

## Некоторые аспекты состояния сердечно-сосудистой системы у больных с хронической болезнью почек

Назаров А.В. - д.м.н., профессор, заведующий Центром Болезней почек и Диализа ГКБ № 40, г. Екатеринбург; Жданова Т. В. - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург; Зуева Т. В. - ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

### Some aspects of the condition of the cardiovascular system in patients with chronic disease bud

Zueva T.V., Zhdanova T. V., Nazarov A. V.

#### Резюме

Данная работа посвящена сравнительной оценке клинко-гемодинамической эффективности фиксированного комбинированного препарата «Экватор» с препаратами лизиноприл и амлодипин у женщин с гипертонической болезнью, ассоциированной с послеоперационным гипотиреозом. Монотерапия лизиноприлом либо амлодипином и комбинированная терапия препаратом «Экватор» показали одинаковый антигипертензивный эффект. На фоне лечения лизиноприлом отмечалось уменьшение массы миокарда левого желудочка через 12 месяцев наблюдения. Монотерапия амлодипином способствовала улучшению диастолической функции левого желудочка и снижению общего периферического сосудистого сопротивления через 12 месяцев лечения. На фоне комбинированной терапии препаратом «Экватор» уменьшение массы миокарда и улучшение диастолической функции левого желудочка было достигнуто уже через 6 месяцев терапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, послеоперационный гипотиреоз, «Экватор»

#### Summary

The given work is devoted a comparative estimation of clinico-haemodynamic efficiency of the fixed combined preparation "Equator" with preparations lisinopril and amlodipine at women with the hypertensive illness associated with a postoperative hypothyroidism. Monotherapy lisinopril or amlodipine and the combined therapy by a preparation "Equator" have shown identical antihypertensive effect. Against treatment lisinopril reduction of weight of a myocardium of the left ventricle in 12 months of supervision was marked. Monotherapy amlodipine promoted improvement of diastolic function of the left ventricle and decrease in the general peripheral vascular resistance in 12 months of treatment. Against the combined therapy by a preparation "Equator" reduction of weight of a myocardium and improvement of diastolic function of the left ventricle have been reached in 6 months of therapy.

**Key words:** arterial hypertension, postoperative hypothyroidism, "Equator"

#### Введение

Состояние сердечно-сосудистой системы существенно влияет на прогноз и зачастую определяет исход заболевания у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [1]. Патология кардио-васкулярной системы наряду с нарушениями мозгового кровообращения и инфекционными осложнениями является наиболее распространенной причиной смерти больных с ХПН, находящихся на программном гемодиализе (ГД) [80,106]. До 30% неотложных госпитализаций больных с ХПН происходит в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями.

Риск сердечно-сосудистых событий у больных с ХПН в 3,5-50 раз выше, чем в общей популяции, а кардиальная летальность в 5-20 раз превышает общепопуляционный уровень [1,65,79]. У пациентов с ХПН, получающих терапию диализом, кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) развиваются в среднем в 20-35 раз чаще по сравнению с общей популяцией, а кардиальная смертность колеблется от 40 до 50%. [26,62,77]. Главными факторами развития такой высокой летальности являются: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, желудочковые аритмии, артериальная гипертензия [15,21,38,73]. Ведущее место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у этой категории больных занимают: внезапная кардиальная смерть (12-27%), острый инфаркт миокарда (7-15%), аритмии и застойная сердечная недостаточность (3-5%) [12,13,106]. К факторам риска острых сосудистых катастроф у больных на ГД относят курение, увеличение веса, артериальную гипертен-

---

Ответственный за ведение переписки -  
Зуева Татьяна Владимировна,  
620219 г. Екатеринбург, ул.Репина, 3.  
Тел. 8-902-87-54-735.

зию, гипертрофию левого желудочка сердца, гиперлипидемию [48].

Традиционные факторы риска КВЗ присутствуют и у больных с ХПН [43]. К некорректируемым общепопуляционным факторам развития кардиоваскулярных заболеваний, в том числе и у больных с ХПН относят: пол, возраст, наследственная предрасположенность [43,77,81,98]. К корректируемым независимым факторам риска кардиоваскулярных заболеваний относят гипертриглицеридемию, повышение уровня липопротеинов низкой плотности, гиперхолестеринемию, особенно у больных с выраженным нефротическим синдромом, оксидативный стресс, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет, гиподинамию, курение [43,81]. Кроме общепопуляционных факторов в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХПН играют роль механизмы, непосредственно обусловленные почечной недостаточностью [9]. Роль факторов, связанных с ХПН, в развитии сердечно-сосудистых нарушений определить сложно, поскольку многие пациенты еще до формирования почечной недостаточности имеют различную сердечно-сосудистую патологию и/или факторы риска её развития [77,98]. К специфическим для ХПН метаболическим и гемодинамическим факторам риска развития кардиоваскулярных заболеваний относят: протеинурию, гипоальбуминемию, малобелковую диету, электролитный дисбаланс, повышенный внутриклеточный объем, анемию, уремические токсины, гиперурекемию, гиперфосфатемию, высокие уровни гомоцистеина и фибриногена [26,101]. В настоящее время уремию рассматривают как васкулопатическое состояние: напряжение капилляров, повреждение мелких сосудов относят к сосудистым факторам риска ИБС при ХПН [9,26,35]. Основными сердечно-сосудистыми факторами риска у больных с ХПН в додиализный период являются: гипоальбуминемия, артериальная гипертензия и анемия [26,76].

