

© О.Б.Кузьмин, 2007
УДК 616.61-036.12:616.1

О.Б. Кузьмин

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

O.V. Kuzmin

CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистый континуум, нейрогуморальный дисбаланс, асимметричный диметиларгинин, гомоцистеин, анемия.

Key words: chronic kidney disease, cardiovascular continuum, neurohumoral disbalance, asymmetrical dimethylarginine, homocysteine, anemia.

Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти больных с хронической болезнью почек (ХБП). Ретроспективный анализ причин смерти 16075 нефрологических больных показывает, что смертность пациентов от сердечно-сосудистых причин более чем в 4,1 раза превышает число случаев смерти от всех болезней почек, включая терминальную почечную недостаточность [1]. Хорошо известно также, что сердечно-сосудистая смертность больных, находящихся на гемодиализе, примерно в 10–30 раз выше, чем в соответствующих возрастных категориях людей из общей популяции, и составляет в среднем не менее 43,6% всех причин смерти пациентов с конечной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) [2,3]. Сейчас стало очевидным, что даже легкая дисфункция почек у больных с ранними стадиями ХБП способна увеличивать риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых осложнений, заметно ухудшая качество и прогноз жизни таких пациентов [4–6].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе ускоренного прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП, во многом остаются неясными, несмотря на глубокую разработку некоторых аспектов этой проблемы, особенно у больных с конечной стадией заболевания [7–10]. Выяснение этих механизмов имеет существенное значение не только для определения патогенетической роли ХБП в сердечно-сосудистом континууме (непрерывном развитии сердечно-сосудистых заболеваний), но и для разработки новых подходов к современной превентивной нефрологии, важной задачей которой остается улучшение

прогноза, повышение качества жизни и снижение смертности нефрологических больных от сердечно-сосудистых осложнений.

ХБП и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную цепь патологических процессов в сердечно-сосудистой системе, ведущих от факторов риска к основным заболеваниям (артериальная гипертензия, ИБС), ремоделированию миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и в конечном итоге к гибели больного (рисунок). Одним из его главных движущих механизмов является нейрогуморальный дисбаланс, который проявляется в избыточной активности симпатико-адреналовой (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), эндотелиновой (ЭТ) и других сосудосуживающих нейрогуморальных систем, вызывающих пролиферацию клеток и ремоделирование сердца, сосудов и почек [11].

В последнее время выполнен ряд клинических исследований, в которых оценивалась связь степени тяжести ХБП с риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности в общей популяции амбулаторных больных и у пациентов, уже имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы.

Наиболее крупное из этих исследований включало 1120295 амбулаторных больных с ХБП, разделенных по величине исходной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на группы, соответствующие основным стадиям этого заболевания. Анализ полученных данных показал, что, количество больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, начиная с СКФ ниже 60 мл/мин, быстро нара-

Сердечно-сосудистая заболеваемость больных с хронической болезнью почек

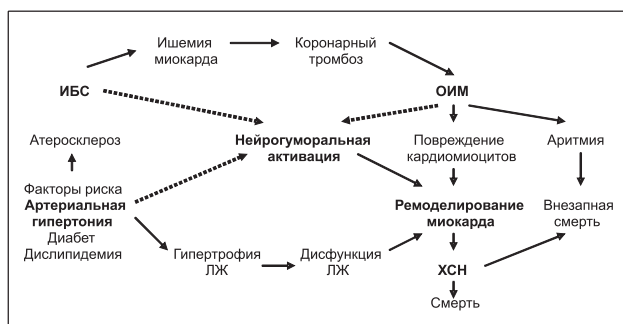
Показатель (%)	Скорость клубочковой фильтрации							
	60-89 мл/мин		30-59 мл/мин		15-29 мл/мин		< 15 мл/мин	
	n=924136 ^a	n=1546 ^b	n=187701 ^a	n=917 ^b	n=7085 ^a	n=107 ^b	n=1373 ^a	n=60 ^b
Возраст	49,1	66	68,3	74	70,1	77	63,0	60
Ишемическая болезнь сердца	4,5		16,9		24,5		17,9	
Сердечная недостаточность	1,0	20,6	8,9	31,0	20,8	44,3	18,5	43,9
Цереброваскулярная болезнь	4,5	11,3	16,9	17,8	12,8	26,2	10,2	18,8
Заболевания периферических сосудов	1,1	11,1	6,0	19,3	12,0	13,1	8,9	29,0
Артериальная гипертензия	15,4	60,1	39,7	71,3	46,9	86,0	50,2	97,1
Дислипидемия	26,8	52,0	32,1	49,8	29,3	44,9	28,0	46,4
Сахарный диабет	8,6	24,3	16,0	27,5	28,2	43,9	31,1	68,1

^a – общая популяция амбулаторных больных с ХБП [12], ^b – больные ишемической болезнью сердца с ХБП [14].

