоверные различия коэффициента асимметрии (КА) кровотока и толщины КИМ в МАГ.

Асимметрия артериального кровотока встречалась при ХИМ II стадии. При этом симметричный кровоток статистически достоверно ( $p<0,005$ ) преобладал у представителей 1-й группы (87,9% против 63,3 больных 2-й группы). Проведенный корреляционный анализ показывает обратную связь коэффициента асимметрии с полом и возрастом ( $x=0,769$  и  $x=0,473$  соответственно), но между коэффициентом асимметрии и уровнем СКФ связь положительная ( $x=0,000$ ).

При исследовании гипертрофии и начальной атеросклеротической трансформации эластических сосудов среди больных 1-й группы показатель толщины КИМ общей сонной артерии в подгруппе А составил  $1,0\pm 0,34$  мм, в подгруппе Б  $1,11\pm 0,28$ , что было достоверно ниже аналогичного показателя у пациентов 2-й группы ( $1,13\pm 0,24$  в подгруппе А и  $1,15\pm 0,27$  в подгруппе Б) (табл.4).

Как видно из таблицы, отмечается уплотнение интима-медиа с переходом в более старшую группу.

Сравнительный анализ толщины КИМ в зависимости от пола показывает, что в среднем у мужчин толщина КИМ при ХИМ I и II больше аналогичного показателя у женщин ( $1,11\pm 0,31$  и  $1,18\pm 0,31$  против  $1,08\pm 0,31$  и  $1,14\pm 0,30$  соответственно). Известно, что снижение функции эндотелия считают начальным этапом развития атеросклероза [7]. При этом увеличение толщины КИМ отмечалось только при IV и III стадиях ХБП, что соответствует критериям диагностики атеросклеротического поражения сонных артерий.

При проведении корреляционного анализа обнаружена положительная связь между средним значением СКФ и толщиной СКФ, коэффициент корреляции Спирмана 1,00 при расчете по формуле Cockcroft&Gault и 0,974 при применении формулы MDRD. Это подтверждает вышесказанное и доказывает мультифокальный характер атеросклероза.

**Обсуждение.** Целью работы было определение цереброренальных взаимоотношений между ранними признаками церебрального атеросклероза (толщина КИМ) и уровнем расчетной фильтрации СКФ страдающих ХИМ в зависимости от эколого-климатических условий региона проживания.

Изучено функциональное состояние почек по величине снижения уровня СКФ – параметра, отражающего

Таблица 3

Среднее значение СКФ при разных стадиях ХИМ

	ХИМ I	ХИМ II
Cockcroft&Gault	67,58±1,61	63,09±1,58
MDRD	68,68±1,63	61,47±1,55
Cockcroft&Gault	60,48±1,53	54,67±1,32
MDRD	65,75±1,79	58,92±1,41

Примечание. Пропорции столбцов значимо не различаются между собой на уровне 0,05.

Таблица 4

Среднее значение толщины комплекса интима-медиа

Стадия	1-я группа		2-я группа	
	М	σ	М	σ
ХИМ I	1,00	±0,34	1,13	±0,24
ХИМ II	1,11	±0,28	1,15	±0,27
Стадия	60–74 лет		75–89 лет	
	М	σ	М	σ
ХИМ I	0,97	±0,30	1,14	±0,30
ХИМ II	1,00	±0,29	1,21	±0,27
Стадия	мужчины		женщины	
	М	σ	М	σ
ХИМ I	1,11	±0,31	1,08	±0,29
ХИМ II	1,16	±0,31	1,14	±0,26

Примечание. σ – стандартное отклонение. М – среднее значение КИМ.

щего глобальную функцию почек, и оценка тяжести ХБП (стадии) по величине СКФ. При применении формул Cockcroft&Gault и MDRD снижение СКФ отмечается у пациентов 2-й группы, проживающих в экологически загрязненной зоне. При этом имеет место завышение показателей функционального состояния почек при вычислении СКФ расчетной формулой MDRD. Из литературных данных известно, что снижение СКФ служит главным маркером патологического состояния ХБП [5], в основе его лежит фиброз почечной паренхимы, ведущий к потере всех функций органов.

В литературе имеются многочисленные работы, указывающие на связь СКФ и ССЗ [11], к которым, как было отмечено выше, относятся и ЦВЗ.

По последним данным, нижний порог снижения СКФ, при котором отмечался рост относительного риска сердечно-сосудистой смертности, равнялся 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Имеются работы, свидетельствующие о тесной связи смертности пациентов с ХБП и ССЗ с грациями СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при которых отмечается высокая смертность, и 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при которых смертность ниже. Некоторые авторы отмечают отчетливое увеличение сердечно-сосудистого риска при СКФ 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при этом наиболее высокий уровень СКФ в качестве независимого ФР сердечно-сосудистых исходов составил 90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [10].

Известно, что по мере снижения СКФ всегда наблюдаются существенное увеличение риска смерти, среди причин которой лидирует не прогрессирующая почечная недостаточность, а сердечно-сосудистые осложнения, в том числе и ЦВЗ [8].

Результаты нашего исследования согласуются с данными названных работ в отношении ЦВЗ. У пациентов, страдающих ХИМ, отмечается снижение функциональной работы почек, что подтверждается снижением среднего значения СКФ при утяжелении ХИМ. Это позволяет считать СКФ независимым фактором риска неблагоприятных исходов ХИМ.

Проведенное с целью оценки влияния атеросклеротических изменений сосудов головного мозга на дисфункцию почек изучение корреляционной связи между средними значениями ТКИМ, КА и уровнем СКФ у больных с ХИМ в зависимости от экологически-климатических условий региона про-

живания выявило их положительную связь, что доказывает параллелизм процессов атерогенеза головного мозга и почек.