Артериальная гипертензия (АГ) обнаруживается у больных с ХПН консервативной стадии в 60-70% случаев, в терминальной стадии – у 90% больных [8]. У больных с терминальной ХПН, находящихся на программном ГД АГ наблюдается у 50 – 60% , у больных с терминальной ХПН, получающих перитонеальный диализ (ПД) у 30% [60, 66]. Гипертензия является наиболее значимым фактором риска смерти пациентов, получающих терапию диализом [24]. В 95% случаев гипертензия объем-натрийзависимая (гиперволемическая). В 5% случаев гипертензия при ХПН носит злокачественный характер, что связано с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [20].

Актуальной проблемой является большая распространенность, раннее развитие и прогрессирование атеросклероза у пациентов с ХПН по сравнению со здоровыми лицами [24,104]. В развитии атеросклероза имеют значение: нарушение обмена липидов, возникновение дисфункции эндотелия, курение и другие. В последнее время установлено, что процессы атеросклероза и воспаления идут параллельно. Воспаление неспецифично, оно развивается не только на присутствие в организме инфек-

ционных агентов (*Chlamidia pneumoniae*, вирусы герпеса, цитомегаловирусы и др.), но и на различные токсины: денатурированный белок, продукты гибели клеток и др. [23]. Связывают развитие атеросклероза у больных с ХПН с усилением процессов перекисного окисления липидов [85], с низким уровнем антиоксидантов, увеличением провоспалительных цитокинов [93], повышением уровня гомоцистеина; избытком кальция, образующегося при лечении гиперфосфатэмии препаратами кальция [36], снижение выведения ингибитора синтеза оксида азота [32]. У больных на ГД, на развитие атеросклероза влияют адекватность диализа, биосовместимость мембран [47,51], а также плохое качество диализных растворов и воспаление в области фистулы [35,40].

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖС) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) наиболее частые проявления КВЗ. ГЛЖС выявляется в 70-95% случаев (у трех из четырех больных с ХПН) к началу диализа, в то время как в общей популяции частота ГЛЖС составляет 17-20% [76,98]. ГЛЖС это фактор риска развития застойной сердечной недостаточности, ИБС и сердечно-сосудистых осложнений. При ХПН ГЛЖС неблагоприятный фактор развития нарушений коронарного кровотока, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка и повышения активности эктопических очагов [8]. Зависимость степени ГЛЖС и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) представлена в исследованиях Levin A. и соавт. [76, 90]. Так при СКФ более 50 мл/мин ГЛЖС наблюдалась у 27% больных, при СКФ от 25 до 50 мл/мин – у 31%, и ниже, чем 25 мл/мин – у 45%. Через 1 год наблюдения у 25% больных с ХПН, имеющих ГЛЖС индекс массы левого желудочка увеличился более, чем на 20%. У больных на ГД ГЛЖС наблюдается у 45 - 76% и у больных на ПД у 52 – 82% [64]. У больных с хронической болезнью почек (ХБП), особенно женщин, наличие ГЛЖС является прогностически неблагоприятным в плане развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6]. При далеко зашедшей ГЛЖС риск развития инфаркта миокарда увеличивается в 3-6 раз, риск развития острой левожелудочковой недостаточности и тяжелых нарушений ритма – в 4 раза, летальность возрастает в 4 раза [19]. Описано, что смертность мужчин старше 45 лет с ГЛЖС почти в 2 раза выше, чем у мужчин этого же возраста без ГЛЖС [68].

Развитие ГЛЖС при ХПН связывают с влиянием гемодинамических и нейрогуморальных факторов. Гемодинамические: перегрузка давлением вследствие АГ и перегрузка объемом вследствие анемии, артериовенозной фистулы и увеличения объема циркулирующей крови. Нейрогуморальные факторы: активация ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, вторичный гиперпаратиреоз. Нарастание частоты ГЛЖС по мере снижения функции почек исследователи связывают с анемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией, а также с хроническим системным воспалением (ХСВ), развивающимся на преддиализной стадии ХПН. Установлена связь показателя неспецифического воспаления С-реактивного белка с индексом массы миокарда левого

желудочка (ИММЛЖ) [2]. Определена взаимосвязь между увеличением объема циркулирующей крови и массой миокарда левого желудочка сердца [78]. Степень ГЛЖС может уменьшиться, масса миокарда и дилатация левого желудочка снизится при проведении адекватной коррекции гиперволемии. Анемия является фактором, влияющим на ГЛЖС у больных ХПН [29,25]. Снижение вязкости крови и общего периферического сопротивления при анемии приводит к увеличению ударного объема и повышению ЧСС, возникает перегрузка левого желудочка объемом, а затем развивается его дилатация и гипертрофия. Имеются исследования, подтверждающие, что назначение рекомбинантного эритропоэтина приводит к снижению степени выраженности ГЛЖС [55,94]. Имеются рекомендации к назначению эритропоэтина у больных с терминальной ХПН [18]. ГЛЖС может развиваться вследствие артериовенозного шунта или артериовенозной фистулы, поскольку в области артериовенозной фистулы периферическое сопротивление достаточно низкое, длительность системной циркуляции уменьшается, а венозный возврат крови, ударный объем и ЧСС увеличиваются, что приводит к перегрузке левого желудочка сердца [8]. Обратное развитие ГЛЖС возможно при хирургической коррекции артериовенозной фистулы [4].