стает, достигая максимума у пациентов с IV-V стадиями ХБП. Особенно это касается артериальной гипертензии, частота выявления которой увеличивается до 50,2% в группе больных с терминальной почечной недостаточностью, несмотря на их относительно молодой возраст (таблица). По сравнению с лицами, имеющими исходную СКФ на уровне 60-89 мл/мин, во всех группах больных спустя 2,8 года было отмечено достоверное повышение риска госпитализации, сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности с максимальным приростом этих показателей соответственно в 3,1, 3,4 и 5,9 раза в группе пациентов с конечной стадией ХБП [12]. Похожие результаты были получены и при оценке риска развития инфаркта миокарда в популяции из 4484 относительно здоровых пожилых людей, включенных в Роттердамское исследование, которое продолжалось 8,6 года. В конце наблюдения мультивариантный анализ, выполненный у 218 лиц, перенесших к этому времени инфаркт миокарда, подтвердил, что частота его выявления нарастает по мере усугубления нарушения функции почек, увеличиваясь в 1,64, 1,94 и 3,06 раза соответственно во II, III и IV стадиях ХБП. В среднем в этой группе пациентов снижение СКФ на каждые 10 мл/мин сопровождалось повышением риска развития инфаркта миокарда на 32% [13].

Наличие ХБП оказывает неблагоприятное

влияние на процессы сердечно-сосудистого континуума и у больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Еще одно подтверждение этому получено в длительном исследовании с участием 31914 больных с артериальной гипертензией, имевших один или несколько факторов риска развития ИБС. Для сравнения больные были разделены на группы с исходными уровнями СКФ: более 90 мл/мин, 60-89 мл/мин и менее 60 мл/мин, включавшей лиц с III-IV стадиями ХБП. Спустя 6 лет наблюдения установлено, что у пациентов с умеренной и значительной степенью снижения СКФ чаще развивается ИБС (15,4%), чем терминальная почечная недостаточность (6,0%), а риск развития коронарного атеросклероза на 32% выше, чем у больных с начальной стадией заболевания почек [14]. Показано также, что прогрессирование ХБП у лиц с клинически тяжелой ИБС способствует ухудшению профиля сердечно-сосудистых рисков: увеличению количества неблагоприятных факторов, более быстрому развитию ХСН и других сердечно-сосудистых осложнений. У таких больных значительно чаще встречается артериальная гипертензия, частота выявления которой в конечной стадии заболевания достигает 97,1% случаев (таблица). Снижение величины СКФ в этой группе пациентов на каждые 10 мл/мин, начиная с III стадии ХБП, вызывает достоверный прирост общей смертности в среднем на 14% [15]. Подобная закономерность сохраняется и у больных с тяжелыми ишемическими заболеваниями периферических сосудов конечностей, имеющих одновременно ХПН разной степени тяжести. Спустя 1 год смертность у таких лиц с СКФ более 60 мл/мин достигает 17%, среди пациентов, имеющих СКФ 30-59 мл/мин, этот показатель составляет уже 27%, а у додиализных больных с СКФ менее 30 мл/мин он возрастает до 44%. Риск смерти у пациентов с III и IV стадиями ХБП превышает аналогичный показатель для больных с СКФ более 60 мл/мин соответственно в 1,31 и 3,24 раза [16].



Сердечно-сосудистый континуум [11]. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек.

Таким образом, имеются достаточные основания рассматривать ХБП как самостоятельный фактор риска, который ускоряет процессы сердечно-сосудистого континуума, способствуя развитию инфаркта миокарда, ХСН и других сердечно-сосудистых осложнений. Процесс повреждения сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП начинается очень рано, задолго до достижения ими конечной стадии заболевания. Расчеты, проведенные на основании ретроспективного анализа результатов, полученных в 85 клинических исследованиях, включавших более 550 000 больных с ХБП, показывают, что «критической точкой» является величина СКФ, соответствующая примерно 75 мл/мин, ниже которой начинается нарастающее увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, достигающее максимума у больных с терминальной почечной недостаточностью [17].

Патологические процессы, участвующие в повреждении сердечно-сосудистой системы у больных с ХБП

Дисфункция почек у больных с ХБП ведет к прогрессированию в сердечно-сосудистой системе двух разных, но взаимосвязанных патологических процессов – атеросклеротическому и артериосклеротическому ремоделированию артериальных сосудов. Первый из них вызывает нарастающее нарушение проводящей функции сосудов с развитием ишемического повреждения сердца, почек и других органов, а второй первично нарушает демпфирующую функцию аорты, других крупных артерий, способствуя перегрузке левого желудочка, его дисфункции и развитию сердечной недостаточности.

Атеросклероз сосудов – одна из главных причин повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с ХБП. Основными патогенетическими звеньями этого патологического процесса являются дисфункция эндотелия, связанная с подавлением продукции и/или биодоступности оксида азота (NO), вялотекущее воспаление, нарушение метаболизма липопротеидов и кальцификация интимы, которая встречается в 80–90% случаев атероматозного процесса. Важную роль в атеросклеротическом повреждении сосудов играют оксидативный стресс, который участвует практически во всех стадиях атеросклеротического процесса, иммунные реакции и внутрисосудистый тромбоз как непосредственная причина ишемического повреждения сердца и других органов [18, 19]. Клинико-инструментальные признаки атеросклероза нарастают по мере прогрессирования ХБП, проявляясь максимально у лиц, находящихся на диализной терапии. Результаты, полученные

в группе, состоявшей из 165 относительно молодых додиализных больных со II–III стадиями ХПН, показывают, что у 43% из них выявляется атеросклероз центральных и периферических сосудистых областей. При этом наиболее часто встречается атеросклеротическое поражение аорты (37%) и коронарных сосудов сердца (24%), в то время как признаки атеросклероза сосудов головного мозга, почек и конечностей наблюдаются соответственно в 18%, 14% и 5% случаев [20]. Значительная часть таких пациентов имеет кальцификацию сердечных сосудов разной степени тяжести, которая рассматривается сейчас как неблагоприятный фактор риска инфаркта миокарда, кардиосклероза и других коронарных осложнений. Согласно данным, полученным с помощью методики послойной компьютерной томографии, их количество среди лиц, имеющих средние значения СКФ на уровне 33–37 мл/мин, составляет не менее 40% [21, 22]. Переход к диализной терапии сопровождается дальнейшим ускорением процессов атерогенеза. Частота выявления клинико-инструментальных признаков атеросклероза за два года диализной терапии возрастает при этом у больных в среднем с 32% до 87% [23].