Таким образом, на основании нашего исследования можно констатировать, что развитие и прогрессирование ХИМ и ХБП у исследуемых пациентов пожилого и старческого возраста идет параллельно, при этом у больных, живущих в экологически загрязненной Вилюйской зоне, выявлены прямые и косвенные признаки более выраженного патологического старения центральной нервной системы, проявляющегося более отчетливыми атеросклеротическими поражениями сосудов головного мозга, а также более выраженная почечная дисфункция.

У пациентов 1-й группы – жителей северных регионов Якутии, где сохранились более спокойный, традиционный уклад жизни, чистая экология, показатели атеросклеротических изменений церебральных сосудов и нарушений ренальной функции низкие.

Выявление высокой частоты формирования ХБП у больных с ХИМ при проведении оценки функционального состояния почек с помощью расчетных формул указывает на одновременную гипертоническую перестройку и атеросклеротические изменения в зависимости от эколого-климатических условий региона проживания.

#### Выводы

1. У больных с ХИМ имеют место выраженные атеросклеротические изменения сосудов головного мозга в виде высоких значений толщины комплекса интима-медиа, зависимые от экологического состояния региона проживания.

2. При проведении корреляционной связи обнаружена тесная связь между атеросклеротическими изменениями сосудов головного мозга и снижением функции почек, что указывает на ассоциированную патологию почек и головного мозга, которая в свою очередь определяет высокий риск дальнейшего прогрессирования ХИМ со снижением функции почек.

3. При утяжелении стадии ХИМ снижается и функция почек, что указывает на нарастание также стадии ХБП, этим и объясняется параллелизм процессов атерогенеза головного мозга и почек.

#### Литература

1. Верещагин Н.В. Профилактика острых нарушений мозгового кровообращения: те-

ория и реальность / Н.В.Верещагин, Ю.Я. Варакин // Журнал неврологии и психиатрии. – 1996. – 5 с.

Vereschagin N.V., Varakin Yu.Ya. Prevention of acute brain blood circulation disorders: theory and reality / N.V. Vereschagin, Yu.Ya. Varakin // Zhurnal nevrologii i psikiatrii. – 1996. – P. 5–9.

2. Мякотных В.С. Нейрососудистая гериатрия / В.С. Мякотных, С.А. Стариков, В.С. Хлызов. – Екатеринбург: УИФ Наука, 1996. – 320 с. Myakotnykh V.S. Topical issues of neurogeriatrics / V.S. Myakotnykh, S.A. Starikov, V.S. Khluzov // Yekaterinburg: UIF Nauka. – 1996. – 320 p.

3. Мясоедова Е.Е. Бессимптомный атеросклероз сонных артерий и предикторы его развития при ревматоидном артрите / Е.Е. Мясоедова, С.Е. Мясоедова, С.В. Обжерина // Клиническая медицина. – 2012. – №6. – С. 48–50.

Myasoyedova E.E. Asymptomatic carotid atherosclerosis and predictors of development of rheumatoid arthritis // E.E. Myasoyedova, S.E. Myasoyedova, S.V. Obzherina // Klinicheskaja medicina. – №6. – 2012. – P.48–50.

4. Саввинов Д.Д. Среда обитания и здоровье человека на Севере / Д.Д. Савинов, П.Г. Петрова // Эколого-медицинские аспекты. – Новосибирск, 2005. – С. 23–27.

Savinov D.D. The habitat and human health in the North / D.D. Savvinov, P.G. Petrova // Ekologo-meditsinskie aspektu. – Novosibirsk, 2005. – P. 23–27.

5. Смирнов А.В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основе превентивной нефрологии / А.В. Смирнов, А.В. Добронравов, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2005; 9(3): С.7–15.

Smirnov A.V. Cardiorenal continuum: pathogenetic basis of preventive nephrology / A.V. Smirnov, A.V. Dobronravov, I.G. Kayukov // Nefrologija. – 2005. – № 9 (3). – P. 7–15.

6. Яхно Н.Н. Актуальные вопросы нейрогерии / Н.Н. Яхно, И.В. Дамулин // Достижения в нейрогерии. – 1995. – С.9–39.

Yakhno N.N. Topical issues of neurogeriatrics / N.N. Yakhno, I.V. Damulin // Achievements in neurogeriatrics. – 1995. – 9–39 p.

7. Davies M.J. Plague fissuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina // M.J. Davies, A.C. Thomas. Br. // Heart J. – 1985. – V. 53, №4. – P.363–373.

8. Go A.S. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow // N. Engel. J. Med. – 2004; 351 (13). – P.1296–1305.

9. Liapis C.D. Carotid Stenosis. Factors affecting symptomatology / C.D. Liapis, J.D. Kakisis, A.G. Kostakis // Stroke. – 2001; 32. – P.2782–2786.

10. Locatelli F. Is it the agent or the blood pressure level that matters for renal protection in chronic nephropathies / F. Locatelli, L. Del Vecchio, M. D'Amico, S. Andrulli // J Am Soc Nephrol. – 2002; 13[Suppl 3]. – P.196–201.

11. Mann JFE. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implication for the use ACE inhibitors // La Presse Medicale. – 2005; 34(18). – P.1303–1308.

12. Stevens L.A. Surrogate end points for clinical trials of kidney disease progression / L.A. Stevens, T.D. Greene, A.S. Levey // Clin J Am Soc Nephrol. – 2006; 1(4). – P.874–884.