При ГЛЖС развиваются структурные изменения в миокарде. Процессы синтеза РНК, белков, дифференцировки ДНК происходят значительно быстрее. Образуются новые саркомеры, митохондрии, модифицируются ионные потоки [42]. Это приводит к увеличению размеров кардиомиоцитов, а не к увеличению их количества. При ГЛЖС перестраивается коронарная циркуляция, гладкомышечные клетки сосудистой стенки гипертрофируются, происходит пролиферация эндотелиальных клеток, накопление коллагена в *media* и *adventitia*, пролиферация микроциркуляторного русла, нарушение ответа сосудов на вазоактивные факторы [42, 102]. Снижение оксигенации миокарда при ГЛЖС связано с тем, что при увеличении размеров кардиомиоцитов, происходит увеличение расстояния между миоцитами и кровоснабжающими их сосудами.

Как правило, ГЛЖС у больных с ХПН развивается на фоне повышенного АД [25]. В результате увеличение нагрузки на миокард приводит к утолщению стенки левого желудочка. Возникает концентрическая модель ГЛЖС. В результате хронической перегрузки объемом жидкости у больных с ХПН может развиваться эксцентрическая (дилатационная) ГЛЖС, при этом АД может быть и нормальным. Элементы и концентрической и эксцентрической моделей ГЛЖС могут присутствовать у одного и того же больного. Среди больных, получающих заместительную терапию ГД, у 74% ГЛЖС была представлена преимущественно концентрической моделью, а у остальных 26% - преимущественно эксцентрической [78]. При концентрической модели ГЛЖС наблюдается повышение общего периферического сопротивления сосудов и малоизмененный сердечный выброс, а при эксцентрической модели происходит увеличение сердечного выброса при нормальном или умеренно повышенном общем пери-

ферическом сопротивлении сосудов [8,95].

При ГЛЖС, возникающей вследствие гемодинамической перегрузки, поддерживается нормальный сердечный выброс, сохраняется паристальное натяжение стенок левого желудочка. Даже некоторое увеличение систолической функции левого желудочка происходит в начальных стадиях ГЛЖС. Однако, ГЛЖС при ХПН может быть неадекватной, поскольку при относительная толщина стенки левого желудочка становится недостаточной для уровня систолического давления в левом желудочке. При этом развиваются уже более глубокие нарушения – систолическая и диастолическая дисфункции миокарда, электрическая активность сердца, нарушается коронарная гемодинамика. Нарушения систолической функции левого желудочка сердца у больных с ХПН встречаются достаточно часто – от 32 до 62% и, как правило, предшествует или сочетается с диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ). Согласно крупному исследованию CREATE, проведенному в 100 нефрологических центрах Европы, Азии и Латинской Америки ДДЛЖ наблюдается у половины больных в додиализную стадию ХПН [30]. Между массой миокарда и диастолической дисфункцией выявлена положительная корреляционная зависимость [78]. Дилатация полости левого желудочка, миокардиальный фиброз, кальцификация, субэндокардиальная ишемия, нарушения проведения импульсов, нарушение баланса кальция – факторы, влияющие на развитие диастолической дисфункции левого желудочка [7,63]. Диастолическая дисфункция достаточно часто обусловлена наличием АГ, ИБС и ГЛЖС [75,100]. ДДЛЖ зависит от активного расслабления и пассивных диастолических свойств желудочка, которые, в свою очередь, зависят от толщины миокарда, степени его фиброзирования, состояния перикарда. В результате желудочек может стать жестким, что еще больше ведет к снижению его растяжимости. Описано, что проведение ГД приводит к нарушению диастолической функции миокарда при длительном сохранении его систолической функции [57].

Диастолическая дисфункция может способствовать развитию сердечной недостаточности. Хроническая сердечная недостаточность, имеющаяся у больных в начале заместительной терапии, увеличивает риск смерти на 93% независимо от других причин [49]. В патогенезе развития сердечной недостаточности имеют значение эндотелин-1, процессы воспаления, СРП и провоспалительные цитокины (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) [41,86,99,103]. ФНО- $\alpha$  в эксперименте на крысах вызывает зависимую от времени депрессию функции левого желудочка [89]. Введение ФНО- $\alpha$  вызывало снижение на 15-20% фракции выброса и отсутствие динамики пульса и АД. Данный медиатор воспаления активирует экспрессию матричных металлопротеиназ, которые вызывают деградацию внеклеточных матричных белков [54]. Было показано, что при сердечной недостаточности кардиомиоциты могут синтезировать ФНО- $\alpha$ , в то время как без наличия сердечной недостаточности ФНО- $\alpha$  они не продуцируют [108]. В эксперименте на крысах было показано, что ИЛ-1 вызывает гипертрофию кардиомиоцитов [70]. Повы-

шенная концентрация ИЛ-6 вызывает гипертрофию кардиомиоцитов и отрицательный инотропный эффект [84].

У 41-55% больных с ХПН к моменту начала диализа диагностируется ИБС, а в процессе терапии диализом формируется ещё у 12% больных [26]. Факторами риска развития ИБС у больных с ХПН являются: концентрическая ГЛЖС и расширение левого желудочка, систолическая его дисфункция. Гипертония, гипоальбуминемия являются потенциально обратимыми факторами риска развития ИБС у диализных пациентов [96].