Артериосклероз – склеротическое повреждение сосудов, которое развивается в конечной стадии ХБП и особенно выражено у диализных больных. Для этого процесса характерна диффузная дилатация и гипертрофия аорты, других крупных проводящих артерий эластического типа с одновременным увеличением их жесткости и нарушением способности демпфировать повышение систолического АД при каждой желудочковой систоле. Увеличение жесткости и снижение эластичности сосудистой стенки являются следствием повышения содержания во внеклеточном матриксе коллагена и избыточной кальцификации медиа (Monckeberg's sclerosis), которая рассматривается сейчас как проявление общего процесса генерализованной дистрофической кальцификации «мягких» тканей у больных с V стадией ХБП [8]. Жесткость проводящих сосудов, оцениваемая по величине скорости пульсовой волны, превышает возрастные показатели уже в III стадии ХБП, достигая максимальных значений у уремических больных с конечной стадией заболевания [24]. Прогрессирующее нарушение демпфирующей функции аорты и других крупных сосудов вызывает нарастающее увеличение систолического и пульсового АД с одновременным снижением диастолического АД. Эти неблагоприятные гемодинамические сдвиги не только способствуют гипертрофии и декомпенсации левого желудочка сердца, но

и нарушают коронарный кровоток во время диастолы, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных, получающих диализную терапию [25, 26].

Нейрогуморальный дисбаланс как причина прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП

Нейрогуморальный дисбаланс, проявляющийся в гиперактивности САС, РААС и других сосудосуживающих, антинатрийуретических нейрогуморальных систем, вызывающих пролиферацию клеток и ремоделирование сердца, сосудов и почек, рассматривается сейчас как патогенетическая основа прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Эти нейрогуморальные системы непосредственно вовлекаются также в механизм дисфункции и склеротического повреждения почек у больных с ХБП диабетического и недиабетического происхождения. Сейчас становится очевидным, что почки являются при этом не только «жертвой», но и причиной избыточной активности САС, РААС и, возможно, ЭТ-системы, которые не только участвуют в повреждении почек и формировании ХПН, но и одновременно ускоряют процессы сердечно-сосудистого континуума, увеличивая риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

Симпатико-адреналовая система. Участие поврежденной почки в механизме симпатической гиперактивности при ХБП в клинических условиях впервые было установлено в работе R.L.Converse и соавт., которые, используя методику микронейрографии, показали, что активность симпатических волокон перитонеального нерва у больных, находящихся на гемодиализе, примерно в 2,5 раза выше, чем у пациентов, не имеющих ХПН. Не менее показательным в этом исследовании оказалось и то, что двухсторонняя нефрэктомия вызывает у таких лиц нормализацию активности симпатических нервов, которая сопровождается выраженным антигипертензивным эффектом [27]. В дальнейшем было установлено, что избыточная активность САС появляется на самых ранних этапах ХБП и постоянно поддерживается по мере ее прогрессирования. Так, активность симпатических нервов и содержание норадреналина в крови повышены у пациентов с ишемическим повреждением почек [28], нефротическим синдромом [29] и поликистозной болезнью почек [30], несмотря на их относительно нормальное функциональное состояние. У больных эссенциальной гипертензией с легкой дисфункцией почек уровень активности мышечных симпатических нервов почти в 1,42 раза выше, чем у пациентов без почечной патологии и в 2,13 раза превышает аналогичный показатель у здоро-

вых нормотензивных лиц [31]. Высокая симпатическая активность характерна также для пациентов с выраженной ХПН [32] и, особенно, для больных с конечной стадией ХБП, у которых обнаружена тесная прямая корреляция между концентрацией норадреналина в крови и смертностью от сердечно-сосудистых причин [33].

Длительная гиперактивность САС оказывает крайне неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, вызывая в ней многочисленные функциональные и морфологические дефекты, которые ускоряют развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Они включают артериальную гипертензию, гипертрофическое ремоделирование сердца и сосудов, нарушение функции левого желудочка, электрическую нестабильность миокарда, эндотелиальную дисфункцию, повышение агрегации тромбоцитов и т.д. Эти нарушения способствуют развитию атеросклероза коронарных и периферических сосудов, инфаркта миокарда, ХСН и сердечных аритмий, которые являются одной из причин внезапной смерти больных [11, 34].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Дисфункция и повреждение почек у большинства больных с ХПН сопровождаются активацией циркулирующей (плазменной) РААС, которая играет важную роль в процессах сердечно-сосудистого континуума. Существенное увеличение активности ренина и концентрации альдостерона в крови выявляется уже при легкой и умеренной ХПН, особенно у пациентов, имеющих повышенное АД [35]. Наиболее высокий прирост этих показателей характерен для терминальной почечной недостаточности. Активность ренина плазмы крови у гипертензивных больных с III стадией ХПН, получающих консервативную терапию, в среднем в 3,6 раза, а у диализных больных с неконтролируемой артериальной гипертензией – в 4,6 раза выше, чем у здоровых лиц контрольной группы. Содержание в крови этих пациентов альдостерона превышает контрольные показатели соответственно в 3,3 и 5,2 раза, что подтверждает наличие у них выраженного гиперальдостеронизма [36].