По мере прогрессирования ХПН возрастает функциональная неоднородность миокарда за счет упрощения структуры стенок сердца. Ремоделирование миокарда при ХПН также может проявляться снижением неоднородности структуры левого желудочка сердца [16]. По данным исследований внутрисердечной гемодинамики у больных ХПН, получающих ГД, установлено следующее. До ГД встречается рестриктивный тип наполнения со значимыми внутрисердечными гемодинамическими нарушениями, сопровождающий застойную хроническую сердечную недостаточность. После ГД, систолическая и диастолическая функция левого желудочка улучшаются, т.к. снижаются преднагрузка и постнагрузка. У больных с ХПН наиболее часто встречаемый вариант - концентрическое ремоделирование миокарда [11]. Частота, распространенность и динамика ремоделирования миокарда различна и зависит не только от степени нарушения функции почек, популяции, но и вида заместительной почечной терапии. Трудность диагностики поражения миокарда у больных на додиализной стадии ХБП, на ГД и ПД связана с отсутствием линейных связей между ремоделированием миокарда с одной стороны и АГ, фосфорно-кальциевыми нарушениями, анемией, хроническим системным воспалением, состоянием водного баланса с другой. Это требует дальнейших исследований [10]. Доплерэхокардиография с разграничением нормального и псевдонормального типов трансмитрального кровотока рассматривается как обязательный метод исследования у больных с ХБП, в том числе на ГД. Это объясняется трудностью диагностики ХСН и сохранностью систолической функции у большинства больных этой категории [5,27,28]. В многочисленных исследованиях показана связь синдрома хронического системного воспаления и оксидативного стресса с развитием атеросклероза, кардиоваскулярных заболеваний, сердечно-сосудистой смертностью [17,26, 35,81,110]. Некоторые исследования показывают, что начало терапии ГД у больных ХПН значимо не влияет на показатели хронического системного воспаления (СРБ, ИЛ-6) и оксидативного стресса [92]. Известна взаимосвязь высокого уровня СРБ и сердечно-сосудистых осложнений у больных ХПН, получающих лечение ПД [87]. До сих пор спорным остается вопрос об участии СРП в процессах атеросклероза. Имеется достаточное количество работ, в которых показана связь между развитием атеросклероза, высокой кардиоваскулярной смертностью и СРП [50,61,74]. Однако, остается неясным, является ли СРП маркером воспаления или участником воспалительных процессов. Известно, что про-

воспалительные цитокины играют важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии [34]. Имеются данные, что у больных на ГД ИЛ-6 – более сильный прогностический фактор смертности от сердечно-сосудистых осложнений, чем СРП [71]. Несмотря на одинаково высокий уровень оксидативного стресса, у больных ХПН на ГД большая степень выраженности хронического системного воспаления, что подтверждается более высоким содержанием СРБ, по сравнению с больными на ПД [97]. В настоящее время известны и активно изучаются причины хронического системного воспаления, сопровождающего всех больных терминальной ХПН, получающих лечение ГД, независимо от нозологии. Установлена связь воспаления и "уремической недостаточности питания" (malnutrition). Так высокий уровень маркеров воспаления сопровождает более тяжелую белково-энергетическую недостаточность. Однако результаты исследования роли воспаления, в том числе провоспалительных цитокинов в развитии malnutrition противоречивы [31]. Большинство параметров воспаления у пациентов с и без MIA-синдрома (malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome) статистически значимо не отличаются. Поэтому нельзя однозначно говорить о том что, наличие MIA-синдрома определяет выраженность хронического системного воспаления. Возможно, это определяет только некоторые специфические признаки MIA-синдрома [22]. Для получения доказательств требуются дальнейшие научные исследования.

В литературе имеются работы, указывающие на взаимосвязь между дисфункцией эндотелия и кардиоваскулярными осложнениями у больных с ИБС [91]. Эндотелиальная дисфункция может рассматриваться как ранний признак атеросклероза, и ее своевременное предотвращение приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако на сегодняшний день ее определение редко используется в клинической практике, а диагностика не осуществляется в должной мере, поэтому вопросы своевременной профилактики и лечения запаздывают, и усугубляется степень развития атеросклероза, приводя к сердечно-сосудистым осложнениям. У больных с ХПН взаимосвязь между поражением сердца и дисфункцией эндотелия показана лишь в единичных статьях [109]. При сердечной недостаточности уменьшение синтеза оксида азота связано с уменьшением транспорта L-аргинина эндотелиальными клетками, наблюдается повышение уровня эндогенного ингибитора синтазы оксида азота, которому способствуют процессы перекисного окисления ЛПНП [37].

К факторам риска развития эндотелиальной дисфункции относят: воспаление, АГ, гиперхолестеринэмию, курение, резистентность к инсулину, диабет, наследственная отягощенность, возраст, ожирение и стресс [33,56,107]. В работе D.Celettermajer показано, что дилатация плечевой артерии в ответ на увеличение кровотока остается относительно стабильной у мужчин до 40 лет, затем снижается приблизительно на 0,21% в год, у женщин после 50 лет - на 0,49% в год [33]. Имеются данные, что у женщин вазодилатация выше, чем у мужчин

[105]. У женщин на процент увеличения вазодилатации также влияют различные периоды менструального цикла [82]. Однако по данным других авторов эндотелий-независимый ответ одинаков во все фазы цикла и не отличается от такового у мужчин [83].

Под воздействием курения подавляется выработка оксида азота, снижается антисклеротическая защита, повышается способность тромбоцитов к агрегации, изменяется эндотелий-зависимая регуляция тонуса артерий [53,88]. Установлена зависимость степени выраженности дисфункции эндотелия от количества сигарет, выкуриваемых в день, длительности и времени пассивного курения [88]. Курение способно модифицировать уже измененную эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса у пациентов с повышенным уровнем холестерина за счет окисленных ЛПНП [45].

Дислипидемия является фактором развития дисфункции эндотелия. В некоторых работах показано, что у больных с повышенным уровнем холестерина в крови значительно снижена способность к вазодилатации [69]. Дисфункция эндотелия возникает при наличии и персистенции инфекции в организме воспалительного ответа. Так например, что *Chlamidia pneumoniae* приводит к развитию дисфункции через нарушение функций оксида азота, что в дальнейшем может привести к атеросклерозу [59]. СРП является независимым фактором развития эндотелиальной дисфункции [58]. Повышенное количество адгезивных молекул определяется у больных с дисфункцией эндотелия [67].

В настоящее время в качестве интегрального маркера неблагоприятного кардиального прогноза и снижения функции почек рассматривается альбуминурия. Даже незначительная альбуминурия характеризует дисфункцию эндотелия, а значит и поражение органов-мишеней (миокард, сосудистая стенка, почка). Таким образом, уменьшение альбуминурии является важной терапевтической задачей по снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у больных с ХПН [14,46].

Известно, что гипоальбуминемия у больных с ХПН

это метаболический фактор риска развития КВЗ [26, 101]. Гипоальбуминемия при ХПН связывают с хроническим системным воспалением и недостаточным потреблением белка (malnutrition). В исследовании [72] устанавливалась роль остро-фазовых белков и malnutrition в развитии гипоальбуминемии. Для оценки нутриционного статуса у больных ХПН использовался метод определения нормализованного белкового катаболического показателя (nPCR). Показано, что снижение альбумина крови сопровождается активацией остро-фазового воспалительного ответа, но не с изменениями nPCR. Таким образом, у пациентов, получающих адекватный ГД, воспаление и, в меньшей степени, malnutrition определяют нарастание гипоальбуминемии [72]. В настоящее время изучается роль гиперомоцистеинемии у больных ХПН в развитии сердечно-сосудистых событий и определяется необходимость её коррекции [39]. В другом крупномасштабном исследовании показано, что сердечные тропонины, специфические маркеры миокардиального повреждения, отражают неблагоприятный прогноз при остром коронарном синдроме в общей популяции. У пациентов с ХБП повышенный уровень сердечных тропонинов вероятно определяет мультифакторное повреждение миокарда (ГЛЖ, ДДЛЖ). И повышение тропонина у этой категории больных при развитии острого коронарного синдрома не может определять прогноз. По этой проблеме требуются крупномасштабные исследования [52].

## Выводы

Таким образом, важным является своевременный учет и коррекция факторов риска кардиальных осложнений у больных с ХБП, в том числе получающих заместительную почечную терапию. Поскольку в ряде исследований установлена обратимость проявлений и стадии хронической сердечной недостаточности у больных на ГД, актуально использовать критерии поражения миокарда в оценке лечения ХБП [3,44]. Кроме того, наряду с этим требуется проведение известной кардиопротективной терапии [44].

## Литература:

1. Багрий А.Э. Сердечно-сосудистые нарушения при хронической почечной недостаточности. Тер арх. 1998; 11: 80-82.
2. Бадаева С.В., Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. и соавт. Структурно-функциональные изменения миокарда при прогрессирующей хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ. 2006; 3(8): 232-239.
3. Белов В.В., Ильичева В.В. Динамика показателей хронической сердечной недостаточности у больных хронической болезнью почек при почечно-заместительной терапии. Нефрология. 2006; 1(10): 35-39.
4. Енькина Т.Н., Лукичев Б.Г., Енькин А.А., Гринев К.М. Влияние шунтового кровотока по артериовенозной фистуле на развитие сердечной недостаточности у больных с хронической почечной недостаточностью, скорректированной программным гемодиализом. Нефрология. 2000; 1(4): 48 - 53.
5. Волков М.М., Смирнов А.В., Дегтерева О.А., Шевякова Е.В. Дисфункции миокарда, оцениваемые методом тканевой доплерографии и фосфорно-кальциевый баланс у пациентов на хроническом гемодиализе. Нефрология. 2008; 3(12): 18-23.
6. Гендлин Г.Е., Шило В.Ю., Томилина Н.А. и соавт. Гипертрофия миокарда левого желудочка и ее прогностическое значение у больных ХБП. Клиническая нефрология. 2009; 1: 22-28.
7. Глотов М.И., Мазур Н.А. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с гипертонической болезнью. Кардиология. 1994; 2: 89 - 93.
8. Дадык А.И., Багрий А.Э. Гипертрофия левого желудочка сердца у больных с хронической почечной недостаточностью. Кардиология. 1998; 3: 76-82.
9. Кай-Уве Екард. Сердечно-сосудистые последствия почечной анемии и терапия эритропоэтином. Перевод с англ. Н.А. Томилиной, А.С. Бирюковой. Нефро-