Избыточное накопление в крови и тканях ангиотензина (Анг) II и альдостерона, основных эффекторных гормонов РААС, является одним из главных патогенетических факторов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Хорошо известно, что Анг II прямо участвует в механизмах эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии, ускоряет процессы оксидативного стресса и воспаления, лежащие в основе атеросклероза коронарных и периферических сосудов, способствует гиперкоагуляции и тромбозам, вызы-

вает повреждение кардиомиоцитов и развитие ХСН [37, 38]. Не менее серьезные последствия возникают и при чрезмерном длительном возбуждении альдостероном неэпителиальных минералкортикоидных рецепторов, экспрессированных в различных структурах сердечно-сосудистой системы. Прежде всего это касается рецепторов кардиомиоцитов и миофибробластов, которые непосредственно вовлекаются в процессы гипертрофии и фиброза миокарда, связанного с участием гормона в регуляции структурной композиции внеклеточного матрикса. Избыточная стимуляция альдостероном минералкортикоидных рецепторов эндотелиальных и гладкомышечных клеток вызывает также системную дисфункцию эндотелия и вялотекущее воспаление сосудистой стенки, которые способствуют атеросклеротическому повреждению сосудов и повышению АД [39, 40].

Эндотелиновая система. Эндотелин-1 (ЭТ-1), главный эффекторный пептид ЭТ-системы, является ауто- и паракринно действующим пептидом, который функционирует преимущественно на уровне клеток отдельных органов и тканей. ЭТ-система участвует в регуляции сердечно-сосудистого и водно-солевого гомеостаза организма, хотя ее функциональные возможности по сравнению с циркулирующей РААС более ограничены. Содержание ЭТ-1 в крови пациентов с конечной стадией ХБП, имеющих артериальную гипертензию, и, особенно у гипертензивных лиц, получающих лечение гемодиализом, значительно выше нормальных показателей, что косвенно говорит о высокой степени гиперактивности ЭТ-системы у этой категории больных [41, 42]. Эти данные предполагают возможность участия ЭТ-системы в механизме артериальной гипертензии у больных с терминальной почечной недостаточностью. Гиперпродукция ЭТ-1, обладающего высокой пролиферативной и митогенной активностью, способствует также дисфункции эндотелия, гипертрофическому ремоделированию коронарных сосудов, электрической нестабильности и гипертрофии миокарда левого желудочка, то есть тем процессам, которые участвуют в развитии инфаркта миокарда, желудочковых аритмий и ХСН [43].

Таким образом, по мере прогрессирования ХБП у больных развивается дисбаланс нейрогуморальных систем, который может включаться в патогенетический механизм, ускоряющий прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее чувствительным его звеном, является, по-видимому, САС, гиперактивность которой наблюдается уже на самых ранних этапах ХБП. Включение циркулирующей РААС в этот механизм происходит,

по-видимому, не ранее III стадии заболевания и характерно прежде всего для больных с артериальной гипертензией. На это указывает, в частности, отсутствие участия РАС в нарушении функционального состояния периферических сосудов у нормотензивных больных стабильной стенокардией с легкой дисфункцией почек [44]. Гиперактивность ЭТ-системы, оцениваемая по приросту в крови содержания ЭТ-1, выявляется только у тяжелых больных с конечной стадией ХБП, имеющих повышенное АД.

Уремические токсины и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП

В развитии сердечно-сосудистых осложнений при ХБП заметную роль могут играть также некоторые уремические токсины. К ним прежде всего относятся асимметричный диметиларгинин (АДМА) и гомоцистеин, обладающие высокой атерогенной активностью.

Асимметричный диметиларгинин. Водорастворимый АДМА, эндогенный ингибитор NO-синтазы, образуется в клетках различных тканей под влиянием специфических метилтрансфераз из белков, содержащих аминокислоту аргинин. Впоследствии это потенциально опасное соединение метаболизируется в биологически неактивные диметилламин и цитруллин с участием двух изоферментов диметиламиногидралазы, активность которой подавляется по мере нарастания оксидативного стресса при ХПН, сердечно-сосудистых и некоторых других заболеваниях [45].

Почки играют особую роль в клиренсе циркулирующего АДМА. Они участвуют в реабсорбции и сохранении в организме аргинина и обеспечивают элиминацию из общей циркуляции значительной части АДМА за счет выделения его с мочой и интенсивного метаболизма почечной диметиламиногидралазой. АДМА способен поэтому накапливаться в крови больных с ХБП в количествах, которые могут значительно превышать аналогичные показатели у пациентов с атеросклерозом, артериальной гипертензией, ХСН или сахарным диабетом, не имеющих нарушения функции почек. Концентрация этого вещества в плазме крови субъектов с умеренной ХПН в среднем в 2,6 раза, а у тяжелых и диализных больных – в 3,2-3,4 раза выше, чем у относительно здоровых лиц с нормальной функцией почек [46, 47].