- логия и диализ. 2000; 3(2): 181–187.
10. Короткий Д.В., Макеева Т.И., Заварицкая О.П., Земченков А.Ю. Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда на преддиализной стадии хронической болезни почек и при заместительной почечной терапии. *Нефрология и диализ*. 2008; 3(11): 251–256.
  11. Кочарян Л.Л., Галоян Э.А., Сисакян А.С., Петросян Т.Г. Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. *Нефрология и диализ*. 2005; 2(7): 149–152.
  12. Михеева Ю.С., Зуев А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Оценка риска смерти у больных, получавших терапию хроническим гемодиализом. *Нефрология*. 2001; 2: 54–57.
  13. Михеева Ю.С., Астраханцева С.С. Увеличение интервала Q—T как фактор риска аритмий у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология*. 2000; 4: 35–40.
  14. Мухин Н.А. Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений. *Клиническая нефрология*. 2009; 1: 5–10.
  15. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Диагностика и лечение болезней почек. 2-е издание, переработанное. - Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2002: 384.
  16. Найдич А.М., Честухина О.В., Кремлева Ю.В. и соавт. Гипертрофия левого желудочка, индуцированная хронической почечной недостаточностью, и структурно-функциональное ремоделирование. *Нефрология и диализ*. 2005; 1: 46–54.
  17. Насонов Е.Л., Паниюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология*. 2002; 7: 53–59.
  18. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. Руководство для врачей. М: ООО "Медицинское информационное агентство". 1999: 363.
  19. Николаев А.Ю., Козловская Л.В. Эритропоэтин: применение на ранней и диализной стадиях хронической почечной недостаточности. *Consilium medicum*. 2001; 7(3): 26–29.
  20. Оболенский С.В., Малахова М.Я., Ершов А.Л. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии. *Вестник хирургии*. 1991; 3: 95–100.
  21. Рывов С.И. Лечение хронической почечной недостаточности. Санкт – Петербург, 1997; вып. 2: 172.
  22. Соломатина Л.В., Журалева Ю.А., Гусев Е.Ю. Концепции MIA-синдрома и системного воспаления при терминальной почечной недостаточности. *Нефрология*. 2009; 4(13): 64–69.
  23. Титов В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления. Клиническая лабораторная диагностика. 2004; 5: 3–10.
  24. Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. Способ диагностики эндогенной интоксикации. *Лабораторное дело*. 1988; 9: 22–24.
  25. Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т. Распространенность и факторы риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка сердца у больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология*. 2003; 7(1): 258.
  26. Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т., Ким И.Г. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ*. 2003; 1(5): 15–21.
  27. Шутов А.М., Мардер Н.Я., Хамидулина Г.А. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ*. 2005; 2(7): 140–144.
  28. Шутов А.М., Мардер Н.Я., Хамидулина Г.А., Машина Т.В. Диагностика диастолической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология*. 2005; 4(9): 30–34.
  29. Шутов А.М., Кондратьева Н.И., Ивашкина Т.Н., Куликова Е.С. Влияние анемии на структуру левого желудочка у больных с додиализной стадией хронической почечной недостаточности. *Нефрология*. 2003; 7(1): 273.
  30. Шутов А.М. Диастолическая дисфункция у больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ*. 2002; 3(4): 195–199.
  31. Яковенко А.А., Яковлев В.Д., Асанина Ю.Ю., Кучер А.Г. Роль хронического воспаления в патогенезе "уремической недостаточности питания" у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология*. 2008; 1(13): 51–55.
  32. Vallance P., Leone A., Calver A., Collier J., Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992; 339: 572–575.
  33. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J., Georgakopoulos D., Robinson J.E. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1994; 24(2): 471–476.
  34. Amann K., Mall G., Ritz E. Myocardial interstitial fibrosis in uremia: is it relevant? *Nephrol. Dial. Transplant*. 1994; 9: 127–128.
  35. Amore A., Coppo R. Immunological basis of inflammation in dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002; 17(8): 16–24.
  36. Ganesh S.K., Stack A.G., Levin N.W., Hulbert-Shearon T., Port F.K. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2001; 12(10): 2131–2138.
  37. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Szuba A. et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998; 98(18): 1842–1847.
  38. Ritz E., Deppisch R., Stier E., Hansch G. Atherogenesis and cardiac death: are they related to dialysis procedure and biocompatibility? *Nephrol. Dial. Transplant*. 1994; 9, [Suppl. 2]: 165 – 172.
  39. Austen S.K., Coombs J.S., Fasset R.G. Homocysteine and cardiovascular disease in renal disease. *Nephrology*. 2003; 8, [Suppl. 6]: 285–295.
  40. Ayus J.C., Sheikh-Hamad D. Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1998; 9(7): 1314–1317.
  41. Seta Y., Shan K., Bozkurt B., Oral H., Mann D.L. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J. Card. Fail*. 1996; 2(3): 243–249.
  42. Cardiac remodelling in congestive heart failure. *Congestive heart failure. Pathophysiology, diagnosis and comprehensive approach to management*. New York – Budapest. 1994; 6: 83 – 94.
  43. Locatelli F., Bommer J., London G. M. et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001; 16(3): 459–466.
  44. Chow F.Yf., Polkinghorne K.R., Chadban S.J., Atkins R.C., Kerr P.G. Cardiovascular risk in dialysis patients: A comparison of risk factors and cardioprotective therapy between 1996 and 2001. *Nephrology*. 2003; 8, [Suppl. 4]: 177–183.
  45. Heitzer T., Yla-Herttuala S., Luoma J. et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation*. 1996; 93(7): 1346–1353.