Избыточное накопление в крови АДМА сопровождается эндотелиальной дисфункцией, увеличением резистентности тканей к инсулину и ускорением атеросклеротического повреждения сосудов. Уровень АДМА в крови пациентов с легкой и уме-

ренной ХПН коррелирует с такими маркерами атеросклероза, как толщина интимы-медии каротидных артерий и содержание в сыворотке крови сосудистых молекул адгезии-1 [48]. У больных, находящихся на гемодиализе, обнаружена связь циркулирующего АДМА с концентрической гипертрофией и дисфункцией левого желудочка сердца [49] и концентрацией в крови С-реактивного белка, отражающей интенсивность воспалительных процессов в организме [47]. Результаты проспективного исследования, включавшего 225 диализных больных, подтверждают наличие тесной связи между динамикой содержания АДМА в крови, сердечно-сосудистой и общей смертностью больных при длительности наблюдения, составлявшей в среднем 33,4 месяца [50].

Гомоцистеин. Небелковая аминокислота гомоцистеин (ГЦ), обладающая токсичными свойствами, является побочным продуктом трансметилирования серосодержащей аминокислоты метионина. В метаболических превращениях этого соединения с обратным рециклированием в метионин или образованием цистеина и глутатиона участвуют витамины группы В (B_{12} , фолиевая кислота, B_6), дефицит которых вызывает повышение его содержания в крови. Предполагается, что образующийся в организме ГЦ с помощью метионил-тРНК-синтетазы первоначально превращается в промежуточный метаболит ГЦ-тиолактон, который затем опосредует его токсические эффекты, проявляющиеся в стимуляции аутоиммунных реакций, повреждении клеток и ускорении процессов атеросклероза [51]. Атерогенное и протромботическое действие ГЦ в значительной степени обусловлено нарушением синтеза и биодоступности NO и, по-видимому, отчасти связано с аккумуляцией АДМА благодаря угнетению активности диметиламиногидралазы, осуществляющей метаболизм этого соединения [52].

ХПН, помимо генетических факторов и дефицита витаминов группы В, является одной из самых частых причин гипергомоцистеинемии, которая рассматривается сейчас как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Главной причиной избыточного накопления ГЦ в крови при ХБП является нарастающее снижение почечного клиренса, который играет ведущую роль в его элиминации из организма. Патогенетический механизм, обеспечивающий этот процесс, недостаточно ясен, так как большая часть ГЦ в плазме крови находится в связанном с белками состоянии и практически не фильтруется в клубочках. Предполагается, что гипергомоцистеинемия, возникающая при ХБП, является поэтому следствием на-

рушения в почках процессов катаболизма метионина и самого ГЦ, которые особенно выражены при уремии [53]. Содержание ГЦ в крови больных по мере прогрессирования ХБП постепенно нарастает, увеличиваясь по сравнению с нормальными показателями в 2–4 раза у лиц с IV–V стадиями заболевания и больных, получающих диализную терапию. Одновременно растет и частота выявления гипергомоцистеинемии, составляющая у пациентов на додиализном этапе 90,2%, а у диализных больных – 94,7% [54].

Критические значения гипергомоцистеинемии, способные повышать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, достигаются, по-видимому, не ранее V стадии ХБП. На это указывают результаты ретроспективной оценки взаимосвязи концентрации ГЦ в крови и сердечно-сосудистых исходов у 804 больных с III–IV стадиями заболевания, включенных ранее в исследование MDRD, которое продолжалось в течение 10 лет. Результаты многофакторного анализа подтвердили связь уровня гипергомоцистеинемии в этой группе пациентов со степенью снижения клубочковой фильтрации и выраженностью протеинурии, но не выявили к концу наблюдения какой-либо зависимости показателей общей и сердечно-сосудистой смертности от изменения содержания ГЦ в крови [55]. В то же время многочисленные данные говорят о наличии тесной корреляции между концентрацией в крови ГЦ и риском смерти от различных сердечно-сосудистых причин у додиализных больных с конечной стадией ХБП и пациентов, получающих гемодиализную терапию [56–58].

Анемия как фактор прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП

Эпидемиологические исследования в больших группах больных с ХБП разной степени тяжести показывают, что анемический синдром начинает развиваться в III стадии заболевания. Среди пациентов, имеющих СКФ на уровне 60 мл/мин, больные с анемией составляют всего около 1%, при СКФ в 30 мл/мин этот показатель возрастает до 9%, а при СКФ, равной 15 мл/мин, анемия выявляется уже у 33% мужчин и 67% женщин, имеющих ХБП [59]. В общей популяции пациентов с III–IV стадиями ХБП лица с анемией составляют 47,7%, а среди додиализных больных с конечной стадией заболевания их количество превышает 65% [60].

Анемия сама по себе не является специфическим фактором развития ХСН, но может оказывать неблагоприятное влияние на функциональное состояние сердца, способствуя дилатации левого желудочка, его гипертрофии и последующей дисфунк-

ции. В одной из работ специально оценивалось влияние анемии и ее сочетания с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) на сердечно-сосудистые исходы у 2423 больных в основном с III стадией ХБП, выделенных из 28172 пациентов, участвовавших ранее в исследованиях ARIC, CHS, FHS и Offspring. Среди них у 11,8% была выявлена анемия, 5,6% пациентов имели ГЛЖ и 1,1% больных – комбинацию этих признаков. Проведенные расчеты показали, что за 8,5 года наблюдения сама анемия не оказывает влияния на смертность больных от сердечно-сосудистых причин, но вызывает у них прирост общей смертности в 1,51 раза. Более неблагоприятным для прогноза оказалось наличие у пациентов ГЛЖ и, особенно, ее сочетания с анемией, ускоряющей процессы повреждения миокарда. В этих условиях у больных с одной ГЛЖ общая и сердечно-сосудистая смертность, увеличилась к концу наблюдения в 1,67 раза, в то время как у лиц с ГЛЖ и анемией величина этого показателя возросла к этому времени более чем в 4,5 раза [61].

Крупномасштабное исследование ARIC, продолжавшееся более 12 лет, подтвердило, что анемия может способствовать также увеличению риска смерти у больных с III стадией ХБП, имеющих атеросклероз коронарных сосудов сердца. В это исследование было включено 14971 пациентов со II–III стадиями ХБП и ИБС разной степени тяжести. За время наблюдения у 10,9% больных, несмотря на проводимую лекарственную терапию, отмечались нефатальные коронарные осложнения, 2,4% пациентов погибли от инфаркта миокарда и сердечных аритмий и 11,5% лиц умерли от других причин. Анализ этих результатов показал, что у больных ИБС без анемии при уровне СКФ 30–59 мл/мин риск общей и сердечно-сосудистой смертности возрастает по сравнению с лицами, имеющими СКФ ≥ 90 мл/мин, в 1,7 раза, а при сочетании ИБС с анемией увеличивается почти в 3,5 раза [62].

Неблагоприятные последствия анемии, которая встречается у большинства уремических больных, связаны преимущественно с ухудшением сократительной способности миокарда левого желудочка и ускорением развития сердечной и почечной недостаточности [63]. В результате у пациентов, получающих диализную терапию, отмечается тесная связь между уровнем общей смертности, включающей в основном смертность от сердечно-сосудистых и почечных причин, и степенью снижения содержания гемоглобина в эритроцитах крови. Так, в популяции диализных больных с недиабетической нефропатией при уровнях гемоглобина ниже 100 и 100–109 г/л риск смерти повышается в 1,43 и 1,13 раза, а в аналогичной группе лиц с диабетиче-

ческой нефропатией его значение возрастает соответственно в 1,34 и 1,18 раза [64]. Клиническая эффективность лечения таких больных препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина относительно невелика и в значительной мере зависит от тяжести их исходного состояния и степени коррекции анемии.

Кардиопротективная терапия больных с хронической болезнью почек

Разработка современных представлений о нейрогуморальном дисбалансе как основе непрерывного развития ХСН и других сердечно-сосудистых заболеваний сыграла решающую роль в создании новых лекарственных технологий для их лечения. В результате были созданы и внедрены в клиническую практику ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ), антагонисты AT_1 -рецепторов и другие нейрогуморальные модуляторы, лечебный эффект которых обусловлен их способностью восстанавливать баланс нейрогуморальных систем в организме и препятствовать повреждению сердца, сосудов и почек. Сейчас основными кардиопротективными средствами являются ингибиторы РААС, включая антагонисты альдостерона, блокаторы β_1 -адренорецепторов, подавляющие активность САС, и статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы), обладающие выраженным гиполипидемическим действием.

Ингибиторы АПФ и антагонисты AT_1 -рецепторов широко применяются для нефропротективной терапии ХБП различного происхождения. В последнее время появились работы, в которых целенаправленно оцениваются кардиопротективные возможности этих препаратов у больных с ХБП разной степени тяжести. В исследовании PEACE, продолжавшемся около 5 лет, проведено сравнение исходов лечения трандалаприлом в дозе 4 мг/сут 1355 пациентов со стабильной стенокардией, имеющих СКФ на уровне 30–59 мл/мин, и 6935 аналогичных больных с сохраненной функцией почек. Результаты этой работы не только подтвердили тесную связь между умеренной дисфункцией почек и повышенной смертностью больных ИБС, но и показали, что лечение ингибитором АПФ избирательно улучшает прогноз жизни в группе пациентов с ХБП и коронарной болезнью сердца, снижая у них общую смертность на 27% [65]. Не менее высокая кардиопротективная активность выявлена при длительном применении антагониста AT_1 -рецепторов кандесартана в дозе 4–8 мг/сут у пожилых лиц с умеренной ХБП, перенесших ранее инсульт или инфаркт миокарда, и пациентов с конечной стадией заболевания, находящихся на гемодиализной терапии [66, 67].

Первоначальная оценка кардиопротективных свойств β_1 -адреноблокаторов при ХБП подтверждает возможность их благоприятного влияния на сердечно-сосудистую смертность больных, получающих диализную терапию. Ретроспективный анализ результатов лечения 2550 таких пациентов, включенных в базу данных USRDS, показывает, что препараты этого ряда снижают на 31% риск сердечно-сосудистой и общей смертности у лиц без клинических проявлений ХСН, хотя не влияют на динамику сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с уже сформировавшейся ранее сердечной недостаточностью [68]. Эти данные подтверждаются результатами изучения кардиопротективной активности β_1 -адреноблокатора карведилола у диализных больных с асимптоматической систолической дисфункцией левого желудочка, которые указывают на значительное улучшение его геометрических показателей, снижение конечно-диастолического объема и увеличение фракции выброса к концу 2-летнего периода лечения этим препаратом [69].