46. 24. Cirillo M., Laurenzi M., Panarelli P., Mancini M., Zanchetti A., De Santo N.G. Relation of urinary albumin excretion to coronary heart disease and low renal function: Role of blood pressure. *Kidney International*. 2004; 65, [Suppl. 6.]: 2290-2297.
47. Memoli B., Minutolo R., Bisesti V. et al. Collaborative Study Group on SMC Membrane. Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39(2): 266-273.
48. Brown J.H., Hunt L.P., Vites N.P., Short C.D., Gokal R., Mallick N.P. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1994; 9(8): 1136-1142.
49. Harnett J.D., Foley R.N., Kent G.M., Barre P.E., Murray D., P.S. Parfrey Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int.* 1995; 47(3): 884-890.
50. Lagrand W.K., Visser C.A., Hack C.E., Niessen H.W., Nijmeijer R. C-reactive protein and cardiovascular disease: linked by complement? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15(10): 1709-1710.
51. Descamps-Latscha B., Witko-Sarsat V. Oxidative stress in chronic renal failure and hemodialysis. *Nephrologie.* 2003; 24(7): 377-379.
52. De Zoysa J.A.R. Cardiac troponins and renal disease. *Nephrology.* 2004; 9, [Suppl. 2.]: 83-88.
53. Kiowski W., Linder L., Stoschitzky K. et al. Diminished vascular response to inhibition of endothelium-derived nitric oxide and enhanced vasoconstriction to exogenously administered endothelin-1 in clinically healthy smokers. *Circulation.* 1994; 90(1): 27-34.
54. Dollery C.M., McEwan J.R., Henney A.M. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 1995; 77(5): 863-868.
55. Low I., Grutzmacher P., Bergmann M., Schoeppe W. Echocardiographic findings in patients on maintenance hemodialysis substituted with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol.* 1989; 31(1): 26-30.
56. Egashira K., Inou T., Hirooka Y. et al. Effects of age on endothelium-dependent vasodilation of resistance coronary artery by acetylcholine in humans. *Circulation.* 1993; 88(1): 77-81.
57. Chakko S., Gargis I., Contreras G., Perez G., Kessler K.M., Myerburg R.J. Effects of hemodialysis on left ventricular diastolic filling. *Cardiol.* 1997; 79(1): 106-108.
58. Fichtlscherer S., Rosenberger G., Walter D.H., Breuer S., Dimmeler S., Zeiher A.M. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000; 12(9): 1000-1006.
59. Liuba P., Karnani P., Pesonen E. et al. Endothelial dysfunction after repeated Chlamydia pneumoniae infection in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation.* 2000; 102(9): 1039-1044.
60. Rahman M., Dixit F., Donley V. et al. Factors associated with inadequate blood pressure control in hypertensive hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 498 - 506.
61. Fine A. Relevance of C-reactive protein levels in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 61(2): 615-620.
62. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 124: 424-427.
63. Fouad-Tarazi F.M. Ventricular diastolic function of the heart in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65(14): 85-88.
64. Harnett J.D., P.S. Parfrey The management of congestive heart failure in uremia patients. *Cardiac dysfunction in chronic uremia.* *Norvell.* 1992; 14: 221 -229.
65. Heinrich J., Balleisen L., Schulte H., Assmann G. Fibrinogen factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arteriosclerosis and Thrombosis.* 1994; 4: 54-59.
66. HCFA - 1995. 1995 Annual Report. ESRD core indicators project. Opportunities to improve care for adult in-center hemodialysis patients [Text]. Baltimore, MD, Health Care Financing Administration, DHHS, January 1996.
67. Brevetti G., Martone V.D., Cristofaro T.de, et al. High levels of adhesion molecules are associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with peripheral arterial disease. *Thromb. Haemost.* 2001; 85(1): 63-66.
68. Galderisi M., Benjamin E.J., Evans J.C. et al. Impact of heart rate and PR interval on Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in an elderly cohort (the Framingham Heart Study) *Am. J. Cardiol.* 1993; 72(15): 1183-1187.
69. Casino P.R., Kilcoyne C.M., Cannon R.O., Quyyumi A.A., Panza J.A. Impaired endothelium-dependent vascular relaxation in patients with hypercholesterolemia extends beyond the muscarinic receptor. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75(1): 40-44.
70. Thaik C.M., Calderone A., Takahashi N., Colucci W.S. Interleukin-1 beta modulates the growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes. *Clin. Invest.* 1995; 96(2): 1093-1099.
71. Panichi V., Maggiore U., Taccola D. et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19(5): 1154-1160.
72. Kaysen G.A., Dubin J.A., Muller H.G., Rosales L., Levin N.W., Mitch W.E. Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney International.* 2004; 65[Suppl. 4.]: 1408-1415.
73. Kes P., Basic-Jukic N., Brunetta B. Biological adequacy--what does it mean? *Acta. Med. Croatica.* 2004; 58(1): 1-4.
74. Koenig W., Wanner C. C-reactive protein and coronary artery disease--what is the link? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14(12): 2798-2800.
75. Wachtell K., Smith G., Gerdtts E. et al. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study). Losartan Intervention For Endpoint. *Am. J. Cardiol.* 2000; 85(4): 466-472.
76. Leven A., Thompson C. R., Etbier J. Left ventricular mass increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 125-134.
77. Levin A. The role of anaemia in the genesis of abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17(2): 207-210.
78. London J.M., Fabiani F. Left ventricular dysfunction in end-stage disease: echocardiographic insights. *Cardiac dysfunction in chronic uremia.* *Norvell.* 1992; 8: 117 - 137.
79. Locatelli F., Bommer J., London G. M. et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2001; 16, [Suppl. 3.]: 459-466.
80. Mailloux L.U., Belluci A.G., Wilkes B.M. et al. Mortality in dialysis patients: Analysis of the causes of death. *Am J Kidney Dis.* 1991; 18: 326-335.
81. Maisonneuve P., Agodja L., Gellert R. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: Results from an international comparative study. *Kidney Dis.* 2000; 35(1): 157-165.