Статины, обладающие выраженными гиполипидемическими свойствами, являются эффективными средствами профилактики ИБС и лечения различных видов гиперхолестеринемии. Препараты этого ряда оказывают также умеренное антипротеинурическое действие и замедляют в среднем на 1,22 мл/мин за 1 год лечения скорость снижения СКФ в общей популяции больных ХБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но относительно малоэффективны как нефропротективные средства у пациентов с сахарным диабетом, гипертонической нефропатией и гломерулонефритом [70]. Учитывая высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при ХБП и относительную безопасность применения статинов, NKF-K/DOQI рекомендовали эти лекарственные средства для агрессивной терапии дислипидемии у больных с III, IV и V стадиями ХБП [71]. Последующие исследования в целом подтвердили способность этих препаратов снижать риск коронарных и цереброваскулярных осложнений на ранних стадиях ХБП, но не выявили достоверного уменьшения сердечно-сосудистой смертности, частоты нефатальных инфарктов миокарда и инсультов у диализных больных с сахарным диабетом 2 типа [72]. В настоящее время проводятся два крупных рандомизированных исследования (AURORA и SHARP), которые позволят уточнить кардиопротективные возможности статинов у додиализных пациентов и больных, получающих гемодиализную терапию.

Таким образом, немногочисленные пока данные говорят о том, что ингибиторы АПФ и антагонисты AT_1 -рецепторов, обладающие выраженными не-

фропротективными свойствами, препятствуют также развитию сердечно-сосудистых осложнений в некоторых группах больных с ХБП. Аналогичным действием обладают β_1 -адреноблокаторы у лиц с асимптоматической левожелудочковой сердечной недостаточностью, находящихся на длительной диализной терапии. Способны ли эти препараты оказывать кардиопротективный эффект в других популяциях больных с диабетической и недиабетической ХБП разной степени тяжести остается неясным. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования кардиопротективных свойств различных ингибиторов РААС и САС у нефрологических больных для разработки практических рекомендаций по кардиопротективной терапии ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермаков ЮА, Вишняков НИ, Ковальский ГБ. Хроническая почечная недостаточность у нефрологических больных в Санкт-Петербурге по данным патологоанатомических исследований за 1993-2003 годы. *Нефрология* 2004; 9 (2): 78-82
2. Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5): 853-906
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl 12]: S16-S23
4. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62 (4): 1402-1407
5. Fried LF, Shlipak MG, Crump C et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (8): 1364-1372
6. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Чуб СВ. Легкая дисфункция почек у больных с эссенциальной гипертензией: клинические проявления и лекарственная терапия. *Нефрология* 2004; 8 (3): 15-21
7. O'Riordan E, Foley RN. Effects of anemia on cardiovascular status. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 3]: 19-22
8. Goodman WG, London G, Amann K et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (3): 372-379
9. Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Дзисоева МЮ. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. *Клин мед* 2005; 83 (2): 16-21
10. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7-15
11. Беленков ЮН, Мареев ВЮ. Сердечно-сосудистый континуум. *Журн серд недостаточность* 2002; 3 (1): 7-11
12. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296-1305
13. Brugts JJ, Knetsch AM, Mattase-Raso FU et al. Renal function and risk of myocardial infarction in elderly population. The Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2005; 165 (22): 2659-2665
14. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144 (3): 172-180
15. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH et al. Chronic kidney disease, mortality and treatment strategies among patients with significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (9): 2373-2380

16. O'Hare AM, Bertenthal D, Shlipak MG et al. Impact of renal insufficiency on mortality in advanced lower extremity peripheral arterial disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (2): 514-519
17. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (6): 1048-1056
18. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation and genetics. *Circulation* 1995; 91 (9): 2488-2496
19. Kaysen GA, Eiserich JP. The role of oxidative stress-altered lipoprotein structure and function and microinflammation on cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (3): 538-548
20. Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Швецов МЮ, Кушнир ВВ. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на додиализной стадии хронической почечной недостаточности. *Тер архив* 2006; 78 (5): 45-50
21. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP et al. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (6): 1024-1030
22. Tomiyama C, Higa A, Dalboni MA et al. The impact of traditional and non-traditional risk factors on coronary calcification in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (9): 2464-2471
23. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Мнускина ММ. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2002; 7 [Прил 1]: 7-13
24. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Huang JJ. Stepwise increase in arterial stiffness corresponding with the stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (3): 494-501
25. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintains hemodialysis. *JAMA* 2002; 287 (12): 1548-1555
26. London GM. Vascular disease and atherosclerosis in uremia. *Nefrologia* 2005; 25 [Suppl 2]: 91-95
27. Converse RL, Jacobson TN, Toto RD et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *New Engl J Med* 1992; 327 (27): 1912-1918
28. Johansson M, Flam M, Rundquist B et al. Increased sympathetic nerve activity in renovascular hypertension. *Circulation* 1999; 99 (9): 2537-2542
29. Rahman SN, Abraham WT, Van Putten VJ et al. Increased norepinephrine secretion in patients with the nephrotic syndrome and normal glomerular filtration rates: evidence for primary sympathetic activation. *Am J Nephrol* 1993; 13 (3): 266-270
30. Cerasola G, Vecchi ML, Mule G et al. Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensive. *Am J Nephrol* 1998; 18 (5): 391-398
31. Tinucci T, Abrahao AB, Santello JL, Mion D. Mild chronic insufficiency induces sympathetic overactivity. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (6): 401-406
32. Klein IH, Ligtenberg G, Neumann J et al. Sympathetic nerve activity inappropriately increased in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (12): 3239-3244
33. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S et al. Plasma norepinephrine predict survival and incident cardiovascular events in patients with end stage renal disease. *Circulation* 2002; 105 (11): 1354-1359
34. Adams KF. Pathophysiologic role of renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic nervous systems in heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61[Suppl 2]: S4-S13
35. Levitan D, Massry SG, Romoff M, Campese VM. Plasma catecholamines and autonomic nervous system function in patients with early renal insufficiency and hypertension. *Nephron* 1984; 36 (1): 24-29
36. Лифшиц НЛ, Кутырина ИМ. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе артериальной гипертензии при хронической почечной недостаточности. *Тер архив* 1999; 71 (6): 64-67
37. Volpe M, Savoia C, De Paolis P et al. The renin-angiotensin system as a risk factor and therapeutic target for cardiovascular and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 [Suppl 3]: S173-S178
38. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in the cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98 (1): 121-128
39. Stier CT, Chander RM, Rocha R et al. Aldosterone as a mediator in cardiovascular injury. *Cardiol Rev* 2002; 10 (2): 97-107
40. Rossi G, Boscaro M, Ronconi V, Funder JW. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16 (3): 104-107
41. Shichiri M, Hirata Y, Ando K et al. Plasma endothelin levels in hypertension and chronic renal failure. *Hypertension* 1990; 15 (5): 493-496
42. Liakopoulos V, Wurth P, Mertens PR et al. Endothelin-1 plasma levels in hemodialysis treatment – the influence of type 2 diabetes. *Ren Fail* 2005; 27 (5): 515-522
43. Monacsi D, Maqyar J, Tamas B, Nanasi PP. Effect of endothelins on cardiac and vascular cells: new therapeutic target for the future? *Curr Vasc Pharmacol* 2004; 2 (1): 53-63
44. Van der Harst P, Smilde TD, Buikema H et al. Vascular function and mild renal impairment in stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26 (2): 379-384
45. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance. *Vasc Med* 2005; 10 [Suppl 1]: S73-S81
46. Kielstein JT, Boger JH, Bode-Boger SM et al. Marked increase of asymmetrical dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (1): 170-176
47. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R et al. Asymmetrical dimethylarginine, C-reactive protein and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (2): 490-496
48. Nanayakkara PW, Teerlink T, Stehouwer CD et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM) concentration in patients with mild to moderate renal failure. *Kidney Int* 2005; 68 (5): 2230-2236
49. Zoccali C, Mallamaci F, Maas R et al. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodelling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62 (1): 339-345
50. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F et al. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358 (9299): 2113-2117
51. Jakubowski H. Pathophysiological consequences of homocysteine excess. *J Nutr* 2006; [Suppl 6]: S1741-S1749
52. Dayal S, Lentz SR. ADMA and hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2005; 10 [Suppl 1]: S27-S33
53. Garibotto G, Sofia A, Valli A et al. Causes of hyperhomocysteinemia in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2006; 21 (1): 3-7
54. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев ПВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9 (2): 48-52
55. Menon V, Sarnac MJ, Greene T et al. Relationship between homocysteine and mortality in chronic kidney disease. *Circulation* 2006; 113 (12): 1572-1577
56. Bucciatti G, Baragetti I, Bamonti F et al. Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol* 2004; 17 (3): 405-410
57. Anan F, Takahashi N, Shimomura T et al. Hyperhomocysteinemia is a significant risk factor to silent cerebral infarction in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Metabolism* 2006; 55 (5): 656-661
58. Abdel-Raheem MM, Hebert B, Potti A et al. Hyperhomocysteinemia and risk of thromboembolic phenomenon in patients with chronic renal disease. *Thromb Res* 2002; 105 (4): 299-302
59. Astor BC, Muntner P, Levin A et al. Association of kidney function with anemia. *Arch Intern Med* 2002; 162 (12): 1401-1408

60. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK et al. The prevalence of anaemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (9): 1501-1510
61. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT et al. Effect of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (6): 1803-1810
62. Astor BC, Coresh J, Heiss G et al. Kidney function and anemia as risk factor for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2006; 151(2): 492-500
63. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (1): 53-61
64. Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia, hospitalization and mortality in patients receiving peritoneal dialysis in the United States. *Kidney Int* 2004; 65 (5): 1864-1869
65. Solomon SD, Rice MM, Jablonski K et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation* 2006; 114 (1): 26-31
66. Nakamura T, Kanno Y, Takenaka T et al. Angiotensin receptor blockers reduces the risk of congestive heart failure in elderly hypertensive patients with renal insufficiency. *Hypertens Res* 2005; 28 (5): 415-423
67. Takanashi A, Takase H, Toriyama T et al. Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis – a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (9): 2507-2512
68. Abbot KC, Trespalacios FC, Agodoa CY et al. β -Blocker use in long-term dialysis patients. *Arch Intern Med* 2004; 164 (22): 2465-2471
69. Nakayama M, Ishii A, Takeuchi F, Nakano H. Efficacy of additional low-dose carvedilol in maintenance hemodialysis patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *J Cardiol* 2006; 47 (6): 285-291
70. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (7): 2006-2016
71. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Group. K/DOQI guidelines for management of dyslipidemias in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 [Suppl]: S1-S91
72. Wanner C, Krane V, Mars W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353 (3): 238-248

Поступила в редакцию 06.06.2006 г.

Принята в печать 10.09.2006 г.