82. Kawano H., Motoyama T, Kugiyama K. et al. Menstrual cyclic variation of endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery: possible role of estrogen and nitric. *Proc. Assoc. Am. Physicians*. 1996; 108(6): 473-480.
83. Hashimoto M., Akishita M., Eto M., et al. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation*. 1995; 92(12): 3431-3435.
84. Finkel M.S., Oddis C.V., Jacob T.D., Watkins S.C., Hattler B.G., Simmons R.L. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*. 1992; 257: 387-389.
85. Pawlak K., Naumnik B., Brzosko S., Pawlak D., Mysliwiec M. Oxidative stress - a link between endothelial injury, coagulation activation, and atherosclerosis in haemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 2004; 24(1): 154-161.
86. Pacher R., Stanek B., Hulsman M. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure [Text]/*J. Am. Coll. Cardiol.* - 1996. - N 27. - P. 633-641.
87. Park Ju.S., Kim S.B. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor and its therapeutic implications in end-stage renal disease patients. *Nephrology*. 2003; 8, [Suppl. 52]: 540-544.
88. Celermajer D.S., Adams M.R., Clarkson P. et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(3): 150-154.
89. Bozkurt B., Kribbs S.B., Clubb F.J. et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in. *Circulation*. 1998; 97(14): 1382-1391.
90. Levin A., Singer J., Thompson C.R., Ross H., Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27(3): 347-354.
91. Halcox J.P., Schenke W.H., Zalos G. et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002; 106(6): 653-658.
92. Pupim L.B., Himmelfarb J., Mcmonagle E., Shyr Yu., Alp Ikizler T. Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney International*. 2004; 65, [Suppl. 6]: 2371-2379.
93. Becker B.N., Himmelfarb J., Henrich W.L., Hakim R.M. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1997; 8(3): 475-486.
94. Silberberg J.S., Rahal D.P., Patton D.R., Sniderman A.D. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am. J. Cardiol.* 1989; 64(3): 222-224.
95. Rossi M.A., Carillo S.V. Cardiac hypertrophy due to pressure and volume overload: distinctly different biological phenomena? *Int. J. Cardiol.* 1991; 31(2): 133-141.
96. Sadler D.B., Brown J., H. Nurse Impact of hemodialysis on left and right ventricular Doppler diastolic filling indices. *Am. J. Med. Sci.* 1992; 304: 83-90.
97. Samouilidou E.C., Grapsa E.J., Kakavas I., Lagouranis A., Agrogiannis B. Oxidative stress markers and C-reactive protein in end-stage renal failure patients on dialysis // *International Urology and Nephrology*. 2003, 35, Vol. 35(Suppl. 3): 393-397.
98. Schunkert H., Hense Schunkert H.W. H. A heart price to pay for anaemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001; 16(3): 445-447.
99. Sato Y., Takatsu Y., Kataoka K. et al. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin. Cardiol.* 1999; 22(12): 811-813.
100. Smiseth O.A. Assessment of ventricular diastolic function. *Can. J. Cardiol.* 2001; 17(11): 1167-1176.
101. Stenvinkel P., Heimbürger O., Paulter F. Strong association between malnutrition, inflammation, and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney International*. 1999; 55, [Suppl. 5]: 1899-1911.
102. Strauer B.E. Left ventricular hypertrophy, myocardial blood flow and coronary flow reserve. *Cardiology*. 1992; 81(4,5): 274-282.
103. Hasper D., Hummel M., Kleber F.X., Reindl, I. Volk H.D. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur. Heart J.* 1998; 19(5): 761-765.
104. Roy L.F., Leeneh F.H., Parfrey P.S., Harnett J.D. Therapy of hypertension in end-stage renal disease. Cardiac dysfunction in chronic uremia. *Norwell*. 1994; 16: 247-266.
105. Uehata A., Lieberman E.N., Meredith I. Non-invasive assessment of flow-mediated vasodilatation in brahial arteries: diminished response in young males compared to fafemales. *Circulation*. 1992; 86, [Suppl. 1]: 620.
106. United States Renal Data System 1999 Data Report. *Am J Kidney Dis*. 1999; 34, [Suppl. 1]: 87-94 .
107. Cardillo C., Kilcoune C.M., Cannon R.O. Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilatator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients. *Hypertension*. 1997; 30: 57-63.
108. Yamada T., Matsumori A., Sasayama S. Therapeutic effect of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody on the murine model of viral myocarditis induced by encephalomyocarditis virus. *Circulation*. 1994; 89(2): 846-851.
109. Zolk O., Bühm M. The role of the cardiac endothelin system in heart failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 5: 758-760.
110. Wanner, C. Metzger T. C-reactive protein marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002; 17, [Suppl. 8]: 29-32.